

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5733982号
(P5733982)

(45) 発行日 平成27年6月10日 (2015. 6. 10)

(24) 登録日 平成27年4月24日 (2015. 4. 24)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 487/04 1 4 4

C O 7 D 513/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

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

C O 7 D 513/04 3 3 1

A 6 1 K 31/429 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 0 8 K

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

A 6 1 K 31/429

請求項の数 13 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-532289 (P2010-532289)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月31日 (2008. 10. 31)
 (65) 公表番号 特表2011-502996 (P2011-502996A)
 (43) 公表日 平成23年1月27日 (2011. 1. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/082027
 (87) 国際公開番号 W02009/059162
 (87) 国際公開日 平成21年5月7日 (2009. 5. 7)
 審査請求日 平成23年10月19日 (2011. 10. 19)
 (31) 優先権主張番号 11/934, 154
 (32) 優先日 平成19年11月2日 (2007. 11. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 506361683
 ハッチソン メディファーマ エンタープ
 ライジズ リミテッド
 バハマ国 ニュー プロヴィデンス ナッ
 ソー ピーオー ボックス シービー 1
 2 7 5 1 オフショア グループ チャン
 パース
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳

最終頁に続く

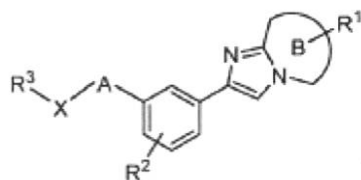
(54) 【発明の名称】 サイトカインの産生を抑制する化合物及びその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式 I の化合物：

【化 1】

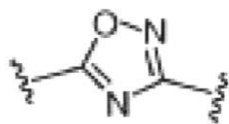


10

式中

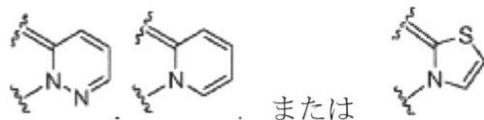
A は、

【化 2】



20

であり、
B は、
【化 3】



であり、

X は、欠失したか、 $(CR^{a'}R^{b'})_m$ で m が 1、2、3、4、または 5 であるもの、 SO 、 SO_2 、 CO 、 COO 、 $CONR^{c'}$ 、 $NR^{c'}$ 、または $NR^{c'}CONR^{d'}$ であり、そこで $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 、および $R^{d'}$ の各々は、無関係に、H または C_{1-10} アルキルであり、

R^1 および R^2 の各々は、無関係に、H、ハロ、 $NR^{c1}C(O)R^{a1}$ 、 OR^{b1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 C_{1-10} アルキル、または C_{1-10} ハロアルキルであり、そこで R^{a1} および R^{b1} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、および R^{c1} および R^{d1} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または R^{c1} および R^{d1} がそれらに付着する N 原子と一緒に 4 -、5 -、6 - または 7 - 員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものであり、および

R^3 は、H、ハロ、 $OC(O)R^{a2}$ 、 $C(O)OR^{b2}$ 、 OR^{b2} 、 SR^{b2} 、 SO_2R^{b2} 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 OR^{b2} 、 $C(O)OR^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、または $NR^{c2}R^{d2}$ によって置換され、そこで R^{a2} および R^{b2} の各々は、無関係に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、そこで C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルは随意に、 OH 、 C_{1-6} アルコキシル、 CN 、 NO_2 、またはハロによって置換され、および R^{c2} および R^{d2} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、 C_{1-6} アルコキシル、 OH 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換され、または R^{c2} および R^{d2} がそれらに付着する N 原子と一緒に 4 -、5 -、6 - または 7 - 員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものである、

10

20

30

40

50

あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

化合物は、

2 - (3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

N - ((3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - メトキシエタンアミン、

N - ((3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - モルホリノエタンアミン、

2 - (3 - (5 - (モルホリノメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

(3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン、

2 - ((3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチルアミノ) エタノール、

N - ((3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) エタンアミン、

2 - (3 - (5 - ((4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

2 - (3 - (5 - (エトキシメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

2 - (3 - (5 - (メトキシメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

2 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

(3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチルアセタート、

2 - (3 - (5 - イソプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

(3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メタノール、

2 - (3 - (5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

2 - (3 - (5 - (フルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

2 - (3 - (5 - エチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

N - メチル - 2 - (3 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - アミン、

エチル 3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキシラート、

エチル 2 - (3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アセタート、

3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボン酸、

3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、

2 - (3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) 酢酸、

2 - (3 - (5 - (メチルチオメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)

10

20

30

40

50

フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、

2-(3-(5-(メチルスルホニルメチル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、

N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アセトアミド、

N-ブチル-2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アセトアミド、

2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-N-((5)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アセトアミド、

10

N-シクロペンチル-2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アセトアミド、

2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド、

2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1-モルホリノエタノン、

N-シクロプロピル-2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アセトアミド、

3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-N-(2-モルホリノエチル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

20

N-エチル-3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

N-シクロペンチル-3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)(モルホリノ)メタノン、

3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-N-(2-メトキシエチル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

30

(4-エチルピペラジン-1-イル)(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メタノン、

3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-N-(チオフエン-2-イルメチル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

N-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

3(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-N, N-ジメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン、

40

3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-Nメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

N-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル))-5-(5-(モルホリノメチル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド、

N-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル))-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド、

N-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル))-5-(5-((2-メ

50

トキシエチルアミノ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド、

N-(3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド、

N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミド、

N-(3-(5-(アミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド、
2-(3-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン、

N1-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)エタン-1,2-ジアミン、

N1-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン、

2-(3-(5-(モルホリノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン、

2,2,2-トリフルオロ-N-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)アセトアミド、

エチル2-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル-アミノ)-2-オキソアセタート、

N-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-2-メトキシアセトアミド、

N-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)シクロペンタンカルボキサミド、

N-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)シクロプロパンカルボキサミド、

N-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)イソブチルアミド、

N-(3-(3-(2-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)(4-(メチルスルホニル)フェニル)メタンアミン、または、

2-メトキシ-N-(3-(3-(2-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)エタンアミン、である、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

Xは、欠失したか、 $(CR^aR^b)_m$ 、CO、COO、 NR^c 、 $CONR^c$ 、または NR^cCONR^d である、請求項1または2に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

Xは、 CH_2 、NH、CO、COO、CONH、またはNHCONHである、請求項3に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

炎症性疾患、自己免疫疾患、ガン、糖尿病、またはアテローム性動脈硬化から選択される障害を治療するために、対象体においてサイトカインのレベルを低下させるために使用される、請求項1乃至4のいずれか一項に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩

10

20

30

40

50

。

【請求項 6】

障害は、炎症性疾患、自己免疫疾患、ガン、糖尿病、アレルギーまたはアテローム性動脈硬化である、サイトカインの過剰生産によって媒介される前記障害を治療するために使用される請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩

。

【請求項 7】

サイトカインは、TNF またはインターロイキンである、請求項 5 または 6 に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

インターロイキンは、IL - 1、IL - 2、または IL - 6 である、請求項 7 に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

自己免疫疾患は、関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化、乾癬、または敗血症性ショックである、請求項 6 に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

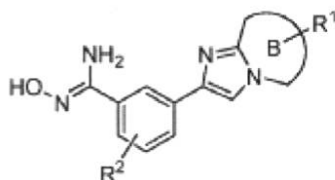
炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎またはクローン病である、請求項 9 に記載の化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の式 I の化合物、またはその塩または溶媒和化合物を調製するための方法であって、

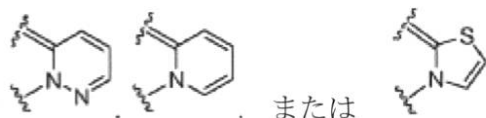
(a) 次の式の化合物

【化 4】



〔式中、B は、

【化 5】



であり、および R^1 および R^2 の各々は、無関係に、H、ハロ、 $NR^{c1}C(O)R^{a1}$ 、 OR^{b1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 C_{1-10} アルキル、または C_{1-10} ハロアルキルであり、そこで R^{a1} および R^{b1} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、および R^{c1} および R^{d1} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または R^{c1} および R^{d1} がそれらに付着する N 原子と一緒に 4 -、5 -、6 - または 7 - 員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものである〕

を、

次の式の化合物



〔式中、L は脱離基であり、 X^1 は欠失したか、または $(CR^{a'}R^{b'})_m$ であり、そこで m は 1、2、3、4、または 5 であり、および $R^{a'}$ および $R^{b'}$ の各々は、無関

10

20

30

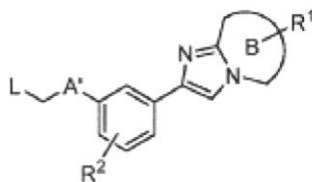
40

50

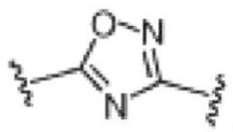
係に、Hまたは C_{1-10} アルキルであり、および R^{3a} はH、ハロ、 $OC(O)R^{a2}$ 、 $C(O)OR^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 OR^{b2} 、 $C(O)OR^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、または $NR^{c2}R^{d2}$ によって置換され、そこで R^{a2} および R^{b2} の各々は、無関係に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、そこで C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルは随意に、OH、 C_{1-6} アルコキシル、 CN 、 NO_2 、またはハロによって置換され、および R^{c2} および R^{d2} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、 C_{1-6} アルコキシル、OH、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換され、または R^{c2} および R^{d2} がそれらに付着するN原子と一緒に4 -、5 -、6 - または7 - 員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものである〕とカップリングさせること、または

(b) 次の式の化合物

【化6】



〔式中、Lは脱離基であり、A'は、
【化7】



であり、Bは、

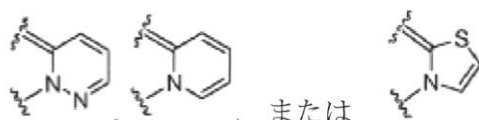
10

20

30

40

【化 8】



であり、かつ R^1 、および R^2 は上記に規定するものである〕
を、

次の式の化合物

$H - R^{3c}$

〔式中、 R^{3c} は、 $OC(O)R^{a2}$ 、 OR^{b2} 、 SR^{b2} 、 SO_2R^{b2} 、 NR^{c2} 、 R^{d2} 、 $NR^{c2}C(O)R^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 OR^{b2} 、 $C(O)OR^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、または $NR^{c2}R^{d2}$ によって置換され、そこで R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は上記に規定するものである〕

とカップリングさせること、

を含む、方法。

【請求項 12】

(a) または (b) の後、得られた式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩または溶媒和化合物を形成することをさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

2 - (3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

1 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンジル) - 3 - (2 - モルホリノエチル) ウレア、

1 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンジル) - 3 - (2 - メトキシエチル) ウレア、

N - (3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - メトキシエタンアミン、

N - (3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - モルホリノエタンアミン、

2 - (3 - (5 - (モルホリノメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

(3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン、

2 - ((3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチルアミノ) エタノール、

N - (3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) エタンアミン、

2 - (3 - (5 - ((4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

2 - (3 - (5 - (エトキシメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フ

10

20

30

40

50

- エニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(5-(メトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フ
 エニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル
)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 (3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1, 2,
 4-オキサジアゾール-5-イル)メチルアセタート、
 2-(3-(5-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル
)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 (3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1, 2, 10
 4-オキサジアゾール-5-イル)メタノール、
 2-(3-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニ
 ル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(5-(フルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フ
 エニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(5-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミ
 ダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 N-メチル-2-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾー
 ル-3-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-アミン、
 エチル3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1, 20
 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキシラート、
 エチル2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)
 -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アセタート、
 3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1, 2, 4
 -オキサジアゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1, 2, 4
 -オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
 2-(3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,
 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)酢酸、
 2-(3-(5-(メチルチオメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) 30
 フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(5-(メチルスルホニルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-
 イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 (3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキ
 シ)フェニル)メタンアミン、
 2-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(5-(トリフルオロメチル)-1, 2,
 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾ
 ール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(5-(フルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)- 40
 5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(5-(メトキシメチル)-1, 2, 4-
 オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 2-(3-(5-(エトキシメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-
 5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、
 (3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシ
 エトキシ)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メタノール、
 3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエ
 トキシ)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボン酸、
 3-(3-(イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエ 50

- トキシ)フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)フェニル) - N - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
 - カルボキサミド、
 3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)フェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 2, 4 - オキサジ
 アゾール - 5 - カルボキサミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル)アセトアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ 10
 トキシ)ベンジル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル) - 2 - クロロアセトアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル) - 4 - クロロベンズアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル) - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル) - 4 - シアノベンズアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ 20
 トキシ)ベンジル) - 3 - ブロモベンズアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル) - 3 - クロロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル) - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ)ベンジル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - (ジエチルアミノ)エチル) - 2 - (3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b] 30
 ピリダジン - 2 - イル)フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)アセト
 アミド、
 N - ブチル - 2 - (3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル)フェ
 ニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)アセトアミド、
 2 - (3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル)フェニル) - 1,
 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - N - ((5) - テトラヒドロフラン - 2 - イ
 ル)メチル)アセトアミド、
 N - シクロペンチル - 2 - (3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イ
 ル)フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)アセトアミド、
 2 - (3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル)フェニル) - 1, 40
 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - N - (2 - メトキシエチル)アセトアミド、
 2 - (3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル)フェニル) - 1,
 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、
 N - シクロプロピル - 2 - (3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イ
 ル)フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)アセトアミド、
 3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル)フェニル) - N - (2 -
 モルホリノエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 N - エチル - 3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル)フェニル)
 - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 N - シクロペンチル - 3 - (3 - (イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 2 - イル)フ 50

- エニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 (3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) (モルホリノ) メタノン、
 3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) (3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メタノン、
 3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - N - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 3 (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - N, N - ジメチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 (3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン、
 3 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - Nメチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド、
 2 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド、
 (2 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニルアミノ) ピリジン - 3 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン、
 N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド、
 エチル 2 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニルアミノ) ニコチナート、
 N - シクロプロピル - 2 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニルアミノ) ニコチンアミド、
 (2 - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニルアミノ) ピリジン - 3 - イル) (モルホリノ) メタノン、
 N - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (5 - (モルホリノメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド、
 N - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド、
 N - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (5 - ((2 - メトキシエチルアミノ) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド、
 N - (3 - (5 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 5 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド、
 N - (3 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド、
 N - (3 - (5 - (アミノメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 5 - (イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド、
 2 - (3 - (5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン、

N 1 - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) エタン - 1 , 2 - ジアミン、
 N 1 - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) - N 2 , N 2 - ジメチルエタン - 1
 , 2 - ジアミン、
 2 - (3 - (5 - (モルホリノメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)
 フェニル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 - 2 - イル) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) アセトア
 ミド、
 エチル 2 - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル
) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル - アミノ) - 2 - オキソアセター
 ト、
 N - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - フェニル) -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - メトキシアセトアミド、
 N - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - フェニル) -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) シクロペンタンカルボキサミド、
 エチル 3 - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル
) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル - アミノ) - 3 - オキソプロパノ
 アート、
 N - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) - フェニル) -
 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) シクロプロパンカルボキサミド、
 N - ((3 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) フェニル) - 1
 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) イソブチルアミド、
 3 - ((3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンジルアミノ) メチ
 ル) ベンゾニトリル、
 N - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンジル) - 4 - クロロ
 ベンズアミド、
 N - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メトキ
 シアセトアミド、
 N - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンジル) - 3 - シアノ
 ベンゼンスルホンアミド、
 1 - (3 - (イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 2 - イル) ベンジル) - 3 - (チオ
 フェン - 2 - イルメチル) ウレア、
 3 - プロモ - N - ((3 - (2 - メチルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 6 - イル
) フェニル) メチル) ベンズアミド、
 4 - クロロ - N - ((3 - (2 - メチルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 6 - イル
) フェニル) メチル) ベンズアミド、
 N - ((3 - (2 - メチルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 6 - イル) フェニル)
 メチル) ブチルアミド、
 N - ((3 - (2 - メチルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 6 - イル) フェニル)
 メチル) シクロプロパンカルボキサミド、
 N - ((3 - (3 - (2 - メチルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール - 6 - イル) フェ
 ニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) (4 - (メチルスルホニル
) フェニル) メタンアミン、
 2 - メトキシ - N - ((3 - (3 - (2 - メチルイミダゾ [2 , 1 - b] チアゾール -
 6 - イル) フェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル) エタンアミ
 ン、
 N - ((3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル) メチル)
 - 2 - メトキシアセトアミド、

10

20

30

40

50

エチル 2 - ((3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル) メチルアミノ) ニコチナート、

1 - ((3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル) メチル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ウレア、または

1 - ((3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) フェニル) メチル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレアである、化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、サイトカインインヒビターに関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

相互参照

この出願は、2007年11月2日付けで出願した米国出願連続番号第11/934,154号に対する優先権を主張し、参照によってその内容をここに組み込む。

【 0 0 0 3 】

腫瘍壊死因子アルファ (TNF)、単核サイトカインは主に、単球および大食細胞によって生産される。それは、種々の生物活性を保有し、すなわち (1) ガン細胞を殺し、またはガン細胞の増殖を抑制し、(2) 好中性顆粒球の食作用を高め、(3) 過酸化物の生産を発現上昇させ、および(4) 感染性病原体を死滅させることである。

【 0 0 0 4 】

インターロイキン-1ベータ (IL-1)、単球大食細胞および樹状細胞のような細胞によって分泌されるサイトカインは、免疫および炎症性反応を媒介する。

核因子-カッパB (NF- B) は、炎症促進性転写因子である。それは、TNF およびIL-1を含むサイトカインを上方制御し、そしてそれによって炎症性反応が媒介される。

【 0 0 0 5 】

誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) は、内毒素またはサイトカイン (例は、TNF) によって誘導される。それは、L-アルギニン (arginine) および酸素から、一酸化窒素、重要な多面発現性分子 (pleiotropic molecule) の生産を触媒する。

【 0 0 0 6 】

TNF、IL-1、NF- B、およびiNOSは、広範囲にわたる病気、例は、自己免疫疾患、ガン、アテローム性動脈硬化、および糖尿病に関して、多くの鍵となる生理学および病理学的プロセスにおいて重要な役割を演じる。したがって、TNF、IL-1、NF- B、またはiNOSの発現または活性を調節すること (modulating) は、これらの疾患の処置を導くことができる。例は、Ogata (オガタ) H、Hibi (ヒビ) T.らのCurr Pharm Des. (カレント・ファーマシューティカル・デザイン) 2003; 9(14): 1107-13、Taylor (テイラー) PC.らのCurr Pharm Des. 2003; 9(14): 1095-106、Fan (ファン) C.らのJ. Mol. Med (ジャーナル・オブ・モレキュラー・メディシン) 1999, . 77, 577-592、およびAlcaraz (アルカラス) ら、Current Pharmaceutical Design、2002 : 8, 215を参照。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 0 7 】

【非特許文献 1】Ogata H, Hibi T. et al Curr Pharm Des. 2003; 9(14): 1107-13

【非特許文献 2】Taylor PC. et al Curr Pharm Des. 2003; 9(14): 1095-106

【非特許文献 3】Fan C., et al. J. Mol. Med 1999, . 77, 577-592

【非特許文献 4】Alcaraz et al., Current Pharmaceutical Design, 2002: 8, 215

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

10

20

30

40

50

この発明は、驚くべきことに、イミダゾール化合物が、マウスおよびラットにおけるTNF およびインターロイキン（例は、IL-1、IL-2、またはIL-6）を含め、サイトカインの生産を著しく抑制するということを発見したことに基づく。これらの化合物は、炎症、自己免疫疾患、糖尿病、アテローム性動脈硬化およびガンのようなサイトカインの異常なレベルによって媒介される障害を処置することにおいて潜在的に有用である。

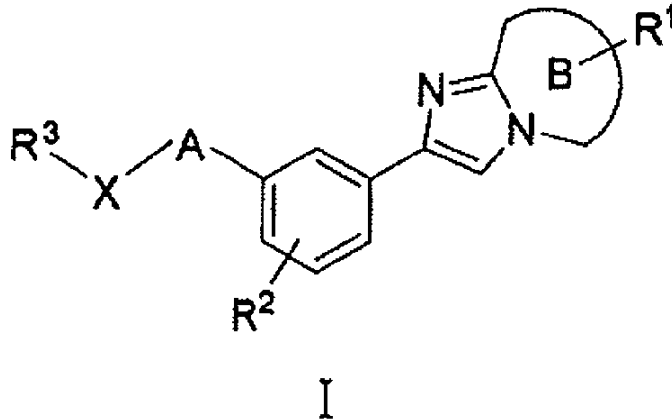
【課題を解決するための手段】

【0009】

したがって、本発明の1種の局面は、次の式Iのイミダゾール化合物を特色とする。

【0010】

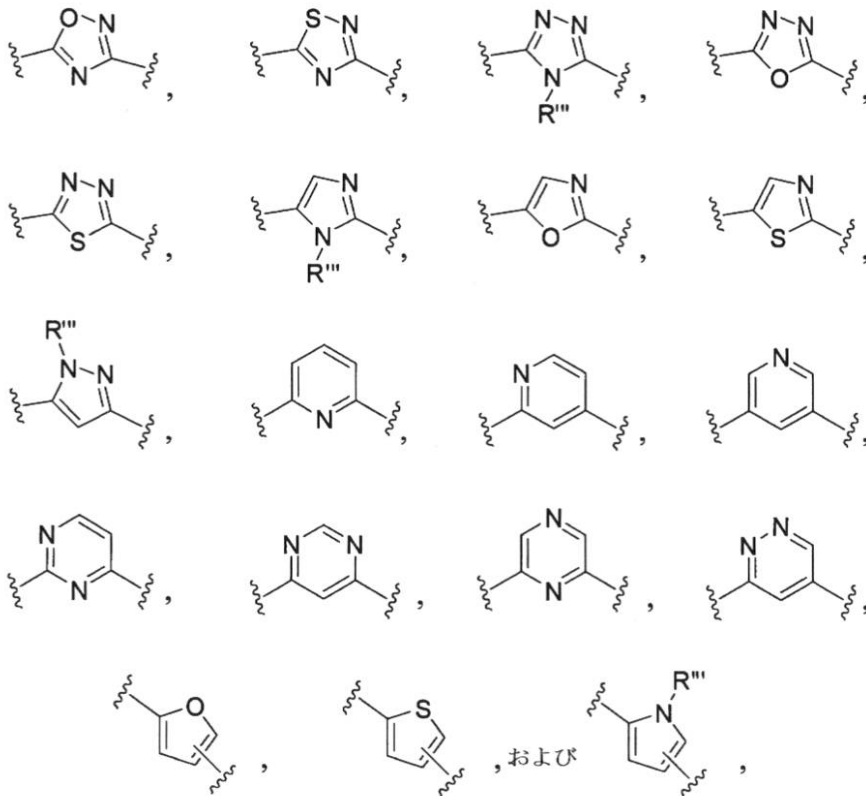
【化1】



この式中、Aは、欠失したか、 $(CR'R'')$ _nでnが1、2、3、4、または5であるもの、または次のものからなる群より選ばれるヘテロアリアルであり、

【0011】

【化2】



そこでR'およびR''の各々は、無関係に、HまたはC₁₋₁₀アルキルであり、およびR'''はH

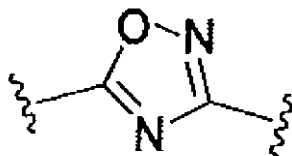
または C_{1-10} アルキルであり、そこで C_{1-10} アルキルは随意に、ハロ、 $C(O)R^a$ 、 OR^b 、 SR^b 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cNR^d$ によって置換され、そこで R^a および R^b の各々は、無関係に、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、および R^c および R^d の各々は、無関係に、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または R^c および R^d がそれらに付着する N 原子と一緒に4-、5-、6-または7-員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものであり、 B は5-6員環のヘテロアリールであり、 X は、欠失したか、 $(CR^{a'}R^{b'})_m$ で m が1、2、3、4、または5であるもの、 SO 、 SO_2 、 CO 、 COO 、 $CONR^{c'}$ 、 $NR^{c'}$ 、または $NR^{c'}CONR^{d'}$ であり、そこで $R^{a'}$ 、 $R^{b'}$ 、 $R^{c'}$ 、および $R^{d'}$ の各々は、無関係に、 H または C_{1-10} アルキルであり、 R^1 および R^2 の各々は、無関係に、 H 、ハロ、 $NR^{c^1}C(O)R^{a^1}$ 、 OR^{b^1} 、 $NR^{c^1}R^{d^1}$ 、 $NR^{c^1}C(O)OR^{b^1}$ 、 $NR^{c^1}S(O)_2R^{b^1}$ 、 C_{1-10} アルキル、または C_{1-10} ハロアルキルであり、そこで R^{a^1} および R^{b^1} の各々は、無関係に、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、および R^{c^1} および R^{d^1} の各々は、無関係に、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または R^{c^1} および R^{d^1} がそれらに付着する N 原子と一緒に4-、5-、6-または7-員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものであり、および R^3 は、 H 、ハロ、 $OC(O)R^{a^2}$ 、 $C(O)OR^{b^2}$ 、 OR^{b^2} 、 SR^{b^2} 、 $SO_2R^{b^2}$ 、 $C(O)NR^{c^2}R^{d^2}$ 、 $NR^{c^2}R^{d^2}$ 、 $NR^{c^2}C(O)R^{a^2}$ 、 $NR^{c^2}C(O)C(O)OR^{a^2}$ 、 $NR^{c^2}S(O)_2R^{b^2}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 CN 、 NO_2 、 OR^{b^2} 、 $C(O)OR^{b^2}$ 、 $C(O)NR^{c^2}R^{d^2}$ 、または $NR^{c^2}R^{d^2}$ によって置換され、そこで R^{a^2} および R^{b^2} の各々は、無関係に、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、そこで C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルは随意に、 OH 、 C_{1-6} アルコキシル、 CN 、 NO_2 、またはハロによって置換され、および R^{c^2} および R^{d^2} の各々は、無関係に、 H 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、 C_{1-6} アルコキシル、 OH 、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 $S(O)_2R^{b^2}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換され、または R^{c^2} および R^{d^2} がそれらに付着する N 原子と一緒に4-、5-、6-または7-員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものである。

【0012】

式Iを参照し、上述したインダゾール化合物のサブセット（部分集合）は、 A が、欠失したか、 CH_2 、または

【0013】

【化3】



である。これらの化合物において、 B は、

10

20

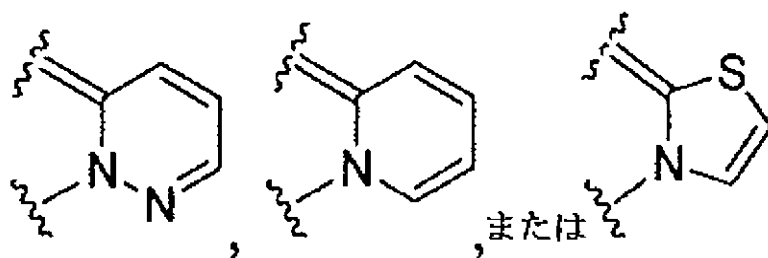
30

40

50

【 0 0 1 4 】

【 化 4 】



10

であることができる。Xは、欠失したか、 $(CR^{a'}R^{b'})_m$ 、CO、COO、 $NR^{c'}$ 、 $CONR^{c'}$ 、または $NR^{c'}$ 、 $CONR^{d'}$ であってよい。さらに詳しくは、Xは、 CH_2 、NH、CO、COO、CONH、またはNHCONHであることができる。

【 0 0 1 5 】

用語“アルキル”はここで、直線状または分枝した炭化水素に言及し、例は、1-20個の炭素原子が含まれる。アルキル基の例には、制限されないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、およびt-ブチルが含まれる。用語“アルコキシル”は-O-アルキルに言及する。用語“ハロアルキル(haloalkyl)”は、1種またはそれよりも多くのハロゲン置換基をもつアルキル基に言及する。例のハロアルキル基には、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 、などが含まれる。用語“アリーラルアルキル”〔または“ヘテロアリーラルアルキル(heteroarylalkyl)”〕は、アリール(またはヘテロアリール)によって置換されたアルキルに言及し、そして、“シクロアルキルアルキル”(または“ヘテロシクロアルキルアルキル”)はシクロアルキル(またはヘテロシクロアルキル)によって置換されたアルキルに言及する。例のアリーラルアルキル基はベンジルである。用語“シクロアルキル”は、飽和したか、環状の炭化水素のモイエティー(分けられた一部)で、シクロヘキシルのようなものに言及する。用語“ヘテロシクロアルキル”は、少なくとも1つのリング(環)ヘテロ原子(例は、N、O、またはS)をもつ、飽和したか、環状の一部で、4-テトラヒドロピラニルのようなものに言及する。用語“アリール”は、1つまたはそれよりも多くの芳香環をもつ炭化水素の一部に言及する。アリールの一部の例には、フェニル(Ph)、フェニレン、ナフチル、ナフチレン、ピレニル、アントリル、およびフェナントリルが含まれる。用語“ヘテロアリール”は、少なくとも1つのヘテロ原子(例は、N、O、またはS)を含む1つまたはそれよりも多くの芳香環をもつ一部に言及する。ヘテロアリールの一部の例には、フリル、フリレン(furylene)、フルオレニル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル(quinazolinyl)、キノリル、イソキノリルおよびインドリル(indolyl)が含まれる。用語“ハロ”または“ハロゲン”には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが含まれる。用語“アルキルアミノ”は、アルキル基によって置換されたアミノ基に言及する。用語“ジアルキルアミノ”は、2つのアルキル基によって置換されたアミノ基に言及する。

20

30

【 0 0 1 6 】

特に明記しない限り、ここに述べるアルキル、ハロアルキル、アルコキシル、アリーラルアルキル、ヘテロアリーラルアルキル、シクロアルキルアルキル(cycloalkylalkyl)、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールには、置換されたか、および非置換の一部が含まれる。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリール上の可能な置換基には、制限されないが、 C_1 - C_{10} アルキル、 C_2 - C_{10} アルケニル、 C_2 - C_{10} アルキニル、 C_3 - C_{20} シクロアルキル、 C_3 - C_{20} シクロアルケニル、 C_1 - C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_{20} ヘテロシクロアルケニル、 C_1 - C_{10} アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アミノ、 C_1 - C_{10} アルキルアミノ、 C_1 - C_{20} ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、 C_1 - C_{10} アルキルスルホン

40

50

アミノ (alkylsulfonamino)、アリールスルホンアミノ、 C_1 - C_{10} アルキルイミノ、アリールイミノ、 C_1 - C_{10} アルキルスルホンイミノ、アリールスルホンイミノ、ヒドロキシル、ハロ、チオ、 C_1 - C_{10} アルキルチオ、アリールチオ、 C_1 - C_{10} アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルアミノ、アミノアシル、アミノチオアシル、アミド、アミジノ、グアニジン、ウレイド、チオウレイド、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、アシル、チオアシル、アシルオキシ、カルボキシル、およびカルボン酸エステルが含まれる。他方、アルキル、アルケニル、またはアルキニルの可能な置換基には、 C_1 - C_{10} アルキル以外の上記に挙げた置換基のすべてが含まれる。シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールはまた、互いに融合することもできる。

10

【0017】

この発明の別の局面は、サイトカイン (例は、TNF または IL-1) を、式 I のイミダゾール化合物の1種またはそれよりも多くのものの効果的な量と接触させることによって、サイトカイン (例は、TNF または IL-1) のレベルを低下させる方法に関する。

【0018】

この発明のさらに別の局面は、サイトカイン (例は、TNF または IL-1) の過剰生産によって媒介される障害で、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎を含む)、慢性心不全、真性糖尿病、全身エリテマトーデス、多発性筋炎/皮膚筋炎、乾癬、急性骨髄性白血病、エイズ認知症複合、血性敗血症 (hematosepsis)、敗血症性ショック、移植片対宿主病、ブドウ膜炎、喘息、急性膵炎、アレルギー、アテローム性動脈硬化、多発性硬化、または歯周病のようなものを処置する方法に関する。この方法には、処置を必要とする対象体に式 I のイミダゾール化合物の1種またはそれよりも多くのものの効果的な量を施すことが含まれる。

20

【0019】

該当する場合、上述したような式 I の化合物には、化合物のそれら自身、ならびにそれらの塩類、プロドラッグ類、および溶媒和化合物類が含まれる。塩はたとえば、式 I の化合物上で、アニオン (陰イオン) および正に荷電する基 (例は、アンモニウム) の間で形成されることができる。適したアニオンには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、トシラート、酒石酸塩、フマル酸塩 (fumarate)、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、乳酸塩、グルタラート (グルタル酸塩) およびマレアート (マレイン酸塩) が含まれる。同様に、塩はまた、式 I の化合物上で、カチオン (陽イオン) および負に荷電する基 (例は、カルボン酸塩) の間で形成されることができる。適したカチオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンのようなアンモニウムカチオンが含まれる。化合物はまた、四級窒素原子を含むそれらの塩類が含まれる。プロドラッグの例には、エステル類および他の薬学的に許容可能な誘導体が含まれ、それは、対象体への投与の際、式 I の活性化合物を提供することが可能である。溶媒和化合物は、式 I の活性化合物および薬学的に許容可能な溶媒の間で形成される複合体 (錯体) に言及する。薬学的に許容可能な溶媒の例には、水、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが含まれる。

30

40

【0020】

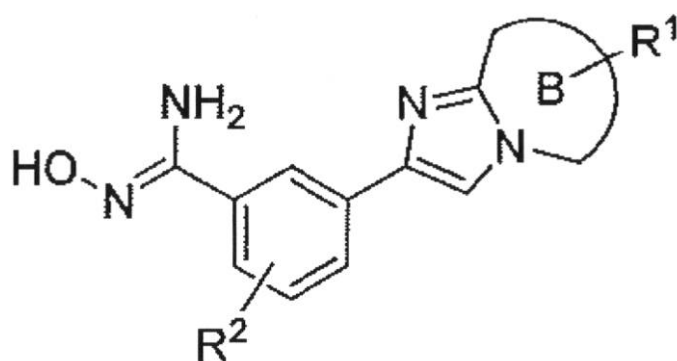
さらなる局面では、この発明は、前記の化合物 (それらの塩類および溶媒和化合物を含む) および/またはそれらの中間体を調製するための化学的プロセス (製造方法) を特色とする。

【0021】

1種の履行では、プロセスには、次の式の化合物

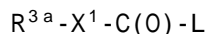
【0022】

【化5】



〔式中、Bは5-6員環のヘテロアリールであり、および R^1 および R^2 の各々は、無関係に、H、ハロ、 $NR^{c1}C(O)R^{a1}$ 、 OR^{b1} 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 C_{1-10} アルキル、または C_{1-10} ハロアルキルであり、そこで R^{a1} および R^{b1} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、および R^{c1} および R^{d1} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または R^{c1} および R^{d1} がそれらに付着するN原子と一緒に4-、5-、6-または7-員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものである。〕を、

次の式の化合物



〔式中、Lは脱離基であり、 X^1 は欠失したか、または $(CR^{a'}R^{b'})_m$ であり、そこでmは1、2、3、4、または5であり、および $R^{a'}$ および $R^{b'}$ の各々は、無関係に、Hまたは C_{1-10} アルキルであり、および R^{3a} はH、ハロ、 $OC(O)R^{a2}$ 、 $C(O)OR^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、 NO_2 、 OR^{b2} 、 $C(O)OR^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、または $NR^{c2}R^{d2}$ によって置換され、そこで R^{a2} および R^{b2} の各々は、無関係に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、そこで C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルは随意に、OH、 C_{1-6} アルコキシル、CN、 NO_2 、またはハロによって置換され、および R^{c2} および R^{d2} の各々は、無関係に、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、 C_{1-6} アルコキシル、OH、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換され、または R^{c2} および R^{d2} がそれらに付着するN原子と一緒に4-、5-、6-または7-員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものである。〕

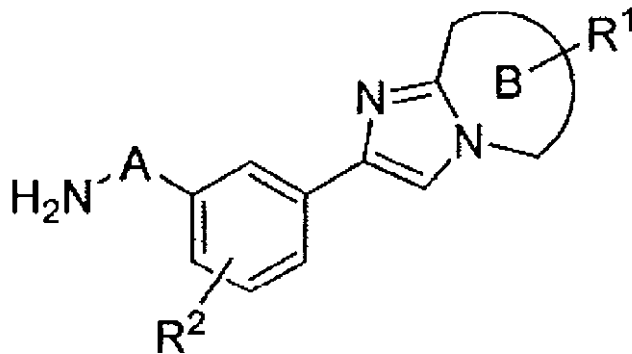
とカップリングすることが含まれる。

【0023】

別の履行において、プロセスには、次の式の化合物

【 0 0 2 4 】

【 化 6 】



10

〔式中、Aは、欠失したか、 $(CR'R'')_n$ でnが1、2、3、4、または5であるものであり、およびR'およびR''の各々は、無関係に、Hまたは C_{1-10} アルキルであり、B、R¹、およびR²は上記に規定するものである。〕

を、

次の化合物

$L-X^2-R^{3b}$

〔式中、Lは脱離基であり、X²は、欠失したか、SO、SO₂、またはCOであり、およびR^{3b}はNR^{c2}R^{d2}、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこで C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO₂、OR^{b2}、C(O)OR^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、またはNR^{c2}R^{d2}によって置換され、そこでR^{c2}およびR^{d2}は上記に規定するものである。〕とカップリングすることが含まれる。

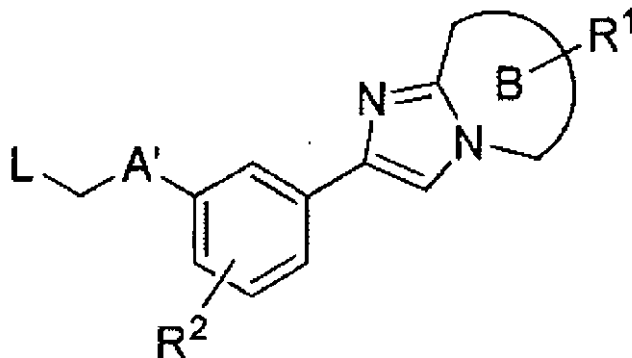
20

【 0 0 2 5 】

さらに別の履行において、プロセスには、次の式の化合物

【 0 0 2 6 】

【 化 7 】

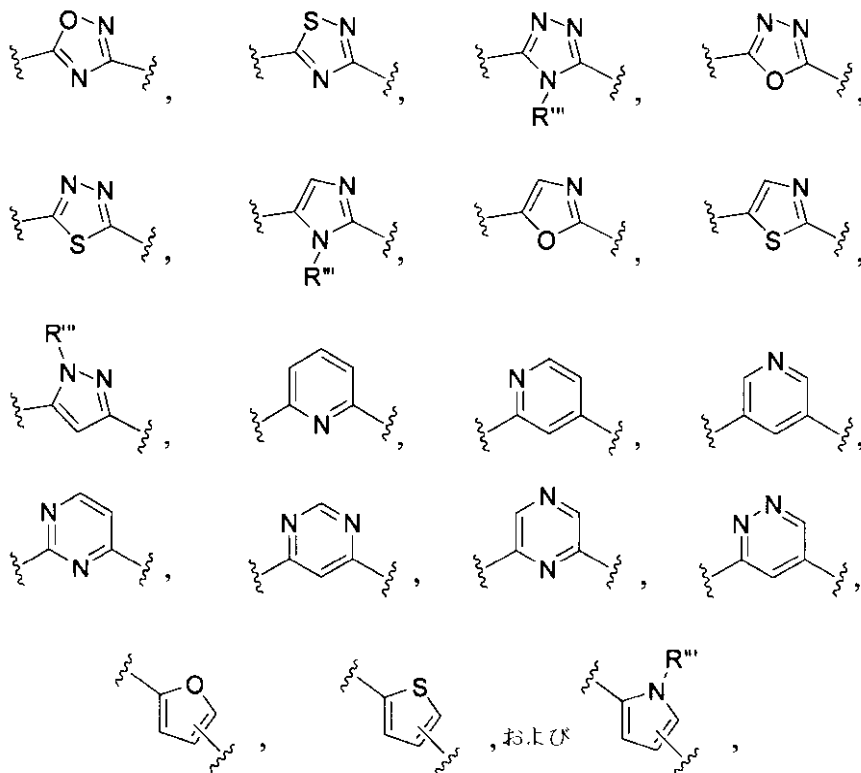


40

〔式中、Lは脱離基であり、A'は、次のものからなる群より選ばれるヘテロアリールであり、

【 0 0 2 7 】

【化 8】



10

20

そこでR'およびR''の各々は、無関係に、HまたはC₁₋₁₀アルキルであり、およびR'''はHまたはC₁₋₁₀アルキルであり、そこでC₁₋₁₀アルキルは随意に、ハロ、C(O)R^a、OR^b、SR^b、S(O)₂R^b、NR^cR^d、C(O)NR^cNR^dによって置換され、そこでR^aおよびR^bの各々は、無関係に、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、およびR^cおよびR^dの各々は、無関係に、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはR^cおよびR^dがそれらに付着するN原子と一緒に4-、5-、6-または7-員環のヘテロシクロアルキル基を形成するものであり、B、R¹、およびR²は上記に規定するものである。]

30

を、

次の式の化合物

H-R^{3c}

[式中、R^{3c}は、OC(O)R^{a2}、OR^{b2}、SR^{b2}、SO₂R^{b2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{a2}、NR^{c2}C(O)C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、そこでC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、アリール、ハロアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは随意に、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、CN、NO₂、OR^{b2}、C(O)OR^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、またはNR^{c2}R^{d2}によって置換され、そこでR^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、およびR^{d2}は上記に規定するものである。]

40

とカップリングすることが含まれる。

【0028】

上記の各カップリングの後、プロセスはまた、得られた式Iの化合物の薬学的に許容可能な塩または溶媒和化合物を形成することを含むことができる。

化合物の調製には、種々の化学的な基の保護および脱保護を含むことができる。保護および脱保護の必要性、および適した保護基の選定は、この技術において熟練した者（当業者）によって簡単に定めることができる。保護基の化学的性質はたとえば、Greene（グリ

50

ーン)らの、Protective Groups in Organic Synthesis (プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス)、第2版(2d) Wiley & Sons (ワイリー・アンド・サン社)、1991年において見出され、それをここで参照によって全体として組み込む。

【0029】

また、この発明の範囲内では、任意の上記の障害の処置において用いるための式Iのイミダゾール化合物の1種またはそれよりも多くのものを含む製薬上の組成物、ならびにこのものの使用およびイミダゾール化合物の1種またはそれよりも多くのものの、まさに述べた処置用の薬の製造のための使用がある。

【0030】

本発明の1種またはそれよりも多くの具体化の詳細を、以下の付随する説明において述べる。本発明の他の特長、目的、および利点は、その説明および請求の範囲から明らかである。

10

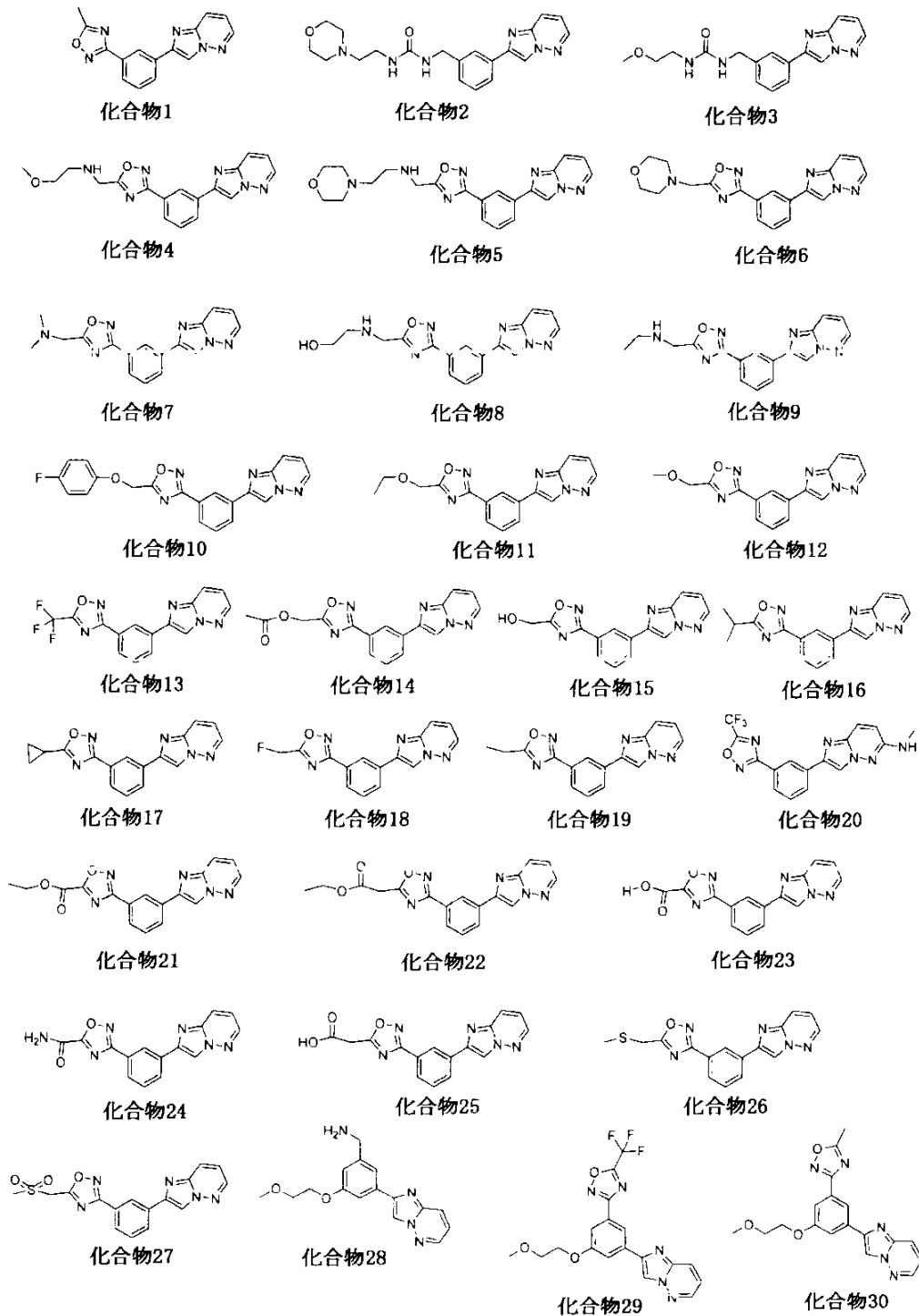
【発明を実施するための形態】

【0031】

本発明の模範的化合物、化合物1-106を以下に示す。

【0032】

【化 9】



【 0 0 3 3 】

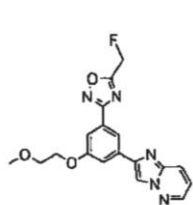
10

20

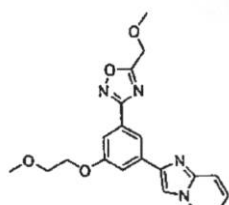
30

40

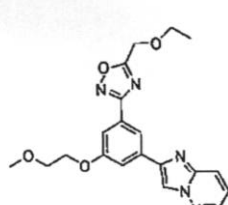
【化 1 0】



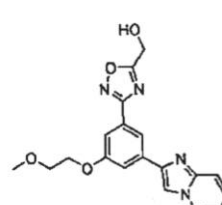
化合物31



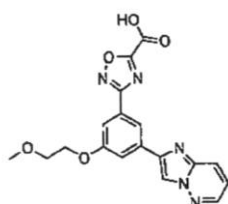
化合物32



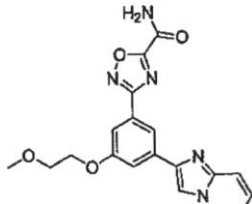
化合物33



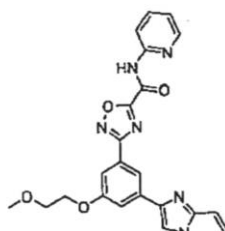
化合物34



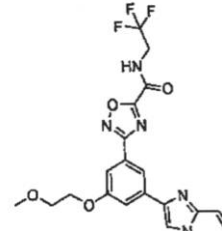
化合物35



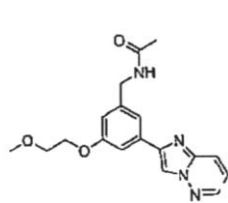
化合物36



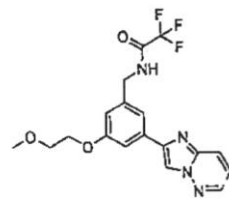
化合物37



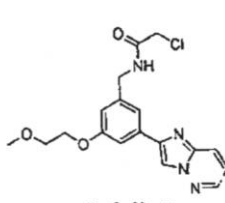
化合物38



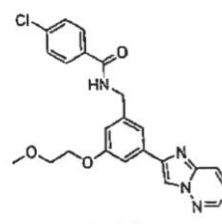
化合物39



化合物40



化合物41



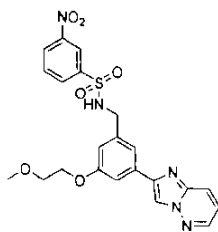
化合物42

【 0 0 3 4】

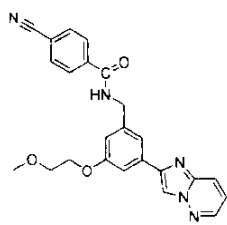
10

20

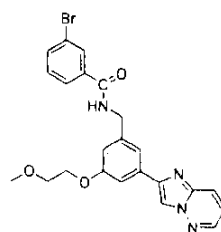
【化 1 1】



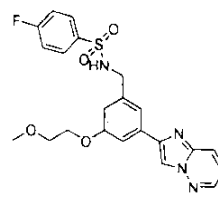
化合物43



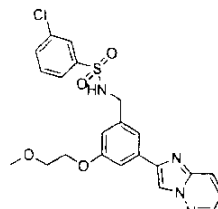
化合物44



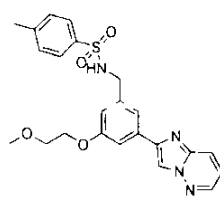
化合物45



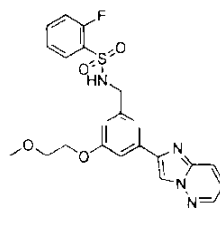
化合物46



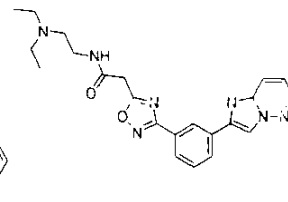
化合物47



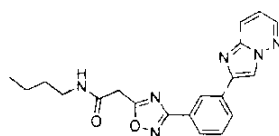
化合物48



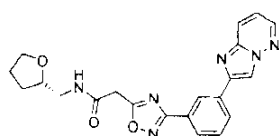
化合物49



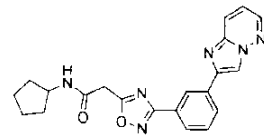
化合物50



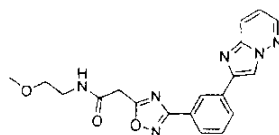
化合物51



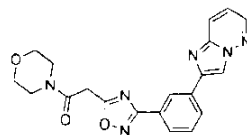
化合物52



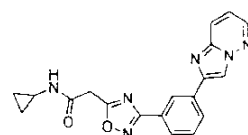
化合物53



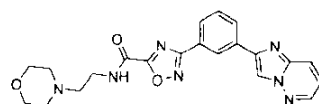
化合物54



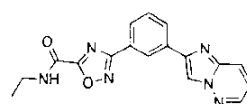
化合物55



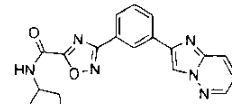
化合物56



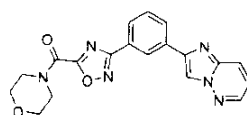
化合物57



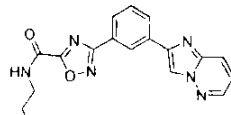
化合物58



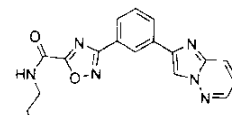
化合物59



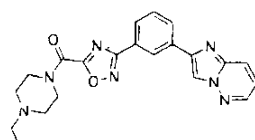
化合物60



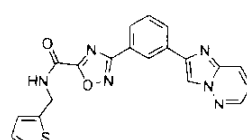
化合物61



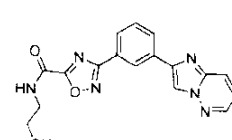
化合物62



化合物63



化合物64



化合物65

【 0 0 3 5 】

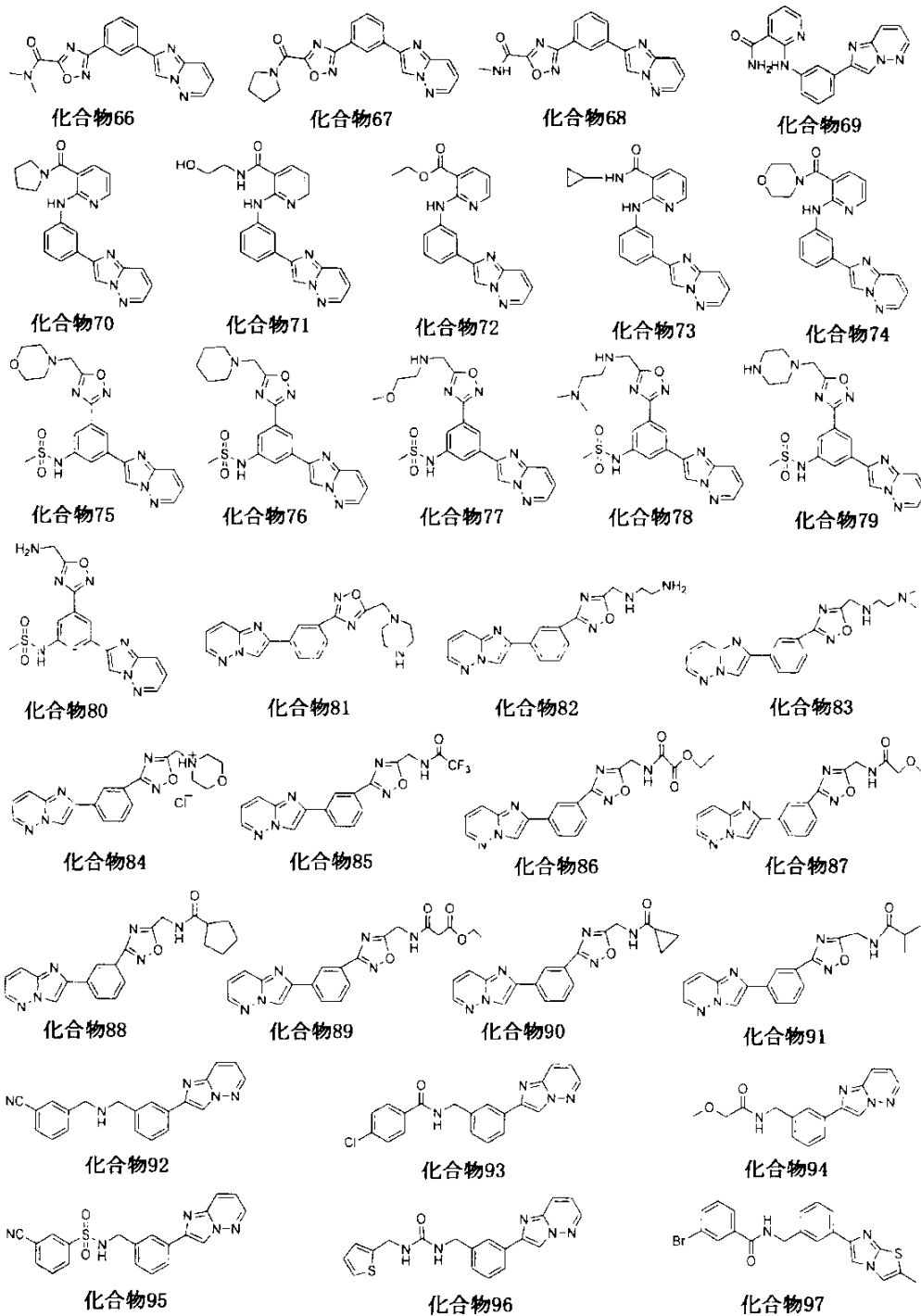
10

20

30

40

【化 1 2】



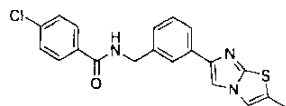
10

20

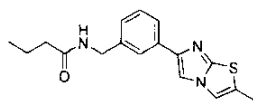
30

【 0 0 3 6 】

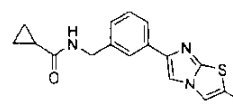
【化 1 3】



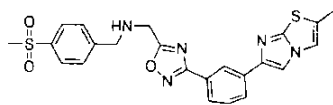
化合物98



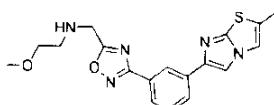
化合物99



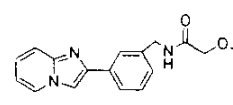
化合物100



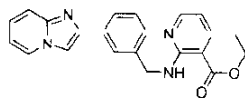
化合物101



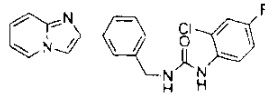
化合物102



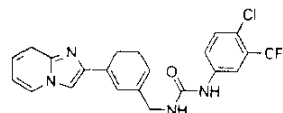
化合物103



化合物104



化合物105



化合物106

上述した化合物は、この技術でよく知られる方法によって調製することができる。以下の例1-106は、どのようにして化合物1-106が実際に調製されたかの詳細な説明を提供する。

【0037】

上述した化合物は、1種またはそれよりも多くの非芳香族二重結合、および1種またはそれよりも多くの不斉中心をもつ。それらはラセミ化合物、ラセミ混合物、単一の鏡像異性体、個々のジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、およびシス-またはトランス-またはE-またはZ-二重異性体形として発生することがありうる。本発明の化合物はまた、ケト-エノール互変異性体のような互変異性体形を含む。本発明の化合物はまた、中間体または最終的な化合物において現れる (occurring in) 原子のすべての同位元素を含むこともできる。同位元素は、同じ原子番号であるが、異なる質量数をもつそれらの原子を含む。たとえば、水素の同位元素は、トリチウム (三重水素) および重水素を含む。

【0038】

この発明の1種の局面は、たとえば、対象体においてサイトカイン (例は、TNF または IL-1) の生産を抑制することによって、サイトカインのレベルを下げる方法である。対象体は、任意の動物で、哺乳類を含め、好ましくは、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ (ラビット)、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ (カトル)、ヒツジ (シープ)、ウマ、または霊長類、および最も好ましくはヒトに言及する。この方法には、対象体に、上述した化合物の1種またはそれよりも多くのものの効果的な量を用いて施すことを含む。用語 “効果的な量” は、望ましい効果を授ける (confer) のに必要なとされる化合物の量である。この技術における熟練者によって認識されるように、効果的な量は、投与の経路、賦形剤の使用、および他の薬剤との共使用 (co-usage) の可能性に応じて (depending on) 変動してよい。

【0039】

上述した化合物は対象体においてサイトカインのレベルを下げるので、それらはサイトカインの過剰生産によって引き起こされる障害を処置するのに用いることができる。このようにして、また、本発明の範囲内には、サイトカインの過剰生産、すなわち、炎症性疾患、自己免疫疾患、ガン、糖尿病、アレルギーまたはアテローム性動脈硬化に関連した障害を処置する方法がある。自己免疫疾患には、制限されないが、関節リウマチ、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎を含む)、多発性硬化、乾癬、または敗血症性ショックが含まれる。この方法には、処置を必要としている対象体に、上述の化合物の1種の効果的な量を施すことが含まれる。

【0040】

用語 “処置し” または “処置” は、上述の障害の1種、障害の徴候、または障害になりやすい素因をもつ対象体への、その障害、その障害の徴候、または障害になりやすい素因

10

20

30

40

50

を治癒し、癒し、軽減し、解放し、変え、是正し、回復させ、改善し、または影響を及ぼす目的を伴った、化合物を含む組成物の適用または投与に言及する。

【0041】

この発明の処置の方法を実践するために、上述した化合物の1種またはそれよりも多くのものは、薬学的に許容可能なキャリアー（担体）と混合され、そして次いで吸入スプレー（噴霧）によって、または埋め込まれたリザーバー（貯蔵所）を介して、経口により、直腸性に、非経口的に施される。用語“非経口的”は、ここで用いるように、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内（intrasynovial）、胸骨内（intrasternal）、くも膜下腔内、病巣内、頭蓋内の注射または注入の技術を含む。

【0042】

経口投与のための組成物は、制限されないが、タブレット（錠剤）、カプセル、エマルジョン類および水性懸濁物、分散物および溶液が含まれる任意の経口的に許容可能な剤形でもあり得る。タブレットのための普通に用いられるキャリアーには、乳糖およびコーンスターチ（トウモロコシ澱粉）が含まれる。滑剤（Lubricating agents）で、ステアリン酸マグネシウムのようなものはまた、タブレットに典型的に加えられる。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤には、乳糖および乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁物またはエマルジョン類が経口投与されるとき、活性成分を懸濁するか、または乳化または懸濁化の薬剤と組み合わせられた油性（oily）相において溶解することができる。必要なら、一定の甘味料、香味料、または着色剤を加えることができる。

【0043】

無菌の（滅菌した）注入可能な組成物（例は、水性または油質の懸濁物）は、適した分散剤または湿潤剤〔たとえば、ツイーン（Tween）80のようなもの〕および懸濁化剤を用いるこの分野において既知の技術に従って調剤することができる。無菌の注入可能な調剤物はまた、毒性のない非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒において、たとえば、1,3-ブタンジオールにおける溶液として、無菌の注入可能な溶液または懸濁物であり得る。許容可能なビヒクル（媒介物）および溶媒中、採用することができるものはマンニトール、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の、不揮発性油は慣習的に、溶媒または懸濁化剤（例は、合成モノ-またはジ-グリセリド）として採用される。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体のような脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油のように、特にそれらのポリオキシエチル化されたバージョン（種類）において、自然な薬学的に許容可能なオイルであるので、注入物質の調剤において有用である。これらのオイル溶液または懸濁物はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（dispersant）、またはカルボキシメチルセルロースまたは類似した分散性薬剤（dispersing agent）を含有することができる。

【0044】

吸入組成物は、製薬上の調剤の分野でよく知られた技術に従って調製することができ、そして塩類における溶液として調製することができ、ベンジルアルコールまたは他の適した保存料、生物学的利用能を高めるための吸収プロモーター（促進剤）、フルオロカーボン類、および/またはこの技術において既知の他の可溶化剤または分散性薬剤が採用される。

【0045】

1種またはそれよりも多くの活性化合物は、直腸性に施されることができ、1種の例は坐剤であり、それは活性化合物が座剤基剤と共に含まれる。適した座剤基剤は、たとえば、天然または合成のトリグリセリド、またはパラフィン炭化水素である。別の例は、活性化合物および基剤を含むゼラチン直腸カプセルである。可能な基剤物質には、たとえば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、またはパラフィン炭化水素が含まれる。

【0046】

皮膚に適用する組成は、オイル、クリーム、ローション、軟膏などの形態において調剤することができる。組成物のための適したキャリアーには、植物性または鉱物性のオイル、白色ワセリン（白い軟質パラフィン）、分枝鎖脂肪またはオイル、動物性脂肪および高

10

20

30

40

50

分子量アルコール類（C12よりも大きい）が含まれる。好ましいキャリアーは活性原材料が溶解性であるものである。乳化剤、安定剤、保湿剤および酸化防止剤はまた、必要に応じ、色または香りを分け与える薬剤と同様に含めることができる。加えて、経皮的浸透エンハンサーは、これらの局所的調剤物において採用することができる。そのようなエンハンサーの例は、米国特許第3,989,816号および第4,444,762号明細書において見出すことができる。

【0047】

クリームは好ましくは、鉱油、自己乳化蜜ろうおよび水の混合物から調剤され、その混合物では、活性原材料は、アーモンド油のような、オイルの少量において溶かされ、混ぜられる。そのようなクリームの例は、約40部の水、約20部の蜜ろう、約40部の鉱油および約1部のアーモンド油が含有されるものである。

10

【0048】

軟膏は、アーモンド油のような植物油において活性原材料の溶液を、暖かい軟質パラフィンと混合し、そして混合物を冷やすことによって調剤することができる。そのような軟膏の例は、重さによって約30%のアーモンドおよび約70%の白い軟質パラフィンが含有されるものである。

【0049】

製薬上の組成物におけるキャリアーは、調剤物の活性原材料と適合性であるという意味において“許容可能”でなければならず（そして好ましくは、それを安定化させることが可能である）、そして処置される対象体に有害であってはならない。たとえば、安定化剤で、シクロデキストリン類のようなもの（それは、特定の、より一層可溶性の複合体を、その活性化化合物と共に形成する）は、活性化化合物の配送のために製薬上の賦形剤として利用することができる。他のキャリアーの例には、コロイド性の二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、およびD&C Yellow（ディー・アンド・シー・イエロー）# 10が含まれる。

20

【0050】

適したインビトロ（試験管内）アッセイは、サイトカイン（例は、TNF またはIL-1）のレベルの低下において上記化合物の任意のものの有効性を予め評価するのに用いることができる。予備的なスクリーニング（選別）において高い活性を論証する化合物はさらに、インビボ（生体内）アッセイによってスクリーニングすることができる（以下の例107）。たとえば、試験化合物を動物（例は、マウスモデル）に施し、そして次いでサイトカインのレベルを低くすることにおけるその効果を評定する。化合物はさらに、サイトカインの過剰生産によって媒介される障害を処置することでのそれらの有効性を確かめるために検査することができる。たとえば、化合物は、炎症性腸疾患をもつ動物（例は、マウスモデル）に施すことができ、そして次いでその治療上の効果を評定される。結果に基づいて、適切な薬用量範囲および投与経路を定めることもできる。

30

【0051】

以下の特定の例は、単に例証であり、そして決して少しも残りの本開示を制限的なものにするものでないと解釈される。さらなる詳細を伴わずに、当業者が、ここでの説明に基づいて、本発明を最も十分な範囲にまで利用することができると考えられる。ここに引用する出版物のすべては、参照によってそれらの全体をここに組み込む。

40

【実施例】

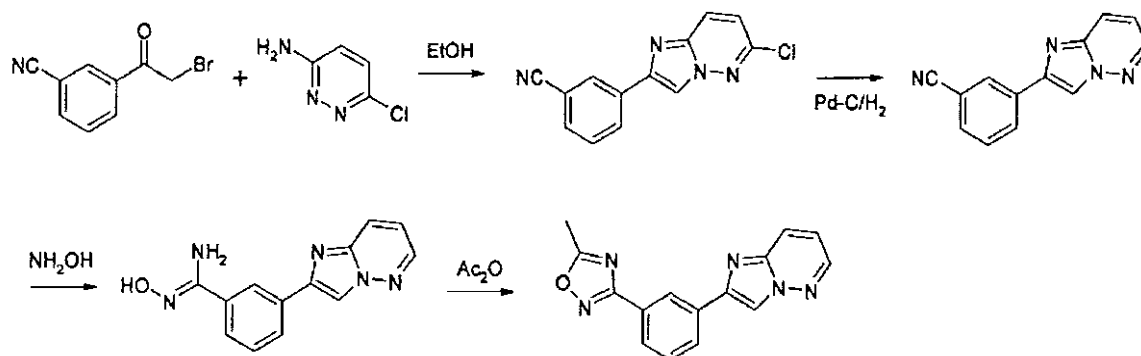
【0052】

例1

化合物1：2-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルフェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、以下に概説し、そして説明するように調製した。

【0053】

【化 1 4】



10

10mlのEtOHでの1mmol（ミリモル）の3-(2-プロモアセチルベンゾニトリルおよび1mmolの6-クロロピリダジン-3-アミンを、加熱して12時間還流し、次いで室温にまで冷却した。オレンジレッド（橙赤色）の沈殿物をろ過によって収集し、冷EtOHを用いて洗い、そして3-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルベンゾニトリル（125mg、50%）を与えるために空気乾燥した。

【 0 0 5 4】

2.5mgの10%のPd-Cを、THF/MeOHの25mlでの、3-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルベンゾニトリル（50mg、0.2mmol）の溶液に加えた。反応混合物を、水素下に4時間室温で活発に攪拌し、そして次いでPd-Cを除去した。ろ液を、黄白色の固体として3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルベンゾニトリルを与えるために、減圧して濃縮した。

20

【 0 0 5 5】

EtOH中の0.5mmolの3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルベンゾニトリル、1mmolのNH₂OH.HClおよび1mmolのEt₃Nの混合物を、4時間還流にて攪拌し、次いで冷やした。溶媒の過剰量を、粗生成物を利用可能にするために、減圧して除去した。無水酢酸（2mmol）を、粗生成物、THF（15ml）、およびDMAP〔cat.（触媒）〕の混合物溶液に室温で加え、そして次いで混合物を加熱して12時間還流した。混合物を減圧して濃縮し、そして粗生成物を、2-(3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルフェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを与えるためにシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【 0 0 5 6】

30

¹HのNMR（MeOD、400MHz）： 8.676～8.650（m、1H）、8.606（s、1H）、8.444～8.424（dd、J=6.0Hz、2.0Hz、1H）、8.150～8.113（m、1H）、8.041～7.988（m、2H）、7.631～7.580（t、J=6.0Hz、1H）、7.266～7.220（dd、J=6.0 Hz、2.0Hz、1H）；MS（m/e）：278.4（M+1）。

【 0 0 5 7】

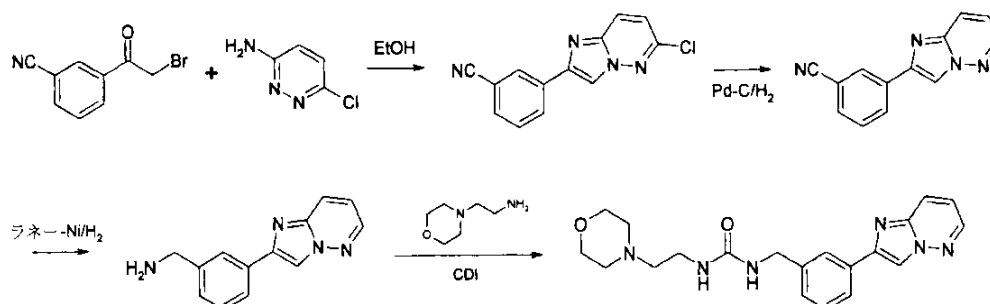
例2

化合物2：1-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルベンジル)-3-(2-モルホリノエチル)ウレアを、以下に概説し、説明するように調製した。

【 0 0 5 8】

【化 1 5】

40



ラネー-Ni（cat.）およびNH₃・H₂O（4～5滴）を、MeOH中の3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルベンゾニトリル（25mg）の溶液に加えた。混合物を、水素の下で1時間室温にて

50

活発に攪拌し、そして次いでラネー-Niを除去した。ろ液を、(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルフェニルメタンアミン)を与えるために、減圧して濃縮した。

【0059】

乾燥トルエン (Toluene) 中の0.2mmolの(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルフェニルメタンアミン)および1mmolの K_2CO_3 を、30 にて30分間攪拌し、CDI (0.2mmol) と共に加え、そして2時間攪拌を保った。次いで0.2mmolの2-モルホリノエタンアミンおよびDMAP (cat.) を加え、そして溶液を2時間60 にまで加熱した。反応物を減圧して濃縮し、そして残留物を1-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルベンジル)-3-(2-モルホリノエチルウレア)を与えるために、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0060】

1H のNMR (MeOD, 400MHz) : 8.526 (s, 1H)、8.430 ~ 8.409 (dd, $J=6.0$ Hz, 2.4Hz, 1H)、8.001 ~ 7.971 (d, $J=12$ Hz, 1H)、7.910 (s, 1H)、7.866 ~ 7.847 (d, $J=8$ Hz, 1H)、7.445 ~ 7.394 (t, $J=10$ Hz, 1H)、7.325 ~ 7.301 (d, $J=10.0$ Hz, 1H)、7.251 ~ 7.206 (dd, $J=12.0$ Hz, 5.6Hz, 1H)、3.733 ~ 3.666 (m, 4H)、3.336 ~ 3.268 (m, 4H)、2.615 ~ 2.543 (m, 6H) ; MS (m/e) : 381.4 (M+1)。

【0061】

例3

化合物3 : 1-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イルベンジル)-3-(2-メトキシエチルウレア)を、例2において説明したのと似た手法で調製した。

【0062】

1H のNMR (CD_3OD , 400MHz) : 8.533 (s, 1H)、8.429 ~ 8.411 (dd, $J=6.0$ Hz, 1.2Hz, 1H)、8.005 ~ 7.970 (dd, $J=12.4$ Hz, 2.0Hz, 1H)、7.897 (s, 1H)、7.874 ~ 7.850 (d, $J=10.4$ Hz, 1H)、7.444 ~ 7.394 (t, $J=9.6$ ~ 10.4 Hz, 1H)、7.321 ~ 7.298 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、7.251 ~ 7.206 (dd, $J=12.4$ Hz, 1.6Hz, 1H)、3.694 ~ 3.662 (m, 3H)、3.440 ~ 3.402 (t, $J=7.6$ Hz, 2H)、3.329 (s, 2H)、3.277 ~ 3.240 (t, $J=6.8$ ~ 8.0 Hz, 2H) ; MS (m/e) : 326.3 (M+1)。

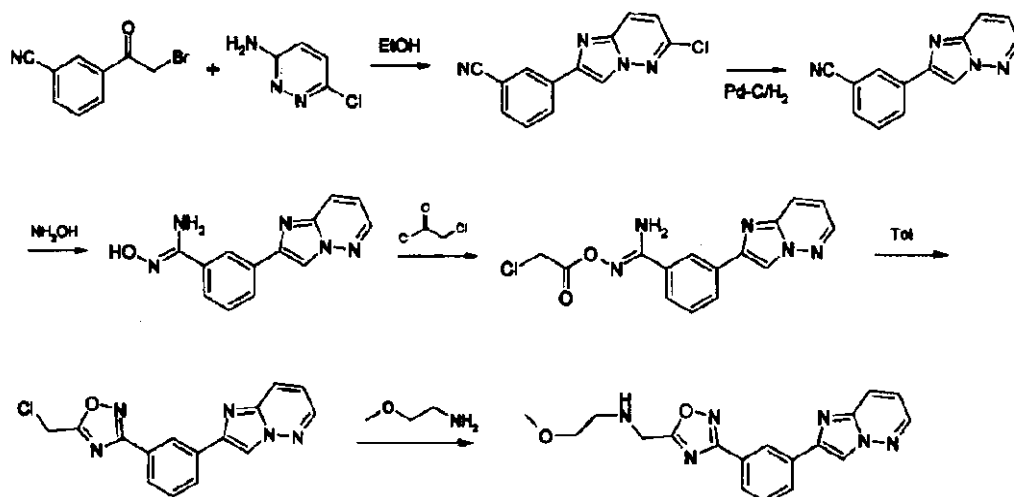
【0063】

例4

化合物4 : N-((3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-2-メトキシエタンアミンを、以下に概説し、説明するように調製した。

【0064】

【化16】



EtOH中の0.5mmolの3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンゾニトリル、1mmolの $NH_2OH \cdot HCl$ および1mmol Et_3N の混合物を、4時間還流にて攪拌し、次いで冷やした。溶媒の過剰量を、粗生成物を利用可能にするために、減圧して除去した。2-クロロアセチル

10

20

30

40

50

ロライド (2mmol) を、室温にてトルエン (15ml) 中の粗生成物の混合物溶液に加え、そして次いで混合物を加熱して5時間還流した。混合物を減圧して濃縮し、そして粗生成物を、2- (3- (5- (クロロメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを与えるために、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【 0 0 6 5 】

25mLのEtOH中の2- (3- (5- (クロロメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン (1.5mmol)、ヨウ化ナトリウム (Cat.) および2-メトキシエタンアミン (3mmol) の混合物を、2時間還流下に撹拌した。混合物を、減圧して濃縮し、そして粗生成物を、N- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) -2-メトキシエタンアミンを与えるために、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

10

【 0 0 6 6 】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz) : 8.667 (s, 1H)、8.386 (s, 1H)、8.326 ~ 8.306 (dd、 $J=6.0\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)、8.211 ~ 8.181 (dd、 $J=10.4\text{Hz}$ 、 1.6Hz 、1H)、8.109 ~ 8.080 (dd、 $J=10.4\text{Hz}$ 、 1.6Hz 、1H)、7.999 ~ 7.969 (d、 $J=12\text{Hz}$ 、1H)、7.619 ~ 7.566 (t、 $J=10.4\text{Hz}$ 、1H)、7.082 ~ 7.037 (dd、 $J=11.6\text{Hz}$ 、 6.0Hz 、1H)、4.188 (s, 2H)、3.577 ~ 3.544 (t、 $J=6\sim 7.2\text{Hz}$ 、2H)、3.378 (s, 3H)、2.967 ~ 2.935 (t、 $J=6.4\text{Hz}$ 、2H) ; MS (m/e) : 351.4 (M+1)。

【 0 0 6 7 】

20

例5

化合物5 : N- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) -2-モルホリノエタンアミンを、例4に説明するのに似た手法で調製した。

【 0 0 6 8 】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz) : 8.663 (s, 1H)、8.370 (s, 1H)、8.323 ~ 8.303 (dd、 $J=6.0\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)、8.177 ~ 8.146 (dd、 $J=6.4\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)、8.077 ~ 8.052 (dd、 $J=10.0\text{Hz}$ 、1H)、8.000 ~ 7.967 (d、 $J=13.2\text{Hz}$ 、1H)、7.612 ~ 7.560 (t、 $J=10.4\text{Hz}$ 、1H)、7.082 ~ 7.038 (dd、 $J=12.0\text{Hz}$ 、 6.0Hz 、1H)、4.188 (s, 2H)、3.811 ~ 3.781 (t、 $J=6.0\text{Hz}$ 、4H)、2.914 ~ 2.875 (t、 $J=7.2\text{Hz}$ 、2H)、2.662 ~ 2.536 (m, 6H) ; MS (m/e) : 406.4 (M+1)。

30

【 0 0 6 9 】

例6

化合物6 : 2- (3- (5- (モルホリノメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、例4で説明したのに似た手法で調製した。

【 0 0 7 0 】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz) : 8.670 (s, 1H)、8.383 (s, 1H)、8.326 ~ 8.307 (dd、 $J=6.0\text{Hz}$ 、 1.6Hz 、1H)、8.209 ~ 8.180 (dd、 $J=10.4\text{Hz}$ 、 1.2Hz 、1H)、8.114 ~ 8.084 (dd、 $J=8.8\text{Hz}$ 、 1.6Hz 、1H)、7.997 ~ 7.962 (dd、 $J=12.0\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)、7.620 ~ 7.568 (t、 $J=10\sim 10.8\text{Hz}$ 、1H)、7.085 ~ 7.040 (dd、 $J=12.0\text{Hz}$ 、 6.0Hz 、1H)、3.948 (s, 2H)、3.803 ~ 3.772 (m, 4H)、2.704 ~ 2.674 (m, 4H) ; MS (m/e) : 363.4 (M+1)。

40

【 0 0 7 1 】

例7

化合物7 : (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) -N,N-ジメチルメタンアミンを、例4に説明したのと似た手法で調製した。

【 0 0 7 2 】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz) : 8.682 ~ 8.671 (t、 $J=2.0\text{Hz}$ 、1H)、8.382 (s, 1H)、8.318 ~ 8.297 (dd、 $J=6.0\text{Hz}$ 、 2.4Hz 、1H)、8.210 ~ 8.176 (dd、 $J=14.0\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)、8.125 ~ 8.094 (dd、 $J=8.8\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)、7.990 ~ 7.955 (dd、 $J=12.0\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)

50

、7.614～7.563 (t、J=10～12.0Hz、1H)、7.073～7.029 (dd、J=12.0Hz、6.0Hz、1H)、3.895 (s、2H)、2.451 (s、6H) ; MS (m/e) : 321.3 (M+1)。

【 0 0 7 3 】

例8

化合物8 : 2- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチルアミノ) エタノールを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 0 7 4 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.656 (s、1H)、8.376 (s、1H)、8.318～8.298 (dd、J=10.0Hz、2.0Hz、1H)、8.190～8.164 (d、J=10.4Hz、1H)、8.083～8.057 (d、J=10.4Hz、1H)、7.993～7.960 (d、J=12.0Hz、1H)、7.613～7.561 (t、J=10.4Hz、1H)、7.078～7.032 (dd、J=12.0Hz、6.0Hz、1H)、4.184 (s、2H)、3.751～3.718 (t、J=6.0Hz、2H)、2.968～2.934 (t、J=6.4～7.8Hz、2H) ; MS (m/e) : 337.3 (M+1)。

【 0 0 7 5 】

例9

化合物9 : N- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) エタンアミンを、例4で説明するのに似た手法で調製した。

【 0 0 7 6 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.669～8.659 (t、J=2.0Hz、1H)、8.382 (s、1H)、8.321～8.301 (dd、J=6.0Hz、2.0Hz、1H)、8.202～8.176 (d、J=10.4Hz、1H)、8.101～8.075 (d、J=10.4Hz、1H)、7.996～7.965 (d、J=12.0Hz、1H)、7.615～7.567 (t、J=9.6Hz、1H)、7.080～7.033 (dd、J=12.8Hz、6.0Hz、1H)、4.152 (s、2H)、2.834～2.762 (q、J=9.6Hz、2H)、1.213～1.166 (t、J=9.6Hz、3H) ; MS (m/e) : 321.3 (M+1)。

【 0 0 7 7 】

例10

化合物10 : 2- (3- (5- ((4-フルオロフェノキシ) メチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 0 7 8 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.660 (s、1H)、8.378 (s、1H)、8.330～8.315 (d、J=6.0Hz、1H)、8.211～8.182 (d、J=10.4Hz、1H)、8.106～8.079 (d、J=9.2Hz、1H)、7.996～7.963 (d、J=11.2Hz、1H)、7.625～7.569 (t、J=11.2Hz、1H)、7.088～6.764 (m、5H)、5.340 (s、2H) ; MS (m/e) : 388.3 (M+1)。

【 0 0 7 9 】

例11

化合物11 : 2- (3- (5- (エトキシメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 0 8 0 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.675 (s、1H)、8.381 (s、1H)、8.339～8.305 (m、1H)、8.216～8.180 (dd、J=10.4Hz、2.4Hz、1H)、8.117～8.088 (dd、J=9.2Hz、8.0Hz、1H)、8.000～7.971 (d、J=11.6Hz、1H)、7.619～7.568 (t、J=10.4Hz、1H)、7.082～7.038 (dd、J=12Hz、5.6Hz、1H)、4.819 (s、2H)、3.776～3.707 (q、J=8.8Hz、2H)、1.343～1.278 (t、J=9.2Hz、3H) ; MS (m/e) : 322.3 (M+1)。

【 0 0 8 1 】

例12

化合物12 : 2- (3- (5- (メトキシメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 0 8 2 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.673 (s、1H)、8.378 (s、1H)、8.317～8.298 (dd

10

20

30

40

50

、J=5.6Hz、2.0Hz、1H)、8.210~8.183(d、J=10.8Hz、1H)、8.113~8.088(d、J=10.0Hz、1H)、7.988~7.958(d、J=12.0Hz、1H)、7.618~7.566(t、J=10.4Hz、1H)、7.074~7.030(dd、J=12.0Hz、5.6Hz、1H)、4.778(s、2H)、3.579(s、3H)；MS(m/e)：308.4(M+1)。

【0083】

例13

化合物13 2-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【0084】

¹HのNMR(CDCl₃、400MHz)：8.712(s、1H)、8.386(s、1H)、8.332~8.313(dd、J=6.0Hz、2.0Hz、1H)、8.237~8.207(dd、J=10.4Hz、1.6Hz、1H)、8.127~8.098(d、J=10.0Hz、1.6Hz、1H)、8.007~7.977(d、J=12.0Hz、1H)、7.653~7.603(t、J=10.0Hz、1H)、7.095~7.050(dd、J=12.0Hz、6.0Hz、1H)；MS(m/e)：332.2(M+1)。

【0085】

例14

化合物14：(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチルアセテートを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【0086】

¹HのNMR(CDCl₃、400MHz)：8.663(s、1H)、8.381(s、1H)、8.327~8.307(dd、J=6.0Hz、2.0Hz、1H)、8.214~8.184(dd、J=12.0Hz、2.4Hz、1H)、8.096~8.065(d、J=10.4Hz、2.0Hz、1H)、7.999~7.968(d、J=12.4Hz、1H)、7.624~7.571(t、J=10.4Hz、1H)、7.087~7.040(dd、J=12.8Hz、6.0Hz、1H)、5.388(s、2H)、2.241(s、3H)；MS(m/e)：336.3(M+1)。

【0087】

例15

化合物15：2-(3-(5-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【0088】

¹HのNMR(CDCl₃、400MHz)：8.647(s、1H)、8.385(s、1H)、8.313(s、1H)、8.207~8.166(m、1H)、8.094~8.068(d、J=10.4Hz、1H)、7.998~7.966(d、J=12.8Hz、1H)、7.652~7.564(m、1H)、7.112~7.066(m、1H)、3.339~3.292(m、1H)、1.496~1.473(d、J=7.2Hz、6H)；MS(m/e)：306.3(M+1)。

【0089】

例16

化合物16：(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メタノールを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【0090】

¹HのNMR(DMSO-d₆、400MHz)：8.979(s、1H)、8.735(s、1H)、8.522~8.507(d、J=6.0Hz、2.0Hz、1H)、8.251~8.229(d、J=8.8Hz、1H)、8.174~8.140(d、J=12.4Hz、1H)、7.996~7.969(d、J=12.0Hz、1H)、7.677~7.623(t、J=10.8Hz、1H)、7.274~7.229(dd、J=12.0Hz、6.0Hz、1H)、5.733(s、2H)；MS(m/e)：294.2(M+1)。

【0091】

例17

化合物17：2-(3-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【0092】

¹HのNMR(CDCl₃、400MHz)：8.611~8.602(t、J=2.0Hz、1H)、8.374(s、1H)、8.318~8.297(dd、J=6.0Hz、2.4Hz、1H)、8.185~8.149(dt、J=10.0Hz、2.0Hz、1H)、8.058~8.024(dt、J=10.0Hz、2.0Hz、1H)、7.994~7.958(dd、J=12.0Hz、2.0Hz、1H)、7.595~7.543(t、J=10.4Hz、1H)、7.075~7.029(dd、J=12.4Hz、2.0Hz、1H)、3.30

10

20

30

40

50

8 ~ 3.253 (m, 1H)、1.376 ~ 1.229 (m, 4H) ; MS (m/e) : 304.3 (M+1)。

【 0 0 9 3 】

例18

化合物18 : 2- (3- (5- (フルオロメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 0 9 4 】

^1H のNMR (CDCl_3 、400MHz) : 8.684 (s、1H)、8.382 (s、1H)、8.327 ~ 8.312 (dd、 $J=10.0\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)、8.222 ~ 8.193 (dd、 $J=10.0\text{Hz}$ 、 2.0Hz 、1H)、8.111 ~ 8.084 (d、 $J=10.4\text{Hz}$ 、1H)、7.999 ~ 7.958 (m、1H)、7.635 ~ 7.582 (t、 $J=10.4\text{Hz}$ 、1H)、7.249 ~ 7.192 (dd、 $J=10.0\text{Hz}$ 、 6.0Hz 、1H)、5.729 ~ 5.717 (d、 $J=4.8\text{Hz}$ 、1H)、5.573 ~ 5.562 (d、 $J=4.4\text{Hz}$ 、1H) ; MS (m/e) : 296.2 (M+1)。

10

【 0 0 9 5 】

例19

化合物19 : 2- (3- (5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 0 9 6 】

^1H のNMR (CDCl_3 、400MHz) : 8.613 (s、1H)、8.438 ~ 8.424 (d、 $J=6.4\text{Hz}$ 、1H)、8.397 (s、1H)、8.314 ~ 8.287 (d、 $J=10.8\text{Hz}$ 、1H)、8.241 ~ 8.213 (d、 $J=11.2\text{Hz}$ 、1H)、8.132 ~ 8.106 (d、 $J=10.4\text{Hz}$ 、1H)、7.659 ~ 7.606 (t、 $J=10.8\text{Hz}$ 、1H)、7.249 ~ 7.165 (m、1H)、3.044 ~ 2.969 (q、 $J=10.0\text{Hz}$ 、1H)、1.504 ~ 1.463 (t、 $J=10.0\text{Hz}$ 、3H) ; MS (m/e) : 292.3 (M+1)。

20

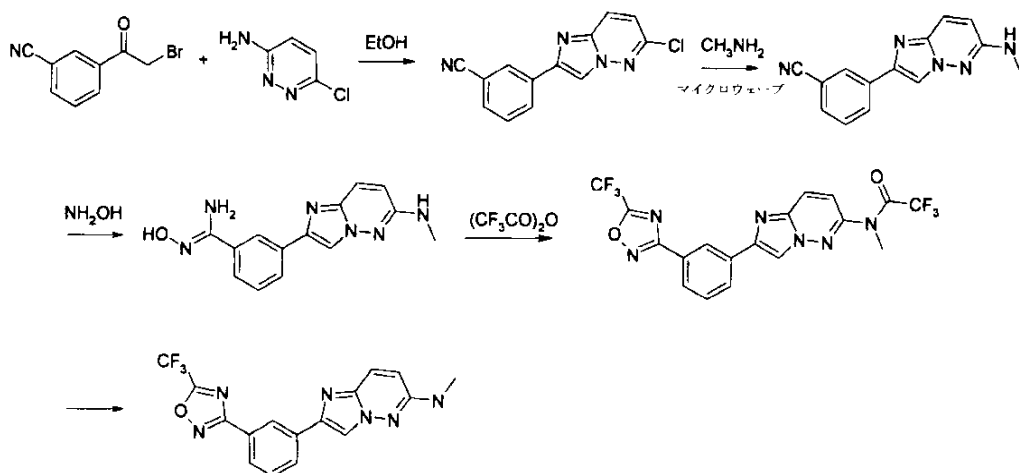
【 0 0 9 7 】

例20

化合物20 : N-メチル-2- (3- (5- (トリフルオロメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-6-アミンを、以下に概説し、説明するように調製した。

【 0 0 9 8 】

【 化 1 7 】



30

3- (6-クロロイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) ベンゾニトリル (0.25mmol) および10mLのメチルアミンメタノール溶液の混合物を、マイクロウェーブシンセサイザー (合成装置) において125 にて30分間加熱した。精製の後3- (6- (メチルアミノ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) ベンゾニトリルを提供する。

【 0 0 9 9 】

EtOH中の0.2mmolの3- (6- (メチルアミノ) イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) ベンゾニトリル、0.8mmolの $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ および1mmolの Et_3N の混合物を、4時間還流にて攪拌し、次いで冷やした。溶媒の過剰量を、粗生成物を利用可能にするために、減圧して除去した。トリフルオロ酢酸無水物 (2mmol) を、粗生成物、THF (15ml)、およびDMAP (Cat.)

50

の混合物溶液に室温にて加え、そして次いで混合物を加熱して12時間還流した。混合物を減圧して濃縮し、そして粗生成物を2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-N-(2-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)アセトアミドを与えるために、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0100】

20mLのメタノール-水(4:1)中の2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-N-(2-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)アセトアミド(0.15mmol)および K_2CO_3 (0.3mmol)の混合物を、1時間60 にて加熱した。混合物を減圧して濃縮し、そして粗生成物をN-メチル-2-(3-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミンを与えるために、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。

10

【0101】

1H のNMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 8.636~8.626(t, J=2.0Hz, 1H)、8.513(s, 1H)、8.166~8.130(dt, J=10.4Hz, 2.0Hz, 1H)、7.947~7.916(dd, J=10.4Hz, 2.0Hz, 1H)、7.714~7.682(d, J=12.8Hz, 1H)、7.652~7.600(t, J=10.4Hz, 1H)、6.707~6.674(d, J=10.0Hz, 1H)、7.095~7.050(dd, J=13.2Hz, 1H)、3.350(s, 3H); MS(m/e): 360.92(M+1)。

【0102】

20

例21

化合物21: エチル3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシラートを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【0103】

1H のNMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 9.013(s, 1H)、8.765(s, 1H)、8.522~8.511(d, J=4.4Hz, 1H)、8.287~8.267(d, J=8.0Hz, 1H)、8.173~8.151(d, J=8.8Hz, 1H)、8.034~8.015(d, J=7.6Hz, 1H)、7.702~7.662(t, J=8.0Hz, 1H)、7.273~7.239(dd, J=9.2Hz, 4.4Hz, 1H)、4.492~4.438(q, J=6.4Hz, 2H)、1.394~1.359(t, J=6.8Hz, 3H); MS(m/e): 336.0(M+1)。

【0104】

30

例22

化合物22: エチル2-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アセタートを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【0105】

1H のNMR(DMSO- d_6 , 400MHz): 9.007(s, 1H)、8.743~8.736(t, J=1.6Hz, 1H)、8.538~8.522(dd, J=4.8Hz, 1.6Hz, 1H)、8.277~8.254(dd, J=7.6Hz, 1.6Hz, 1H)、8.187~8.162(dd, J=9.6Hz, 0.8Hz, 1H)、8.004~7.981(dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H)、7.693~7.655(t, J=7.6Hz, 1H)、7.288~7.253(dd, J=9.6Hz, 4.8Hz, 1H)、4.408(s, 2H)、4.218~4.165(q, J=7.2Hz, 2H)、1.146~1.210(t, J=7.2Hz, 3H); MS(m/e): 350.0(M+1)。

40

【0106】

例23

化合物23: 3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸を、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【0107】

1H のNMR($CDCl_3$, 400MHz): 8.991(s, 1H)、8.525~8.515(d, J=4.0Hz, 1H)、8.452(s, 1H)、8.378~8.359(d, J=7.6Hz, 1H)、8.154~8.131(d, J=9.2Hz, 1H)、8.808~7.788(d, J=8.0Hz, 1H)、7.689~7.650(t, J=8.0Hz, 1H)、7.273~7.239(dd, J=8.8Hz, 4.0Hz, 1H); MS(m/e): 307.8(M+1)。

【0108】

50

例24

化合物24 3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【0 1 0 9】

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 8.985 (s、1H)、8.775 (s、1H)、8.524~8.514 (d、 $J=4.0\text{Hz}$ 、1H)、8.275~8.256 (d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、1H)、8.161~8.139 (d、 $J=8.8\text{Hz}$ 、1H)、8.026~8.006 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.701~7.661 (t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.273~7.240 (dd、 $J=8.8\text{Hz}$ 、4.0Hz、1H) ; MS (m/e) : 307.0 (M+1)。

【0 1 1 0】

例25

化合物25 : 2-(3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)酢酸を、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【0 1 1 1】

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 9.003 (s、1H)、8.739 (s、1H)、8.535~8.520 (d、 $J=4.4\text{Hz}$ 、1.6Hz、1H)、8.269~8.249 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、8.186~8.163 (dd、 $J=9.2\text{Hz}$ 、1H)、7.999~7.980 (d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、1H)、7.688~7.649 (t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.284~7.251 (dd、 $J=8.8\text{Hz}$ 、4.4Hz、1H)、4.277 (s、2H) ; MS (m/e) : 321.8 (M+1)。

【0 1 1 2】

例26

化合物26 : 2-(3-(5-(メチルチオメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【0 1 1 3】

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 8.881 (s、1H)、8.728 (s、1H)、8.484~8.469 (d、 $J=4.4\text{Hz}$ 、1.6Hz、1H)、8.228~8.221 (m、1H)、8.128~8.105 (d、 $J=9.2\text{Hz}$ 、1H)、7.999~7.980 (d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、1H)、7.646~7.607 (t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.245~7.211 (dd、 $J=9.2\text{Hz}$ 、4.4Hz、1H)、4.112 (s、2H) ; MS (m/e) : 323.8 (M+1)。

【0 1 1 4】

例27

化合物27 : 2-(3-(5-(メチルスルホニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【0 1 1 5】

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 8.776 (s、1H)、8.522 (s、1H)、8.302~8.286 (d、 $J=4.8\text{Hz}$ 、1.6Hz、1H)、8.051~8.031 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.962~7.936 (d、 $J=8.8\text{Hz}$ 、1H)、7.789~7.770 (d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、1H)、7.470~7.431 (t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.050~7.016 (dd、 $J=9.2\text{Hz}$ 、4.4Hz、1H)、4.112 (s、2H) ; MS (m/e) : 355.9 (M+1)。

【0 1 1 6】

例28

化合物28 : (3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)メタンアミンを、以下に概説し、説明するように調製した。

【0 1 1 7】

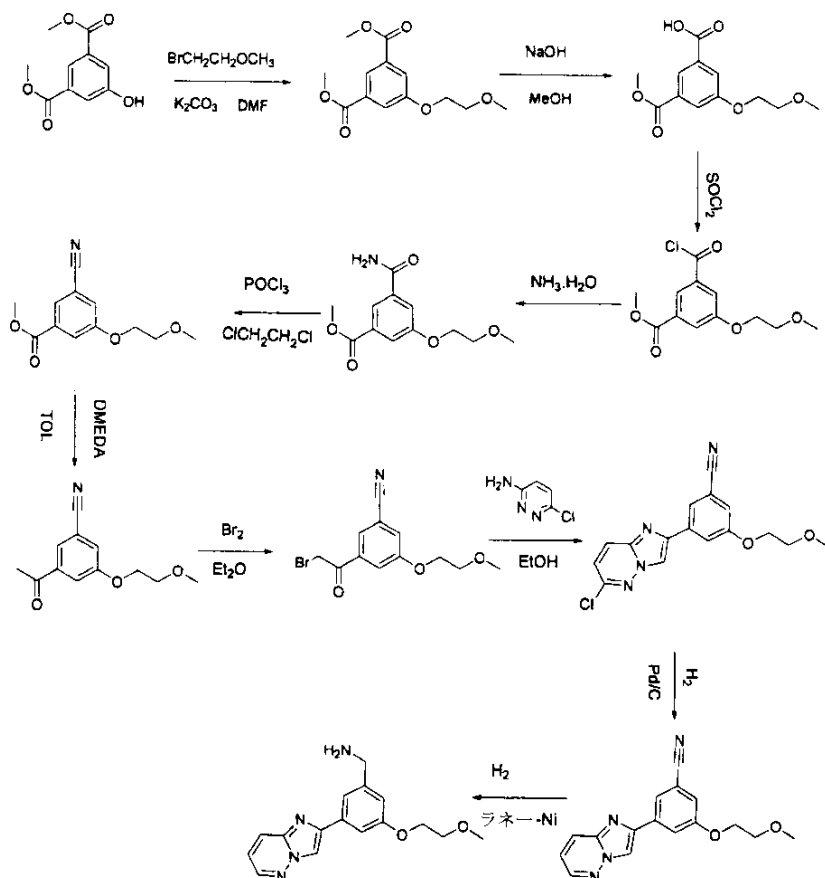
10

20

30

40

【化 18】



10

20

DMF (10mL) 中の1-ブromo-2-メトキシエタン (5.8mmol)、ジメチル5-ヒドロキシイソフタレート (5 mL)、 K_2CO_3 (6mmol) を、60 で12時間攪拌し、そして溶液を水中に注ぎ、そして水性相をEtOAcで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、そしてジメチル5-(2-メトキシエトキシ)イソフタレート (93.7%) を与えるために濃縮した。

【0118】

30

NaOH (45mmol) を、50mlのEtOHにおけるジメチル5-(2-メトキシエトキシ)イソフタレート (30mmol) の溶液に加え、40 にて4時間攪拌した。溶媒の過剰量を減圧して除去し、そして残留物を1NのHCl (水溶液) で処理し、そしてEtOAcで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、そして3-(メトキシカルボニル)-5-(2-メトキシエトキシ)安息香酸 (87.3%) を利用可能にするために、濃縮した。

【0119】

20mLの $SOCl_2$ 中の3-(メトキシカルボニル)-5-(2-メトキシエトキシ)安息香酸 (30mmol) を、4時間還流にて攪拌した。 $SOCl_2$ の過剰量を減圧して除去し、そして残留物をTHFにおいて溶かした。アンモニア水溶液を加え、そして混合物を2時間室温にて攪拌した。溶液を水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、そしてメチル3-カルバモイル-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾアート (69.8%) を提供するために濃縮した。

40

【0120】

$POCl_3$ (20mmol) を、35 mlの1,2-ジクロロエタン中のメチル3-カルバモイル-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾアート (15mmol) の溶液に加え、そして還流にて5時間攪拌した。次いで、溶液を室温にまで冷やし、氷水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。複合有機相を乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、そしてメチル3-シアノ-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾアート (90.5%) を産生するために濃縮した。

【0121】

ヘキサン中の $AlMe_3$ の溶液 (19mmol) を、 N_2 下に0 にて緩徐に、60mlの乾燥トルエン中

50

のDMEDA (24mmol) の溶液に滴下した。溶液を次いで、別の1時間室温にて攪拌し続け、そしてメチル3-シアノ-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾアート(17.3mmol)を添加し、そして還流にて8時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。複合有機相を乾燥して(MgSO₄)、ろ過し、そして3-アセチル-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル(58.6%)を与えるために濃縮した。

【0122】

Br₂ (31.5mmol) を0 にて、150mlのエーテル中の3-アセチル-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル(30mmol)の溶液中に滴下し、次いで5時間室温にて攪拌した。溶液を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、そして3-(2-プロモアセチル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル(94.2%)を利用可能にするために濃縮した。

10

【0123】

100mlのEtOH中の3-(2-プロモアセチル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル(15.3mmol)および6-クロロピリダジン-3-アミン(18mmol)を、5時間還流にて攪拌し、次いで冷やし、ろ過した。ろ過ケーキは、3-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル(85.7%)であった。

【0124】

100mlのMeOH中の3-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル(10mmol)を、Pd/C(1mmol)に加え、そして室温にて4時間攪拌した。Pd-Cを除去し、そしてろ液を、3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル(98.9%)を提供するために濃縮した。

20

【0125】

40mlのMeOHおよび30mlのTHF中の3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾニトリル(6mmol)を、ラネー-Ni(0.6mmol)および1mlのアンモニア水和物溶液に添加し、そして室温にて4時間攪拌した。ラネー-Niを除去し、そしてろ液を、(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)メタンアミン(70.2%)を与えるために濃縮した。

【0126】

¹HのNMR(CDCl₃, 400MHz): 3.441(s, 3H)、3.792(t, J=4.2Hz, 2H)、4.092(s, 2H)、4.241(t, J=4.2Hz, 2H)、7.034(s, 1H)、7.243(m, 1H)、7.601(s, 2H)、7.993(d, 1H)、8.438(m, 1H)、8.581(s, 1H); MS(m/e): 299.7(M+1)。

30

【0127】

例29

化合物29: 2-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0128】

¹HのNMR(DMSO-d₆, 400MHz): 3.358(s, 3H)、3.756(t, J=4.4Hz, 2H)、4.302(t, J=4.4Hz, 2H)、7.256(m, 1H)、7.567(m, 1H)、7.954(m, 1H)、8.200(m, 1H)、8.397(s, 1H)、8.567(s, 1H)、9.103(s, 1H); MS(m/e): 406.2(M+1)。

40

【0129】

例30

化合物30: 2-(3-(2-メトキシエトキシ)-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0130】

¹HのNMR(DMSO-d₆, 400MHz): 2.7532(s, 3H)、3.397(s, 3H)、3.793(t, J=4.4Hz, 2H)、4.283(t, J=4.4Hz, 2H)、7.245(m, 1H)、7.489(s, 1H)、7.803(s, 1H)、8.183(m, 1H)、8.384(s, 1H)、8.653(m, 1H)、9.019(s, 1H); MS(m/e): 352.2(M+1)。

【0131】

50

例31

化合物31：2-（3-（5-（フルオロメチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-5-（2-メトキシエトキシ）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0132】

^1H のNMR（DMSO- d_6 、400MHz）： 3.489（s、3H）、3.822（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.305（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.771（s、2H）、7.055（m、1H）、7.667（m、1H）、7.807（m、1H）、7.988（m、1H）、8.308（m、1H）、8.323（m、1H）、8.359（s、1H）；MS（m/e）：370.9（M+1）。

【0133】

10

例32

化合物32：2-（3-（2-メトキシエトキシ）-5-（5-（メトキシメチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0134】

^1H のNMR（DMSO- d_6 、400MHz）： 3.330（s、3H）、3.487（s、3H）、3.714（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.270（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.900（s、2H）、7.260（dd、 $J_1=3.6\text{Hz}$ 、 $J_2=8.8\text{Hz}$ 、1H）、7.471（s、1H）、7.834（s、1H）、8.155（d、 $J=8.8\text{Hz}$ 、1H）、8.349（s、1H）、8.515（d、 $J=3.6\text{Hz}$ 、1H）、9.040（s、1H）；MS（m/e）：382.2（M+1）。

【0135】

20

例33

化合物33：2-（3-（5-（エトキシメチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-5-（2-メトキシエトキシ）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0136】

^1H のNMR（DMSO- d_6 、400MHz）： 1.189（s、3H）、3.340（s、3H）、3.364（m、2H）、3.716（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.271（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.881（s、2H）、7.269（dd、 $J_1=3.6\text{Hz}$ 、 $J_2=8.8\text{Hz}$ 、1H）、7.488（s、1H）、7.845（s、1H）、8.165（d、 $J=8.8\text{Hz}$ 、1H）、8.354（s、1H）、8.525（d、 $J=3.6\text{Hz}$ 、1H）、9.034（s、1H）；MS（m/e）：396.4（M+1）。

30

【0137】

例34

化合物34：（3-（3-（イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル）-5-（2-メトキシエトキシ）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）メタノールを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0138】

^1H のNMR（DMSO- d_6 、400MHz）： 3.329（s、3H）、3.713（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.259（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.815（s、2H）、7.251（dd、 $J_1=3.6\text{Hz}$ 、 $J_2=8.8\text{Hz}$ 、1H）、7.469（s、1H）、7.829（s、1H）、8.150（d、 $J=8.8\text{Hz}$ 、1H）、8.347（s、1H）、8.513（d、 $J=3.6\text{Hz}$ 、1H）、9.027（s、1H）；MS（m/e）：368.3（M+1）。

40

【0139】

例35

化合物35：3-（3-（イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル）-5-（2-メトキシエトキシ）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸を、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0140】

^1H のNMR（DMSO- d_6 、400MHz）： 3.325（s、3H）、3.702（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、4.254（t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H）、7.272（dd、 $J=4\text{Hz}$ 、8.4Hz、1H）、7.432（s、1H）、7.940（s、1H）、8.058（s、1H）、8.160（d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H）、8.536（d、 $J=4\text{Hz}$ 、1H）、9.035（s、1H）；MS（m/e）：382.3（M+1）。

50

【 0 1 4 1 】

例36

化合物36 : 3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -5- (2-メトキシエトキシ) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 4 2 】

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 3.359 (s、3H)、3.747 (t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、4.291 (t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、7.281 (dd、 $J=4\text{Hz}$ 、8.4Hz、1H)、7.552 (s、1H)、7.883 (s、1H)、8.169 (s、1H)、8.420 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、8.540 (d、 $J=4\text{Hz}$ 、1H)、9.054 (s、1H) ; MS (m/e) : 381.3 (M+1) 。

10

【 0 1 4 3 】

例37

化合物37 : 3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -5- (2-メトキシエトキシ) フェニル) -N- (ピリジン-2-イル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 4 4 】

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 3.333 (s、3H)、3.704 (t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、4.262 (t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、5.877 (m、3H)、6.451 (m、1H)、7.280 (dd、 $J=4\text{Hz}$ 、8.4Hz、1H)、7.425 (s、1H)、7.952 (s、1H)、8.059 (s、1H)、8.160 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、8.547 (d、 $J=4\text{Hz}$ 、1H)、9.047 (s、1H) ; MS (m/e) : 458.4 (M+1) 。

20

【 0 1 4 5 】

例38

化合物38 : 3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -5- (2-メトキシエトキシ) フェニル) -N- (2,2,2-トリフルオロエチル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 4 6 】

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 3.362 (s、3H)、3.750 (t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、4.171 (m、2H)、4.304 (t、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、7.284 (dd、 $J=4\text{Hz}$ 、8.4Hz、1H)、7.571 (s、1H)、7.899 (s、1H)、8.176 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、8.546 (d、 $J=4\text{Hz}$ 、1H)、9.066 (s、1H) ; MS (m/e) : 463.2 (M+1) 。

30

【 0 1 4 7 】

例39

化合物39 : N- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -5- (2-メトキシエトキシ) ベンジル) アセトアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 4 8 】

^1H のNMR (CDCl_3 、400MHz) : 1.845 (m、3H)、3.546 (s、3H)、3.726 (d、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、4.140 (d、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、4.278 (m、2H)、7.815 (s、1H)、7.210 (m、1H)、7.546 (m、2H)、8.143 (m、1H)、8.514 (m、1H)、8.846 (s、1H) ; MS (m/e) : 341.4 (M+1) 。

【 0 1 4 9 】

例40

化合物40 : N- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -5- (2-メトキシエトキシ) ベンジル) -2,2,2-トリフルオロアセトアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 5 0 】

^1H のNMR (CDCl_3 、400MHz) : 3.389 (s、3H)、3.678 (d、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、4.178 (d、 $J=4.4\text{Hz}$ 、2H)、4.453 (m、2H)、6.843 (s、1H)、7.243 (m、1H)、7.630 (m、2H)、8.102 (m、1H)、8.513 (m、1H)、8.874 (s、1H) ; MS (m/e) : 395.3 (M+1) 。

【 0 1 5 1 】

例41

50

化合物41: N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンジル)-2-クロロアセトアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0152】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz): 3.325 (s, 3H)、3.689 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.193 (m, 4H)、4.348 (m, 2H)、7.813 (s, 1H)、7.212 (m, 1H)、7.547 (m, 2H)、8.144 (m, 1H)、8.511 (m, 1H)、8.843 (s, 1H); MS (m/e): 375.2 (M+1)。

【0153】

例42

化合物42: N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンジル)-4-クロロベンズアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

10

【0154】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz): 3.448 (s, 3H)、3.784 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.238 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.702 (m, 2H)、6.954 (s, 1H)、7.084 (m, 1H)、7.430 (m, 3H)、7.600 (s, 1H)、7.901 (m, 3H)、8.304 (m, 2H); MS (m/e): 438.2 (M+1)。

【0155】

例43

化合物43: N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンジル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

20

【0156】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz): 3.447 (s, 3H)、3.785 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.178 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.354 (m, 2H)、5.403 (m, 1H)、6.783 (s, 1H)、7.105 (m, 1H)、7.314 (m, 2H)、7.608 (m, 1H)、7.945 (m, 1H)、7.600 (s, 1H)、8.189 (m, 2H)、8.389 (m, 2H)、8.732 (s, 1H); MS (m/e): 484.3 (M+1)。

【0157】

例44

化合物44: N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンジル)-4-シアノベンズアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0158】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz): 3.410 (s, 3H)、3.800 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.223 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.704 (m, 2H)、7.083 (m, 2H)、7.492 (s, 1H)、7.600 (s, 1H)、7.763 (m, 2H)、7.845 (m, 1H)、7.904 (m, 1H)、8.154 (m, 1H)、8.304 (m, 2H); MS (m/e): 428.4 (M+1)。

30

【0159】

例45

化合物45: N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンジル)-3-プロモベンズアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0160】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz): 3.454 (s, 3H)、3.783 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.225 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.674 (m, 2H)、6.945 (s, 1H)、7.083 (m, 1H)、7.324 (m, 1H)、7.483 (s, 1H)、7.587 (s, 1H)、7.613 (m, 1H)、7.735 (m, 1H)、8.034 (m, 2H)、8.225 (s, 1H)、8.300 (m, 1H); MS (m/e): 482.3 (M+1)。

40

【0161】

例46

化合物46: N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(2-メトキシエトキシ)ベンジル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【0162】

^1H のNMR (CDCl_3 , 400MHz): 3.456 (s, 3H)、3.800 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H)、4.206 (m, 4H)、5.034 (m, 1H)、6.800 (s, 1H)、7.107 (m, 1H)、7.203 (m, 2H)、7.453 (m

50

、2H)、7.904 (m、3H)、8.200 (s、1H)、8.367 (m、1H) ; MS (m/e) : 457.3 (M+1)。
。

【 0 1 6 3 】

例47

化合物47 : N- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -5- (2-メトキシエトキシ) ベンジル) -3-クロロベンゼンスルホンアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 6 4 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 3.453 (s、3H)、3.782 (d、J=4.4Hz、2H)、4.187 (d、J=4.4Hz、2H)、4.213 (m、2H)、5.934 (m、1H)、6.800 (s、1H)、7.083 (m、1H)、7.425 (m、2H)、7.500 (m、1H)、7.760 (m、1H)、7.900 (m、1H)、7.968 (m、1H)、8.200 (s、1H)、8.324 (m、1H) ; MS (m/e) : 473.9 (M+1)。

10

【 0 1 6 5 】

例48

化合物48 : N- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -5- (2-メトキシエトキシ) ベンジル) -4-メチルベンゼンスルホンアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 6 6 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 2.400 (s、3H)、3.456 (s、3H)、3.753 (d、J=4.4Hz、2H)、4.134 (m、4H)、5.532 (m、1H)、6.800 (s、1H)、7.086 (m、1H)、7.300 (m、2H)、7.400 (s、1H)、7.805 (m、2H)、7.913 (m、1H)、8.200 (s、1H)、8.315 (m、1H) ; MS (m/e) : 453.4 (M+1)。

20

【 0 1 6 7 】

例49

化合物49 : N- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -5- (2-メトキシエトキシ) ベンジル) -2-フルオロベンゼンスルホンアミドを、例28に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 6 8 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 3.478 (s、3H)、3.782 (d、J=4.4Hz、2H)、4.187 (d、J=4.4Hz、2H)、4.232 (m、2H)、6.800 (s、1H)、7.058 (m、1H)、7.160 (m、1H)、7.287 (m、1H)、7.400 (m、2H)、7.545 (m、1H)、7.964 (m、2H)、8.200 (s、1H)、8.342 (m、1H) ; MS (m/e) : 457.4 (M+1)。

30

【 0 1 6 9 】

例50

化合物50 : N- (2- (ジエチルアミノ) エチル) -2- (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アセトアミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 7 0 】

¹HのNMR (DMSO-d₆、400MHz) : 1.007 (m、6H)、1.244 (m、2H)、2.607 (m、4H)、3.241 (m、2H)、4.086 (s、2H)、7.280 (dd、1H、J=8Hz、J=8.4Hz)、7.674 (t、1H、J=8Hz)、7.984 (d、1H、J=8Hz)、8.177 (d、1H、J=8.4Hz)、8.263 (d、1H、J=8Hz)、8.540 (dd、1H、J₁=J₂=8Hz)、8.742 (s、1H)、9.014 (s、1H) ; MS (m/e) : 420.3 (M+1)。

40

【 0 1 7 1 】

例51

化合物51 : N-ブチル-2- (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アセトアミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 7 2 】

¹HのNMR (DMSO-d₆、400MHz) : 0.898 (t、3H、J=7.2Hz)、1.338 (m、2H)、1.443

50

(m, 2H)、3.125 (m, 2H)、4.050 (s, 2H)、7.280 (dd, 1H, J=8Hz, J=8.4Hz)、7.674 (t, 1H, J=8Hz)、7.984 (d, 1H, J=8Hz)、8.177 (d, 1H, J=8.4Hz)、8.263 (d, 1H, J=8Hz)、8.540 (dd, 1H, J₁=J₂=8Hz)、8.742 (s, 1H)、9.014 (s, 1H) ; MS (m/e) : 377.3 (M+1)。

【 0 1 7 3 】

例52

化合物52 : 2- (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) -N- ((S)-テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) アセトアミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 7 4 】

¹HのNMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 1.844 (m, 4H)、3.209 (m, 3H)、3.651 (m, 2H)、4.105 (s, 2H)、7.279 (dd, 1H, J=8Hz, J=8.4Hz)、7.670 (t, 1H, J=8Hz)、7.984 (d, 1H, J=8Hz)、8.176 (d, 1H, J=8.4Hz)、8.260 (d, 1H, J=8Hz)、8.538 (dd, 1H, J₁=J₂=8Hz)、8.741 (s, 1H)、9.011 (s, 1H) ; MS (m/e) : 350.2 (M+1)。

【 0 1 7 5 】

例53

化合物53 : N-シクロペンチル-2- (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アセトアミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 7 6 】

¹HのNMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 1.491 (m, 4H)、1.658 (m, 2H)、1.821 (m, 2H)、4.031 (m, 1H)、4.067 (s, 2H)、7.279 (dd, 1H, J=8Hz, J=8.4Hz)、7.669 (t, 1H, J=8Hz)、7.983 (d, 1H, J=8Hz)、8.186 (d, 1H, J=8.4Hz)、8.263 (d, 1H, J=8Hz)、8.540 (dd, 1H, J₁=J₂=8Hz)、8.731 (s, 1H)、9.018 (s, 1H) ; MS (m/e) : 389.3 (M+1)。

【 0 1 7 7 】

例54

化合物54 : 2- (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) -N- (2-メトキシエチル) アセトアミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 7 8 】

¹HのNMR (CDCl₃, 400MHz) : 3.423 (s, 3H)、3.572 (m, 4H)、4.020 (s, 2H)、7.100 (dd, 1H, J=8Hz, J=8.4Hz)、7.629 (t, 1H, J=8Hz)、8.004 (d, 1H, J=8Hz)、8.110 (d, 1H, J=8.4Hz)、379.2 (M+1)。

【 0 1 7 9 】

例55

化合物55 : 2- (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) -1-モルホリノエタノンを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 8 0 】

¹HのNMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 3.594 (m, 8H)、4.443 (s, 2H)、7.266 (dd, 1H, J=8Hz, J=8.4Hz)、7.668 (t, 1H, J=8Hz)、7.979 (d, 1H, J=8Hz)、8.170 (d, 1H, J=8.4Hz)、8.254 (d, 1H, J=8Hz)、8.526 (dd, 1H, J₁=J₂=8Hz)、8.736 (s, 1H)、8.991 (s, 1H) ; MS (m/e) : 391.4 (M+1)。

【 0 1 8 1 】

例56

化合物56 : N-シクロプロピル-2- (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アセトアミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 8 2 】

10

20

30

40

50

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 0.631 (m, 2H)、0.864 (m, 2H)、2.820 (m, 1H)、3.986 (s, 2H)、7.100 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$ 、 $J=8.4\text{Hz}$)、7.636 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$)、8.014 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、8.077 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$)、8.213 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、8.351 (dd, 1H、 $J_1=J_2=8\text{Hz}$)、8.396 (s, 1H)、8.680 (s, 1H) ; MS (m/e) : 361.2 (M+1)。

【 0 1 8 3 】

例57

化合物57 : 3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -N- (2-モルホリノエチル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 8 4 】

10

^1H のNMR (CD_3Cl_3 、400MHz) : 8.769 (t, $J=1.6\text{Hz}$ 、1H)、8.406 (s, 1H)、8.354 (dd, $J=1.6-4.4\text{Hz}$ 、1H)、8.199 (dt, $J=1.2-7.6\text{Hz}$ 、1H)、8.143 (dt, $J=1.2-7.6\text{Hz}$ 、1H)、8.016 (m, 1H)、7.644 (t, $J=8\text{Hz}$ 、1H)、7.099 (dd, $J=4.4\text{Hz}$ 、1H)、3.811 (t, $J=4.4\text{Hz}$ 、4H)、3.656 (dd, $J=6-12\text{Hz}$ 、2H)、2.682 (t, $J=6\text{Hz}$ 、2H)、2.577 (m, 4H) ; MS (m/e) : 420 (M+1)。

【 0 1 8 5 】

例58

化合物58 : N-エチル-3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 8 6 】

20

^1H のNMR (DMSO- d_6 、400MHz) : 9.020 (d, $J=0.8\text{ Hz}$ 、1H)、8.820 (dd, $J=1.2$ 、1.6 Hz、1H)、8.550 (dd, $J=1.6$ 、4.8Hz、1H)、8.300 (m, 1H)、8.186 (m, 1H)、8.063 (m, 1H)、7.712 (m, 1H)、7.290 (dd, $J=4.8$ 、9.6Hz、1H)、3.323 (m, 2H)、1.180 (t, $J=7.2\text{ Hz}$ 、3H) ; MS (m/e) : 335.3 (M+1)。

【 0 1 8 7 】

例59

化合物59 : N-シクロペンチル-3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 8 8 】

30

^1H のNMR (CDCl_3 、400MHz) : 8.737 (s, 1H)、8.409 (s, 1H)、8.350 (d, $J=4.4\text{ Hz}$ 、1H)、8.180 (d, $J=8.4\text{ Hz}$ 、1H)、8.136 (d, $J=7.2\text{ Hz}$ 、1H)、8.016 (d, $J=8.8\text{Hz}$ 、1H)、7.626 (t, $J=8.0\text{ Hz}$ 、1H)、7.098 (dd, $J=4.4$ 、9.6Hz、1H)、1.802 (m, 2H)、1.674 (m, 6H) ; MS (m/e) : 375.4 (M+1)。

【 0 1 8 9 】

例60

化合物60 : (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) (モルホリノ) メタノンを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 9 0 】

40

^1H のNMR (CDCl_3 、400MHz) : 8.717 (t, $J=1.6\text{Hz}$ 、1H)、8.400 (s, 1H)、8.347 (d, $J=1.6$ 、4.4Hz、1H)、8.228 (m, 1H)、8.136 (m, 1H)、7.996 (m, 1H)、7.639 (t, $J=7.6\text{Hz}$ 、1H)、7.096 (dd, $J=4.4$ 、9.2Hz、1H)、3.983 (m, 2H)、3.899 (m, 4H)、3.828 (m, 2H) ; MS (m/e) : 377.3 (M+1)。

【 0 1 9 1 】

例61

化合物61 : 3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -N- (2-メトキシエチル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 9 2 】

50

^1H のNMR (CDCl_3 、400MHz) : 8.746 (t, $J=1.6\text{Hz}$ 、1H)、8.420 (s, 1H)、8.355 (d, $J=1.6$ 、4.4Hz、1H)、8.189 (m, 1H)、8.154 (m, 1H)、8.021 (dd, $J=1.6$ 、9.2Hz、1H)、7.639 (t, $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.107 (dd, $J=4.8$ 、9.6Hz、1H)、3.747 (dd, $J=4.8$ 、10.4Hz、2H)、3.639 (t, $J=5.6\text{Hz}$ 、2H)、3.467 (s, 3H) ; MS (m/e) : 365.3 (M+1)。

【 0 1 9 3 】

例62

化合物62 : N- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 9 4 】

10

^1H のNMR (CD_3OD 、400MHz) : 8.774 (s, 1H)、8.665 (s, 1H)、8.478 (dd, $J=2.0$ 、4.8Hz、1H)、8.218 (d, $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、8.155 (d, $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、8.058 (m, 1H)、7.676 (t, $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.280 (dd, $J=4.0$ 、8.8Hz、1H)、3.666 (t, $J=6.4\text{Hz}$ 、2H)、2.790 (t, $J=6.4\text{Hz}$ 、2H)、2.472 (s, 6H) ; MS (m/e) : 378.4 (M+1)。

【 0 1 9 5 】

例63

化合物63 : (4-エチルピペラジン-1-イル) (3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メタノンを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 9 6 】

20

^1H のNMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400MHz) : 9.034 (s, 1H)、8.757 (t, $J=1.6\text{Hz}$ 、1H)、8.549 (dd, $J=1.6$ 、4.8Hz、1H)、8.315 (m, 1H)、8.157 (m, 1H)、8.046 (m, 1H)、7.712 (t, $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.290 (dd, $J=4.4$ 、8.8Hz、1H)、3.741 (m, 4H)、2.487 (m, 4H)、2.398 (dd, $J=7.2$ 、14Hz、2H)、2.091 (s, 3H) ; MS (m/e) : 404.4 (M+1)。

【 0 1 9 7 】

例64

化合物64 : 3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -N- (チオフエン-2-イルメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 1 9 8 】

30

^1H のNMR (CDCl_3 、400MHz) : 8.703 (s, 1H)、8.388 (s, 1H)、8.344 (m, 1H)、8.186 (d, $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、8.113 (d, $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、8.007 (d, $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、7.611 (t, $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.336 (d, $J=5.6\text{Hz}$ 、1H)、7.154 (d, $J=3.6\text{Hz}$ 、1H)、7.084 (dd, $J=4.4$ 、8.8Hz、1H)、7.040 (dd, $J=3.6$ 、5.2Hz、1H)、4.914 (d, $J=5.2\text{Hz}$ 、2H) ; MS (m/e) : 403.4 (M+1)。

【 0 1 9 9 】

例65

化合物65 : N- (2-ヒドロキシエチル) -3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 0 0 】

40

^1H のNMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400MHz) : 9.034 (s, 1H)、8.757 (s, 1H)、8.549 (s, 1H)、8.315 (s, 1H)、8.157 (s, 1H)、8.046 (s, 1H)、7.712 (s, 1H)、7.290 (s, 1H)、3.625 (m, 2H)、3.380 (m, 2H) ; MS (m/e) : 351.3 (M+1)。

【 0 2 0 1 】

例66

化合物66 : 3 (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -N,N-ジメチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミドを、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 0 2 】

^1H のNMR ($\text{DMSO}-d_6$ 、400MHz) : 9.100 (s, 1H)、8.757 (s, 1H)、8.549 (s, 1H)

50

、8.315 (s, 1H)、8.157 (s, 1H)、8.046 (s, 1H)、7.712 (s, 1H)、7.290 (s, 1H)、3.100 (s, 3H)、3.281 (s, 3H) ; MS (m/e) : 335.3 (M+1)。

【 0 2 0 3 】

例67

化合物67 : (3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン を、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 0 4 】

¹HのNMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 9.034 (s, 1H)、8.757 (s, 1H)、8.549 (s, 1H)、8.315 (s, 1H)、8.157 (s, 1H)、8.046 (s, 1H)、7.712 (s, 1H)、7.290 (s, 1H)、3.952 (m, 2H)、3.590 (m, 2H)、1.967 (m, 4H) ; MS (m/e) : 361.1 (M+1)。

10

【 0 2 0 5 】

例68

化合物68 : 3-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)-Nメチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド を、例1に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 0 6 】

¹HのNMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 9.034 (s, 1H)、8.757 (s, 1H)、8.549 (s, 1H)、8.315 (s, 1H)、8.157 (s, 1H)、8.046 (s, 1H)、7.712 (s, 1H)、7.290 (s, 1H)、2.875 (s, 3H) ; MS (m/e) : 321.3 (M+1)。

【 0 2 0 7 】

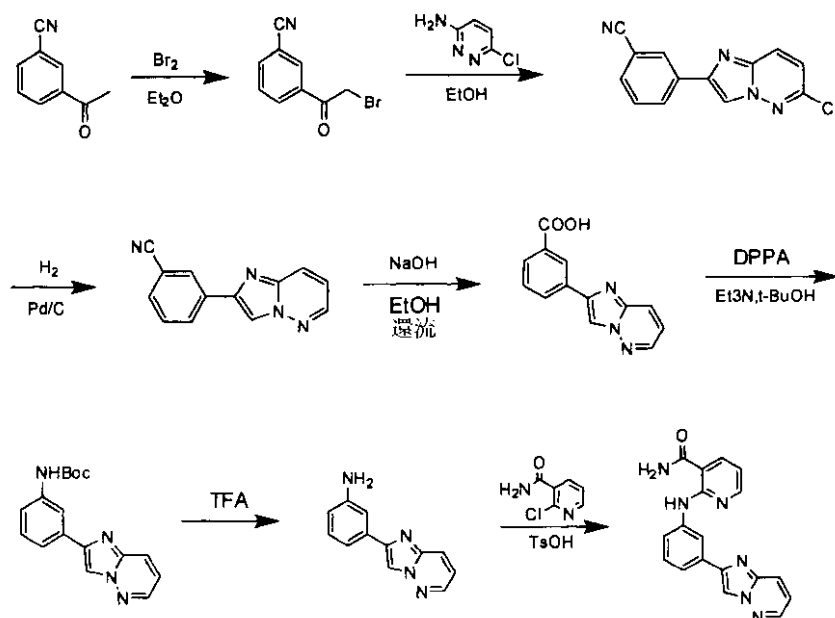
20

例69

化合物69 : 2-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルアミノ)ニコチンアミド を、以下に概説し、説明するように調製した。

【 0 2 0 8 】

【 化 1 9 】



30

40

Br₂ (1mmol) を、0 にてEt₂O (15ml) 中の3-アセチルベンゾニトリル (1mmol) の溶液に液滴で (dropwise) 加え、そして次いで混合物をr.t. (室温) にて4時間攪拌した。水を加え、そして混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、そして油、すなわち、3-(2-ブロモアセチル)ベンゾニトリルを与えるために濃縮し、それは精製なしで次のステップのために直接用いた。

【 0 2 0 9 】

EtOH中の3-(2-ブロモアセチル)ベンゾニトリルおよび6-クロロピリダジン-3-アミン

50

(1mmol) の溶液を加熱して、一晚還流した。次いで、混合物を r.t. にまで冷やし、そして沈殿物を 52.8% の収率を有する 3-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンゾニトリルを与えるためにろ過した。

【0210】

DMF/THF (10ml/10ml) 中の 3-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンゾニトリル (1mmol) および Pd/C (20mg) の混合物を、H₂ バルーンを備えたもので 6 時間、r.t. にて攪拌した。次いで、溶媒を減圧下に除去し、そして 3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンゾニトリルを 88.5% の収率で取得した。

【0211】

EtOH 中での 3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)ベンゾニトリル (1mmol) および 6M の NaOH (2ml) の溶液を加熱して、2 時間還流した。次いで、混合物を水で希釈し、そして HCl で酸性化した。沈殿物を、60% の収率を有する 3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)安息香酸を与えるためにろ過した。

【0212】

トルエン中での 3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)安息香酸 (1mmol)、DPPA (3mmol) および Et₃N (3mmol) の溶液を加熱して、4 時間還流した。次いで、t-BuOH (1ml) を加え、そして還流を一晚続けた。水を加え、そして混合物を EtOAc で抽出した。有機層を希釈した HCl、塩水および NaHCO₃ [aq (水溶液)] で洗浄し、そして固体を与えるために濃縮した。クロマトグラフィーによる精製の後、tert (タート)-ブチル 3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルカルバマートを、38.5% の収率で取得した。

【0213】

CH₂Cl₂ (10ml) 中での tert-ブチル 3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルカルバマート (1mmol) および TFA (4mmol) の溶液を、一晚 35 ° にて攪拌した。次いで、1M の NaOH (4ml) を加え、そして混合物を EtOAc で抽出した。有機層を、75% の収率を有する 3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アニリンを与えるために濃縮した。

【0214】

C₄H₉OH 中での 3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)アニリン (1mmol) および 2-クロロニコチンアミド (1.2mmol) の溶液を、TsOH (1.2mmol) に加えた。混合物を、一晚 160 ° にて攪拌した。次いで、水を加え、そして反応溶液を EtOAc で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、そして溶媒を除去した。2-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルアミノ)ニコチンアミドを、31% の収率で、TLC によって精製した。

【0215】

¹H の NMR (DMSO、400MHz) : 11.287 (s, 1H)、8.854 (s, 1H)、8.506 (dd, J=2、4.4Hz, 1H)、8.363 (dd, J=1.6、4.8Hz, 1H)、8.227 (t, J=2 Hz, 1H)、8.163 (m, 2H)、7.859 (dd, J=1.2、4Hz, 1H)、7.650 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.394 (t, J=8.0Hz, 1H)、7.242 (dd, J=4.4、9.2Hz, 1H)、6.871 (dd, J=4.8、8.0Hz, 1H) ; MS (m/e) : 331.3 (M+1)。

【0216】

例70

化合物70 : (2-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノンを、例69に説明したのに似た手法で調製した。

【0217】

¹H の NMR (CD₃OD、400MHz) : 8.544 (s, 1H)、8.264 (m, 1H)、8.146 (s, 1H)、8.029 (d, J=9.2Hz, 1H)、7.765 (m, 1H)、7.663 (d, J=6.8Hz, 1H)、7.572 (m, 1H)、7.418 (t, J=8Hz, 1H)、7.263 (dd, J=4.8、8.8Hz, 1H)、6.944 (s, 1H)、6.907 (dd, J=5.2、7.6Hz, 1H)、3.619 (m, 2H)、3.552 (m, 2H)、1.952 (m, 4H) ; MS (m/e) : 385.4 (M+1)。

【0218】

例71

10

20

30

40

50

化合物71：N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルアミノ)ニコチンアミドを、例69に説明したのに似た手法で調製した。

【0219】

^1H のNMR (CD_3OD , 400MHz) : 8.541 (s, 1H)、8.447 (dd, $J=1.2, 4.4\text{Hz}$, 1H)、8.318 (m, 2H)、8.056 (dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H)、8.016 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H)、8.687 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.640 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)、7.422 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、7.253 (dd, $J=4.4, 9.2\text{Hz}$, 1H)、6.943 (s, 1H)、6.851 (dd, $J=4.4, 7.6\text{Hz}$, 1H)、3.764 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H)、3.554 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H) ; MS (m/e) : 375.4 (M+1)。

【0220】

例72

10

化合物72：エチル2-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルアミノ)ニコチナートを、例69に説明したのに似た手法で調製した。

【0221】

^1H のNMR (DMSO, 400MHz) : 10.261 (s, 1H)、8.872 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H)、8.484 (m, 2H)、8.307 (m, 2H)、8.149 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H)、7.864 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、7.728 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、7.430 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.248 (dd, $J=4.8, 9.2\text{Hz}$, 1H)、6.937 (dd, $J=4.4, 8.0\text{Hz}$, 1H)、4.414 (m, 2H)、1.384 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) ; MS (m/e) : 360.3 (M+1)。

【0222】

例73

20

化合物73：N-シクロプロピル-2-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルアミノ)ニコチンアミドを、例69に説明したのに似た手法で調製した。

【0223】

^1H のNMR (CD_3OD , 400MHz) : 8.545 (s, 1H)、8.456 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H)、8.322 (m, 2H)、8.030 (dd, $J=0.8, 8.8\text{Hz}$, 1H)、7.981 (m, 1H)、7.667 (m, 2H)、7.429 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、7.248 (m, 1H)、6.943 (s, 1H)、6.826 (m, 1H)、2.892 (m, 1H)、0.901 (m, 2H)、0.682 (m, 2H) ; MS (m/e) : 371.4 (M+1)。

【0224】

例74

化合物74：(2-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノンを、例69に説明したのに似た手法で調製した。

30

【0225】

^1H のNMR (CD_3OD , 400MHz) : 8.539 (s, 1H)、8.452 (dd, $J=1.6, 4.4\text{Hz}$, 1H)、8.273 (dd, $J=2, 4.8\text{Hz}$, 1H)、8.112 (m, 1H)、8.024 (m, 1H)、7.666 (m, 2H)、7.555 (m, 1H)、7.420 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.263 (dd, $J=4.4, 9.2\text{Hz}$, 1H)、6.937 (m, 2H)、3.704 (m, 4H)、3.633 (m, 4H) ; MS (m/e) : 401.4 (M+1)。

【0226】

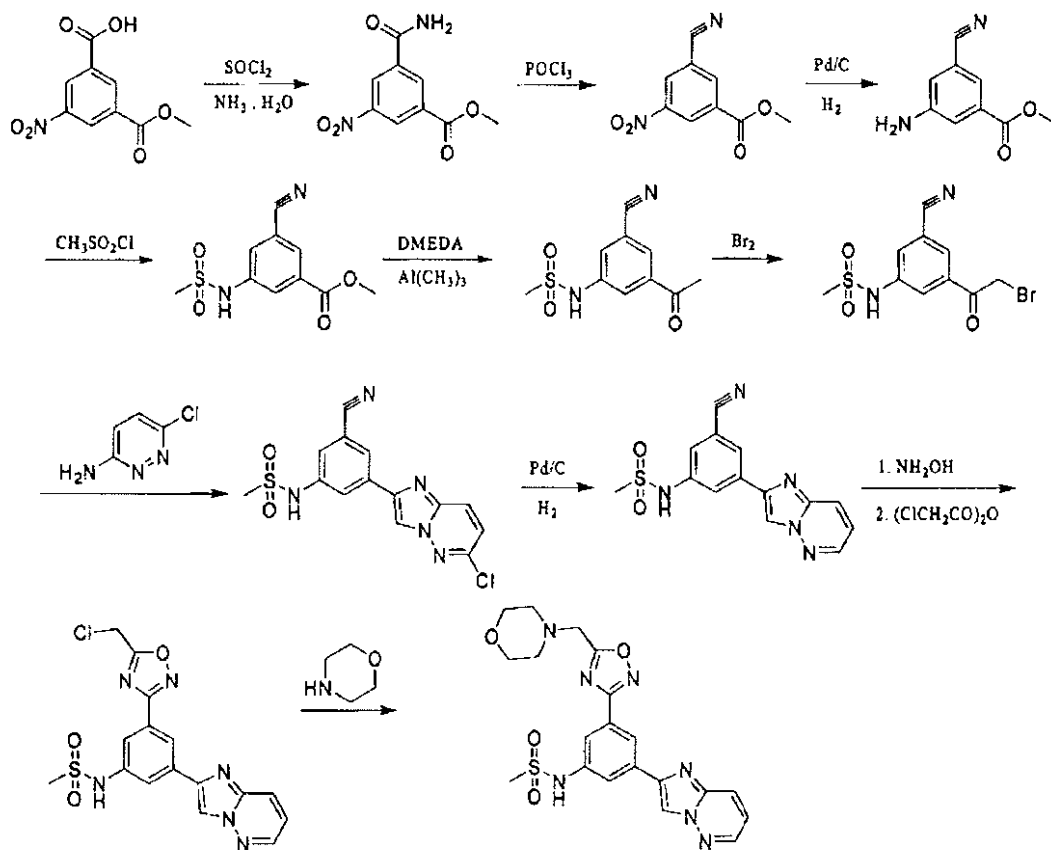
例75

化合物75：N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(5-(モルホリノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミドを、以下に概説し、説明するように調製した。

40

【0227】

【化20】



10

20

3-メトキシカルボニル-5-ニトロ安息香酸 (44mmol)、 SOCl_2 (40mL) およびDMF (1mL) の混合物を加熱して、2時間還流した。次いで、過剰な SOCl_2 を、減圧下に除去した。残留物をDCM (80mL) に溶かし、そして氷水によって冷やした後に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15mL) 液滴を用いて加えた。添加後、5分間搅拌を続けた。結果として生じる混合物を、85%の収率でメチル-3-カルバモイル-5-ニトロベンゾアートを与えるためにろ過した。

【0228】

30

POCl_3 (33mmol) を、1,2-ジクロロエタン (100mL) 中のメチル-3-カルバモイル-5-ニトロベンゾアート (30mmol) の溶液に加えた。次いで、溶液を加熱して3時間還流した。冷却後、それを水へ注いだ。有機層を順に、飽和 NaHCO_3 溶液および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして90%の収率でメチル-3-シアノ-5-ニトロベノアート (nitrobenoate) を与えるために濃縮した。

【0229】

10%Pd/C (0.9g) を、MeOH (200mL) およびTHF (100mL) 中でメチル-3-シアノ-5-ニトロベノアート (25mmol) の溶液に加えた。次いで、溶液を室温にて4時間搅拌した。ろ過後、95%の収率でメチル-3-アミン-5-シアノベノアートを与えるために濃縮した。

【0230】

40

$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (40mmol) を、DCM (150mL) 中のメチル-3-アミン-5-シアノベノアート (10mmol)、ピリジン (50mmol) およびDMAP (1mmol) の溶液に加えた。溶液を次いで加熱して、4時間還流した。冷却後、希塩酸を溶液中に注いだ。有機層を、順に水および塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濃縮した。粗生成物を、70%の収率でメチル-3-シアノ-5-(メチルスルホンアミド)ベノアートを利用可能にするために、カラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0231】

$\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (20mmol) を、窒素下に乾燥トルエン (60mL) 中のDMEDA (4.4mmol) の氷水で冷やされた溶液に液滴で加えた。添加後、室温にて2時間、搅拌を続けた。次いで、メチル-3-シアノ-5-(メチルスルホンアミド)ベンゾアート (4mmol) を加え、そして反応

50

混合物を加熱して、一晚還流した。冷却後、それを希塩酸へ注ぎ、混合物をEtOAcで抽出し、複合有機層を、順に水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、35%の収率を有するN-(3-アセチル-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミドを利用可能にするために濃縮した。

【0232】

Br₂ (1.2mmol) を、Et₂O (50mL) 中のN-(3-アセチル-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミド (1mmol) の溶液に液滴で加えた。添加後、1.5時間撹拌を続けた。次いで、反応混合物を、順に水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、85%の収率を有するN-(3-(2-プロモアセチル)-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミドを利用可能にするために濃縮した。

10

【0233】

EtOH (8mL) 中のN-(3-(2-プロモアセチル)-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミド (0.8mmol) および6-クロロピリダジン-3-アミン (0.8mmol) の混合物を、4時間還流した。冷却後、結果として生じる混合物を、50%の収率でN-(3-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミドを与えるためにろ過した。

【0234】

10%のPd/C (20mg) を、THF (25mL) 中のN-(3-(6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミド (0.3mmol) の溶液に加えた。次いで、それを4時間室温で撹拌した。ろ過後、それを、95%の収率でN-(3-シアノ-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミドを与えるために濃縮した。

20

【0235】

EtOH (12mL) 中のN-(3-シアノ-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (0.25mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.75mmol) およびトリエチルアミン (1mmol) の混合物を、4時間還流した。減圧して溶媒を除去した後、残留物を、THF (12mL) において溶かし、(ClCH₂CO)₂O (0.75mmol) およびトリエチルアミン (1mmol) と共に加え、そして1時間室温にて撹拌した。次いで、それを加熱して、別の8時間還流した。減圧して溶媒を除去し、そして水を添加した後、混合物をEtOAcで抽出した。複合有機層を、順に水および塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、そして濃縮した。結果として生じる残留物を、90%の収率でN-(3-(5-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミドを与えるために、カラムクロマトグラフィーによって精製した。

30

【0236】

DMF (2mL) 中のN-(3-(5-(クロロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (0.1mmol)、モルホリン (0.4mmol) およびK₂CO₃ (0.2mmol) の混合物を、1.5時間80℃で撹拌した。冷却後、それを水に注ぎ、そしてCH₂Cl₂で抽出した。複合有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、そして濃縮した。結果として生じる残留物を、60%の収率において表題の生成物を与えるために、カラムクロマトグラフィーによって精製した。

40

【0237】

¹HのNMR (DMSO、400MHz) : 8.933 (s、1H)、8.547 (d、J=4.4 Hz、1H)、8.334 (s、1H)、8.204 (d、J=10.0 Hz、1H)、8.075 (s、1H)、7.862 (s、1H)、7.295 (dd、J₁=9.2 Hz、J₂=4.4 Hz、1H)、4.015 (s、2H)、3.634 (t、J=4.4 Hz、4H)、3.043 (s、3H)、2.591 (t、J=4.4 Hz、4H) ; MS (m/e) : 456.3 (M+1)。

【0238】

例76

化合物76 : N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミドを、例75に説明したのに似た手法で調製した。

50

【 0 2 3 9 】

^1H のNMR (DMSO、400MHz) : 8.959 (s, 1H)、8.551 (m, 1H)、8.386 (s, 1H)、8.207 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、8.125 (s, 1H)、7.888 (s, 1H)、7.302 (dd, $J_1=9.6$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H)、3.958 (s, 2H)、3.089 (s, 3H)、2.528 (m, 4H)、1.555 (m, 4H)、1.393 (m, 2H) ; MS (m/e) : 454.3 (M+1)。

【 0 2 4 0 】

例77

化合物77 : N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(5-(2-メトキシエチルアミノ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミドを、例75に説明したのに似た手法で調製した。

10

【 0 2 4 1 】

^1H のNMR (DMSO、400MHz) : 10.178 (s, 1H)、9.002 (s, 1H)、8.587 (m, 1H)、8.451 (s, 1H)、8.246 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、8.163 (s, 1H)、7.930 (s, 1H)、7.341 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, 1H)、4.192 (s, 2H)、3.491 (t, $J=5.6$ Hz, 2H)、3.295 (s, 3H)、3.142 (s, 3H)、2.866 (t, $J=5.6$ Hz, 2H) ; MS (m/e) : 444.3 (M+1)。

【 0 2 4 2 】

例78

化合物78 : N-(3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミドを、例75に説明したのに似た手法で調製した。

20

【 0 2 4 3 】

^1H のNMR (DMSO、400MHz) : 8.971 (s, 1H)、8.557 (m, 1H)、8.416 (s, 1H)、8.211 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、8.117 (s, 1H)、7.898 (s, 1H)、7.308 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, 1H)、4.175 (s, 2H)、3.107 (s, 3H)、2.855 (m, 2H)、2.789 (m, 2H)、2.488 (s, 6H) ; MS (m/e) : 457.3 (M+1)。

【 0 2 4 4 】

例79

化合物79 : N-(3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)-5-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)メタンスルホンアミドを、例75に説明したのに似た手法で調製した。

30

【 0 2 4 5 】

^1H のNMR (DMSO、400MHz) : 8.949 (s, 1H)、8.547 (m, 1H)、8.337 (s, 1H)、8.203 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、8.100 (s, 1H)、7.875 (s, 1H)、7.297 (dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, 1H)、3.973 (s, 2H)、3.080 (s, 3H)、2.760 (m, 4H)、2.511 (m, 4H) ; MS (m/e) : 455.3 (M+1)。

【 0 2 4 6 】

例80

化合物80 : N-(3-(5-(アミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-5-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミドを、例75に説明したのに似た手法で調製した。

40

【 0 2 4 7 】

^1H のNMR (CD_3OD 、400MHz) : 8.540 (s, 1H)、8.382 (m, 1H)、8.351 (s, 1H)、7.956 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、7.908 (m, 2H)、7.203 (dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=4.4$ Hz, 1H)、4.124 (s, 2H)、3.007 (s, 3H) ; MS (m/e) : 386.3 (M+1)

例81

化合物81 : 2-(3-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 4 8 】

^1H のNMR (DMSO、400MHz) : 9.211 (s, 1H)、8.777 (s, 1H)、8.695-8.710 (m, 1H)

50

)、8.313 (t, J=9.6 Hz、1H)、8.082 (d, J=8.4 Hz、1H)、7.740 (t, J=7.8 Hz、1H)、7.457-7.491 (m、1H)、4.433 (s、1H)、3.244 (bro s、4H)、3.164 (bro s、4H) ; MS (m/e) : 362.3 (M+1)。

【 0 2 4 9 】

例82

化合物82 : N1- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) エタン-1,2-ジアミンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 5 0 】

¹HのNMR (CD₃OD、400MHz) : 8.749 (t, J=1.8 Hz、1H)、8.705 (s、1H)、8.514-8.529 (m、1H)、8.180-8.206 (m、1H)、8.110-8.137 (m、1H)、8.071-8.100 (m、1H)、7.678 (t, J=7.8 Hz、1H)、7.324-7.358 (m、1H)、4.369 (s、2H)、3.191 (bro s、2H)、1.306 (bro s、2H) ; MS (m/e) : 336.2 (M+1)。

【 0 2 5 1 】

例83

化合物83 : N1- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) -N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 5 2 】

¹HのNMR (CD₃OD、400MHz) : 8.782 (t, J=1.6 Hz、1H)、8.696 (s、1H)、8.509-8.524 (m、1H)、8.207-8.234 (m、1H)、8.114-8.140 (m、1H)、8.075-8.104 (m、1H)、7.699 (t, J=7.8 Hz、1H)、7.312-7.346 (m、1H)、4.275 (s、2H)、3.307-3.339 (m、2H)、3.164-3.192 (m、2H)、2.983 (s、6H) ; MS (m/e) : 364.2 (M+1)。

【 0 2 5 3 】

例84

化合物84 : 2- (3- (5- (モルホリノメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1,2-b] ピリダジンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 5 4 】

¹HのNMR (DMSO、400MHz) : 8.686 (t, J=1.4 Hz、1H)、8.397 (s、1H)、8.320-8.335 (m、1H)、8.192-8.219 (m、1H)、8.097-8.124 (m、1H)、7.977-8.002 (m、1H)、7.607 (t, J=7.8 Hz、1H)、7.056-7.089 (m、1H)、3.953 (s、2H)、3.801 (t, J=4.8 Hz、1H)、2.705 (t, J=4.6 Hz、1H) ; MS (m/e) : 363.2 (M+1)。

【 0 2 5 5 】

例85

化合物85 : 2,2,2-トリフルオロ-N- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) アセトアミドを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 5 6 】

¹HのNMR (DMSO、400MHz) : 10.447 (bro s、1H)、9.001 (s、1H)、8.732 (t, J=1.6 Hz、1H)、8.545-8.530 (m、1H)、8.282-8.256 (m、1H)、8.202-8.174 (m、1H)、8.000-7.974 (m、1H)、7.682 (t, J=7.6 Hz、1H)、7.295-7.260 (m、1H)、4.878 (d、J=4.0 Hz、2H) ; MS (m/e) : 389.2 (M+1)。

【 0 2 5 7 】

例86

化合物86 : エチル2- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル-アミノ) -2-オキソアセタートを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 5 8 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.654 (t, J=1.4 Hz、1H)、8.386 (s、1H)、8.332-8.317 (m、1H)、8.195-8.172 (m、1H)、8.078-8.055 (m、1H)、8.012-7.987 (m、1H)

、7.596 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.091-7.057 (m、1H)、4.900 (d、J=6.0 Hz、2H)、4.453-4.400 (m、2H)、1.428 (t、J=7.0 Hz、3H) ; MS (m/e) : 393.2 (M+1)。

【 0 2 5 9 】

例87

化合物87 : N- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) -2-メトキシアセトアミドを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 6 0 】

¹HのNMR (DMSO、400MHz) : 8.995 (s、1H)、8.727 (t、J=1.6 Hz、1H)、8.543-8.528 (m、1H)、8.271-8.245 (m、1H)、8.197-8.171 (m、1H)、7.994-7.968 (m、1H)、7.672 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.294-7.259 (m、1H)、4.701 (d、J=6.0 Hz、2H)、3.955 (s、2H)、3.389 (s、3H) ; MS (m/e) : 365.2 (M+1)。

10

【 0 2 6 1 】

例88

化合物88 : N- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) シクロペンタンカルボキサミドを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 6 2 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.647 (t、J=1.4 Hz、1H)、8.370 (s、1H)、8.329-8.314 (m、1H)、8.177-8.150 (m、1H)、8.065-8.040 (m、1H)、8.006-7.980 (m、1H)、7.585 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.089-7.055 (m、1H)、6.548 (bro s、1H)、4.809 (d、J=5.2 Hz、2H)、2.771-2.690 (m、1H)、1.973-1.592 (m、8H) ; MS (m/e) : 389.2 (M+1)。

20

【 0 2 6 3 】

例89

化合物89 : エチル3- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル-アミノ) -3-オキソプロパノアートを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 6 4 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.654 (s、1H)、8.390 (s、1H)、8.337-8.322 (m、1H)、8.192 (d、J=7.6 Hz、1H)、8.118 (bro s、1H)、8.077 (d、J=8.0 Hz、1H)、8.002 (d、J=9.6 Hz、1H)、8.192 (t、J=7.8 Hz、1H)、7.096-7.061 (m、1H)、4.855 (d、J=5.6 Hz、2H)、4.248-4.301 (m、2H)、3.487 (s、2H)、1.337 (t、J=7.2 Hz、3H) ; MS (m/e) : 407.2 (M+1)。

30

【 0 2 6 5 】

例90

化合物90 : N- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) -フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) シクロプロパンカルボキサミドを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 6 6 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.691 (s、1H)、8.397 (s、1H)、8.337 (d、J=4.4 Hz、1H)、8.193 (d、J=7.6 Hz、1H)、8.092 (d、J=8.0 Hz、1H)、8.008 (d、J=9.2 Hz、1H)、7.610 (t、J=8.0 Hz、1H)、7.101-7.067 (m、1H)、4.849 (d、J=5.6 Hz、2H)、1.608-1.557 (m、1H)、1.113-1.075 (m、2H)、0.897-0.849 (m、2H) ; MS (m/e) : 361.2 (M+1)。

40

【 0 2 6 7 】

例91

化合物91 : N- ((3- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) フェニル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) メチル) イソブチルアミドを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

50

【 0 2 6 8 】

¹HのNMR (CDCl₃、400MHz) : 8.653 (t、J=1.6 Hz、1H)、8.373 (s、1H)、8.311-8.327 (m、1H)、8.169-8.196 (m、1H)、8.052-8.078 (m、1H)、7.969-7.996 (m、1H)、7.594 (t、J=8.0 Hz、1H)、7.050-7.083 (m、1H)、6.198 (bro s、1H)、4.798 (d、J=5.2 Hz、2H)、2.511-2.564 (m、1H)、1.259 (d、J=7.2 Hz、1H) ; MS (m/e) : 363.2 (M+1)。

【 0 2 6 9 】

例92

化合物92 : 3- ((3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) ベンジルアミノ) メチル) ベンゾニトリルを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

10

【 0 2 7 0 】

¹HのNMR (CD3OD、400MHz) : 8.566 (s、1H)、8.445 (d、J=2.4Hz、1H)、7.946~8.425 (m、3H)、7.225~7.839 (m、5H)、6.105~6.132 (t、1H)、5.600 (m、1H)、4.090 (s、2H)、4.079 (s、2H) ; MS (m/e) : 340 (M+1)。

【 0 2 7 1 】

例93

化合物93 : N- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) ベンジル) -4-クロロベンズアミドを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 7 2 】

¹HのNMR (CD3OD、400MHz) : 8.535 (s、1H)、8.430~8.415 (q、J1=4.6Hz、J2=1.6 Hz、1H)、7.980~7.960 (t、J=6.0Hz、2H)、7.888 (d、J=8.4Hz、2H)、7.494~7.428 (m、4H)、7.393 (d、J=7.2Hz、1H)、7.248 (m、1H)、4.658 (s、2H) ; MS (m/e) : 363 (M+1)。

20

【 0 2 7 3 】

例94

化合物94 : N- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) ベンジル) -2-メトキシアセトアミドを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 7 4 】

¹HのNMR (CD3OD、400MHz) : 8.510 (s、1H)、8.413 (s、1H)、7.986~7.866 (m、3H)、7.413 (m、3H)、4.503 (s、2H)、3.971 (s、2H)、3.429 (s、3H) ; MS (m/e) : 297 (M+1)。

30

【 0 2 7 5 】

例95

化合物95 : N- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) ベンジル) -3-シアノベンゼンスルホンアミドを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 7 6 】

¹HのNMR (CD3OD、400MHz) : 8.4580 (s、1H)、8.456 (s、1H)、7.982~8.012 (m、3H)、7.700~7.715 (m、3H)、7.534~7.563 (t、1H)、7.215~7.309 (m、3H)、4.257 (s、2H) ; MS (m/e) : 390 (M+1)。

40

【 0 2 7 7 】

例96

化合物96 : 1- (3- (イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-2-イル) ベンジル) -3- (チオフエン-2-イルメチル) ウレアを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 7 8 】

¹HのNMR (CD3OD、400MHz) : 8.497 (s、1H)、8.432 (d、J=3.2Hz、1H)、7.998 (d、J=9.2Hz、1H)、7.886 (s、1H)、7.975 (d、J=7.6 Hz、2H)、7.417 (t、1H)、7.319 (d、J=7.6Hz、1H)、7.249 (m、2H)、6.960 (s、1H)、6.925 (t、J=5.2 Hz、1H)、4.523 (s、2H)、4.423 (s、2H) ; MS (m/e) : 364 (M+1)。

【 0 2 7 9 】

例97

50

化合物97：3-ブromo-N-（（3-（2-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル）フェニル）メチル）ベンズアミドを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【0280】

^1H のNMR（ CD_3OD 、400MHz）： 7.949（s、1H）、7.819（s、1H）、7.640（m、4H）、7.359（t、 $J=10.0\text{Hz}$ 、1H）、7.265（m、2H）、7.128（s、1H）、4.645（d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、2H）、2.414（s、3H）；MS（m/e）：427（M+1）。

【0281】

例98

化合物98：4-クロロ-N-（（3-（2-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル）フェニル）メチル）ベンズアミドを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

10

【0282】

^1H のNMR（ CD_3OD 、400MHz）： 7.835（s、1H）、7.726（m、3H）、7.640（s、1H）、7.388（m、3H）、7.270（bs、1H）、7.143（d、 $J=1.6\text{Hz}$ 、1H）、4.670（d、 $J=6.4\text{Hz}$ 、2H）、2.430（s、3H）；MS（m/e）：383（M+1）。

【0283】

例99

化合物99：N-（（3-（2-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル）フェニル）メチル）ブチルアミドを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【0284】

^1H のNMR（ CD_3OD 、400MHz）： 7.738（s、1H）、7.670（d、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H）、7.616（s、1H）、7.337（t、 $J=7.8\text{Hz}$ 、1H）、7.180（d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H）、7.133（s、1H）、4.464（d、 $J=6.4\text{Hz}$ 、2H）、2.419（s、3H）、2.192（t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、2H）、1.689（m、2H）、0.951（t、 $J=7.8\text{Hz}$ 、2H）；MS（m/e）：314（M+1）。

20

【0285】

例100

化合物100：N-（（3-（2-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル）フェニル）メチル）シクロプロパンカルボキサミドを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【0286】

^1H のNMR（ CD_3OD 、400MHz）： 7.773（s、1H）、7.684（d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H）、7.634（s、1H）、7.353（t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H）、7.207（d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H）、7.142（s、1H）、4.492（d、 $J=6.4\text{Hz}$ 、2H）、2.427（s、3H）、1.355（m、1H）、1.013（m、2H）、0.755（m、2H）；MS（m/e）：312（M+1）。

30

【0287】

例101

化合物101：N-（（3-（3-（2-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）メチル）（4-（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【0288】

^1H のNMR（ CDCl_3 、400MHz）： 8.447（s、1H）、7.943-7.995（m、2H）、7.896（d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H）、7.711（s、1H）、7.851（d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、2H）、7.486（t、 $J=7.6-8.0\text{Hz}$ 、1H）、7.153（s、1H）、4.123（s、2H）、4.017（s、2H）、3.017（s、3H）、2.418（s、3H）；MS（m/e）：480（M+1）。

40

【0289】

例102

化合物102：2-メトキシ-N-（（3-（3-（2-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-6-イル）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）メチル）エタンアミンを、例4に説明したのに似た手法で調製した。

【0290】

^1H のNMR（ CDCl_3 、400MHz）： 8.444（s、1H）、7.730（s、1H）、7.954-8.019（m、2H）、7.715（s、1H）、7.477（t、 $J=7.6-8.0\text{Hz}$ 、1H）、7.137（s、1H）、4.158（s、2H）

50

、3.540 (t, J=5.2, 2H)、3.364 (s, 3H)、2.972 (t, J=4.8, 2H)、2.413 (s, 3H) ; MS (m/e) : 370 (M+1)。

【 0 2 9 1 】

例103

化合物103 : N- ((3- (H-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) フェニル) メチル) -2-メトキシアセトアミドを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 9 2 】

¹HのNMR (CDCl₃, 300MHz) : 8.118 (d, J=6.6Hz, 1H)、7.806~7.902 (m, 3H)、7.681 (d, J=9.3Hz, 1H)、7.387 (t, J=15.3-7.5Hz, 1H)、7.253 (s, 1H)、7.183 (t, J=15.6-7.8Hz, 1H)、6.785 (t, J=13.8-5.7Hz, 1H)、4.544 (d, J=5.7Hz, 2H)、3.953 (s, 2H)、3.390 (s, 3H) ; MS (m/e) : 296.3 (M+1)。

【 0 2 9 3 】

例104

化合物104 : エチル2- ((3- (H-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) フェニル) メチルアミノ) ニコチナートを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 9 4 】

¹HのNMR (CDCl₃, 400MHz) : 8.303 (m, 1H)、8.292 (m, 1H)、8.154~8.092 (m, 2H)、7.960 (s, 1H)、7.846 (s, 1H)、7.637 (d, J=10 Hz, 1H)、7.390~7.355 (m, 2H)、7.156 (m, 1H)、6.562 (m, 1H)、4.819 (d, J=5.2 Hz, 2H)、4.326 (m, 2H)、1.351 (t, J=14.4-6.8Hz, 3H) ; MS (m/e) : 373.4 (M+1)。

【 0 2 9 5 】

例105

化合物105 : 1- ((3- (H-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) フェニル) メチル) -3- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) ウレアを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 9 6 】

¹HのNMR (CDCl₃, 400MHz) : 8.273 (d, J=9.2Hz, 1H)、8.078 (d, J=6.8Hz, 1H)、7.923~7.795 (m, 3H)、7.655 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.448~7.169 (m, 5H)、6.796 (t, J=13.6-6.4Hz, 1H)、4.706 (s, 2H) ; MS (m/e) : 395.8 (M+1)。

【 0 2 9 7 】

例106

化合物106 : 1- ((3- (H-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル) フェニル) メチル) -3- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ウレアを、例2に説明したのに似た手法で調製した。

【 0 2 9 8 】

¹HのNMR (d-DMSO, 400MHz) : 9.496 (s, 1H)、8.544 (d, J=10.4Hz, 1H)、8.401 (s, 1H)、8.114 (s, 1H)、7.968 (s, 1H)、7.560-7.194 (m, 6H)、6.892 (t, 1H)、4.373 (d, 2H) ; MS (m/e) : 445.8 (M+1)。

【 0 2 9 9 】

例107 : インビボアッセイ

Balb/cマウス (雌性、体重18g-20g) を用いた。0.25%のTween80および1%のカルボキシメチルセルロース (CMC) 中の試験化合物の懸濁物を、経口または非経口で投与し、陰性コントロール群がピヒクル単独で投与され、そして陽性コントロール群がプレドニゾン (Prednisone) (10mg/kg) を投与された。30分たって、すべてのマウスで、腹膜内にリボ多糖類 (LPS) (15mg/kg, 10mL/kg) を注射した。LPS注射の2時間後に、マウスを血清のために出血させた。血清中のTNF- およびIL-1 の濃度を、一晚-20 に保存して、ELISAによって定めた。試験した化合物はこの発明から、1から1000mg/kgまでに及ぶ用量にて、TNF およびIL-1 の生産の著しい抑制を実証した。

【 0 3 0 0 】

他の具体化

この明細書において開示した特長のすべては、任意の組合せにおいても組み合わせるこ

とができる。この明細書において開示した各特長は、同じ、等しい、または似た目的に役立つ代替の特長によって置き換えることができる。このように、他で明示的に述べられない限り、開示した各特長は一般的な一連の等しいか、または類似した特長の例に過ぎない。

【 0 3 0 1 】

上記の説明から、当業者は、本発明の不可欠な特徴を簡単に確かめることができ、そして、本発明の精神および範囲から離れることなく、本発明の種々の変化および修飾を、それに種々の利用法および条件を適応させるために行うことができる。たとえば、式Iの化合物に構造的に似ている化合物は、それを作成し、サイトカイン（例は、TNF またはIL-1 ）の生産に対するそれらの抑制的活性およびサイトカイン-過剰生産関連障害の処置についてスクリーニングし、およびこの発明の実践のために用いることができる。したがって、他の具体化もまた、本請求の範囲内である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/5025	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 デン、ウェイ

中華人民共和国 シャンハイ ジャンジャン ハイ - テック パーク カイ ルン ロード 7 2
0 ビルディング シー 2 内

(72)発明者 スー、ウェイ - グォ

中華人民共和国 シャンハイ ジャンジャン ハイ - テック パーク カイ ルン ロード 7 2
0

(72)発明者 カイ、ユ

中華人民共和国 シャンハイ ジャンジャン ハイ - テック パーク カイ ルン ロード 7 2
0 ビルディング シー 2 内

(72)発明者 ドゥアン、ジェフ

中華人民共和国 シャンハイ ジャンジャン ハイ - テック パーク カイ ルン ロード 7 2
0 ビルディング シー 2 内

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 2 / 0 4 9 6 3 2 (WO, A 1)

特開平 0 7 - 2 9 1 9 7 2 (JP, A)

特開平 0 7 - 2 9 1 9 7 6 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 3 4 4 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 3 / 0 6 6 0 9 9 (WO, A 1)

特開昭 5 0 - 1 2 9 5 8 5 (JP, A)

特開平 0 7 - 2 5 2 2 5 4 (JP, A)

特表 2 0 0 6 - 5 0 3 0 3 8 (JP, A)

特開昭 6 3 - 3 1 3 7 6 5 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 3 4 4 0 2 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 3 / 0 0 0 6 8 2 (WO, A 1)

特表 2 0 0 3 - 5 2 5 2 9 1 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 3 4 2 7 8 (WO, A 1)

KAZZOULI, S.E. et al, Tetrahedron Letters, 2 0 0 3 年, Vol.44, p.6265-6267

ANDREANI, A. et al, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 2 0 0 0 年, Vol.
.65, p.267-279

ISOMURA, Y. et al, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1 9 8 3 年, Vol.31, No.9, p.3168

-3178

室富雄ら, 薬学雑誌, 1977年, Vol.97, No.8, p.835-848

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)