(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-511819
(P2025-511819A)
(43)公表日　令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 237/34	*(2006.01)*	C07D	237/34	CSP　4C084
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	4C085
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/28	4C086
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P	25/14	

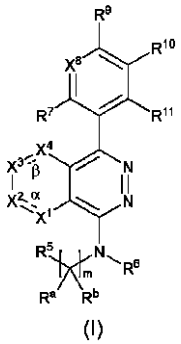
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全281頁）　最終頁に続く

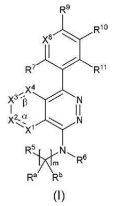
(21)出願番号　特願2024-559337(P2024-559337)
(86)(22)出願日　令和5年4月7日(2023.4.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月4日(2024.12.4)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/053561
(87)国際公開番号　WO2023/194964
(87)国際公開日　令和5年10月12日(2023.10.12)
(31)優先権主張番号　63/328,709
(32)優先日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(74)代理人　100136629
弁理士　鎌田 光宜
(74)代理人　100080791
弁理士　高島 一
(74)代理人　100125070
弁理士　土井 京子
(74)代理人　100121212
弁理士　田村 弥栄子
(74)代理人　100174296
弁理士　當麻 博文
(74)代理人　100137729
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＮＬＲＰ３阻害剤としての縮合ピリダジン誘導体

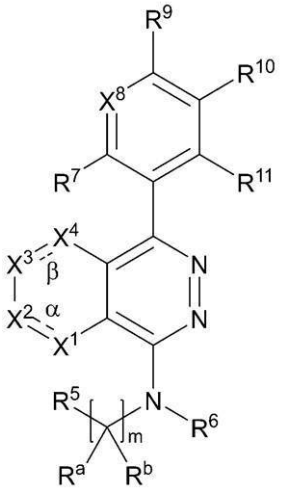
(57)【要約】
式（Ｉ）の化合物、及びその薬学的に許容される塩（式中、α、β、m、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}、R^a、R^b、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8は、本明細書において定義される）が開示される。本開示はまた、式（Ｉ）の化合物を調製するための材料及び方法、それらを含有する医薬組成物、ならびにＮＬＲＰ３に関連する疾患、障害、及び状態を処置するためのそれらの使用に関する。


(I)


(I)

【選択図】
なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式１の化合物、
【化１】



1

またはその薬学的に許容される塩（式中、
αは、単結合であり、βは、単結合であり、
X^1は、CH_2であり、
X^2は、Oであり、X^3は、CH_2であるか、または
X^2は、CH_2であり、X^3は、Oであり、
X^4は、CH_2であり、
mは、０、１、及び２から選択され、
R^a及びR^bは、各々、水素及びC_{1-4}アルキルから独立して選択されるか、またはR^a及びR^bは、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、C_{3-6}シクロアルキリデンを形成するが、但し、mが２であるならば、R^a及びR^bのうちの１つ以下は、R^a及びR^bが結合している炭素原子と一緒に、C_{3-6}シクロアルキリデンを形成し、
R^5は、以下から選択され：
（ａ）C_{3-8}シクロアルキル（以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換され：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
但し、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がOであり、X^8がCHであり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3またはOCF_3であるならば、R^5は、３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がOであり、X^8がCHであり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3またはOCF_3であるならば、R^5は、３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がOであり、X^8がCHで

あり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9が水素、CF_3、OCF_3またはシクロブチルであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9が水素、クロロ、CF_3、CHF_2、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_3またはシクロブチルであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がメチルであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がメチルであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であり、R^{10}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、２－シアノシクロヘキシルまたは２－アミノシクロヘキシルではなく、ならびに
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、２－シアノシクロヘキシルではない）、
（ｂ）C_{3-8}ヘテロシクリル（最大３個の炭素環原子が各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換され：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
ここで、前記C_{3-8}ヘテロシクリルは、１つの環ヘテロ原子のみを有し、前記環ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から選択され、
ｎは、０及び１から選択されるが；
但し、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、ピペリジン－３－イル又は１－メチルピペリジン－３－イルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3

であるならば、R^5は、ピペリジン－３－イル又は１－メチルピペリジン－３－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3、メチルまたはクロロであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、１－メチルピペリジン－３－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がメチルまたはクロロであるならば、R^5は、１－メチルピペリジン－３－イルではない）、
（ｃ）フェニル（ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されているが、但し、前記置換基のうちの少なくとも１つはヒドロキシである）、
R^6は、水素及びC_{1-4}アルキルから選択され、
X^8は、Ｎ及びCR^8から選択され、
R^7、R^8及びR^{11}は、各々、以下から独立して選択され：
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ、
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
R^9及びR^{10}は、各々、以下から独立して選択され：
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ、
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または
R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子を架橋するエタン－１，２－ジオキシ部分を形成する）。

【請求項２】
X^2がＯであり、X^3がCH_2である、請求項１に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項３】
ｍが０である、請求項１から２のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項４】
ｍが１または２である、請求項１から２のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項５】
R^a及びR^bが、各々、水素及びC_{1-4}アルキルから独立して選択される、請求項４に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項６】
R^5が、以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されているC_{3-8}シクロアルキルである、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。

【請求項７】

R^5が、各々以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されているシクロブチル、シクロヘキシル、及びビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルから選択されるシクロアルキルである、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。
【請求項８】
R^5が、最大３個の炭素環原子が以下から独立して選択される０～２個の置換基で各々独立して置換されているC_{3-8}ヘテロシクリルである、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））。
【請求項９】
R^5が、環ヘテロ原子が窒素であり、かつ最大３個の炭素環原子が以下から独立して選択される０～２個の置換基で各々独立して置換されているC_{3-8}ヘテロシクリルである、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、窒素環原子は、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。
【請求項１０】
R^5が、最大３個の炭素環原子が以下から独立して選択される０～２個の置換基で各々独立して置換されているピペリジン－３－イルから選択されるC_{3-8}ヘテロシクリルで

ある、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、前記ピペリジン－３－イルの窒素環原子は、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。
【請求項１１】
Ｒ^{5}が、最大３個の炭素環原子が以下から独立して選択される０～２個の置換基で各々独立して置換されているピペリジン－３－イルから選択されるＣ$_{3-8}$ヘテロシクリルである、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩：
（ｉ）ハロ及びオキソ、
（ｉｉ）アミノ（メチルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、フルオロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、前記ピペリジン－３－イルの窒素環原子は、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニル、メチルスルホニル（各々、フルオロから選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、非置換である）。
【請求項１２】
Ｒ^{5}が、最大３個の炭素環原子がハロ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルから独立して選択される０～２個の置換基で各々独立して置換されているピペリジン－３－イルから選択されるＣ$_{3-8}$ヘテロシクリルであり、前記ピペリジン－３－イルの窒素環原子が、非置換であるか、またはメチル、エチル、イソプロピル、及びＣ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$から選択される置換基で置換されている、請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
Ｒ^{5}が、前記Ｒ^{5}ヘテロシクリルの炭素環原子のうちの少なくとも１つが置換されているＣ$_{3-8}$ヘテロシクリルである、請求項８から１２のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
Ｒ^{5}が、前記Ｒ^{5}ヘテロシクリルの炭素環原子のうちの少なくとも１つがハロで置換されているＣ$_{3-8}$ヘテロシクリルである、請求項８から１２のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。
【請求項１５】

R^5が、前記R^5ヘテロシクリルの炭素環原子のうちの少なくとも１つがフルオロで置換されているC_{3-8}ヘテロシクリルである、請求項８から１２のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

R^5が、窒素環原子が存在する場合、非置換であるか、またはメチル、エチル、イソプロピル及びC_{3-5}シクロアルキル－（CH_2）$_n$から選択される置換基で置換されているC_{3-8}ヘテロシクリルである、請求項８から１５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

R^5が、窒素環原子が存在する場合、メチル、エチル、イソプロピル及びC_{3-5}シクロアルキル－（CH_2）$_n$から選択される置換基で置換されているC_{3-8}ヘテロシクリルである、請求項８から１５のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

R^5が、C_{3-8}ヘテロシクリルであり、ｎが、０である、請求項８から１７のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

R^5が、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基（ただし、前記置換基のうち少なくとも１つは、ヒドロキシである）で置換されているフェニルである、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

R^6が、水素及びメチルから選択される、請求項１から１９のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項２１】

R^6が、水素である、請求項１から１９のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項２２】

X^8が、CR^8である、請求項１から２１のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項２３】

R^8及びR^{11}が、ともに水素であり、R^7が、以下から選択される、請求項１から２２のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩：

（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；ならびに

（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。

【請求項２４】

R^9及びR^{10}が、各々、以下から独立して選択される、請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物または薬学的に許容される塩：

（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ、

（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、０～３個のフルオロで置換されている）；ならびに

（ｉｉｉ）C_{3-5}シクロアルキル（メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。

【請求項２５】

以下の化合物から選択される、請求項１に記載の化合物：

５－クロロ－２－（１－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール；

２－（１－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミ

ノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）－５－メチルフェノール；
２－（１－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール；
５－フルオロ－２－（１－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール；
１－（２－（ジフルオロメチル）－４－メチルフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン；
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン；
１－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン；
４－（２－（ジフルオロメチル）－４－メチルフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン；
４－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン；
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン；
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン；
４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン；
５－クロロ－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；
２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン；
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン；
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン；
１－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン；

（Ｒ）－５－メチル－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；
５－フルオロ－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；
２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール；
（Ｒ）－５－メトキシ－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；
（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン；
（Ｒ）－４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン；
（Ｒ）－５－クロロ－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；
（Ｒ）－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；
（Ｒ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール；
（Ｒ）－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン；
２－（４－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール；
２－（１－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）－５－メチルフェノール；
４－（（１－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール；
４－（（４－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール；
（Ｒ）－２－（４－（（１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール；
２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノール；
２－（４－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール；
２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノール；
２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メトキシフェノール；
５－シクロプロピル－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；

５－（ジフルオロメチル）－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール；及び
前述の化合物のいずれか１つの薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
医薬として使用するための、請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩と薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。
【請求項２８】
ＮＬＲＰ３に関連する疾患、障害、または状態の処置に使用するための、請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
ＮＬＲＰ３遺伝子におけるヘテロ接合性機能獲得変異に関連する疾患、障害または状態の処置に使用するための、請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）の処置に使用するための、請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、前記対象における疾患、障害、または状態を処置する方法であって、前記疾患、障害、または状態が、ＮＬＲＰ３に関連する、前記方法。
【請求項３２】
請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、前記対象における疾患、障害、または状態を処置する方法であって、前記疾患、障害、または状態が、ＮＬＲＰ３遺伝子におけるヘテロ接合性機能獲得変異に関連する、前記方法。
【請求項３３】
請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、前記対象における疾患、障害、または状態を処置する方法であって、前記疾患、障害、または状態が、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）である、前記方法。
【請求項３４】
前記クリオピリン関連周期性症候群が、新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ／ＣＩＮＣＡ）、マックル－ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、及び家族性寒冷自己炎症症候群（ＦＣＡＳ）から選択される、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、前記対象における神経変性疾患、障害、または状態を処置する方法。
【請求項３６】
請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、前記対象における疾患、障害、または状態を処置する方法であって、前記疾患、障害、または状態が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症及びプリオン病から選択される、前記方法。
【請求項３７】
請求項１から２５のいずれか１項に定義される化合物または薬学的に許容される塩と、少なくとも１種の追加の薬理学的に活性な薬剤とを含む、組み合わせ。

【請求項３８】
前記追加の薬理学的に活性な薬剤が、ベータセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤、ビタミンＥ、抗アミロイド抗体、抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、及び抗けいれん薬から選択される、請求項３７に記載の組み合わせ。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＮＬＲＰ３インフラマソームの阻害剤である、１－アミノ－４－アリールフタラジン、アザフタラジン、及びオキサフタラジン誘導体を含む、縮合ピリダジン誘導体、それらを含有する医薬組成物、ならびにパーキンソン病などの神経変性疾患ならびに中枢神経系（ＣＮＳ）の他の疾患、障害及び状態を含むＮＬＲＰ３に関連する疾患、障害、及び状態を処置するためのそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
世界の人口の１％超が、パーキンソン病（ＰＤ）、アルツハイマー病（ＡＤ）、ハンチントン病（ＨＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、及びプリオン病を含む神経変性疾患に罹患しており、これらは全て効果的な治療法がない。神経変性疾患の発生率は、今後数十年で倍増すると予想され、特に高齢化社会に影響を与える。Ｉ．Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ－Ｃｒｕｚ ａｎｄ Ｅ．Ｒｅｙｎａｕｄ，“Ｐｒｏｔｅａｓｏｍｅ Ｓｕｂｕｎｉｔｓ Ｉｎｖｏｌｖｅｄ ｉｎ Ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，”Ａｒｃｈ Ｍｅｄ Ｒｅｓ．５２（１）：１－１４（２０２１）を参照されたい。
【０００３】
神経変性疾患の病理学的特徴の１つは、オリゴマーまたはフィブリルへのある特定のタンパク質の凝集である。これらの立体構造の変化は、神経毒性をもたらし、炎症及び神経変性に導く。これらの疾患の臨床症状は不均一であるが、それらは多くの場合、共通の根本的なメカニズム及び病態生理を共有する。Ｂ．Ｎ． Ｄｕｇｇｅｒ ａｎｄ Ｄ．Ｗ．Ｄｉｃｋｓｏｎ，“Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ，”Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｅｒｓｐｅｃｔ Ｂｉｏｌ．９（７）：ａ０２８０３５（２０１７）を参照されたい。実際、病原体及び組織損傷に対する宿主防御の第一線である自然免疫系の全身活性化、ならびにその後の神経炎症は、これらの疾患の発症及び進行において重要な役割を果たす。Ｓ．Ａｍｏｒ，Ｆ．Ｐｕｅｎｔｅｓ，Ｄ．Ｂａｋｅｒ，ｅｔ ａｌ．，“Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｉｎ ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ，”Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １２９（２）：１５４－６９（２０１０）を参照されたい。神経炎症は、中枢神経系（ＣＮＳ）を標的とする外因性及び内因性の侵襲に対する生理学的反応であり、脳内の保護反応を表す。しかしながら、過剰な炎症反応は、ＣＮＳに有害である。Ｌ．Ｉ．Ｌａｂｚｉｎ，Ｍ．Ｔ．Ｈｅｎｅｋａ ａｎｄ Ｅ．Ｌａｔｚ，“Ｉｎｎａｔｅ Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ａｎｄ Ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ，”Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｍｅｄ ６９：４３７－４４９（２０１８）を参照されたい。
【０００４】
ＣＮＳの骨髄細胞であるミクログリアは、ＣＮＳにおける自然免疫反応中に主要な役割を果たす。それらは、宿主が病原体関連分子パターン（ＰＡＭＰＳ）及び宿主または環境由来の危険性関連分子パターン（ＤＡＭＰＳ）を認識することを可能にするパターン認識受容体（ＰＲＲ）を発現する。Ｒ．Ｍ．Ｒａｎｓｏｈｏｆｆ，Ｍ．Ａ．Ｂｒｏｗｎ，“Ｉｎｎａｔｅ ｉｍｍｕｎｉｔｙ ｉｎ ｔｈｅ ｃｅｎｔｒａｌ ｎｅｒｖｏｕｓ ｓｙｓｔｅｍ，”Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １２２（４）：１１６４－７１（２０１２）を参照されたい。ＰＲＲには、Ｔｏｌｌ様受容体、Ｃ型レクチン受容体、ＲＩＧ－１様受容体、及びヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン様受容体（ＮＬＲ）が含まれる。Ｐ．Ｂｒｏｚ ａｎｄ Ｖ．Ｍ．Ｄｉｘｉｔ，“Ｉｎｆｌａｍｍａｓｏｍｅｓ：ｍｅｃｈａｎ

ｉｓｍ ｏｆ ａｓｓｅｍｂｌｙ，ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ，”Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ １６（７）：４０７－２０（２０１６）を参照されたい。ＰＲＲの結合は、感染を排除し、損傷した組織を修復するための様々な炎症のシグナル伝達経路を活性化する。様々な神経変性疾患に見られる進行中の炎症は、危険信号の重要な自然免疫センサーであるインフラマソームによって維持され得る。いくつかの異なるインフラマソームが存在し、全てそのインフラマソームが含有するＰＲＲによって定義される。ＮＬＲファミリーのＰＲＲの中で、ＮＬＲ（ＮＬＲＰ１、ＮＬＲＰ３、ＮＬＲＣ４）ならびに他の２つのＰＲＲ（ピリン及びＡＩＭ２）は、インフラマソームを形成することが知られている。Ｄ．Ｚｈｅｎｇ，Ｔ．Ｌｉｗｉｎｓｋｉ ａｎｄ Ｅ．Ｅｌｉｎａｖ，“Ｉｎｆｌａｍｍａｓｏｍｅ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ａｎｄ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ：ｔｏｗａｒｄ ａ ｂｅｔｔｅｒ ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ ｏｆ ｃｏｍｐｌｅｘ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，”Ｃｅｌｌ Ｄｉｓｃｏｖ ６：３６（２０２０）を参照されたい。

【０００５】

ＮＬＲＰ３（ヌクレオチド結合ドメイン（ＮＯＤ）－、ロイシンリッチリピート含有ドメイン（ＬＲＲ）、及びピリンドメイン含有３）インフラマソームは、過去１０年間で強い関心の対象となっている。Ｎ．Ｋｅｌｌｅｙ，Ｄ．Ｊｅｌｔｅｍａ，Ｙ．Ｄｕａｎ，ｅｔ ａｌ．，“Ｔｈｅ ＮＬＲＰ３ Ｉｎｆｌａｍｍａｓｏｍｅ：Ａｎ Ｏｖｅｒｖｉｅｗ ｏｆ Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｏｆ Ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，”Ｉｎｔ Ｊ Ｍｏｌ Ｓｃｉ ２０（１３）：３３２８（２０１９）を参照されたい。ＮＬＲＰ３インフラマソームは、３つの主成分、すなわち、パターン認識受容体（ＰＲＲ）タンパク質（ＮＬＲＰ３）と、中心アダプタータンパク質として機能する、カスパーゼ活性化及び動員ドメイン（ＣＡＲＤ）を含有するアポトーシス関連スペック様タンパク質（ＡＳＣ）と、炎症性カスパーゼであるカスパーゼ－１とからなる。Ｋｅｌｌｅｙ ｅｔ ａｌ．（２０１９）を参照されたい。ＮＬＲＰ３は、３つのドメイン、すなわち、アミノ末端ピリンドメイン（ＰＹＤ）と、ＮＬＲＰ３の自己会合及びオリゴマー化に重要なＡＴＰアーゼ活性を有する中央ＮＡＣＨＴドメインと、カルボキシ末端ＬＬＲドメインとを含む。Ｂｒｏｚ ａｎｄ Ｄｉｘｉｔ（２０１６）を参照されたい。

【０００６】

ＮＬＲＰ３インフラマソームの活性化は、２ステップのプロセスを含む。第１の「プライミング」シグナルは、ＴＬＲを介したＰＡＭＰまたはＤＡＭＰの検出によって生成される。このプライミングシグナルは、ＮＬＲＰ３及びプロ－ＩＬ－１のＮＦ－κＢ依存性転写上方制御をもたらすが、ＮＬＲＰ３の翻訳後修飾も制御する。Ｊ．Ｙａｎｇ，Ｚ．Ｌｉｕ ａｎｄ Ｔ．Ｓ．Ｘｉａｏ，“Ｐｏｓｔ－ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｉｎｆｌａｍｍａｓｏｍｅｓ，”Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ １４（１）：６５－７９（２０１７）を参照されたい。この最初のトリガーに、２番目の「活性化」シグナル（β－アミロイド、α－シヌクレイン及び他のタンパク質性の侵襲、ＡＴＰ、結晶、核酸、毒素）が続き、これが様々なインフラマソーム成分の立体構造変化を誘発して、その後、単量体ＮＬＲＰ３のオリゴマー化を組み立て、核形成して、ＮＬＲＰ３インフラマソームの形成及び活性化をもたらす。Ａ．Ｌｕ，Ｖ．Ｇ Ｍａｇｕｐａｌｌｉ，Ｊ．Ｒｕａｎ，ｅｔ ａｌ．，“Ｕｎｉｆｉｅｄ ｐｏｌｙｍｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｍｅｃｈａｎｉｓｍ ｆｏｒ ｔｈｅ ａｓｓｅｍｂｌｙ ｏｆ ＡＳＣ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｉｎｆｌａｍｍａｓｏｍｅｓ，”Ｃｅｌｌ １５６（６）：１１９３－１２０６（２０１４）を参照されたい。この大きな多量体タンパク質は、プロインターロイキン（プロ－ＩＬ）－１８及びプロ－ＩＬ－１βを含むいくつかのタンパク質の、それらの成熟炎症性サイトカインであるＩＬ－１８及びＩＬ－１βへのカスパーゼ－１依存性タンパク質分解切断を介して作用する。Ｋｅｌｌｅｙ ｅｔ ａｌ．（２０１９）を参照されたい。カスパーゼ－１はまた、ガスダーミンＤ（ＧＳＤＭＤ）を切断し、これが細胞膜へのＧＳＤＭＤの挿入を促進して孔を形成し、炎症反応を助長する可溶性細胞内画分を放出するピロトーシスと呼ばれる特定の種類の細胞死を開始することができる。Ｓ．Ｌ．Ｆｉｎｋ

and B.T Cookson,“Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages,”Cell Microbiol 8(11):1812-25(2006)を参照されたい。

【0007】

この「古典的」NLRP3インフラマソーム活性化経路以外に、「非古典的」NLRP3活性化経路が文献に記載されている。非古典的経路は、サイトゾルLPSによるカスパーゼ-4/5(またはそのマウスオルソログであるカスパーゼ-11)の活性化、GSDMDの切断を介したピロトーシスの誘発、及び高移動度ボックス1タンパク質(HMGB1)の放出を伴い、IL-1βの産生をもたらす。M.Lamkanfi and V.M.Dixit,“Mechanisms and functions of inflammasomes,”Cell 157(5):1013-22(2014);F.Shi,Y.Yang,M.Kouadir M,et al.,“Inhibition of phagocytosis and lysosomal acidification suppresses neurotoxic prion peptide-induced NALP3 inflammasome activation in BV2 microglia,”J Neuroimmunol 260(1-2):121-5(2013)を参照されたい。両方の経路において、NLRP3インフラマソームの活性化は、神経炎症、神経損傷、及び細胞死に寄与する炎症性シグナル伝達カスケードを開始する炎症促進性サイトカインIL-1β及びIL-18の生物学的に活性な形の生成をもたらす。S.M Allan,P.J.Tyrrell and N.J.Rothwell,“Interleukin-1 and neuronal injury,”Nat Rev Immunol,5(8):629-40(2005);A.Alboni,D.Cervia,S.Sugama,et al.,“Interleukin 18 in the CNS,”J Neuroinflammation,7:9(2010)を参照されたい。

【0008】

NLRP3遺伝子におけるヘテロ接合性機能獲得変異は、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)と呼ばれる自己炎症状態の発症に関連している。L.M.Booshehri and H.M.Hoffman,“CAPS and NLRP3,”J Clin Immunol 39(3):277-286(2019)を参照されたい。これは、全身性、皮膚、筋骨格系及び中枢神経系の炎症を特徴とする稀な遺伝性自己炎症性障害であり、世界中で百万人中約1~3人が罹患していると推定されている。L.Cuisset,I.Jeru,B.Dumont,et al.,“Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene:epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France,”Ann Rheum Dis 70(3):495-9(2011);Erratum in:Ann Rheum Dis 71(7):1264(2012)を参照されたい。臨床医は、症状の重症度に基づいてCAPS障害を分類する。CAPSの最も重症の形態は、新生児期発症多臓器性炎症性疾患(NOMID/CINCA)として知られている。CAPSの中間の形態は、マックル-ウェルズ症候群(MWS)と呼ばれる。家族性寒冷自己炎症症候群(FCAS)は、低温によって引き起こされるCAPSのより軽度の形態である。Booshehri and Hoffman(2019)を参照されたい。現行の抗IL-1療法(アナキンラ、リロナセプト、カナキヌマブ)は、CAPSの処置において成功することが証明されているが、過去10年間の臨床経験は、一部のCAPS患者は、経時的に反応性が低下し、より高い、もしくはより頻繁な投与、または療法の切り替えを必要とすることを示している。R.Caorsi,L.Lepore,F.Zulian,et al.,“The

schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age,”Arthritis Res Ther 15(1):R33(2013);S.Urien,C.Bardin,B.Bader-Meunier,et al.,“Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes,”BMC Pharmacol Toxicol 14:40(2013)を参照されたい。

【0009】

NLRP3インフラマソーム経路を遮断するいくつかの小分子阻害剤が最近報告されている。これらには、プロトタイプNLRP3阻害剤MCC-950が含まれる。R.C.Coll,J.R.Hill,C.J.Day,et al.,“MCC950 directly targets the NLRP3 ATP-hydrolysis motif for inflammasome inhibition,”Nat Chem Biol 15(6):556-559(2019);R.C.Coll,A.A.Robertson,J.J.Chae,et al.,“A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases,”Nat Med 21(3):248-55(2015)を参照されたい。他のNLRP3阻害剤には、Bay 11-7082、CY-09、オリドニン、トラニラスト、INF-39、グリブリド及びJC-124が含まれる。W.Jiang,M.Li,F.He,et al.,“Inhibition of NLRP3 inflammasome attenuates spinal cord injury-induced lung injury in mice,”J Cell Physiol 234(5):6012-6022(2019)を参照されたい。MCC-950は、ヒト疾患の治療薬を開発するための実行可能な薬物標的としてNLRP3インフラマソームを実証するための薬理学的ツールとして、多くの研究で使用されている。S.E.Corcoran,R.Halai and M.A.Cooper,“Pharmacological Inhibition of the Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome with MCC950,”Pharmacol Rev 73(3):968-1000(2021)を参照されたい。

【0010】

NLRP3インフラマソーム経路の阻害剤は、パーキンソン病を含む神経変性疾患の処置、及びNLRP3遺伝子におけるヘテロ接合性機能獲得変異に関連するCAPS障害の処置に有用であることが期待される。

【発明の概要】

【0011】

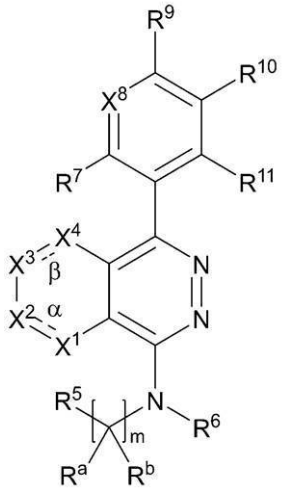
本発明は、1-アミノ-4-アリールフタラジン、アザフタラジン、及びオキサフタラジン誘導体を含む縮合ピリダジン誘導体、ならびにそれらの薬学的に許容される塩を提供する。本発明はまた、該縮合ピリダジン誘導体を含有する医薬組成物を提供し、パーキンソン病及び中枢神経系の他の神経変性障害を含むNLRP3に関連する疾患、障害及び状態を処置するためのそれらの使用を提供する。

【0012】

本発明の一態様は、式1の化合物：

【0013】

【化１】



1

【００１４】
またはその薬学的に許容される塩を提供する（式中、
（Ａ）αは、二重結合であり、βは、二重結合であり、
X^1は、Ｎ及びＣR^1から選択され、
X^2は、Ｎ及びＣR^2から選択され、
X^3は、Ｎ及びＣR^3から選択され、
X^4は、Ｎ及びＣR^4から選択されるが、但し、X^1、X^2、X^3、及びX^4のうちの１つ以下がＮであり、及び
R^1、R^2、R^3、及びR^4は、各々、以下から独立して選択され：
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または
（Ｂ）αは、単結合であり、βは、単結合であり、
X^1は、CH_2であり、
X^2は、NR^2及びCH_2から選択され、
X^3は、NR^3及びCH_2から選択され、
X^4は、CH_2であるが、但し、X^2及びX^3のうちの１つ以下がＮであり、
R^2及びR^3は、各々、以下から独立して選択され：
（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及び$C_{3}-6$シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または
（Ｃ）αは、二重結合であり、βは、単結合であり、
X^1は、ＣＨであり、
X^2は、Ｎであり、
X^3は、存在せず、
X^4は、NR^4であり、
R^4は、以下から選択され：
（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または

（Ｄ）αは、単結合であり、βは、単結合であり、
X^1は、CH_2であり、
X^2は、Ｏであり、X^3は、CH_2であるか、または
X^2は、CH_2であり、X^3は、Ｏであり、
X^4は、CH_2であり、
ｍは、０、１、及び２から選択され、
R^a及びR^bは、各々、水素及びC_{1-4}アルキルから独立して選択されるか、またはR^a及びR^bは、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、C_{3-6}シクロアルキリデンを形成するが、但し、ｍが２であるならば、R^a及びR^bのうちの１つ以下が、R^a及びR^bが結合している炭素原子と一緒に、C_{3-6}シクロアルキリデンを形成し、
R^5は、以下から選択され：
（ａ）C_{3-8}シクロアルキル（以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））；
但し、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がクロロであるならば、R^5は、シクロプロピルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロプロピルメチルであり、R^6がｎ－プロピルであり、R^{10}が水素であるならば、R^7及びR^{11}は、ともにメチルまたはエチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロプロピルメチルであり、R^6がｎ－プロピルであり、R^7がメチルであり、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素またはヒドロキシではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6が、ｎ－プロピルであり、R^7がメトキシであり、R^9及びR^{11}が各々水素であり、R^{10}がクロロであるならば、R^5は、シクロプロピルメチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6がｎ－プロピルであり、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がクロロであるならば、R^5は、シクロプロピルメチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロプロピルメチルであり、R^7、R^9及びR^{11}が各々メチルであり、R^{10}が水素であるならば、R^6は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはメトキシエチルではなく、
ｍが０であり、X^1及びX^4がともにＣＨであり、X^2及びX^3がともにＣＣｌであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロペンチルであり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、X^8は、ＮまたはＣＨではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロオクチルではなく、
ｍが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロヘキシルであり、R^b、R^6、R^7、R^9、R^{10}、及びR^{11}が各々水素であるならば、R^aは、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピルではなく、

mが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^aがメチルであり、R^b、R^6、R^7、R^9及びR^{11}が各々水素であり、R^{10}がメトキシであるならば、R^5は、シクロヘキシルではなく、
mが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^aがメチルであり、R^b、R^6、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がメチルであるならば、R^5は、シクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロヘキシルであり、R^6、R^7及びR^{11}が各々水素であり、R^{10}がメチルであるならば、R^9は、クロロまたはメチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロヘキシルであり、R^7がメチルであり、R^9がヒドロキシであり、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^6は、メチルまたはエチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9及びR^{11}が各々メチルであり、R^{10}が水素であるならば、R^5は、シクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^9及びR^{11}が各々水素であり、R^7及びR^{10}が各々メチルであるならば、R^5は、シクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、Ｒ７、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がメチルであるならば、R^5は、シクロヘプチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3またはOCF_3であるならば、R^5は、３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3又はOCF_3であるならば、R^5は、３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9が水素、CF_3、OCF_3またはシクロブチルであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9が水素、クロロ、CF_3、CHF_2、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_3またはシクロブチルであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がメチルであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がメチルであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であり、R^{10}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、

mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、２－シアノシクロヘキシルまたは２－アミノシクロヘキシルではなく、ならびに
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、２－シアノシクロヘキシルではない）、
（ｂ）C_{3-8}ヘテロシクリル（最大３個の炭素環原子が各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換され：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））
ここで、窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
ここで、前記C_{3-8}ヘテロシクリルは、１つの環ヘテロ原子のみを有し、前記環ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から選択され、
ｎは、０及び１から選択されるが；
但し、
mが０であり、X^1、X^3、X^4、及びX^8が各々ＣＨであり、X^2がCR^2であり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}、及びR^{11}が各々水素であり、R^2及びR^9が各々メトキシであるならば、R^5は、以下ではない：１－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－フルオロ－４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－フェネチルピペリジン－４－イル、１－（２－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，５－ジメチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－メトキシ－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，４－ジクロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－クロロ－４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，４－ジフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，４－ジメトキシベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－ブロモ－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（２，４，６－トリメチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－クロロ－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，４－ジメチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－エチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－フェニルプロピル）ピペリジン－４－イル、１－（２，４－ジクロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－シアノベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（２，４－ジメチルベンジル）ピペリジン－４－イル、ピペリジン－４－イル、または１－ベンジルピペリジン－４－イル、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二

重結合であり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、ピペリジン－４－イルまたは１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がメトキシであるならば、R^5は、１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^3及びX^8が各々ＣＨであり、X^2がCR^2であり、X^4がCR^4であり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素でありR^2、R^4及びR^9が各々メトキシであるならば、R^5は、１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、X^2がCR^2であり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9及びR^{10}が各々水素であり、R^2及びR^{10}が各々メトキシであるならば、R^5は、１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、
ｍが２であり、R^a及びR^bが各々存在する場合水素であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がピロリジン－３－イルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素、フルオロまたはメチルではなく、
ｍが２であり、R^a及びR^bが各々存在する場合水素であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がクロロであるならば、R^5は、ピロリジン－１－イルではなく、
ｍが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がテトラヒドロフラン－２－イルであり、R^a、R^b、R^6、R^7、R^{10}、及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、フッ素またはメチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がメトキシであるならば、R^5は、６－オキサスピロ［２，５］オクタン－１－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、ピペリジン－３－イル又は１－メチルピペリジン－３－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、ピペリジン－３－イル又は１－メチルピペリジン－３－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3、メチルまたはクロロであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、１－メチルピペリジン－３－イルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がメチルまたはクロロであるならば、R^5は、１－メチルピペリジン－３－イルではない）、
（ｃ）フェニル（ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されているが、但し、前記置換基のうちの少なくとも１つはヒドロキシであり、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二

重結合であり、R^5が３－ヒドロキシフェニルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、メチル、メトキシ、エトキシ、またはクロロではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が２－ヒドロキシフェニルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素、メチル、メトキシまたはクロロではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が２－ヒドロキシフェニルであり、R^6、R^7及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9及びR^{10}は、ともにクロロではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が４－ヒドロキシフェニルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素、ヒドロキシ、クロロ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルまたはｔｅｒｔ－ブチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3及びX^4が各ＣＢｒであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がメチルであるならば、R^5は、３－ヒドロキシフェニルまたは４－ヒドロキシフェニルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が非置換のフェニルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素、クロロ、ヒドロキシ、メチルまたはメトキシではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が非置換のフェニルであり、R^6、R^7及びR^{10}が各々水素であり、R^{11}がメチルであるならば、R^9は、水素またはクロロではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9及びR^{10}が各々水素であり、R^{11}がメチルであるならば、R^5は、非置換のフェニルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3及びX^4が各々ＣＨであり、X^8がＮであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、非置換のフェニルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、X^2がＣR^2であり、X^3がＣR^3であり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が非置換のフェニルであり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^2及びR^3は、ともにメチルではなく、もしくはともにメトキシではなく、
ｍが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4、及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^a及びR^bが、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、シクロペンチリデンを形成し、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、非置換のフェニルではない）、
R^6は、水素及びC_{1-4}アルキルから選択され、
X^8は、Ｎ及びＣR^8から選択され、
R^7、R^8及びR^{11}は、各々、以下から独立して選択され：
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
R^9及びR^{10}は、各々、以下から独立して選択され：
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または

R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子を架橋するエタン－１，２－ジオキシ部分を形成する）。

【００１５】

本発明の別の態様は、実施例に記載される化合物の群から選択される化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

【００１６】

本発明のさらなる態様は、医薬として使用するための先行する段落で定義される化合物または薬学的に許容される塩を提供する。

【００１７】

本発明の追加の態様は、式１の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または先行する段落で定義される化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか１つと、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。

【００１８】

本発明の別の態様は、ＮＬＲＰ３遺伝子におけるヘテロ接合性機能獲得変異に関連する疾患、障害または状態、例えばクリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）を含む、ＮＬＲＰ３に関連する疾患、障害、または状態を処置するための、式１の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または先行する段落で定義される化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか１つを提供する。

【００１９】

本発明のさらなる態様は、ＮＬＲＰ３遺伝子におけるヘテロ接合性機能獲得変異に関連する疾患、障害または状態、例えばクリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）を含む、ＮＬＲＰ３に関連する疾患、障害、または状態を処置するための医薬を製造するための、式１の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または先行する段落で定義される化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか１つの使用を提供する。

【００２０】

本発明の追加の態様は、ＮＬＲＰ３遺伝子におけるヘテロ接合性機能獲得変異に関連する疾患、障害または状態、例えばクリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）を含む、ＮＬＲＰ３に関連する疾患、障害、または状態を処置する方法であって、有効量の、式１の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または先行する段落で定義される化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか１つを対象に投与することを含む、前記方法を提供する。

【００２１】

本発明の別の態様は、新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ／ＣＩＮＣＡ）、マックル－ウェルズ症候群（ＭＷＳ）及び家族性寒冷自己炎症症候群（ＦＣＡＳ）を含むクリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）を処置する方法であって、有効量の、式１の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または先行する段落で定義される化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか１つを対象に投与することを含む、前記方法を提供する。

【００２２】

本発明のさらなる態様は、有効量の、式１の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または先行する段落で定義されたる化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか１つを対象に投与することを含む、前記対象における疾患、障害、または状態を処置する方法であって、前記疾患、障害、または状態が、神経変性疾患、障害、または状態である、前記方法を提供する。

【００２３】

本発明の追加の態様は、有効量の、式１の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または先行する段落で定義される化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか１つを対象に投与することを含む、前記対象における疾患、障害、または状態を処置する方法であって、前記疾患、障害、または状態が、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症及びプリオン病から選択される、前記方法を提供する。

【００２４】
本発明の別の態様は、有効量の、式１の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または先行する段落で定義される化合物もしくは薬学的に許容される塩のいずれか１つと、少なくとも１種の追加の薬理学的に活性な薬剤とを提供する。
【発明を実施するための形態】
【００２５】
別段の指示がない限り、本開示は以下に示す定義を使用する。
【００２６】
「置換」とは、化学的な置換基または部分（例えば、置換C_{1-6}アルキル基または置換フェニル基）に関連して使用される場合、原子価の要件が満たされており、かつ置換から化学的に安定な化合物が生じることを条件として、その置換基または部分の１個以上の水素原子が１個以上の非水素原子または基で置き換えられていることを意味する。別段の指示がない限り、化学的置換基または部分は、置換されない（またはさらに置換されない）。例えば、置換されていることを示さずにフェニル基に言及することは、フェニル基が非水素置換基を含まないことを意味する。同様に、置換されていることを示さずに２－フルオロフェニル基に言及することは、２－フルオロフェニル基が、２－フルオロ置換基以外の追加の非水素置換基を含まないことを意味する。
【００２７】
「約」または「およそ」は、測定可能な数値変数に関連して使用される場合、その変数の指示値、及び指示値の実験誤差以内または指示値の±１０パーセント以内のどちらか大きい方のすべての変数の値を指す。
【００２８】
「アルキル」は、指定された数の炭素原子を一般に有する直鎖及び分岐の飽和炭化水素基を指す（例えば、C_{1-4}アルキルは、１～４個（すなわち、１、２、３、または４個）の炭素原子を有するアルキル基を指し、C_{1-6}アルキルは、１～６個の炭素原子を有するアルキル基を指す、など）。アルキル基の例として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンタ－１－イル、ペンタ－２－イル、ペンタ－３－イル、３－メチルブタ－１－イル、３－メチルブタ－２－イル、２－メチルブタ－２－イル、２，２，２－トリメチルエタ－１－イル、ｎ－ヘキシルなどが挙げられる。
【００２９】
「アルカンジイル」は、指定された数の炭素原子を一般に有する二価のアルキル基（アルキルは上で定義されている）を指す（例えば、C_{1-4}アルカンジイルは、１～４個（すなわち、１、２、３、または４個）の炭素原子を有するアルカンジイル基を指し、C_{1-6}アルカンジイルは、１～６個の炭素原子を有するアルカンジイル基を指す、など）。アルカンジイル基の例として、メチレン、エタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、プロパン－１，１－ジイル、プロパン－２，２－ジイル、ブタン－１，４－ジイル、ブタン－１，３－ジイル、ブタン－１，２－ジイル、ブタン－１，１－ジイル、イソブタン－１，３－ジイル、イソブタン－１，１－ジイル、イソブタン－１，２－ジイルなどが挙げられる。
【００３０】
「アルケニル」は、１個以上の炭素－炭素二重結合を有し、指定された数の炭素原子を一般に有する直鎖及び分岐の炭化水素基を指す。アルケニル基の例として、エテニル、１－プロペン－１－イル、１－プロペン－２－イル、２－プロペン－１－イル、１－ブテン－１－イル、１－ブテン－２－イル、３－ブテン－１－イル、３－ブテン－２－イル、２－ブテン－１－イル、２－ブテン－２－イル、２－メチル－１－プロペン－１－イル、２－メチル－２－プロペン－１－イル、１，３－ブタジエン－１－イル、１，３－ブタジエン－２－イルなどが挙げられる。
【００３１】
「アルキニル」は、１個以上の炭素－炭素三重結合を有し、指定された数の炭素原子を

一般に有する直鎖または分岐の炭化水素基を指す。アルキニル基の例として、エチニル、１－プロピン－１－イル、２－プロピン－１－イル、１－ブチン－１－イル、３－ブチン－１－イル、３－ブチン－２－イル、２－ブチン－１－イルなどが挙げられる。

【００３２】

「アルコキシ」は、指定された数の炭素原子を一般に有する、酸素原子を介して結合する直鎖及び分岐の飽和炭化水素基を指す（例えば、C_{1-4}アルコキシは、１～４個（すなわち、１、２、３、または４個）の炭素原子を有するアルコキシ基を指し、C_{1-6}アルコキシは、１～６個の炭素原子を有するアルコキシ基を指す、など）。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペンタ－１－イルオキシ、ペンタ－２－イルオキシ、ペンタ－３－イルオキシ、３－メチルブタ－１－イルオキシ、３－メチルブタ－２－イルオキシ、２－メチルブタ－２－イルオキシ、２，２，２－トリメチルエタ－１－イルオキシ、ｎ－ヘキソキシなどが挙げられる。

【００３３】

「アルキルカルボニル」及び「アルキルスルホニル」は、それぞれ、カルボニル（Ｃ（Ｏ））基またはスルホニル（SO_2）基を介して結合し、カルボニル基の炭素原子を含んで指定された数の炭素原子を一般に有する、上で定義されているアルキル基を指す。例えば、C_{1-4}アルキルカルボニルは、カルボニル部分を含めて１～４個（すなわち、１、２、３または４個）の炭素原子を有するアルキルカルボニル基を指し、C_{1-6}アルキルスルホニルは、１～６個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基を指す、などである。アルキルカルボニル基の例としては、カルボニル（ホルミル）、メチルカルボニル（アセチル）、エチルカルボニル、ｉ－プロピルカルボニル、ｎ－プロピルカルボニルなどが挙げられる。アルキルスルホニル基の例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ｉ－プロピルスルホニル、ｎ－プロピルスルホニルなどが挙げられる。

【００３４】

「ハロ」、「ハロゲン」、及び「ハロゲノ」は交換可能に使用することができ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

【００３５】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアルキニル」はそれぞれ、１個以上のハロゲン原子で置換されており、指定された数の炭素原子を一般に有する、アルキル、アルケニル、及びアルキニル基（アルキル、アルケニル、及びアルキニルは、上で定義されている）を指す。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、１－フルオロエチル、１，１－ジフルオロエチル、１－クロロエチル、１，１－ジクロロエチル、１－フルオロ－１－メチルエチル、１－クロロ－１－メチルエチルなどが挙げられる。

【００３６】

「シクロアルケニル」は、環（複数可）を構成する指定された数の炭素原子を一般に有する、飽和の単環式及び二環式炭化水素基を指す（例えば、C_{3-8}シクロアルキルは、３～８個の炭素原子を環員として有するシクロアルキル基を指す）。二環式炭化水素基には、分離した環（炭素原子を共有しない２個の環）、スピロ環（１個の炭素原子を共有する２個の環）、縮合環（２個の炭素原子及び２個の共通する炭素原子間の結合を共有する２個の環）、及び架橋環（２個の炭素原子を共有するが、共通の結合を有しない２個の環）が含まれてもよい。シクロアルキル基は、そのような結合が原子価の要件に反しなければ、任意の環原子を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような置換が原子価の要件に反しない場合に限られる。

【００３７】

単環式シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。縮合二環式シクロアルキル基の例として、ビシクロ［２．１．０］ペンタニル（すなわち、ビシクロ［２．１．０］ペンタン－１－イル、ビ

シクロ［２．１．０］ペンタン－２－イル、及びビシクロ［２．１．０］ペンタン－５－イル）、ビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、ビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、ビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、ビシクロ［３．３．０］オクタニル、ビシクロ［４．２．０］オクタニル、ビシクロ［４．３．０］ノナニル、ビシクロ［４．４．０］デカニルなどが挙げられる。架橋シクロアルキル基の例として、ビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、ビシクロ［３．２．１］オクタニル、ビシクロ［４．１．１］オクタニル、ビシクロ［３．３．１］ノナニル、ビシクロ［４．２．１］ノナニル、ビシクロ［３．３．２］デカニル、ビシクロ［４．２．２］デカニル、ビシクロ［４．３．１］デカニル、ビシクロ［３．３．３］ウンデカニル、ビシクロ［４．３．２］ウンデカニル、ビシクロ［４．３．３］ドデカニルなどが挙げられる。スピロシクロアルキル基の例として、スピロ［３．３］ヘプタニル、スピロ［２．４］ヘプタニル、スピロ［３．４］オクタニル、スピロ［２．５］オクタニル、スピロ［３．５］ノナニルなどが挙げられる。分離した二環式シクロアルキル基の例として、ビ（シクロブタン）、シクロブタンシクロペンタン、ビ（シクロペンタン）、シクロブタンシクロヘキサン、シクロペンタンシクロヘキサン、ビ（シクロヘキサン）などから誘導されたものが挙げられる。

【００３８】

「シクロアルカンジイル」は、指定された数の炭素原子を一般に有する二価のシクロアルキル基（シクロアルキルは上で定義されている）を指す（例えば、C_{3-5}シクロアルカンジイルは、３～５個（すなわち、３、４、または５個）の炭素原子を有するシクロアルカンジイル基を指し、C_{3-6}シクロアルカンジイルは、３～６個の炭素原子を有するシクロアルカンジイル基を指す、など）。シクロアルカンジイル基の例としては、シクロプロパン－１，１－ジイル、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロブタン－１，１－ジイル、シクロブタン－１，２－ジイルなどが挙げられる。

【００３９】

「シクロアルキリデン」は、基の単一の炭素原子を介して結合され、環を構成する指定された数の炭素原子を一般に有する二価の単環式シクロアルキル基（シクロアルキルは上で定義されている）を指す（例えば、C_{3-6}シクロアルキリデンは、３～６個の炭素原子を環員として有するシクロアルキリデン基を指す）。例としては、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、及びシクロヘキシリデンが挙げられる。

【００４０】

「シクロアルケニル」は、環（複数可）を構成する指定された数の炭素原子を一般に有する、部分的に不飽和の単環式及び二環式炭化水素基を指す。シクロアルキル基と同様に、二環式シクロアルケニル基には、分離した環、スピロ環、縮合環、または架橋環が含まれ得る。同様に、シクロアルケニル基は、任意の環原子を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような結合または置換が原子価の要件に反しない場合に限られる。シクロアルケニル基の例としては、上記のシクロアルキル基の部分的に不飽和の類似体、例えば、シクロブテニル（すなわち、シクロブテン－１－イル及びシクロブテン－３－イル）、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタ－２－エニルなどが挙げられる。

【００４１】

「アリール」は、完全に不飽和の単環式芳香族炭化水素及び少なくとも１個の芳香族環を有する多環式炭化水素であって、単環式及び多環式アリール基がともに、それらの環員を構成する指定された数の炭素原子を一般に有するものを指す（例えば、C_{6-14}アリールは、６～１４個の炭素原子を環員として有するアリール基を指す）。この基は、任意の環原子を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような結合または置換が原子価の要件に反しない場合に限られる。アリール基の例としては、フェニル、ビフェニル、シクロブタベンゼニル、インデニル、ナフタレニル、ベンゾシクロヘプタニル、ビフェニレニル、フルオレニル、シクロヘプタトリエンカチオンから誘導される基などが挙げられる。

【００４２】
「アリーレン」は、二価のアリール基（アリールは上で定義されている）を指す。アリーレン基の例としては、ｏ－フェニレン（すなわち、ベンゼン－１，２－ジイル）が挙げられる。
【００４３】
「複素環」及び「ヘテロシクリル」は、交換可能に使用することができ、炭素原子、ならびに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個以上のヘテロ原子で構成される環原子を有する、飽和または部分的に不飽和の単環式または二環式基を指す。単環式及び二環式基はともに、それらの環（複数可）に指定された数の炭素原子を一般に有する（例えば、C_{2-6}ヘテロシクリルは、２～６個の炭素原子及び例えば１～４個のヘテロ原子を環員として有するヘテロシクリル基を指す）。二環式シクロアルキル基と同様に、二環式ヘテロシクリル基には、分離した環、スピロ環、縮合環、及び架橋環が含まれ得る。ヘテロシクリル基は、任意の環原子を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような結合または置換が原子価の要件に反しないか、化学的に不安定な化合物が生じない場合に限られる。ヘテロシクリル基の例として、オキシラニル、チイラニル、アジリジニル（例えば、アジリジン－１－イル及びアジリジン－２－イル）、オキセタニル、チエタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、１，４－ジオキサニル、１，４－オキサチアニル、モルホリニル、１，４－ジチアニル、ピペラジニル、１，４－アザチアニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、１，４－ジオキセパニル、１，４－オキサチエパニル、１，４－オキサアゼパニル、１，４－ジチエパニル、１，４－チアゼパニル、１，４－ジアゼパニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、２Ｈ－ピラニル、１，２－ジヒドロピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリジニル、１，２，５，６－テトラヒドロピリジニル、１，６－ジヒドロピリミジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリミジニル、及び１，２－ジヒドロピラゾロ［１，５－ｄ］［１，２，４］トリアジニルが挙げられる。
【００４４】
「複素環－ジイル」は、基の２個の環原子を介して結合しているヘテロシクリル基（ヘテロシクリルは上で定義されている）を指す。それらは、それらの環（複数可）に指定された数の炭素原子を一般に有する（例えば、C_{2-6}複素環－ジイルは、２～６個の炭素原子及び例えば１～４個のヘテロ原子を環員として有する複素環－ジイル基を指す）。複素環－ジイル基の例として、上記の複素環基の多価類似体、例えば、モルホリン－３，４－ジイル、ピロリジン－１，２－ジイル、１－ピロリジニル－２－イリデン、１－ピリジニル－２－イリデン、１－（４Ｈ）－ピラゾリル－５－イリデン、１－（３Ｈ）－イミダゾリル－２－イリデン、３－オキサゾリル－２－イリデン、１－ピペリジニル－２－イリデン、１－ピペラジニル－６－イリデンなどが挙げられる。
【００４５】
「複素芳香族」及び「ヘテロアリール」は、交換可能に使用することができ、基の各々が炭素原子ならびに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個以上のヘテロ原子で構成される環原子を有する、不飽和単環式芳香族基、及び少なくとも１個の芳香族環を有する多環式基を指す。単環式基及び多環式基はともに、環員として指定された数の炭素原子を一般に有し（例えば、C_{1-9}ヘテロアリールは、１～９個の炭素原子及び例えば１～４個のヘテロ原子を環員として有するヘテロアリール基を指す）、上に列挙された単環式複素環のいずれかがベンゼン環に縮合された任意の二環式基が含まれてもよい。ヘテロアリール基は、任意の環原子（または縮合環の環原子）を介して結合することができ、示されている場合、任意選択により１個以上の非水素置換基を含んでもよいが、そのような結合または置換が原子価の要件に反しないか、化学的に不安定な化合物を生じない場合に限られる。ヘテロアリール基の例としては、単環式基、例えばピロリル（例えば、ピロール－１－イル、ピロール－２－イル、及びピロール－３－イル）、フラニル、チエニル

、ピラゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，３，４－トリアゾリル、１－オキサ－２，３－ジアゾリル、１－オキサ－２，４－ジアゾリル、１－オキサ－２，５－ジアゾリル、１－オキサ－３，４－ジアゾリル、１－チア－２，３－ジアゾリル、１－チア－２，４－ジアゾリル、１－チア－２，５－ジアゾリル、１－チア－３，４－ジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられる。

【００４６】

ヘテロアリール基の例としてはまた、二環式基、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾ［ｃ］チエニル、１Ｈ－インドリル、３Ｈ－インドリル、イソインドリル、１Ｈ－イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、ベンズイミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、２Ｈ－インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジニル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、７Ｈ－プリニル、インドリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ピロロ［１，２－ｂ］ピリダジニル、イミダゾ［１，２－ｃ］ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、１，６－ナフチリジニル、１，７－ナフチリジニル、１，８－ナフチリジニル、１，５－ナフチリジニル、２，６－ナフチリジニル、２，７－ナフチリジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド［４，３－ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピリド［２，３－ｂ］ピラジニル、ピリド［３，４－ｂ］ピラジニル、ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジノ［２，３－ｂ］ピラジニル、ピリミド［４，５－ｄ］ピリミジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジニル、テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジニル、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－プリニル、５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピラジニル、イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジニル、及び４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニルが挙げられる。

【００４７】

「ヘテロアリーレン」は、基の２つの環原子を介して結合しているヘテロアリール基（ヘテロアリールは上で定義されている）を指す。それらは、それらの環（複数可）に指定された数の炭素原子を一般に有する（例えば、C_{3-5}ヘテロアリーレンは、３～５個の炭素原子及び例えば１～４個のヘテロ原子を環員として有するヘテロアリーレン基を指す）。ヘテロアリーレン基の例として、上記のヘテロアリール基の多価類似体、例えば、ピリジン－２，３－ジイル、ピリジン－３，４－ジイル、ピラゾール－４，５－ジイル、ピラゾール－３，４－ジイルなどが挙げられる。

【００４８】

「オキソ」は、二重結合した酸素を指す（＝Ｏ）。

【００４９】

「脱離基」は、置換反応、脱離反応、及び付加脱離反応を含む断片化プロセスの間に分子を離脱する任意の基を指す。脱離基は、核脱離性（ｎｕｃｌｅｏｆｕｇａｌ）（脱離基が、脱離基と分子の間の結合として元は機能していた電子対と共に脱離する）である場合

も、または電子脱離性（ｅｌｅｃｔｒｏｆｕｇａｌ）（脱離基が電子対を伴わずに脱離する）である場合もある。核脱離性の脱離基が脱離する能力は、その塩基の強さに依存し、最も強い塩基は最も弱い脱離基である。一般的な核脱離性の脱離基として、窒素（例えば、ジアゾニウム塩からのもの）；アルキルスルホネート（例えば、メシレート）、フルオロアルキルスルホネート（例えば、トリフレート、ヘキサフレート、ノナフレート、及びトレシレート）、及びアリールスルホネート（例えば、トシレート、ブロシレート、クロシレート、及びノシレート）を含めたスルホネートが挙げられる。その他として、カーボネート、ハロゲン化物イオン、カルボキシレートアニオン、フェノレートイオン、及びアルコキシドが挙げられる。いくつかのより強い塩基、例えば、NH_2^-及びOH^-は、酸で処理することによってより良い脱離基にすることができる。一般的な電子脱離性の脱離基として、プロトン、CO_2、及び金属が挙げられる。

【００５０】

「反対の鏡像異性体」は、参照分子の、重ね合わせることができない鏡像である分子を指し、参照分子のすべての不斉中心を反転させることによって得ることができる。例えば、参照分子がＳ絶対立体化学配置を有するならば、反対の鏡像異性体はＲ絶対立体化学配置を有する。同様に、参照分子がＳ，Ｓ絶対立体化学配置を有するならば、反対の鏡像異性体はＲ，Ｒ立体化学配置を有する、などである。

【００５１】

所与の立体化学配置を有する化合物の「立体異性体（複数可）」は、その化合物の反対の鏡像異性体、及びその化合物の幾何異性体（Ｚ／Ｅ）を含めた任意のジアステレオ異性体を指す。例えば、化合物がＳ，Ｒ，Ｚ立体化学配置を有するならば、その立体異性体には、Ｒ，Ｓ，Ｚ配置を有するその反対の鏡像異性体、ならびにＳ，Ｓ，Ｚ配置、Ｒ，Ｒ，Ｚ配置、Ｓ，Ｒ，Ｅ配置、Ｒ，Ｓ，Ｅ配置、Ｓ，Ｓ，Ｅ配置、及びＲ，Ｒ，Ｅ配置を有するそのジアステレオ異性体が含まれ得る。化合物の立体化学配置が指定されていないならば、「立体異性体」は、化合物の可能な立体化学配置のいずれか１つを指す。

【００５２】

「実質的に純粋な立体異性体」及びその変形は、特定の立体化学配置を有する化合物を含有する試料であって、それが試料の少なくとも約９５％を構成する試料を指す。

【００５３】

「純粋な立体異性体」及びその変形は、特定の立体化学配置を有する化合物を含有する試料であって、それが試料の少なくとも約９９．５％を構成する試料を指す。

【００５４】

「対象」は、ヒトを含めた哺乳動物を指す。

【００５５】

「薬学的に許容される」物質は、対象への投与に適した物質を指す。

【００５６】

「処置する」は、そのような用語が適用される疾患、障害、もしくは状態の進行を反転、緩和、阻害すること、もしくはそれらを予防すること、またはそのような疾患、障害、もしくは状態の１つ以上の症状の進行を反転、緩和、阻害すること、もしくはそれらを予防することを指す。

【００５７】

「処置」は、直前で定義される通りの「処置する」行為を指す。

【００５８】

「薬物」、「原薬」、「医薬品有効成分」などは、処置を必要とする対象を処置するために使用することができる化合物（例えば、下位概念の化合物及び本明細書で具体的に名前を挙げた化合物を含めた、式１の化合物）を指す。

【００５９】

薬物の「有効量」、薬物の「治療的有効量」などは、対象を処置するために使用することができる薬物の量を指し、その量は、とりわけ、対象の体重及び年齢ならびに投与経路に依存し得る。

【００６０】
「賦形剤」は、薬物の任意の希釈剤またはビヒクルを指す。
【００６１】
「医薬組成物」は、１種以上の原薬と１種以上の賦形剤との組み合わせを指す。
【００６２】
「薬物製品」、「医薬剤形」、「剤形」、「最終剤形」などは、処置を必要とする対象を処置するのに適した医薬組成物を指し、一般に、錠剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤を含有する分包、液剤または懸濁剤、貼付剤、フィルム剤などの形態であり得る。
【００６３】
「ＮＬＲＰ３に関連する状態」及び同様の語句は、ＮＬＲＰ３インフラマソーム経路の阻害が治療上または予防上の利益をもたらすことができる対象における疾患、障害、または状態に関する。
【００６４】
本明細書では、次の略語を使用する場合がある：Ａｃ（アセチル）；Ac_2O（無水酢酸）；ＡＣＮ（アセトニトリル）；ＡＩＢＮ（アゾ－ビス－イソブチロニトリル）；ＡｍＰｈｏｓ（ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ））；ＡＰＩ（医薬品有効成分）；ａｑ（水溶液）；ＢＩＮＡＰ（２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル）；Ｂｏｃ（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）；ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）；ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（［（２－ジ－シクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート）；ＢＴＭＰＯ（Ｎ，Ｎ’－ビス（２，４，６－トリメトキシフェニル）オキサルアミド）；Ｃｂｚ（カルボベンジルオキシ）；ｄｂａ（ジベンジリデンアセトン）；ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン）；ＤＣＣ（１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド）；ＤＣＥ（１，１－ジクロロエタン）；ＤＣＭ（ジクロロメタン）；ＤＥＡ（ジエチルアミン）；ＤＩＡＤ（アゾジカルボン酸ジイソプロピル）；ＤＩＰＥＡ（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ヒューニッヒ塩基）；ＤＭＡ（Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド）；ＤＭＡＰ（４－ジメチルアミノピリジン）；ＤＭＥ（１，２－ジメトキシエタン）；ＤＭＦ（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）；ＤＭＰ（デス－マーチンペルヨージナン）；ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）；ｄｐｐｆ（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）；ＤＴＴ（ジチオスレイトール）；EC_{50}（最大応答の半分での有効濃度）；ＥＤＡ（エトキシル化ドデシルアルコール、Ｂｒｊ（登録商標）３５）；ＥＤＣ（Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド）；ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）；ｅｅ（鏡像異性体過剰率）；ＥＬＳ（蒸発光散乱）；ｅｑ（当量）；Ｅｔ（エチル）；Et_3N（トリエチルアミン）；ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）；ＥｔＯＨ（エタノール）；ＦＡ（ギ酸）；ＨＡＴＵ（２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ））；ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－エタンスルホン酸）；ＨＯＡｃ（酢酸）；ＨＯＢｔ（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－オール）；IC_{50}（５０％阻害での濃度）；ＩＰＡ（イソプロパノール）；ＩＰＡｃ（酢酸イソプロピル）；ＩＰＥ（イソプロピルエーテル）；ＬＤＡ（リチウムジイソプロピルアミド）；ＬｉＨＭＤＳ（リチウムビス（トリメチルシリル）アミド）；ｍＣＰＢＡ（ｍ－クロロ過安息香酸）；Ｍｅ（メチル）；ＭｅＯＨ（メタノール）；ＭＴＢＥ（メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル）；ｍｐ（融点）；ＮａＯｔ－Ｂｕ（ナトリウムターシャリーブトキシド）；ＮＭＭ（Ｎ－メチルモルホリン）；ＮＭＰ（１－メチル－ピロリジン－２－オン）；ＯＴｆ（トリフレート）；ＰＥ（石油エーテル）；Ｐｈ（フェニル）；pEC_{50}（$-\log_{10}(EC_{50})$、ここで、EC_{50}はモル（Ｍ）単位で与えられる）；pIC_{50}（$-\log_{10}(IC_{50})$、ここで、IC_{50}はモル

（Ｍ）単位で与えられる）；Ｐｒ（プロピル）；ｃ－Ｐｒ（シクロプロピル）、ｉ－Ｐｒ（イソプロピル）；ＰＴＦＥ（ポリテトラフルオロエチレン）；ＰｙＢＯＰ（（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）；ＰｙＢｒｏＰ（登録商標）（ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）；PCy_3（トリシクロヘキシルホスフィン）；Ｒ－ＢＩＮＡＰ（（Ｒ）－（＋）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル）；ＲＴ（室温、およそ２０℃～２５℃）；ＳＦＣ（超臨界流体クロマトグラフィー）；Ｔ３Ｐ（２，４，６－トリプロピル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド）；ＴＢＳＯＴｆ（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル　トリフルオロメタンスルホネート）；ＴＣＥＰ（トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン）；ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）；ＴＦＡＡ（２，２，２－無水トリフルオロ酢酸）；ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）；ＴＭＳ（トリメチルシリル）；トリス緩衝液（２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－プロパン－１，３－ジオール緩衝液）；ＸＰｈｏｓ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル）；及びＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ））。

【００６５】

下記のように、本開示は、式１の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩に関する。本開示はまた、式１の化合物を調製するための材料及び方法、それらを含有する医薬組成物、ならびに神経変性疾患、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、及びＮＬＲＰ３に関連する他の疾患、障害または状態を含むＣＮＳの疾患、障害、または状態を処置するための、式１の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の（任意選択により他の薬理学的に活性な薬剤と組み合わせた）使用に関する。

【００６６】

式Ｉの化合物、及びその薬学的に許容される塩は、以下のものを含む：

（１）（Ａ）αは、二重結合であり、βは、二重結合であり、

X^1は、Ｎ及びCR^1から選択され、

X^2は、Ｎ及びCR^2から選択され、

X^3は、Ｎ及びCR^3から選択され、

X^4は、Ｎ及びCR^4から選択されるが、但し、X^1、X^2、X^3及びX^4のうちの１つ以下がＮであり、

R^1、R^2、R^3、及びR^4は、各々、以下から独立して選択され：

（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ；ならびに

（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または

（Ｂ）αは、単結合であり、βは、単結合であり、

X^1は、CH_2であり、

X^2は、NR^2及びCH_2から選択され、

X^3は、NR^3及びCH_2から選択され、

X^4は、CH_2であるが、但し、X^2及びX^3のうちの１つ以下がＮであり、

R^2及びR^3は、各々、以下から独立して選択され：

（ｉ）水素；ならびに

（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または

（Ｃ）αは、二重結合であり、βは、単結合であり、

X^1は、ＣＨであり、

X^2は、Ｎであり、

X^3は、存在せず、

X^4は、NR^4であり、
R^4は、以下から選択され：
（ｉ）水素；ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（Ｄ）αは、単結合であり、βは、単結合であり、
X^1は、CH_2であり、
X^2は、Ｏであり、X^3は、CH_2であるか、または
X^2は、CH_2であり、X^3は、Ｏであり、
X^4は、CH_2であり、
ｍは、０、１、及び２から選択され、
R^a及びR^bは、各々、水素及びC_{1-4}アルキルから独立して選択されるか、またはR^a及びR^bは、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、C_{3-6}シクロアルキリデンを形成するが、但し、ｍが２であるならば、R^a及びR^bのうちの１つ以下が、R^a及びR^bが結合している炭素原子と一緒に、C_{3-6}シクロアルキリデンを形成し、
R^5は、以下から選択され：
（ａ）C_{3-8}シクロアルキル（以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
但し、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がクロロであるならば、R^5は、シクロプロピルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロプロピルメチルであり、R^6がｎ－プロピルであり、R^{10}が水素であるならば、R^7及びR^{11}は、ともにメチルまたはエチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロプロピルメチルであり、R^6がｎ－プロピルであり、R^7がメチルであり、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素またはヒドロキシではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6が、ｎ－プロピルであり、R^7がメトキシであり、R^9及びR^{11}が各々水素であり、R^{10}がクロロであるならば、R^5は、シクロプロピルメチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6がｎ－プロピルであり、R^7、R^9及びR^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がクロロであるならば、R^5は、シクロプロピルメチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロプロピルメチルであり、R^7、R^9及びR^{11}が各々メチルであり、R^{10}が水素であるならば、R^6は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、またはメトキシエチルではなく、
ｍが０であり、X^1及びX^4がともにＣＨであり、X^2及びX^3がともにＣＣｌであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロペンチルであり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、X^8は、ＮまたはＣＨではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二

重結合であり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロオクチルではなく、
mが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロヘキシルであり、R^b、R^6、R^7、R^9、R^{10}、及びR^{11}が各々水素であるならば、R^aは、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピルではなく、
mが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^aがメチルであり、R^b、R^6、R^7、R^9及びR^{11}が各々水素であり、R^{10}がメトキシであるならば、R^5は、シクロヘキシルではなく、
mが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^aがメチルであり、R^b、R^6、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がメチルであるならば、R^5は、シクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロヘキシルであり、R^6、R^7及びR^{11}が各々水素であり、R^{10}がメチルであるならば、R^9は、クロロまたはメチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がシクロヘキシルであり、R^7がメチルであり、R^9がヒドロキシであり、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^6は、メチルまたはエチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9及びR^{11}が各々メチルであり、R^{10}が水素であるならば、R^5は、シクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^9及びR^{11}が各々水素であり、R^7及びR^{10}が各々メチルであるならば、R^5は、シクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、Ｒ７、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がメチルであるならば、R^5は、シクロヘプチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3またはOCF_3であるならば、R^5は、３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3又はOCF_3であるならば、R^5は、３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9が水素、CF_3、OCF_3またはシクロブチルであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9が水素、クロロ、CF_3、CHF_2、OCF_3、$OCHF_2$、OCH_3またはシクロブチルであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がメチルであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロ

キシであり、R^9がメチルであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であり、R^{10}がフルオロであるならば、R^5は、２－ヒドロキシシクロヘキシルではなく、
mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、２－シアノシクロヘキシルまたは２－アミノシクロヘキシルではなく、ならびに
mが０であり、X^1、X^3、及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβが両方とも単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、２－シアノシクロヘキシルではない）、
（ｂ）C_{3-8}ヘテロシクリル（最大３個の炭素環原子が各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換される：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））；
ここで、窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
ここで、前記C_{3-8}ヘテロシクリルは、１つの環ヘテロ原子のみを有し、前記環ヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から選択され、
ｎは、０及び１から選択されるが；
但し、
mが０であり、X^1、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、X^2がCR^2であり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^2及びR^9が各々メトキシであるならば、R^5は、以下ではない：１－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－フルオロ－４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－フルオロ－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－フェネチルピペリジン－４－イル、１－（２－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，５－ジメチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－メトキシ－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，４－ジクロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－クロロ－４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，４－ジフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，４－ジメトキシベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－ブロモ－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（２，４，６－トリメチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（４－クロロ－３－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３，４－ジメチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－メチルベンジル）ピペリジン－４－

イル、１－（４－エチルベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－フェニルプロピル）ピペリジン－４－イル、１－（２，４－ジクロロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－シアノベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル、１－（２，４－ジメチルベンジル）ピペリジン－４－イル、ピペリジン－４－イル、または１－ベンジルピペリジン－４－イル；

mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、ピペリジン－４－イルまたは１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、

mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がメトキシであるならば、R^5は、１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、

mが０であり、X^1、X^3及びX^8が各々ＣＨであり、X^2がＣR^2であり、X^4がＣR^4であり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素でありR^2、R^4及びR^9が各々メトキシであるならば、R^5は、１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、

mが０であり、X^1、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、X^2がＣR^2であり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9及びR^{10}が各々水素であり、R^2及びR^{10}が各々メトキシであるならば、R^5は、１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、

mが２であり、R^a及びR^bが各々存在する場合水素であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、１－ベンジルピペリジン－４－イルではなく、

mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がピロリジン－３－イルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素、フルオロまたはメチルではなく、

mが２であり、R^a及びR^bが各々存在する場合水素であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がクロロであるならば、R^5は、ピロリジン－１－イルではなく、

mが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5がテトラヒドロフラン－２－イルであり、R^a、R^b、R^6、R^7、R^{10}、及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、フッ素またはメチルではなく、

mが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がメトキシであるならば、R^5は、６－オキサスピロ［２，５］オクタン－１－イルではなく、

mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、ピペリジン－３－イル又は１－メチルピペリジン－３－イルではなく、

mが０であり、X^1、X^3及びX^4が各々CH_2であり、X^2がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβが両方とも単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3であるならば、R^5は、ピペリジン－３－イル又は１－メチルピペリジン－３－イルではなく、

mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6及びR^{10}が各々水素であり、R^7がヒドロキシであり、R^9がCF_3、メチルまたはクロロであり、R^{11}がフルオロであるならば、R^5は、１－メチルピペリジン－３－イルではなく、

mが０であり、X^1、X^2及びX^4が各々CH_2であり、X^3がＯであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに単結合であり、R^6、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^7

がヒドロキシであり、R^9がメチルまたはクロロであるならば、R^5は、１－メチルピペリジン－３－イルではない）、
（ｃ）フェニル（ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されているが、但し、前記置換基のうちの少なくとも１つはヒドロキシであり、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4、及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が３－ヒドロキシフェニルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、メチル、メトキシ、エトキシ、またはクロロではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が２－ヒドロキシフェニルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素、メチル、メトキシまたはクロロではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が２－ヒドロキシフェニルであり、R^6、R^7及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9及びR^{10}は、ともにクロロではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が４－ヒドロキシフェニルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素、ヒドロキシ、クロロ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチルまたはｔｅｒｔ－ブチルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3及びX^4が各ＣＢｒであり、X^8がＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であり、R^9がメチルであるならば、R^5は、３－ヒドロキシフェニルまたは４－ヒドロキシフェニルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が非置換のフェニルであり、R^6、R^7、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^9は、水素、クロロ、ヒドロキシ、メチルまたはメトキシではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が非置換のフェニルであり、R^6、R^7及びR^{10}が各々水素であり、R^{11}がメチルであるならば、R^9は、水素またはクロロではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9及びR^{10}が各々水素であり、R^{11}がメチルであるならば、R^5は、非置換のフェニルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^2、X^3及びX^4が各々ＣＨであり、X^8がＮであり、α及びβがともに二重結合であり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、非置換のフェニルではなく、
ｍが０であり、X^1、X^4及びX^8が各々ＣＨであり、X^2がＣR^2であり、X^3がＣR^3であり、α及びβがともに二重結合であり、R^5が非置換のフェニルであり、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^2及びR^3は、ともにメチルではなく、もしくはともにメトキシではなく、
ｍが１であり、X^1、X^2、X^3、X^4、及びX^8が各々ＣＨであり、α及びβがともに二重結合であり、R^a及びR^bが、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、シクロペンチリデンを形成し、R^6、R^7、R^9、R^{10}及びR^{11}が各々水素であるならば、R^5は、非置換のフェニルではない）、
R^6は、水素及びC_{1-4}アルキルから選択され、
X^8は、Ｎ及びＣR^8から選択され、
R^7、R^8及びR^{11}は、各々、以下から独立して選択され：
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ、
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシから

独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
R^9及びR^{10}は、各々、以下から独立して選択され：
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ、
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または
R^9及びR^{10}は、それらが結合している炭素原子を架橋するエタン－１，２－ジオキシ部分を形成する。
【００６７】
先行する段落の実施形態（１）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（２）αは、二重結合であり、βは、二重結合であり、
X^1は、Ｎ及びCR^1から選択され、
X^2は、Ｎ及びCR^2から選択され、
X^3は、Ｎ及びCR^3から選択され、
X^4は、Ｎ及びCR^4から選択されるが、但し、X^1、X^2、X^3及びX^4のうちの１つ以下がＮであり、及び
R^1、R^2、R^3、及びR^4は、各々、以下から独立して選択される：
（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、シアノ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルコキシ、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。
【００６８】
先行する段落の実施形態（２）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（３）X^1は、CR^1であり、X^2は、CR^2であり、X^3は、CR^3であり、X^4は、CR^4である。
【００６９】
先行する段落の実施形態（３）に加えて、式１の化合物には、R^1、R^2、R^3及びR^4が各々、以下から独立して選択されるものが含まれる：
（４）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（５）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（６）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、非置換）；
（７）水素、メチル、及びメトキシ、
（８）水素及びメチル；または
（９）水素。
【００７０】
上の実施形態（２）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（１０）X^1は、Ｎであり、X^2は、CR^2であり、X^3は、CR^3であり、X^4は、CR^4である。
【００７１】
先行する段落の実施形態（１０）に加えて、式１の化合物には、R^2、R^3及びR^4が各々、以下から独立して選択されるものが含まれる：
（１１）（ｉ）水素、及び
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される

０～３個の置換基で置換されている）；
（１２）（ｉ）水素、及び
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１３）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、非置換）；
（１４）水素、メチル、及びメトキシ、
（１５）水素及びメチル；または
（１６）水素。
【００７２】
上の実施形態（２）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（１７）Ｘ^{1}は、ＣＲ^{1}であり、Ｘ^{2}は、Ｎであり、Ｘ^{3}は、ＣＲ^{3}であり、Ｘ^{4}は、ＣＲ^{4}である。
【００７３】
先行する段落の実施形態（１７）に加えて、式１の化合物には、Ｒ^{1}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が各々、以下から独立して選択されるものが含まれる：
（１８）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１９）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（２０）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、非置換）；
（２１）水素、メチル、及びメトキシ、
（２２）水素及びメチル；または
（２３）水素。
【００７４】
上の実施形態（２）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（２４）Ｘ^{1}は、ＣＲ^{1}であり、Ｘ^{2}は、ＣＲ^{2}であり、Ｘ^{3}は、Ｎであり、Ｘ^{4}は、ＣＲ^{4}である。
【００７５】
先行する段落の実施形態（２４）に加えて、式１の化合物には、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{4}が各々、以下から独立して選択されるものが含まれる：
（２５）（ｉ）水素；ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（２６）（ｉ）水素；ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（２７）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、非置換）；
（２８）水素、メチル、及びメトキシ、
（２９）水素及びメチル；または
（３０）水素。
【００７６】
上の実施形態（２）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（３１）Ｘ^{1}は、ＣＲ^{1}であり、Ｘ^{2}は、ＣＲ^{2}であり、Ｘ^{3}は、ＣＲ^{3}であり、Ｘ^{4}は、Ｎである。
【００７７】

先行する段落の実施形態（３１）に加えて、式１の化合物には、R^1、R^2及びR^3が各々、以下から独立して選択されるものが含まれる：
（３２）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（３３）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（３４）（ｉ）水素、ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、非置換）；
（３５）水素、メチル、及びメトキシ、
（３６）水素及びメチル；または
（３７）水素。

【００７８】

上の実施形態（１）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（３８）αは、単結合であり、βは、単結合であり、
X^1は、CH_2であり、
X^2は、NR^2及びCH_2から選択され、
X^3は、NR^3及びCH_2から選択され、
X^4は、CH_2であるが、但し、X^2及びX^3のうちの１つ以下がＮであり、
R^2及びR^3は、各々、以下から独立して選択される：
（ｉ）水素；ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。

【００７９】

先行する段落の実施形態（３８）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（３９）X^2は、CH_2であり、X^3は、CH_2であるか、または
（４０）X^2は、NR^2であり、X^3は、CH_2である。

【００８０】

先行する段落の実施形態（４０）に加えて、式１の化合物には、R^2が、以下から選択されるものが含まれる：
（４１）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（４２）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルキルカルボニル、C_{1-3}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（４３）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルキルカルボニル、C_{1-3}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、非置換）；
（４４）メチル、エチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、シクロプロピル及びシクロブチル；
（４５）メチル、エチル、メチルカルボニル、メチルスルホニル、及びシクロプロピル；または
（４６）メチル及びメチルカルボニル。

【００８１】

上の実施形態（３８）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（４７）X^2は、CH^2であり、X^3は、NR_3である。

【００８２】

先行する段落の実施形態（４７）に加えて、式１の化合物は、R^3が、以下から選択されるものを含む：
（４８）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（４９）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルキルカルボニル、C_{1-3}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（５０）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルキルカルボニル、C_{1-3}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、非置換）；
（５１）メチル、エチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、シクロプロピル及びシクロブチル；
（５２）メチル、エチル、メチルカルボニル、メチルスルホニル、及びシクロプロピル；または
（５３）メチル及びメチルカルボニル。

【００８３】

上の実施形態（１）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（５４）αは、二重結合であり、βは、単結合であり、
X^1は、ＣＨであり、
X^2は、Ｎであり、
X^3は、存在せず、
X^4は、NR^4であり、
R^4は、以下から選択される：
（ｉ）水素；ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。

【００８４】

先行する段落の実施形態（５４）に加えて、式１の化合物は、R^4が、以下から選択されるものを含む：
（５５）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（５６）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルキルカルボニル、C_{1-3}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（５７）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルキルカルボニル、C_{1-3}アルキルスルホニル、及びC_{3-6}シクロアルキル（各々、非置換）；
（５８）メチル、エチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、シクロプロピル及びシクロブチル；
（５９）メチル、エチル、メチルカルボニル、メチルスルホニル、及びシクロプロピル；または
（６０）メチル及びメチルカルボニル。

【００８５】

上の実施形態（１）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（６１）αは、単結合であり、βは、単結合であり、
X^1は、CH_2であり、
X^2は、Ｏであり、X^3は、CH_2であるか、または
X^2は、CH_2であり、X^3は、Ｏであり、
X^4は、CH_2である。

【００８６】
先行する段落の実施形態（６１）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（６２）X^2は、Ｏであり、X^3は、CH_2であるか、または
（６３）X^2は、CH_2であり、X^3は、Ｏである。
【００８７】
上の実施形態（１）～（６３）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、ｍが以下であるものが含まれる：
（６４）０；または
（６５）１もしくは２。
【００８８】
先行する段落の実施形態（６５）に加えて、式１の化合物には、以下であるものが含まれる：
（６６）R^a及びR^bは、各々、水素、及びC_{1-4}アルキルから独立して選択され、
（６７）R^a及びR^bは、各々、水素、及びC_{1-3}アルキルから独立して選択され、
（６８）R^a及びR^bは、各々、水素、及びメチルから独立して選択され、
（６９）R^aは、各々、メチルであり、R^bは、各々、水素であり、
（７０）R^aは、各々、メチルであり、R^bは、各々、メチルであり、
（７１）R^aは、各々、水素であり、R^bは、各々、水素であり、
（７２）R^a及びR^bは、各々、水素及びC_{1-4}アルキルから独立して選択されるか、またはR^a及びR^bは、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンまたはシクロブチリデンを形成するが、但し、ｍが２であるならば、R^a及びR^bのうちの１つ以下が、R^a及びR^bが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンまたはシクロブチリデンを形成し、
（７３）R^a及びR^bは、各々、水素及びC_{1-4}アルキルから独立して選択されるか、またはR^a及びR^bは、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成するが、但し、ｍが２であるならば、R^a及びR^bのうちの１つ以下が、R^a及びR^bが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成し、
（７４）R^a及びR^bは、各々、水素及びC_{1-3}アルキルから独立して選択されるか、またはR^a及びR^bは、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成するが、但し、ｍが２であるならば、R^a及びR^bのうちの１つ以下が、R^a及びR^bが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成する。
（７５）R^a及びR^bは、各々、水素及びメチルから独立して選択されるか、またはR^a及びR^bは、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成するが、但し、ｍが２であるならば、R^a及びR^bのうちの１つ以下が、R^a及びR^bが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成するか、あるいは
（７６）R^a及びR^bは、各々、水素であるか、またはR^a及びR^bは、R^a及びR^bの両方が結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成するが、但し、ｍが２であるならば、R^a及びR^bのうちの１つ以下が、R^a及びR^bが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピリデンを形成する。
【００８９】
上の実施形態（１）～（７６）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、R^5が以下であるものが含まれる：
（７７）C_{3-8}シクロアルキル（以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））；

（７８）Ｃ$_{4-7}$シクロアルキル（以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））；
（７９）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、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル、及びスピロ［３．３］ヘプタン－２－イルから選択されるシクロアルキル（各々、以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））；
（８０）シクロブチル、シクロヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル、及びスピロ［３．３］ヘプタン－２－イルから選択されるシクロアルキル（各々、以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））；
（８１）シクロブチル、シクロヘキシル、及びビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルから選択されるシクロアルキル（各々、以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））；
（８２）以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されているシクロブチルである、シクロアルキル：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（８３）以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されているシクロヘキシルである、シクロアルキル：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または
（８４）以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されているビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イルである、シクロアルキル：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換され

ている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。
【００９０】
先行する段落の実施形態（７７）～（８４）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、Ｒ^{5}シクロアルキルが、以下から独立して選択される０～５個の置換基で置換されているものが含まれる：
（８５）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（８６）（ｉ）ハロ及びヒドロキシ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（８７）（ｉ）ヒドロキシ及びフルオロ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（８８）（ｉ）ヒドロキシ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（８９）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-3}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（９０）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（メチルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（９１）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）非置換であるアミノ、ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（９２）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（９３）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メトキシ、及びエトキシ（各

々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（９４）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（９５）（ｉ）ヒドロキシ、
（ｉｉ）アミノ（メチルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（９６）（ｉ）ヒドロキシ、
（ｉｉ）アミノ（メチルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、フルオロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；あるいは
（９７）ヒドロキシ、ジメチルアミノ、メチル、トリフルオロメチル、及びメトキシ。

【００９１】

先行する段落の実施形態（７７）～（９７）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、R^5シクロアルキルが以下であるものが含まれる：
（９８）０～４個の置換基で置換されている、
（９９）０～３個の置換基で置換されている、
（１００）０～２個の置換基で置換されている、
（１０１）０～１個の置換基で置換されている、または
（１０２）非置換である。

【００９２】

上の実施形態（１）～（７６）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、R^5が、以下であるものが含まれる：
（１０３）C_{3-8}ヘテロシクリル（最大３個の炭素環原子は、各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換され：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））、
（１０４）C_{3-8}ヘテロシクリル（ここで、環ヘテロ原子は、窒素及び酸素から選択され、最大３個の炭素環原子は、各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換され

ている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））、
（１０５）Ｃ$_{3-8}$ヘテロシクリル（ここで、環ヘテロ原子は、窒素であり、最大３個の炭素環原子は、各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換されている：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、窒素環原子は、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））、
（１０６）アゼチジニル、ピペリジニル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、キヌクリジニル、ピロリジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－イル及び２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イルから選択されるヘテロシクリル（ここで、前記Ｒ^{5}ヘテロシクリルの最大３個の炭素環原子は、各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換され：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、Ｒ^{5}ヘテロシクリルの窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキ

シから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））、
（１０７）アゼチジン－１－イル、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル、キヌクリジン－３－イル、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル、ピロリジン－３－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－イル及び２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イルから選択されるヘテロシクリル（ここで、前記R^5ヘテロシクリルの最大３個の炭素環原子は、各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換され：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、R^5ヘテロシクリルの窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））。
（１０８）R^5ヘテロシクリルの最大３個の炭素環原子が、各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換されているピペリジニルから選択されるヘテロシクリル：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、R^5ヘテロシクリルの窒素環原子は、存在する場合、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：
（ｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。
（１０９）R^5ヘテロシクリルの最大３個の炭素環原子が、各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換されているピペリジン－３－イルから選択されるヘテロシクリル：
（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
ここで、R^5ヘテロシクリルの窒素環原子は、非置換であるか、または以下から選択される置換基で置換されている：

（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））。

【００９３】

先行する段落の実施形態（１０３）～（１０９）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、Ｒ^{5}ヘテロシクリルの最大３個の炭素環原子が各々独立して、以下から独立して選択される０～２個の置換基で置換されているものが含まれる：
（１１０）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ、
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１１）（ｉ）ハロ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１２）（ｉ）ハロ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１３）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-3}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１４）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（メチルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１５）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）非置換であるアミノ、ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１６）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１７）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（Ｃ$_{1-4}$アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メトキシ、及びエトキシ（各

々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１８）（ｉ）ハロ、ヒドロキシ、シアノ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（C_{1-4}アルキルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１１９）（ｉ）ハロ及びオキソ；
（ｉｉ）アミノ（メチルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１２０）（ｉ）ハロ及びオキソ、
（ｉｉ）アミノ（メチルから独立して選択される０～２個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、フルオロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１２１）ハロ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びイソプロポキシ；
（１２２）ハロ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピル；
（１２３）フルオロ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピル；
（１２４）ハロ、もしくは
（１２５）フルオロ。

【００９４】

先行する段落の実施形態（１０３）～（１２５）のいずれか１つに加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（１２６）前記R^5ヘテロシクリルの最大２個の炭素環原子が各々置換されている；
（１２７）前記R^5ヘテロシクリルの最大１個の炭素環原子が置換されている；
（１２８）前記R^5ヘテロシクリルの少なくとも１個の炭素環原子が置換されている；
（１２９）前記R^5ヘテロシクリルの炭素環原子が置換されていない。

【００９５】

先行する段落の実施形態（１０３）～（１２９）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、R^5がC_{3-8}ヘテロシクリル（ここで、窒素環原子は、存在する場合、非置換であるかまたは以下から選択される置換基で置換されている）であるものが含まれる：
（１３０）（ｉ）C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルキルカルボニル、及びC_{1-3}アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１３１）（ｉ）C_{1-3}アルキル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、メチルスルホニル、及びエチルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル－（CH_2）$_n$（そのC_{3-8}シクロアルキル部分は、ハロ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}アルキルカルボニル、C_{1-4}アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（CH_2）$_n$及びピリジニル－（CH_2）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている））、

（１３２）（ｉ）メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニル、及びメチルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$及びピリジニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１３３）（ｉ）メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニル、メチルスルホニル（各々、フルオロから選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$及びピリジニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１３４）（ｉ）メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニル、メチルスルホニル（各々、非置換）、
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$及びピリジニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１３５）（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$及びピリジニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１３６）（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$及びピリジニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１３７）（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{1-3}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$及びピリジニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１３８）（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；

（ｉｉ）Ｃ３－５シクロアルキル－（ＣＨ２）ｎ（そのＣ３－５シクロアルキル部分は、Ｃ１－３アルキル、及びＣ１－３アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ２）ｎ及びピリジニル－（ＣＨ２）ｎ（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１－４アルキル、及びＣ１－４アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１３９）（ｉ）Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルキルカルボニル、及びＣ１－４アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ３－５シクロアルキル－（ＣＨ２）ｎ（そのＣ３－５シクロアルキル部分は、ハロ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ２）ｎ及びピリジニル－（ＣＨ２）ｎ（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１－４アルキル、及びＣ１－４アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４０）（ｉ）Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルキルカルボニル、及びＣ１－４アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ３－５シクロアルキル－（ＣＨ２）ｎ（そのＣ３－５シクロアルキル部分は、フルオロ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ２）ｎ及びピリジニル－（ＣＨ２）ｎ（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１－４アルキル、及びＣ１－４アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４１）（ｉ）Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルキルカルボニル、及びＣ１－４アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ３－５シクロアルキル－（ＣＨ２）ｎ（そのＣ３－５シクロアルキル部分は、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ２）ｎ及びピリジニル－（ＣＨ２）ｎ（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１－４アルキル、及びＣ１－４アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４２）（ｉ）Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルキルカルボニル、及びＣ１－４アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ３－５シクロアルキル－（ＣＨ２）ｎ（そのＣ３－５シクロアルキル部分は、非置換である）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ２）ｎ及びピリジニル－（ＣＨ２）ｎ（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１－４アルキル、及びＣ１－４アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４３）（ｉ）Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルキルカルボニル、及びＣ１－４アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ３－８シクロアルキル－（ＣＨ２）ｎ（そのＣ３－８シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルキルカルボニル、Ｃ１－４アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ２）ｎ及びピリジニル－（ＣＨ２）ｎ（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ１－３アルキル、及びＣ１－３アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４４）（ｉ）Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルキルカルボニル、及びＣ１－４アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ３－８シクロアルキル－（ＣＨ２）ｎ（そのＣ３－８シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４アルキルカルボニル、Ｃ１－４アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに

（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４５）（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４６）（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４７）（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１４８）（ｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、及びＣ$_{1-4}$アルキルスルホニル（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-8}$シクロアルキル部分は、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ及びオキソから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、非置換である）、
（１４９）（ｉ）メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニル、メチルスルホニル（各々、フルオロから選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、フルオロ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１５０）（ｉ）メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニル、メチルスルホニル（各々、フルオロから選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_2$）$_n$及びピリジニル－（ＣＨ$_2$）$_n$（そのフェニル及びピリジニル部分は、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、

（１５１）（ｉ）メチル、エチル、イソプロピル、メチルカルボニル、メチルスルホニル（各々、フルオロから選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、ならびに
（ｉｉｉ）フェニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$及びピリジニル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのフェニル及びピリジニル部分は、非置換である）、
（１５２）（ｉ）メチル、エチル、イソプロピル（各々、フルオロから選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１５３）（ｉ）メチル、エチル及びイソプロピル、ならびに
（ｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$（そのＣ$_{3-5}$シクロアルキル部分は、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）、
（１５４）メチル、エチル、イソプロピル及びＣ$_{3-5}$シクロアルキル－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$、あるいは
（１５５）メチル、エチル、イソプロピル及びシクロプロピル。

【００９６】

先行する段落の実施形態（１０３）～（１５５）のいずれか１つに加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（１５６）Ｒ^{5}は、Ｃ$_{3-8}$ヘテロシクリルであり、ｎは、０であり、または
（１５７）Ｒ^{5}は、Ｃ$_{3-8}$ヘテロシクリルであり、ｎは、１である。

【００９７】

上の実施形態（１）～（７６）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、Ｒ^{5}が、以下のフェニルであるものが含まれる：
（１５８）ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されているが、但し、前記置換基のうちの少なくとも１つはヒドロキシであり；
（１５９）ハロ、ヒドロキシ、シアノ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{1-3}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されているが、但し、前記置換基のうちの少なくとも１つはヒドロキシであり；
（１６０）ハロ、ヒドロキシ、シアノ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されているが、但し、前記置換基のうちの少なくとも１つはヒドロキシであり；
（１６１）ハロ、ヒドロキシ、シアノ、メチル、及びメトキシから独立して選択される０～２個の置換基で置換されているが、但し、前記置換基のうちの少なくとも１つはヒドロキシであり；
（１６２）非置換であるか、またはヒドロキシで置換されているか；または
（１６３）非置換である。

【００９８】

先行する段落の実施形態（１）～（１６３）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、Ｒ^{6}が以下から選択されるものが含まれる：
（１６４）水素及びＣ$_{1-3}$アルキル；
（１６５）水素及びメチル；
（１６６）メチル；または
（１６７）水素。

【００９９】

先行する段落の実施形態（１）～（１６７）のいずれか１つに加えて、式１の化合物は、以下であるものを含む：
（１６８）Ｘ^{8}は、ＣＲ^{8}である。

【０１００】
先行する段落の実施形態（１）～（１６８）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、R^7、R^8及びR^{11}が、各々、以下から独立して選択されるものが含まれる：
（１６９）（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１７０）（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１７１）（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１７２）（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；ならびに
（ｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１７３）（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；ならびに
（ｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、０～３個のフルオロで置換されている）。
【０１０１】
上の実施形態（１）～（１６８）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、R^7及びR^8がともに水素であり、R^{11}が以下から選択されるものが含まれる：
（１７４）（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；ならびに
（ｉｉ）C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１７５）（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；ならびに
（ｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１７６）（ｉ）水素、ハロ、及びヒドロキシ；ならびに
（ｉｉ）メチル及びメトキシ（各々、０～３個のフルオロで置換されている）。
【０１０２】
先行する段落の実施形態（１）～（１７６）のいずれか１つに加えて、式１の化合物には、R^9及びR^{10}が、各々、以下から独立して選択されるものが含まれる：
（１７７）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-4}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１７８）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びC_{1-3}アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１７９）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びメトキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉｉ）C_{3-8}シクロアルキル（ハロ、C_{1-4}アルキル、及びC_{1-4}アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１８０）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）C_{1-4}アルキル及びメトキシ（各々、０～３個のフルオロで置換されている）

、及び
（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル（ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１８１）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル（ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１８２）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル（Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{1-4}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１８３）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル（Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{1-3}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１８４）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル（メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１８５）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-4}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）シクロプロピル、及びシクロブチル（各々、メチル及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１８６）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、ハロから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル（Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{1-3}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；
（１８７）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、０～３個のフルオロで置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル（Ｃ$_{1-3}$アルキル、及びＣ$_{1-3}$アルコキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）；または
（１８８）（ｉ）水素、ハロ、ヒドロキシ、及びシアノ；
（ｉｉ）Ｃ$_{1-4}$アルキル及びＣ$_{1-3}$アルコキシ（各々、０～３個のフルオロで置換されている）；ならびに
（ｉｉｉ）Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル（メチル、及びメトキシから独立して選択される０～３個の置換基で置換されている）。

【０１０３】

式１の化合物には、先行する段落に記載される実施形態（１）から（１８８）、及び実施例で具体的に名前を挙げる化合物が含まれ、該化合物は、塩、複合体、溶媒和物、水和物、及び液晶として存在し得る。同様に、塩である式１の化合物は、複合体、溶媒和物、水和物、及び液晶として存在し得る。

【０１０４】

式１の化合物は、薬学的に許容される複合体、塩、溶媒和物、及び水和物を形成し得る

。これらの塩には、酸付加塩（二酸を含む）及び塩基塩が含まれる。薬学的に許容される酸付加塩として、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、及び亜リン酸などの無機酸から誘導される塩、ならびに脂肪族モノ及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの有機酸から誘導される非毒性の塩が挙げられる。そのような塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、炭酸塩、重硫酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グロクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、２－ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、及びキシナホ酸塩（ｘｉｎｏｆｏａｔｅ　ｓａｌｔ）が挙げられる。

【０１０５】

薬学的に許容される塩基塩として、アルカリまたはアルカリ土類金属カチオンなどの金属カチオン、ならびにアミンを含めた、塩基から誘導される塩が挙げられる。適切な金属カチオンの例として、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、及びアルミニウムが挙げられる。適切なアミンの例として、アルギニン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、グリシン、リジン、Ｎ－メチルグルカミン、オラミン、２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－プロパン－１，３－ジオール、及びプロカインが挙げられる。有用な酸付加塩及び塩基塩の考察については、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．（１９７７）６６：１－１９を参照されたい。またＳｔａｈｌ　ａｎｄ　Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｕｓｅ（２００２）も参照されたい。

【０１０６】

薬学的に許容される塩は、様々な方法を使用して調製することができる。例えば、式１の化合物を適正な酸または塩基と反応させて、所望の塩を得ることができる。あるいは、式１の化合物の前駆体を酸もしくは塩基と反応させて、酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去するか、または前駆体のラクトンもしくはラクタム基を開環することができる。加えて、式１の化合物の塩を適正な酸もしくは塩基で処理することによって、またはイオン交換樹脂に接触させることによって、別の塩（または遊離形態）に変換することができる。反応後、塩が溶液から沈殿する場合は、濾過によって、または蒸発させて塩を単離することによって、塩を回収することができる。塩の電離度は、完全に電離したものからほとんど電離していないものまで様々であり得る。

【０１０７】

式１の化合物は、完全な非晶質から完全な結晶質までの一連の固体状態で存在し得る。「非晶質」という用語は、物質が分子レベルで長距離秩序を有しておらず、温度に応じて固体または液体の物理特性を呈し得る状態を指す。典型的には、そのような物質は、特有のＸ線回折パターンをもたらさず、固体の特性を呈するものの、より正式には液体として表現される。加熱すると、状態変化、典型的には二次の状態変化（「ガラス転移」）によって特徴付けられる、固体特性から液体特性への変化が起こる。「結晶質」という用語は、物質が分子レベルで規則的な秩序を有する内部構造を有し、明確なピークのある特有のＸ線回折パターンをもたらす固相を指す。そのような物質は、十分に加熱すると液体の特性も呈するが、固体から液体への変化は、相転移、典型的には一次の相転移（「融点」）によって特徴付けられる。

【０１０８】

式１の化合物は、非溶媒和形態及び溶媒和形態でも存在し得る。「溶媒和物」という用語は、化合物と１種以上の薬学的に許容される溶媒分子（例えば、エタノール）とを含む分子複合体を表現する。「水和物」という用語は、溶媒が水である溶媒和物である。薬学的に許容される溶媒和物には、溶媒が同位体置換され得るもの（例えば、D_2O、アセトン－d_6、ＤＭＳＯ－d_6）が含まれる。

【０１０９】

有機化合物の溶媒和物及び水和物について現在容認されている分類体系は、隔離部位、チャネル、ならびに金属イオン配位溶媒和物及び水和物を区別するものである。例えば、Ｋ．Ｒ．Ｍｏｒｒｉｓ（Ｈ．Ｇ．Ｂｒｉｔｔａｉｎ ｅｄ．）Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｏｌｉｄｓ（１９９５）を参照されたい。隔離部位水和物及び溶媒和物は、介在する有機化合物の分子により溶媒（例えば、水）分子が互いに直接接触しないように隔離されているものである。チャネル溶媒和物では、溶媒分子が格子チャネルに存在し、そこで他の溶媒分子と隣り合っている。金属イオン配位溶媒和物では、溶媒分子は金属イオンに結合している。

【０１１０】

溶媒または水が密に結合している場合、複合体は、湿度とは無関係に明確に定義された化学量論性を有する。しかしながら、チャネル溶媒和物及び吸湿性化合物の場合のように、溶媒または水が弱く結合している場合は、水または溶媒含有量は、湿度及び乾燥状態に依存することとなる。そのような場合、典型的には非化学量論性が認められることとなる。

【０１１１】

式１の化合物はまた、化合物（薬物）及び少なくとも１種の他の成分が化学量論量または非化学量論量で存在する多成分複合体（塩及び溶媒和物以外）として存在し得る。この種類の複合体には、包接体（薬物－ホスト包含複合体）及び共結晶が含まれる。後者は典型的には、非共有相互作用によって一緒に結合している中性分子構成成分の結晶性複合体と定義されるが、中性分子と塩との複合体である場合もある。共結晶は、溶融結晶化、溶媒からの再結晶化によって、または成分を一緒に物理的に粉砕することによって調製することができる。例えば、Ｏ．Ａｌｍａｒｓｓｏｎ ａｎｄ Ｍ．Ｊ．Ｚａｗｏｒｏｔｋｏ，Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２００４）１７：１８８９－１８９６を参照されたい。多成分複合体の総説については、Ｊ．Ｋ．Ｈａｌｅｂｌｉａｎ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．（１９７５）６４（８）：１２６９－８８を参照されたい。

【０１１２】

式１の化合物は、適切な条件に供した場合、中間状態（中間相または液晶）で存在し得る。中間状態は、真の結晶性状態と真の液体状態（融解または溶解のいずれか）との間にある。温度の変化の結果として生じる液晶性は「サーモトロピック」と表現され、水または別の溶媒などの第２の成分の添加に起因する液晶性は「リオトロピック」と表現される。リオトロピックな中間相を形成する可能性を有する化合物は「両親媒性」と表現され、極性イオン性部分（例えば、$-COO^-Na^+$、$-COO^-K^+$、$-SO_3^-Na^+$）または極性非イオン性部分（$-N^-N^+(CH_3)_3$など）を有する分子を含む。例えば、Ｎ．Ｈ．Ｈａｒｔｓｈｏｒｎｅ ａｎｄ Ａ．Ｓｔｕａｒｔ，Ｃｒｙｓｔａｌｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｏｌａｒｉｚｉｎｇ Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｅ（４ｔｈ ｅｄ，１９７０）を参照されたい。

【０１１３】

式１の各化合物は、多形体、立体異性体、互変異性体、またはそれらのいくつかの組み合わせとして存在してもよく、同位体標識されていてもよく、プロドラッグの投与から得られてもよく、または投与後に代謝産物を形成してもよい。

【０１１４】

「プロドラッグ」は、薬理活性をほとんどまたはまったく有さないが、ｉｎ ｖｉｖｏで代謝されると、所望の薬理活性を有する化合物へ変換され得る化合物を指す。プロドラッグは、例えば、Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒ，Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ（１９

８５）に記載されるように、薬理学的に活性な化合物に存在する適正な官能基を「プロ部分」に置き換えることによって調製することができる。プロドラッグの例として、カルボン酸、ヒドロキシ、またはアミノ官能基をそれぞれ有する式１の化合物のエステル、エーテル、またはアミド誘導体が挙げられる。プロドラッグの詳細な考察については、例えば、Ｔ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ“Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，”ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ １４（１９７５）及びＥ．Ｂ．Ｒｏｃｈｅ ｅｄ．，Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ（１９８７）を参照されたい。

【０１１５】

「代謝産物」は、薬理学的に活性な化合物を投与したときにｉｎ ｖｉｖｏで形成される化合物を指す。例として、メチル、アルコキシ、第三級アミノ、第二級アミノ、フェニル、及びアミド基をそれぞれ有する式１の化合物のヒドロキシメチル、ヒドロキシ、第二級アミノ、第一級アミノ、フェノール、及びカルボン酸誘導体が挙げられる。

【０１１６】

式１の化合物は、１つ以上の不斉中心、１つ以上の二重結合、またはその両方の存在から生じる立体異性体として存在し得る。立体異性体は、純粋であっても、実質的に純粋であっても、または混合物であってもよい。そのような立体異性体は、対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基塩からも生じ得る（例えば、対イオンがＤ－ラクテートまたはＬ－リジンである場合）。

【０１１７】

式１の化合物は、互変異性化から生じる異性体である互変異性体として存在し得る。互変異性の異性として、例えば、イミン－エナミン、ケト－エノール、オキシム－ニトロソ、及びアミド－イミド酸互変異性が挙げられる。

【０１１８】

式１の化合物は、２つ以上のタイプの異性を呈し得る。

【０１１９】

幾何（シス／トランス）異性体は、クロマトグラフィーや分別結晶などの従来の技法によって分離することができる。

【０１２０】

特定の立体化学配置を有する化合物を調製または単離するための従来の技法として、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用する、ラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。あるいは、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を、適切な光学的に活性な化合物、例えばアルコールと反応させてもよく、または、式１の化合物が酸性部分もしくは塩基性部分を含有する場合は、酒石酸もしくは１－フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させてもよい。得られたジアステレオ異性体混合物は、クロマトグラフィー、分別結晶法などによって分離することができ、適正なジアステレオ異性体を、要求される立体化学配置を有する化合物に変換することができる。立体異性体を分離するための技法のさらなる考察については、Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ ａｎｄ Ｓ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（１９９４）を参照されたい。

【０１２１】

式１の化合物は、少なくとも１つの原子が、同じ原子番号を有するが天然に通常見出される原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられている同位体異形を有し得る。式１の化合物に含めるのに適した同位体として、例えば、水素の同位体、例えば、^{2}Ｈ及び^{3}Ｈ；炭素の同位体、例えば、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、及び^{14}Ｃ；窒素の同位体、例えば、^{13}Ｎ及び^{15}Ｎ；酸素の同位体、例えば、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、及び^{18}Ｏ；硫黄の同位体、例えば、^{35}Ｓ；フッ素の同位体、例えば、^{18}Ｆ；塩素の同位体、例えば、^{36}Ｃｌ；ならびにヨウ素の同位体、例えば、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉが挙げられる。同位体異形（例えば、重水素、^{2}Ｈ）を使用すると、代謝安定性が上がることに起因する、ある

特定の治療上の利点（例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏでの半減期の増大、または必要用量の低減）をもたらすことができる。加えて、開示された化合物のある特定の同位異形は、放射性同位体（例えば、三重水素、^{3}Ｈ、または^{14}Ｃ）を組み込むことができ、それは薬物及び／または基質の組織分布研究に有用であり得る。^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ及び^{13}Ｎなどのポジトロン放出同位体での置換は、基質受容体占有を検査するためのポジトロン放出断層撮影（ＰＥＴ）研究において有用であり得る。同位体標識化合物は、非標識試薬の代わりに適正な同位体標識試薬を使用して、本開示の他の箇所に記載されるものに類似したプロセスによって調製することができる。

【０１２２】

式１の化合物は、下記の技法を使用して調製することができる。方法及び実施例の一部では、酸化、還元などを含めた一般的な反応、分離技法（抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、粉砕、結晶化など）、及び分析手順の詳細が省略されている場合があるが、それらは有機化学の当業者には公知である。そのような反応及び技法の詳細は、Ｒｉｃｈａｒｄ　Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（１９９９）、及びＭｉｃｈａｅｌ　Ｂ．Ｓｍｉｔｈ他によって編集された複数巻のシリーズ、Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄｓ（１９７４以降）を含めたいくつかの論文に見出すことができる。出発物質及び試薬は、商業的供給源から得るか、または文献の方法を使用して調製することができる。反応スキームの一部では、化学変換から生じる少量の生成物が省略されている場合がある（例えば、エステルの加水分解からのアルコール、二酸の脱炭酸からのCO_2など）。加えて、場合によっては、反応中間体は、単離または精製することなく（すなわち、その場で）後続のステップで使用されることがある。

【０１２３】

以降の方法及び実施例では、ある特定の化合物は、反応部位以外での望ましくない化学反応を防止する保護基を使用して調製することができる。保護基は、化合物の溶解度を強化するか、または他には物理的特性を改変するためにも使用することができる。保護基戦略の考察、保護基の取り付け及び除去のための材料及び方法の説明、ならびにアミン、カルボン酸、アルコール、ケトン、アルデヒドなどの一般的な官能基のための有用な保護基のまとめについては、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ　ａｎｄ　Ｐ．Ｇ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９９９）及びＰ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ（２０００）を参照されたい。

【０１２４】

一般に、本明細書全体にわたって記載される化学変換は、実質的に化学量論量の反応物を使用して実施することができるが、ある特定の反応は、１種以上の過剰な反応物を使用することから利益を得ることができる。加えて、本明細書全体にわたって開示される反応の多くは、ほぼ室温（ＲＴ）及び周囲圧力で実施することができるが、反応速度論、収率などに応じて、一部の反応は昇圧で実施してもよく、またはより高い温度（例えば、還流条件）もしくはより低い温度（例えば、－７８℃～０℃）を用いてもよい。本開示及び特許請求の範囲における、化学量論的範囲、温度範囲、ｐＨ範囲などへのあらゆる言及は、「範囲」という言葉を明示的に使用しているかどうかにかかわらず、示された端点も含む。

【０１２５】

化学変換の多くは、反応速度及び収率に影響を及ぼし得る１種以上の相溶性溶媒も用いてもよい。反応物の性質に応じて、１種以上の溶媒は、極性プロトン性溶媒（水が含まれる）、極性非プロトン性溶媒、非極性溶媒、またはいくつかの組み合わせであり得る。代表的な溶媒として、飽和脂肪族炭化水素（例えば、ｎ－ペンタン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、ｎ－オクタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン）；芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン）；ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素）；脂肪族アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プ

ロパン－１－オール、プロパン－２－オール、ブタン－１－オール、２－メチル－プロパン－１－オール、ブタン－２－オール、２－メチル－プロパン－２－オール、ペンタン－１－オール、３－メチル－ブタン－１－オール、ヘキサン－１－オール、２－メトキシ－エタノール、２－エトキシ－エタノール、２－ブトキシ－エタノール、２－（２－メトキシ－エトキシ）－エタノール、２－（２－エトキシ－エトキシ）－エタノール、２－（２－ブトキシ－エトキシ）－エタノール）；エーテル（例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、１，２－ジメトキシ－エタン、１，２－ジエトキシ－エタン、１－メトキシ－２－（２－メトキシ－エトキシ）－エタン、１－エトキシ－２－（２－エトキシ－エトキシ）－エタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン）；ケトン（例えば、アセトン、メチルエチルケトン）；エステル（酢酸メチル、酢酸エチル）；窒素含有溶媒（例えば、ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、Ｎ－メチル－ピロリドン、ピリジン、キノリン、ニトロベンゼン）；硫黄含有溶媒（例えば、二硫化炭素、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロ－チオフェン－１，１－ジオキシド）；及びリン含有溶媒（例えば、ヘキサメチルリン酸トリアミド）が挙げられる。

【０１２６】

以降のスキームにおいて、置換基識別名（例えば、α、β、ｍ、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}、R^a、R^b、X^1、X^2、X^3、X^4及びX^8）は、式１について上で定義した通りである。先に述べたように出発物質及び中間体の一部は保護基を含むことがあり、それは最終生成物の前に除去される。そのような場合、置換基識別名は、式１で定義された部分、及び適正な保護基を有するそれらの部分を指す。例えば、合成方法における出発物質または中間体は、潜在的に反応性である（第二級）アミンを含み得る。そのような場合は、アミンは、アミンに結合された、例えば、Ｂｏｃ基またはＣｂｚ基を有するまたは有しない部分を含み得る。

【０１２７】

スキームＡ及びＢは、式１の化合物を調製するための一般的な方法を示す。スキームＡに従って、１，４－ジハロフタジン誘導体または類似体（Ａ１、式中、ＸはＣｌである）を、塩基（例えば、ＤＩＰＥＡ、K_2CO_3など）及び溶媒（例えば、ＡＣＮ、ＤＭＳＯ、ＮＭＰなど）の存在下、高温（例えば、８０℃～１５０℃）でアミン（Ａ２）と反応させて、ハロフタラジンアミンを得る（Ａ３）。その後、アミン（Ａ３）を、パラジウム触媒（例えば、Ｐｄ（ＰＰＨ$_3$）$_4$、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2、ＡｍＰｈｏｓＰｄCl_2、ＸＰｈｏｓＰｄCl_2など）、塩基（例えば、Na_2CO_3、K_2CO_3、Cs_2CO_3、ＫＦなど）及び１つ以上の溶媒（例えば、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＡＣＮ、ＥｔＯＨ、H_2Oなど）の存在下、高温（例えば、５０～１１０℃）にて、ジボロン酸またはエステル（Ａ４、ここで、例えば、各々のR^{12}は、ＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルである）と反応させて、式１の化合物を、直接的または間接的に、例えば、保護基の除去、官能基のさらなる作成、立体異性体もしくは位置異性体の分離などの後に得る。

【０１２８】

あるいは、スキームＢに示すように、１，４－ジハロフタラジン誘導体または類似体（Ａ１）を、最初に、スキームＡで示したようにパラジウム触媒、塩基、及び溶媒の存在下で、ジボロン酸またはエステル（Ａ４）と反応させることができる。次いで、得られる芳香族置換ハロフタラジン（Ｂ１）を、スキームＡに関して記載したように、アミン（Ａ２）と、塩基及び溶媒の存在下で、高温で反応させて、直接、または保護基の除去、官能基のさらなる作成、立体異性体もしくは位置異性体の分離などの後に得る。

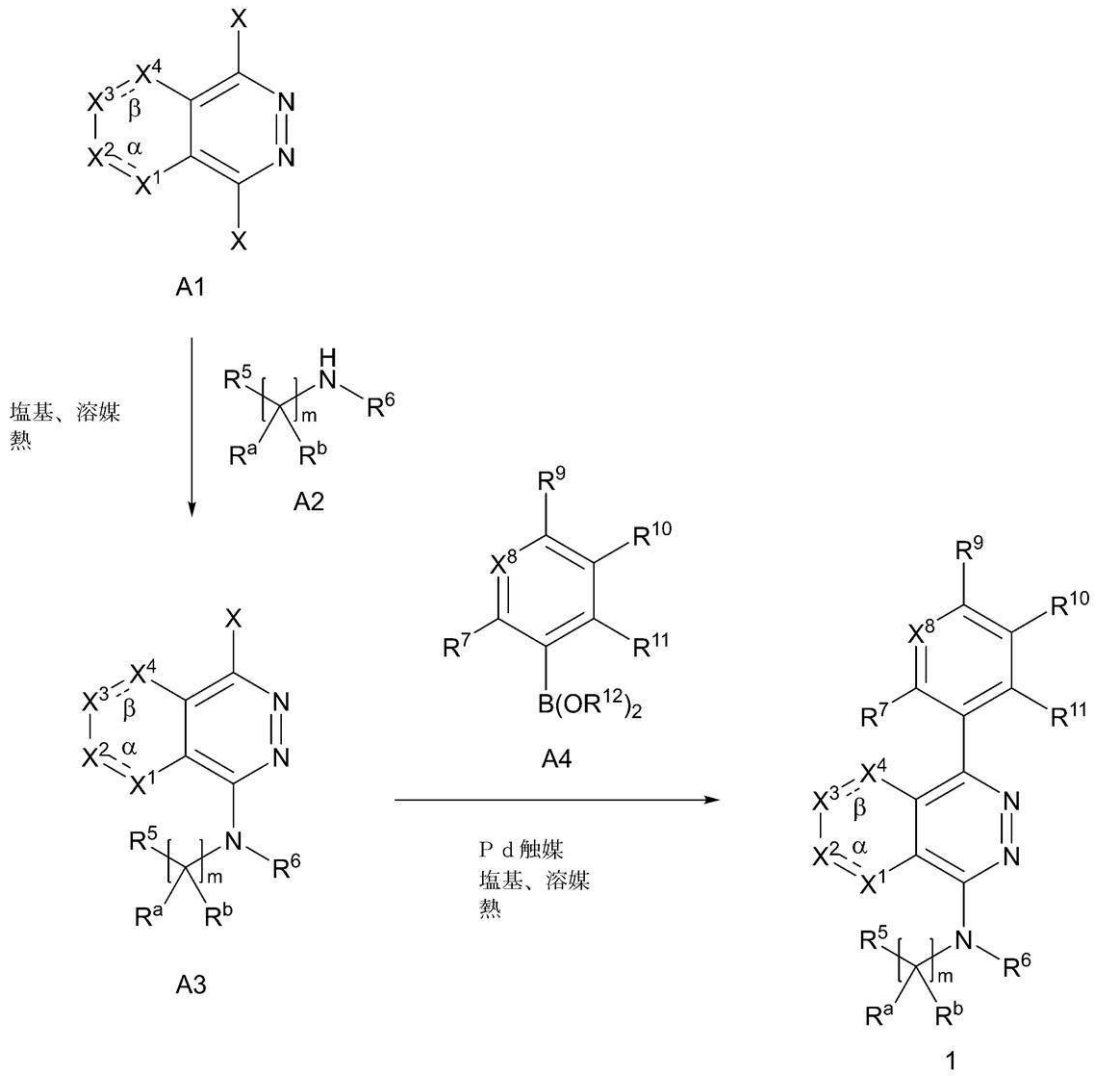
【０１２９】

このスキームに示される方法は、所望に応じて変更することができる。例えば、保護基を付加または除去することができ、生成物を、例えば、アルキル化、アシル化、加水分解、酸化、還元、アミド化、スルホン化、アルキン化などを介してさらに作成して、所望の最終生成物を得ることができる。さらに、立体異性体の混合物を含むいずれの中間体また

は最終生成物も、キラルカラムクロマトグラフィー（例えば、超臨界流体クロマトグラフィー）によって、または上記のような光学的に純粋な試薬を用いる誘導体化によって任意選択により精製して、所望の立体異性体を得ることができる。

【０１３０】

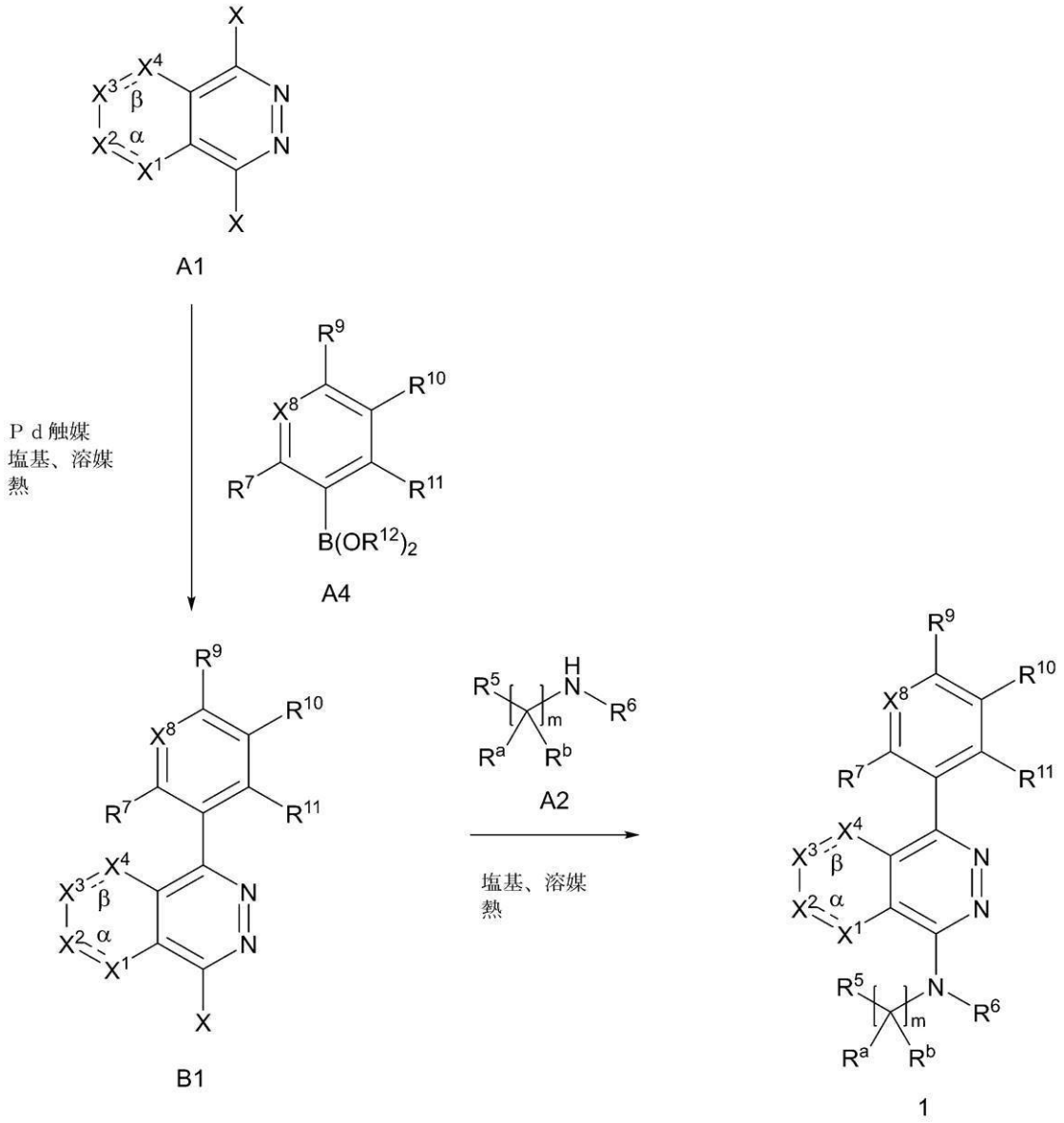
【化２】



スキームＡ

【０１３１】

【化３】



スキームＢ

【０１３２】

式１の化合物（上で名前を挙げた化合物、ならびに薬学的に許容されるその複合体、塩、溶媒和物、及び水和物が含まれる）は、ｐＨに対する溶解度及び溶液安定性、透過性などの生物医薬特性を評価して、適正な剤形及び投与経路を選択するべきである。医薬用途が意図される化合物は、結晶質または非晶質の生成物として投与することができ、例えば、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、蒸発乾燥、マイクロ波乾燥、または高周波乾燥などの方法によって、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。

【０１３３】

式１の化合物は、単独で、または互いに組み合わせて、または式１の化合物とは異なる１種以上の薬理学的に活性な化合物と組み合わせて投与することができる。一般に、これらの化合物の１種以上は、１種以上の薬学的に許容される賦形剤と合わせて医薬組成物（製剤）として投与される。賦形剤の選択は、とりわけ、投与様式、溶解性及び安定性に及ぼす賦形剤の作用、ならびに剤形の性質に依存する。有用な医薬組成物及びそれらの調製方法は、例えば、Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ（ｅｄ．），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ ｅｄ．

，２０００）に見出すことができる。
【０１３４】
式１の化合物は、経口投与することができる。経口投与は嚥下を含んでもよく、その場合、化合物は胃腸管を介して血流に入る。代替的に、または追加的に、経口投与は、化合物が口腔粘膜を通って血流に入るような粘膜投与（例えば、頬側、舌下、舌上投与）を含んでもよい。
【０１３５】
経口投与に適した製剤として、固体、半固体、及び液体系、例えば、錠剤；多粒子もしくはナノ粒子、液体、または粉末を含有する軟もしくは硬カプセル剤；舐剤（液体が充填されていてもよい）；咀嚼剤；ゲル剤；速分散性剤形；フィルム剤；膣坐剤；噴霧剤；及び頬側貼付剤／粘膜付着性貼付剤が挙げられる。液体製剤として、懸濁剤、液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。そのような製剤は、軟カプセルまたは硬カプセル（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製されたもの）中の充填剤として用いられてよく、典型的には、担体（例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油）、及び１種以上の乳化剤、懸濁化剤、またはその両方を含む。液体製剤はまた、固体（例えば、分包から）の再構成によって調製されてもよい。
【０１３６】
式１の化合物は、Ｌｉａｎｇ ａｎｄ Ｃｈｅｎ，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐａｔｅｎｔｓ（２００１）１１（６）：９８１－９８６に記載されているものなどの、速溶性、速崩壊性剤形にも使用されてもよい。
【０１３７】
錠剤剤形の場合、用量に応じて、医薬活性成分（ＡＰＩ）は、剤形の約１ｗｔ％～約８０ｗｔ％、またはより典型的には、剤形の約５ｗｔ％～約６０ｗｔ％を含み得る。ＡＰＩに加えて、錠剤は、１種以上の崩壊剤、結合剤、希釈剤、界面活性剤、流動促進剤、滑沢剤、酸化防止剤、着色剤、香味剤、保存剤、及び矯味剤を含んでもよい。崩壊剤の例として、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、Ｃ$_{1-6}$アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。一般に、崩壊剤は、剤形の約１ｗｔ％～約２５ｗｔ％、または約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％までを構成する。
【０１３８】
結合剤は一般に、錠剤製剤に凝集性を与えるために使用される。適切な結合剤として、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖類、ポリエチレングリコール、天然及び合成のゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。錠剤はまた、希釈剤、例えば、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、及びリン酸水素カルシウム二水和物を含有してもよい。
【０１３９】
錠剤はまた、界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート８０、ならびに流動促進剤、例えば、二酸化ケイ素及びタルクを含んでもよい。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の約０．２ｗｔ％～約５ｗｔ％を構成してもよく、流動促進剤は、錠剤の約０．２ｗｔ％～約１ｗｔ％を構成してもよい。
【０１４０】
錠剤はまた、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物を含有してもよい。滑沢剤は、錠剤の約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％、または約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％を構成してもよい。

【０１４１】
錠剤用ブレンドを直接またはローラー圧縮によって圧縮して、錠剤を形成してもよい。錠剤用ブレンドまたはブレンドの一部は、代替的に、錠剤化の前に湿式造粒、乾式造粒、もしくは溶融造粒、溶融凝結、または押出成形されてもよい。所望であれば、ブレンドする前に、成分の１種以上は、ふるい分けもしくは粉砕、またはその両方によって分粒されてもよい。最終的な剤形は、１つ以上の層を含んでよく、コーティングされてもコーティングされなくてもよく、カプセル封入されてもよい。例示的な錠剤は、約８０ｗｔ％までのＡＰＩ、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の結合剤、約０ｗｔ％～約８５ｗｔ％の希釈剤、約２ｗｔ％～約１０ｗｔ％の崩壊剤、及び約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の滑沢剤を含有してもよい。ブレンディング、造粒、粉砕、ふるい分け、錠剤化、コーティングの考察、ならびに薬物製品を調製するための代替技法の説明については、Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ（ｅｄ．），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ ｅｄ．，２０００）；Ｈ．Ａ．Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄ．），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｖｏｌ．１－３（２ｄ ｅｄ．，１９９０）；及びＤ．Ｋ．Ｐａｒｉｋｈ＆Ｃ．Ｋ．Ｐａｒｉｋｈ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｇｒａｎｕｌａｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．８１（１９９７）を参照されたい。

【０１４２】
ヒトまたは動物用で使用するための消耗型経口フィルム剤は、速溶性または粘膜粘着性であり得る、柔軟な水溶性または水膨潤性の薄膜剤形である。ＡＰＩに加えて、典型的なフィルム剤は、１種以上のフィルム形成ポリマー、結合剤、溶媒、湿潤剤、可塑剤、安定剤または乳化剤、粘度調整剤、及び溶媒を含む。他のフィルム成分として、酸化防止剤、着色剤、香味料及び香味増強剤、保存剤、唾液刺激剤、清涼剤、共溶媒（油が含まれる）、軟化剤、増量剤、消泡剤、界面活性剤、ならびに矯味剤を挙げることができる。製剤の一部の成分は、２つ以上の機能を実行し得る。

【０１４３】
投薬要件に加えて、フィルム剤中のＡＰＩの量は、その溶解度に依存し得る。水溶性であるならば、ＡＰＩは、典型的には、フィルム剤中の非溶媒成分（溶質）の約１ｗｔ％～約８０ｗｔ％、またはフィルム剤中の溶質の約２０ｗｔ％～約５０ｗｔ％を構成するであろう。それより溶解性の低いＡＰＩは、組成物のより大きな割合を構成してもよく、典型的にはフィルム剤中の非溶媒成分の約８８ｗｔ％まで構成してもよい。

【０１４４】
フィルム形成ポリマーは、天然多糖類、タンパク質、または合成親水コロイドから選択されてもよく、典型的には、フィルム剤の約０．０１ｗｔ％～約９９ｗｔ％または約３０ｗｔ％～約８０ｗｔ％を構成する。

【０１４５】
フィルム剤形は、典型的には、剥離可能な裏打ち用の支持体または紙の上にコーティングされた薄い水性フィルムの蒸発乾燥によって調製され、それは、乾燥オーブンまたはトンネル中（例えば、コーティングと乾燥を組み合わせた装置中）、凍結乾燥機器中、または真空オーブン中で実施されてもよい。

【０１４６】
経口投与に有用な固形製剤として、即時放出製剤及び放出調整製剤を挙げることができる。放出調整製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、放出制御、標的化放出、及びプログラム放出が含まれる。適切な放出調整製剤の概略説明については、米国特許第６，１０６，８６４号を参照されたい。他の有用な放出技法、例えば、高エネルギー分散ならびに浸透圧性及びコーティング粒子の詳細については、Ｖｅｒｍａ ｅｔ ａｌ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｏｎ－ｌｉｎｅ（２００１）２５（２）：１－１４を参照されたい。

【０１４７】

式１の化合物はまた、対象の血流中、筋肉中、または内臓中に直接投与されてもよい。非経口投与に適した技法として、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、及び皮下投与が挙げられる。非経口投与に適したデバイスとして、有針（マイクロニードルを含めた）注射器、無針注射器、及び点滴デバイスが挙げられる。

【０１４８】

非経口製剤は、典型的には水溶液であり、これは、塩、炭水化物、及び緩衝剤（例えば、約３～約９のｐＨ）などの賦形剤を含有し得る。しかしながら、いくつかの用途では、式１の化合物は、滅菌された非水溶液として、または滅菌された発熱性物質除去水などの適切なビヒクルと共に使用される乾燥形態として、より適切に製剤化することができる。滅菌条件下での非経口製剤の調製（例えば凍結乾燥による）は、標準的な医薬的技法を使用して容易に達成することができる。

【０１４９】

非経口溶液の調製において使用される化合物の溶解度は、溶解促進剤の組み込みなどの適正な製剤技法の使用によって増大させることができる。非経口投与のための製剤は、即時放出または放出調整されるように製剤化されてもよい。放出調整製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、放出制御、標的化放出、及びプログラム放出が含まれる。よって、式１の化合物は、活性化合物の放出調整をもたらす埋込デポーとして投与するための、懸濁液、固体、半固体、または揺変性液体として製剤化され得る。そのような製剤の例として、薬物でコーティングされたステント、ならびに薬物を担持したポリ（ＤＬ－乳酸－グリコール酸）共重合体（ＰＧＬＡ）マイクロスフェアを含む半固体及び懸濁液が挙げられる。

【０１５０】

式１の化合物はまた、皮膚または粘膜に、局所投与、皮内投与、または経皮投与されてもよい。この目的のための典型的な製剤として、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、粉剤、包帯剤、泡沫剤、フィルム剤、皮膚用貼付剤、ウエファー、埋込体、スポンジ、繊維、包帯、及びマイクロエマルションが挙げられる。リポソームも使用されてもよい。典型的な担体として、アルコール、水、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコールが挙げられる。局所製剤は、浸透促進剤も含んでもよい。例えば、Ｆｉｎｎｉｎ ａｎｄ Ｍｏｒｇａｎ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．８８（１０）：９５５－９５８（１９９９）を参照されたい。

【０１５１】

他の局所投与の手段として、電気穿孔、イオン導入、音波導入、超音波導入、及びマイクロニードルまたは無針（例えば、Ｐｏｗｄｅｒｊｅｃｔ（商標）及びＢｉｏｊｅｃｔ（商標））での注射による送達が挙げられる。局所投与のための製剤は、上記のように即時放出または放出調整されるように製剤化されてもよい。

【０１５２】

式１の化合物はまた、鼻腔内にまたは吸入によって、典型的には乾燥粉末、エアロゾルスプレー、または点鼻薬の形態で投与されてもよい。乾燥粉末を投与するために吸入器が使用されてもよく、乾燥粉末は、ＡＰＩのみ、ＡＰＩとラクトースなどの希釈剤との粉末ブレンド、またはＡＰＩとホスファチジルコリンなどのリン脂質とを含む混合成分粒子を含む。鼻腔内に使用する場合、該粉末は、生体接着剤、例えばキトサンまたはシクロデキストリンを含んでもよい。加圧容器、ポンプ、噴霧器、アトマイザー、またはネブライザーを使用して、溶液または懸濁液からエアロゾルスプレーを生成してもよく、該溶液または懸濁液は、ＡＰＩと、ＡＰＩを分散、可溶化、またはその放出を広げるための１種以上の薬剤（例えば、水を含むまたは含まないＥｔＯＨ）と、噴射剤として機能する１種以上の溶媒（例えば、１，１，１，２－テトラフルオロエタンまたは１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロパン）と、任意選択による界面活性剤、例えば、ソルビタントリオレエート、オレイン酸、またはオリゴ乳酸とを含む。微細なミストを生成するために

、電気流体力学を使用するアトマイザーが使用されてもよい。

【０１５３】

乾燥粉末または懸濁液製剤での使用の前に、薬物製品は通常、吸入による送達に適した粒径（典型的には、体積を基準にして９０％の粒子が５ミクロン未満の最大寸法を有する）まで微粉砕される。これは、スパイラルジェットミル、流動床ジェットミル、超臨界流体加工、高圧ホモジナイゼーション、または噴霧乾燥などの任意の適正なサイズリダクション方法によって達成することができる。

【０１５４】

吸入器または注入器において使用するためのカプセル、ブリスター、及びカートリッジ（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから作製されたもの）は、活性化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤、及びＬ－ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能調整剤の粉末混合物を含有するように製剤化されてもよい。ラクトースは、無水物であっても一水和物であってもよい。他の適切な賦形剤として、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、及びトレハロースが挙げられる。

【０１５５】

電気流体力学を使用して微細なミストを生成するアトマイザーに使用するのに適した溶液製剤は、作動１回当たり約１μｇ～約２０ｍｇのＡＰＩを含有してもよく、作動量は、約１μｌから約１００μｌまで変動し得る。典型的な製剤は、式１の化合物の１種以上、プロピレングリコール、滅菌水、ＥｔＯＨ、及びＮａＣｌを含んでもよい。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替的な溶媒として、グリセロール及びポリエチレングリコールが挙げられる。

【０１５６】

吸入投与、鼻腔内投与、またはその両方のための製剤は、例えばＰＧＬＡを使用して、即時放出または放出調整されるように製剤化されてもよい。そのような吸入／鼻腔内投与が意図される製剤には、適切な香味料、例えば、メントール及びレボメントール、または適切な甘味料、例えば、サッカリンもしくはサッカリンナトリウムが添加されてよい。

【０１５７】

乾燥粉末吸入器及びエアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達するバルブを利用することによって決定される。該単位は、典型的には、約１０μｇ～約１０００μｇのＡＰＩを含有する計量用量または「一吹き」を投与するように定められる。全体的な日用量は、典型的には、約１００μｇ～約１０ｍｇの範囲であり、これは、単回用量で投与されてもよいし、またはより通常には１日を通して分割された用量で投与されてもよい。

【０１５８】

活性化合物は、例えば、坐薬、ペッサリー、または浣腸の形態で、直腸投与または膣内投与されてもよい。カカオバターは従来型の坐薬基剤であるが、適正であれば様々な代替物を使用してもよい。直腸または膣内投与のための製剤は、上記のように即時放出及び／または放出調整されるように製剤化されてもよい。

【０１５９】

式１の化合物は、典型的には、ｐＨ調整された等張の滅菌生理食塩水中の微細化された懸濁液または溶液の液滴の形態で、眼または耳に直接投与されてもよい。眼及び耳への投与に適した他の製剤として、軟膏剤、ゲル剤、生分解性の埋込体（例えば吸収性ゲルスポンジ、コラーゲン）、非生分解性の埋込体（例えばシリコーン）、ウエファー、レンズ、及びニオソームまたはリポソームなどの微粒子または小胞系が挙げられる。該製剤は、１種以上のポリマー及び保存剤、例えば塩化ベンザルコニウムを含んでもよい。典型的なポリマーとして、架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロースポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース）、及びヘテロ多糖ポリマー（例えば、ゲラン（ｇｅｌａｎ）ゴム）が挙げられる。そのような製剤はまた、イオン導入によって送達されてもよい。眼または

耳への投与のための製剤は、上記のように即時放出または放出調整されるように製剤化されてもよい。

【０１６０】

式１の化合物は、それらの溶解度、溶解速度、矯味性、生物学的利用率、または安定性を改善するために、シクロデキストリン及びその誘導体、ならびにポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性巨大分子実体と組み合わせてもよい。例えば、ＡＰＩ－シクロデキストリン複合体は一般に、ほとんどの剤形及び投与経路に有用である。包接複合体及び非包接複合体の両方が使用されてもよい。ＡＰＩとの直接的な複合体形成の代替として、シクロデキストリンは、補助的な添加剤として、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤として使用されてもよい。アルファ－、ベーター、及びガンマ－シクロデキストリンは、これらの目的のために汎用される。例えば、ＷＯ９１／１１１７２、ＷＯ９４／０２５１８、及びＷＯ９８／５５１４８を参照されたい。

【０１６１】

上で述べたように、上で具体的に名前を挙げた化合物を含めた式１の１種以上の化合物ならびに医薬として活性なその複合体、塩、溶媒和物、及び水和物は、互いに、または他の活性な医薬として活性な化合物の１種以上と組み合わせて、様々な疾患、状態、及び障害を処置することができる。そのような場合、活性化合物は、上記のように単一剤形に組み合わせても、組成物の同時投与に適したキットの形態で提供されてもよい。キットは、（１）少なくとも１つが式１の化合物を含有する、２つ以上の異なる医薬組成物と、（２）２つの医薬組成物を別々に保持するためのデバイス（例えば、分割されたボトルまたは分割されたホイルパケット）とを含む。そのようなキットの例は、錠剤やカプセル剤の包装に使用される普通のブリスターパックである。キットは、異なるタイプの剤形（例えば、経口及び非経口）を投与するのに、または異なる医薬組成物を別々の投薬間隔で投与するのに、または異なる医薬組成物を互いに対して用量設定するのに適している。患者のコンプライアンスを支援するために、キットは典型的には投与の説明書を含み、記憶補助を提供することができる。

【０１６２】

ヒト患者に投与する場合、特許請求及び開示される化合物の総日用量は、投与経路に応じて、典型的には約０．１ｍｇ～約３０００ｍｇの範囲である。例えば、経口投与は、約１ｍｇ～約３０００ｍｇの総日用量を必要とすることがあるが、静脈内投与は、約０．１ｍｇ～約３００ｍｇの総日用量しか必要としないことがある。総日用量は、単回用量で投与されても分割用量で投与されてよく、医師の裁量で、上で示した典型的な範囲から外れてもよい。これらの投薬量は、体重が約６０ｋｇ～約７０ｋｇの平均的なヒト対象に基づいているが、体重がこの体重範囲外である患者（例えば乳児）の場合でも、医師であれば適正な用量を決定することができるであろう。

【０１６３】

上記のように、式１の化合物は、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）などのＮＬＲＰ３遺伝子におけるヘテロ接合性機能獲得変異に関連する疾患、障害、または状態を含む、ＮＬＲＰ３インフラマソーム経路の阻害が示される疾患、障害、及び状態を処置するために使用できる。これらには、新生児期発症多臓器性炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ／ＣＩＮＣＡ）、マックル－ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、及び家族性寒冷自己炎症症候群（ＦＣＡＳ）が含まれ得る。

【０１６４】

式１の化合物は、ＮＬＲＰ３に関連する神経変性疾患、障害、及び状態を処置するために使用され得る。これらは、前頭側頭葉変性症、レビー小体病、血管疾患、外傷性脳障害、物質または医薬物の使用、ＨＩＶ感染症、プリオン病、パーキンソン病、及びハンチントン病を含む、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、プリオン病、アルツハイマー病及び１つ以上の医学的状態に関連する他の形態の認知症（すなわち、重症または軽症の神経認知障害）を含み得る。式１の化合物はまた、うつ病、統合失調症、双極性障害、及び自閉症に関連する重症または軽症の神経認知障害を処置するために使用す

ることができる。

【０１６５】

特許請求の範囲に記載され、かつ開示される化合物は、ＮＬＲＰ３インフラマソーム経路の阻害が示される１つ以上の障害、疾患または状態を処置するために、１種以上の他の薬理学的に活性な化合物または療法と組み合わせてもよい。そのような組み合わせは、副作用の減少、医療サービスを十分に受けていない患者集団に対する処置能力の改善、または相乗活性を含めた、有意な治療上の利点をもたらす可能性がある。例えば、上で具体的に名前を挙げた化合物を含めた式１の化合物、ならびに薬学的に許容されるその複合体、塩、溶媒和物及び水和物は、アルツハイマー病を処置するための１種以上の化合物または療法と組み合わせて、同時に、逐次的に、または別々に投与されてもよい。そのような化合物または療法として、ベータセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ阻害剤、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤、非ステロイド性抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ、例えば、アパゾン、アスピリン、セレコキシブ、ジクロフェナク（ミソプロストールを有するまたは有さない）、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸コリン及びマグネシウム、サルサレート、ならびにスリンダク）、ビタミンＥ、及び抗アミロイド抗体が挙げられる。アルツハイマー病を処置するために使用される化合物の具体例として、ドネペジル、リバスチグミン、メマンチン、及びガランタミンが挙げられる。

【０１６６】

認知を改善するために使用される薬物に加えて、式１の化合物は、鎮静剤、睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、精神安定剤、及びアルツハイマー病の処置に使用される他の医薬物と組み合わせてもよい。例えば、式１の化合物は、うつ病及び／または統合失調症を処置するための１種以上の薬剤（抗うつ薬）（非定型もしくは定型抗精神病薬）と組み合わせてもよく、それらとして、アミトリプチリン、アモキサピン、アリピプラゾール、アセナピン、ブプロピオン、クロルジアゼポキシド、シタロプラム、クロルプロマジン、クロザピン、デシプラミン、デスベンラファキシン、ドキセピン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルオキセチン、フルフェナジン、ハロペリドール、イロペリドン、イミプラミン、イソカルボキサジド、ラモトリギン、レボミルナシプラン、ルラシドン、ミルタザピン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、オランザピン、パリペリドン、パロキセチン、ペルフェナジン、フェネルジン、プロトリプチリン、クエチアピン、リスペリドン、セレギリン、セルトラリン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミン、ベンラファキシン、ビラゾドン、及びボルチオキセチン、及びジプラシドンが挙げられる。

【０１６７】

同様に、式１の化合物は、不安症を処置するための１種以上の薬剤（抗不安薬）と組み合わせてもよく、それらとして、ベンゾジアゼピン（アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバゼパム、クロナゼパム、クロラゼペート、ジアゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、及びトリアゾラム）、抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン）、非ベンゾジアゼピン（エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、及びゾピクロン）、及びブスピロンが挙げられる。

【０１６８】

式１の化合物はまた、てんかんを処置するための１種以上の薬剤（抗てんかん薬または抗けいれん薬）と組み合わせてもよく、それらとして、アセタゾラミド、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、エスリカルバゼピン酢酸エステル、エトスクシミド、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルビタール、フェニトイン、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、バルプロ酸ナトリウム、スチリペントール、チ

アガビン、トピラメート、ビガバトリン、及びゾニサミドが挙げられる。
【０１６９】
生物学的活性
【０１７０】
ＮＬＲＰ３に関する式１の化合物の生物学的活性は、以下のｉｎ ｖｉｔｒｏでの方法を使用して決定することができる。
【０１７１】
ＩＬ－１βアッセイ（IC_{50}として報告）
【０１７２】
単球ＴＨＰ－１細胞（ＡＴＣＣ：ＴＩＢ－２０２）を、ＲＰＭＩ培地（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号Ａ１０４９１－０１）中で提供者の指示に従って維持する。ＲＰＭＩは、１０％の加熱不活性化ウシ胎児血清（Ｈｙｃｌｏｎｅカタログ番号ＳＨ３０３９６．０３）を補充される。２５ｎｇ／ｍＬのＩＦＮ－γ（ＰｅｐｒｏＴｅｃｈ、カタログ番号３００－０２－１００ＵＧ）を２４時間、３７℃／５％CO_2にて添加することにより、細胞をマクロファージに分化させる。培地を、ＦＢＳを含まない新鮮な培地と交換し、細胞を５０ｎｇ／ｍＬのＬＰＳ（プライミングステップ）で２４時間、３７℃／５％CO_2（ＬＰＳ－ＥＫ：Ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ、カタログ番号ｔｌｒｌ－ｐｅｋｌｐｓ）で処理する。培地を、ＦＢＳを含まない新鮮な培地と交換する。細胞を、ＤＭＳＯ中１：３．１６の連続希釈系列で化合物（１：１０００で添加する）を含有する３８４ウェル平底細胞培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ ３７６４）に１ウェル当たり４０，０００細胞で播種し、３７℃／５％CO_2にて３０分間インキュベートする。２．５ｍＭのＡＴＰ（Ｓｉｇｍａカタログ番号Ａ３３７７）を添加してＮＬＲＰ３インフラマソームを活性化し、細胞を３７℃／５％CO_2で２時間インキュベートする。インキュベーション期間の最後に、上清４０μＬを取り出し、ＩＬ－１βレベルを、ＥＬＩＳＡ（ヒトＩＬ－１β ＥＬＩＳＡ、Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号ＤＹ２０１）を使用して、製造業者の指示に従ってモニタリングする。
【０１７３】
ＴＮＦ－αアッセイの説明（IC_{50}として報告）
【０１７４】
単球ＴＨＰ－１細胞（ＡＴＣＣ：ＴＩＢ－２０２）を、ＲＰＭＩ培地（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、カタログ番号Ａ１０４９１－０１）中で提供者の指示に従って維持する。ＲＰＭＩは、１０％の加熱不活性化ウシ胎児血清（Ｈｙｃｌｏｎｅカタログ番号ＳＨ３０３９６．０３）を補充される。２５ｎｇ／ｍＬのＩＦＮ－γを２４時間、３７℃／５％CO_2にて添加することにより、細胞をマクロファージに分化させる。培地を、ＦＢＳを含まない新鮮な培地と交換する。細胞を、ＤＭＳＯ中１：３．１６の連続希釈系列で化合物（１：１０００で添加する）を含有する３８４ウェル平底細胞培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ ３７６４）に１ウェル当たり４０，０００細胞で播種し、３７℃／５％CO_2にて３０分間インキュベートする。ＮＦ－κＢ経路を５０ｎｇ／ｍＬのＬＰＳの添加により活性化し、細胞を３時間、３７℃／５％CO_2にてインキュベートする。インキュベーション期間の最後に、上清（４０μＬ）を取り出し、ＩＬ－１βレベルを、ＥＬＩＳＡ（ヒトＴＮＦ－α ＥＬＩＳＡ、Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号ＤＹ２０１）を使用して、製造業者の指示に従ってモニタリングする。
【０１７５】
データ解釈
【０１７６】
IC_{50}値は、Ｙ＝［底部＋（頂部－底部）］／（１＋１０＾［（Ｌｏｇ IC_{50}－Ｘ）・ヒルスロープ］（式中、Ｙは、阻害剤濃度Ｘにおける％阻害であり、「底部」は、最低阻害値、すなわち０％であり、「頂部」は、最大阻害値、すなわち１００％であり、「ヒルスロープ」は、「底部」の値と「頂部」の値との間のシグモイド曲線の勾配を表す）に従ってロジスティク曲線をフィッティングすることにより、阻害剤濃度に対する阻害

のパーセンテージのプロットから算出する。カーブフィッティングは、内部で開発したソフトウェアを用いて行った。

【０１７７】

以下のｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイを使用して、式１の化合物が血液脳関門を通ってＣＮＳに進入する能力を評価することができる。

【０１７８】

ＭＤＣＫ－ＭＤＲ１アッセイ（見かけの透過性及び排出比として報告）

【０１７９】

多剤耐性タンパク質１（ＭＤＲ１）をトランスフェクトしたマジン－ダービーイヌ腎臓（ＭＤＣＫ）細胞を、ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃカタログ番号１０５６９０４４）中で提供者の指示に従って維持する。ＤＭＥＭは、１０％の加熱不活性化ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏカタログ番号１６０００－０４４）、ペニシリン－ストレプトマイシン（１００単位／ｍＬ）（Ｇｉｂｃｏカタログ番号１５１４０１２２）、及びＰ－ｇｐの誘導剤、コルヒチン（２００ｎＭ）（Ｓｉｇｍａカタログ番号Ｃ９７５４）を補充される。細胞を、ＨＴＳ－Ｔｒａｎｓｗｅｌｌ－９６プレート（０．４μｍ孔サイズ、Ｃｏｒｎｉｎｇカタログ番号３３８１）の頂端側に、７５μＬ及び２５０μＬのＤＭＥＭ培地をそれぞれ頂端側及び基底側のウェルに用いて、１ウェル当たり６．２５×10^3細胞の密度で播種し、３７℃／５％CO_2にてインキュベートする。７２時間後に頂端側及び基底側コンパートメント内で新鮮なＤＭＥＭ培地を交換し、細胞を１４４時間、単層まで増殖させてから、実験的インキュベーションを開始する。インキュベーションは、１％ウシ血清アルブミン（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ａ９４１８）及び１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号１５６３００８０）を用いて、ｐＨ７．４のハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃカタログ番号１４０２５１３４）中で実施する。ＤＭＥＭ培地を除去し、細胞を温（３７℃）ＨＢＳＳですすぐ。基質濃度１μＭ（０．１％ｖ／ｖ ＤＭＳＯ）の試験化合物を含むＨＢＳＳを頂端側または基底側コンパートメントのいずれかに加え（それぞれ７５μＬまたは２５０μＬ）、試験化合物を欠くブランクＨＢＳＳ緩衝液を１つのみコンパートメントに加える。細胞を６０分間、３７℃／５％CO_2にてインキュベートする。インキュベーション期間の最後に、５０μＬの試料を各レシーバコンパートメントから取り出し、１５０μＬのアセトニトリル（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号Ａ９９６ＳＫ４）＋０．１％ギ酸（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｆ０５０７）で希釈する。試料を２０００ｒｃｆで１０分間、４℃で遠心分離し、その後、１００μＬの上清液を新しいマイクロプレートに移し、１００μＬのＨＰＬＣグレード水（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号Ｗ６４）で希釈する。試料を、付属のオートサンプラー及びＫｉｎｅｔｉｘ ２．１×５０ｍｍ Ｃ１８ １００Åカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、カタログ番号００Ｂ－４６０５－ＡＮ）を介した試験物品の検出のために最適化された高速液体クロマトグラフィーポンプ機器とともにトリプル四重極質量分析計ＡＰＩ－５５００ＱＴｒａｐ（ＡＢＳｃｉｅｘ、シリアル番号ＡＵ２３２９１００６）を用いて分析する。

【０１８０】

見かけの透過性（P_{app}）値及び排出比は、以下の等式を使用して算出される：

【０１８１】

【数１】

$$P_{app\ A-B}\left(nm\times 秒^{-1}\right)\frac{Conc_{BL}\times 0.25\times 10000}{A\times t\times 10};$$

$$P_{app\ B-A}\left(nm\times 秒^{-1}\right)=\frac{Conc_{AP}\times 0.075\times 10000}{A\times t\times 10};$$

$$ER=\frac{P_{app\ B-A}}{P_{app\ A-B}};$$

【０１８２】

式中、$P_{app\ A-B}$は、頂端側ウェルから基底側ウェルへの見かけの透過性であり、$P_{app\ B-A}$は、基底側ウェルから頂端側ウェルへの見かけの透過性であり、$Conc_{BL}$は、基底側ウェル濃度であり、$Conc_{AP}$は、頂端側ウェル濃度であり、Ａは、ウェル表面積（cm^2）であり、上記のアッセイでは０．１４３cm^2であり、ｔは、インキュベーション時間（秒）であり、上記のアッセイでは３６００秒であり、ＥＲは、Ｐ－ｇｐ媒介性排出比である。

【実施例】

【０１８３】

以下の実施例は、例示的かつ非限定的であることを意図しており、本発明の特定の実施形態を表すものである。

【０１８４】

以下の実施例における化合物の多くについて、^{1}Ｈ核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルを得た。特徴的な化学シフト（δ）は、ｓ（一重項）、ｄ（二重項）、ｔ（三重項）、ｑ（四重項）、ｍ（多重項）、及びｂｒ（広域）を含めた、主要ピークの呼称を表す従来の略語を使用し、テトラメチルシランから低磁場を百万分率で示す。次の略語を一般的な溶媒に使用する：$CDCl_3$（重水素化クロロホルム）、ＤＭＳＯ－d_6（重水素化ジメチルスルホキシド）、CD_3OD（重水素化メタノール）、CD_3CN（重水素化アセトニトリル）、及びＴＨＦ－d_8（重水素化テトラヒドロフラン）。質量スペクトル（$[M+H]^+$についてのｍ／ｚ）は、エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ－ＭＳ）または大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ－ＭＳ）質量分析法を使用して記録した。

【０１８５】

示される場合、中間調製物及び実施例化合物は、ＨＰＬＣによって精製される。表１～３に、いくつかのＨＰＬＣ分離に使用したカラム、移動相、及び勾配を列挙する。

【０１８６】

【表１】

表１：ＨＰＬＣ方法Ａ

カラム	Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）Ｃ１８
移動相	ＡＣＮ（０．０３５％ＴＦＡ）及び水（０．００５％ＴＦＡ）
勾配	１０％～１００％のＡＣＮ（別途示されない限り）

【０１８７】

【表２】

表２：ＨＰＬＣ方法Ｂ

カラム	Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８；Ｂｏｓｔｏｎ Ｇｒｅｅｎ ＯＤＳ；Ｗｅｌｃｈ Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８；Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８；ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ Ｐｒｅｐ Ｃ１８；Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ
移動相	水（０．２２５％ＦＡ）及びＡＣＮ
勾配	１０分間にわたる１５％～４５％のＡＣＮ勾配（別途示されない限り）

【０１８８】
【表３】

表３：ＨＰＬＣ方法Ｃ

カラム	Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）Ｃ１８；Ｗａｔｅｒｓ２５２５または２５４５；Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８；Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ Ｃ１８
移動相	１０ｍＭ NH_4HCO_3水溶液及びＡＣＮ（ｐＨ＝９．５～１０）、または水（０．０５％NH_3H_2O＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）及びＡＣＮ
勾配	５５％～８５％のＡＣＮ（別途示されない限り）

【０１８９】
調製例及び実施例では、エナンチオマーを分離するために超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）を使用し得る。表４は、一部のＳＦＣ分離のための装置、材料、及び条件を列挙する。
【０１９０】
【表４】

表４：ＳＦＣ法

カラム	３０％イソプロピルアルコールを用いるＯＤ－Ｈ（２１ｍｍ×２５０ｍｍ）５ミクロンまたはＡＳ－Ｈカラム
移動相	CO_2及びＥｔＯＨ＋０．０５％ＤＥＡ（ジエチルアミン）またはCO_2及びＭｅＯＨ＋０．０５％ ＤＥＡ

【０１９１】
ＨＰＬＣに加えて、いくつかの調製例及び実施例は、フラッシュクロマトグラフィーまたは分取薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を使用し得る。分取ＴＬＣは、典型的には、シリカゲル６０Ｆ$_{254}$プレートで実施する。
【０１９２】
クロマトグラフィーによって分離した後、溶媒を除去し、生成物を遠心エバポレーター

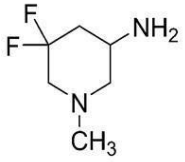
（例えば、ＧｅｎｅＶａｃ（商標））、ロータリーエバポレーター、真空フラスコなどで乾燥することができる。不活性（例えば、窒素）または反応性（例えば、$Ｈ_2$）雰囲気中での反応は、典型的には約１気圧（１４．７ｐｓｉ）の圧力で実施する。

【０１９３】

調製１：５，５－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－３－アミン

【０１９４】

【化４】

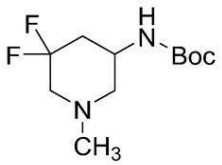


【０１９５】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（５，５－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）カルバメート

【０１９６】

【化５】



【０１９７】

ｔｅｒｔ－ブチル（５，５－ジフルオロピペリジン－３－イル）カルバメート（５００ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド水溶液（３４３．４９ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ、３１５．１２μＬ、純度３７％）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。ギ酸（２０３．３４ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、$ＮＨ_3．Ｈ_2Ｏ$（５ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、ＭｅＯＨ中０～２０％ＤＣＭの勾配（３５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）１２ｇシリカゲルカラム）により精製して、標題化合物を得た（３１０ｍｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５１．１．

【０１９８】

ステップ２：５，５－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－３－アミン

【０１９９】

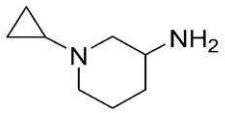
ｔｅｒｔ－ブチル（５，５－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）カルバメート（３１０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）及びＨＣｌのジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）中の混合物を２０℃で１５時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で３０分間粉砕し、濾過した。濾過ケーキを真空下で乾燥して、標題化合物のＨＣｌ塩を無色油として得た（２４０ｍｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$１５１．１

【０２００】

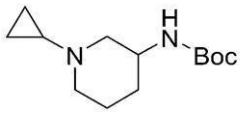
調製２：１－シクロプロピルピペリジン－３－アミン

【０２０１】

【化６】

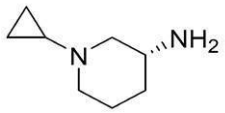


【０２０２】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）カルバメート
【０２０３】
【化７】

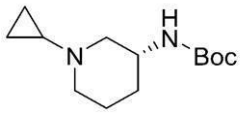


【０２０４】
ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－３－イルカルバメート（３ｇ、１４．９８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（８．１ｍＬ）中の混合物に、モレキュラーシーブ４Å（３ｇ）及び（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（７．８３ｇ、４４．９４ｍｍｏｌ、９．０３ｍＬ）を加え、続いて酢酸（１０．７９ｇ、１７９．７５ｍｍｏｌ、１０．２８ｍＬ）及び$NaBH_3CN$（２．８２ｇ、４４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃で１６時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濃縮した。粗生成物を、$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１：０～１０：１）により精製した。標題化合物を無色の油として得た（６．５ｇ、９０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3Cl）δｐｐｍ４．９２－５．２７（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．４９－２．８１（ｍ，４Ｈ），１．６７（ｂｒｓ，４Ｈ），１．５５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），０．４７（ｂｒｄ，Ｊ＝６．２７Ｈｚ，４Ｈ）。
【０２０５】
ステップ２：１－シクロプロピルピペリジン－３－アミン
【０２０６】
ｔｅｒｔ－ブチル（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）カルバメート（４．９ｇ、２０．３９ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、５０．９７ｍＬ）を２５℃でN_2下、一度に加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。過剰のＨＣｌ／ジオキサンを減圧下で除去して、黄色の固体を得、これをＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で粉砕した。固体を濾過により回収し、真空下で乾燥して、標題化合物の二塩酸塩を白色固体として得た（２．８ｇ、６４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ０．６５－０．９６（ｍ，２Ｈ），１．０２－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．２６Ｈｚ，２Ｈ），２．０３－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．８４－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．８９－３．００（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．８０Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｂｒｄ，Ｊ＝９．０３Ｈｚ，２Ｈ），８．７０（ｂｒ ｓ，３Ｈ），１１．４９（ｂｒ ｓ，１Ｈ）．
【０２０７】
調製３：（Ｒ）－１－シクロプロピルピペリジン－３－アミン
【０２０８】

【化８】

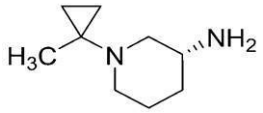


【０２０９】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）カルバメート
【０２１０】
【化９】

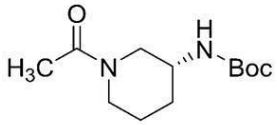


【０２１１】
ＴＨＦ（７２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（８．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピペリジン－３－イルカルバメート（３ｇ、１４．９８ｍｍｏｌ）に、モレキュラーシーブ４Å（３ｇ、１４．９８ｍｍｏｌ）、（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（７．８３ｇ、４４．９４ｍｍｏｌ、９．０３ｍＬ）、酢酸（１０．７９ｇ、１７９．７５ｍｍｏｌ、１０．２８ｍＬ）及び$NaBH_3CN$（２．８２ｇ、４４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物が主成分として形成されたことを示し、ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）は、反応が完了していることを示した（所望の生成物のR_f＝０．４３）。懸濁液を濾過し、濃縮した。粗生成物を$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を併せ、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１：０～１０：１）により精製し、標題化合物のＨＣｌ塩を白色固体として得た（３．５ｇ、９７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ０．２７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），０．３９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．５１Ｈｚ，２Ｈ），１．０４－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．５２－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．８７－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．９５（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．３２（ｍ，１Ｈ），６．５１－６．７９（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２４１．２．
【０２１２】
ステップ２：（Ｒ）－１－シクロプロピルピペリジン－３－アミン
【０２１３】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）カルバメート（０．５ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、１０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物のＨＣｌ塩（３５０ｍｇ、９５．２％）を得、これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ０．８１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．４８Ｈｚ，２Ｈ），１．０４－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．００－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．７９－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．５４－３．７１（ｍ，１Ｈ），８．５９（ｂｒ ｓ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$１４１．１．
【０２１４】
調製４：（Ｒ）－１－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－３－アミン
【０２１５】

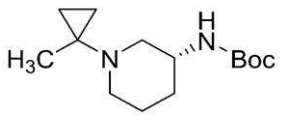
【化１０】



【０２１６】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－アセチルピペリジン－３－イル）カルバメート
【０２１７】
【化１１】



【０２１８】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピペリジン－３－イルカルバメート（１ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１．９４ｇ、１４．９８ｍｍｏｌ、２．６１ｍＬ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中の混合物に、Ac_2O（５６０．７１ｍｇ、５．４９ｍｍｏｌ、５１４．４２μＬ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）は、出発物質が完全に消費され（R_f＝０．２５）、１つの新しいメインスポットが形成された（R_f＝０．５３）ことを示した。混合物を、H_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮し、得られた残渣を、ＤＣＭ中の０～３％ＭｅＯＨの勾配（３５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２４ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（１ｇ、８３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．３８（ｍ，１１Ｈ），１．５９－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．９０－２．０２（ｍ，３Ｈ），２．４２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－４．１７（ｍ，１Ｈ），６．７５－７．０６（ｍ，１Ｈ）．
【０２１９】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－３－イル）カルバメート
【０２２０】
【化１２】



【０２２１】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－アセチルピペリジン－３－イル）カルバメート（９００ｍｇ、３．７１ｍｍｏｌ）及び$Ti(i\text{-}PrO)_4$（２．１１ｇ、７．４３ｍｍｏｌ、２．１９ｍＬ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液に、ＥｔＭｇＢｒ（３Ｍ、６．１９ｍＬ）を０℃で滴下した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ＝２０：１）は、出発物質の約４０％が残存し（R_f＝０．６８）、１つの主要な新しいスポットが検出された（R_f＝０．６６）ことを示した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）でクエンチし、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、得られた残渣を、ＤＣＭ中、０～５

％のＭｅＯＨの勾配（３５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を無色のゴムとして得た（１６０ｍｇ、１６．９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．２９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），０．４１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ），１．０３－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．４８－１．７４（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２２２】

ステップ３：（Ｒ）－１－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－３－アミン

【０２２３】

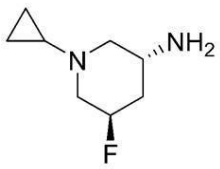
ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１６０ｍｇ、６２９．０１μｍｏｌ）の混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ＝２０：１）は、出発物質が完全に消費されたことを示した（Ｒ$_{ｆ}$＝０．６６）。混合物を真空中で濃縮して、標題化合物のＨＣｌ塩を黄色固体として得（１２０ｍｇ、粗製）、これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．７２－０．８２（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｓ，５Ｈ），１．５１－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．７４－２．１４（ｍ，３Ｈ），３．０６－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．４０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．９４（ｍ，１Ｈ），８．５３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），１１．２７（ｂｒ ｓ，１Ｈ）．

【０２２４】

調製５：（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－アミン

【０２２５】

【化１３】

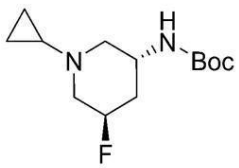


【０２２６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－イル）カルバメート

【０２２７】

【化１４】



【０２２８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）カルバメート（０．３２７ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及び酢酸（１．０ｍＬ）中の溶液を、（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（０．５２３ｇ、３．００ｍｍｏｌ）に続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．２８３

ｇ、４．５０ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を６０℃で一晩撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃと飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液とに分配した。水相をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を併せ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配を使用して、ＥＬＳ検出を用いるフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）４０ｇシリカゲルカラム）により精製した。生成物含有画分を蒸発させて、標題化合物を白色の固体として得た（０．３３３ｇ、８６％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５９．０．

【０２２９】

ステップ２：（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－アミン

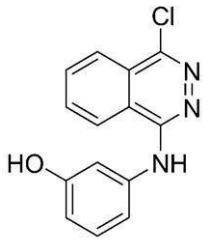
ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－イル）カルバメート（０．３３３ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）のジオキサン（６．４５ｍＬ）中の溶液を、ＨＣｌ（４Ｍのジオキサン溶液、１．６１ｍＬ、６．４５ｍｍｏｌ）を用いて処理した。反応混合物を室温で週末にわたって撹拌した。少量のＭｅＯＨを加えて、混合物を確実に均一にした。反応混合物を真空中で濃縮乾固して、標題化合物の二塩酸塩（粗製３５１．５ｍｇ、定量的に想定した理論値２９８ｍｇ、純度８４％）を得、これをさらに精製することなく使用した。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$１５９．２．

【０２３０】

調製６：３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール

【０２３１】

【化１５】



【０２３２】

３－アミノフェノール（５４８．２７ｍｇ、５．０２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液に、１，４－ジクロロフタラジン（１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、１，４－ジクロロフタラジンが完全に消費されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を、石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃの勾配（３０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２４ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（７７８．７ｍｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７１．９．

【０２３３】

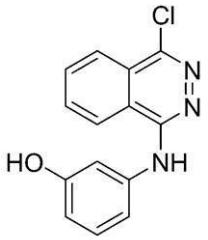
調製７：２－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール

【０２３４】

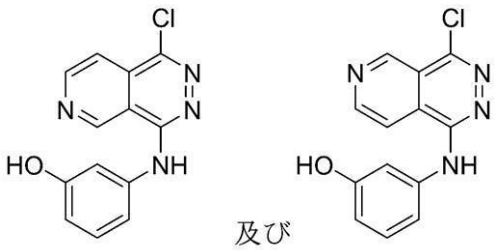
【化１６】



【０２３５】
標題化合物を、２－アミノフェノール及び１，４－ジクロロフタラジンを使用して、調製６と同様に製造し、黄色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２７２．
【０２３６】
調製８：３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０２３７】
【化１７】



【０２３８】
３－アミノフェノール（２００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）及び１，４－ジクロロフタラジン（３６４．７８ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の溶液を還流下（８０℃）で５時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、石油エーテル中０～６０％ＥｔＯＡｃの勾配（３５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２４ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（３００ｍｇ、６０．３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２７２．０．
【０２３９】
調製９：３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）フェノール及び３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０２４０】
【化１８】



及び

【０２４１】

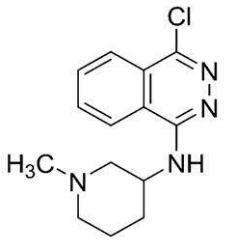
１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（１００ｍｇ、４９９．９４μｍｏｌ）、３－アミノフェノール（５４．５６ｍｇ、４９９．９４μｍｏｌ）及びＴＦＡ（１１４．０１ｍｇ、９９９．８８μｍｏｌ、７４．０３μＬ）のｔｅｒｔ－ＢｕＯＨ（８ｍＬ）中の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。反応混合物を濾過して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、標題化合物の混合物を黄色固体として得た（６３．３ｍｇ、４６．４％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２７３．０．

【０２４２】

調製１０：４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０２４３】

【化１９】



【０２４４】

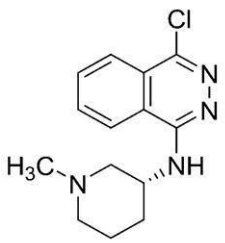
１－メチルピペリジン－３－アミン（５８６ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ）、１，４－ジクロロフタラジン（１０２２ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ）、及び炭酸ナトリウム（１０４４ｍｇ、９．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の混合物を、マイクロ波反応器中、通常の吸光度で３０分間、１３０℃で撹拌した。次いで、反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、生成物をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機抽出物を併せ、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、ＥｔＯＡｃですすぎ、回転蒸発により濃縮して、粗生成物（６．０９ｇ）を黄橙色の油として得た。粗物質をトルエン（２ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ中０～１５％ＭｅＯＨの勾配を使用して、中圧クロマトグラフィー（ＲｅｄｉＳｅｐ Ｒｆ Ｇｏｌｄ（登録商標）８０ｇシリカゲルカラム）により精製した。純粋な画分を併せ、回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、標題化合物を黄色フォームとして得た（５４４ｍｇ、４０．３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ１．６３－３．０２（ｍ，１１Ｈ），４．５３－４．８０（ｍ，１Ｈ），５．８１－６．１６（ｍ，１Ｈ），７．７５－８．０１（ｍ，３Ｈ），８．１１－８．２３（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２７７．０．

【０２４５】

調製１１：（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０２４６】

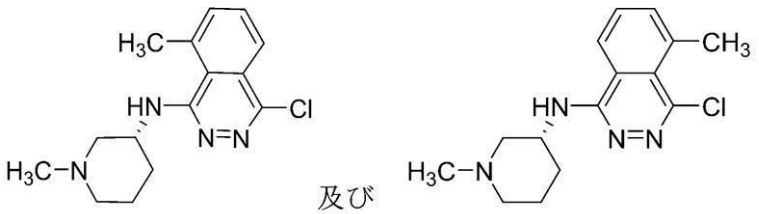
【化２０】



【０２４７】
１，４－ジクロロフタラジン（５００ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－アミン（３４４．２２ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６４９．３４ｍｇ、５．０２ｍｍｏｌ、８７５．１３μＬ）のＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、標題化合物のギ酸塩を黄色固体として得た（３６０ｍｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋２７７．
【０２４８】
調製１２：４－クロロ－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０２４９】
【化２１】

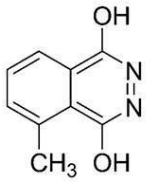


【０２５０】
撹拌子を入れた５ｍＬバイアルに、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のＮ，１－ジメチルピペリジン－３－アミン（１０７ｍｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１７７ｍｇ、１．６６９ｍｍｏｌ）、及び１，４－ジクロロフタラジン（１６６ｍｇ、０．８３５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１３０℃で、マイクロ波反応器（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）内で３０分間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を併せ、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～２０％ＭｅＯＨの勾配を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＲｅｄｉＳｅｐ Ｒｆ Ｇｏｌｄ（登録商標）２４ｇシリカゲルカラム）により精製した。生成物含有画分を減圧下で濃縮して、標題化合物を得た（１４．７ｍｇ、６．１％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋２９１．２．
【０２５１】
調製１３：（Ｒ）－４－クロロ－８－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び（Ｒ）－４－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン）－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０２５２】
【化２２】



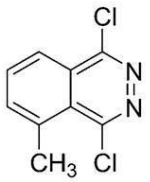
【０２５３】
ステップ１：５－メチルフタラジン－１，４－ジオール

【０２５４】
【化２３】



【０２５５】
４－メチルイソベンゾフラン－１，３－ジオン（３ｇ、１８．５０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の溶液に、ヒドラジン水和物（２．７８ｇ、５５．５１ｍｍｏｌ、２．７０ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量の生成物が得られたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣をＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で３０分間粉砕し、濾過した。濾過ケーキを真空乾燥して、標題化合物を白色固体として得た（２．６ｇ、８７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ２．８０（ｓ，３Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$１７７．１．

【０２５６】
ステップ２：１，４－ジクロロ－５－メチルフタラジン
【０２５７】
【化２４】



【０２５８】
５－メチルフタラジン－１，４－ジオール（５００ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、ＰＯＣｌ$_{3}$（１２．３８ｇ、８０．７１ｍｍｏｌ、７．５０ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（１．８３ｇ、１４．１９ｍｍｏｌ、２．４７ｍＬ）の混合物を１００℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物が主成分として形成されたことを示した。混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を、石油エーテル中０～３０％ＥｔＯＡｃの勾配（３５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２４ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（１７０ｍｇ、２８．１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ３．００（ｓ，３Ｈ），８．０１－８．１３（ｍ，２Ｈ），８．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２５９】
ステップ３：（Ｒ）－４－クロロ－８－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び（Ｒ）－４－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン）－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０２６０】
１，４－ジクロロ－５－メチルフタラジン（１７０ｍｇ、７９７．８９μｍｏｌ）、（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－アミン（１３６．６６ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（２０６．２４ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、２７７．９５μＬ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有

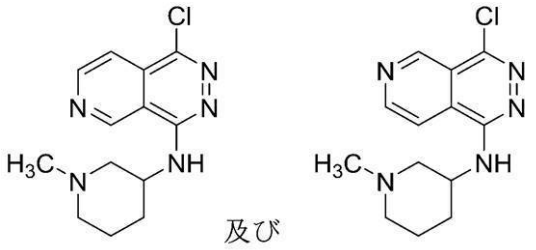
する１つのメインピークを示した。混合物を濾過した。濾液を濃縮し、水（０．０５％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏを含む）中５０～７０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物の混合物を黄色固体として得た（５０ｍｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９１．１。

【０２６１】

調製１４：１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０２６２】

【化２５】



【０２６３】

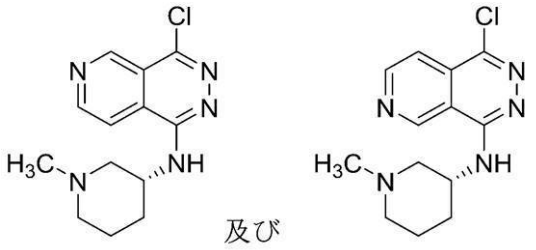
１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（５００ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．６３ｇ、５．００ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペリジン－３－アミン（１．０８ｇ、５．７５ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）を加えた。混合物を１００℃で１０時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、標題化合物の混合物を白色固体として得た（１５０ｍｇ、２１．６％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７８．２．

【０２６４】

調製１５：（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン及び（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０２６５】

【化２６】



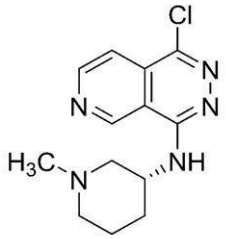
【０２６６】

標題化合物の混合物を、（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－アミン（１００ｍｇ、８７５．７５μｍｏｌ）及び１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（１７５．１７ｍｇ、８７５．７５μｍｏｌ）を使用して、調製１４と同様にして製造し、黄色固体として得た（１２０ｍｇ、４８．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７８．０．

【０２６７】

調製１６：（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０２６８】
【化２７】

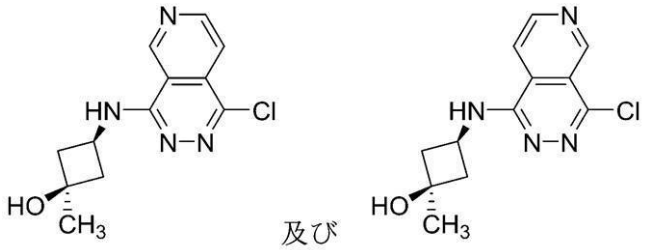


【０２６９】
（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－アミン二塩酸塩（１８７１ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）及び１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（２０００ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２０．４９９ｍＬ）中の黄色懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（８．７ｍＬ、５０．０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、次いで、油浴で１００℃にて２１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H_2O（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１６０ｍＬ×２）で抽出した。有機抽出物を併せ、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、ＥｔＯＡｃですすぎ、回転蒸発により濃縮して、生成物の粗混合物を赤色の油として得た（４．０ｇ）。粗混合物をトルエン（６ｍＬ）に溶解し、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配を使用して、中圧クロマトグラフィー（Ｓｈｏｋｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｒｉｆ－Ｐａｃｋ（登録商標）ＮＨ－６０μｍ、４６×２２０ｍｍ、２００ｇ球状シリカゲルカラム）により精製した。初期画分を併せ、回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、標題化合物の最初の収集物を黄橙色フォームとして得た（０．７９７ｇ）。後の画分を併せ、回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、生成物の不純な混合物を得た（１．０９３ｇ）。不純な混合物をトルエン（５ｍＬ）に溶解し、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配を使用して、中圧クロマトグラフィー（Ｓｈｏｋｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｒｉｆ－Ｐａｃｋ（登録商標）ＮＨ－６０μｍ、４６ｍｍ×１１０ｍｍ、１２０ｇ球状シリカゲルカラム）により精製した。初期画分を合わせ、回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、標題化合物の２番目の収集物（０．３９４ｇ）を橙色フォームとして得た（合計１１９１ｍｇ、４２．９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４２（ｑｄ，Ｊ＝１１．８０，４．０２Ｈｚ，１Ｈ），１．５１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８５－２．０１（ｍ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．７５（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．２９，３．５１Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．３９（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝５．６５，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．８０（ｄ，Ｊ＝０．７５Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７８．１．

【０２７０】
調製１７：シス－３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－１－メチルシクロブタン－１－オール及びシス－３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－１－メチルシクロブタン－１－オール

【０２７１】

【化２８】



【０２７２】

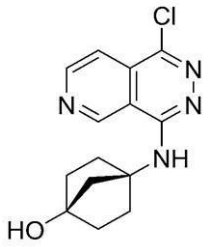
シス－３－アミノ－１－メチル－シクロブタノール塩酸塩（６９ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）及び１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（１００ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１．０２４９ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＰＥＡ（０．４４ｍＬ、２．５０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で５分間撹拌し、次いで、油浴で１００℃にて３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（４ｍＬ）で希釈し、粗生成物をＥｔＯＡｃ（８ｍＬ×３）で抽出した。有機抽出物を併せ、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、ＥｔＯＡｃですすぎ、回転蒸発により濃縮して、生成物の粗混合物を黄橙色の油として得た（０．２７ｇ）。この粗製混合物をトルエン（２ｍＬ）に溶解し、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配を使用して、中圧クロマトグラフィー（ＨＰ　ＲｅｄｉＳｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄ（登録商標）１２ｇシリカゲルカラム）により精製した。生成物含有画分を併せ、回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、標題化合物の混合物を黄橙色固体として得た（９７．４ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．４８（ｍ，２Ｈ），４．０４－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．８９－５．１３（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝５．６５，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．８０（ｄ，Ｊ＝０．７５Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２６５．０．

【０２７３】

調製１８：４－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール

【０２７４】

【化２９】



【０２７５】

標題化合物を、４－アミノノルボルナン－１－オール塩酸塩（２７ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）及び１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（３３ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）を使用して、調製１７と同様に製造し、黄色固体として得た（２１ｍｇ、４３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．５６－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．８３（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），２．０５－２．１９（ｍ，４Ｈ），４．８７－５．０５（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝５．５２，１．００Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ）

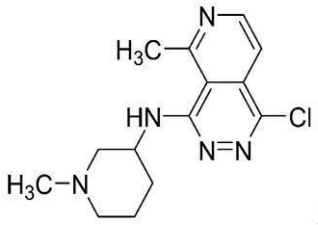
，９．８２（ｄ，Ｊ＝０．７５Ｈｚ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２９１．０．

【０２７６】

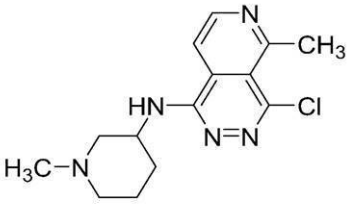
調製１９：１－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０２７７】

【化３０】



及び

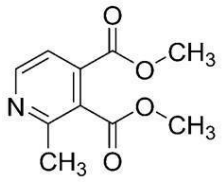


【０２７８】

ステップ１：ジメチル２－メチルピリジン－３，４－ジカルボキシレート

【０２７９】

【化３１】



【０２８０】

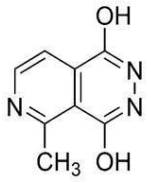
ジメチル２－クロロピリジン－３，４－ジカルボキシレート（１ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１７７．８３ｍｇ、２１７．７５μｍｏｌ）のジオキサン（２５ｍＬ）中の混合物に、ジメチル亜鉛（１Ｍ、１３．０７ｍＬ、３当量）を加えた。反応混合物を８０℃で１２時間加熱した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が消費され、所望のＭＳが観察されたことを示した。反応混合物を水（４０ｍＬ）でクエンチし、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、これを水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）ですすいだ。濾液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテル中２０～２５％ＥｔＯＡｃの勾配（４０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）１２ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（８００ｍｇ、収率７１．６％、純度８１．６％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２１０．２．

【０２８１】

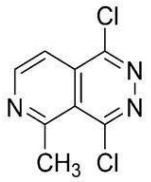
ステップ２：５－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１，４－ジオール

【０２８２】

【化３２】

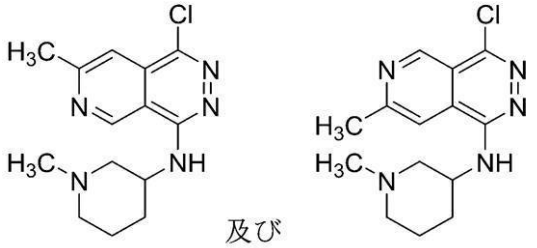


【０２８３】
ジメチル２－メチルピリジン－３，４－ジカルボキシレート（８００ｍｇ、３．８２ｍｍｏｌ）のN_2H_4．H_2O（９．６８ｇ、１８９．５８ｍｍｏｌ、８１．５３μＬ、純度９８％）中の溶液を、７０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が消費されたことを示した。反応混合物を真空下で濃縮して固体を得、これをＡＣＮ（３０ｍＬ）で粉砕して、標題化合物を黄色固体として得た（７８０ｍｇ、粗製）。
【０２８４】
ステップ３：１，４－ジクロロ－５－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン
【０２８５】
【化３３】



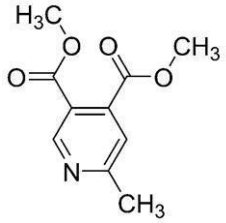
【０２８６】
５－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１，４－ジオール（１５０ｍｇ、８４６．６９μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５４７．１５ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ、７３７．３９μＬ）の$POCl_3$（５ｍＬ）中の混合物を１００℃で１時間で撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ＤＩＰＥＡ（１：１、５０ｍＬ）で希釈し、真空中で濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～１％ＭｅＯＨの勾配（２５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）１２ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（１００ｍｇ、５５．２％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２１４．
【０２８７】
ステップ４：１－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０２８８】
１，４－ジクロロ－５－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（１００ｍｇ、４６７．１８μｍｏｌ）、１－メチルピペリジン－３－アミン（１７４．８３ｍｇ、９３４．３６μｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びＤＩＰＥＡ（３０１．９０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、４０６．８７μＬ）のＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の混合物を、９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、標題化合物の混合物を黄色のゴムとして得た（９０ｍｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９２．
【０２８９】
調製２０：１－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０２９０】

【化３４】

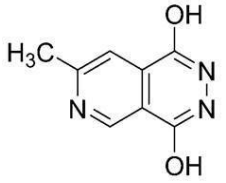


及び

【０２９１】
ステップ１：ジメチル６－メチルピリジン－３，４－ジカルボキシレート
【０２９２】
【化３５】

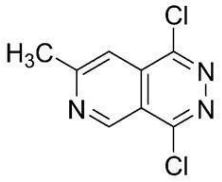


【０２９３】
ジメチル６－クロロピリジン－３，４－ジカルボキシレート（７４０ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１３１．５９ｍｇ、１６１．１４μｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）中の混合物に、ジメチル亜鉛（１Ｍ、９．６７ｍＬ、３当量）を加えた。混合物を８０℃で１２時間加熱し、次いで水（４０ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドに通して濾過し、水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）ですすいだ。濾液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、石油エーテル中１９～２１％ＥｔＯＡｃの勾配（４０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）１２ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（５４０ｍｇ、７１．０％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２１０．２．
【０２９４】
ステップ２：７－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１，４－ジオール
【０２９５】
【化３６】

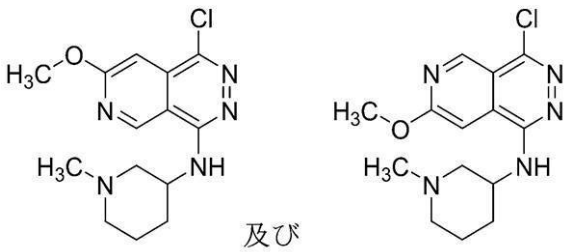


【０２９６】
ジメチル６－メチルピリジン－３，４－ジカルボキシレート（５４０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）のＮ$_2$Ｈ$_4$．Ｈ$_2$Ｏ（７．４０ｇ、１４４．９５ｍｍｏｌ、７．１９ｍＬ、純度９８％）中の溶液を、７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して固体を得、これをＡＣＮ（３０ｍＬ）で粉砕して、標題化合物を黄色固体として得た（５８０ｍ

ｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋１７８．１．
【０２９７】
ステップ３：１，４－ジクロロ－７－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン
【０２９８】
【化３７】

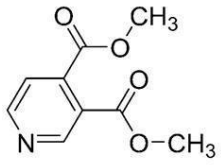


【０２９９】
７－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１，４－ジオール（２００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７２９．５１ｍｇ、５．６４ｍｍｏｌ、９８３．１７μＬ）のＰＯＣｌ$_3$（５ｍＬ）中の混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を、ＤＣＭ中０～１％ＭｅＯＨの勾配（２５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）１２ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（２００ｍｇ、８２．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２１４．
【０３００】
ステップ４：１－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０３０１】
１，４－ジクロロ－７－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（２００ｍｇ、９３４．３６μｍｏｌ）、１－メチルピペリジン－３－アミン（３４９．６６ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）、及びＤＩＰＥＡ（６０３．７８ｍｇ、４．６７ｍｍｏｌ、８１３．７２μＬ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製して、標題化合物の混合物を黄色固体として得た（１００ｍｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２９２．
【０３０２】
調製２１：１－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０３０３】
【化３８】



【０３０４】
ステップ１：ジメチルピリジン－３，４－ジカルボキシレート
【０３０５】

【化３９】



【０３０６】

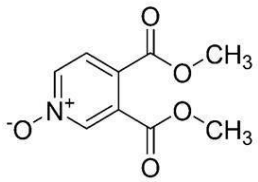
ピリジン－３，４－ジカルボン酸（１０ｇ、５９．８４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の混合物に、H_2SO_4（８ｍＬ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。濃縮物を水（２０ｍＬ）で希釈し、CO_2が発生しなくなるまで固体$NaHCO_3$で中和した。水相をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を併せ、H_2Oで洗浄し、Na_2SO_3で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃの勾配（４５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）８０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を無色の油として得た（８．０ｇ、５３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$１９６．１．

【０３０７】

ステップ２：３，４－ビス（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド

【０３０８】

【化４０】



【０３０９】

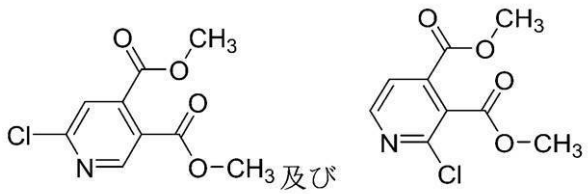
ジメチルピリジン－３，４－ジカルボキシレート酸（８．０ｇ、４０．９９ｍｍｏｌ）及びｍＣＰＢＡ（１２．４８ｇ、６１．４８ｍｍｏｌ、純度８５％）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）中の混合物を２０℃で１２時間撹拌し、次いで濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテル中０～９９％ＥｔＯＡｃの勾配（４５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）８０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（５．３ｇ、６１％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２１２．１．

【０３１０】

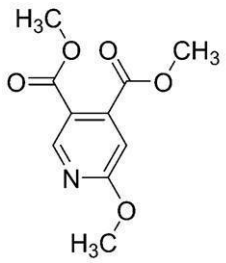
ステップ３：ジメチル６－クロロピリジン－３，４－ジカルボキシレート及びジメチル２－クロロピリジン－３，４－ジカルボキシレート

【０３１１】

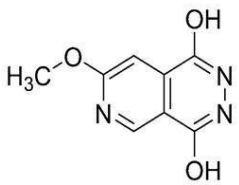
【化４１】



【０３１２】
ジメチル３，４－ビス（メトキシカルボニル）ピリジン１－オキシド（２．３ｇ、１０．８９ｍｍｏｌ）及び$POCl_3$（１６．７０ｇ、１０８．９２ｍｍｏｌ、１０．１２ｍＬ）のCH_3Cl（１３ｍＬ）中の混合物を８５℃で１８時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをCO_2が発生しなくなるまで固体$NaHCO_3$で中和した。水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を併せ、H_2O（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテル中０～２０％ＥｔＯＡｃの勾配（６０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）４０ｇシリカゲルカラム）により精製して、ジメチル６－クロロピリジン－３，４－ジカルボキシレートを白色固体として（８５０ｍｇ、３３．３％）、及びジメチル２－クロロピリジン－３，４－ジカルボキシレートを白色固体として（７８０ｍｇ、２７．４％）得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２３０．
【０３１３】
ステップ４：ジメチル６－メトキシピリジン－３，４－ジカルボキシレート
【０３１４】
【化４２】

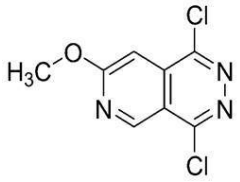


【０３１５】
ジメチル６－クロロピリジン－３，４－ジカルボキシレート（２．６０ｇ、１１．３２ｍｍｏｌ）及びＮａＯＭｅ（３．０６ｇ、５６．６２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の溶液を、７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ水溶液でｐＨ４に酸性化した。水相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機層を併せ、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題化合物を白色固体として得た（２ｇ、収率７５％、純度９５％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２２６．
【０３１６】
ステップ５：７－メトキシピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１，４－ジオール
【０３１７】
【化４３】



【０３１８】
ジメチル６－メトキシピリジン－３，４－ジカルボキシレート（１ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）及び$NH_2NH_2.H_2O$（１．５６ｇ、３１．１６ｍｍｏｌ、１．５１ｍＬ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液を６０℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）からの再結晶により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（５００ｍｇ、５６．５％）。ＥＳＩ－ＭＳ

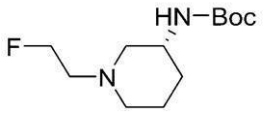
ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$１９４．
【０３１９】
ステップ６：１，４－ジクロロ－７－メトキシピリド［３，４－ｄ］ピリダジン
【０３２０】
【化４４】



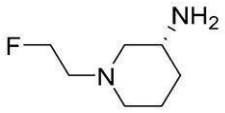
【０３２１】
７－メトキシピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１，４－ジオール（５００ｍｇ、２．５９ｍｍｏｌ）のＰＯＣｌ$_3$（５ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$（３×）でパージし、次いで１００℃で１時間、Ｎ$_2$雰囲気下で撹拌し、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡを滴下してｐＨ７に中和し、濃縮した。残渣を、石油エーテル中０～３０％ＥｔＯＡｃの勾配（６０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）４ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を赤色固体として得た（１１０ｍｇ、１７．７％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２３０．
【０３２２】
ステップ７：１－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０３２３】
１，４－ジクロロ－７－メトキシピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（１１０ｍｇ、４４４．６８μｍｏｌ）、１－メチルピペリジン－３－アミン二塩酸塩（１６６．４１ｍｇ、８８９．３７μｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（５７９．５５ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$（３×）でパージした。混合物を、１００℃で１６時間、Ｎ$_2$雰囲気下で撹拌し、次いで濾過し、減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製して、１－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミンを黄色固体として（５０ｍｇ、３７％）、４－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミンを黄色固体として得た（３０ｍｇ、２２％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０８．１．
【０３２４】
調製２２：（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０３２５】
【化４５】



【０３２６】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート
【０３２７】
【化４６】



【０３２８】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピペリジン－３－イルカルバメート（１５ｇ、７４．９０ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－フルオロエタン（１９．０２ｇ、１４９．７９ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（８０ｍＬ）中の混合物に、ＮａＩ（５．６１ｇ）、３７．４５ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（５１．７６ｇ、３７４．４８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５℃で１２時間撹拌し、次いで、H_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を併せ、ブライン（２００ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配（８５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２２０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（１４．３ｇ、７７．５％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２４７．１．
【０３２９】
ステップ２：（Ｒ）－１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン
【０３３０】
【化４７】

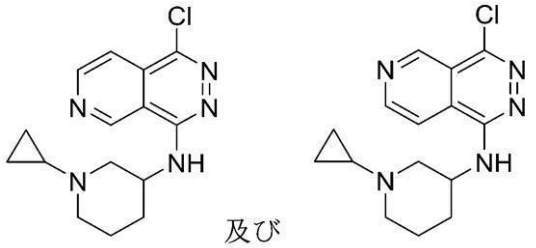


【０３３１】
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（７ｇ、２８．４２ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０ｍＬ）中の混合物を、１８℃で１２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、標題化合物の二塩酸塩を白色固体として得た（６．１ｇ、収率９８％、純度１００％）。ＥＬＳＤ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$１４７．１．
【０３３２】
ステップ３：（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０３３３】
（Ｒ）－１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（１．５ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）及び１，４－ジクロロフタラジン（２．４５ｇ、１２．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＰＥＡ（５．３０ｇ、４１．０４ｍｍｏｌ、７．１５ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で１２時間撹拌し、次いでH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を併せ、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配（３５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）４０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（１．１ｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ

ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０９．
【０３３４】
調製２３：（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０３３５】
【化４８】



【０３３６】
（Ｒ）－１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（１．５ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）及び１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ－］ピリダジン（２．４６ｇ、１２．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＰＥＡ（５．３０ｇ、４１．０４ｍｍｏｌ、７．１５ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で１２時間撹拌し、次いでH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を併せ、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配（４０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）４０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を褐色の油として得た（２ｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１０．
【０３３７】
調製２４：１－クロロ－Ｎ－（１－クロロプロピルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０３３８】
【化４９】



【０３３９】
１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（３００ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）及び１－シクロプロピルピペリジン－３－アミン（４７９．５８ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）のＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＰＥＡ（１．９４ｇ、１５．００ｍｍｏｌ、２．６１ｍＬ）を２５℃でN_2下、一度に加えた。混合物を１００℃で１２時間撹拌し、次いで分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製して、１－クロロ－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミンを黄色固体として得た（１６０ｍｇ、２６．６％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ０．３０－０．３７（ｍ，２Ｈ），０．３８－０．４７（ｍ，２Ｈ），１

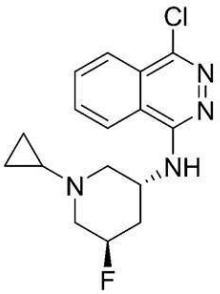
．３９－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．５４Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．２９Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．７８Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．０１－９．１０（ｍ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３０４．１；及び４－クロロ－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミンを黄色固体として得た（９６ｍｇ、１６％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．２９－０．４６（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｔｔ，Ｊ＝６．５６，３．４８Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．２９Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．４２，３．６４Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．３０（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．８９（ｍ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３０４．１．

【０３４０】

調製２５：４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０３４１】

【化５０】



【０３４２】

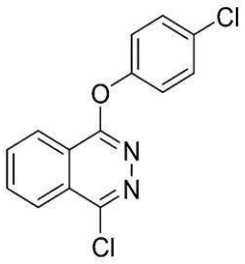
（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－アミン二塩酸塩（２１４ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５４３μＬ、３．１１ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（３．８９ｍＬ）中の混合物に、１，４－ジクロロフタラジン（１５５ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２５℃で一晩撹拌し、次いで、水及びＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で希釈した。有機相をＥｔＯＡｃで抽出し（３×）、ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘプタン中１０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＲｅｄｉＳｅｐ Ｒｆ Ｇｏｌｄ（登録商標）２４ｇシリカゲルカラム）により精製した。生成物含有画分を真空中で濃縮して、標題化合物を橙色の油として得た（８１．５ｍｇ、３３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３２１．３．

【０３４３】

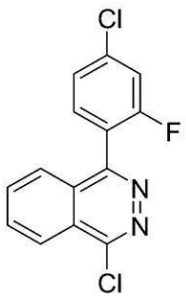
調製２６：１－クロロ－４－（４－クロロフェノキシ）フタラジン

【０３４４】

【化５１】

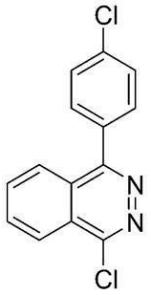


【０３４５】
１，４－ジクロロフタラジン（１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）、４－クロロフェノール（６４５．８９ｍｇ、５．０２ｍｍｏｌ、４９３．０５μＬ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（１．３９ｇ、１０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、H_2O（３０ｍＬ）中に溶解し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で抽出した。有機相を併せ、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を得た（１．０９ｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９０．９．
【０３４６】
調製２７：１－クロロ－４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）フタラジン
【０３４７】
【化５２】

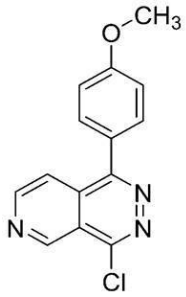


【０３４８】
１，４－ジクロロフタラジン（１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）、（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（９６３．６５ｍｇ、５．５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（４１０．２９ｍｇ、５０２．４２μｍｏｌ）、及びNa_2CO_3（１．６０ｇ、１５．０７ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージした（３×）。混合物を１００℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌し、次いで真空下で濃縮した。粗製生成物を、石油エーテル中０～１５％ＥｔＯＡｃの勾配（４５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）１２ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（５００ｍｇ、３３．９％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２９２．９．
【０３４９】
調製２８：１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン
【０３５０】

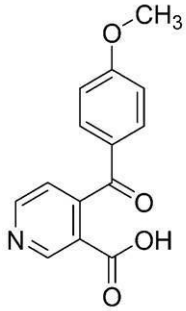
【化５３】



【０３５１】
標題化合物（２．６ｇ、３８％）を、１，４－ジクロロフタラジン（５ｇ、２５．１２ｍｍｏｌ）及び（４－クロロフェニル）ボロン酸（３．９３ｇ、２５．１２ｍｍｏｌ）を使用して、調製２７と同様に製造した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋２７４．８．
【０３５２】
調製２９：４－クロロ－１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン
【０３５３】
【化５４】



【０３５４】
ステップ１：４－（４－メトキシベンゾイル）ニコチン酸
【０３５５】
【化５５】



【０３５６】
フロ［３，４－ｃ］ピリジン－１，３－ジオン（５ｇ、３３．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、ブロモ－（４－メトキシフェニル）マグネシウム（０．５Ｍ、５３．６５ｍＬ）を‐７８℃で３０分間にわたって滴下した。反応混合物を－７８℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量を有する１つのメインピークを示した。反応物を、H_2O（２０ｍＬ）をゆっくり加えることによりクエンチした。混

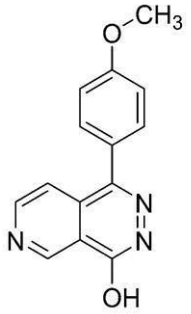
合物を３０分間撹拌し、次いで、濾過した。濾過ケーキをＴＨＦ（１５ｍＬ×３）ですすぎ、真空乾燥して、標題化合物を白色固体として得た（６ｇ、７０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．８７（ｓ，３Ｈ），６．９３－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．７４（ｍ，２Ｈ），８．６０－８．８３（ｍ，１Ｈ），９．１０－９．３０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２５８．２．

【０３５７】

ステップ２：１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－オール

【０３５８】

【化５６】



【０３５９】

４－（４－メトキシベンゾイル）ニコチン酸（２ｇ、７．７７ｍｍｏｌ、１当量）、塩酸ヒドラジン（７９８．９３ｍｇ、１１．６６ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_{3}$Ｎ（１．５７ｇ、１５．５５ｍｍｏｌ、２．１６ｍＬ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の混合物を、９０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量を有する１つのピークを示した。反応混合物を濃縮し、ＡＣＮ（２５ｍＬ）で粉砕し、濾過した。濾過ケーキを回収し、乾燥して、標題化合物を白色固体として得た（４．３ｇ、粗製）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ３．８５（ｓ，３Ｈ），７．０９－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．６４（ｍ，３Ｈ），８．９６－９．０４（ｍ，１Ｈ），９．４６－９．５７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２５４．１．

【０３６０】

ステップ３：４－クロロ－１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン

【０３６１】

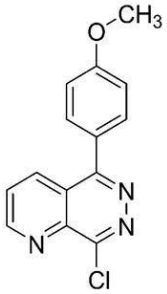
１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－オール（１ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）のＰＯＣｌ$_{3}$（１０ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＰＥＡ（１．５３ｇ、１１．８５ｍｍｏｌ、２．０６ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量を有する１つのピークを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡを加えてｐＨ７～８に調整した。混合物を濃縮し、次いで、石油エーテル中０～３５％ＥｔＯＡｃの勾配（４０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（３２０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、収率２９．８％、純度９０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ３．８４－３．９３（ｍ，３Ｈ），７．１５－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．７６Ｈｚ，２Ｈ），７．９１－８．０１（ｍ，１Ｈ），９．１４－９．２６（ｍ，１Ｈ），９．７３－９．８０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７１．９．

【０３６２】

調製３０：８－クロロ－５－（４－メトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン

【０３６３】

【化５７】



【０３６４】

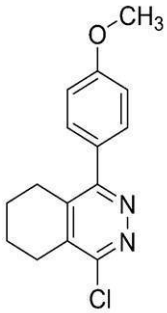
５，８－ジクロロピリド［２，３－ｄ］ピリダジン（２００ｍｇ、９９９．８８μｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（１５１．９４ｍｇ、９９９．８８μｍｏｌ）及びNa_2CO_3（２１１．９５ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）及びH_2O（１．２５ｍＬ）中の溶液に、$Pd(PPh_3)_4$（１１５．５４ｍｇ、９９．９９μｍｏｌ）を一度に加えた。混合物を脱気し、N_2（３×）でパージし、次いで、９０℃で１２時間、N_2下で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（４３ｍｇ、１６％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ３．８９（ｓ，３Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，２Ｈ），８．０９－８．１２（ｍ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），９．４２（ｄ，Ｊ＝２．８０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７２．０．

【０３６５】

調製３１：１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン

【０３６６】

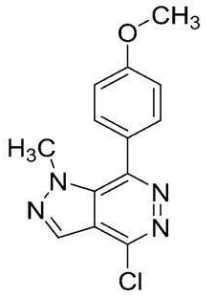
【化５８】



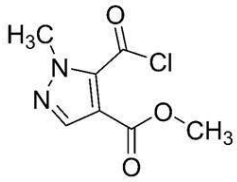
【０３６７】

１，４－ジクロロ－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン（１６０ｍｇ、７８７．９１μｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（１７９．５９ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（９１．０５ｍｇ、７８．７９μｍｏｌ）、ＫＦ（９１．５５ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、３６．９２μＬ、２当量）及びK_3PO_4（３３４．４９ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージした（３×）。混合物を１３０℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌し、次いで、真空下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（１１０ｍｇ、５０．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７５．０．

【０３６８】
調製３２：４－クロロ－７－（４－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン
【０３６９】
【化５９】



【０３７０】
ステップ１：メチル５－（クロロカルボニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート
【０３７１】
【化６０】



【０３７２】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４－（メトキシカルボニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（０．５ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を入れた１００ｍＬ丸底フラスコに、二塩化硫黄（０．３９４ｍＬ、５．４３ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を還流下で一晩加熱し、次いで、濃縮乾固して、標題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。
【０３７３】
ステップ２：メチル５－（４－メトキシベンゾイル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート
【０３７４】
【化６１】



【０３７５】
トルエン（６ｍＬ）中のメチル５－（クロロカルボニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（０．５５１ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を入れた１００ｍＬ丸底フラスコに、０℃で１－メチルピロリジン－２－オン（０．２６１ｍＬ、２．７２ｍｍｏｌ）のトルエン（６ｍＬ）中の溶液を滴下した。混合物を０℃で１５分間撹拌し、次いで、－１０℃まで冷却した。次に、トルエン中の（４－メトキシフェニル）マグネシウム

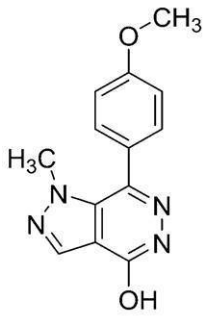
ブロミド（４．５３ｍＬ、２．２６７ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を併せ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、標題化合物を褐色のシロップとして得、これをさらに精製することなく使用した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７５．１．

【０３７６】

ステップ３：７－（４－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－オール

【０３７７】

【化６２】



【０３７８】

１５０ｍＬ圧力バイアルに、酢酸（８ｍＬ）中のメチル５－（４－メトキシベンゾイル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（０．６２０ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）及びヒドラジンＨＣｌ（０．９２９ｇ、１３．５６ｍｍｏｌ）を加えて、褐色の懸濁液を得た。反応混合物を５日間還流加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で中和し、水相をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を併せ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、標題化合物を褐色固体として得た（０．１６２ｇ、２８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２５７．１．

【０３７９】

ステップ４：４－クロロ－７－（４－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン

【０３８０】

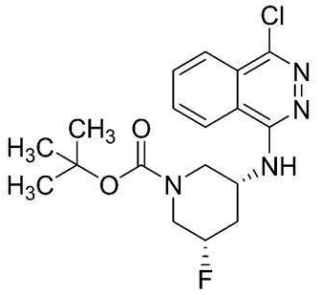
１００ｍＬ丸底フラスコに、ジオキサン（８ｍＬ）中の７－（４－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－オール（０．１６２ｇ、０．６３２ｍｍｏｌ）、$POCl_3$（０．２３６ｍＬ、２．５３ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルアニリン（０．３２１ｍＬ、２．５３ｍｍｏｌ）を加えて、黄褐色の溶液を得た。混合物を９０℃で３０分間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮し、高真空下で乾燥して、標題化合物（粗製）を黄褐色固体として得た（１８０ｍｇ、収率１００％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２７５．３．

【０３８１】

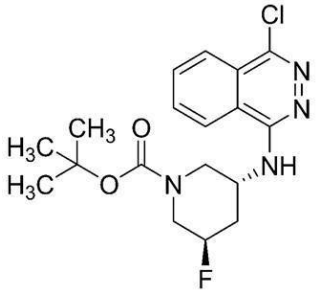
調製３３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【０３８２】

【化６３】

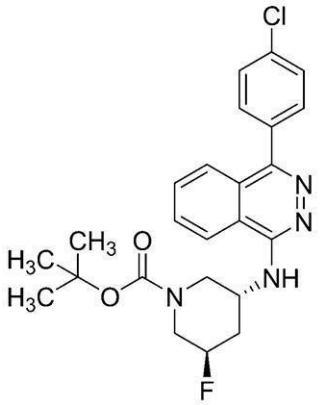


【０３８３】
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－アミノ－５－フルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（３７０ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、１，４－ジクロロフタラジン（４０４．８８ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．１０ｇ、８．４８ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を併せ、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃの勾配（４０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黄色の油として得た（３１０ｍｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８１．１．
【０３８４】
調製３４：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
【０３８５】
【化６４】



【０３８６】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．８７３ｇ、４．００ｍｍｏｌ）及び１，４－ジクロロフタラジン（０．７９６ｇ、４．００ｍｍｏｌ）を使用して、調製３３と同様に製造して、淡黄色のフォームとして得た（０．６３０ｇ、４１％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８１．３．
【０３８７】
調製３５：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
【０３８８】

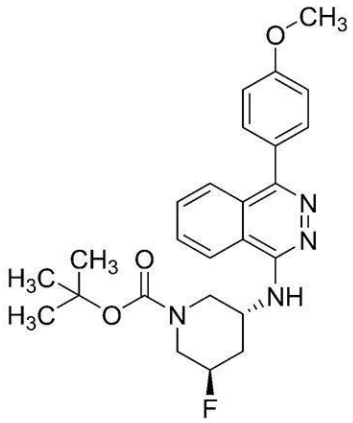
【化６５】



【０３８９】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．２４０ｇ、０．６３０ｍｍｏｌ）、２－（４－クロロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１８８ｇ、０．７８８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3水溶液（２Ｍ、０．９４５ｍＬ、１．８９ｍｍｏｌ）を使用して、調製３３と同様に製造した。標題化合物をオフホワイトの固体として得た（７５．６ｍｇ、２６％）。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４５７．３．

【０３９０】
調製３６：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３９１】
【化６６】



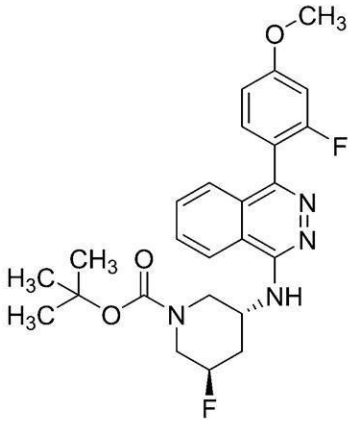
【０３９２】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．１５２ｇ、０．４００ｍｍｏｌ）、２－（４－メトキシフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１１７ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3水溶液（２Ｍ、０．６００ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を使用して、調製３３と同様に製造した。標題化合物を淡黄色の半固体として得た（１００．８ｍｇ、５６％）。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４５３．４．

【０３９３】

調製３７：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０３９４】

【化６７】



【０３９５】

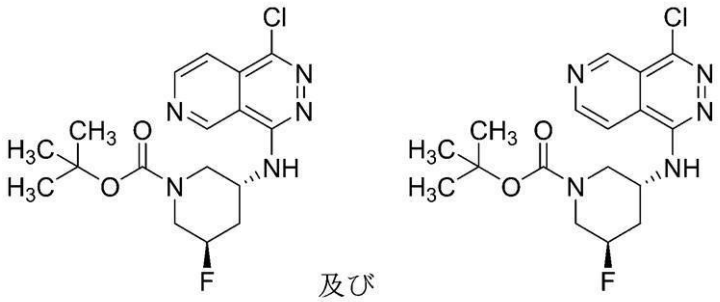
標題化合物を、（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸を使用して、調製３３と同様に製造した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋４７１．４．

【０３９６】

調製３８：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【０３９７】

【化６８】

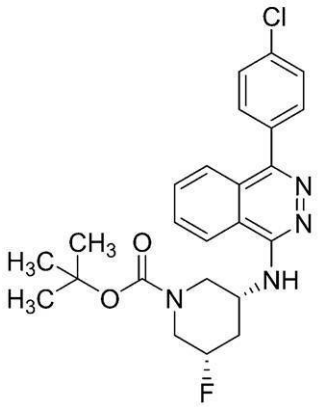


及び

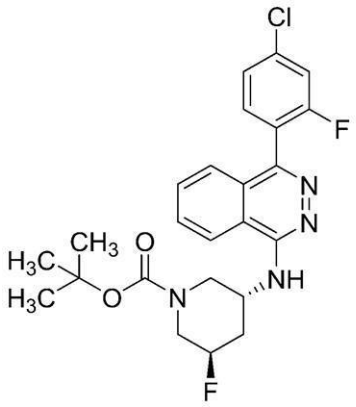
【０３９８】

１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（１００ｍｇ、４９９．９４μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１６３．６８ｍｇ、７４９．９１μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３２３．０７ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ、４３５．４０μＬ）及びＮａＩ（７４．９４ｍｇ、４９９．９４μｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージした（３×）。混合物を９０℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌し、次いでH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を併せ、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で蒸発させて、標題化合物の混合物を赤色固体として得た（５００ｍｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３８２．

【０３９９】
調製３９：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
【０４００】
【化６９】



【０４０１】
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２７０ｍｇ、７０８．９５μｍｏｌ）、（４－クロロフェニル）ボロン酸（１４４．１２ｍｇ、９２１．６４μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４６１．９８ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０３．７５ｍｇ、１４１．７９μｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１２時間、N_2下で撹拌し、次いで、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１：０～２０：１）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（３２０ｍｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４５７．２．
【０４０２】
調製４０：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
【０４０３】
【化７０】



【０４０４】
１－クロロ－４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）フタラジン（１００ｍｇ、３４１．１５μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）中の溶液に、ＢＩＮＡＰ（１０．６２ｍｇ

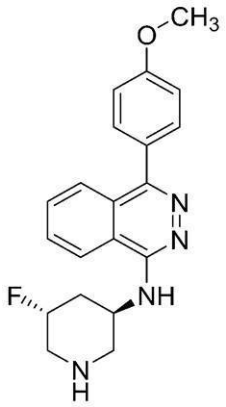
、１７．０６μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（８９．３６ｍｇ、４０９．３８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（７．６６ｍｇ、３４．１２μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３３３．４６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を、石油エーテル中０～４５％ＥｔＯＡｃの勾配（８５ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）１２ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を橙色の固体として得た（５５ｍｇ、３４％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４７５．２．

【０４０５】

調製４１：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０４０６】

【化７１】



【０４０７】

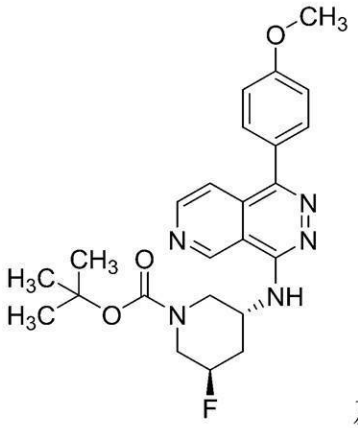
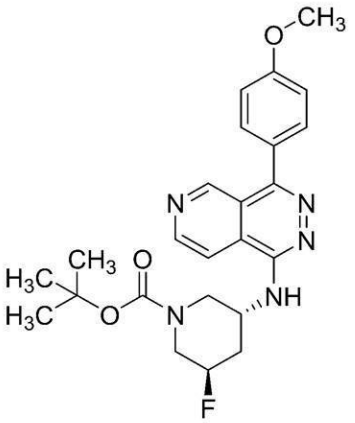
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３５８ｇ、０．７９１ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．９８ｍＬ）中の溶液を、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、１．９８ｍＬ、７．９１ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を室温で４５分間撹拌した。ＭｅＯＨを数滴加え、混合物をさらに１５分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中に取り、親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍシリンジフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過した。濾液を２回の注入にわたって分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。生成物含有画分を蒸発させて、標題化合物を黄橙色の油として得た（０．１９１ｇ、６８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５３．３．

【０４０８】

調製４２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート

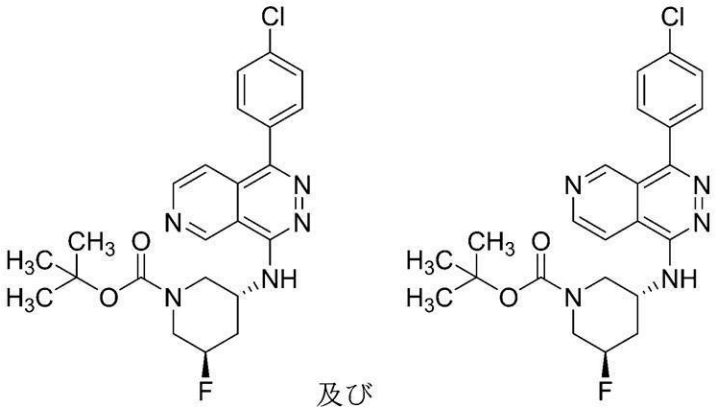
【０４０９】

【化７２】


及び


【０４１０】
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１９０ｍｇ、４９７．６０μｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（１１３．４２ｍｇ、７４６．４０μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４０．６４ｍｇ、４９．７６μｍｏｌ）、ならびにCs_2CO_3（３２４．２６ｍｇ、９９５．２０μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）中の混合物を、脱気し、N_2でパージした（３×）。混合物を９０℃で１時間、N_2下で撹拌し、次いでH_2O（３０ｍＬ）に分散し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を併せ、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、収率２４．８％、純度９３．３％）及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、収率８．６％、純度９７．１％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４５４．３．
【０４１１】
調製４３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
【０４１２】

【化７３】



【０４１３】

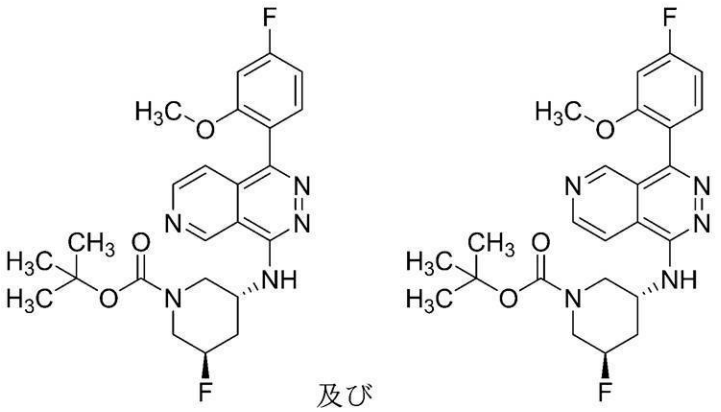
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、５２３．７９μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート、ならびに（４－クロロフェニル）ボロン酸（１２２．８６ｍｇ、７８５．６９μｍｏｌ）の混合物を使用して、調製４２と同様に製造した。（３Ｒ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、８．２％）及び（３Ｒ，５Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（１－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（４５ｍｇ、粗製）をそれぞれ白色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋４５８．２．

【０４１４】

調製４４：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（１－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０４１５】

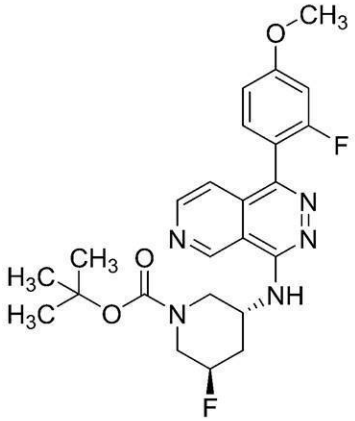
【化７４】



【０４１６】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、７８５．６９μｍｏｌ）、ならびに（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ボロン酸（２６７．０５ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、調製４２と同様に製造した。標題化合物ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（１－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１０ｍｇ、収率２８．８％、純度９７％）及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（６０ｍｇ、μｍｏｌ、収率８．１％、純度５０％）を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４７２．１．

【０４１７】
調製４５：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（１－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０４１８】
【化７５】

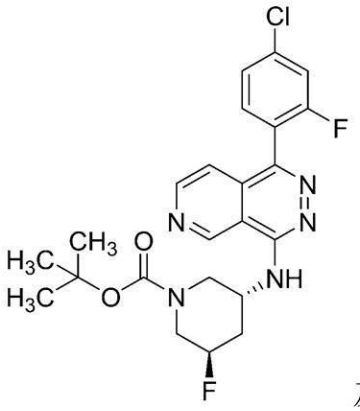
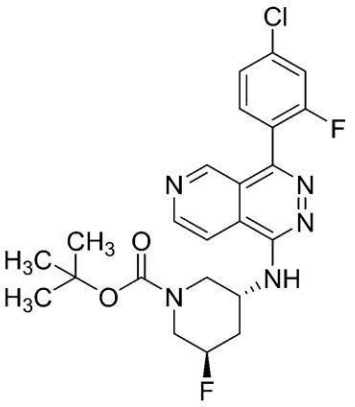


【０４１９】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（６５０ｍｇ，１．７０ｍｍｏｌ）、ならびに（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（５７８．６０ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、調製４２と同様に製造した。標題化合物を白色固体として得た（１７０ｍｇ、収率２０．８％、純度９８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４７２．１．

【０４２０】
調製４６：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【０４２１】

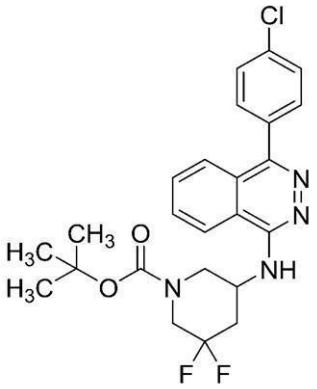
【化７６】


及び


【０４２２】
標題化合物の混合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、５２３．７９μｍｏｌ）、ならびに（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（１８２．６６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、調製４２と同様に製造した。標題化合物の混合物を黄色固体として得た（１１０ｍｇ、３９．７％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋４７６．３．

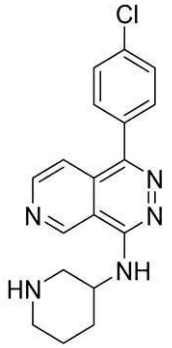
【０４２３】
調製４７：ｔｅｒｔ－ブチル－５－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【０４２４】
【化７７】

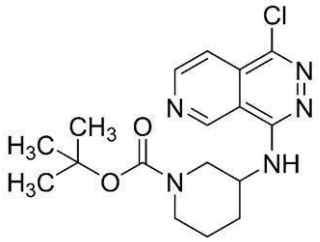


【０４２５】
ｔｅｒｔ－ブチル５－アミノ－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１１８ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２７５ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（２．５ｍＬ）中の混合物を、K_2CO_3（２０７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１５０℃で２日間撹拌し、次いで水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。有機相を併せ、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、（粗製）標題化合物を褐色油として得た（２３７ｍｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋４７５．

３．
【０４２６】
調製４８：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０４２７】
【化７８】

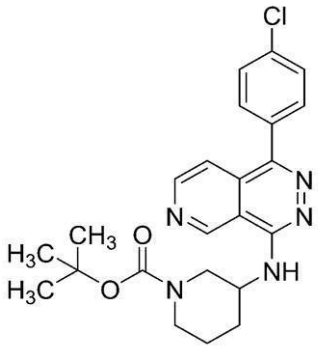


【０４２８】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０４２９】
【化７９】

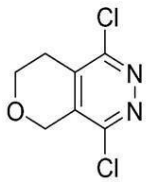


【０４３０】
１，４－ジクロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（０．２００ｇ、１ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（０．２００ｇ、１．０００ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（０．４１５ｇ、３．００ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３．３３ｍＬ）中の混合物を、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣにより精製した。標題化合物をオフホワイトの固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３６４．４．
【０４３１】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（１－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０４３２】

【化８０】

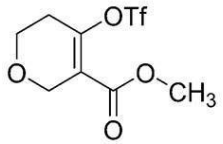


【０４３３】
ｔｅｒｔ－ブチル３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３６４ｇ、１．００ｍｍｏｌ）、（４－クロロフェニル）ボロン酸（０．１５６ｇ、１．００ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．１１６ｇ、０．１００ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．４１５ｇ、３．００ｍｍｏｌ）のトルエン（３．４７ｍＬ）及び水（０．６９４ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージした。混合物を９０℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。ＤＭＦ（３ｍＬ）を加え、混合物を濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣにより精製した。標題化合物をオフホワイトの固体として得た（０．４４０ｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４０．３．
【０４３４】
ステップ３：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０４３５】
ｔｅｒｔ－ブチル３－（（１－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４４０ｇ、１ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の混合物を、室温で一晩撹拌した。反応物を真空中で濃縮して、標題化合物をオフホワイトの固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４０．２．
【０４３６】
調製４９：１，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン
【０４３７】
【化８１】

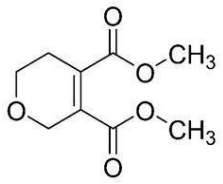


【０４３８】
ステップ１：メチル４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－カルボキシレート
【０４３９】

【化８２】

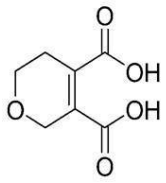


【０４４０】
メチル４－オキソテトラヒドロピラン－３－カルボキシレート（８ｇ、５０．５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の溶液に、ＮａＨ（２．４３ｇ、６０．７０ｍｍｏｌ、純度６０％）を－７８℃で加えた。１時間撹拌した後、Ｎ－（５－クロロ－２－ピリジル）－１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－（トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（２３．８４ｇ、６０．７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液を滴下し、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝５：１）は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、石油エーテル中０～１５％ＥｔＯＡｃの勾配（６０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）８０ｇシリカゲルカラム）により精製して、標題化合物を無色の油として得た（１１ｇ、７５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ ２．５１－２．５５（ｍ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．８７－３．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４３－４．４５（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ）．
【０４４１】
ステップ２：ジメチル５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４－ジカルボキシレート
【０４４２】
【化８３】



【０４４３】
メチル４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－カルボキシレート（８ｇ、２７．５７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２．２５ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１０．６９ｇ、８２．７０ｍｍｏｌ、１４．４０ｍＬ）のＭｅＯＨ（１２０ｍＬ）中の混合物を、ＣＯ（２０ｐｓｉ）下、６０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、石油エーテル中０～１５％ＥｔＯＡｃの勾配（６０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）８０ｇシリカゲルカラム）により精製して、標題化合物を得た（５ｇ、９１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ２．４４－２．４７（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．８２（ｍ，５Ｈ），４．３４－４．３５（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２０１．１．
【０４４４】
ステップ３：５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４－ジカルボン酸
【０４４５】

【化８４】



【０４４６】

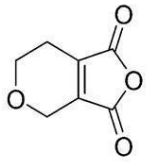
ジメチル５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４－ジカルボキシレート（６ｇ、２９．９７ｍｍｏｌ）、ＮａＯＨ（７．１９ｇ、１７９．８３ｍｍｏｌ）のH_2O（６０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の混合物を、５０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を真空中で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。水層をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出し、有機層を廃棄した。水層にＨＣｌ（３Ｍ、６０ｍＬ）を加え、混合物を真空中で蒸発乾固した。残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、５００ｍＬ×２）で３０分間粉砕し、濾過した。濾液をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物を黄色の油として得た（４．７ｇ、粗製）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δｐｐｍ２．５１（ｓ，２Ｈ），３．７９－３．８５（ｍ，２Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），８．７６（ｓ，２Ｈ）。

【０４４７】

ステップ４：６，７－ジヒドロ－３Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピラン－１，３（４Ｈ）－ジオン

【０４４８】

【化８５】



【０４４９】

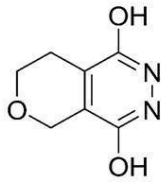
５，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４－ジカルボン酸（４．７ｇ、２７．３０ｍｍｏｌ）のAc_2O（１０９．００ｇ、１．０７ｍｏｌ、１００ｍＬ）中の溶液を、１００℃で４時間撹拌した。ＴＬＣは、極性が低い１つの主要な新しいスポットを示した。混合物を真空中で濃縮して、標題化合物を黄色の油として得た（４．８ｇ、粗製）。

【０４５０】

ステップ５：７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１，４－ジオール

【０４５１】

【化８６】



【０４５２】

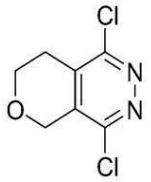
６，７－ジヒドロ－３Ｈ－フロ［３，４－ｃ］ピラン－１，３（４Ｈ）－ジオン（４．８ｇ、３１．１４ｍｍｏｌ）及び$NH_2NH_2 \cdot H_2O$（６．５４ｇ、１２８．００ｍｍｏｌ、６．３５ｍＬ、純度９８％）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中の混合物を、７０℃で３時間撹拌した。白色の懸濁液が観察された。混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をＥｔＯＨ（１００ｍＬ）で３０分間粉砕し、濾過した。濾過ケーキを真空乾燥し、標題化合物を白色固体として得た（２．８ｇ、５３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ２．３７－２．３９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．７９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ）．

【０４５３】

ステップ６：１，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン

【０４５４】

【化８７】



【０４５５】

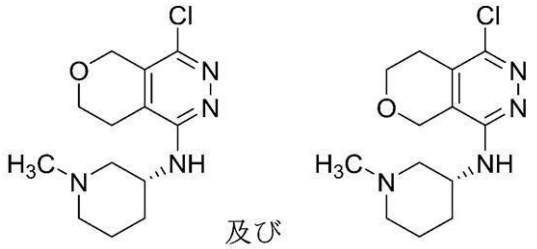
７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１，４－ジオール（２．７ｇ、１６．０６ｍｍｏｌ）、$POCl_3$（８９．１０ｇ、５８１．１０ｍｍｏｌ、５４．００ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（１０．３８ｇ、８０．２９ｍｍｏｌ、１３．９８ｍＬの混合物を、１００℃で２時間撹拌した。ＴＬＣは、極性が低い１つの主要な新しいスポットを示した。混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を、０℃でＤＩＰＥＡでｐＨ８に調整し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）に０℃で滴下し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、８０ｍＬ×２）で抽出した。併せた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃの勾配（６０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）８０ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（１．７ｇ、５２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ２．７６－７．７８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９３－３．９６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．６６（ｓ，２Ｈ）。

【０４５６】

調製５０：（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン及び（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０４５７】

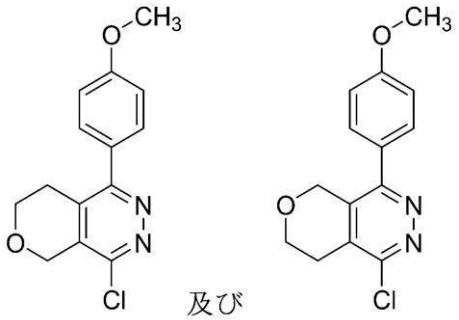
【化８８】



【０４５８】
バイアルに、ＮＭＰ（５ｍＬ）中の１，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン（５００ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－アミン（５５６．９０ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１．５８ｇ、１２．１９ｍｍｏｌ、２．１２ｍＬ）を入れた。バイアルを密封し、反応混合物をマイクロ波反応器中、１７０℃で１時間加熱した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚのを有するピークを示した。反応混合物を、水（０．０５％のNH_3H_2Oを含む）中１５～４５％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（ＸｔｉｍａｔｅＣ１８－１０μｍ、４０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物の混合物を黄色のゴムとして得た（４００ｍｇ）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８３．１．

【０４５９】
調製５１：４－クロロ－１－（４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン及び１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン

【０４６０】
【化８９】

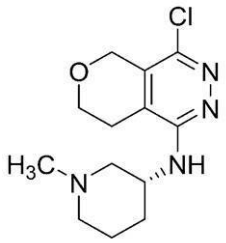


【０４６１】
１，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン（１００ｍｇ、４８７．７１μｍｏｌ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（８８．９３ｍｇ、５８５．２５μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（７９．６６ｍｇ、９７．５４μｍｏｌ）及びNa_2CO_3（１５５．０７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2（３×）でパージし、次いで、１００℃で２時間、N_2雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得、これを、石油エーテル中０～２５％ＥｔＯＡｃの勾配（１８ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）４ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物の混合物を白色固体として得た（６０ｍｇ）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．７５－２．９０（ｍ，４Ｈ），３．８３（ｓ，８Ｈ），４．５７－４．７６（ｍ，４Ｈ），６．９０－７．２２（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．８４（ｍ，４Ｈ）。

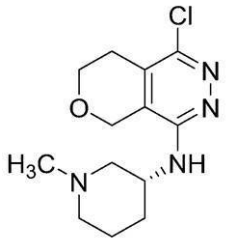
【０４６２】
調製５２：（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０４６３】

【化９０】

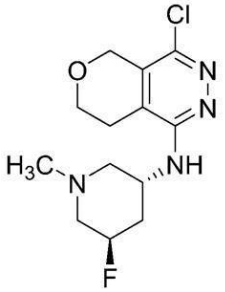


【０４６４】
調製５３：（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０４６５】
【化９１】

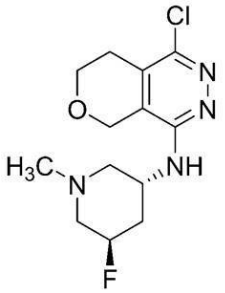


【０４６６】
１，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン（２００ｍｇ、９７５．４１μｍｏｌ）のＮＭＰ（３ｍＬ）中の溶液に、ＤＩＰＥＡ（６３０．３３ｍｇ、４．８８ｍｍｏｌ、８４９．５０μＬ）及び（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－アミン（３６５．０２ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）を加えた。混合物をマイクロ波反応器中、１７０℃にて１時間撹拌し、次いで水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）中１３～４３％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃ１８－３μｍ、３０ｍｍ×７５ｍｍカラム）により精製して、標題化合物の混合物を白色固体として得た（７０ｍｇ、粗製）。標題化合物を、CO_2及び３５％ＥｔＯＨ（０．１％NH_3 H_2Oを含む）の移動相を使用して、キラルＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０μｍ、３０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）によって分離した。調製５２の標題化合物を白色固体として得た（３２ｍｇ、１２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．２３（ｓ，１Ｈ），１．４２（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝６．１９，２．５６Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．５１Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．９３（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．４１（ｍ，２Ｈ）２．５５－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．８６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．８８Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．９８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１．７５Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$２８３．１．調製５３の標題化合物を白色固体として得た（２８ｍｇ、１０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．６３Ｈｚ，１Ｈ），１．４８－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．９０（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，２Ｈ）２．２０－２．３７（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），４．１３－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），６．０６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／

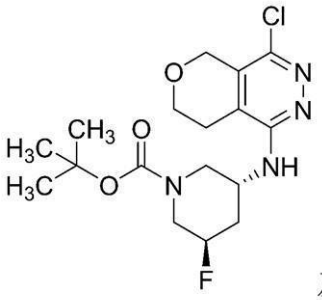
ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋２８３．１．
【０４６７】
調製５４：４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０４６８】
【化９２】



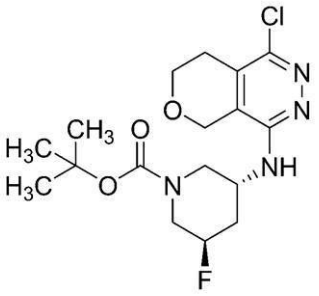
【０４６９】
調製５５：１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０４７０】
【化９３】



【０４７１】
ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－クロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
【０４７２】
【化９４】



及び



【０４７３】
１，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン（３ｇ、１４．６３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－アミノ－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（３．８３ｇ、１７．５６ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１．８２ｇ、２．９３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９．５３ｇ、２９．２６ｍｍｏｌ）及び$Pd_2(dba)_3$（１．３４ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１２時間、N_2下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、６０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ＤＣＭ中０～１０％ＭｅＯＨの勾配（２４ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）４０ｇシリカゲルカラム）により精製して、標題化合物の混合物を黄色固体として得た（２．９ｇ、粗製）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８７．０．

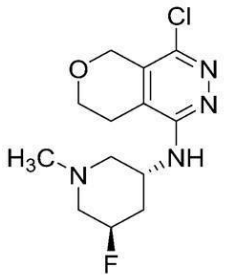
【０４７４】
ステップ２：４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン及び１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０４７５】
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－クロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－クロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ）、ならびにホルムアルデヒド（４３４．７１ｍｇ、１４．４８ｍｍｏｌ、３９８．８２μＬ）のギ酸（５０ｍＬ）中の混合物を、８０℃で１．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を廃棄した。水層を$NaHCO_3$でｐＨ８～９に調整し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、５０ｍＬ×３）で抽出した。併せた有機層を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。標題化合物を、CO_2及び５０％ＥｔＯＨ（０．１％NH_3H_2Oを含む）の移動相を使用して、キラルＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０μｍ、３０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）によって分離した。調製５４の標題化合物を黄色固体として得た（３８０ｍｇ、４４．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６２－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－３．００（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．５７（ｍ，３Ｈ），４．８４－５．０５（ｍ，１Ｈ），６．０８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３０１．０．調製５５の標題化合物を黄色固体として得た（３１０ｍｇ、３６．３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．５５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．００－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－３．０１（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．５２（ｍ，３Ｈ），４．７６－５．０９（ｍ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１．０．

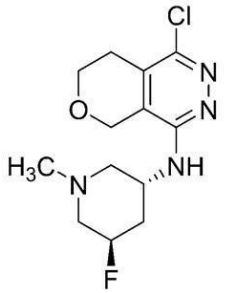
【０４７６】
調製５６：４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（代替の合成）

【０４７７】

【化９５】



【０４７８】
調製５７：１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（代替の合成）
【０４７９】
【化９６】



【０４８０】
１，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン（９ｇ、４３．８９ｍｍｏｌ）、（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－アミン（１０．８０ｇ、５２．６７ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ）のトルエン（２７０ｍＬ）中の溶液に、ＢＩＮＡＰ（８．２０ｇ、１３．１７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１．９７ｇ、８．７８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（７１．５１ｇ、２１９．４７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で１２時間、N_2下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が消費され、所望の質量が得られたことを示した。反応混合物を蒸発乾固し、得られた残渣を、ＭｅＯＨ中０～６％ＤＣＭの勾配（１００ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）２２０ｇシリカゲルカラム）により精製して、所望の化合物の混合物を黄色固体として得た（７ｇ、純度９３％）。生成物を、CO_2及び３０％ＩＰＡ（０．１％NH_3H_2Oを含む）の移動相を使用して、ＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０μｍ、５０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）によって分離した。調製５６の標題化合物を黄色固体として得た（２．８ｇ、収率２１％、純度９９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６２－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．０１Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－２．２４（ｍ，５Ｈ），２．４０－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．９８（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．５７Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．５５（ｍ，３Ｈ），４．７８－５．０７（ｍ，１Ｈ），６．００－６．１４（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３０１．１．調製５７の標題化合物を黄色固体として得た（３．２ｇ、収率２４％、純度９７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．５７－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．９２（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．２１（ｍ，５Ｈ），２．５９（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．４４Ｈｚ，２Ｈ），２

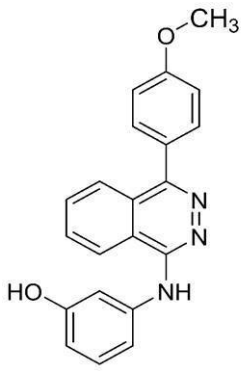
．８１－２．９７（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．９１（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．５０（ｍ，３Ｈ），４．８３－５．０２（ｍ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３０１．１．

【０４８１】

実施例１：３－（（４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール

【０４８２】

【化９７】



【０４８３】

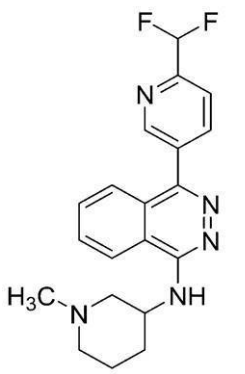
３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール（１００ｍｇ、３６８．０５μｍｏｌ）及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸（６７．１１ｍｇ、４４１．６６μｍｏｌ）のトルエン（０．５ｍＬ）、ＥｔＯＨ（０．１ｍＬ）及びH_2O（０．１ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２７．５９ｍｇ、１１０．４２μｍｏｌ）及びNa_2CO_3（１１７．０３ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を２５℃で加えた。反応混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（２８．３ｍｇ、収率２１．５％、純度９６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3Cl）δｐｐｍ３．８８（ｓ，３Ｈ），６．４３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），７．７４－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３４４．１．

【０４８４】

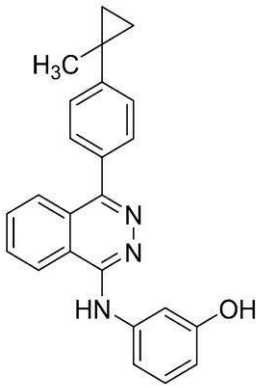
実施例２：４－（６－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０４８５】

【化９８】

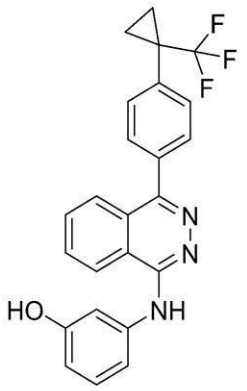


【０４８６】
４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（２０ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、２－（ジフルオロメチル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3水溶液（３Ｍ、２０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及びＡｍＰｈｏｓ　$PdCl_2$（５ｍｇ、７μｍｏｌ）のＡＣＮ（０．８ｍＬ）中の混合物を８０℃で１８時間加熱し、次いで、濾過し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。標題化合物を固体として得た（１５ｍｇ、５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ　１．６４－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．４４（ｍ，５Ｈ），２．６９－２．８０（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．２２（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．６８（ｍ，１Ｈ），６．７１－７．０２（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８９－８．０１（ｍ，３Ｈ），８．２６－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．３７－８．４４（ｍ，１Ｈ），８．８９－８．９７（ｍ，１Ｈ）．　ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７０．２．
【０４８７】
実施例３：３－（（４－（４－（１－メチルシクロプロピル）フェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０４８８】
【化９９】



【０４８９】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４－（１－メチルシクロプロピル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製して、橙色固体として得た（２．９ｍｇ、１３．４％）。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３６８．２．
【０４９０】
実施例４：３－（（４－（４－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）フェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０４９１】

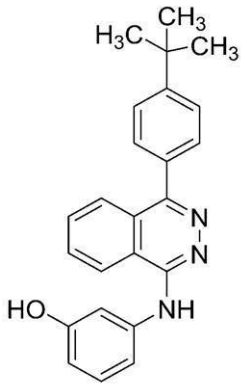
【化１００】



【０４９２】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製し、黄色固体として得た（６ｍｇ、２４．２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．１６－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．５４（ｍ，２Ｈ），６．９３－７．０２（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．７９（ｍ，４Ｈ），８．１２－８．２６（ｍ，３Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝７．２８Ｈｚ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２２．２．

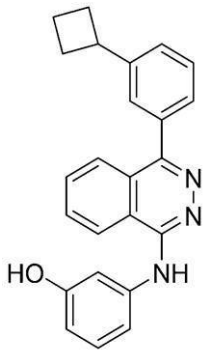
【０４９３】
実施例５：３－（（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール

【０４９４】
【化１０１】

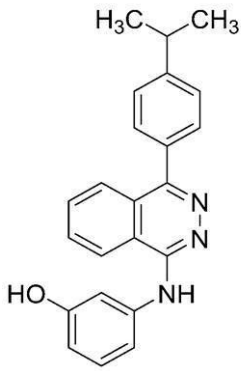


【０４９５】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製し、橙色固体として得た（１．７ｍｇ、７．８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．４４（ｓ，９Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．５７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７．４９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．７４（ｍ，４Ｈ），８．１７－８．２８（ｍ，３Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝７．６１Ｈｚ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７０．２．
【０４９６】
実施例６：３－（（４－（３－シクロブチルフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０４９７】
【化１０２】



【０４９８】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び２－（３－シクロブチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製し、淡黄色固体として得た（２．５ｍｇ、１１．５％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．２．
【０４９９】
実施例７：３－（（４－（４－イソプロピルフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０５００】
【化１０３】

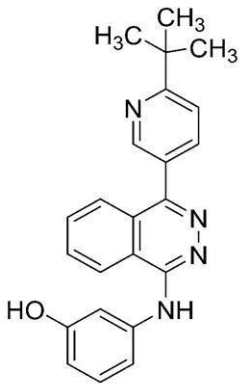


【０５０１】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び２－（４－イソプロピルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製し、淡黄色固体として得た（２．１ｍｇ、１０．０％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５６．２．
【０５０２】
実施例８：３－（（４－（４－シクロプロピル－２－フルオロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０５０３】

【化１０４】

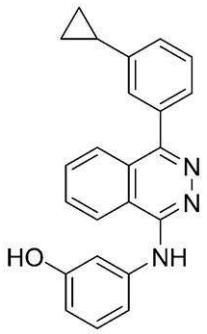


【０５０４】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－フェニル）－４，４，５，５，－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製して、橙色固体として得た（１．０ｍｇ、４．６％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７２．１５．
【０５０５】
実施例９：３－（（４－（６－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピリジン－３－イル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０５０６】
【化１０５】

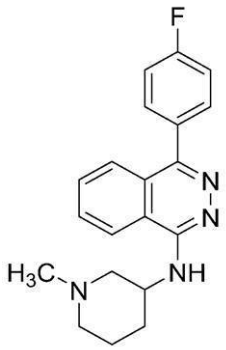


【０５０７】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンを使用して、実施例２と同様に調製して、黄色固体として得た（３．０ｍｇ、１３．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７１．２．
【０５０８】
実施例１０：３－（（４－（３－シクロプロピルフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０５０９】

【化１０６】

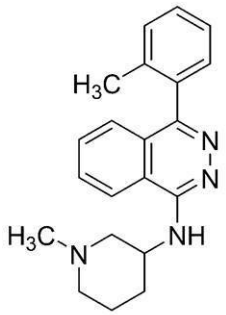


【０５１０】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び２－（３－シクロプロピルフェニル）－４，４，５，５，－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製して、橙色固体として得た（２．１ｍｇ、１０．１％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３５４．２．
【０５１１】
実施例１１：４－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０５１２】
【化１０７】

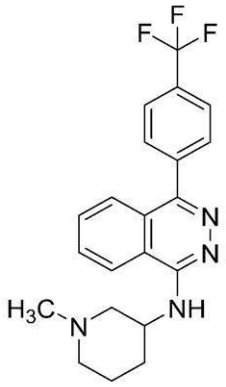


【０５１３】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び２－（４－フルオロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製し、黄色固体として得た（２５．７ｍｇ、９８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３３７．２．
【０５１４】
実施例１２：Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（ｏ－トリル）フタラジン－１－アミン
【０５１５】

【化１０８】

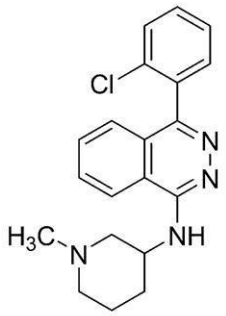


【０５１６】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及びｏ－トリルボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製し、橙色固体として得た（８．７ｍｇ、３８．９％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３３３．２．
【０５１７】
実施例１３：Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）フタラジン－１－アミン
【０５１８】
【化１０９】

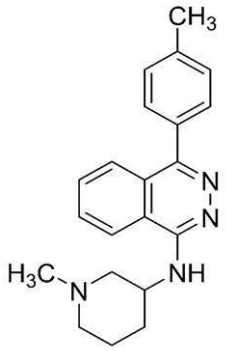


【０５１９】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製し、黄色固体として得た（２５．６ｍｇ、９８．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．８４－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．９２－３．０５（ｍ，３Ｈ），３．０５－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．５４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－４．０２（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．７５（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．００（ｍ，２Ｈ），８．００－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．０８－８．１３（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｔｄ，Ｊ＝７．７２，１．１３Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．７１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８７．２．
【０５２０】
実施例１４：４－（２－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０５２１】

【化１１０】

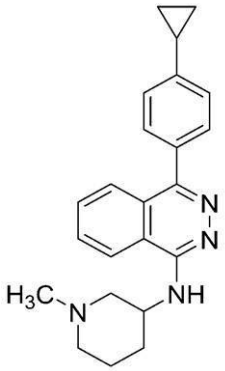


【０５２２】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び（２－クロロフェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製し、淡黄色固体として得た（４．５ｍｇ、１９％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３５３．１５．
【０５２３】
実施例１５：Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（ｐ－トリル）フタラジン－１－アミン
【０５２４】
【化１１１】



【０５２５】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及びｐ－トリルボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製し、黄色固体として得た（１９ｍｇ、８５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．８２－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．９１－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），３．５６－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．９０－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．７２（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ），８．１６－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３３３．２．
【０５２６】
実施例１６：４－（４－シクロプロピルフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０５２７】

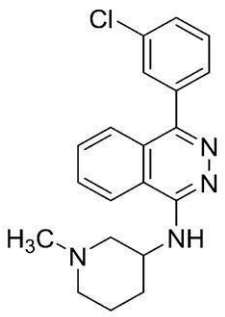
【化１１２】



【０５２８】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び（４－シクロプロピルフェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製し、橙色固体として得た（２４．５ｍｇ、１００％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ０．８５－０．９２（ｍ，２Ｈ），１．１０－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｔｄ，Ｊ＝１２．３０，２．３８Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．８７－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｂｒｄ，Ｊ＝１１．１７Ｈｚ，１Ｈ），３．９１－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．７５（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｍ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｍ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，２Ｈ），８．１６－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．２６－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５９．２．

【０５２９】
実施例１７：４－（３－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

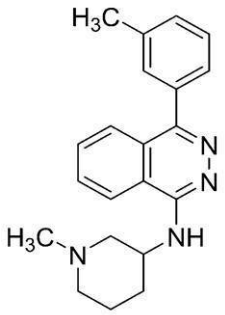
【０５３０】
【化１１３】



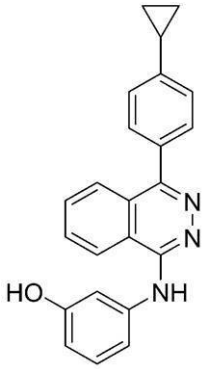
【０５３１】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び（３－クロロフェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製し、淡黄色固体として得た（１．０ｍｇ、４．２％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５３．２．

【０５３２】
実施例１８：Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（ｍ－トリル）フタラジン－１－アミン

【０５３３】
【化１１４】

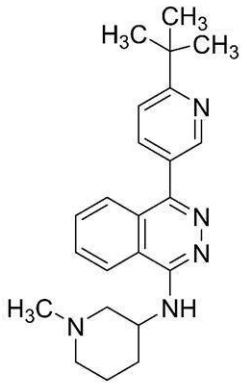


【０５３４】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及びｍ－トリルボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製し、白色固体として得た（８．０ｍｇ、３６％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３３３．２．
【０５３５】
実施例１９：３－（（４－（４－シクロプロピルフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０５３６】
【化１１５】



【０５３７】
標題化合物を、３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール及び（４－シクロプロピルフェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製し、橙色固体として得た（３．４ｍｇ、９．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ０．７８－０．８６（ｍ，２Ｈ），１．０７－１．１３（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．０９（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），７．３１－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，２Ｈ），８．１３－８．２５（ｍ，３Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．１２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３５４．２．
【０５３８】
実施例２０：４－（６－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０５３９】

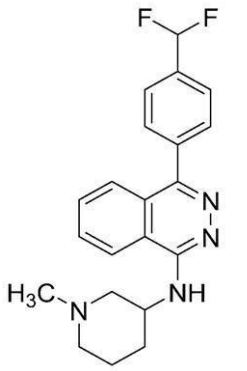
【化１１６】



【０５４０】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び２－ｔｅｒｔ－ブチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンを使用して、実施例２と同様に調製し、固体として得た（２８ｍｇ、１００％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ １．３６－１．４０（ｍ，９Ｈ），１．５５－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．２９（ｍ，５Ｈ），２．５７－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．０９（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．５７（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．９７（ｍ，１Ｈ），８．２６－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．６３－８．６８（ｍ，１Ｈ）．

【０５４１】
実施例２１：４－（４－（ジフルオロメチル）フェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

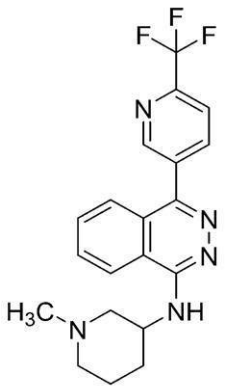
【０５４２】
【化１１７】



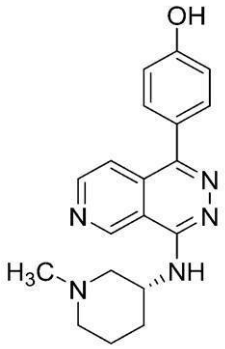
【０５４３】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び２－（４－（ジフルオロメチル）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６９．２．

【０５４４】
実施例２２：Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０５４５】
【化１１８】

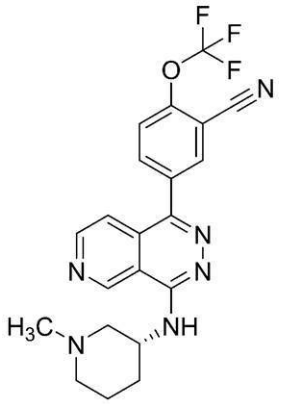


【０５４６】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び２－ｔｅｒｔ－ブチル５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンを使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３８８．１．
【０５４７】
実施例２３：（Ｒ）－４－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール
【０５４８】
【化１１９】

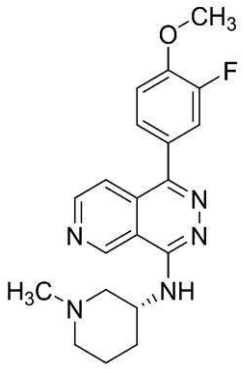


【０５４９】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２５ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）及び（４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（１９ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を使用して、実施例２と同様に調製し、固体として得た（３．６ｍｇ、１１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．６２－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．９２（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３６（ｍ，５Ｈ），２．６４－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１７（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．６５（ｍ，１Ｈ），６．９５－７．００（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．８０（ｍ，１Ｈ），８．８５－８．８９（ｍ，１Ｈ），９．６６－９．７１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３３６．１．
【０５５０】
実施例２４：（Ｒ）－５－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド

［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－２－（トリフルオロメトキシ）ベンゾニトリル
【０５５１】
【化１２０】

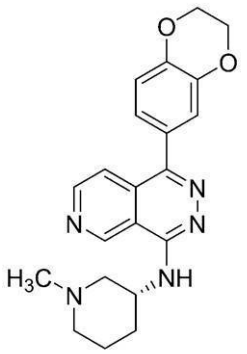


【０５５２】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２５ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）及び５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（トリフルオロメトキシ）ベンゾニトリル（４２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を使用して、実施例２と同様に調製し、固体として得た（１０ｍｇ、２５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD），δｐｐｍ１．６１－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．９３（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３９（ｍ，５Ｈ），２．６３－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．１７（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．６８（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．８０（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．８９－８．９５（ｍ，１Ｈ），９．７０－９．７８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２９．２．
【０５５３】
実施例２５：（Ｒ）－１－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５５４】
【化１２１】

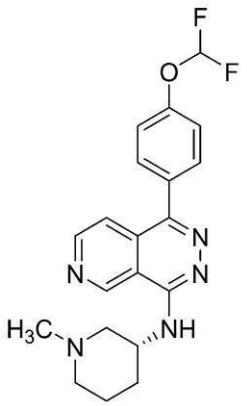


【０５５５】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３

６８．１．
【０５５６】
実施例２６：（Ｒ）－１－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５５７】
【化１２２】

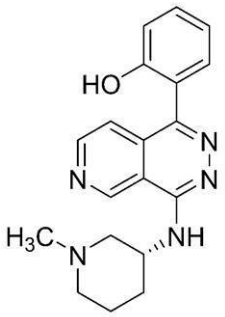


【０５５８】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－イルボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７８．１．
【０５５９】
実施例２７：（Ｒ）－１－（４－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５６０】
【化１２３】

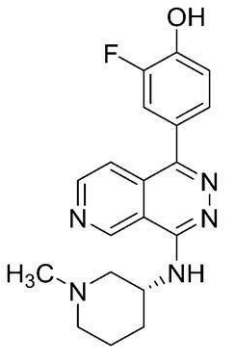


【０５６１】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（４－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３８６．１．
【０５６２】
実施例２８：（Ｒ）－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【０５６３】
【化１２４】

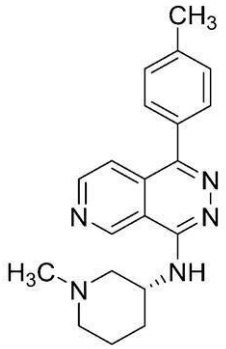


【０５６４】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を反応基質として使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３３６．１．
【０５６５】
実施例２９：（Ｒ）－２－フルオロ－４－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール
【０５６６】
【化１２５】

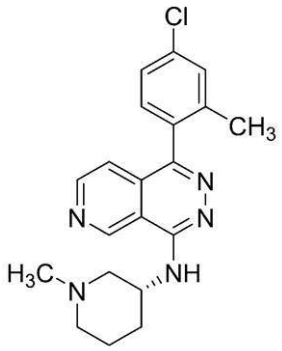


【０５６７】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３５４．２．
【０５６８】
実施例３０：（Ｒ）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（ｐ－トリル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５６９】

【化１２６】

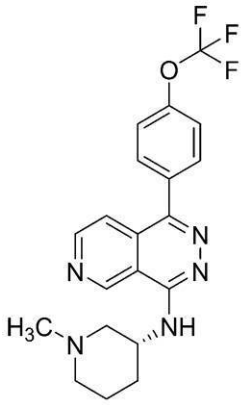


【０５７０】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及びｐ－トリルボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３３４．２．
【０５７１】
実施例３１：（Ｒ）－１－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５７２】
【化１２７】



【０５７３】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（４－クロロ－２－メチル－フェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．７７－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．８５－３．１１（ｍ，５Ｈ），３．５３－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．９３－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．７４（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．５４（ｍ，１Ｈ），８．９４－９．０３（ｍ，１Ｈ），９．７５－９．９９（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６８．１．
【０５７４】
実施例３２：（Ｒ）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５７５】

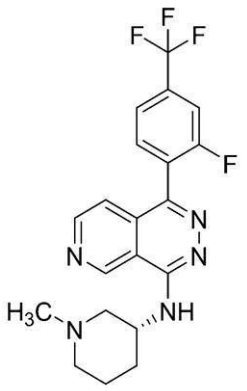
【化１２８】



【０５７６】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７７－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．８６－３．０９（ｍ，５Ｈ），３．５２－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．９３－４．０８（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．７６（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．８６（ｍ，３Ｈ），８．９８－９．０５（ｍ，１Ｈ），９．７４－９．９１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４０４．１．

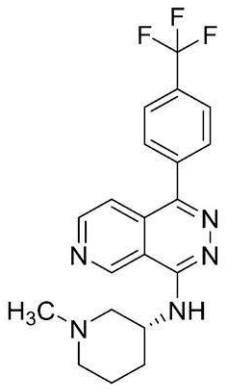
【０５７７】
実施例３３：（Ｒ）－１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０５７８】
【化１２９】

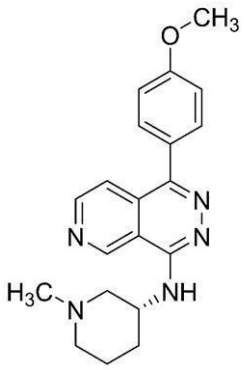


【０５７９】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７９－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．８６－３．０８（ｍ，５Ｈ），３．５５－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．９８－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．７９（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．８６（ｍ，１Ｈ），８．９１－８．９９（ｍ，１Ｈ），９．７１－９．８５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［

Ｍ＋Ｈ］＋４０６．１．
【０５８０】
実施例３４：（Ｒ）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５８１】
【化１３０】

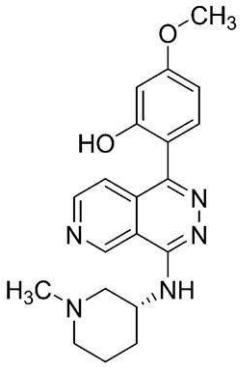


【０５８２】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３８８．１．
【０５８３】
実施例３５：（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５８４】
【化１３１】

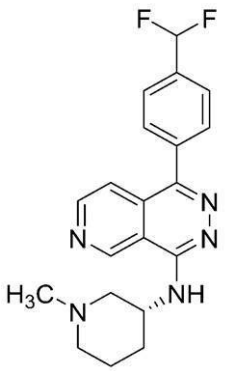


【０５８５】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３５０．２．
【０５８６】
実施例３６：（Ｒ）－５－メトキシ－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール
【０５８７】

【化１３２】

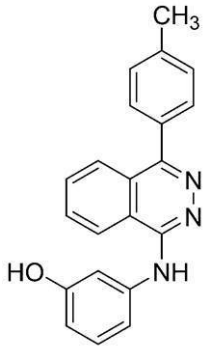


【０５８８】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６６．１．
【０５８９】
実施例３７：（Ｒ）－１－（４－（ジフルオロメチル）フェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０５９０】
【化１３３】



【０５９１】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（４－（ジフルオロメチル）フェニル）ボロン酸を使用して、実施例２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７０．１．
【０５９２】
実施例３８：３－（（４－（ｐ－トリル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０５９３】

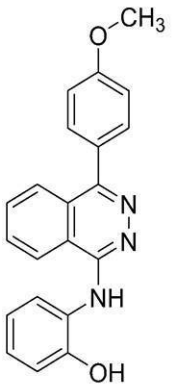
【化１３４】



【０５９４】
３－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール（４００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及びｐ－トリルボロン酸（３００．２３ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）のトルエン（０．５ｍＬ）、ＥｔＯＨ（０．１ｍＬ）及びH_2O（０．１ｍＬ）中の溶液に、２５℃で、$Pd(PPh_3)_4$（５１０．３７ｍｇ、４４１．６６μｍｏｌ）及びNa_2CO_3（４６８．１１ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４０ｍＬ）で抽出し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、標題化合物のギ酸塩を黄色固体として得た（１５１．１ｍｇ、収率４２．８２％、純度９６．９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ２．４３（ｓ，３Ｈ），６．４６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．６６（ｍ，３Ｈ），７．８５－８．０４（ｍ，３Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ），８．９４－９．６４（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２８．１．

【０５９５】
実施例３９：２－（（４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール

【０５９６】
【化１３５】



【０５９７】
標題化合物を、２－（（４－クロロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール（３００ｍｇ、８８３．３２μｍｏｌ、純度８０％）及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸（

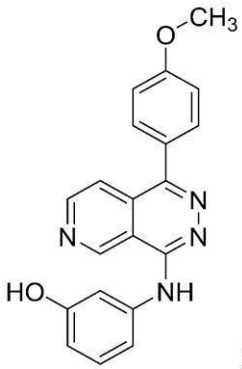
２０１．３４ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を使用して、実施例３８と同様に調製し、黄色固体として得た（１７．５ｍｇ、１４．６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3Cl）δｐｐｍ３．９１（ｓ，３Ｈ），６．８７－６．９６（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．９５（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｂｒ ｓ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４４．２．

【０５９８】

実施例４０：３－（（１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）フェノール

【０５９９】

【化１３６】



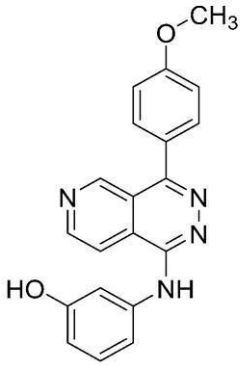
及び

【０６００】

実施例４１：３－（（４－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）フェノール

【０６０１】

【化１３７】



【０６０２】

標題化合物を、３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）フェノール及び３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）フェノール（５３．３ｍｇ、１９５．４６μｍｏｌ）及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸（２９．７０ｍｇ、１９５．４６μｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例３８と同様に調製した。実施例４０の標題化合物を黄色固体として得た（１８ｍｇ、２７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ３．８０（ｓ，３Ｈ），６．４０－６．４７（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１３（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．２９（

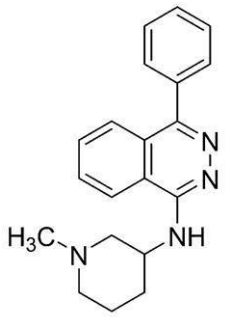
ｍ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝２．１３Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝５．６９，０．６９Ｈｚ，１Ｈ），８．９３（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），９．４２－９．４８（ｍ，１Ｈ），９．９１－９．９６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋ ３４５．１．実施例４１の標題化合物を黄色固体として得た（１８ｍｇ、２７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ３．８８（ｓ，３Ｈ），６．４６－６．５２（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．２０（ｍ，４Ｈ），７．３２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．７５（ｍ，２Ｈ），８．５２－８．５７（ｍ，１Ｈ），９．０６－９．１２（ｍ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），９．４０－９．４５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４５．１．

【０６０３】

実施例４２：Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－４－フェニルフタラジン－１－アミン

【０６０４】

【化１３８】



【０６０５】

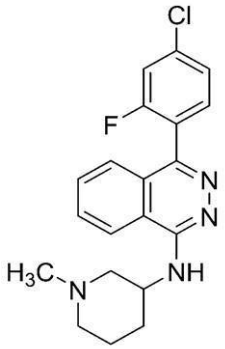
４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（２５ｍｇ、０．０９０３ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－フェニル－１，３，２－ジオキサボロラン（１８ｍｇ、０．０９０３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（６．４ｍｇ、０．００９０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．４ｍＬ）及び３ＭのＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．１５ｍＬ、０．４５２ｍｍｏｌ）中の混合物を６０℃で２２時間、加熱ブロックを使用して撹拌し、黄橙色溶液を得た。反応混合物を回転蒸発により濃縮し、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解、し０．４５μｍナイロン膜フィルタ（ＶＷＲ）に通して濾過し、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）ですすぎ、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。純粋な画分を併せ、４５℃での回転蒸発により濃縮した。得られた混合物を真空乾燥し、標題化合物を白色固体として得た（１６ｍｇ、５６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４７（ｑｄ，Ｊ＝１１．７１，３．７６Ｈｚ，１Ｈ），１．５４－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．８６－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．７９（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．５０（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５８－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｔｄ，Ｊ＝７．５３，１．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．９４（ｍ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１９．１．

【０６０６】

実施例４３：４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０６０７】

【化１３９】



【０６０８】

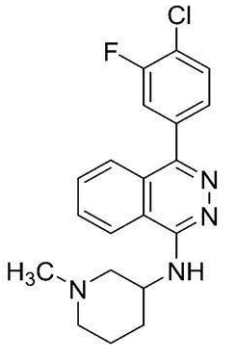
４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（１００ｍｇ、３０９．８０μｍｏｌ、ギ酸塩）、（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（８１．０３ｍｇ、４６４．７０μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０．６０ｍｇ、６１．９６μｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（３０２．８２ｍｇ、９２９．４０μｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中の混合物を１００℃で１５時間、Ｎ$_2$下で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を褐色固体として得た（４９．１ｍｇ、３７．３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．４３－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．９５（ｍ，２Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７１．

【０６０９】

実施例４４：４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０６１０】

【化１４０】



【０６１１】

標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（１００ｍｇ、３０９．８０μｍｏｌ、ギ酸塩）及び（４－クロロ－３－フルオロフェニル）ボロン酸（６４．８２ｍｇ、３７１．７６μｍｏｌ）を使用して、実施例４３と同様に調製し、黄色固体として得た（１０．６ｍｇ、収率９．１３％、純度９９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．３７－１．５０（ｍ，１

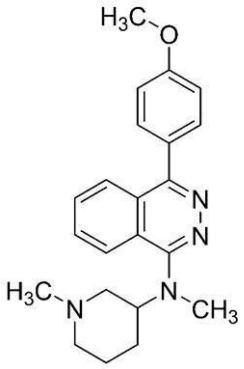
Ｈ），１．５２－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．０１（ｍ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．９４（ｍ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７１．３．

【０６１２】

実施例４５：４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０６１３】

【化１４１】



【０６１４】

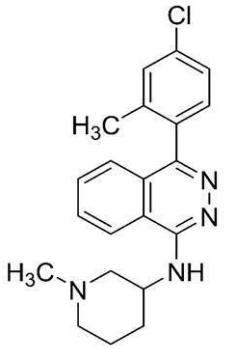
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（１４．７ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸（１１．５ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）を使用して、実施例４３と同様に調製し、淡黄色のフィルムとして得た（１．４ｍｇ、収率６．９％、純度約９０％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．５７－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．９７－４．０９（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．５８－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．９４－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６３．２０．

【０６１５】

実施例４６：４－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０６１６】

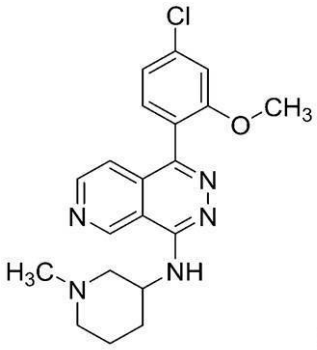
【化１４２】



【０６１７】
４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（０．０８３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、（４－クロロ－２－メチルフェニル）ボロン酸（０．０５１ｇ、０．３００ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．０３５ｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．１２４ｇ、０．９００ｍｍｏｌ）のトルエン（１．０４２ｍＬ）及び水（０．２０８ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2（３×）でパージした。混合物を９０℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。ＤＭＦ（２ｍＬ）を加えた。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣにより精製した。標題化合物をオフホワイトの固体として得た（３．８ｍｇ、３．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ０．６４－０．７１（ｍ，１Ｈ），０．９１－０．９９（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．８９（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．６０－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．２０（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．６１（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３６７．４．

【０６１８】
実施例４７：１－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

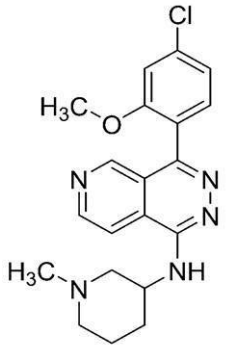
【０６１９】
【化１４３】



及び

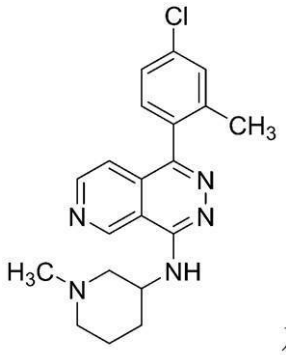
【０６２０】
実施例４８：４－（４－クロロ－２－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０６２１】
【化１４４】



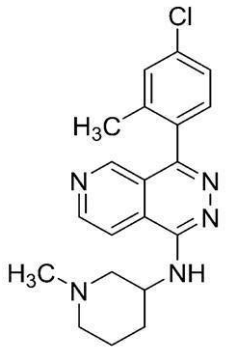
【０６２２】
標題化合物を、１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（０．０５６ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、及び（４－クロロ－２－メトキシフェニル）ボロン酸（０．０３７ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例４６と同様に調製した。実施例４７の標題化合物を、オフホワイトの固体として得た（１１．８ｍｇ、１５．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７４－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．９８－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．８４－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．６６（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．０９，１．８２Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝１．７６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．０２（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．８４（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８４．２．実施例４８の標題化合物を、オフホワイトの固体として得た（３．９ｍｇ、５．１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７６－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．９７－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．８８－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．６９（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５４（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．５４（ｍ，１Ｈ），９．０２－９．０８（ｍ，１Ｈ），９．０９－９．１５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８４．２．
【０６２３】
実施例４９：１－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０６２４】

【化１４５】



及び

【０６２５】
実施例５０：４－（４－クロロ－２－メチルフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０６２６】
【化１４６】



【０６２７】
標題化合物を、１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（０．０５６ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、及び（４－クロロ－２－メトキシフェニル）ボロン酸（０．０３４ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例４６と同様に調製した。実施例４９の標題化合物を、オフホワイトの固体として得た（１１．５ｍｇ、１５．６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．７６－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．８０－３．０８（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．８６－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．７２（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．５２（ｍ，１Ｈ），９．０２（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．８５（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．２．実施例５０の標題化合物を、オフホワイトの固体として得た（２．７ｍｇ、３．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．７８－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．９７－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．９３－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．７１（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．５２－

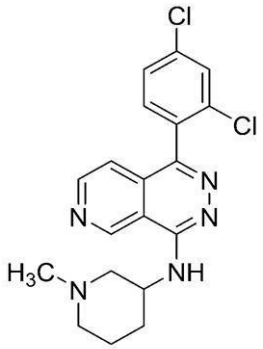
７．５７（ｍ，１Ｈ），８．２８－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．８８－８．９５（ｍ，１Ｈ），９．０８－９．１４（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６８．２．

【０６２８】

実施例５１：１－（２，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０６２９】

【化１４７】



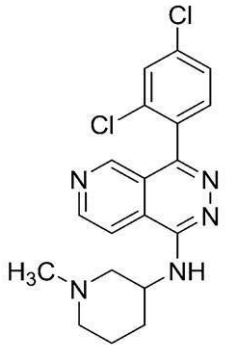
及び

【０６３０】

実施例５２：４－（２，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０６３１】

【化１４８】



【０６３２】

標題化合物を、１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（０．０５６ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ならびに（２，４－ジクロロフェニル）ボロン酸（０．０３８ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例４６と同様に調製した。実施例５１の標題化合物を、オフホワイトの固体として得た（１．７ｍｇ、２．２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７９－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．９８－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．９６－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．７６（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．７７（ｍ，１Ｈ），８．９０－８．９４（ｍ，１Ｈ），９．６９－９．８５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３８８．２．実施例５２の標題化合物

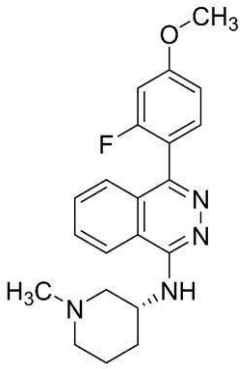
を、オフホワイトの固体として得た（１ｍｇ、１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．８４－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．９８－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．９９－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．７２（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．７９（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．８３－８．８８（ｍ，１Ｈ），８．９８－９．０４（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８８．２．

【０６３３】

実施例５３：（Ｒ）－４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０６３４】

【化１４９】



【０６３５】

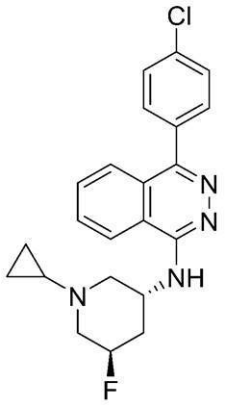
（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（１００ｍｇ、３６１μｍｏｌ）、（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（７９．８３ｍｇ、４６９．７１μｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２３５．４５ｍｇ、７２２．６４μｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．４ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１３．２２ｍｇ、１８．０７μｍｏｌ、０．０５ｅｑ）を加えた。混合物を１００℃で１２時間、Ｎ$_{2}$下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（５２ｍｇ、収率３４％、純度９６％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４１－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０８（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．４４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．９３－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．９３（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６７．

【０６３６】

実施例５４：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０６３７】

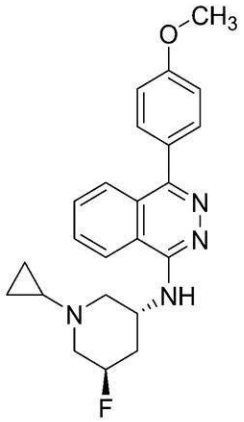
【化１５０】



【０６３８】
搅拌子を入れた４０ｍＬバイアル内で、４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（３９．７ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）及び２－（４－クロロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３６．９ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．２４ｍＬ）中の溶液に窒素を５分間通気した。混合物に、K_2CO_3水溶液（２Ｍ、１８６μＬ、０．３７１ｍｍｏｌ）に続いて、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（９．０６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で、加熱ブロックを使用して９０℃で一晩撹拌し、次いで水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に取り、親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍシリンジフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製した。生成物含有画分を蒸発させ、真空乾燥して、標題化合物のＴＦＡ塩を黄色フィルムとして得た（７．０ｍｇ、１１％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９７．２．

【０６３９】
実施例５５：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０６４０】
【化１５１】



【０６４１】
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロプロピル－５－フルオ

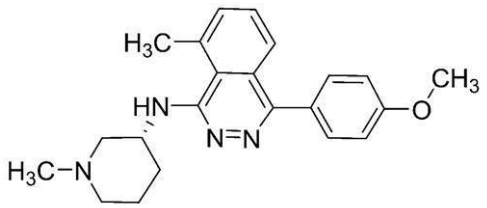
ロピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（８１ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸（４８．０ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）を使用して、実施例５４と同様に調製し、白色固体として得た（２．８ｍｇ、２．８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．２６－０．５４（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．９５（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｂｒｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．５９－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．８９－５．１１（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．９７（ｍ，３Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９３．２０．

【０６４２】

実施例５６：（Ｒ）－４－（４－メトキシフェニル）－８－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０６４３】

【化１５２】



【０６４４】

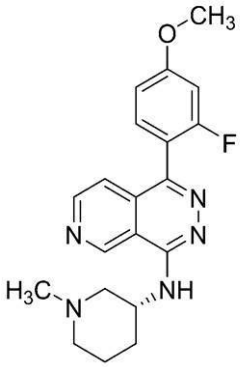
（Ｒ）－４－クロロ－８－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン及び（Ｒ）－４－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン）－３－イル）フタラジン－１－アミン（５０ｍｇ）、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（３１．３５ｍｇ、２０６．３４μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２８．０８ｍｇ、３４．３９μｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１１２．０５ｍｇ、３４３．９０μｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．３ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１２時間、Ｎ$_{2}$下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を、１Ｍ ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出し、水層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（２５ｍｇ、４０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．５１－１．９１（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｓ，４Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．４６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．２３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．７３（ｍ，３Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６３．２．

【０６４５】

実施例５７：（Ｒ）－１－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０６４６】

【化１５３】



【０６４７】

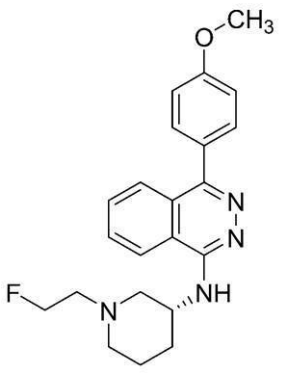
（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（７５ｍｇ、２７０．０３μｍｏｌ）、（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（５９．６６ｍｇ、３５１．０３μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１７５．９６ｍｇ、５４０．０５μｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９．８８ｍｇ、１３．５０μｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１２時間、N_2下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製して、標題化合物のギ酸塩を黄色の固体として得た（２１．５ｍｇ、収率１８．６％、純度９６．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４１－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．４７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），９．８１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３６８．

【０６４８】

実施例５８：（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０６４９】

【化１５４】



【０６５０】

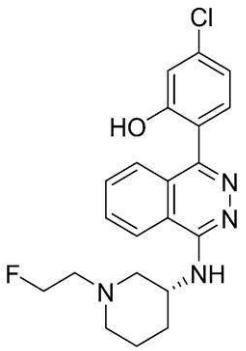
標題化合物を、（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（１５０ｍｇ、４８５．７８μｍｏｌ）及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸（１４７．６３ｍｇ、９７１．５６μｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様にして調製し、灰色固体として得た（２４．１ｍｇ、１３．４％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３９－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝４．９４Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０１Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．３５－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝４．９４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．７５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．７６Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．６３Ｈｚ，２Ｈ），７．７７－７．９２（ｍ，３Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８１．

【０６５１】

実施例５９：（Ｒ）－５－クロロ－２－（４－（（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）アミノ）フタラジン－１－イル）フェノール

【０６５２】

【化１５５】



【０６５３】

標題化合物を、（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（２００ｍｇ、６４７．７１μｍｏｌ）及び（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（１３３．９８ｍｇ、７７７．２５μｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（３７．３ｍｇ、２０．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４１－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．６１－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．０３Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝５．０２Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．８９（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ），１０．１７（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ－２１６．５４（ｂｒ ｓ，１Ｆ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４０１．２．

【０６５４】

実施例６０：（Ｒ）－２－（４－（（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）アミノ）フタラジン－１－イル）フェノール

【０６５５】

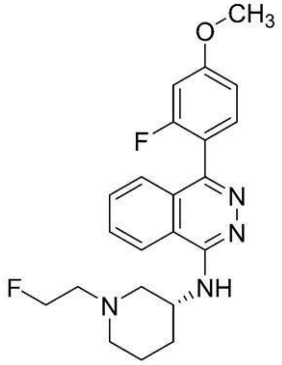
【化１５６】



【０６５６】
標題化合物を、（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（２００ｍｇ、６４７．７１μｍｏｌ）及び（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（１７８．６８ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（３１．５ｍｇ、１５．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４２－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．７９Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．２６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．８７（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ），９．６５（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ－２１６．５５（ｂｒ ｓ，１Ｆ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６７．２．

【０６５７】
実施例６１：（Ｒ）－４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０６５８】
【化１５７】



【０６５９】
標題化合物のギ酸塩を、（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン（１５０ｍｇ、４８５．７８μｍｏｌ）及び（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（１６５．１１ｍｇ、９７１．５６μｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（５６．１ｍｇ、

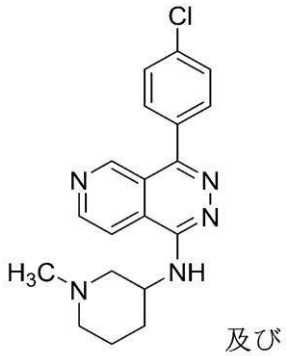
２６．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４１－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．０１Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．６５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝４．７５Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．７６Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．５０（ｂｒ ｔ，Ｊ＝４．７５Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｂｒｔ，Ｊ＝４．７５Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４０－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．９５（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９９．２．

【０６６０】

実施例６２：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０６６１】

【化１５８】



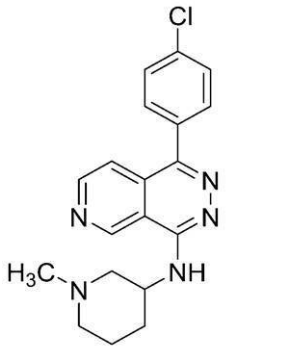
及び

【０６６２】

実施例６３：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０６６３】

【化１５９】



【０６６４】

標題化合物を、１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、ならびに（４－クロロフェニル）ボロン酸（３３７．８０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例５７と同様に調製した。実施例６２の標題化合物を白色固体として

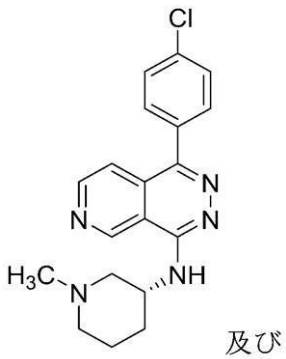
得た（１８．７ｍｇ、４．８１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３５－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．８５－２．０７（ｍ，３Ｈ），２．１５－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．８１（ｍ，１Ｈ），３．０３－３．１４（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．５９（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．７２（ｍ，６Ｈ），８．８９－８．９６（ｍ，１Ｈ），９．７４－９．８８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５４．３．実施例６３の標題化合物を白色固体として得た（２３ｍｇ、５．９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３８－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．８９－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．７９（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．１４（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．５１（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．８１（ｍ，２Ｈ），８．１３－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．３２－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．９７－９．０５（ｍ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５４．３．

【０６６５】

実施例６４：（Ｒ）－１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０６６６】

【化１６０】



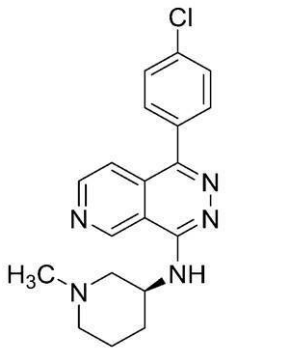
及び

【０６６７】

実施例６５：（Ｓ）－１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０６６８】

【化１６１】



【０６６９】

ラセミ体１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリ

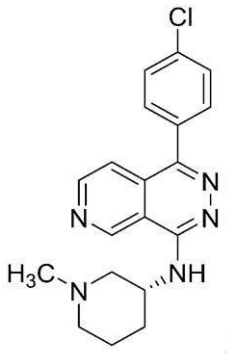
ド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２２ｍｇ）を、CO_2及び４０％ＩＰＡ（０．１％NH_3H_2Oを含む）の移動相を使用して、キラルＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０μｍ、３０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）により分割した。実施例６４をＲ－エナンチオマーとし、白色固体として得た（８．１ｍｇ、収率１０．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４８－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｑ，Ｊ＝１１．９７Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．２６Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．５１Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６６－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．７２－７．７８（ｍ，３Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．８７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５４．３．実施例６５をＳ－エナンチオマーとし、白色固体として得た（３．１ｍｇ、４．０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４７－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．８８Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．７２－７．７８（ｍ，３Ｈ），８．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５４．３．

【０６７０】

実施例６６：（Ｒ）－１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０６７１】

【化１６２】



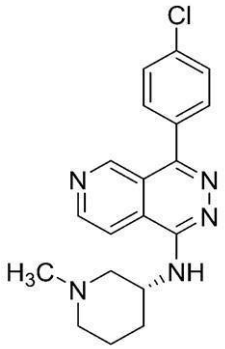
及び

【０６７２】

実施例６７：（Ｒ）－４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０６７３】

【化１６３】



【０６７４】
標題化合物を、（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン及び（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（１００．００ｍｇ、３６０．０３μｍｏｌ）、ならびに（４－クロロフェニル）ボロン酸（１１２．６０ｍｇ、７２０．０７μｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例５７と同様に調製した。実施例６６の標題化合物を黄色固体として得た（１２．１ｍｇ、９．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４４－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．７８－２．９７（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｂｒｓ，１Ｈ），４．４５－４．６３（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．８０（ｍ，６Ｈ），８．８７－９．０１（ｍ，１Ｈ），９．８４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５４．３．実施例６７の標題化合物を黄色固体として得た（５．２ｍｇ、４．１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．６４－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．９８（ｍ，２Ｈ），２．００－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．６７（ｍ，５Ｈ），４．５１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４７－７．６４（ｍ，４Ｈ），８．１１－８．１９（ｍ，１Ｈ），８．８５－８．９３（ｍ，１Ｈ），９．０５－９．１６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５４．３．

【０６７５】
実施例６８：１－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

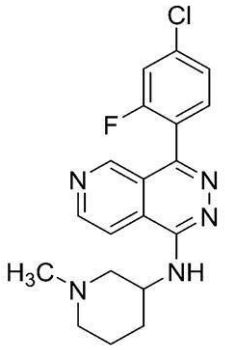
【０６７６】
【化１６４】



及び

【０６７７】
実施例６９：４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン

－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０６７８】
【化１６５】



【０６７９】
標題化合物を、１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（１２０ｍｇ、０．４３μｍｏｌ）、ならびに（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（１１３．００ｍｇ、６４８．０６μｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例５７と同様に調製した。実施例６８の標題化合物を白色固体として得た（５０ｍｇ、６２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４２－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０７（ｍ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．３８Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．３８Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．５６（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．４４，２．６９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．２５，１．８８Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，１Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．８４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７２．１．実施例６９の標題化合物を白色固体として得た（１１．４ｍｇ、１２．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．６３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．７９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．００（ｂｒ ｓ，３Ｈ），２．２８（ｂｒ ｓ，３Ｈ），２．７９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．１３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．２９－８．４３（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．０１（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７２．１．
【０６８０】
実施例７０：（Ｓ）－１－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０６８１】

【化１６６】



及び

【０６８２】
実施例７１：（Ｒ）－１－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０６８３】
【化１６７】



【０６８４】
ラセミ体１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２０ｍｇ）を、CO_2及び３０％ＥｔＯＨ（０．１％NH_3H_2Oを含む）の移動相を使用して、キラルＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＪ－１０μｍ、３０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）により分割した。実施例７０をＳ－エナンチオマーとし、白色の固体として得た（４．４ｍｇ、８．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４６－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．０７（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．７２－２．８１（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．１７（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．５４（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．８５（ｍ，１Ｈ），８．８６－８．９６（ｍ，１Ｈ），９．７９－９．８９（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７２．１．実施例７１をＲ－エナンチオマーとし、白色固体として得た（９．８ｍｇ、１９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４１－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８７－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．７８（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１３（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．５３（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．８３（ｍ，１Ｈ），８．８５－８．９４（ｍ，１Ｈ），９．８２－９．８７（ｍ，１Ｈ）；

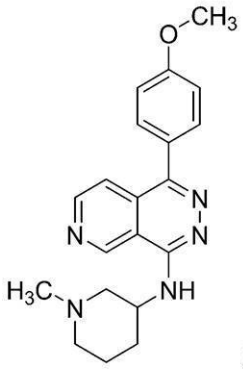
ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７２．１．

【０６８５】

実施例７２：１－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０６８６】

【化１６８】



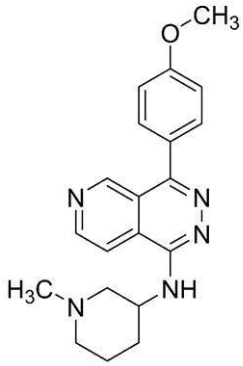
及び

【０６８７】

実施例７３：４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０６８８】

【化１６９】



【０６８９】

標題化合物を、１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（２００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸（２１８．８４ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例５７と同様に調製した。実施例７３の標題化合物を白色固体として得た（６．４ｍｇ、１２．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３７－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．２６（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．０３－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．９１（ｍ，３Ｈ），４．３１－４．５９（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．６２（ｍ，３Ｈ），７．６３－７．６７（ｍ，１Ｈ），８．８４－８．９７（ｍ，１Ｈ），９．７４－９．８６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３５０．２．実施例７２の標題化合物を白色固体と

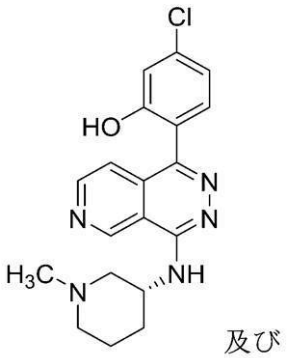
して得た（５３．８ｍｇ、２１．２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３５－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．８３－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．１１－２．３０（ｍ，３Ｈ），２．６３－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．９５（ｍ，３Ｈ），４．２６－４．５６（ｍ，１Ｈ），６．９９－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．８０（ｍ，２Ｈ），８．２２－８．３８（ｍ，１Ｈ），８．８５－９．０５（ｍ，１Ｈ），９．０８－９．３０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５０．２．

【０６９０】

実施例７４：（Ｒ）－５－クロロ－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【０６９１】

【化１７０】



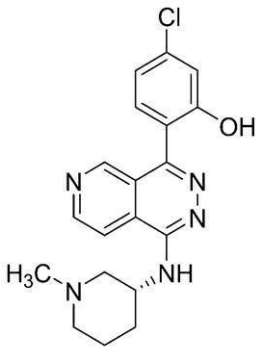
及び

【０６９２】

実施例７５：（Ｒ）－５－クロロ－２－（１－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール

【０６９３】

【化１７１】



【０６９４】

標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、及び（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（４６５．４５ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例５７と同様に調製した。実施例７４の標題化合物を黄色固体として得た（６４ｍｇ、１６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４３－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．７０（ｍ

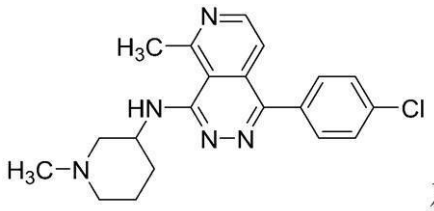
，１Ｈ），１．７７－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１１（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．８３（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．２０（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．５７（ｍ，１Ｈ），７．０１－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．６７（ｍ，１Ｈ），８．１５－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．８２－８．８９（ｍ，１Ｈ），９．７５－９．８１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７０．４．実施例７５の標題化合物を黄色固体として得た（２４．５ｍｇ、収率５．９４％、純度９６．８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４３－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．８４（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．２０（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．５１（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．４９（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．８３－８．８６（ｍ，１Ｈ），８．９１－８．９６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７０．３．

【０６９５】

実施例７６：１－（４－クロロフェニル）－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０６９６】

【化１７２】



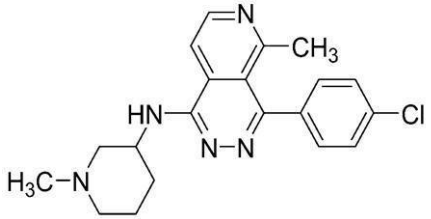
及び

【０６９７】

実施例７７：４－（４－クロロフェニル）－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０６９８】

【化１７３】



【０６９９】

標題化合物を、１－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（８０ｍｇ）、ならびに（４－クロロフェニル）ボロン酸（５５．５５ｍｇ、３５５．２３μｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例５７と同様に調製した。実施例７７の標題化合物を白色固体として得た（４．１ｍｇ、４．１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７１－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．３３－３．３８（

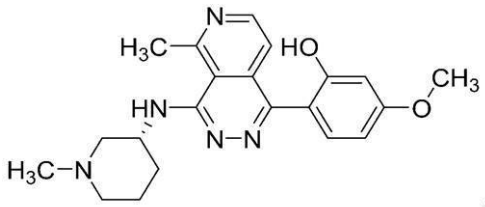
ｍ，１Ｈ），３．７１（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝４．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），８．０８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．８２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．２．実施例７６の標題化合物を白色固体として得た（７ｍｇ、７％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．８３－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．１２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．２５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓ，４Ｈ），３．７１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．７１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，４Ｈ），８．４９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．２．

【０７００】

実施例７８：（Ｒ）－５－メトキシ－２－（５－メチル－４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【０７０１】

【化１７４】



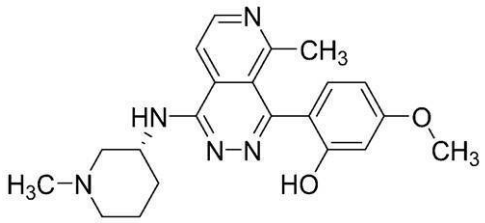
及び

【０７０２】

実施例７９：（Ｒ）－５－メトキシ－２－（５－メチル－１－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール

【０７０３】

【化１７５】



【０７０４】

標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び（Ｒ）－４－クロロ－５－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（４５ｍｇ、１５４μｍｏｌ）、ならびに５－メトキシ－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（５７．８６ｍｇ、２３１．３４μｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例５７と同様に調製した。実施例７８の標題化合物を黄色固体として得た（５．６ｍｇ、収率９．５％、純度９９％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４２－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０１Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．８８Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．１３Ｈｚ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．５１Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），４．３７（ｂｒ ｄ，Ｊ

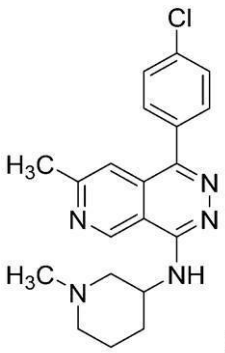
＝３．６３Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．２３（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．３７－９．７６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８０．４．実施例７９の標題化合物を黄色固体として得た（９．６ｍｇ、収率１６％、純度９７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．５３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．９０（ｍ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．３８Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．８４（ｍ，３Ｈ），４．３８－４．５６（ｍ，１Ｈ），６．３５－６．４６（ｍ，１Ｈ），６．５３－６．５９（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．２４（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．２６（ｍ，１Ｈ），８．５２－８．６９（ｍ，１Ｈ），９．４３－９．９８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８０．４．

【０７０５】

実施例８０：１－（４－クロロフェニル）－７－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７０６】

【化１７６】



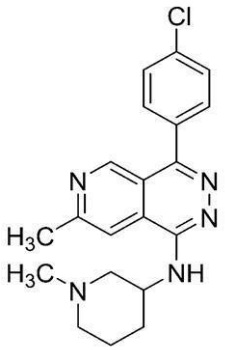
及び

【０７０７】

実施例８１：４－（４－クロロフェニル）－７－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０７０８】

【化１７７】



【０７０９】

標題化合物を、１－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン及び４－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－メ

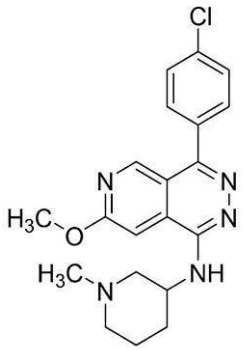
チルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（１００ｍｇ）、ならびに（４－クロロフェニル）ボロン酸（８０．３９ｍｇ、５１４．０９μｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例５７と同様に調製した。実施例８０の標題化合物を黄色固体として得た（２４．２ｍｇ、１６．６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７７－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．９５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．８１（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．６０－７．６９（ｍ，４Ｈ），８．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．６３（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．３．実施例８１の標題化合物を黄色固体として得た（９．９ｍｇ、６．８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７２－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），３．０１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．３２－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．７１（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．７５（ｍ，４Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．３．

【０７１０】

実施例８２：４－（４－クロロフェニル）－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０７１１】

【化１７８】



【０７１２】

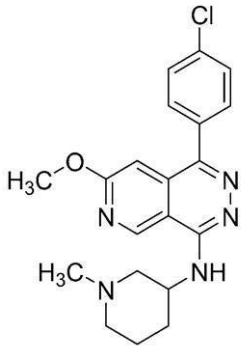
標題化合物を、４－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（１１ｍｇ、３５．７μｍｏｌ）及び（４－クロロフェニル）ボロン酸（６．７１ｍｇ、４２．８９μｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（３．９ｍｇ、収率２８％、純度９９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．８７－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．７３－２．７７（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．０１Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－４．０６（ｍ，３Ｈ），４．３３－４．４３（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．７７（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ$^{+}$３８４．３．

【０７１３】

実施例８３：１－（４－クロロフェニル）－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７１４】

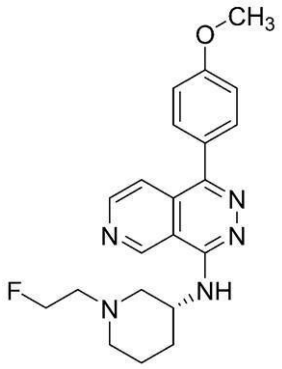
【化１７９】



【０７１５】
標題化合物を、１－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（３３ｍｇ、１０７．２２μｍｏｌ）及び（４－クロロフェニル）ボロン酸（２０．１２ｍｇ、１２８．６６μｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（１６ｍｇ、収率３８％、純度９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４４－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．８１－２．９０（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．９５－４．０２（ｍ，３Ｈ），４．４９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．８１－６．９０（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．７０（ｍ，２Ｈ），８．０９－８．２１（ｍ，１Ｈ），９．４８－９．５８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８４．３．

【０７１６】
実施例８４：（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７１７】
【化１８０】



【０７１８】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２００ｍｇ、６４５．６４μｍｏｌ）及び（４－メトキシフェニル）ボロン酸（１９６．２２ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（２７．３ｍｇ、１３．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４１－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），２．

８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．７６Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），４．３９－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．６３Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．６１（ｍ，３Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．７９（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８２．

【０７１９】

実施例８５：（Ｒ）－５－クロロ－２－（４－（（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【０７２０】

【化１８１】



【０７２１】

標題化合物のギ酸塩を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（３００ｍｇ、９６８．４６μｍｏｌ）及び（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（２００．３３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（２７．３ｍｇ、９．９７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４２－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．７９Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．７９Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．７８Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．７６（ｓ，１Ｈ），１０．３０（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ－２１６．５５（ｂｒ ｓ，１Ｆ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４０２．２．

【０７２２】

実施例８６：（Ｒ）－２－（４－（（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【０７２３】

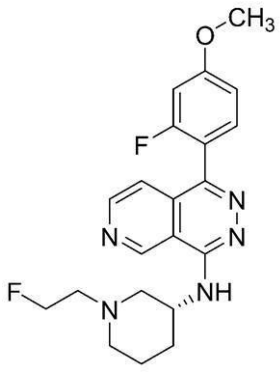
【化１８２】



【０７２４】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２００ｍｇ、６４５．６４μｍｏｌ）及び（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（１７８．１１ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（２７．４ｍｇ、２０．８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝４．９４Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．２６Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝４．９４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．８４（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．６９（ｓ，１Ｈ），９．７６（ｓ，１Ｈ）；^{19}ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ－２１６．５７（ｓ，１Ｆ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．２．

【０７２５】
実施例８７：（Ｒ）－１－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７２６】
【化１８３】



【０７２７】
標題化合物を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２００ｍｇ、６４５．６４μｍｏｌ）及び（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（２１９．４５ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（２８．８ｍｇ、３６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．４２－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１４（ｍ，３

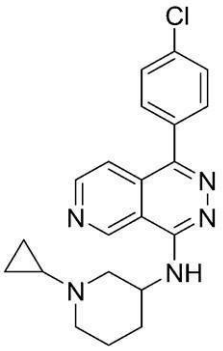
Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０１Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．３２，３．３１Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．３８－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝４．８８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．５０，３．００Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝８．５７Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４００．２．

【０７２８】

実施例８８：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７２９】

【化１８４】



【０７３０】

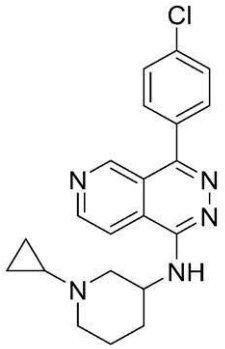
標題化合物を、１－クロロ－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（１００ｍｇ、３２９．１８μｍｏｌ）及び（４－クロロフェニル）ボロン酸（１０２．９５ｍｇ、６５８．３５μｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（３０ｍｇ、収率２２％、純度９６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．２９－０．３８（ｍ，２Ｈ），０．３８－０．４８（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０１Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．３２，３．３１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．７６（ｍ，６Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８０．１．

【０７３１】

実施例８９：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０７３２】

【化１８５】



【０７３３】

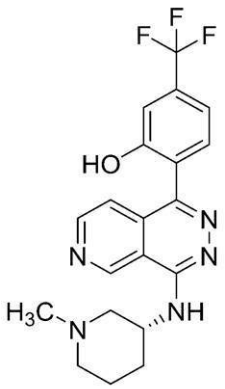
標題化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（９６ｍｇ、３１６．０１μｍｏｌ）及び（４－クロロフェニル）ボロン酸（９８．８３ｍｇ、６３２．０２μｍｏｌ）を使用して、実施例５７と同様に調製し、黄色固体として得た（３０ｍｇ、収率２５％、純度９９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．３１－０．３８（ｍ，２Ｈ），０．３９－０．４８（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．７９（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．０１Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．２６Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０１Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．３１（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．５０Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．７６（ｍ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，１Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８０．１．

【０７３４】

実施例９０：（Ｒ）－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノール

【０７３５】

【化１８６】



【０７３６】

撹拌子を入れた５ｍＬバイアルに、（２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（３３．４ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（３０ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（８．５０ｍｇ、１０．８０μｍ

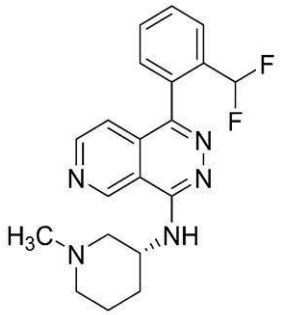
ｏｌ）、K_2CO_3（２９．９ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）、ジオキサン（１．５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）を加えた。混合物をマイクロ波反応器（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）内で１１０℃で３０分間加熱し、次いで、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍフィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）Ｍｉｌｌｅｘ－ＬＣＲ）に通して濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製し、標題化合物を得た（２２ｍｇ、４１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ１．８２－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．８９－３．１４（ｍ，５Ｈ），３．４４－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．８７－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．６８（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．１０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．７２（ｍ，２Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４０４．２．

【０７３７】

実施例９１：（Ｒ）－１－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７３８】

【化１８７】



【０７３９】

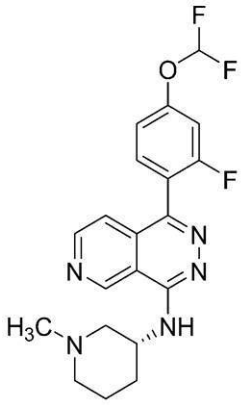
標題化合物（１０ｍｇ、２０％）を、（２－（ジフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（２７．９ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（３０ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を使用して、実施例９０と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ１．８６（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．８５－３．０７（ｍ，５Ｈ），３．５１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．９２－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．７９（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｔ，Ｊ＝５４．９０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．９４（ｍ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．８１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７０．２．

【０７４０】

実施例９２：（Ｒ）－１－（４－（ジフルオロメトキシ）－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７４１】

【化１８８】



【０７４２】

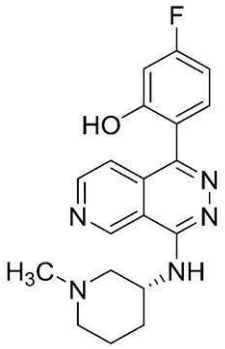
撹拌子を入れた５ｍＬバイアルに、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（３０ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、２－（４－（ジフルオロメトキシ）－２－フルオロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４７ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、Ｘｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（８．５ｍｇ、０．０１０８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３０ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）、及び水（０．５ｍＬ）を加えた。混合物を、マイクロ波反応器（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）内で１１０℃で３０分間加熱し、次いで、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍフィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ（登録商標）Ｍｉｌｌｅｘ－ＬＣＲ）に通して濾過し、ＭｅＯＨですすいだ。濾液を、水（０．０５％ＴＦＡ）中１０～１００％のＡＣＮ（０．０３５％ＴＦＡ）の勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した（１０～６０％ＡＣＮの緩慢な傾斜）。生成物含有画分を蒸発させて、標題化合物を得た（２７ｍｇ、４８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．８７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０４Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．３１Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．８３－３．１３（ｍ，５Ｈ），３．６０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．５４Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．８０Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），７．０６－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．５４－７．７３（ｍ，２Ｈ），９．０４（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），９．８４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４０４．１．

【０７４３】

実施例９３：（Ｒ）－５－フルオロ－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【０７４４】

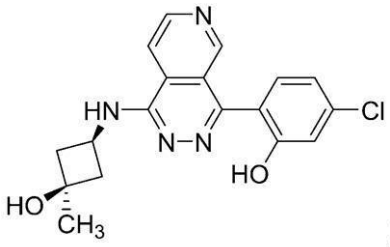
【化１８９】



【０７４５】
標題化合物（１４ｍｇ、２８％）を、（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（３０ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）及び（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（２５ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）を使用して、実施例９２と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７３－１．９３（ｍ，１Ｈ），２．００（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．５５Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－３．１０（ｍ，５Ｈ），３．６０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．７９Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．７４（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．９１（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．５３，６．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．１１（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），９．９０（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３５４．１．

【０７４６】
実施例９４：シス－５－クロロ－２－（１－（（３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール

【０７４７】
【化１９０】

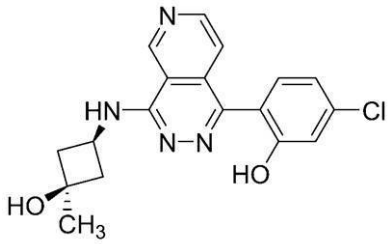


及び

【０７４８】
実施例９５：シス－５－クロロ－２－（４－（（－３－ヒドロキシ－３－メチルシクロブチル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【０７４９】

【化１９１】

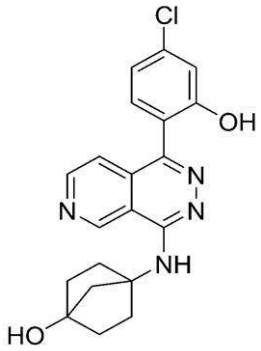


【０７５０】
シス－３－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－１－メチルシクロブタン－１－オール及びシス－３－（（４－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－１－メチルシクロブタン－１－オール（３７ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）、（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（６０ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１１ｍｇ、０．０１３９ｍｍｏｌ）ならびにＫ$_2$ＣＯ$_3$（１１５ｍｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．０５９４ｍＬ）及び水（０．５１４８ｍＬ）中の混合物を、１００℃の油浴中で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、回転蒸発により濃縮し、ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中に溶解し、０．４５ｕｍ　ＰＴＦＥメンブレンフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過し、ＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）ですすぎ、Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）中１０～１００％のＡＣＮの勾配を使用して、逆相クロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＡｃｃｑＰｒｅｐＣ１８カラム）により精製した。適正な画分を併せ、４５℃での回転蒸発により濃縮した。得られた混合物を真空乾燥して、生成物の粗混合物（５０．３ｍｇ）を黄色の固体として得た。粗製物質をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解し、２０～４０％ＭｅＯＨ（０．１％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏを含む）及びＣＯ$_2$の勾配を使用して、分取ＳＦＣ（Ｗａｔｅｒｓ（登録商標））により精製した。初期画分を併せ、回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、実施例９４の標題化合物を黄色固体として得た（６．６ｍｇ、２７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．３４（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｔｄ，Ｊ＝８．９１，２．２６Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．７６Ｈｚ，２Ｈ），４．１６－４．３０（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｓ，１Ｈ），７．０１－７．１１（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．７７Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），８．７６－９．０１（ｍ，２Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５７．０．後の画分を併せ、回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、実施例９５の標題化合物を黄色固体として得た（１８ｍｇ、７１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．２８（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｔｄ，Ｊ＝８．９１，２．２６Ｈｚ，２Ｈ），２．４４－２．５１（ｍ，２Ｈ），４．１２－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），６．９０－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．３１（ｍ，１Ｈ），８．００（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），８．７７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．７２（ｓ，１Ｈ），１０．１６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ$^+$３５７．０．

【０７５１】
実施例９６：４－（（１－（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール

【０７５２】

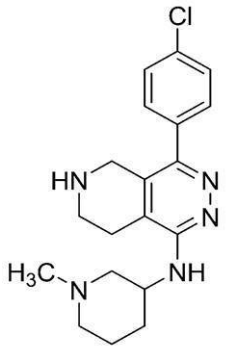
【化１９２】



【０７５３】
標題化合物を、４－（（１－クロロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール（１８ｍｇ、０．０６０９ｍｍｏｌ）及び（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（２６ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）を使用して、実施例９４と同様に調製し、黄色固体として得た（１４ｍｇ、６０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．５９－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．８３（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，２Ｈ），２．１０－２．２５（ｍ，４Ｈ），４．９５（ｓ，１Ｈ），６．９８－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．７９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１０．２２（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８３．１．

【０７５４】
実施例９７：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

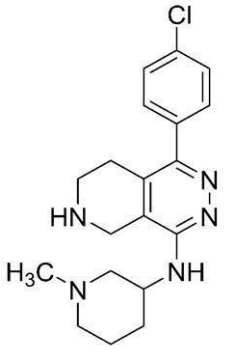
【０７５５】
【化１９３】



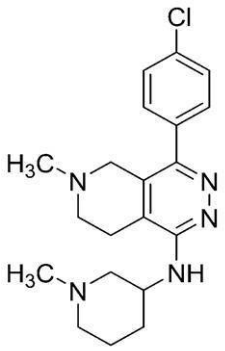
【０７５６】
４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（１００ｍｇ、０．２８３）のＨＯＡｃ（２ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の混合物に、０℃でＮａＢＨ$_{4}$（０．０９５ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。混合物を５℃で０．５時間撹拌し、次いで濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（６０ｍｇ、６９．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５８．１．

【０７５７】
実施例９８：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－

５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０７５８】
【化１９４】



【０７５９】
１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、純度９９％）及び$NaBH_4$（２６１．２３ｍｇ、６．９０ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（７ｍＬ）中の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物をH_2O（１５ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$でｐＨを７に調整し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を併せ、蒸発乾固した。残渣を、ＭｅＯＨ中０～１０％ＤＣＭの勾配を使用して、カラムクロマトグラフィー（SiO_2）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（１９０ｍｇ、４３．６％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５８．２．
【０７６０】
実施例９９：４－（４－クロロフェニル）－６－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０７６１】
【化１９５】



【０７６２】
４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（２５ｍｇ、６９．８６μｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の混合物に、$NaBH_3CN$（６．５８ｍｇ、１０４．７８μｍｏｌ）及びホルムアルデヒド（５６．６９ｍｇ、６９８．５６μｍｏｌ、５２．０１μＬ、純度３７％）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌し、次いで濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（７．１

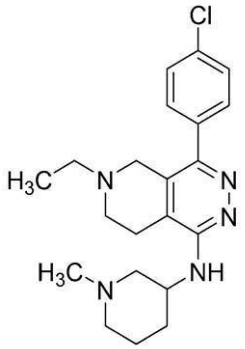
ｍｇ、７０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３５－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．０７，３．３１Ｈｚ，１Ｈ），１．７０（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝９．１９，４．０６Ｈｚ，１Ｈ），１．８１－２．０５（ｍ，４Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．８８Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．１３Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．６３Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．２６（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．３２（ｍ，１Ｈ），５．７２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．５５（ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３７２．４．

【０７６３】

実施例１００：４－（４－クロロフェニル）－６－エチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０７６４】

【化１９６】



【０７６５】

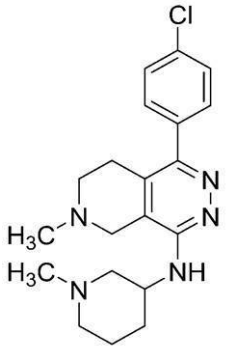
標題化合物を、４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（２５０ｍｇ、７０６．５２μｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（３０５．２ｍｇ、６．９１ｍｍｏｌ、３９１．２μＬ）を使用して、実施例９９と同様に調製し、黄色の油として得た（３２ｍｇ、１２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．９７（ｔ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，３Ｈ），１．３５－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．８５（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１１．８２，３．３１Ｈｚ，３Ｈ），２．１５－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．４２－２．５０（ｍ，４Ｈ），２．５５－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．９４（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．３２（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．３７（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．８４（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．６０（ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８６．２．

【０７６６】

実施例１０１：１－（４－クロロフェニル）－６－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７６７】

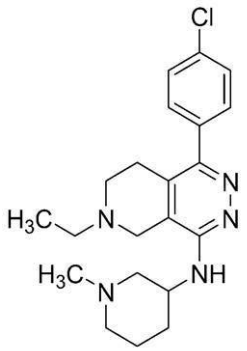
【化１９７】



【０７６８】
標題化合物を、１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチル－３－ピペリジル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（５０ｍｇ、１３９．７１μｍｏｌ）を使用して、実施例９９と同様に調製し、黄色固体として得た（２３ｍｇ、３９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３４－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２６（ｍ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．９５－３．０３（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．６５（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．３３（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．７９（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．６１（ｍ，４Ｈ），８．１３－８．２９（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７２．４．

【０７６９】
実施例１０２：１－（４－クロロフェニル）－６－エチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７７０】
【化１９８】



【０７７１】
標題化合物を、１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチル－３－ピペリジル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（９０ｍｇ、２５１．４８μｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（１１０．７８ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ、１４１．１３μＬ）を使用して、実施例９９と同様に調製し、黄色固体として得た（４０ｍｇ、収率４１％、純度９９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．０６－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．３４－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５５－

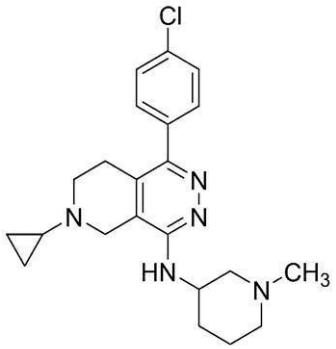
１．６９（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．０５－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．５３－２．６４（ｍ，６Ｈ），２．８１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．３８（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．４２（ｍ，１Ｈ），５．７８－５．９０（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．６２（ｍ，４Ｈ），８．１２－８．３０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３８６．４．

【０７７２】

実施例１０３：１－（４－クロロフェニル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７７３】

【化１９９】



【０７７４】

１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチル－３－ピペリジル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（９０ｍｇ、２５１．４８μｍｏｌ）、（１－エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（２１９．１８ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、２５２．８０μＬ）及び$NaBH_3CN$（２３．７１ｍｇ、３７７．２２μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の溶液に、ＨＯＡｃ（３０．２０ｍｇ、５０２．９６μｍｏｌ、２８．７７μＬ）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次いで濾過し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（２０．３ｍｇ、収率２０％、純度９８．６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ０．３８－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．４９－０．５９（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．９７（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．６６－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．９９（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．２５－４．３８（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．８７（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．６２（ｍ，４Ｈ），８．１７－８．２５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３９８．４．

【０７７５】

実施例１０４：１－（４－（４－クロロフェニル）－１－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－６（５Ｈ）－イル）エタン－１－オン

【０７７６】

【化２００】



【０７７７】

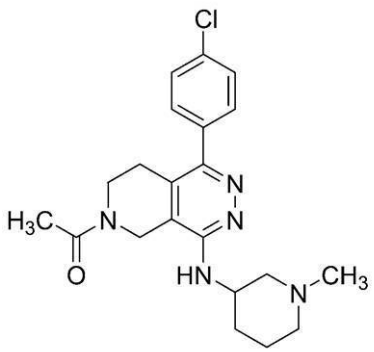
４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチル－３－ピペリジル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（２０ｍｇ、５５．８８μｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の混合物に、Ac_2O（７．１３ｍｇ、６９．８６μｍｏｌ、６．５４μＬ）及びEt_3N（１４．１４ｍｇ、１３９．７１μｍｏｌ、１９．４５μＬ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌し、次いで濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製し、標題化合物を得た（１７．６ｍｇ、７６．８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．３８Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．８０－１．９９（ｍ，４Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｂｒｔ，Ｊ＝５．５７Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．７０－３．８０（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），５．８３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．５９（ｍ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４００．４．

【０７７８】

実施例１０５：１－（１－（４－クロロフェニル）－４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－６（５Ｈ）－イル）エタン－１－オン

【０７７９】

【化２０１】



【０７８０】

標題化合物を、１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチル－３－ピペリジル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（７０ｍｇ、１９５．６０μｍｏｌ）を使用して、実施例１０４と同様に調製し、白色固体として得た（４０ｍｇ、４５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．

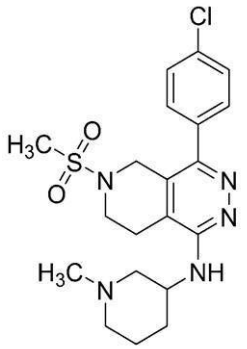
４２－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．８５－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．０９－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．５４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．６３Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．５９（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．４３（ｍ，３Ｈ），５．９６－６．００（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．５８（ｍ，４Ｈ），８．１３－８．２２（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４００．３．

【０７８１】

実施例１０６：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－６－（メチルスルホニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【０７８２】

【化２０２】



【０７８３】

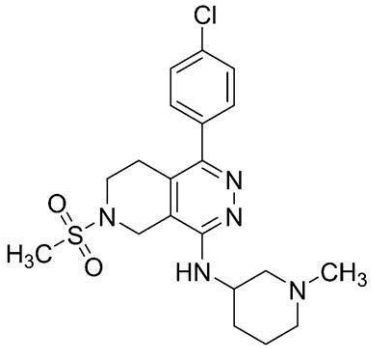
４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチル－３－ピペリジル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（２５ｍｇ、６９．８６μｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、塩化メタンスルホニル（０．０４０ｇ、３４９．１９μｍｏｌ、２７．０３μＬ）を０℃で滴下し、続いてＤＩＰＥＡ（１３．５４ｍｇ、１０４．７８μｍｏｌ、１８．２５μＬ）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌し、次いで濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（２．１ｍｇ、４７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３９－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．８８Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．８３－２．０３（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．７５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．２６Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．８２Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），４．２４－４．３４（ｍ，１Ｈ），５．８８（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝２．００Ｈｚ，４Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４３６．３．

【０７８４】

実施例１０７：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－６－（メチルスルホニル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０７８５】

【化２０３】



【０７８６】

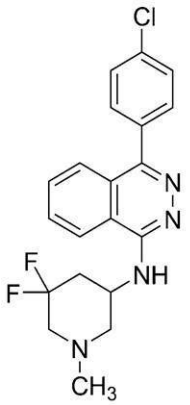
標題化合物を、１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチル－３－ピペリジル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４０．００ｍｇ、１１１．７７μｍｏｌ）を使用して、実施例１０６と同様に調製し、白色固体として得た（６．７ｍｇ、２４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．１７－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｂｒ ｔ，Ｊ＝８．３２Ｈｚ，４Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．６３Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．３８Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），４．２５－４．３７（ｍ，１Ｈ），５．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｍ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｍ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４３６．２．

【０７８７】

実施例１０８：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（５，５－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０７８８】

【化２０４】



【０７８９】

５，５－ジフルオロ－１－メチルピペリジン－３－アミン（１５０ｍｇ、９９８．８７μｍｏｌ）、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（９１．６１ｍｇ、３３２．９６μｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（１．８５ｇ、１４．３５ｍｍｏｌ、２．５０ｍＬ）のＮＭＰ（２ｍＬ）中の混合物を、１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（７．５ｍｇ、５．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）δｐｐｍ１．

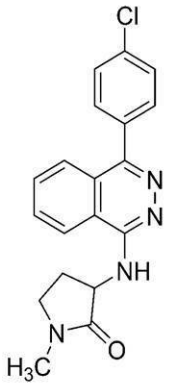
９２－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．４８（ｍ，５Ｈ），２．６３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），５．０５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．０５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７４－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．９７（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８９．１．

【０７９０】

実施例１０９：３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－メチルピロリジン－２－オン

【０７９１】

【化２０５】



【０７９２】

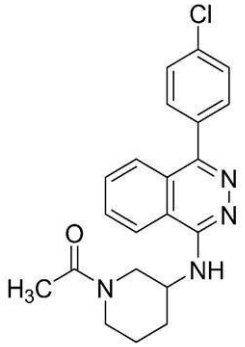
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（５０ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）及び３－アミノ－１－メチルピロリジン－２－オン（２２．３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１０８と同様に調製し、透明の油として得た（９．３ｍｇ、１１％）^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ２．３４－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），５．００－５．０９（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．１５Ｈｚ，４Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，２Ｈ），８．６３－８．６８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５３．１．

【０７９３】

実施例１１０：１－（３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）エタン－１－オン

【０７９４】

【化２０６】



【０７９５】

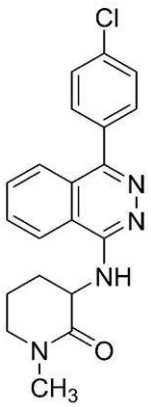
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（５０ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）及び３－アミノ－１－メチルピロリジン－２－オン（２２．３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１０８と同様に調製し、無色のフィルムとして得た（７０．６ｍｇ、７８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７９（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１１．４８，２．９５Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．３８（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．９２Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．６５（ｓ，４Ｈ），４．０９－４．２４（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．７４（ｍ，４Ｈ），８．０４－８．１１（ｍ，１Ｈ），８．１３－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．６９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．１５Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８１．２．

【０７９６】

実施例１１１：３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－メチルピペリジン－２－オン

【０７９７】

【化２０７】



【０７９８】

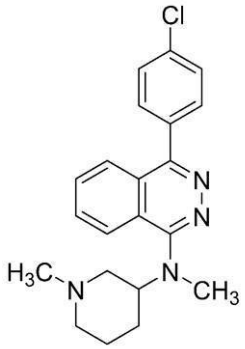
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（０．０５ｇ、０．１８２ｍｍｏｌ）及び３－アミノ－１－メチルピペリジン－２－オン塩酸塩（３２．９ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１０８と同様に調製し、無色のフィルムとして得た（７０．６ｍｇ、７８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ２．１４－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．９９－３．０６（ｍ，３Ｈ），３．１１－３．１６（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｓ，２Ｈ），７．７５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．９８－８．０３（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．４５－８．５０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６７．１５．

【０７９９】

実施例１１２：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８００】

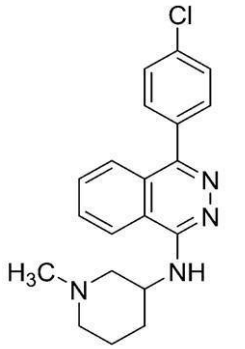
【化２０８】



【０８０１】
１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（９１ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）、Ｎ，１－ジメチルピペリジン－３－アミン（３８ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）及びK_2CO_3水溶液（１２４ｍｇ、０．９００ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌し、次いで、水及び飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈した。有機相をＥｔＯＡｃ（３×）抽出し、ブラインで洗浄した。残渣を、ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃの勾配を使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）、６０ｇハーフアミンカラム）により精製した。生成物含有画分、及び同じ質量を有するピークを有する別の画分を回収し、減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに取り、ＭｅＯＨですすぎながら親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍシリンジフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過した。濾液を水（０．０５％ＴＦＡ）中１０～６０％ＡＣＮ（０．０３５％ＴＦＡ）の勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｓｈｉｍａｄｚｕ、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ　ＮＸ－Ｃ１８、５μｍ、ＩＤ３０ｍｍ×１５０ｍｍ）により精製した。溶出された最初のピークを回収し、凍結乾燥して、標題化合物を淡黄色のフィルムとして得た（０．８ｍｇ、０．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3CN）δｐｐｍ２．０７－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．９８（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｍ，１Ｈ）３．４２（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）３．８７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ）４．６９（ｔｔ，Ｊ＝１１．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，４Ｈ），８．０２－８．１７（ｍ，３Ｈ），８．４２－８．５４（ｍ，１Ｈ），１１．３０－１１．６７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３６７．２０．

【０８０２】
実施例１１３：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

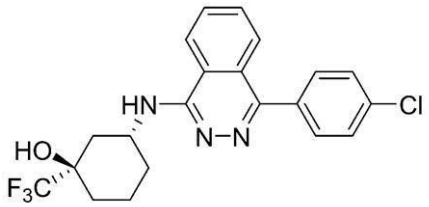
【０８０３】
【化２０９】



【０８０４】
標題化合物のＴＦＡ塩を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（６０ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペリジン－３－アミン二塩酸塩（５３ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、淡褐色の固体として得た（４２ｍｇ、５５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．７６－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．８４－３．０１（ｍ，３Ｈ），３．０１－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．９８（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．７２（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．８２（ｍ，３Ｈ），７．９８－８．１９（ｍ，２Ｈ），８．２１－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．６２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ，１Ｈ），８．６９－８．９３（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５３．１．

【０８０５】
実施例１１４：シス－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－（トリフルオロメチル）シクロヘキサノール（ラセミ体）

【０８０６】
【化２１０】

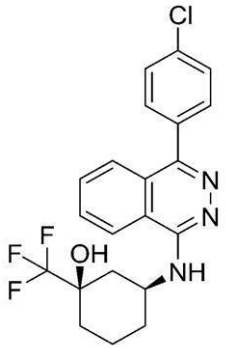


【０８０７】
標題化合物を、シス－３－アミノ－１－（トリフルオロメチル）シクロヘキサノール（１７ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（１２ｍｇ、２５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．４０－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．７３－２．０４（ｍ，４Ｈ），２．１０－２．２６（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．５７（ｍ，１Ｈ），６．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６９－７．８３（ｍ，４Ｈ），７．９０－８．０２（ｍ，１Ｈ），８．０９－８．３２（ｍ，２Ｈ），８．７３－８．９２（ｍ，１Ｈ），９．１７－９．５６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２２．３．

【０８０８】
実施例１１５：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－（トリフルオロメチル）シクロヘキサン－１－オール

【０８０９】

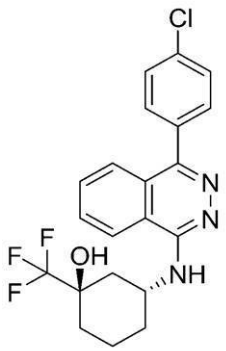
【化２１１】



【０８１０】
標題化合物を、（１Ｒ，３Ｓ）－３－アミノ－１－（トリフルオロメチル）シクロヘキサノール（１７ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（１２ｍｇ、２５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．５４－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．７３－２．０２（ｍ，５Ｈ），２．０４－２．２０（ｍ，２Ｈ），４．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．５５－６．７８（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．７９（ｍ，４Ｈ），７．８９－８．００（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．２８（ｍ，２Ｈ），８．３９－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．７８－９．２０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２２．３．

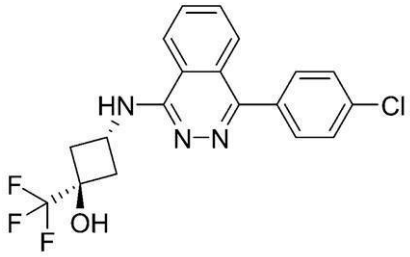
【０８１１】
実施例１１６：（１Ｒ，３Ｒ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－（トリフルオロメチル）シクロヘキサン－１－オール

【０８１２】
【化２１２】

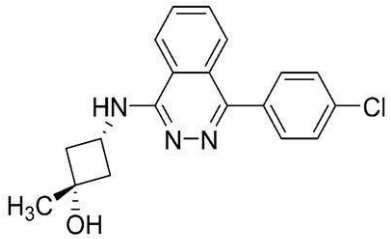


【０８１３】
標題化合物を、（１Ｒ，３Ｒ）－３－アミノ－１－（トリフルオロメチル）シクロヘキサノール（１７ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（９．０ｍｇ、１９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３５－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．６５－２．０１（ｍ，４Ｈ），２．１５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．５４Ｈｚ，２Ｈ），４．３０－４．５４（ｍ，１Ｈ），５．９７－６．２２（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．８１（ｍ，４Ｈ），７．８５－７．９８（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．２８（ｍ，２Ｈ），８．６９－８．８８（ｍ，１Ｈ），９．１４－９．５０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２２．２．

【０８１４】
実施例１１７：トランス－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－（トリフルオロメチル）シクロブタン－１－オール
【０８１５】
【化２１３】



【０８１６】
標題化合物を、トランス－３－アミノ－１－（トリフルオロメチル）シクロブタン－１－オール塩酸塩（１７ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（９．２ｍｇ、２０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ２．５３－２．７５（ｍ，４Ｈ），４．６０－４．８１（ｍ，１Ｈ），６．５３－６．７７（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．７１（ｍ，４Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．９１Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－８．２１（ｍ，２Ｈ），８．７１（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ），９．３４－９．７１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９４．２．
【０８１７】
実施例１１８：シス－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－メチルシクロブタン－１－オール
【０８１８】
【化２１４】

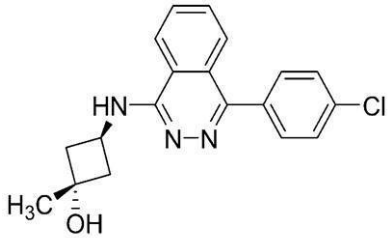


【０８１９】
標題化合物を、シス－３－アミノ－１－メチルシクロブタン－１－オール塩酸塩（１３ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（１３ｍｇ、３２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３０－１．３９（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．７１（ｍ，２Ｈ），４．０３－４．２２（ｍ，１Ｈ），５．１１－５．４６（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．７９（ｍ，５Ｈ），７．８３－７．９９（ｍ，１Ｈ），８．０４－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．８６（ｄ，Ｊ＝７．９１Ｈｚ，１Ｈ），９．７７－１０．２２（ｍ，１Ｈ），１４．００－１４．４７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４０．２．
【０８２０】

実施例１１９：トランス－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－メチルシクロブタン－１－オール

【０８２１】

【化２１５】



【０８２２】

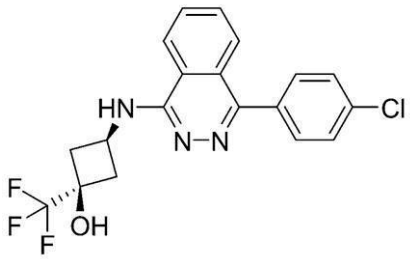
標題化合物を、トランス－３－アミノ－１－メチルシクロブタン－１－オール塩酸塩（１３ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（１５ｍｇ、３６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．２４－１．３３（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．６０（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．８７－５．１９（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．７０（ｍ，４Ｈ），７．７７－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．９９－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．６３－８．９９（ｍ，１Ｈ），９．３５－１０．１０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４０．２．

【０８２３】

実施例１２０：シス－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－（トリフルオロメチル）シクロブタン－１－オール

【０８２４】

【化２１６】



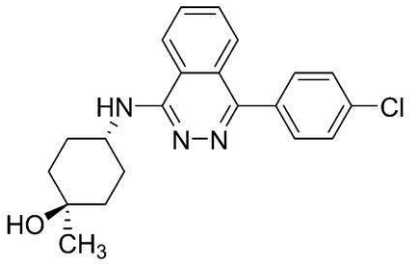
【０８２５】

標題化合物を、シス－３－アミノ－１－（トリフルオロメチル）シクロブタン－１－オール塩酸塩（１７ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（７．０ｍｇ、１５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ２．５４－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．９７－３．１６（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．４３（ｍ，１Ｈ），６．７６－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．８０（ｍ，４Ｈ），７．８８－７．９９（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．７３－８．８７（ｍ，１Ｈ），９．４５－９．８７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９４．１．

【０８２６】

実施例１２１：トランス－４－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－メチルシクロヘキサン－１－オール

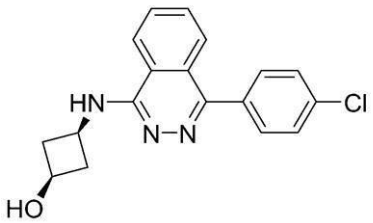
【０８２７】
【化２１７】



【０８２８】
標題化合物を、トランス－４－アミノ－１－メチル－シクロヘキサノール（１２ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（９．２ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．１５－１．３１（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．７９（ｍ，６Ｈ），１．８８－２．１３（ｍ，２Ｈ），３．９４－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．７２（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．７９（ｍ，４Ｈ），７．８７－７．９８（ｍ，１Ｈ），８．０４－８．２７（ｍ，２Ｈ），８．８１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ），９．３１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１４．１７－１４．７３（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．２．

【０８２９】
実施例１２２：シス－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）シクロブタン－１－オール

【０８３０】
【化２１８】

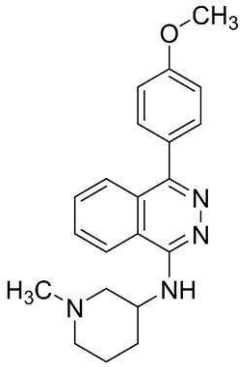


【０８３１】
標題化合物を、シス－３－アミノシクロブタン－１－オール塩酸塩（１１ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（１１ｍｇ、２８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ２．１０－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．９９（ｍ，２Ｈ），３．８８－４．１０（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．７７（ｍ，５Ｈ），７．８６－７．９７（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．２７（ｍ，２Ｈ），８．７９－８．９６（ｍ，１Ｈ），９．６７－９．９２（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２６．１．

【０８３２】
実施例１２３：４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８３３】

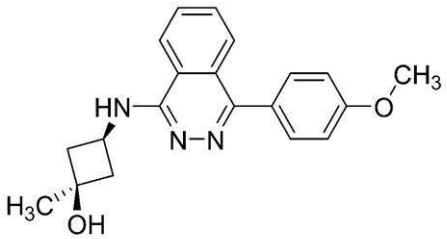
【化２１９】



【０８３４】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（３０ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペリジン－３－アミン二塩酸塩（２７ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製した（１７ｍｇ、４４％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７６－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．８４－３．０１（ｍ，３Ｈ），３．０１－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．９８（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．７２（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．８３（ｍ，４Ｈ），７．９８－８．１９（ｍ，２Ｈ），８．２１－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．６２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ，１Ｈ），８．６９－８．９３（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４９．１．

【０８３５】
実施例１２４：シス－３－（（４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－メチルシクロブタン－１－オール

【０８３６】
【化２２０】



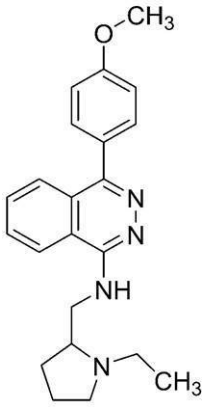
【０８３７】
標題化合物を、シス－３－アミノ－１－メチルシクロブタン－１－オール塩酸塩（１４．２３ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（２８ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（１０ｍｇ、２２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．２２－１．３３（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．６０（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．９３－４．１６（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．９７（ｍ，１Ｈ），８．０１－８．２３（ｍ，２Ｈ），８．７０－８．８９（ｍ，１Ｈ），９．５６－９．９５（ｍ，１Ｈ），１３．８８－１４．４４（ｍ，１Ｈ）． ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３３６．２．

【０８３８】

実施例１２５：Ｎ－（（１－エチルピロリジン－２－イル）メチル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０８３９】

【化２２１】



【０８４０】

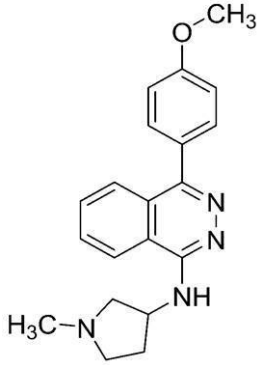
標題化合物（２９ｍｇ、８１％）は、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（２７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び（１－エチルピロリジン－２－イル）メタンアミン（３８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．３８－１．４７（ｍ，３Ｈ），２．０５－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．４５（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．９８（ｍ，４Ｈ），４．０１－４．１３（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．７５（ｍ，２Ｈ），８．１３－８．１９（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．４９－８．５６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３６３．１．

【０８４１】

実施例１２６：４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピロリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８４２】

【化２２２】



【０８４３】

標題化合物（１５ｍｇ、４５％）は、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（２７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び１－メチルピロリジン－３－アミン（３０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ２．３５－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．８

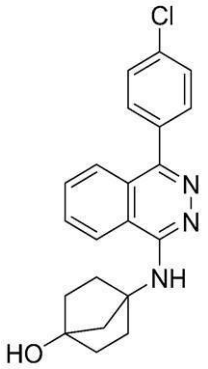
７（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．８４－４．１０（ｍ，５Ｈ），４．９０－５．０３（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．７９Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．７８（ｍ，２Ｈ），８．０９－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．３２（ｍ，２Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝８．３９Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３３５．１．

【０８４４】

実施例１２７：４－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール

【０８４５】

【化２２３】



【０８４６】

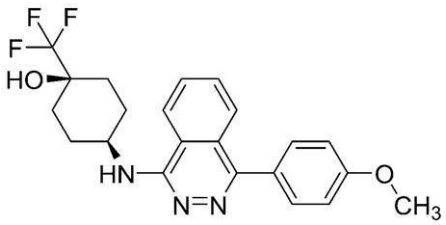
標題化合物を、４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール塩酸塩（１４９ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５０ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（１２５ｍｇ、３７．６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．５７－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．９５－２．２７（ｍ，６Ｈ），４．９１－５．０５（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．６９（ｍ，４Ｈ），７．７３－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．９６（ｍ，２Ｈ），８．４０－８．５６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６６．１．

【０８４７】

実施例１２８：トランス－４－（（４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－（トリフルオロメチル）シクロヘキサン－１－オール

【０８４８】

【化２２４】



【０８４９】

標題化合物（１２ｍｇ、２４％）は、トランス－４－アミノ－１－（トリフルオロメチル）シクロヘキサノール（１６．９２ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ

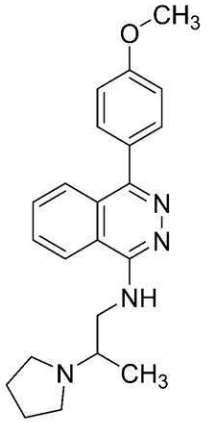
１．３８－１．７４（ｍ，１０Ｈ），１．８０－２．０７（ｍ，６Ｈ），３．７６－３．８７（ｍ，３Ｈ），４．０９－４．２５（ｍ，２Ｈ），５．６１－５．７３（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．８９（ｍ，１Ｈ），５．９０－５．９８（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．９８（ｍ，１Ｈ），８．０３－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．７６－８．９１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋４１８．２．

【０８５０】

実施例１２９：４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）プロピル）フタラジン－１－アミン

【０８５１】

【化２２５】



【０８５２】

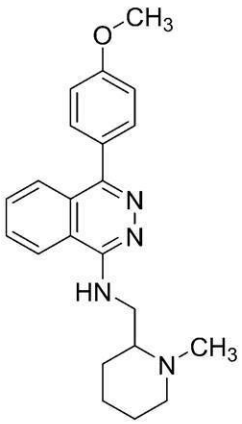
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン及び２－ピロリジン－１－イルプロパン－１－アミンを使用して、実施例１１２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６３．１．

【０８５３】

実施例１３０：４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（（１－メチルピペリジン－２－イル）メチル）フタラジン－１－アミン

【０８５４】

【化２２６】



【０８５５】

標題化合物を、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン及び（１－メチ

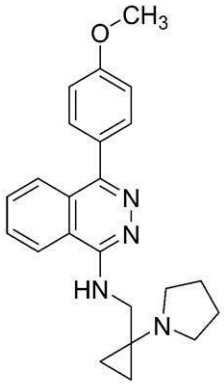
ルピペリジン－２－イル）メタンアミンを使用して、実施例１１２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６３．２．

【０８５６】

実施例１３１：４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（（１－（ピロリジン－１－イル）シクロプロピル）メチル）フタラジン－１－アミン

【０８５７】

【化２２７】



【０８５８】

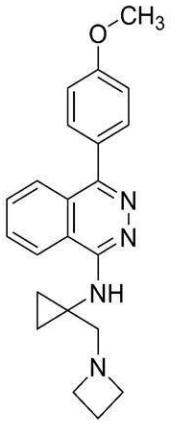
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン及び（１－ピロリジン－１－イル）シクロプロピル）メタンアミンを使用して、実施例１１２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７５．１．

【０８５９】

実施例１３２：Ｎ－（１－（アゼチジン－１－イルメチル）シクロプロピル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０８６０】

【化２２８】



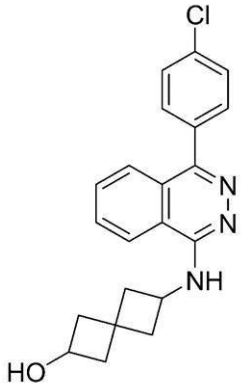
【０８６１】

標題化合物を、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン及び１－（アゼチジン－１－イルメチル）シクロプロパン－１－アミンを使用して、実施例１１２と同様に調製した。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６１．１．

【０８６２】

実施例１３３：６－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－オール

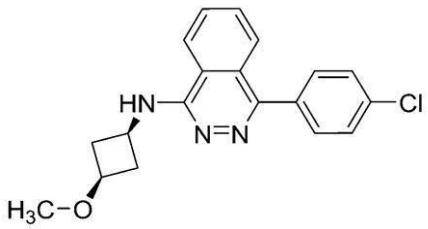
【０８６３】
【化２２９】



【０８６４】
標題化合物のＴＦＡ塩は、６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－オール塩酸塩（１４．８７ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、ジアステレオマーの混合物として得た（２４．６ｍｇ、５６．４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．７７－１．９２（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．３０（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．６３（ｍ，１Ｈ），３．８９－４．０３（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．８０－５．０７（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．７０（ｍ，４Ｈ），７．７９－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．９８－８．１７（ｍ，２Ｈ），８．６５－８．８２（ｍ，１Ｈ），９．６０－９．８６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６６．２．

【０８６５】
実施例１３４：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（シス－３－メトキシシクロブチル）フタラジン－１－アミン

【０８６６】
【化２３０】



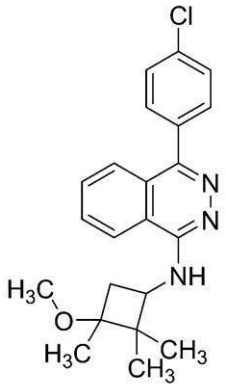
【０８６７】
標題化合物（２１ｍｇ、５１％）は、シス－３－メトキシシクロブタン－１－アミン塩酸塩（１２．５０ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ２．１５－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．８７－３．０１（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），３．６８－３．８１（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．２１（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．７８（ｍ，４Ｈ），７．８４－７．９９（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．７２－８．９０（ｍ，１Ｈ），９．５６－９．９５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４０．１．

【０８６８】

実施例１３５：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３－メトキシ－２，２，３－トリメチルシクロブチル）フタラジン－１－アミン

【０８６９】

【化２３１】



【０８７０】

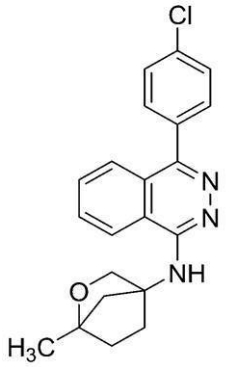
標題化合物を、３－メトキシ－２，２，３－トリメチルシクロブタン－１－アミン（１３．０１ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（１．２ｍｇ、２．７％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３８２．４．

【０８７１】

実施例１３６：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）フタラジン－１－アミン

【０８７２】

【化２３２】



【０８７３】

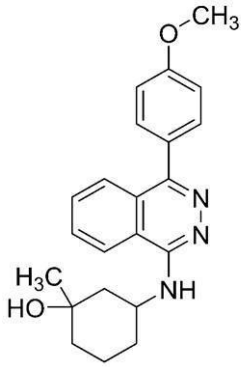
標題化合物を、１－メチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－アミン塩酸塩（１４．８７ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２５ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、固体として得た（２ｍｇ、５％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６６．３．

【０８７４】

実施例１３７：３－（（４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－メチルシクロヘキサン－１－オール

【０８７５】

【化２３３】



【０８７６】

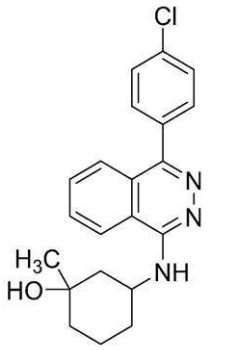
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（１００ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）及び３－アミノ－１－メチルシクロヘキサン－１－オール塩酸塩（１．００当量、６１ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（３６ｍｇ、２７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．３０－１．３２（ｍ，３Ｈ），１．４０－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．８８－２．００（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．２１（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．９２（ｍ，３Ｈ），４．１４－４．３８（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．６５（ｍ，２Ｈ），８．０８－８．１６（ｍ，３Ｈ）８．６３－８．７０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６４．５．

【０８７７】

実施例１３８：３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－１－メチルシクロヘキサン－１－オール

【０８７８】

【化２３４】



【０８７９】

標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（１００ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）及び３－アミノ－１－メチルシクロヘキサン－１－オール塩酸塩（６０ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（３７ｍｇ、２８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．１４－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．９７（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．１３（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．７０（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１５（ｍ

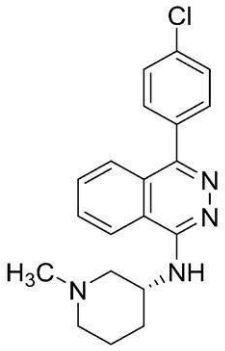
，１Ｈ），７．５８－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．７３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．９１（ｍ，２Ｈ），８．３８－８．４５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］＋３６８．２．

【０８８０】

実施例１３９：（Ｒ）－４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８８１】

【化２３５】



【０８８２】

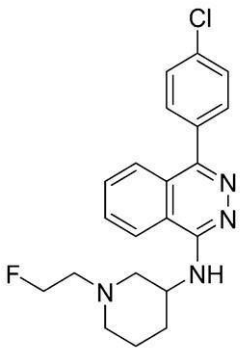
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（０．１３８ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－１－メチルピペリジン－３－アミン二塩酸塩（０．０９４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（５９．４ｍｇ、３３．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．７５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．９７（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．６８（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．７２（ｍ，４Ｈ），８．０６－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．１７－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．６３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＋３５４．１．

【０８８３】

実施例１４０：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８８４】

【化２３６】



【０８８５】

標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２８ｍｇ、０．

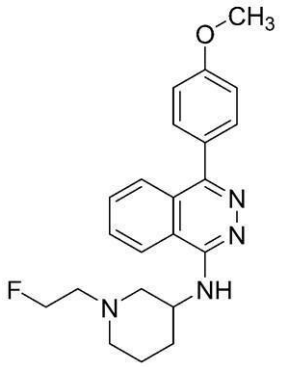
１００ｍｍｏｌ）及び１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（１５ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（１３ｍｇ、３４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．８６－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０５－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．８２－４．０８（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．９４（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．７３（ｍ，４Ｈ），８．０６－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．２２（ｔｄ，Ｊ＝７．６２，１．４４Ｈｚ，１Ｈ），８．６６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８５．３．

【０８８６】

実施例１４１：Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０８８７】

【化２３７】



【０８８８】

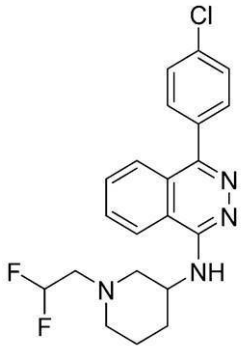
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（１２９．５９ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）及び１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（７０ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に、オフホワイトの固体として調製した（１３ｍｇ、７．１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．９１－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．８８－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），４．６２－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．９５（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．７３（ｍ，２Ｈ），８．１３－８．２９（ｍ，３Ｈ），８．５３－８．６８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８１．３．

【０８８９】

実施例１４２：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８９０】

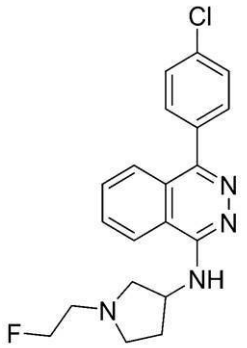
【化２３８】



【０８９１】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（０．２７５ｇ、１ｍｍｏｌ）及び１－（２，２－ジフルオロエチル）ピペリジン－３－アミン二塩酸塩（０．２３７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（３５．９ｍｇ、８．９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．５６－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．９４－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｑ，Ｊ＝９．６６Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．８５（ｍ，３Ｈ），３．１８－３．２６（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．５４（ｍ，１Ｈ），５．８４－６．１７（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．７５－７．８８（ｍ，３Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４０３．３．

【０８９２】
実施例１４３：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（２－フルオロエチル）ピロリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８９３】
【化２３９】



【０８９４】
標題化合物を、１－（２－フルオロエチル）ピロリジン－３－アミン（２６ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（５５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（１７ｍｇ、２３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．３０－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．７９－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．３０Ｈｚ，１Ｈ），２．８５－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０５Ｈｚ，１Ｈ），４．５２－４．７４（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．６６Ｈｚ，２Ｈ），８．１１－８．２９（ｍ，３Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳ

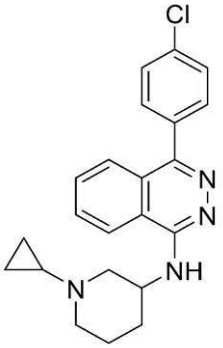
ＩＲ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７１．２．

【０８９５】

実施例１４４：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８９６】

【化２４０】



【０８９７】

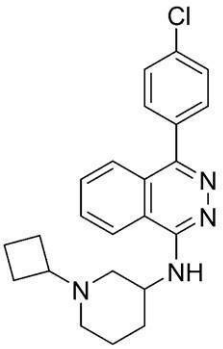
標題化合物を、１－シクロプロピルピペリジン－３－アミン（２８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（５５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に、オフホワイトの固体として調製した（１７ｍｇ、２２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ０．９７－１．０４（ｍ，２Ｈ），１．０４－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．９７（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．５９－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．９２－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．６４（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．７６（ｍ，４Ｈ），８．１０－８．１９（ｍ，２Ｈ），８．２２－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３７９．２．

【０８９８】

実施例１４５：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－シクロブチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０８９９】

【化２４１】



【０９００】

標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（５５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び１－シクロブチルピペリジン－３－アミン（３１ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に、オフホワイトの固体として調製した（２３ｍ

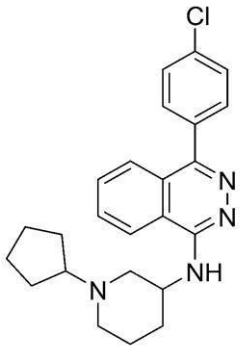
ｇ、３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７６－１．９９（ｍ，４Ｈ），２．１１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３６（ｍ，５Ｈ），２．７０－２．９７（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．４２Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．６９（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．７２（ｍ，４Ｈ），８．０４－８．２２（ｍ，３Ｈ），８．６３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９３．２．

【０９０１】

実施例１４６：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－シクロペンチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９０２】

【化２４２】



【０９０３】

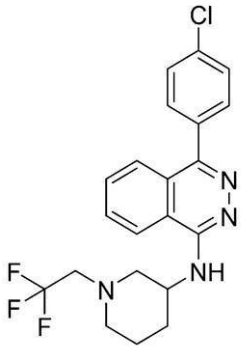
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び１－シクロペンチルピペリジン－３－アミン（１７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（１５ｍｇ、３７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．５９－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．８３－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１１．８６Ｈｚ，２Ｈ），３．５６－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．１７Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１１．３６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．７３（ｍ，４Ｈ），８．０６－８．２４（ｍ，３Ｈ），８．６４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１６Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４０７．３．

【０９０４】

実施例１４７：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９０５】

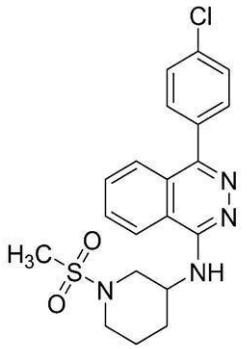
【化２４３】



【０９０６】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－３－アミン（１８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（１０ｍｇ、２４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．６０－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．８９（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝１０．１０Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－３．００（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．３１（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．２４（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．６８（ｍ，４Ｈ），７．９９－８．０４（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．１６（ｍ，２Ｈ），８．６２－８．６７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２１．３．

【０９０７】
実施例１４８：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９０８】
【化２４４】



【０９０９】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－アミン塩酸塩（２１ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（５．０ｍｇ、１２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．７５－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．９１－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．９１－３．００（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１１．６１，４．０８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．３２（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．７２（ｍ，

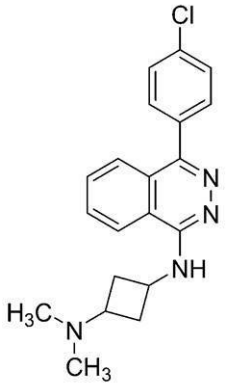
４Ｈ），８．０４－８．２１（ｍ，３Ｈ），８．６６－８．７０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋４１７．２．

【０９１０】

実施例１４９：Ｎ１－（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）－Ｎ３，Ｎ３－ジメチルシクロブタン－１，３－ジアミン

【０９１１】

【化２４５】



【０９１２】

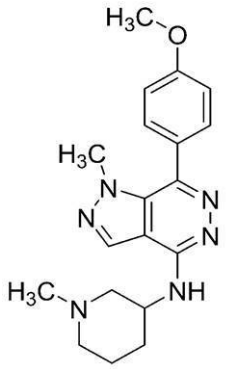
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（２８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及びＮ１，Ｎ１－ジメチルシクロブタン－１，３－ジアミン（１１ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、オフホワイトの固体として得た（４．８ｍｇ、１４％）。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δｐｐｍ２．５５－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．８７（ｍ，６Ｈ），２．８９－３．００（ｍ，１Ｈ），３．０２－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．６２－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．５９（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．７０（ｍ，４Ｈ），８．０３－８．２１（ｍ，３Ｈ），８．７０－８．７７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３５３．２．

【０９１３】

実施例１５０：７－（４－メトキシフェニル）－１－メチル－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０９１４】

【化２４６】



【０９１５】

標題化合物を、４－クロロ－７－（４－メトキシフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリダジン（０．０８７ｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）及び１－メチルピ

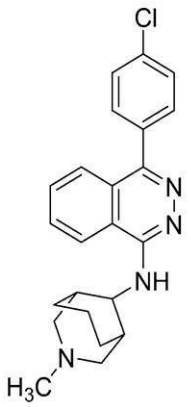
ペリジン－３－アミン（０．０３６ｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１１２と同様に調製し、透明の油として得た（０．８ｍｇ、０．７１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．２７－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．９１（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．４２－４．５１（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５３（ｍ，２Ｈ），８．２６－８．２９（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５３．４．

【０９１６】

実施例１５１：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３－メチル－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）フタラジン－１－アミン

【０９１７】

【化２４７】



【０９１８】

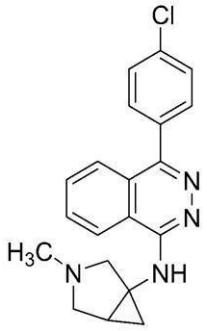
１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（３０ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、１当量）、３－メチル－３－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－アミン（５０．５ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ、３当量）及びK_2CO_3（３０．１ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ、２当量）のＮＭＰ（０．５ｍＬ）中の混合物を、１５０℃で２時間撹拌した。ＤＭＳＯ（１．０ｍＬ）を加え、得られた溶液を、２０～１００％ＡＣＮ（Ａ：水、Ｂ：ＡＣＮ中の２０％の水、両方とも１０ｍＭ NH_4HCO_3で修飾した）の勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ（登録商標）Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物を淡黄色の固体として得た（１．２ｍｇ、２．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９３．

【０９１９】

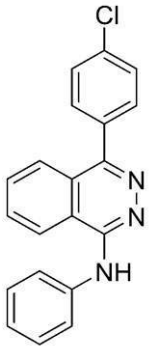
実施例１５２：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（３－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－イル）フタラジン－１－アミン

【０９２０】

【化２４８】

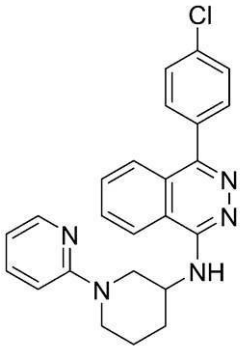


【０９２１】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び３－メチル－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－アミンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、橙色固体として得た（５ｍｇ、１３％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ 実測値３５１．１．
【０９２２】
実施例１５３：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－フェニルフタラジン－１－アミン
【０９２３】
【化２４９】

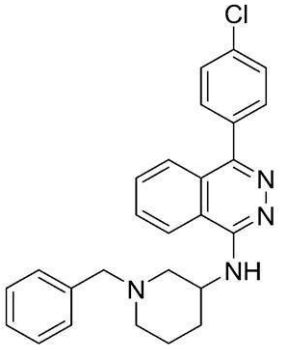


【０９２４】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及びアニリンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、橙色固体として得た（１．１ｍｇ、３．０４％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３３２．１．
【０９２５】
実施例１５４：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０９２６】

【化２５０】

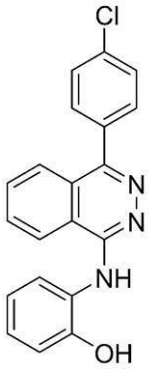


【０９２７】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－アミンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、白色固体として得た（０．９ｍｇ、１．９％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋４１６．１５．
【０９２８】
実施例１５５：Ｎ－（１－ベンジルピペリジン－３－イル）－４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－アミン
【０９２９】
【化２５１】



【０９３０】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－ベンジルピペリジン－３－アミンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、橙色固体として得た（３ｍｇ、６．４％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋４２９．２．
【０９３１】
実施例１５６：２－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）フェノール
【０９３２】

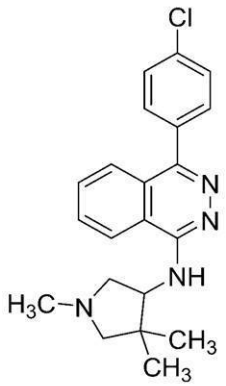
【化２５２】



【０９３３】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び２－アミノフェノールを使用して、実施例１５１と同様に調製し、緑色固体として得た（２７．５ｍｇ、７２．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ７．０７－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．９０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－８．０７（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．４７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４８．１．

【０９３４】
実施例１５７：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１，４，４－トリメチルピロリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９３５】
【化２５３】

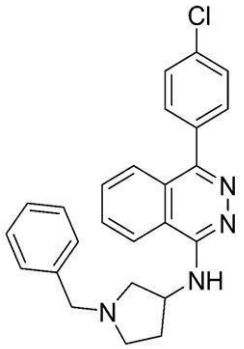


【０９３６】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１，４，４－トリメチルピロリジン－３－アミン二塩酸塩を使用して、実施例１５１と同様に調製し、橙色固体として得た（１．５ｍｇ、３．７％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６７．２．

【０９３７】
実施例１５８：Ｎ－（１－ベンジルピロリジン－３－イル）－４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－アミン

【０９３８】

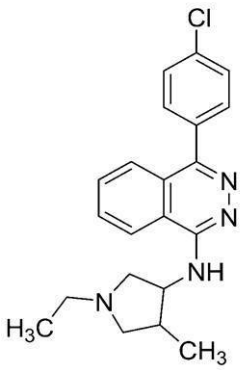
【化２５４】



【０９３９】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－ベンジルピロリジン－３－アミンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、褐色固体として得た（２２．７ｍｇ、５０．２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ２．５３（ｄｔ，Ｊ＝１３．０５，６．５３Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．９４（ｍ，１Ｈ），３．３７－４．０３（ｍ，４Ｈ），４．４３－４．６３（ｍ，２Ｈ），４．９８－５．０５（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝５．５９Ｈｚ，２Ｈ），７．７０－７．７８（ｍ，４Ｈ），８．０８－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．２０－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．７２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４１５．２．

【０９４０】
実施例１５９：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－エチル－４－メチルピロリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９４１】
【化２５５】

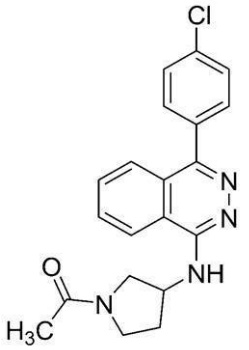


【０９４２】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－エチル－４－メチルピロリジン－３－アミンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、赤色固体として得た（１．６ｍｇ、３．９９％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３６７．１．

【０９４３】
実施例１６０：１－（３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）ピロリジン－１－イル）エタン－１－オン

【０９４４】

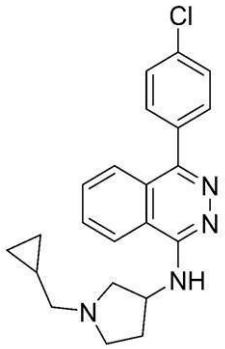
【化２５６】



【０９４５】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－（３－アミノピロリジン－１－イル）エタン－１－オンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、褐色固体として得た（１０．１ｍｇ、２５．２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．９６－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．６２（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．９３－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．８３（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．７７（ｍ，４Ｈ），８．０６－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．７９（ｄｄ，Ｊ＝７．８４，０．８２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６７．１．

【０９４６】
実施例１６１：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９４７】
【化２５７】

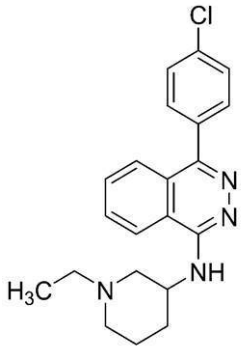


【０９４８】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－（シクロプロピルメチル）ピロリジン－３－アミンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、褐色固体として得た（６．０ｍｇ、１４．５％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７９．２．

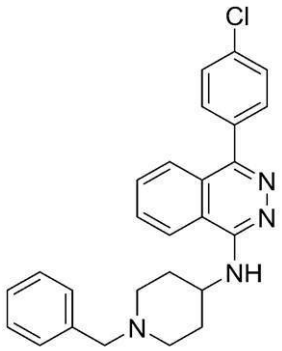
【０９４９】
実施例１６２：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－エチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９５０】

【化２５８】

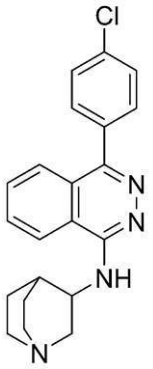


【０９５１】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－エチルピペリジン－３－アミンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、白色固体として得た（２．３ｍｇ、５．７％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６７．２．
【０９５２】
実施例１６３：Ｎ－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－アミン
【０９５３】
【化２５９】

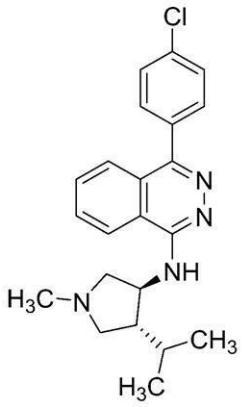


【０９５４】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－ベンジルピペリジン－４－アミンを使用して、実施例１５１と同様に調製し、橙色固体として得た（１９．７ｍｇ、４２．１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ２．１０－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．５４（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．６７Ｈｚ，２Ｈ），４．３１－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），７．５３－７．６０（ｍ，５Ｈ），７．６９－７．７５（ｍ，４Ｈ），８．０８－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．７１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．２８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２９．２．
【０９５５】
実施例１６４：Ｎ－（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）キヌクリジン－３－アミン
【０９５６】

【化２６０】

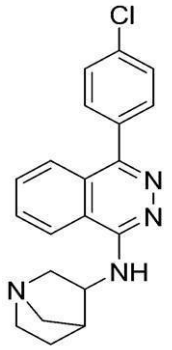


【０９５７】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及びキヌクリジン－３－アミン二塩酸塩を使用して、実施例１５１と同様に調製し、黄色固体として得た（７．０ｍｇ、１７．６％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３６５．１．
【０９５８】
実施例１６５：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－イソプロピル－１－メチルピロリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【０９５９】
【化２６１】

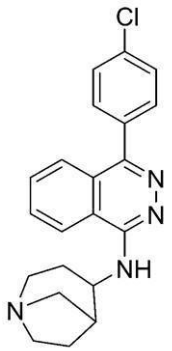


【０９６０】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－イソプロピル－１－メチルピロリジン－３－アミン塩酸塩を使用して、実施例１５１と同様に調製し、黄色固体として得た（１．２ｍｇ、２．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋３８１．２．
【０９６１】
実施例１６６：Ｎ－（１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル）－４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－アミン
【０９６２】

【化２６２】

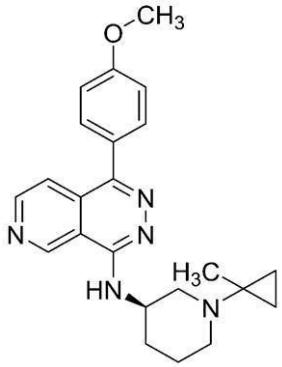


【０９６３】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－アミン二塩酸塩を使用して、実施例１５１と同様に調製し、黄色固体として得た（１．０ｍｇ、２．６％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５１．１５．
【０９６４】
実施例１６７：Ｎ－（１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－イル）－４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－アミン
【０９６５】
【化２６３】



【０９６６】
標題化合物を、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン及び１－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－４－アミン二塩酸塩を使用して、実施例１５１と同様に調製し、淡黄色固体として得た（１．１ｍｇ、２．８％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６５．１５．
【０９６７】
実施例１６８：（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【０９６８】

【化２６４】



【０９６９】

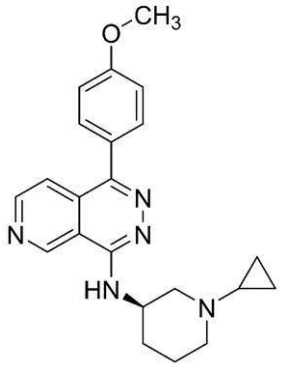
（Ｒ）－１－（１－メチルシクロプロピル）ピペリジン－３－アミン塩酸塩（１２０ｍｇ、６２９．２２μｍｏｌ）、４－クロロ－１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン（１７０．９６ｍｇ、６２９．２２μｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（３２５．２９ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ、４３８．３９μＬ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（４０ｍｇ、１５％、純度９３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．２２－０．３９（ｍ，２Ｈ），０．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ），１．３７－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９０．２．

【０９７０】

実施例１６９：（Ｒ）－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０９７１】

【化２６５】



【０９７２】

標題化合物を、（Ｒ）－１－シクロプロピルピペリジン－３－アミン塩酸塩（１３０．０６ｍｇ、７３６．１０μｍｏｌ）及び４－クロロ－１－（４－メトキシフェニル）ピリ

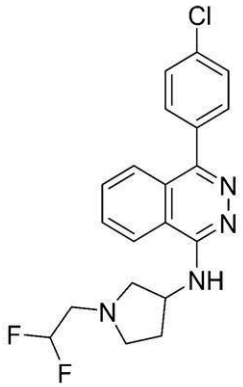
ド［３，４－ｄ］ピリダジン（１００ｍｇ、３６８．０５μｍｏｌ）を使用して、実施例１６８と同様に調製し、黄色固体として得た（３０ｍｇ、収率２１％、純度９７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．２８－０．４９（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．９６－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．２８（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．２９，３．７６Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．４５（ｍ，１Ｈ），７．０２－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．６１（ｍ，３Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７６．２．

【０９７３】

実施例１７０：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９７４】

【化２６６】



【０９７５】

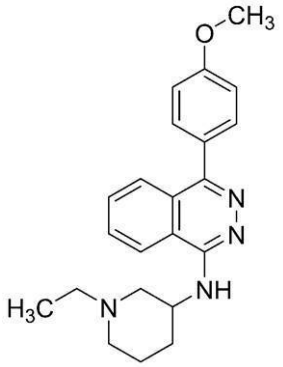
１－（２，２－ジフルオロエチル）ピロリジン－３－アミン（３０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、１－クロロ－４－（４－クロロフェニル）フタラジン（５５ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（８４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３．３３ｍＬ）中の混合物を、１００℃で一晩加熱した。混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製した。標題化合物をオフホワイトの固体として得た（１６ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ２．４３－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．８０（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．８１－４．００（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．９１－４．９７（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．７３（ｍ，４Ｈ），８．０６－８．２３（ｍ，３Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８９．２．

【０９７６】

実施例１７１：Ｎ－（１－エチルピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０９７７】

【化２６７】



【０９７８】

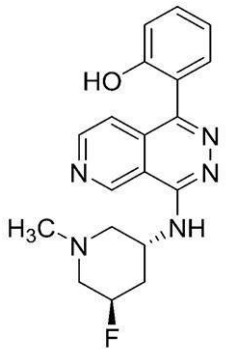
標題化合物を、１－エチルピペリジン－３－アミン（２６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン（５４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１７０と同様に、オフホワイトの固体として調製した（８．９ｍｇ、１２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．３１－１．３９（ｍ，３Ｈ），１．７６－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．８５－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．２６（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．９２－３．９９（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．７０（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．６６Ｈｚ，２Ｈ），８．１１－８．２９（ｍ，３Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６３．３．

【０９７９】

実施例１７２：２－（４－（（トランス－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【０９８０】

【化２６８】



【０９８１】

撹拌子を入れた５ｍＬバイアルに、１，４－ジオキサン（１１．７４ｍＬ）及び水（３．９１３２ｍＬ）中の１－クロロ－Ｎ－（トランス－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２５０ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（２１０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（６７ｍｇ、０．０８４５ｍｍｏｌ）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２３４ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をマイクロ波反応器（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）内で１００℃で６０分間加熱し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×

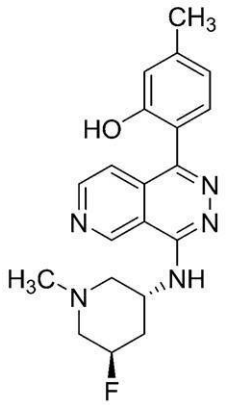
２）及びブライン（５０ｍＬ）で抽出した。有機相を分離し、ＭｇＳＯ$_2$で乾燥し、シリカゲルで濃縮し、ＤＣＭ中０～３０％ＭｅＯＨの勾配を使用してアミンカラムで精製した。得られた粗生成物（３００ｍｇ）をＳＦＣでさらに精製して、標題化合物を得た（５３ｍｇ、１８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．７２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．３０Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｓ，４Ｈ），２．２８－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．８８－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．３０（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．０８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．９５－７．０３（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，１Ｈ），９．６８（ｓ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ$^+$３５４．１．

【０９８２】

実施例１７３：２－（４－（（トランス－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール

【０９８３】

【化２６９】



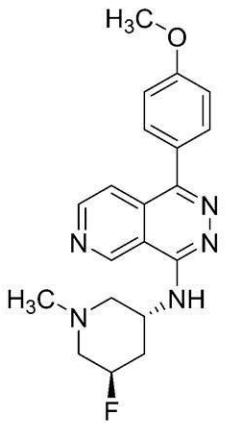
【０９８４】

撹拌子を入れた５ｍＬバイアルに、１，４－ジオキサン（１．４０８８ｍＬ）及び水（０．４６９６ｍＬ）中の１－クロロ－Ｎ－（トランス－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（３０ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）、（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ボロン酸（２８ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ２（８．０ｍｇ、０．０１０１ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（２８ｍｇ、０．２０３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、マイクロ波反応器（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ）内で１２０℃で３０分間加熱し、次いで、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）で希釈し、ＨＰＬＣ方法Ｃを使用して精製して、標題化合物を得た（１１ｍｇ、３０％）。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ１．８０－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝４．２７Ｈｚ，８Ｈ），２．８８－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．７９，３．０１Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－４．９９（ｍ，２Ｈ），４．９９－５．０８（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．８９（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝５．６５，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝５．７７Ｈｚ，１Ｈ），９．６３（ｄ，Ｊ＝０．７５Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３６８．１．

【０９８５】

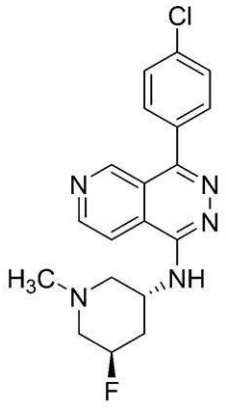
実施例１７４：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【０９８６】
【化２７０】



【０９８７】
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５５ｍｇ、１２１．２８μｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（７．２８ｍｇ、２４２．５５μｍｏｌ、６．６８μＬ）のギ酸（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージし（３×）、８０℃で１時間、N_2雰囲気下で撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（１９．５ｍｇ、収率４３．６％、純度９９．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｓ，１Ｈ），２．２４－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．２７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．９１－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．８７（ｍ，３Ｈ），４．７２－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．９３－５．１４（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．６９（ｍ，４Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．８８－８．９３（ｍ，１Ｈ），９．７７－９．８２（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３６８．４．

【０９８８】
実施例１７５：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【０９８９】
【化２７１】



【０９９０】

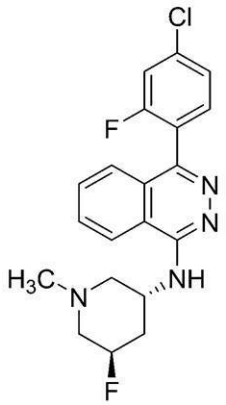
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１５．００ｍｇ、３２．７６μｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、白色固体として得た（２．５ｍｇ、収率２１％、純度９９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．７０－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．１１－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．９４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．７１－４．７８（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．５０－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．７８（ｍ，２Ｈ），８．１９－８．２８（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，１Ｈ），８．９９－９．０７（ｍ，１Ｈ），９．１６－９．１９（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７２．３．

【０９９１】

実施例１７６：４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【０９９２】

【化２７２】



【０９９３】

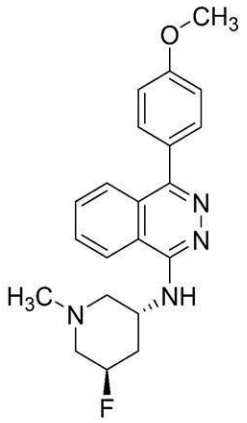
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、１０５．２８μｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、白色固体として得た（７．５ｍｇ、１９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．７２－１．９４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．５１Ｈｚ，０．５Ｈ），２．２０－２．２９（ｍ，４．５Ｈ），２．９４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１１．５１Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－３．１３（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．８７（ｍ，１Ｈ），４．９２－５．１２（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．７５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ，２Ｈ），７．５７－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．９６（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８９．２．

【０９９４】

実施例１７７：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０９９５】

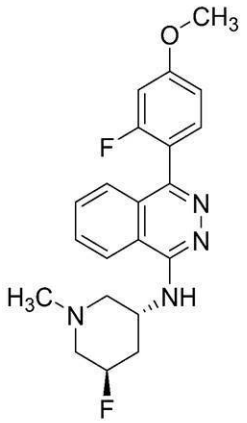
【化２７３】



【０９９６】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２８ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７ｗｔ％、０．１ｍＬ、１．３４ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、象牙色の固体として得た（８．４ｍｇ、３７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ １．１９－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．８７－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．３，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．６７－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．９１－５．１４（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．９５（ｍ，３Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６７．２０．

【０９９７】
実施例１７８：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【０９９８】
【化２７４】



【０９９９】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カ

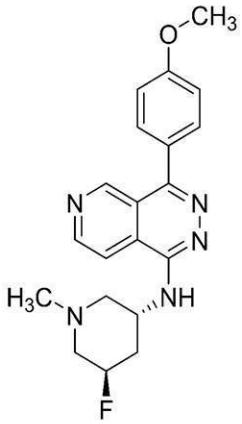
ルボキシレート（１７８．７ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ）及びホルムアルデヒド水溶液（３７ｗｔ％、０．４００ｍＬ、５．３７ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、白色固体として得た（４３．３ｍｇ、３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．６８－１．９３（ｍ，１Ｈ），２．００（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－２．３２（ｍ，５Ｈ），２．９５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），４．６６－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．９１－５．１２（ｍ，１Ｈ），６．９４－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．９５（ｍ，２Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８５．２０．

【１０００】

実施例１７９：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【１００１】

【化２７５】



【１００２】

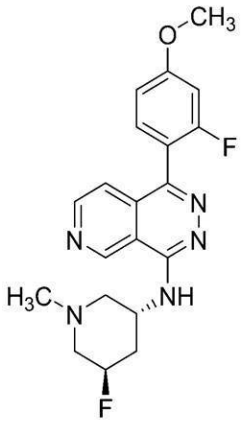
標題化合物のギ酸塩は、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン）－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１５ｍｇ、３３．０８μｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、白色固体として得た（６．６ｍｇ、収率４８％、純度９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．６５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．２８（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．９９（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．８９（ｍ，３Ｈ），４．６４－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．９２－５．１２（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．２０（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．６８（ｍ，２Ｈ），８．２７－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．９７－９．０３（ｍ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３６８．４．

【１００３】

実施例１８０：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１００４】

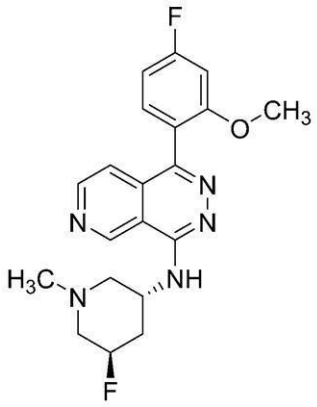
【化２７６】



【１００５】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（１－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１４０．００ｍｇ、２９６．９３μｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、黄色固体として得た（５５ｍｇ、４７％収率、９８％純度）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．７１－１．９４（ｍ，１Ｈ），２．００－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．８８－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．１８（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．９３－５．１５（ｍ，１Ｈ），６．９４－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．７９（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．８３－８．９８（ｍ，１Ｈ），９．７３－９．９０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８６．４．

【１００６】
実施例１８１：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１００７】
【化２７７】



【１００８】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（１－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ

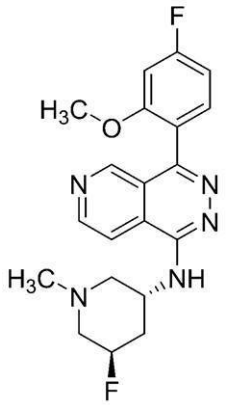
）ピペリジン－１－カルボキシレート（９０．００ｍｇ、１９０．８８μｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、黄色固体として得た（５０ｍｇ、６７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．７０－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．３５（ｍ，５Ｈ），２．８５－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．６７－３．７８（ｍ，３Ｈ），４．６９－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．９２－５．１３（ｍ，１Ｈ），６．８９－７．０３（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．７５（ｍ，１Ｈ），８．０３－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．７８－８．９４（ｍ，１Ｈ），９．６７－９．８６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８６．４．

【１００９】

実施例１８２：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【１０１０】

【化２７８】



【１０１１】

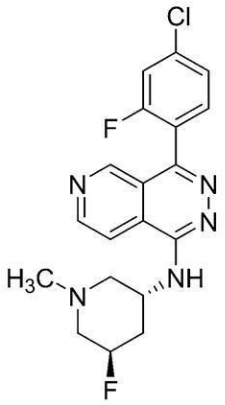
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－（（４－（４－フルオロ－２－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５０．００ｍｇ、１０６．０４μｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、黄色固体として得た（１０ｍｇ、収率２４％、純度９９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．６６－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．３８（ｍ，５Ｈ），２．８２－３．１７（ｍ，３Ｈ），４．７２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．９２－５．１２（ｍ，１Ｈ），６．９３－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．５３（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．２４－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．６７－８．７８（ｍ，１Ｈ），８．９０－９．０１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８６．４．

【１０１２】

実施例１８３：４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

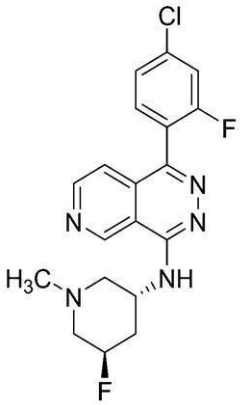
【１０１３】

【化２７９】



及び

【１０１４】
実施例１８４：１－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【１０１５】
【化２８０】



【１０１６】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、２１０．１２μｍｏｌ）の混合物を使用して、実施例１７４と同様に調製した。実施例１８３の標題化合物を黄色固体として得た（８ｍｇ、９．６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．６９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．８７－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．１５（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．９０－５．１３（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．７８（ｍ，４Ｈ），８．１６－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．４１（ｍ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝３．００Ｈｚ，１Ｈ），８．９７－９．０９（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９０．３．実施例１８４の標題化合物を白色固体として得た（２５ｍｇ、３０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．６８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１

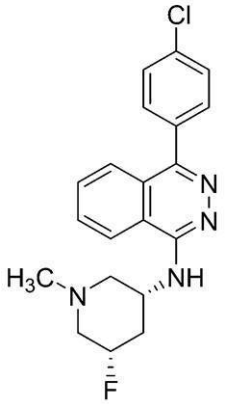
．９７－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．２８（ｍ，５Ｈ），２．８９－３．０１（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，１Ｈ），４．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．９２－５．１４（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．２５，２．００Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．８８（ｍ，１Ｈ），８．８６－８．９６（ｍ，１Ｈ），９．７７－９．８７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３９０．３．

【１０１７】

実施例１８５：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｓ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【１０１８】

【化２８１】



【１０１９】

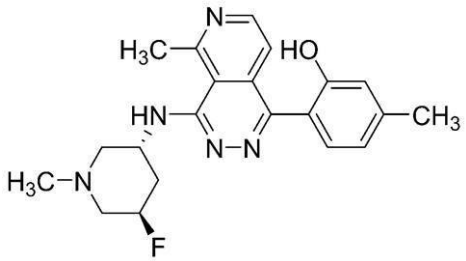
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、２１８．８５μｍｏｌ）を使用して、実施例１７４と同様に調製し、白色固体として得た（２０．７ｍｇ、収率２５．４％、純度９９．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．７１（ｑｕｉｎ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｔｄ，Ｊ＝９．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．８９（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．６８（ｍ，４Ｈ），７．７５－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．９６（ｍ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３７１．１．

【１０２０】

実施例１８６：２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－５－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール

【１０２１】

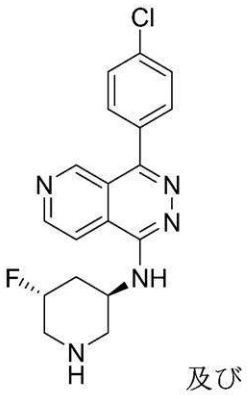
【化２８２】



【１０２２】
標題化合物を、実施例１７４と同様に調製し、固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．９６－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，７Ｈ），２．５４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．８１－２．９６（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），４．７１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．８４－５．０９（ｍ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．８５（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．２７（ｍ，２Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），９．５４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８２．２．

【１０２３】
実施例１８７：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【１０２４】
【化２８３】

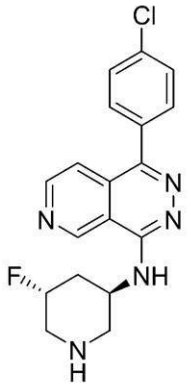


及び

【１０２５】
実施例１８８：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１０２６】

【化２８４】

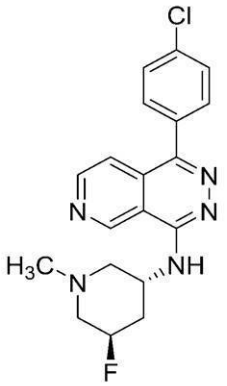


【１０２７】
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（１－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（合計１７２．６ｍｇ、０．３７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１．８８ｍＬ）中の溶液を、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、９４２μＬ、３．７７ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中に取り、親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍシリンジフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製した。溶出した第１のピークを別個に分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により再精製して、実施例１８７の標題化合物を白色固体として得た（７．７ｍｇ、５．７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．８４－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．９４－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１２．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．７６－５．０１（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．７８（ｍ，２Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），９．０２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５８．１０．溶出した第２のピークを別個に分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により再精製して、実施例１８８の標題化合物を薄黄色固体として得た（２２．７ｍｇ、１７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．８６－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．９３－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１２．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．７８－５．０３（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．７２（ｍ，６Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），９．８１（ｓ，１Ｈ）． ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５８．１５．

【１０２８】
実施例１８９：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

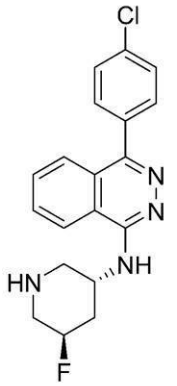
【１０２９】

【化２８５】



【１０３０】
１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（１４ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（０．７８３ｍＬ）中の溶液を、パラホルムアルデヒド（５．８７ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４１．５ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を２日間撹拌した。追加のパラホルムアルデヒド（５．８７ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５分間撹拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム（７．４０ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）を加えた（激しいガス発生が観察された）。１０分後、反応混合物を数滴の水でクエンチした。反応混合物を親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍシリンジフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過し、ＭｅＯＨですすいだ。濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）によって再精製した。クリーンな生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥させて、標題化合物のＴＦＡ塩を黄色固体として得た（６．２ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ２．０６－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．７６（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｓ，４Ｈ），３．３８－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－５．１６（ｍ，１Ｈ），５．２８－５．４６（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．７６（ｍ，４Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝５．７，０．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７２．１０．
【１０３１】
実施例１９０：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン
【１０３２】

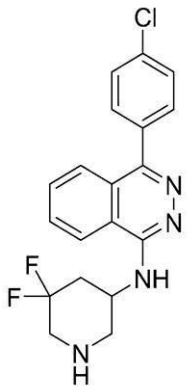
【化２８６】



【１０３３】
標題化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（７５．６ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）を使用して、調製４１と同様に調製し、白色固体として得た（３８．４ｍｇ、６５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ１．７６－１．９９（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５８－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．９９（ｍ，１Ｈ），３．１２（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．６９－４．９４（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．６８－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．８９（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５７．１０．

【１０３４】
実施例１９１：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（５，５－ジフルオロピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【１０３５】
【化２８７】



【１０３６】
標題化合物のＴＦＡ塩を、ｔｅｒｔ－ブチル５－（（４－（４－クロロフェニル）フタラジン－１－イル）アミノ）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２３７ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）を使用して、実施例４１と同様に調製し、黄色の油として得た（６．１ｍｇ、２．５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐ

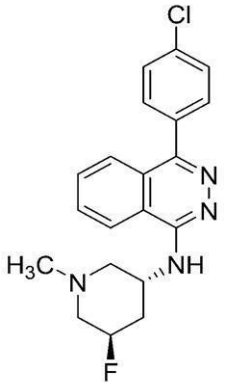
ｍ２．４４－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．９９（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．９５（ｍ，２Ｈ），４．８６－４．９１（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，４Ｈ），８．１４－８．２３（ｍ，２Ｈ），８．３３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，６．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７５．１０．

【１０３７】

実施例１９２：４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミン

【１０３８】

【化２８８】



【１０３９】

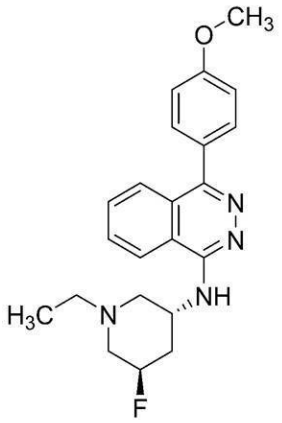
４－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）フタラジン－１－アミンＴＦＡ塩（６４．４ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．３７ｍＬ）中の溶液を、パラホルムアルデヒド（２０．５ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）、続いて水素化ホウ素ナトリウム（２５．９ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で４５分間撹拌した。追加のパラホルムアルデヒド（２０．５３ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５分間撹拌した。次に、追加の水素化ホウ素ナトリウム（２５．９ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物をさらに１時間撹拌した。反応混合物を水（１ｍＬ）でクエンチし、親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍシリンジフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過し、ＭｅＯＨですすいだ。濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して、標題化合物を象牙色の固体として得た（１６ｍｇ、３２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．６２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．８６－２．２３（ｍ，５Ｈ），２．７９－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．１３（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．８４－５．０８（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｂｒｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．６７－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．９０（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］］$^{+}$３７１．１０．

【１０４０】

実施例１９３：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【１０４１】

【化２８９】



【１０４２】

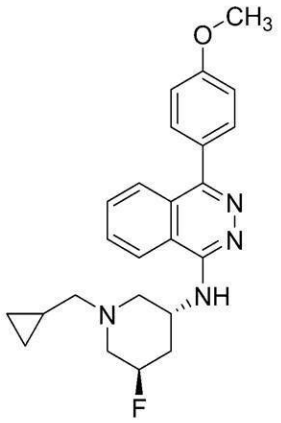
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン（３８ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（ＴＨＦ中に５Ｍ、１０８μＬ、０．５３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中の溶液を、室温で５分間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１３．６ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、その後、数滴の水でクエンチし、追加のＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍシリンジフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。生成物含有画分を蒸発させ、分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）によって再精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た（１．６ｍｇ、収率３．９％、純度９３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ０．９５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０２－１．０３（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０４－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），４．５７－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．８２－５．０７（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），７．４４－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．８７（ｍ，３Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３８１．２０．

【１０４３】

実施例１９４：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（シクロプロピルメチル）－５－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【１０４４】

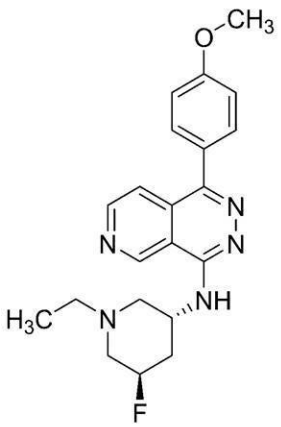
【化２９０】



【１０４５】
標題化合物を、Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン（３８ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）及びシクロプロパンカルバルデヒド（３７．８ｍｇ、０．５３９ｍｍｏｌ）を使用して、実施例１９３と同様に調製し、象牙色の固体として得た（２３．５ｍｇ、５４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ０．０１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），０．２４－０．４９（ｍ，２Ｈ），０．６７－０．８８（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．８４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．３２（ｍ，４Ｈ），３．０６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．１７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），４．６８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－５．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７－７．０８（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．８５（ｍ，３Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４０７．２０．

【１０４６】
実施例１９５：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－フルオロピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１０４７】
【化２９１】



【１０４８】
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシフェニル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４０ｍｇ、１１３．１９μｍｏ

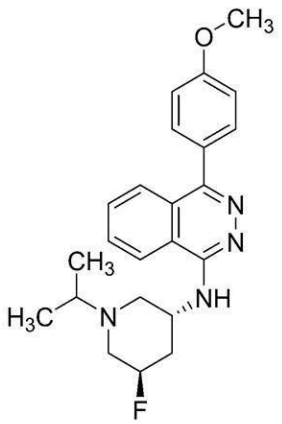
ｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の溶液に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１０．６７ｍｇ、１６９．７８μｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（４９．８６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、６３．５２μＬ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（２５ｍｇ、収率５１％、純度８８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ０．９４－１．０３（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．９３（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．９２－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．８４（ｍ，３Ｈ），４．６０－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．８８－５．１０（ｍ，１Ｈ），７．００－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，２Ｈ），７．６０－７．７２（ｍ，１Ｈ）８．７９－８．９６（ｍ，１Ｈ）９．６０－９．７７（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８２．２．

【１０４９】

実施例１９６：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン

【１０５０】

【化２９２】



【１０５１】

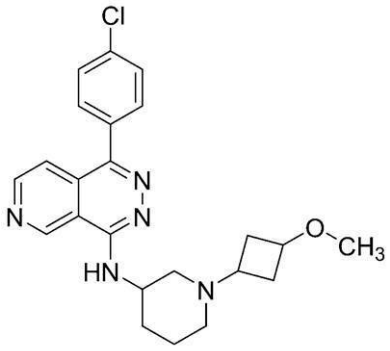
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシフェニル）フタラジン－１－アミン（３８ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）及び２－ブロモプロパン（３０．４μＬ、０．３２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の溶液を、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２９．８ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を５０℃で一晩撹拌し、次いで、数滴の水でクエンチし、追加のＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、親水性ＰＴＦＥの０．４５μｍシリンジフィルター（ＶＷＲ（登録商標））に通して濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。生成物含有画分を蒸発させ、分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）によって再精製した。生成物を含有する画分を蒸発させ、凍結乾燥して、標題化合物を象牙色の固体として得た（６．３ｍｇ、１５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ０．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，６Ｈ），１．７１－１．９７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．５９－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．８９－５．１２（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．９５（ｍ，３Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９５．２０．

【１０５２】

実施例１９７：１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１－（３－メトキシシクロブチル）ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１０５３】

【化２９３】



【１０５４】

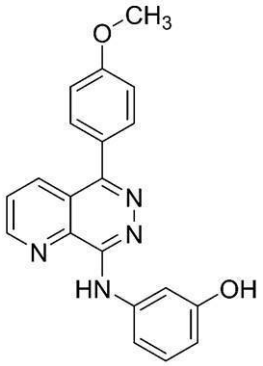
３－メトキシシクロブタン－１－オン（０．０５０ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）、１－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（ピペリジン－３－イル）ピリド［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（０．１７０ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、酢酸（０．０２９ｍＬ、０．５００ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１．０００ｍＬ）を入れたバイアルに、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（０．１４８ｇ、０．７００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた黄色の懸濁液を、N_2下にて室温で一晩撹拌した。ＤＭＦ（１ｍＬ）を加え、混合物を濾過し、分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を得た（１ｍｇ、０．４７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ１．７７－１．８６（ｍ，４Ｈ），２．０５－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．４７－２．５０（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．２２（ｍ，３Ｈ），３．３４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．６７（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．６４（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．６４（ｍ，４Ｈ），７．７１－７．７４（ｍ，１Ｈ），８．８６－８．９０（ｍ，１Ｈ），９．６８－９．７３（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４２４．４．

【１０５５】

実施例１９８：３－（（５－（４－メトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－８－イル）アミノ）フェノール

【１０５６】

【化２９４】



【１０５７】

８－クロロ－５－（４－メトキシフェニル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン（３３．００ｍｇ、１２１．４６μｍｏｌ）、３－アミノフェノール（１３．２５ｍｇ、１２１．

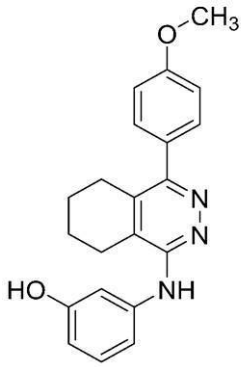
４６μｍｏｌ）、ＴＦＡ（２７．７０ｍｇ、２４２．９１μｍｏｌ、１７．９９μＬ）及びｔｅｒｔ－ブチルアルコール（１．５ｍＬ）の混合物を、３０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｃ）により精製した。標題化合物を黄色固体として得た（５．０ｍｇ、収率１１％、純度９６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ３．８７（ｂｒ ｓ，３Ｈ），６．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．５０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．４４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．３８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．９９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，１Ｈ），９．２６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．４２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４５．３．

【１０５８】

実施例１９９：３－（（４－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン－１－イル）アミノ）フェノール

【１０５９】

【化２９５】



【１０６０】

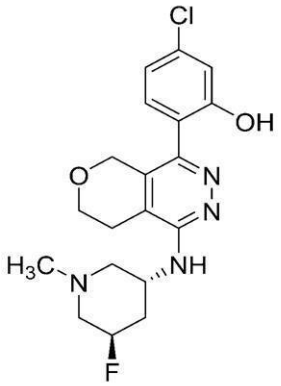
１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロフタラジン（１００ｍｇ、３６３．９７μｍｏｌ）、３－アミノフェノール（４７．６６ｍｇ、４３６．７７μｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ（１９．５４ｍｇ、３６．４０μｍｏｌ）、ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ３（３２．９９ｍｇ、３６．４０μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２３７．１８ｍｇ、７２７．９５μｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の混合物を、脱気し、N_2でパージした（３×）。混合物を９０℃で１２時間、N_2雰囲気下で撹拌し、次いで真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（６０ｍｇ、収率４７％、純度９９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．６０－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．８９（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．８８Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．６８（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）６．２７－６．４７（ｍ，１Ｈ）６．９８－７．１４（ｍ，４Ｈ）７．３７（ｔ，Ｊ＝２．００Ｈｚ，１Ｈ）７．４２－７．４９（ｍ，２Ｈ）７．７８（ｓ，１Ｈ）８．２７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４８．１．

【１０６１】

実施例２００：５－クロロ－２－（１－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール

【１０６２】

【化２９６】



【１０６３】

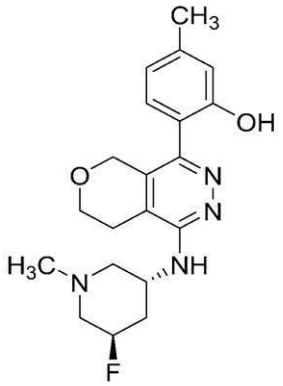
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（７０ｍｇ、２３２．７４μｍｏｌ）、（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（６０．１８ｍｇ、３４９．１１μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（３８．０１ｍｇ、４６．５５μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５１．６７ｍｇ、４６５．４８μｍｏｌ）のジオキサン（１．５ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間、N_2下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出した。有機層を廃棄し、水層を濾過した。濾液を、水中（ＦＡを含む）中０～２８％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た。固体（３１．７ｍｇ、収率３１％、純度９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－２．２６（ｍ，５Ｈ），２．４２－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．９８（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），４．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．８３－５．０７（ｍ，１Ｈ），５．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），９．９０－１０．８５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９３．１．

【１０６４】

実施例２０１：２－（１－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）－５－メチルフェノール

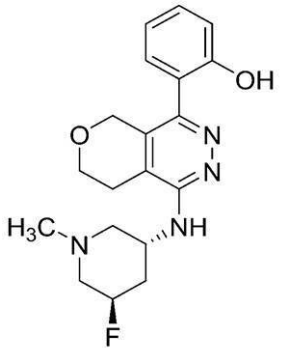
【１０６５】

【化２９７】



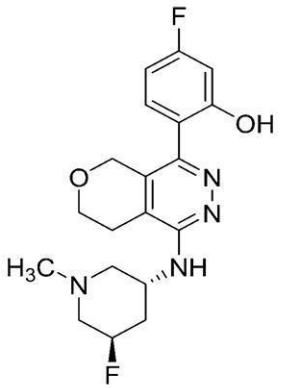
【１０６６】
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（６０ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）、（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ボロン酸（４５．４７ｍｇ、２９９．２４μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３２．５８ｍｇ、３９．９０μｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１３０．００ｍｇ、３９８．９９μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．３ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間、Ｎ$_2$下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出した。有機層を廃棄した。水層を濾過し、濾液を、水（ＦＡを含む）中０～２５％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（２３．５ｍｇ、収率２８．１％、純度９９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．６７－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），４．５７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－５．０７（ｍ，１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．７８（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋$^+$３７３．２．
【１０６７】
実施例２０２：２－（１－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール
【１０６８】

【化２９８】



【１０６９】
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（７０ｍｇ、２３２．７４μｍｏｌ）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（４８．１５ｍｇ、３４９．１２μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（３８．０１ｍｇ、４６．５５μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５１．６７ｍｇ、４６５．４８μｍｏｌ）のジオキサン（１．５ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間、N_2下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出した。有機層を廃棄した。水層を濾過し、濾液を、水（NH_3H_2Oを含む）中０～２０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　ＰｒｉｍｅＣ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（３１．２ｍｇ、収率３３．１％、純度９５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｂｒ ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｓ，４Ｈ），２．４７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），４．５１－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．８４－５．１１（ｍ，１Ｈ），５．８５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．９８（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．３２（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），９．１８－１０．４８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５９．１．
【１０７０】
実施例２０３：５－フルオロ－２－（１－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール
【１０７１】

【化２９９】



【１０７２】

４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（６０ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）、（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（４６．６６ｍｇ、２９９．２５μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（３２．５８ｍｇ、３９．９０μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１３０．００ｍｇ、３９８．９９μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．３ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間、N_2下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する１つのメインピークを示した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出した。有機層を廃棄した。水層を濾過し、濾液を、水（ＦＡを含む）中０～２４％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（２９．３ｍｇ、収率３４．８％、純度９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６６－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－２．２９（ｍ，５Ｈ），２．４３－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），４．５１－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．８７－５．０６（ｍ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．８０（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．２１（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７７．２．

【１０７３】

実施例２０４：１－（２－（ジフルオロメチル）－４－メチルフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１０７４】

【化３００】



【１０７５】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４０ｍｇ、１３３．００μｍｏｌ）及び２－（２－（ジフルオロメチル）－４－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５３．４９ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）のジオキサン（１．５ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（８６．６７ｍｇ、２６５．９９μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２１．７２ｍｇ、２６．６０μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２まで酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中１３～３３％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のギ酸塩を黄色固体として得た（２６ｍｇ、４３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．８４－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．８７－５．０４（ｍ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８－６．８８（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6），δｐｐｍ－１８０．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｆ），－１０９．１１（ｓ，１Ｆ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４０７．１．

【１０７６】
実施例２０５：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１０７７】

【化３０１】

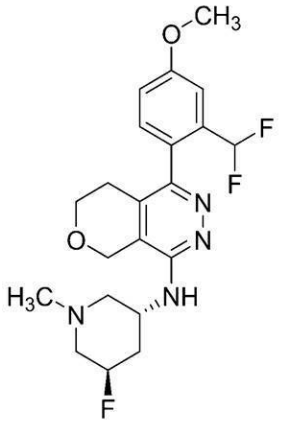


【１０７８】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４０ｍｇ、１３３．００μｍｏｌ）及び２－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（６１．０６ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）のジオキサン（１．５ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（８６．６７ｍｇ、２６６．００μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２１．７２ｍｇ、２６．６０μｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２まで酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中２０～４０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のギ酸塩を褐色固体として得た（１５．７ｍｇ、２４．１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６１－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．８４－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．５３－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．８６－５．０６（ｍ，１Ｈ），５．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ）．^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6），δｐｐｍ－１８０．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｆ），－１１１．１２（ｓ，１Ｆ），－５６．９４（ｓ，１Ｆ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４５．１．

【１０７９】
実施例２０６：１－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１０８０】

【化３０２】

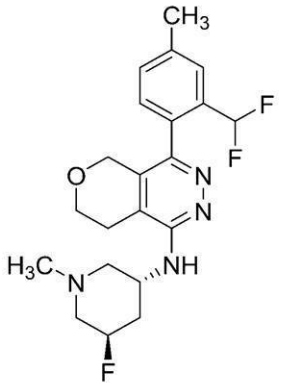


【１０８１】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４０ｍｇ、１３３．００μｍｏｌ）及び２－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５６．６８ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）のジオキサン（１．５ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（８６．６７ｍｇ、２６６．００μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２１．７２ｍｇ、２６．６０μｍｏｌ、０．２当量）を加えた。反応混合物を１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中６～３６％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を黄色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．５９－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．８３－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．５２－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．８６－５．０５（ｍ，１Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０－６．９０（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ－１８０．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｆ），－１１０．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｆ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４２３．１．

【１０８２】
実施例２０７：４－（２－（ジフルオロメチル）－４－メチルフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

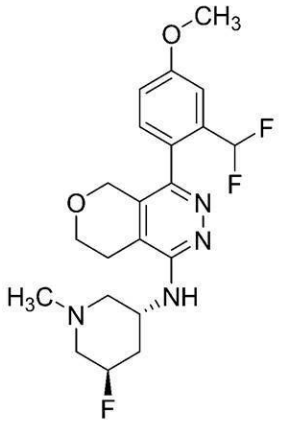
【１０８３】

【化３０３】



【１０８４】
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（５０ｍｇ、１６６．２５μｍｏｌ）及び２－（２－（ジフルオロメチル）－４－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１３３．７１ｍｇ、４９８．７４μｍｏｌ）のジオキサン（１．６ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（１６２．５０ｍｇ、４９８．７４μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２７．１５ｍｇ、３３．２５μｍｏｌ）をN_2下で一度に加えた。反応混合物を１００℃で８時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中２～３２％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を褐色固体として得た（１９．１ｍｇ、収率２５．４％、純度９５．３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６７－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．９６Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．４９Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．９０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１１．３１Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．４４Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．６２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－５．０７（ｍ，１Ｈ），６．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，１Ｈ），６．５８－６．９３（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４０７．１．
【１０８５】
実施例２０８：４－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【１０８６】

【化３０４】

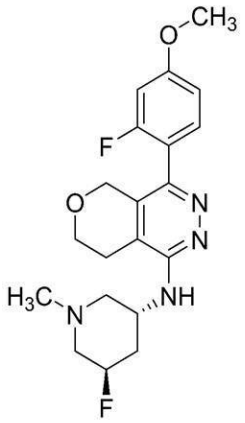


【１０８７】
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（５０ｍｇ、１６６．２５μｍｏｌ）及び２－（２－（ジフルオロメチル）－４－メトキシフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（９４．４７ｍｇ、３３２．５０μｍｏｌ）のジオキサン（１．６ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（１０８．３３ｍｇ、３３２．５０μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１３．５８ｍｇ、１６．６２μｍｏｌ）をN_2下で一度に加えた。反応混合物を１００℃で８時間撹拌し、次いで１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（NH_3H_2Oを含む）中１８～５８％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｋｒｏｍａｓｉｌ　Ｅｔｅｒｎｉｔｙ　ＸＴ－１０μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（２２．７ｍｇ、収率３３．９％、純度９７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｂｒｔ，Ｊ＝９．９０Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１１．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４６Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．６２Ｈｚ，２Ｈ），４．１３－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．８４－５．０６（ｍ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝８．０７Ｈｚ，１Ｈ），６．６１－６．９４（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４４，２．４５Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．４５Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４２３．１．

【１０８８】
実施例２０９：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【１０８９】

【化３０５】

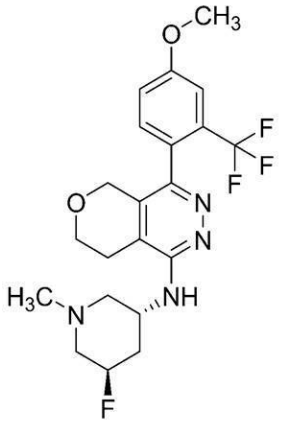


【１０９０】
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（５３．３ｍｇ、１７７．２２μｍｏｌ）及び（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（６０．２３ｍｇ、３５４．４４μｍｏｌ）のジオキサン（１．６ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（１１５．４８ｍｇ、３５４．４４μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１４．４７ｍｇ、１７．７２μｍｏｌ）を、N_2下で一度に加えた。反応混合物を、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中１５～３５％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を黄色固体として得た（１３ｍｇ、収率１６．８％、純度９６．９５％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．９６Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．８３－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．６２Ｈｚ，２Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），４．５２－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．８６－５．０６（ｍ，１Ｈ），５．９５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．９８（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝８．６８Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９１．１．

【１０９１】
実施例２１０：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【１０９２】

【化３０６】



【１０９３】

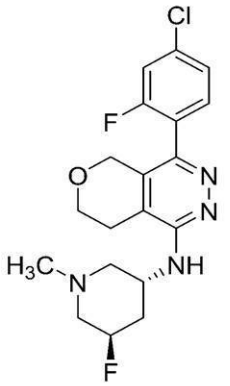
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（５３．３ｍｇ、１７７．２２μｍｏｌ）及び（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（７７．９６ｍｇ、３５４．４４μｍｏｌ）のジオキサン（１．６ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（１１５．４８ｍｇ、３５４．４４μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１４．４７ｍｇ、１７．７２μｍｏｌ）をN_2下で一度に加えた。反応混合物を１００℃で１時間撹拌し、次いで、１ＭＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中２０～４０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を褐色固体として得た（６．５ｍｇ、収率７．５％、純度９６．８４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６３－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），２．８０－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），４．２２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４８－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．８２－５．０５（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．３９（ｍ，３Ｈ），８．２０（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４１．１．

【１０９４】

実施例２１１：４－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン

【１０９５】

【化３０７】

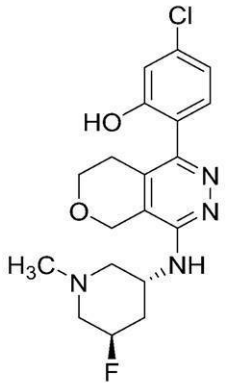


【１０９６】
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（５３．３ｍｇ、１７７．２２μｍｏｌ）及び（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（４６．３５ｍｇ、２６５．８３μｍｏｌ）のジオキサン（１．６ｍＬ）及びH_2O（０．４ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（１１５．４８ｍｇ、３５４．４４μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１４．４７ｍｇ、１７．７２μｍｏｌ）を、N_2下で一度に加えた。反応混合物を、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中１８～５８％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を褐色固体として得た（１２．４ｍｇ、収率１５．９％、純度１００％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．７０－１．９１（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．９０－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．６２Ｈｚ，２Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．６２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．２４Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－５．１２（ｍ，１Ｈ），６．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．８４，１．７７Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９５．１．

【１０９７】
実施例２１２：５－クロロ－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【１０９８】

【化３０８】

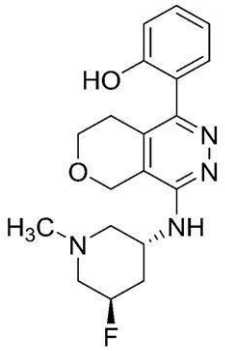


【１０９９】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（８０ｍｇ、２６５．９９μｍｏｌ）及び（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（５０．４４ｍｇ、２９２．５９μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２５ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（１７３．３３ｍｇ、５３１．９９μｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２１．７２ｍｇ、２６．６０μｍｏｌ）を、N_2下で一度に加えた。反応混合物を、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中０～２８％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を褐色固体として得た（３２．８ｍｇ、収率２８．１％、純度９５．４９６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６０－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．０９Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．１４Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．５０－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．８６－５．０６（ｍ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．９７（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．９５Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９３．１．

【１１００】
実施例２１３：２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

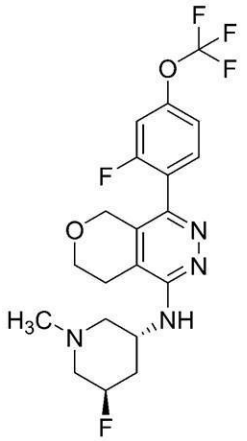
【１１０１】

【化３０９】



【１１０２】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（６０ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）及び（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（５５．０３ｍｇ、３９８．９９μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２５ｍＬ）中の混合物に、Cs_2CO_3（１３０ｍｇ、３９８．９９μｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（１６．２９ｍｇ、１９．９５μｍｏｌ）をN_2下で一度に加えた。反応混合物を１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中０～２０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（３１ｍｇ、収率３８％、純度９５．７０６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝１０．０３Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．１４Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．４４Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．５１－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．８４－５．０７（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄ，Ｊ＝７．８２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．９４（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝７．４６，１．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．２８（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５９．２．
【１１０３】
実施例２１４：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－４－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【１１０４】

【化３１０】

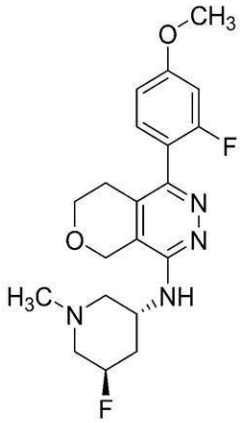


【１１０５】
４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン（５０ｍｇ、１６６．２５μｍｏｌ）、２－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（７６．３２ｍｇ、２４９．３８μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２１６．６７ｍｇ、６６５．００μｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２７．１５ｍｇ、３３．２５μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１時間、N_2下で撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中２０～４０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８－５μｍ、３０ｍｍ×８０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のギ酸塩を褐色固体として得た（１１．７ｍｇ、収率１４．３％、純度９９．７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．７５－１．９９（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．５４Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．７９（ｍ，３Ｈ），３．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝５．６５Ｈｚ，２Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），４．７４－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．９６－５．１２（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．７８Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４４．２．

【１１０６】
実施例２１５：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１１０７】

【化３１１】



【１１０８】

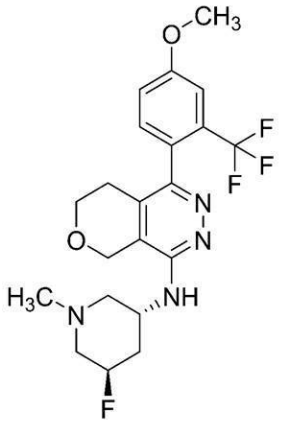
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４０ｍｇ、１３３．００μｍｏｌ）、（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（３３．９０ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０．８６ｍｇ、１３．３０μｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１３０ｍｇ、３９９．００μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．２５ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージした（３×）。反応混合物をＮ$_2$下、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中９～４９％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８－７μｍ、４０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（７．３ｍｇ、収率１２．６％、純度９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ１．８１－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．６１－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．７２－２．９１（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．９３（ｍ，５Ｈ），４．５０－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．８７（ｍ，２Ｈ），４．９７－５．２２（ｍ，１Ｈ），６．７６－６．９７（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．３７（ｍ，１Ｈ），８．２５－８．５０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９１．４．

【１１０９】

実施例２１６：Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１１１０】

【化３１２】

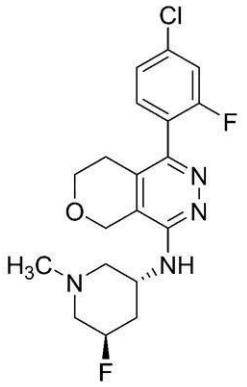


【１１１１】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４０ｍｇ、１３３．００μｍｏｌ）、（４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（４３．８８ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０．８６ｍｇ、１３．３０μｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１３０ｍｇ、３９９．００μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．２５ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージした（３×）。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中８～４８％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８－７μｍ、４０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（６．７ｍｇ、収率１０．４％、純度９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ１．７９－２．００（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｂｒ ｓ，４Ｈ），２．５３－２．６２（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．８５（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．９６（ｍ，５Ｈ），４．５６（ｓ，１Ｈ），４．５３－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．８４（ｍ，２Ｈ），４．９６－５．２０（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．４１（ｍ，３Ｈ），８．２３－８．５８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４４１．２．

【１１１２】
実施例２１７：１－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１１１３】

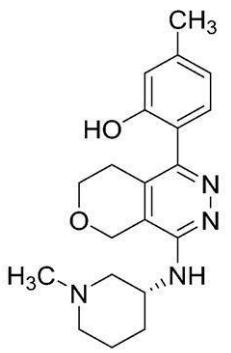
【化３１３】



【１１１４】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（４０ｍｇ、１３３．００μｍｏｌ）、（４－クロロ－２－フルオロフェニル）ボロン酸（３４．７９ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０．８６ｍｇ、１３．３０μｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１３０ｍｇ、３９９．００μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（０．２５ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージした（３×）。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ　１０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中０～３０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（ＹＭＣ－Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８－７μｍ、４０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（１．７ｍｇ、収率２．９％、純度９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ１．７８－１．９８（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．６０（ｍ，５Ｈ），２．６２－２．７９（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．９４（ｍ，２Ｈ），４．５３－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．７４－４．８６（ｍ，２Ｈ），４．９９－５．１４（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．５２（ｍ，３Ｈ），８．３０－８．４６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９５．１．

【１１１５】
実施例２１８：（Ｒ）－５－メチル－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

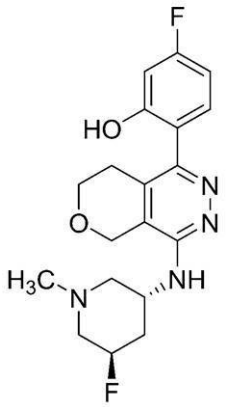
【１１１６】
【化３１４】



【１１１７】
（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（１１０ｍｇ、３８９．０１μｍｏｌ）、（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ボロン酸（８８．６７ｍｇ、５８３．５２μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２５３．５０ｍｇ、７７８．０２μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２５ｍＬ）中の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６３．５４ｍｇ、７７．８０μｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2下、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＨＣｌを含む）中０～２９％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のＨＣｌ塩を白色固体として得た（７０ｍｇ、収率４６％、純度９９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．６５－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．０７－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．８３－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．４８－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．８７－４．０２（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｓ，１Ｈ），４．９２－５．１０（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．９６（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．３０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５５．２１．

【１１１８】
実施例２１９：５－フルオロ－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【１１１９】
【化３１５】



【１１２０】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（６０ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）、（４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（４６．６６ｍｇ、２９９．２５μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１３０．００ｍｇ、３９８．９９μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びH_2O（０．２５ｍＬ）中の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（３２．５８ｍｇ，３９．９０μｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2下、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＨＣｌを含む）中０～２９％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のＨＣｌ塩を黄色固体（３９ｍｇ、収率４７％、純度９８％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ２．００－２．２６（ｍ，１Ｈ）

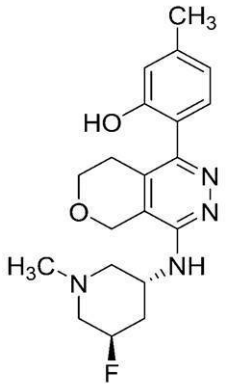
，２．５６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．７４（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），３．０８－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝５．３８Ｈｚ，２Ｈ），４．７６－４．８３（ｍ，３Ｈ），５．１８－５．４２（ｍ，１Ｈ），６．７１－６．９４（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．４４，６．４４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７７．１７．

【１１２１】

実施例２２０：２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール

【１１２２】

【化３１６】



【１１２３】

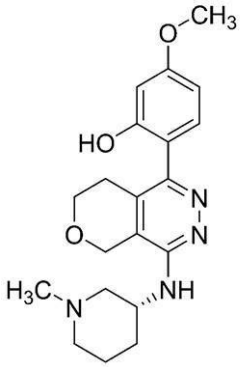
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（６０ｍｇ、１９９．５０μｍｏｌ）、（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ボロン酸（４５．４７ｍｇ、２９９．２４μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３２．５８ｍｇ、３９．９０μｍｏｌ）及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１３０．００ｍｇ、３９８．９９μｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（０．２５ｍＬ）中の混合物を、１００℃で１時間、Ｎ$_{2}$下で撹拌した。反応混合物を、次いで、１Ｍ ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＨＣｌを含む）中０～２９％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｂｏｓｔｏｎ Ｇｒｅｅｎ ＯＤＳ－５μｍ、３０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のＨＣｌ塩を黄色固体（３５ｍｇ、収率４３％、純度９９％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．９９－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．５５Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ＝５．４０Ｈｚ，２Ｈ），４．７２－４．８４（ｍ，３Ｈ），５．２０－５．４５（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．９５（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７３．２０．

【１１２４】

実施例２２１：（Ｒ）－５－メトキシ－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【１１２５】

【化３１７】



【１１２６】

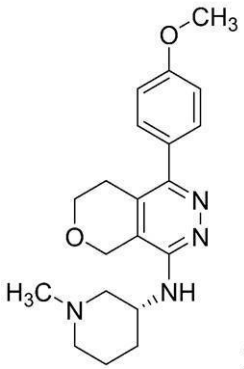
（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２５ｍｇ、８８．４１μｍｏｌ）、（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（４４．５５ｍｇ、２６５．２３μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６．４７ｍｇ、８．８４μｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（８６．４２ｍｇ、２６５．２３μｍｏｌのＨ$_2$Ｏ（０．２５ｍＬ）及びジオキサン（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$（３×）でパージした。反応混合物を１００℃で１時間、Ｎ$_2$雰囲気下で撹拌し、次いで濾過した。濾液を、水（ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$を含む）中１０～４０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃ１８－３μｍ、３０ｍｍ×７５ｍｍカラム）により精製した。標題化合物を白色固体として得た（５ｍｇ、収率１５％、純度９６．５６４％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．３７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．８１－２．０８（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．８１（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．７１－３．８０（ｍ，５Ｈ），４．１７－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．３７－６．５４（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．１５（ｍ，１Ｈ），１０．１０（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７１．２．

【１１２７】

実施例２２２：（Ｒ）－１－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

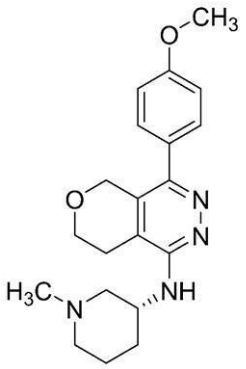
【１１２８】

【化３１８】



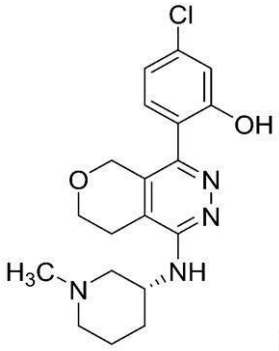
及び

【１１２９】
実施例２２３：（Ｒ）－４－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン
【１１３０】
【化３１９】



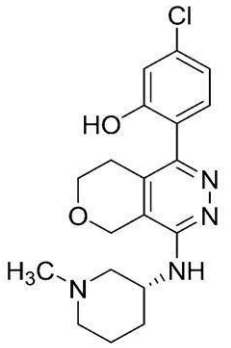
【１１３１】
（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン及び（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（合計質量２００ｍｇ）のジオキサン（５ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（２ｍＬ）中の混合物に、（４－メトキシフェニル）ボロン酸（３２２．４３ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$．$ＣＨ_2Ｃｌ_2$（２３１．０４ｍｇ、２８２．９２μｍｏｌ）及び$Ｃｓ_2ＣＯ_3$（９２１．８０ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１２時間、$Ｎ_2$下で撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（８ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を廃棄し、水層を濾過した。濾液を、水（０．０５％$ＮＨ_3$$Ｈ_2Ｏ$を含む）中２５％～５５％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（ＸｔｉｍａｔｅＣ１８－１０μｍ、４０ｍｍ×１５０ｍｍカラム）により精製して、粗生成物を得、これを、$ＣＯ_2$及び５５％ＭｅＯＨ（０．１％$ＮＨ_3$$Ｈ_2Ｏ$を含む）の移動相を使用して、キラルＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＩＧ－１０μｍ、３０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）によってさらに精製した。実施例２２２の標題化合物を白色固体として得た（４８．４ｍｇ、純度９７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δｐｐｍ１．４０（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５３－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．８２－２．０１（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），５．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５５．０．実施例２２３の標題化合物を白色固体として得た（４８．６ｍｇ、純度９５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δｐｐｍ１．４１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．８０－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），５．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．４６（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３５５．０．

【１１３２】
実施例２２４：（Ｒ）－５－クロロ－２－（１－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール
【１１３３】
【化３２０】



及び

【１１３４】
実施例２２５：（Ｒ）－５－クロロ－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール
【１１３５】
【化３２１】



【１１３６】
（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン及び（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（合計質量２５０ｍｇ）、（４－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（３０４．８０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（６４．６９ｍｇ、８８．４１μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（８６４．１９ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）のH_2O（０．２５ｍＬ）及びジオキサン（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージした（３×）。反応混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌し、次いで、１ＭＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物の混合物を白色固体として得た（２１０ｍｇ）。所望の生成物を、CO_2及び４０％ＭｅＯＨ（０．１％NH_3H_2Oを含む）の移動相を使用して、ＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０μｍ、３０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）によってさらに分離

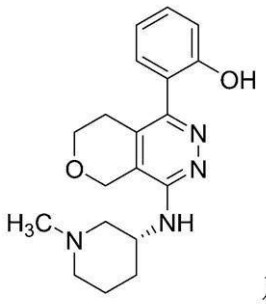
した。実施例２２４の標題化合物を白色固体として得た（７０ｍｇ、純度９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．３６－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．８１－２．０４（ｍ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｓ，３Ｈ），５．８０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．７５Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．９８（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．８８Ｈｚ，１Ｈ），１０．３８（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ$^{+}$３７５．１．実施例２２５の標題化合物を白色固体として得た（８０ｍｇ、純度９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ１．２６－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．３８Ｈｚ，３Ｈ），２．２４（ｂｒ ｓ，３Ｈ），２．３１－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．６３－２．７９（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，３Ｈ），４．２７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），５．６４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．３８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－７．０１（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ，１Ｈ）１０．１６－１０．５４（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７５．１．

【１１３７】

実施例２２６：（Ｒ）－２－（４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【１１３８】

【化３２２】



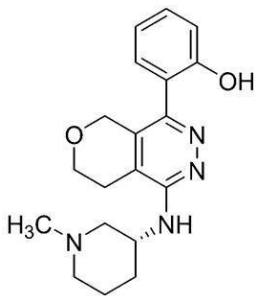
及び

【１１３９】

実施例２２７：（Ｒ）－２－（１－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）フェノール

【１１４０】

【化３２３】



【１１４１】

（Ｒ）－４－クロロ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－アミン及び（Ｒ）－１－クロロ－Ｎ－（１

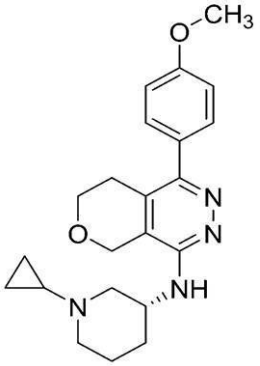
－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（合計質量１００ｍｇ）、（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（９７．５６ｍｇ、７０７．２９μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２５．８８ｍｇ、３５．３６μｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（３４５．６８ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）のＨ$_2$Ｏ（０．２５ｍＬ）及びジオキサン（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージした（３×）。反応混合物を１００℃で２時間、Ｎ$_2$雰囲気下で撹拌し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調整し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。水相を回収し、水（ＦＡを含む）中０～３０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８－１０μｍ、３０ｍｍ×１００ｍｍカラム）により精製して、標題化合物の混合物を白色固体として得た（１１０ｍｇ）。生成物を、ＣＯ$_2$及び４０％ＥｔＯＨ（０．１％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏを含む）の移動相を使用して、ＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０μｍ、３０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）によってさらに分離した。実施例２２６の標題化合物を白色固体として得た（５２ｍｇ、純度９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．３０－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．８８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝８．１３，４．１３Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．１９Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．８８Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．５１Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．８７（ｍ，２Ｈ），４．１２－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），５．６２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－７．０３（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．３５（ｍ，２Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），９．５９－１０．１６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］＋３４１．１．水（ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$を含む）中１５～７５％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８－３μｍ、３０ｍｍ×７５ｍｍカラム）によって粗製位置異性体（４８ｍｇ）をさらに精製した後に、実施例２２７の標題化合物を白色固体として得た（４６ｍｇ、純度９７．６１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．３５－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．７３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．１３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．９４（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．３５－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．７８（ｍ，１Ｈ），３．００（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．００，２．００Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６９Ｈｚ，２Ｈ），４．２０－４．４１（ｍ，３Ｈ），５．７９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．３８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．９４（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．５０，１．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．３０（ｍ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４１．２．

【１１４２】

実施例２２８：（Ｒ）－Ｎ－（１－シクロプロピルピペリジン－３－イル）－１－（４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン

【１１４３】

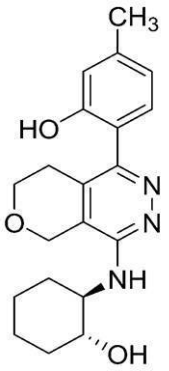
【化３２４】



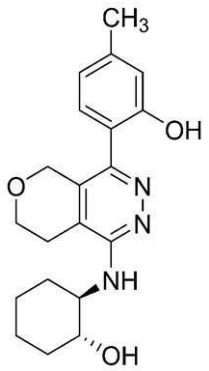
【１１４４】
４－クロロ－１－（４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン及び１－クロロ－４－（４－メトキシフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン（合計質量６０ｍｇ）、（Ｒ）－１－シクロプロピルピペリジン－３－アミン（４３．５８ｍｇ、３１０．７９μｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（６．９８ｍｇ、３１．０８ｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１９．３５ｍｇ、３１．０８μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１０１．２６ｍｇ、３１０．７９μｍｏｌ）のトルエン（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージした（３×）。反応混合物を１００℃で２４時間、N_2雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望のｍ／ｚを有する化合物への８％の変換を示した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（ＦＡを含む）中０～３０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８－６－５μｍ、３０ｍｍ×１００ｍｍカラム）により精製した。標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（４．７ｍｇ）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ０．６０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．６３Ｈｚ，４Ｈ），１．５４－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．７８－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．９７－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．８９（ｍ，５Ｈ），４．３３－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．７６Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．７５Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８１．２．

【１１４５】
実施例２２９：２－（４－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５メチルフェノール

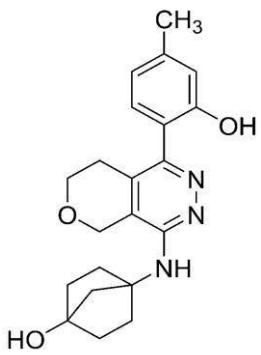
【１１４６】
【化３２５】



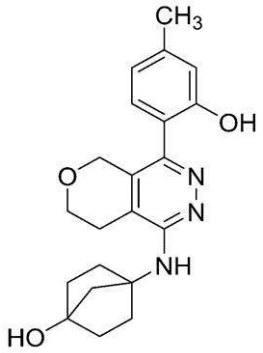
【１１４７】
標題化合物を、実施例２１４と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．３１－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．８３（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．６２（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．９１（ｍ，２Ｈ），４．００－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．６３（ｍ，３Ｈ），６．７０－６．８２（ｍ，２Ｈ），７．０５－７．１５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５６．４．
【１１４８】
実施例２３０：２－（１－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）－５メチルフェノール
【１１４９】
【化３２６】



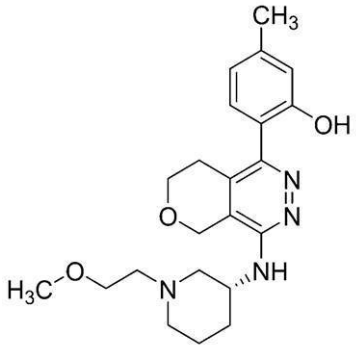
【１１５０】
標題化合物を、実施例２１４と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．４５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．６３Ｈｚ，５Ｈ），１．７０－１．８５（ｍ，２Ｈ），２．００－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．６３（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．６２（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．３８Ｈｚ，３Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），６．７３（ｓ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３５６．４．
【１１５１】
実施例２３１：４－（（１－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール
【１１５２】
【化３２７】



【１１５３】
標題化合物のギ酸塩を実施例２１４と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．６５－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．９２（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．２４（ｍ，６Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．６３Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝５．７５Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｓ，２Ｈ），６．７２－６．８３（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．４５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．４．
【１１５４】
実施例２３２：４－（（４－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－オール
【１１５５】
【化３２８】



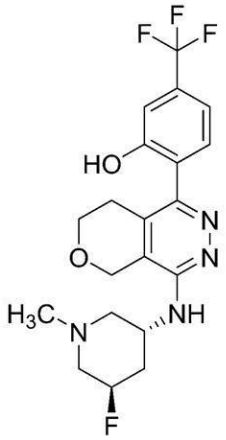
【１１５６】
標題化合物のギ酸塩を実施例２１４と同様に調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δｐｐｍ１．６５－１．９７（ｍ，４Ｈ），２．０１－２．２２（ｍ，６Ｈ），２．３３（ｂｒ ｓ，３Ｈ），２．４６－２．７２（ｍ，２Ｈ），３．８５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．５６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．５５－６．８９（ｍ，２Ｈ），７．００－７．１７（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６８．４．
【１１５７】
実施例２３３：（Ｒ）－２－（４－（（１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール
【１１５８】
【化３２９】



【１１５９】
４－クロロ－１－（２－（メトキシメトキシ）－４－メチルフェニル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン（１．００当量、６１ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（２－メトキシエチル）ピペリジン－３－アミン二塩酸塩（４４ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０．１００当量、１７ｍｇ）、Ｒ－ＢＩＮＡＰ（２４ｍｇ、０．０３８０ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２４８ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ）のトルエン（６ｍＬ）中の混合物を、窒素で５分間パージし、１２０℃で一晩加熱した。混合物を水で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をジオキサン（２ｍＬ）中に溶解し、ジオキサン中のＨＣｌ（０．３８ｍＬ、０．７６１ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を室温で３時間撹拌し、生成物を、水（０．０７９％のNH_4HCO_3を含む）中１０～１００％ＡＣＮ（０．０７９％のNH_4HCO_3を含む）の勾配で溶出しながら、１０～６０％ＡＣＮのゆっくりとした傾斜を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８、５μｍ、３０ｍｍＩＤ×１５０ｍｍカラム）により精製した。生成物を含有する画分を蒸発させて、標題化合物を透明の油として得た（０．８ｍｇ、０．７１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．５１－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．９６（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，５Ｈ），２．５４－２．７０（ｍ，５Ｈ），２．９６－３．０５（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），３．５２－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．８８（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．５９（ｍ，２Ｈ），６．７２－６．７９（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．１１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９９．１．

【１１６０】
実施例２３４：２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）フェノール

【１１６１】
【化３３０】



【１１６２】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（５０ｍｇ、１６６．２５μｍｏｌ）、（２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（５１．３５ｍｇ、２４９．３７μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１３．５８ｍｇ、１６．６２μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（２１６．６６ｍｇ、６６４．９８μｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2（３×）でパージし、次いで、１００℃で２時間、N_2雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量を有する生成物が約５６％得られたことを示した。反応混合

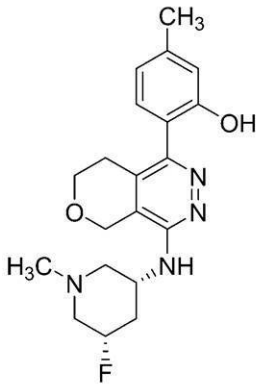
物を蒸発させ、ＤＣＭ／Ｈ$_2$Ｏ（５ｍＬ／ｍＬ）の間で分配した。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（４ｍＬ×２）で抽出した。有機層を併せ、乾燥させ、濃縮して残渣を得、これを、水（００２２５％ＦＡ）中０～３０％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（方法Ｂ）により精製した。標題化合物のギ酸塩を白色固体として得た（３７．９ｍｇ、収率５２％、純度９８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ１．５６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．９８（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．２８（ｍ，５Ｈ），２．３６－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９６－３．０５（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．４４Ｈｚ，２Ｈ），４．３９－４．６５（ｍ，３Ｈ），４．８１－５．０９（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．８５（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．５１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４２７．２．

【１１６３】

実施例２３５：２－（４－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メチルフェノール

【１１６４】

【化３３１】



【１１６５】

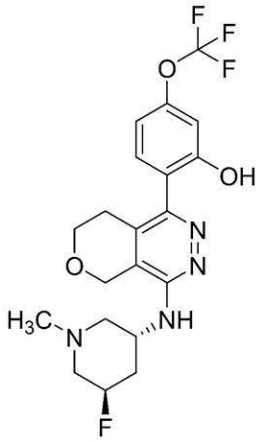
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δｐｐｍ１．９０－２．００（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．７７（ｍ，３Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．６５Ｈｚ，２Ｈ），４．４９－４．６４（ｍ，３Ｈ），４．７４－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．９４（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．８０（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．５３Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３７３．１．

【１１６６】

実施例２３６：２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－（トリフルオロメトキシ）フェノール

【１１６７】

【化３３２】

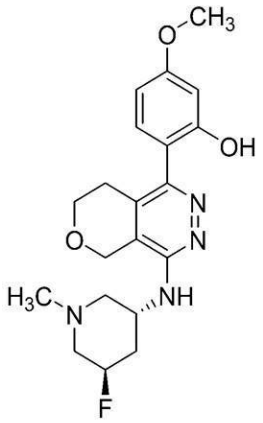


【１１６８】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（２５ｍｇ、０．０８３１ｍｍｏｌ）、（２－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸（２４ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６．８ｍｇ、０．００８３１ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（５４ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．４ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の混合物を、金属加熱ブロックを使用して１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、０．４５μｍ　ＰＴＦＥメンブレンフィルター（ＶＷＲ）に通して濾過し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）ですすぎ、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製した。生成物含有画分を併せ、４５℃での回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、標題化合物のＴＦＡ塩を白色固体として得た（１９．０ｍｇ、粗製）。粗生成物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に溶解させ、１００ｍｇのＡｇｉｌｅｎｔ　ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ　ＳＰＥカートリッジ（ＰＬ－ＨＣＯ$_3$　ＭＰ　ＳＰＥ）に通し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ×３）ですすぎ、ＴＦＡを除去した。濾液を回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、標題化合物を淡黄色固体として得た（８．１ｍｇ、２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６５－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．０４Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．４０Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１０．２９，３．７６Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝５．５２Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．５３－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．９０－５．０３（ｍ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝８．０３Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．９２（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．３３（ｍ，１Ｈ），１０．４４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４３．１．

【１１６９】
実施例２３７：２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）－５－メトキシフェノール

【１１７０】

【化３３３】



【１１７１】

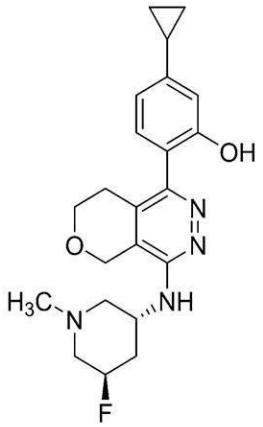
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（３０ｍｇ、０．０９９７ｍｍｏｌ）、（２－ヒドロキシ－４－メトキシフェニル）ボロン酸（２２ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓＰａｌｌｉｄａｃｙｃｌｅＧ４（８．６ｍｇ、０．００９９７ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（４２ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．３ｍＬ）及び水（０．６ｍＬ）中の混合物を、金属加熱ブロックを使用して７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で希釈し、０．４５μｍ ＰＴＦＥメンブレンフィルター（ＶＷＲ）に通して濾過し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）ですすぎ、分取ＨＰＬＣ（方法Ａ）により精製した。生成物含有画分を併せ、４５℃での回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、標題化合物のＴＦＡ塩を褐色のフィルムとして得た（５４．５ｍｇ、粗製）。粗生成物をＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に溶解させ、１００ｍｇのＡｇｉｌｅｎｔ ＳｔｒａｔｏＳｐｈｅｒｅｓ ＳＰＥカートリッジ（ＰＬ－HCO_3ＭＰ ＳＰＥ）に通し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ×３）ですすぎ、ＴＦＡを除去した。濾液を濃縮し、０．４５μｍ ＰＴＦＥメンブレンフィルター（ＶＷＲ）に通して濾過し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）ですすぎ、H_2O（１０ｍＭ NH_4HCO_3）中４０～１００％ＡＣＮ（４：１ ＡＣＮ／１０ｍＭ NH_4HCO_3を含むH_2O）の勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｓｈｉｍａｄｚｕ）により精製した。純粋な画分を併せ、４５℃で回転蒸発により濃縮し、真空乾燥して、標題化合物を淡黄色固体として得た（１０．１ｍｇ、２６．１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ１．６４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｂｒｔ，Ｊ＝１０．０４Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１０．１６，２．８９Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．８３（ｍ，５Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．５１－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．８８－５．０１（ｍ，１Ｈ），５．６１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｑ，Ｊ＝４．５８，２．４１Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝９．０３Ｈｚ，１Ｈ），１０．０６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３８９．２．

【１１７２】

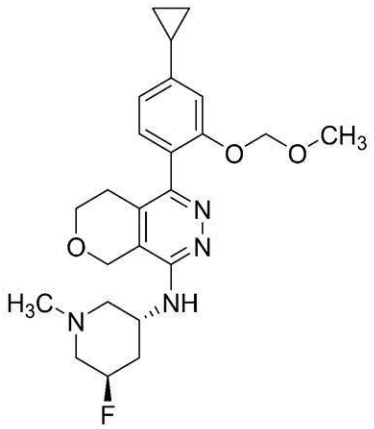
実施例２３８：５－シクロプロピル－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【１１７３】

【化３３４】

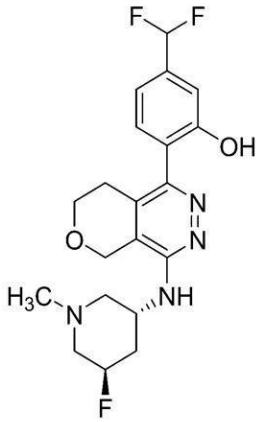


【１１７４】
ステップ１：１－（４－シクロプロピル－２－（メトキシメトキシ）フェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【１１７５】
【化３３５】



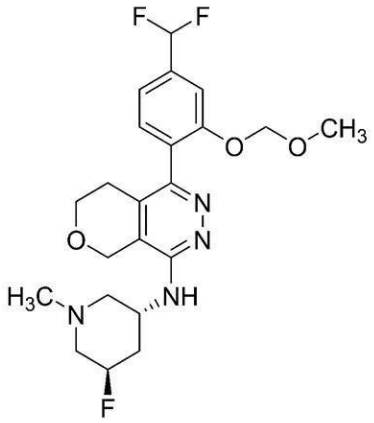
【１１７６】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（５０ｍｇ、１６６．２５μｍｏｌ）、２－（４－シクロプロピル－２－（メトキシメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（７５．８６ｍｇ、２４９．３７μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２１６．６７ｍｇ、６６４．９８μｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１３．５８ｍｇ、１６．６２μｍｏｌ）及びジオキサン（２ｍＬ）のH_2O（０．５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2（３×）でパージし、その後、１００℃で２時間、N_2雰囲気下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量を有する生成物が６５％得られたことを示した。反応混合物をH_2O（３ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残渣を、ＭｅＯＨ中０～６％ＤＣＭの勾配（２０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）４ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黒色固体として得た（７０ｍｇ、収率７８％、純度８２％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４４３．３．

【１１７７】
ステップ２：５－シクロプロピル－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール
【１１７８】
１－（４－シクロプロピル－２－（メトキシメトキシ）フェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（６０ｍｇ、１３５．５９μｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（０．６ｍＬ）を加えた。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量を有する生成物が４６％得られたことを示した。混合物を濾過し、蒸発乾固した。残渣を、２５分にわたり水（０．２２５％ＦＡ）中０～２４％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　１０μｍ、４０ｍｍ×１５０ｍｍ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１６ｍｇ、純度９０％）。生成物を、CO_2及び４５％ＩＰＡ（０．１％NH_3H_2Oを含む）の移動相を使用して、ＳＦＣ（ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標）ＡＤ－１０μｍ、３０ｍｍ×２５０ｍｍカラム）によってさらに精製した。標題化合物を白色固体として得た（８ｍｇ、収率１４％、純度９５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ０．６６－０．７３（ｍ，２Ｈ），０．９５－１．０３（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．９４（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．４５（ｍ，５Ｈ），２．５６－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．９０－３．０２（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．６８－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．９９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．１３Ｈｚ，１Ｈ），６．５７－６．７４（ｍ，２Ｈ），７．０２－７．１６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$３９９．０．
【１１７９】
実施例２３９：５－（ジフルオロメチル）－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール
【１１８０】
【化３３６】



【１１８１】
ステップ１：１－（４－（ジフルオロメチル）－２－（メトキシメトキシ）フェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン
【１１８２】

【化３３７】



【１１８３】
１－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（５０ｍｇ、１６６．２５μｍｏｌ）及び２－（４－（ジフルオロメチル）－２－（メトキシメトキシ）フェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２０８．８９ｍｇ、６６４．９８μｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の溶液に、Ｘｐｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ４（１４．３０ｍｇ、１６．６２μｍｏｌ）及びK_3PO_4（０．５Ｍ、２ｍＬ）を加えた。混合物を５０℃で１時間、N_2下で撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量を有する生成物が８０％得られたことを示した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｍＬ×３）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残渣を、ＭｅＯＨ中０～１０％ＤＣＭの勾配（３０ｍＬ／分）を使用して、フラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ（登録商標）ＳｅｐａＦｌａｓｈ（登録商標）４ｇシリカゲルカラム）により精製した。標題化合物を黒色固体として得た（８０ｍｇ、収率９６％、純度９０％）。ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４５３．２．

【１１８４】
ステップ２：５－（ジフルオロメチル）－２－（４－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－１－イル）フェノール

【１１８５】
１－（４－（ジフルオロメチル）－２－（メトキシメトキシ）フェニル）－Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロ－１－メチルピペリジン－３－イル）－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ［３，４－ｄ］ピリダジン－４－アミン（７０ｍｇ、１５４．７１μｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（０．６ｍＬ）を加えた。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の質量を有する生成物が９２％得られたことを示した。混合物を濾過し、蒸発乾固した。残渣を、３６分にわたり水（ＴＦＡを含む）中０～２４％ＡＣＮの勾配を使用して、分取ＨＰＬＣ（Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８ １０μｍ、４０ｍｍ×１５０ｍｍ）により精製した。標題化合物のＴＦＡ塩を白色固体として得た（６０ｍｇ、収率７１％、純度９５％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δｐｐｍ１．９２－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．９２－３．０４（ｍ，４Ｈ），３．３４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），４．６１－４．７２（ｍ，２Ｈ），４．７７－４．８４（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．４０（ｍ，１Ｈ），６．６２－６．９７（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．４８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］$^+$４０９．２．

【１１８６】

表５は、実施例に示される化合物の一部に関するｉｎ　ｖｉｔｒｏ生物学的アッセイデータ（ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、及びＭＤＣＫ－ＭＤＲ１）を列記する。これらのアッセイは、上記の生物学的活性と題した節に記載されている。

【１１８７】

【表５－１】

表５：生物学的アッセイデータ

実施例番号	ＩＬ－１β IC_{50}（ｎＭ）	ＴＮＦ－αＩ C_{50}（ｎＭ）	ＭＤＲ１　P_{app} $_{pA-B}$（ｎｍ／ｓ）	ＭＤＲ１ ＥＲ
１	１８８３	７２００		
２	５２４８			
３	１１２２			
４	１４１３			
５	１４４５			
６	２８８４			
７	９７７			
８	８９１			
９	１６６０			
１０	４３７			
１１	９３３			
１２	２５７０			
１３	６５			
１４	２９５１			
１５	１１５			
１６	１１２	＞３００００		
１７	４４６７			
１８	１１４８			
１９	１０８７	７７６０		
２０	６２６			
２１	７５	＞３００００		
２２	８９７			
２３	１００００			
２４	１５７			
２５	１９９			
２６	６０３			
２７	３８			
２８	８	＞３００００		
２９				
３０	９７	＞３００００		
３１	３４			
３２	３６			
３３	３３			

【１１８８】

【表５－２】

実施例番号	ＩＬ－１β IC_{50}（ｎＭ）	ＴＮＦ－αＩ C_{50}（ｎＭ）	ＭＤＲ１ $P_{app\ pA-B}$（ｎｍ／ｓ）	ＭＤＲ１ ＥＲ
３４	２８			
３５	８８	＞３００００		
３６	１０	＞３００００		
３７	７７			
３８	１１２２			
３９	１６２４	＞３００００		
４０	３０２０	＞３００００		
４１	３９４	＞３００００		
４２	１１５０			
４３	４１	＞３００００		
４４	９７	＞３００００		
４５	４１１７			
４６	１１３	＞３００００		
４７	６９２			
４８	３０９０			
４９	２８８			
５０	１３１８			
５１	１５８			
５２	２３９９			
５３	４０			
５４	１２０２			
５５	５７５			
５６	７２	＞３００００		
５７	２１			
５８	６６	＞３００００		
５９	２	＞３００００		
６０	２７	２１４００		
６１	１３４			
６２	３５４８			
６３	３８１			
６４	５８	＞３００００		
６５	１２１８			

【１１８９】

【表５－３】

実施例番号	ＩＬ－１β ＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＴＮＦ－αＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＭＤＲ１ $P_{app\ A-B}$ （ｎｍ／ｓ）	ＭＤＲ１ ＥＲ
６６				
６７	５５２	＞３００００		
６８	４６	＞３００００		
６９	８３８			
７０	１９９５			
７１	４６	９５５０		
７２	５２	＞３００００		
７３	２７０	＞３００００		
７４	４	＞３００００		
７５	３	＞３００００		
７６	１７８	＞３００００		
７７	１５１４			
７８	１８３			
７９	５	２４３００		
８０	３６	＞３００００		
８１	６７	＞３００００		
８２	９５	＞１００００		
８３	８２	＞３００００		
８４	７９	＞３００００		
８５	２	＞３００００		
８６	２１	＞３００００		
８７	３３	＞３００００		
８８	８	＞３００００		
８９	９１	＞３００００		
９０	３			
９１	３０７			
９２	６０			
９３	３０	＞３００００		
９４	１０２			
９５	１０	＞３００００		
９６	５	２６０００		
９７				
９８				

【１１９０】

【表５－４】

実施例番号	ＩＬ－１β ＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＴＮＦ－αＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＭＤＲ１ $P_{app\ pA-B}$ （ｎｍ／ｓ）	ＭＤＲ１ ＥＲ
９９	２０４２			
１００	２６９２			
１０１	８０４			
１０２	６９２			
１０３	３６３１			
１０４	１６６０			
１０５	９５５			
１０６	３３１１			
１０７	１７７８			
１０８	３１５７			
１０９	４８９８			
１１０	４４７７			
１１１	３７７６	＞３００００		
１１２	４２５３			
１１３	４７	＞３００００		
１１４	１２３０			
１１５	２１８８			
１１６	９１２			
１１７	６２４			
１１８	３３４	＞３００００		
１１９	２７５４			
１２０	９３３			
１２１	３９８１			
１２２	２２９６	＞３００００		
１２３	２７６	＞３００００		
１２４	１２９０	＞３００００		
１２５	２７５４			
１２６	２５７０			
１２７	２２８	＞３００００		
１２８	３０２０			
１２９	２８１８			
１３０	３８９０			
１３１	３６３１			

【１１９１】

【表５－５】

実施例番号	ＩＬ－１β ＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＴＮＦ－αＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＭＤＲ１ $P_{app\ pA-B}$ （ｎｍ／ｓ）	ＭＤＲ１ ＥＲ
１３２	３８９０			
１３３	４６８			
１３４	２２９１			
１３５	４５７１			
１３６	３７１５			
１３７	３８０２			
１３８	１１０６			
１３９	３１	＞３００００		
１４０	７５	＞３００００		
１４１	２６９			
１４２	１９５			
１４３	１５８５			
１４４	４３	＞３００００		
１４５	１３２			
１４６	５６			
１４７	１４７９			
１４８	１０４７			
１４９	３３１１			
１５０	３２５			
１５１	３０２０			
１５２	４９０	＞３００００		
１５３	２２５７	＞３００００		
１５４	３３８８			
１５５	６６１	２３４００		
１５６	３５４８			
１５７	４５７１			
１５８	２２９１			
１５９	３６３１			
１６０	４７８６			
１６１	９７７			
１６２	１８	＞３００００		
１６３	３０２０			
１６４	３７２			

【１１９２】

【表５－６】

実施例番号	ＩＬ－１β IC_{50}（ｎＭ）	ＴＮＦ－αＩ C_{50}（ｎＭ）	ＭＤＲ１ $P_{app\ pA-B}$（ｎｍ／ｓ）	ＭＤＲ１ ＥＲ
１６５	３４６７			
１６６	３３１１			
１６７	３３８８			
１６８	５	＞３００００		
１６９	７	＞３００００		
１７０	２１３８			
１７１	６８	＞３００００		
１７２	２０	＞３００００		
１７３	３	＞３００００		
１７４	１５９	＞３００００		
１７５	５８９			
１７６	３７	＞３００００		
１７７	５３	＞３００００		
１７８	８１	＞３００００		
１７９	５７５			
１８０	１３６			
１８１	１０００			
１８２	３４６７			
１８３	５８９			
１８４	１５２	＞３００００		
１８５	３１１	＞３００００		
１８６	５	＞３００００		
１８７	３０９０			
１８８	６９２			
１８９	１１０	＞３００００		
１９０	６４８	７５８６		
１９１	１２８８			
１９２	６０	＞３００００		
１９３	２２	＞３００００		
１９４	３５	＞３００００		
１９５	１１３	＞３００００		
１９６	１２	＞３００００		

【１１９３】

【表５－７】

実施例番号	ＩＬ－１β ＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＴＮＦ－αＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＭＤＲ１ P_{app} $_{pA-B}$ （ｎｍ／ｓ）	ＭＤＲ１ ＥＲ
１９７	７０８			
１９８	４３８０			
１９９	２７５４			
２００	３	＞３００００		
２０１	１０	＞３００００	１７	１７
２０２	２１０			
２０３	３２	＞３００００		
２０４	８５６	＞３００００		
２０５	６４	＞３００００		
２０６	４２５	＞３００００		
２０７	２６８５	＞３００００		
２０８	８５３	＞３００００		
２０９	１０５０	＞３００００		
２１０	７５７	＞３００００		
２１１	１１４６	＞３００００		
２１２	２	＞３００００	２１	９
２１３	２８	＞３００００	３１	１４
２１４	５５６	＞３００００		
２１５	１６０	＞３００００		
２１６	３７３	＞３００００		
２１７	８７６	＞３００００		
２１８	２	＞３００００	１２	２６
２１９	８	＞３００００	４７	１３
２２０	８	＞３００００	１５	９
２２１	３	＞３００００	１０	３０
２２２	４９	＞３００００		
２２３	４５７			
２２４	２	＞３００００		
２２５	２	＞３００００	１５	２２
２２６	９	＞３００００	１３	２１
２２７	２１			
２２８	２３			
２２９	３６	＞１００００	１０	６

【１１９４】

【表５－８】

実施例番号	ＩＬ－１β ＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＴＮＦ－αＩＣ$_{50}$ （ｎＭ）	ＭＤＲ１ P_{ap} $_{pA-B}$ （ｎｍ／ｓ）	ＭＤＲ１ ＥＲ
２３０	１２１	＞１００００	１３	７
２３１	１９５			
２３２	１５５	＞３００００		
２３３	１５５	＞３００００	２０	２５
２３４	６	＞３００００	１５	１２
２３５	２０		３５	５
２３６	７	＞３００００	２２	１０
２３７	１１	＞３００００	１６	１０
２３８	５	＞３００００	６	４１
２３９	１１	＞３００００	１２	３９

【１１９５】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、文脈から明らかにそうではないことが指示されない限り、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」などの単数の冠詞は、単一の対象物を指す場合も、複数の対象物を指す場合もある。よって、例えば、「化合物（ａｃｏｍｐｏｕｎｄ）」を含有する組成物への言及には、単一の化合物が含まれる場合も、２種以上の化合物が含まれる場合もある。上の記載は、例示的かつ非限定的であることを意図するものである。上の記載を読めば、当業者には多くの実施形態が明らかとなろう。したがって、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲を参照して決定されるものであり、そのような特許請求の範囲に等価な全範囲が含まれる。特許、特許出願、及び出版物を含めた、本開示に引用されるすべての論文及び参考文献の開示は、その全体が参照によりすべての目的のために本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/053561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D491/04 A61P25/28 A61K31/5025
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/234715 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 26 November 2020 (2020-11-26) summary; examples; claims 1,16	1-38
X,P	WO 2022/135567 A1 (TUOJIE BIOTECH SHANGHAI CO LTD [CN]) 30 June 2022 (2022-06-30) page 28 - page 30; claims 1,59,62	1-38
X,P	WO 2023/003002 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 26 January 2023 (2023-01-26) table page 118, p.121-125; claims 9,14,	1-38

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

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 June 2023	13/06/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/053561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020234715 A1	26-11-2020	AR 119731 A1	05-01-2022
		AU 2020277738 A1	18-11-2021
		BR 112021022796 A2	12-04-2022
		CA 3138226 A1	26-11-2020
		CL 2021003012 A1	09-09-2022
		CN 113784957 A	10-12-2021
		CO 2021015030 A2	30-11-2021
		CR 20210552 A	26-11-2021
		CU 20210094 A7	06-06-2022
		DO P2021000228 A	15-12-2021
		EC SP21080740 A	30-12-2021
		EP 3969441 A1	23-03-2022
		IL 287042 A	01-12-2021
		JP 2022532354 A	14-07-2022
		KR 20220008887 A	21-01-2022
		PE 20220133 A1	27-01-2022
		SG 11202111029P A	30-12-2021
		TW 202110809 A	16-03-2021
		US 2020361898 A1	19-11-2020
		US 2020361899 A1	19-11-2020
		US 2022251067 A1	11-08-2022
		WO 2020234715 A1	26-11-2020
WO 2022135567 A1	30-06-2022	TW 202231281 A	16-08-2022
		WO 2022135567 A1	30-06-2022
WO 2023003002 A1	26-01-2023	NONE	

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
A61P 21/00 (2006.01)	A61P	21/00		
A61K 45/00 (2006.01)	A61K	45/00		
A61K 31/502 (2006.01)	A61K	31/502		
C07D 401/14 (2006.01)	C07D	401/14		
C07D 401/04 (2006.01)	C07D	401/04		
C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12		
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	116	
A61K 31/5025(2006.01)	A61K	31/5025		
C07D 405/12 (2006.01)	C07D	405/12		
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	487/04	141	
C07D 453/02 (2006.01)	C07D	453/02		
C07D 487/08 (2006.01)	C07D	487/08		
C07D 491/052 (2006.01)	C07D	491/052		
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	111	
A61K 39/395 (2006.01)	A61K	39/395		D
	A61K	39/395		N

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

弁理士　赤井 厚子

(74)代理人　100152308

弁理士　中 正道

(74)代理人　100201558

弁理士　亀井 恵二郎

(72)発明者　アダムス、マーク イー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者　ブラウン、ジェイソン ダブリュー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者　チャン、エドコン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者　タン、ミンナム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者　モネンシャイン、ホルガー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者　シュライヒャー、クリスティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者　スン、フイカイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５００、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者　チョウ、フェン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１４２、ケンブリッジ、ケンドール ストリート ５０

０、タケダ ディヴェロップメント センター アメリカズ、インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 NA05 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA94 ZB11 ZC01 ZC41
4C085 AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 EE01 EE03
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 CB05 CB09 CB22 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA15 ZA16 ZA94 ZB11 ZC01 ZC41