

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-509150
(P2007-509150A)

(43) 公表日 平成19年4月12日(2007.4.12)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12	4 C050
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	145 4 C063
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	C S P 4 C065
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 487/04	144 4 C084
A61K 31/5025 (2006.01)	C07D 471/04	101 4 C086
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 107 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2006-536701 (P2006-536701)	(71) 出願人 390023526
(86) (22) 出願日	平成16年10月15日 (2004.10.15)	メルク エンド カムパニー インコーポ
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月14日 (2006.6.14)	レーテッド
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/034466	M E R C K & C O M P A N Y I N C
(87) 國際公開番号	W02005/041971	O P O R A T E D
(87) 國際公開日	平成17年5月12日 (2005.5.12)	アメリカ合衆国, ニュージャージィ, ロー
(31) 優先権主張番号	60/513,046	ウエイ, イースト リンカーン アヴェニ
(32) 優先日	平成15年10月21日 (2003.10.21)	ュー 126
(33) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人 100062007
		弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人 100114188
		弁理士 小野 誠
		(74) 代理人 100140523
		弁理士 渡邊 千尋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】神経障害性疼痛の治療において有用なトリアゾロ-ピリダジン化合物および、この誘導体

(57) 【要約】

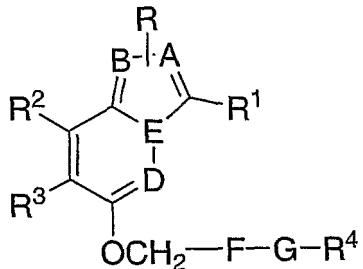
本発明は、神経障害性疼痛の治療におけるトリアゾロ-ピリダジン化合物の使用方法に関するものである。本発明はまた、例えば統合失調症、不安、抑鬱、双極性障害およびパニックなどの精神病および気分障害の治療での、さらには疼痛、パーキンソン病、認識機能障害、癲癇、日周期リズムおよび睡眠障害（例：交代勤務誘発睡眠障害および時差ボケ）、薬物耽溺、薬物乱用、薬物禁断症状および他の疾患の治療でのトリアゾロ-ピリダジン化合物の使用に関するものもある。本発明はまた、Caチャンネルの₂-1サブユニットに選択的に結合する新規なトリアゾロ-ピリダジン化合物に関するものもある。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

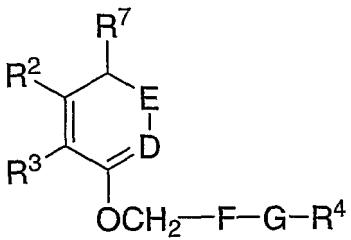
下記式 (I) または式 (II) の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩。

【化 1】



(I)

or



(II)

10

20

30

40

50

[式中、

A および B はそれぞれ独立に、C H₂、N および O からなる群から選択され；

D および E はそれぞれ独立に、N および O からなる群から選択され；

F は、フェニルおよびヘテロアリール(ピリジル)からなる群から選択され；

G は、結合またはメチレンであり；前記メチレンは、メチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されていても良く；

R は、

- (a) H、
- (b) C F₃、
- (c) C H₃

からなる群から選択され；

R¹ は、

- (a) 水素、
- (b) C F₃、
- (c) フェニル、
- (d) -C₁-₆ アルキル、
- (e) -C₃-₆ シクロアルキル、
- (f) -C₂-₆ アルケニル、
- (g) -C₂-₆ アルキニル、
- (h) -O-C₁-₆ アルキル、
- (i) -O-C₂-₆ アルケニル、
- (j) -S-C₁-₆ アルキルおよび

(k) 5員もしくは6員のヘテロ芳香環 [前記ヘテロ芳香環は、独立にN および O からなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有し；前記ヘテロアリールは、メチル、メトキシ、ヒドロキシルまたはハロで置換されていても良い。]；

からなる群から選択され；

R² は、

- (a) 水素、
- (b) -C₁-₆ アルキル、
- (c) 5員もしくは6員のヘテロ芳香環 [前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロ芳香環は、独立にN および O からなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する。]、

(d) アリールおよび

(e) -N R⁵ R⁶

からなる群から選択され；

R³ は、

(a) 水素、
 (b) - C₁ -₆ アルキル、
 (c) 5員もしくは6員のヘテロ芳香環 [前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロ芳香環は、独立にNおよびOからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する。]、

(d) アリールおよび

(e) - N R⁵ R⁶

からなる群から選択され；

R² および R³ の選択肢 (a)、(b)、(c)、(d) および (e) はそれぞれ、メチル、メトキシ、ハロおよびヒドロキシルから選択される1または2個の置換基で置換されていても良いか。 10

または R² および R³ が一体となって、これらが結合している原子とともに、フェニルおよびシクロヘキシルから選択される環が形成されており；

R⁴ は、ハロ、ヒドロキシル、- C₁ -₆ アルキルおよび - O - C₁ -₆ アルキルからなる群から選択される1もしくは2個の置換基で置換されていても良い - NH (C₁ -₃ アルキルアリール) であり；

R⁷ は、

(a) ヒドロキシル、

(b) N (C H₃)₂、

(c) アリール、

(d) 5員もしくは6員のヘテロ芳香環 [前記ヘテロ芳香環は、独立にNおよびOからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する。] 20

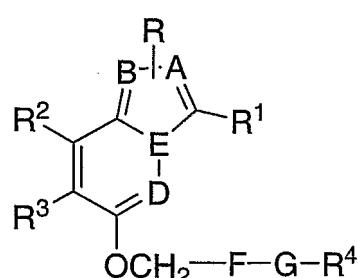
からなる群から選択され；

R⁷ の選択肢 (b)、(c) および (d) は、メチル、メトキシ、ヒドロキシルまたはハロで置換されていても良い。]

【請求項 2】

下記式 (I) の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 2】



(I)

30

40

【請求項 3】

D および E が N である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

G がメチレンであり；このメチレンがメチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されていても良い請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、

(a) 水素、

(b) C F₃、

(c) フェニル、

50

(d) - C₁ -₃ アルキル、

(e) - C₃ -₆ シクロアルキル

からなる群から選択される請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² および R³ が一体となって、これらが結合している原子とともに、フェニルおよびシクロヘキシルから選択される環が形成されている請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁴ が、ハロ、ヒドロキシル、- C₁ -₆ アルキルおよび - O - C₁ -₆ アルキルからなる群から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い - NH (C₁ -₃ アルキルフェニル) である請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

R² および R³ のうちの少なくとも一方がフェニルである請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

A および B がそれぞれ独立に、CH₂ および N からなる群から選択され；

D および E がそれぞれ独立に、N からなる群から選択され；

F が、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され；

G が、メチレンであり；前記メチレンは、メチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されていても良く；

R が、

(a) H、

20

(b) CF₃、

(c) CH₃

からなる群から選択され；

R¹ が、

(a) 水素、

(b) CF₃、

(c) フェニル、

(d) - C₁ -₃ アルキル

からなる群から選択され；

R² および R³ が一体となって、これらが結合している原子とともに、フェニルおよびシクロヘキシルから選択される環が形成されており；

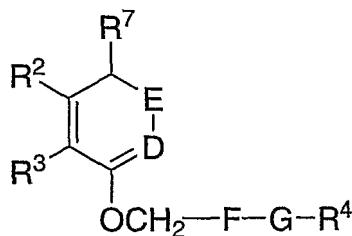
30

R⁴ が、ハロ、ヒドロキシル、- C₁ -₆ アルキルおよび - O - C₁ -₆ アルキルからなる群から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い - NH (C₁ -₃ アルキルフェニル) である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

下記式 II の化合物である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化 3】



(II)

【請求項 11】

D および E が N である請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

50

G がメチレンであり；前記メチレンは、メチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されていても良い請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁴ が、-NH(C₁-₃アルキルフェニル)、ハロ、ヒドロキシリ、-C₁-₆アルキルおよび-O-C₁-₆アルキルからなる群から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 14】

R⁷ が、メチル、メトキシ、ヒドロキシリおよびハロから選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていても良いピロール、ピリジンまたはイミダゾールである請求項 10 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

D および E が N であり；

G がメチレンであり；前記メチレンは、メチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されていても良く；

R⁴ が、-NH(C₁-₃アルキルフェニル)、ハロ、ヒドロキシリ、-C₁-₆アルキルおよび-O-C₁-₆アルキルからなる群から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていても良く；

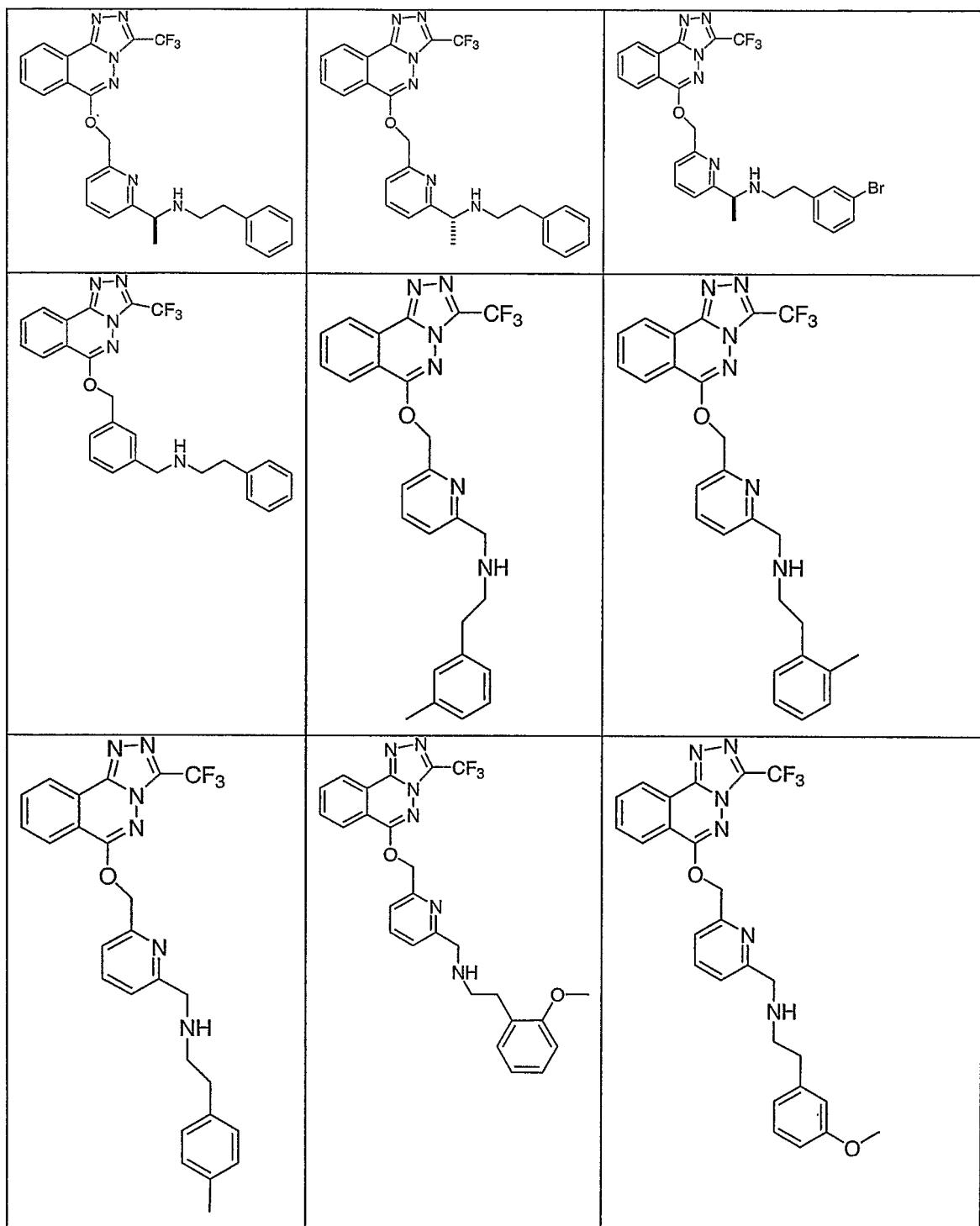
R⁷ が、メチル、メトキシ、ヒドロキシリおよびハロから選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていても良いピロール、ピリジンまたはイミダゾールである請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 16】

下記のものからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

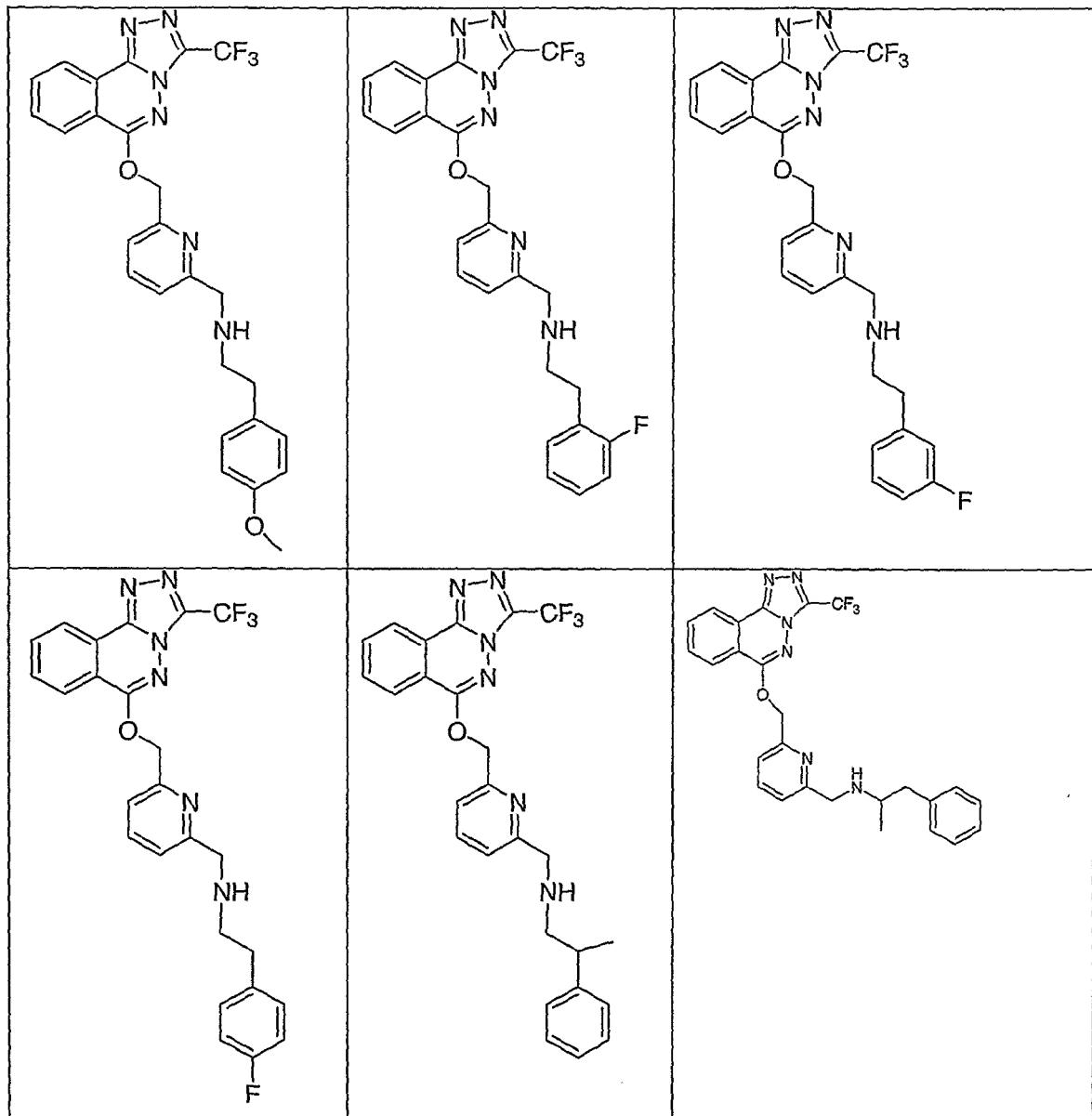
【化4】



10

20

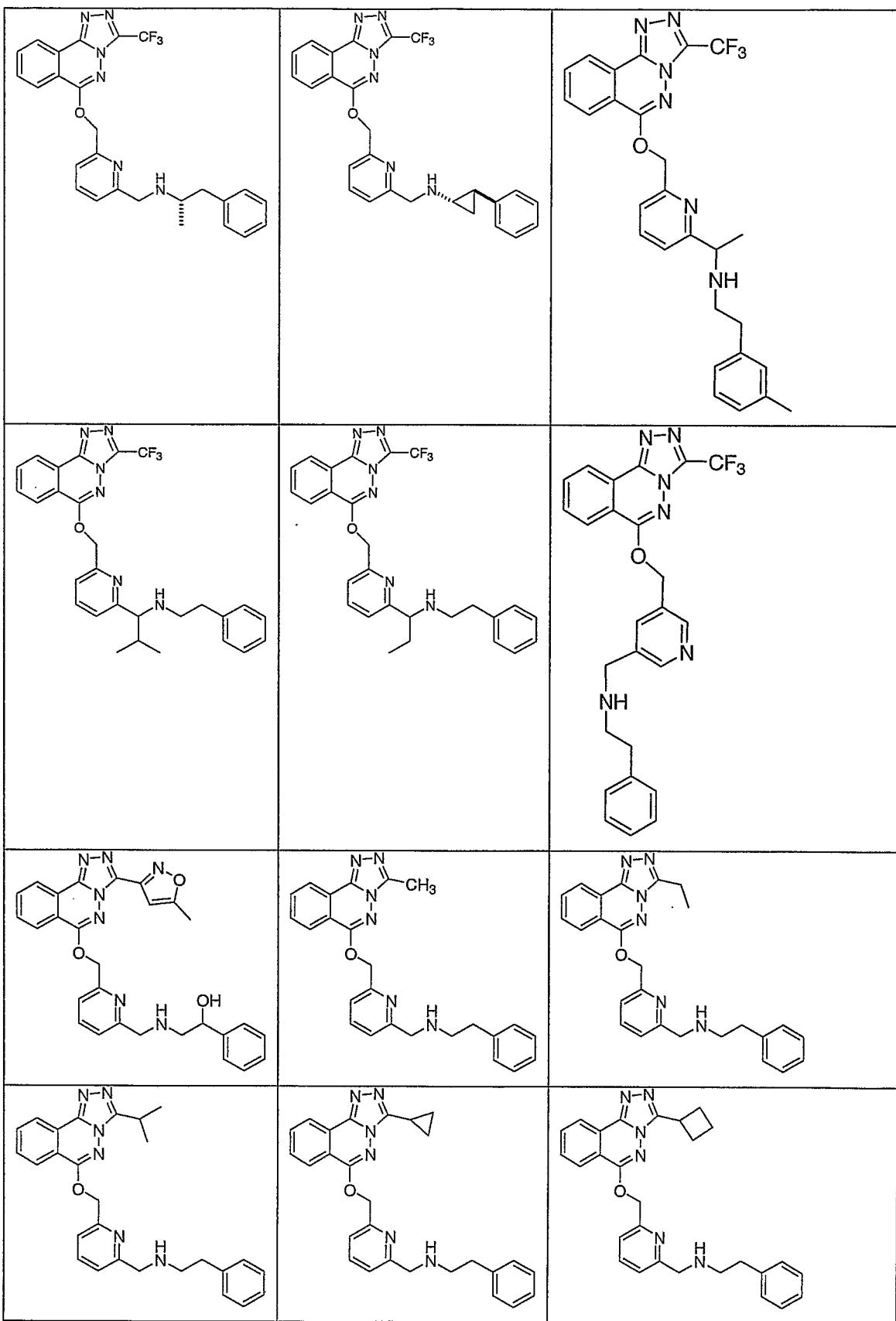
30

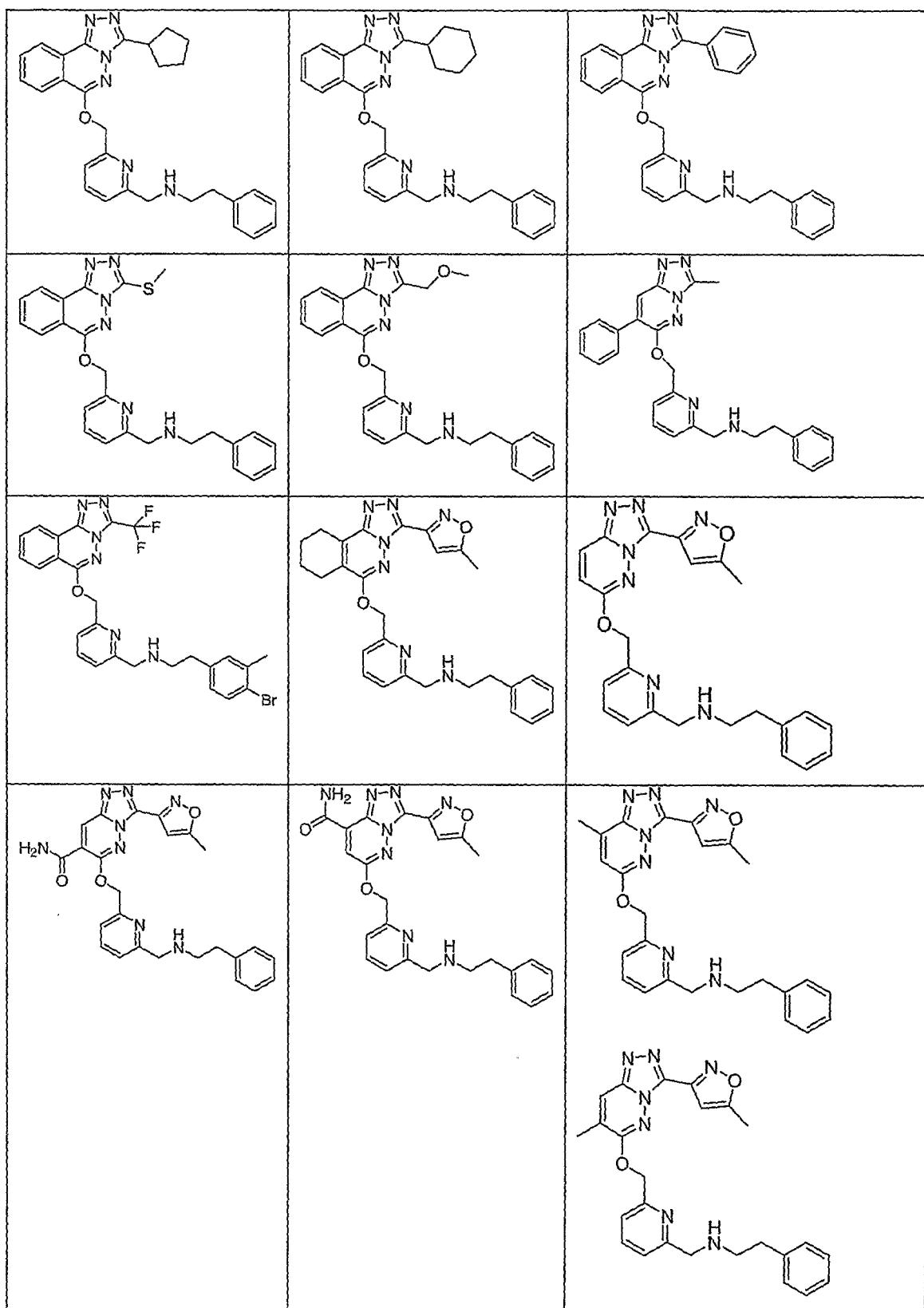


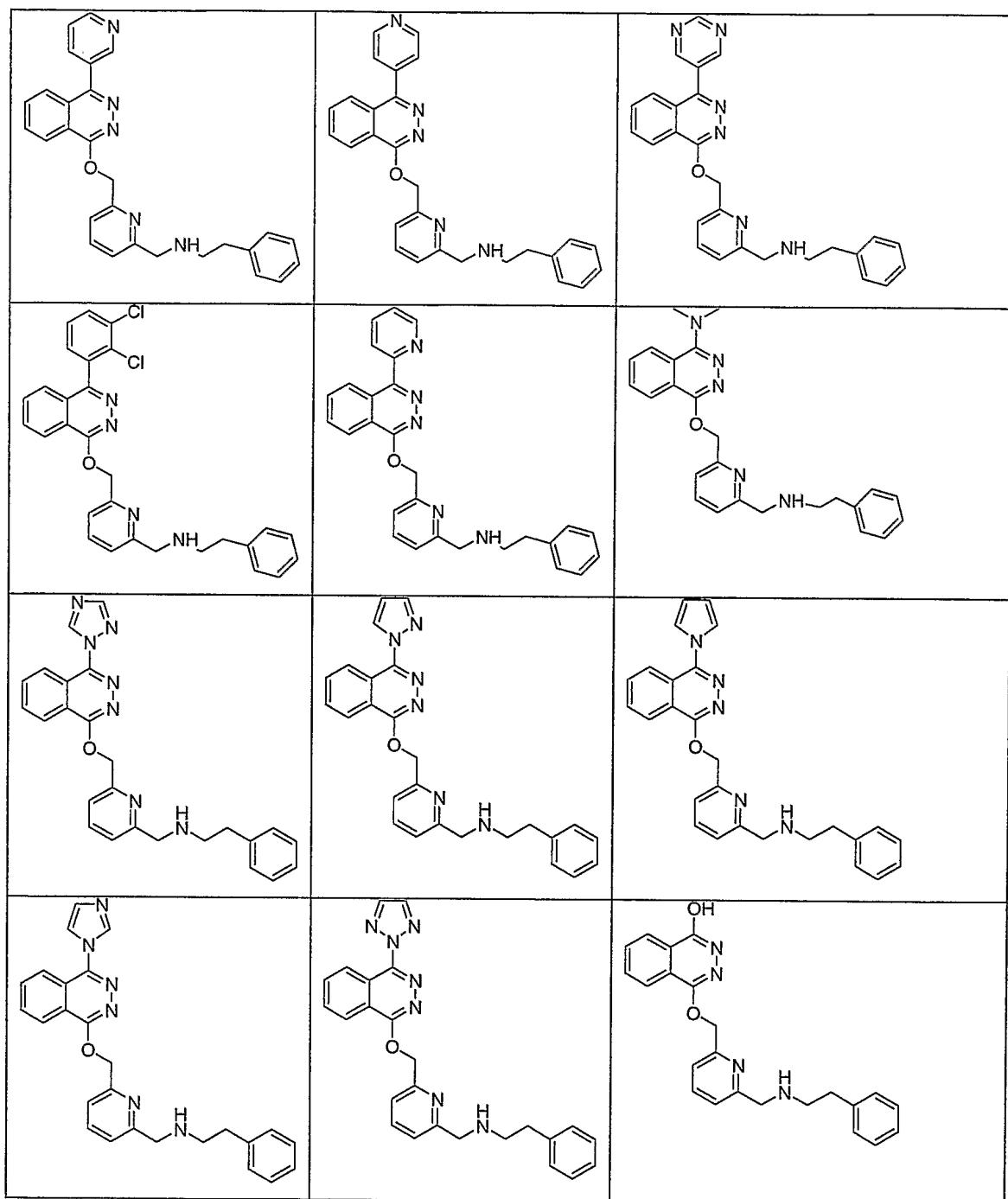
10

20

30



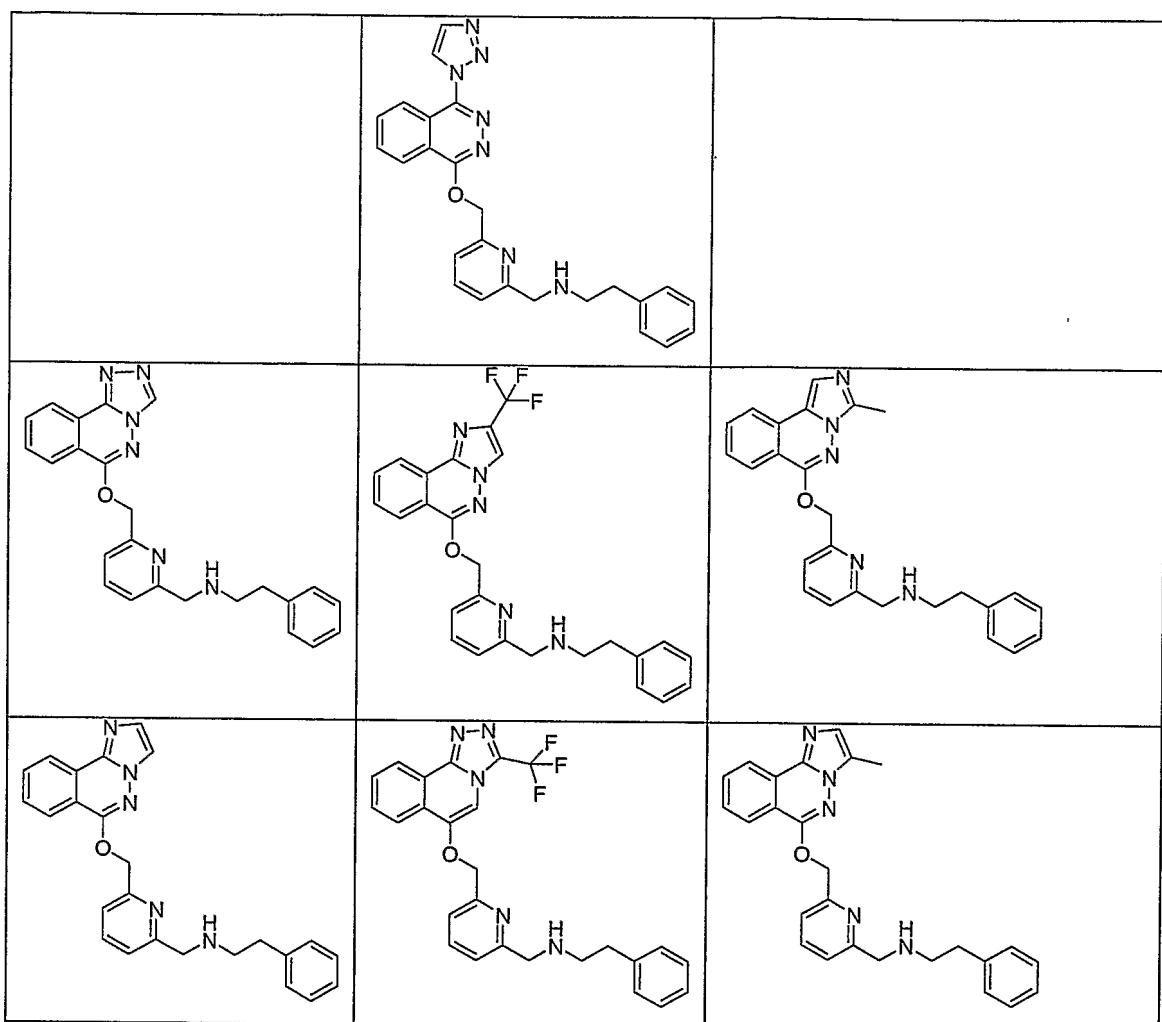




10

20

30



【請求項 17】

治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩；ならびに製薬上許容される担体を含む、電圧依存型カルシウムチャンネルの 2 サブユニットの結合が介在する適応症を治療するための医薬組成物。

【請求項 18】

前記組成物が、i) オピエート作働薬、ii) オピエート拮抗薬、iii) mGluR 5 拮抗薬、iv) 5HT 受容体作働薬、v) 5HT 受容体拮抗薬、vi) ナトリウムチャンネル拮抗薬、vii) NMDA 受容体作働薬、viii) NMDA 受容体拮抗薬、ix) COX-2 選択的阻害薬、x) NK1 拮抗薬、xi) 非ステロイド系抗炎症薬、xii) GABA-A 受容体調節剤、xiii) ドーパミン作働薬、xiv) ドーパミン拮抗薬、xv) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬、xvi) 三環系抗鬱薬、xvii) ノルエピネフリン調節剤、xviii) L-ドーパ、xix) ブスピロン、xx) リチウム塩、xxi) バルプロエート、xxii) ニューロンティン、xxiii) オランザピン、xxiv) ニコチン拮抗薬、xxv) ニコチン作働薬、xxvi) ムスカリン作働薬、xxvii) ムスカリン拮抗薬、xxviii) 選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SSNRI)、xxix) ヘロイン代替薬、xxx) ジスルフィラムまたはxxxi) アカンプロセートをさらに含む請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記ヘロイン代替薬が、メタドン、レボ-アセチルメタドール、ブプレノルフィンまたはナルトレキソンである請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する段階を有する、神経障害性疼痛の治療方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 2 1】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、疼痛の治療または予防方法。

【請求項 2 2】

疼痛障害の治療または予防方法であって、前記疼痛障害が急性疼痛、持続性疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛もしくは神経障害性疼痛であり、治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する前記方法。

【請求項 2 3】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、不安、抑鬱、双極性障害、乾癬、薬物禁断症状、タバコ禁断症状、記憶喪失、認識障害、痴呆、アルツハイマー病、統合失調症またはパニックの治療または予防方法。

【請求項 2 4】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、錐体外路運動機能の障害の治療または予防方法。

【請求項 2 5】

前記錐体外路運動機能の障害が、パーキンソン病、進行性筋肉上麻痺、ハンチントン病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群症候群または遅発性運動異常である請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、不安障害の治療または予防方法。

【請求項 2 7】

前記不安障害が、パニック発作、広場恐怖症もしくは特異的恐怖症、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、摂食障害、薬物誘発不安障害または非特異的不安障害である請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、神経障害性疼痛の治療または予防方法。

【請求項 2 9】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、パーキンソン病の治療または予防方法。

【請求項 3 0】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、抑鬱の治療または予防方法。

【請求項 3 1】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、癲癇の治療または予防方法。

【請求項 3 2】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、炎症性疼痛の治療または予防方法。

【請求項 3 3】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、認識機能障害の治療または予防方法。

【請求項 3 4】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、薬物耽溺、薬物乱用または薬物禁断症状の治療または予防方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 5】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、双極性障害の治療または予防方法。

【請求項 3 6】

治療上有効量または予防上有効量の請求項 1 に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する、日内周期障害および睡眠障害の治療または予防方法。

【請求項 3 7】

前記日内周期障害および睡眠障害が交代勤務誘発睡眠障害または時差ボケである請求項 3 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、トリアゾロ-ピリダジン化合物およびこれの使用方法に関する。詳細には本発明は、神経障害性疼痛の治療におけるトリアゾロ-ピリダジン化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

哺乳動物神経系における神経伝達などの多くの生理プロセスでの主要な機序は、電圧感受性カルシウムチャンネル（「VSCC」）とも称される電圧依存性カルシウムチャンネル（「VGCC」）の開放と閉鎖である。このようなVGCCは、1および2などのサブユニット群の集合体によって形成される。2群におけるあるサブユニットは、2

サブユニットである。カルシウムチャンネルの活性は、構成要素のサブユニットの活性によって調節することができる。例えばガバベンチンは、高親和性で₂サブユニットに結合することが知られている。この₂タンパク質の4種類のイソ型が知られており、ガバベンチンはこれらのうちに2種類に高親和性で結合する（₂-1および₂-2）。ガバベンチンの効力および有害効果を説明する上でのこれら2つの活性の相対的な重要性については未知である。電圧依存性カルシウムチャンネルの₂サブユニットへの高親和性結合を示す化合物は、例えば神経障害性疼痛の治療において有効であることが明らかになっている（J. Biol. Chem., 271 (10): 5768-5776 (1996) およびJ. Med. Chem., 41: 1838-1845 (1998) 参照）。そうではあっても、一方のイソ型がチャンネル調節の制御において相対的に支配的であり、他方が相対的に低い場合、支配的なイソ型に対して選択的な化合物は、有効性がより高く、より少ない副作用を示す可能性が高い。

【0 0 0 3】

そこで、電圧依存性カルシウムチャンネルの₂サブユニットに対して高親和性結合を示す他の化合物を特定して、神経障害性疼痛の治療における新たな薬剤を提供することが望ましい。さらにそのような化合物は、例えば統合失調症、不安、抑鬱、双極性障害およびパニックなどの精神病および気分障害の治療において、さらには疼痛、パーキンソン病、認識機能障害、癲癇、日周期リズムおよび睡眠障害（例：交代勤務誘発睡眠障害および時差ボケ）、薬物耽溺、薬物乱用、薬物禁断症状および他の疾患の治療において有用である可能性がある。

【0 0 0 4】

国際特許公開WO 01/88101には、₂カルシウムチャンネルサブユニットの発現のための細胞系が記載されている。

【0 0 0 5】

6-メチル-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジンが、デュフロスらの報告（M. M. J. Duflos et al., Tetrahedron Lett., 3453-3454 (1973)）に記載されている。1,4,5,7-テトラメチル-6-フェニル-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン、1,4,5-トリメチル-6,7-ジフェニル-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン、5,7-ジメチル-1,4,6-トリフェニル-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン、

5 - メチル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラフェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン、1 , 4 - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン、1 , 4 - ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 6 , 7 - ジフェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジンおよび1 , 4 - ジエチル - 5 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジンが、リップスらの報告 (R. Rips et al., J. Org. Chem. 24: 551-554 (1959)) に記載されている。1 , 4 , 5 , 7 - テトラメチル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン、N - (1 , 4 , 5 , 7 - テトラメチル - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン - 6 - イル) - ベンズアミド、1 , 4 , 5 , 7 - テトラメチル - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン - 6 - イルアミンピクレートおよび1 , 4 , 5 , 7 - テトラメチル - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン - 6 - イルアミンが、モスピーの報告 (W. L. Mosby, J. Chem. Soc., 3997-4003 (1957)) に記載されている。5 , 7 - ジメチル - 6 - フェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジンが、リップスらの報告 (R. Rips et al., J. Org. Chem. 24: 372-374 (1959)) に記載されている。
10

【 0 0 0 6 】

5 , 7 - ジメチル - 2 - フェナシル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジニウムプロマイド (5 , 7 - ジメチル - 2 - (2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル) - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン - 2 - イウムプロマイドとも称される) および 2 - (2 - メトキシカルボニルビニル) - 5 , 7 - ジメチル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジニウム・テトラフルオロボレートが、フエンテス - ロドリゲスらの報告 (F. Fuentes-Rodriguez et al., J. Chem. Res. Miniprint, 11: 2901-2914 (1987)) に記載されている。5 , 7 - ジフェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジンが、ヘルナンデスらの報告 (T. Hernandez et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1: 899-902 (1985)) およびドロリゲスらの報告 (F. F. Rodriguez et al., J. Chem. Res. Miniprint, 11: 3001-3001 (1987)) に記載されている。5 , 6 , 7 - トリメチル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジンが、ヘルナンデスらの報告 (T. Hernandez et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1: 899-902 (1985)) 、フエンテス - ロドリゲスらの報告 (F. Fuentes-Rodriguez et al., J. Chem. Res. Miniprint, 11: 2901-2914 (1987)) およびクレアラの報告 (R. von Kreher et al., Agnew Chem., 82: 958 (1970)) に記載されている。
20

【 0 0 0 7 】

1 , 4 - ジフェニル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - ピリダジノ [4 , 5 - a] インドリジン (1 , 4 - ジフェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 , 3 , 8 a - トリアザ - フルオレンとも称される) および 5 - メチル - 1 , 4 - ジフェニル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - ピリダジノ [4 , 5 - a] インドリジン (9 - メチル - 1 , 4 - ジフェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 , 3 , 8 a - トリアザ - フルオレンとも称される) が、ウチダらの報告 (T. Uchida et al., J. Heterocycl. Chem., 15: 1303-1307 (1978)) に記載されている。6 - ベンジル - 1 , 4 - ジフェニル - 5 - p - トリル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン、6 - ベンジル - 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 , 4 - ジフェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン、1 , 4 , 5 , 6 , 7 - ペンタフェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジン、6 , 7 , 10 , 11 - テトラフェニル - ピリダジノ [4 , 5 : 3 , 4] ピロ口 [1 , 2 - a] キノキザリン (6 , 7 , 10 , 11 - テトラフェニル - 5 , 8 , 9 , 11 a - テトラアザ - ベンゾ [a] フルオレンとも称される) 、11 - (4 - ニトロ - フェニル) - 6 , 7 , 10 - トリフェニル - ピリダジノ [4 , 5 : 3 , 4] ピロ口 [1 , 2 - a] キノキザリン (11 - (4 - ニトロ - フェニル) - 6 , 7 , 10 - トリフェニル - 5 , 8 , 9 , 11 a - テトラアザ - ベンゾ [a] フルオレンとも称される) および 6 - ベンジル - 1 , 4 , 5 - トリフェニル - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - d] ピリダジンが、ウチダらの報告 (T. Uchida et al., J. Heterocycl. Chem., 15: 241-248 (1978)) に記載されている。
40

【 0 0 0 8 】

9 , 12 - ジフェニル - ピリダジノ [4 , 5 : 3 , 4] ピロ口 [2 , 1 - a] イソ
50

キノリン、5-メチルスルファニル-1,4,6,7-テトラフェニル-6H-ピロ口[3,4-d]ピリダジンおよび1,4,6,7-テトラフェニル-6H-ピロ口[3,4-d]ピリダジン-5-カルボン酸エチルエステルが、ポツツらの報告 (K. T. Potts et al., J. Org. Chem., 42: 1639-1644 (1977)) に記載されている。7,10-ジフェニル-ピリダジノ[4,5:3,4]ピロ口[1,2-a]キノリンおよび11,14-ジフェニル-ピリダジノ[4,5:3,4]ピロ口[1,2-f]フェナンスリジン (9,12-ジフェニル-10,11,13a-トリアザ-インデノ[1,2-1]フェナンスレンとも称される) が、ポツツらの報告 (K. T. Potts et al., J. Org. Chem., 44: 977-979 (1979)) に記載されている。

【0009】

10

1-オキソ-7-オキシ-6b,11b-ジヒドロ(ピリダジノ[4,5-c]-ピロ口)[2.1-c]ベンゾオキサジン-1,4(11-ヒドロキシ-5-オキサ-8,9,11a-トリアザ-ベンゾ[a]フルオレン-6-オンとも称される)が、クマシロらの報告 (Kumashiro et al., Nippon Kagaku Zasshi., 82: 1072-1074 (1961)) に記載されている。10-メチル-1,4-ジフェニル-8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾ(e,f)ピリダジノ[4,5-a]シクル[3.3.2]アジンおよび11-メチル-1,4-ジフェニル-7,8,9,10-テトラヒドロシクロヘプタ(e,f)ピリダジノ[4,5-a]シクル[3.3.2]アジンが、ノグチらの報告 (M. Noguchi et al., J. Heterocycl. Chem., 22: 1049-1053 (1985)) に記載されている。

【0010】

20

1,4-ジクロ口-5,6,7-トリメチル-6H-ピロ口[3,4-d]ピリダジン、1-クロ口-4-エトキシ-5,6,7-トリメチル-6H-ピロ口[3,4-d]ピリダジニウムクロライド、1-エトキシ-2,5,6,7-テトラメチル-6H-ピロ口[3,4-d]ピリダジニウムテトラフルオロロボレート、1-エトキシ-5,6,7-トリメチル-2H,6H-ピロ口[3,4-d]ピリダジニウムテトラフルオロロボレート、1-エトキシ-3-エチル-5,6,7-トリメチル-6H-ピロ口[3,4-d]ピリダジニウムテトラフルオロロボレートおよび1-エトキシ-5,6,7-トリメチル-6H-ピロ口[3,4-d]ピリダジンが、イネルらの報告 (S. Inel et al., Tetrahedron, 40: 3979-3986 (1984)) に記載されている。

30

【0011】

5-シアノ-1,4-ジメチルピリダジノ[4,5-a]インドリジン (1,4-ジメチル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリルとも称される)、1,4-ジメチル-6-フェニル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリル、6-ベンゾリル-1,4-ジメチル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリル、6-ベンジル-1,4-ジフェニル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリルおよび1,4,6-トリメチル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリルが、マツモトらの報告 (K. Matsumoto et al., J. Heterocycl. Chem., 25: 1793-1801 (1988)) に記載されている。5-シアノ-1,4-ジフェニルピリダジノ[4,5-a]インドリジン (1,4-ジフェニル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリルとも称される) が、マツモトらの報告 (K. Matsumoto et al., J. Heterocycl. Chem., 25: 1793-1801 (1988) および K. Matsumoto et al., Heterocycles, 20: 1525-1529 (1983)) に記載されている。6-メチル-1,4-ジフェニル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリル、6-ベンゾイル-1,4-ジフェニル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリルおよび1,4,6-トリフェニル-2,3,8a-トリアザ-フルオレン-9-カルボニトリルが、マツモトらの報告 (K. Matsumoto et al., J. Heterocycl. Chem., 25: 1793-1801 (1988)、K. Matsumoto et al., Heterocycles, 34: 2239-2242 (1992)、K. Matsumoto et al., Heterocycles, 20: 1525-1529 (1983) および K. Matsumoto et al., Can. J. Chem., 71: 529-533 (1993)) に記載されている。5,7-ジメチル-1,4-ジフェニル-2

40

50

, 3, 8 a - トリアザ - フルオレン - 9 - カルボニトリルおよび 9, 12 - ジフェニル - ピリダジノ [4, 5 : 3, 4] ピロ口 [2, 1 - a] イソキノリン - 8 - カルボニトリルが、マツモトらの報告 (K. Matsumoto et al., *Heterocycles*, 34: 2239-2242 (1992) および K. Matsumoto et al., *Can. J. Chem.*, 71: 529-533 (1993)) に記載されている。

【0012】

3, 12, 13, 17 - テトラメチル - 7², 7³ - ジアザベンゾ [g] ポルフィリン - 2, 18 - ジプロピオン酸ジメチルが、チャウドリーらの報告 (I. A. Chaudhry et al., *Aust. J. Chem.*, 35: 1185-11201 (1982)) に記載されている。5, 6 - ジヒドロ - 2, 3 - ジメトキシピリダジノ [4, 5 : 3, 4] ピロ口 [2, 1 - a] イソキノリン - 9 - オール、5, 6 - ジヒドロ - 2, 3 - ジメトキシピリダジノ [4, 5 : 3, 4] ピロ口 [2, 1 - a] イソキノリン - 9 - オール塩酸塩および 3 - メチル - 6, 9 - ジフェニルチアゾロ [3, 2 : 1, 2] ピロ口 [3, 4 - d] ピリジン (1 - メチル - 4, 7 - ジフェニル - 3 - チア - 5, 6, 8 a - トリアザ - シクロペンタ [a] インデンとも称される) が、ロセルらの報告 (W. Losel et al., *Chem. Ber.*, 118: 413-427 (1985)) に記載されている。1, 4 - ジフェニルピリダジノ [4, 5 : 3, 4] ピロ口 [2, 1 - b] ベンゾチアゾール (1, 4 - ジフェニル - 5 - チア - 2, 3, 9 b - トリアザ - インデノ [2, 1 - a] インデンとも称される) が、アベらの報告 (N. Abe et al., *Bull. Chem. Soc. Japan*, 55: 200-203 (1982)) に記載されている。

10

20

30

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

こういう状況であっても、電圧依存性カルシウムチャンネルの 2 サブユニットに対する高親和性結合、特には選択的結合を示す 6 H - ピロ口 [3, 4 - d] ピリダジン化合物を特定することで、神経障害性疼痛や、例えば統合失調症、不安、抑鬱、双極性障害およびパニックなどの精神病および気分障害の治療における、さらに疼痛、パーキンソン病、認識機能障害、癲癇、日周期リズムおよび睡眠障害 (例: 交代勤務誘発睡眠障害および時差ボケ)、薬物耽溺、薬物乱用、薬物禁断症状および他の疾患の治療における新たな医薬を提供することが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、神経障害性疼痛の治療におけるトリアゾロ - ピリダジン化合物の使用方法に関するものである。本発明はまた、例えば統合失調症、不安、抑鬱、双極性障害およびパニックなどの精神病および気分障害の治療における、さらに疼痛、パーキンソン病、認識機能障害、癲癇、日周期リズムおよび睡眠障害 (例: 交代勤務誘発睡眠障害および時差ボケ)、薬物耽溺、薬物乱用、薬物禁断症状および他の疾患の治療におけるトリアゾロ - ピリダジン化合物の使用に関するものもある。本発明はまた、Ca チャンネルの ₂ - 1 サブユニットに選択的に結合する新規なトリアゾロ - ピリダジン化合物に関するものもある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

1 様において本発明は、下記式 (I) および式 II の化合物ならびにこれらの製薬上許容される塩に関するものである。

【0016】

(b) - C₁ -₆ アルキル、

(c) 5員もしくは6員のヘテロ芳香環 [前記ヘテロシクロアルキルまたはヘテロ芳香環は、独立にNおよびOからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する。]、

(d) アリールおよび

(e) - N R⁵ R⁶

からなる群から選択され；

R² および R³ の選択肢 (b)、(c)、(d) および (e) はそれぞれ、メチル、メトキシ、ヒドロキシルまたはハロから選択される1もしくは2個の置換基で置換されていても良いか、

または R² および R³ が一体となって、これらが結合している原子とともに、フェニルおよびシクロヘキシルから選択される環が形成されており；

R⁴ は、ハロ、ヒドロキシル、- C₁ -₆ アルキルおよび - O - C₁ -₆ アルキルからなる群から選択される1もしくは2個の置換基で置換されていても良い - NH (C₁ -₃ アルキルアリール) であり；

R⁷ は、

(a) ヒドロキシル、

(b) C₁ -₃ アルコキシ、

(c) N (C H₃)₂、

(d) アリール、

(e) 5員もしくは6員のヘテロ芳香環 [前記ヘテロ芳香環は、独立にNおよびOからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する。]

からなる群から選択され；

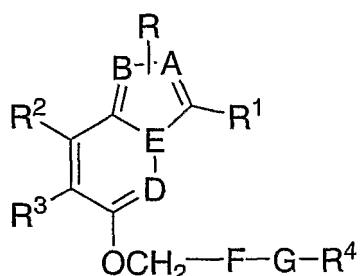
R⁷ の選択肢 (b)、(c)、(d) および (e) は、メチル、メトキシ、ヒドロキシルおよびハロから選択される1もしくは2個の置換基で置換されていても良い。

【0017】

この態様の範囲には、下記式 (I) の化合物の属またはその製薬上許容される塩がある。

【0018】

【化6】



(I)

【0019】

この属の範囲には、DおよびEがNである下位属がある。

【0020】

この属の範囲には、Gがメチレンであり；このメチレンがメチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されていても良い別の下位属がある。

【0021】

この属の範囲には、R¹ が、

(a) 水素、

(b) C F₃、

(c) フェニル、

10

20

30

40

50

(d) - C₁ -₃ アルキル

からなる群から選択される別の下位属がある。

【 0 0 2 2 】

この属の範囲には、 R² および R³ が一体となって、これらが結合している原子とともに、フェニルおよびシクロヘキシルから選択される環が形成されている別の下位属がある。

【 0 0 2 3 】

この属の範囲には、 R² および R³ のうちの少なくとも一方がフェニルである別の下位属がある。

【 0 0 2 4 】

この属の範囲には、 R⁴ が、ハロ、ヒドロキシル、メチル、エチル、メトキシおよびメトキシからなる群から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い - N H C H₂ C H₂ フェニルである別の下位属がある。

【 0 0 2 5 】

この属の範囲には、
 A および B がそれぞれ独立に、 C H₂ および N からなる群から選択され；
 D および E がそれぞれ独立に、 N および O からなる群から選択され；
 F が、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され；
 G が、メチレンであり；前記メチレンは、メチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されていても良く；

R が、

(a) H、

(b) C F₃ 、

(c) C H₃

からなる群から選択され；

R¹ が、

(a) 水素、

(b) C F₃ 、

(c) フェニル、

(d) - C₁ -₃ アルキル

からなる群から選択され；

R² および R³ が一体となって、これらが結合している原子とともに、フェニルおよびシクロヘキシルから選択される環が形成されており；

R⁴ が、ハロ、ヒドロキシル、メチル、エチル、メトキシおよびメトキシからなる群から選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い - N H C H₂ C H₂ フェニルである別の下位属がある。

【 0 0 2 6 】

この態様の範囲には、下記式 II の化合物の属およびその製薬上許容される塩もある。

【 0 0 2 7 】

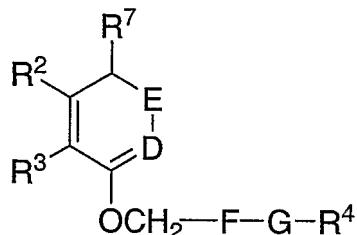
10

20

30

40

【化7】



(II)

10

【0028】

この属の範囲には、DおよびEがNである下位属がある。

【0029】

この属の範囲には、Gがメチレンであり；前記メチレンは、メチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されても良い別の下位属がある。

【0030】

R⁴は、ハロ、ヒドロキシル、メチル、エチル、メトキシおよびメトキシからなる群から選択される1もしくは2個の置換基で置換されても良い-NHCH₂CH₂フェニルである。

20

【0031】

この属の範囲には、R⁷がメチル、メトキシ、ヒドロキシルまたはハロで置換されても良いピロール、ピリジンおよびイミダゾールである別の下位属がある。

【0032】

この属の範囲には、

DおよびEがNであり；

Gがメチレンであり；前記メチレンは、メチル、エチル、イソプロピルおよびカルボニルから選択される置換基で置換されても良く；

R⁴が、ハロ、ヒドロキシル、メチル、エチル、メトキシおよびメトキシからなる群から選択される1もしくは2個の置換基で置換されても良い-NHCH₂CH₂フェニルであり；

30

R⁷が、メチル、メトキシ、ヒドロキシルまたはハロで置換されても良いピロール、ピリジンおよびイミダゾールである別の下位属がある。

【0033】

本明細書で使用される場合、「アルキル」ならびにアルコキシ、アルカノイル、アルケニル、アルキニルなどの接頭語「アルク」を有する他の基は、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなどがある。「アルケニル」、「アルキニル」などの用語には、少なくとも1個の不飽和C-C結合を有する炭素鎖が含まれる。

40

【0034】

「シクロアルキル」という用語は、ヘテロ原子を含まない炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の飽和炭素環ならびに縮合環系などがある。このような縮合環系は、ベンゼン環などの部分もしくは完全不飽和である1個の環を有することで、ベンゾ縮合炭素環などの縮合環を形成していることができる。シクロアルキルには、スピロ縮合環系などの縮合環系も含まれる。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、デカヒドロナフタレン、アダマンタン、インダニル、インデニル、フルオレニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンなどがある。同様に、「シクロアルケニル」とは、ヘテロ原子を持たず、少なくとも1個の非芳香族C-C二重結合を有する炭素環を意味し、単環式、二環式および三環式の部分飽和炭素環、ならびに

50

ベンゾ縮合シクロアルケン類などがある。シクロアルケニルの例には、シクロヘキセニル、インデニルなどがある。

【0035】

「アリール」という用語は、1個の環または縮合して一体となった複数の環である芳香族置換基を意味する。複数の環で形成される場合、構成する環の少なくとも1個が芳香族である。好ましいアリール置換基は、フェニル基およびナフチル基である。

【0036】

具体的に別段の断りがない限り、「シクロアルキルオキシ」という用語は、短いC₁ - C₂アルキル長によってオキシ連結原子に連結されたシクロアルキル基を含む。

【0037】

「C₀ - 6アルキル」という用語は、6、5、4、3、2、1または0個の炭素原子を有するアルキルを含む。炭素原子を持たないアルキルとは、このアルキルが末端基である場合には水素原子置換基であり、このアルキルが架橋基である場合には直接結合である。

【0038】

具体的に別段の断りがない限り、「ヘテロ」という用語は、1以上のO、SまたはN原子を含む。例えば、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールには、環に1以上のO、SまたはN原子を、このような原子の混合物を含めて有する環系が含まれる。ヘテロ原子は、環炭素原子に置き換わっている。したがって、例えば、複素環C₅アルキルとは、4 ~ 0個の炭素原子を有する5員環である。ヘテロアリールの例には、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キノキザリニル、フリル、ベンゾフリル、ジベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、インドリル、ピラゾリル、インダゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルなどがある。ヘテロシクロアルキルの例には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリニル、ピロリジン-2-オン、ピペリジン-2-オンおよびチオモルホリニルなどがある。

【0039】

「ヘテロC₀ - 4アルキル」という用語は、3、2、1または0個の炭素原子を有するヘテロアルキルを意味する。しかしながら、少なくとも1個のヘテロ原子が存在しなければならない。したがって、例として、炭素原子を持たないが1個のN原子を有するヘテロC₀ - 4アルキルは、架橋基である場合は-NH-となり、末端基である場合は-NH₂となると考えられる。OまたはSヘテロ原子についても、同様の架橋基または末端基は明らかである。

【0040】

具体的に別段の断りがない限り、「アミン」という用語は、C₀ - 6アルキルで置換された1級、2級および3級アミンを含む。

【0041】

具体的に別段の断りがない限り、「カルボニル」という用語は、このカルボニルが末端である場合にはC₀ - 6アルキル置換基を含む。

【0042】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を含む。

【0043】

「置換されていても良い」という用語は、置換および未置換の両方を含むものである。従って例えば、置換されていても良いアリールとは、ペンタフルオロフェニル環またはフェニル環を表すことができると考えられる。さらに、例えばアルキルアリールなどの置換されていても良い複数の部分は、このアリール基およびアルキル基が置換されていても良いことを意味するものである。複数の部分の一つのみが置換されていても良い場合、具体的に、「アルキルアリールであって、前記アリールがハロゲンまたはヒドロキシルで置換されていても良いもの」などと称される。

10

20

30

40

50

【0044】

本明細書に記載の化合物は1以上の二重結合を有することから、シス/トランス異性体ならびに他の立体配座異性体を生じる場合がある。本発明は、このような可能な異性体全てならびにこのような異性体の混合物を含むものである。

【0045】

本明細書に記載の化合物は、1以上の不斉中心を有することができることから、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じる場合がある。本発明は、このような可能な全てのジアステレオマーならびにそれらのラセミ混合物、これらの実質的に純粋な分割エナンチオマー、全ての可能な幾何異性体ならびにこれらの製薬上許容される塩の使用を含むものである。上記式Iは、ある位置での確定的な立体化学を示さずに表示されている。本発明は、式Iの全ての立体異性体およびその製薬上許容される塩の使用を含むものである。さらに、立体異性体の混合物ならびに単離された具体的な立体異性体も含まれる。このような化合物を製造するのに用いられる合成手順の途上において、あるいは当業者には公知のラセミ化法もしくはエピマー化法を用いる場合に、このような方法の生成物は、立体異性体の混合物である場合がある。

【0046】

「製薬上許容される塩」という用語は、製薬上許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。本発明で使用される化合物が酸性である場合、この相当する塩は簡便には、無機塩基および有機塩基などの製薬上許容される無毒性塩基から製造することができる。このような無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二および第一銅）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二および第一マンガン）、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩などがある。特に好ましいものは、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン類、ならびに環状アミンおよび天然および合成置換アミン類などの置換アミン類の塩などがある。塩を形成することができる他の製薬上許容される有機無毒性塩基にはイオン交換樹脂などがあり、これには例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-メチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルビペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドロバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ビペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどがある。

【0047】

本発明の化合物が塩基性である場合、この相当する塩は簡便には、無機酸および有機酸などの製薬上許容される無毒性酸から製造することができる。このような酸には例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などがある。特に好ましいものは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸である。

【0048】

本発明の2H-ピロ[3,4-c]ピリダジン化合物を用いる医薬組成物は、有効成分としての式Iによって表される化合物（またはその製薬上許容される塩）、製薬上許容される担体および適宜に他の治療成分もしくは補助剤を含む。このような別の治療成分には、例えば、i)オピエート作動薬もしくは拮抗薬、ii)カルシウムチャンネル拮抗薬、iii)5HT受容体作動薬もしくは拮抗薬、iv)ナトリウムチャンネル拮抗薬、v)NMDA受容体作動薬もしくは拮抗薬、vi)COX-2選択的阻害薬、vii)NK1拮抗薬、viii)非ステロイド系抗炎症薬（「NSAID」）、ix)GABA-

10

20

30

40

50

A受容体調節剤、×)ドーパミン作働薬もしくは拮抗薬、×i)選択的セロトニン再取り込み阻害薬(「SSRR」)および/または選択的セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害薬(「SSNRI」)、×ii)三環系抗鬱薬、×iv)ノルエピネフリン調節剤、×v)L-ドーパ、×vii)ブスピロン、×viii)リチウム、×viii)バルプロエート、ix)ニューロンティン(ガバペンチン)、×x)オランザピン、×xi)ニコチニンを含むニコチニン作働薬もしくは拮抗薬、×xii)ムスカリン作働薬もしくは拮抗薬、×xiii)メタドン、レボ-アセチルメタドール、ブブレノルフィンおよびナルトレキソンなどのヘロイン代替薬、ならびに×iv)ジスルフィラムおよびアカンプロセートなどがある。この組成物には、経口、直腸、局所および非経口(皮下、筋肉および静脈など)投与に好適な組成物などがある。ただし、所定の場合で最も好適な経路は、特定の宿主、ならびにその有効成分が投与される状態の性質および重度によって決まるものである。前記医薬組成物は簡便には、単位製剤で提供することができ、製薬業界で公知のいずれかの方法によって製造することができる。

10

【0049】

局所使用には、式Iの化合物を含むクリーム、軟膏、ゼリー、液剤または懸濁液を用いることができる。口内洗剤および含嗽剤も、本発明に関する局所使用の範囲に含まれる。

【0050】

約0.01mg/kg～約140mg/kg/日の用量レベルが、例えば、統合失調症、不安、抑鬱、パニック、双極性障害および日内周期障害などの精神障害および気分障害の治療において有用であり、カルシウムチャネル調節に応答する疼痛の治療において有用であるか、あるいは約0.5mg～約7g/患者/日である。例えば、統合失調症、不安、抑鬱およびパニックは、前記化合物約0.01mg～75mg/kg/日または約0.5mg～約3.5g/患者/日を投与することで効果的に治療することができる。疼痛は、前記化合物約0.01mg～125mg/kg/日または約0.5mg～約5.5g/患者/日を投与することで効果的に治療することができる。さらに、本発明のカルシウムチャネル調節化合物を予防上有効な用量レベルで投与することで、上記の状態を予防することができるることは明らかである。

20

【0051】

担体材料と組み合わせて单一製剤を製造することができる有効成分の量は、治療対象の宿主および特定の投与形態に応じて変わるものである。例えば、ヒトへの経口投与用の製剤は簡便には、適切かつ簡便な量の担体材料(組成物全体の約5～約95%で変動し得る)と配合して有効成分約0.5mg～約5gを含むことができる。単位制剤は通常、有効成分を約1mg～約1000mg含むものであり、代表的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mgまたは1000mgである。

30

【0052】

しかしながら、特定の患者における具体的な用量レベルは、年齢、体重、全身の健康、性別、食事、投与時刻、投与経路、排泄速度、併用薬剤および治療を受ける疾患の重度などの各種要素によって決まることは明らかである。

40

【0053】

実際、式Iによって表される使用される化合物は、従来の医薬配合法に従って、医薬担体との直接混合で有効成分として組み合わせることができる。担体は、例えば経口または非経口(静脈投与など)などの投与に望ましい剤型に応じて、多様な形態を取ることができる。このように本発明で使用される医薬組成物は、それぞれ所定量の有効成分を含むカプセル、カシェ剤または錠剤などの経口投与に好適な別個の単位として提供することができる。さらに前記組成物は、粉剤として、粒剤として、液剤として、水系液体中の懸濁液として、非水系液として、水中油型乳濁液として、または油中水型乳濁液として提供することができる。上記の一般的な製剤に加えて、式Iによって表される化合物またはその製薬上許容される塩は、徐放手段および/または投与機器によって投与することもできる。

50

前記組成物は、いずれかの製薬方法によって製造することができる。通常、そのような方法には、1以上の必要な成分を構成する担体と有効成分を組み合わせる段階がある。通常、前記組成物は、有効成分を液体担体もしくは微粉砕固体担体またはその両方と均一かつ十分に混合することで製造される。次に簡便には、取得物を所望の形状に成形することができる。

【0054】

このように、本発明で使用される医薬組成物は、製薬上許容される担体および式Iの化合物もしくは製薬上許容される塩を含むことができる。式Iの化合物またはその製薬上許容される塩は、1以上の他の治療活性な化合物と組み合わせて、医薬組成物中に含めることもできる。

10

【0055】

使用される医薬担体は、例えば固体、液体または気体であることができる。固体担体の例には、乳糖、石膏、ショ糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸などがある。液体担体の例としては、糖シロップ、落花生油、オリーブ油および水がある。気体担体の例には、二酸化炭素および窒素などがある。

【0056】

経口製剤用の組成物を製造する場合、簡便な医薬媒体を用いることができる。例えば、水、グリコール類、油類、アルコール類、香味剤、保存剤、着色剤などを用いて、懸濁液、エリキシル剤および液剤などの経口液体製剤を形成することができる。一方、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いて、粉剤、カプセルおよび錠剤などの経口固体製剤を形成することができる。投与が容易であることから、錠剤およびカプセルが、固体医薬担体を用いる好ましい経口単位製剤である。適宜に、錠剤を標準的な水系もしくは非水系法によってコーティングすることができる。

20

【0057】

本発明の組成物を含む錠剤は、適宜に1以上の補助製剤または補助剤とともに圧縮または成形することで製造することができる。圧縮錠は、好適な機械で、適宜に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合して、粉末もしくは顆粒などの自由に流動する形の有効成分を圧縮することで製造することができる。すりこみ錠は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することで製造することができる。望ましくは各錠剤には、有効成分約0.1mg～約500mgを含有させ、各カシエ剤またはカプセルには、有効成分約0.1～約500mgを含有させる。そこで、錠剤、カシエ剤またはカプセルは簡便には、有効成分0.1mg、1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mgまたは500mgを含み、1日1回、2回または3回で1個もしくは2個の錠剤、カシエ剤またはカプセルを服用する。

30

【0058】

非経口投与に好適な本発明で使用される医薬組成物は、活性化合物の水中の溶液または懸濁液として製造することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースなどの好適な界面活性剤を含有させることができる。グリセリン、液体ポリエチレングリコール類および油中のこれらの混合物中で、分散液を製造することもできる。さらに保存剤を含有させて、微生物の有害な増殖を防止することができる。

40

【0059】

注射用途に好適な本発明で使用される医薬組成物には、無菌の水系液剤または分散液などがある。さらに前記組成物は、無菌注射液剤もしくは分散液などの即時調製用の無菌粉剤の形態であることができる。いずれの場合も、最終的な注射形態は無菌であるべきであり、容易に注射できるような有効な流動性を有するものでなければならない。前記医薬組成物は、製造および保存の条件下で安定でなければならない。したがって、好ましくは、細菌および真菌などの微生物の汚染活動に対して防腐しなければならない。担体は、例え

50

ば、水、エタノール、多価アルコール（例：グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、植物油およびこれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒体であることができる。

【0060】

本発明で使用される医薬組成物は、例えばエアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散粉剤などの局所使用に好適な形態であることができる。さらに前記組成物は、経皮機器での使用に好適な形態であることができる。これらの製剤は、本発明の式Iによって表される化合物またはその製薬上許容される塩を用いて、従来の処理方法によって製造することができる。例として、約5重量%～約10重量%の前記化合物とともに親水性材料および水を混合することで所望の粘度のクリームまたは軟膏を製造することで、クリームや軟膏の調製を行う。

【0061】

本発明で使用される医薬組成物は、担体が固体である直腸投与に好適な形態であることができる。この混合物は単位用量坐剤を形成することができる。好適な担体には、カ力オバターおよび当業界で一般的に使用される他の材料などがある。坐剤は簡便には、軟化もしくは溶融させた担体と前記組成物を混合し、次に鋳型で冷却および成型することで形成することができる。

【0062】

上記の担体成分に加えて、上記の医薬製剤は適宜に、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、表面活性剤、増粘剤、潤滑剤、保存剤（酸化防止剤など）などの1以上の別の担体成分を含むことができる。さらに、他の補助剤を含有させて、所期の被投与者の血液と等張の製剤とすることができます。式Iによって表される化合物またはその製薬上許容される塩を含む組成物は、粉末または液体濃縮物の形態で製造することもできる。

【0063】

本発明で使用される化合物および医薬組成物は、カルシウムチャネルリガンドとしての生理活性を示すことが認められている。従って本発明の別の態様は、哺乳動物における、カルシウムチャネルの調節によって改善可能な病気である、例えば統合失調症、不安、抑鬱、パニック、双極性障害、日内周期および睡眠障害、疼痛、パーキンソン病、認識機能障害、癲癇、薬物耽溺、薬物乱用および薬物禁断症状の有効量の本発明の化合物を投与することによる治療である。「哺乳動物」という用語には、ヒト、ならびにイヌ、ネコ、ウマ、ブタおよびウシなどの他の動物などがある。従って、ヒト以外の哺乳動物の治療は、ヒトの病気である上記例と臨床的に関係がある病気を治療することであることは明らかである。

【0064】

さらに前述のように、本発明で使用される化合物は他の治療化合物と併用することができる。特に、本発明で使用されるカルシウムチャネル調節性化合物の組み合わせは、有利には、i)オピエート作動薬もしくは拮抗薬、ii)mGluR5拮抗薬、iii)5HT受容体作動薬もしくは拮抗薬、iv)ナトリウムチャネル拮抗薬、v)NMDA受容体作動薬もしくは拮抗薬、vi)COX-2選択的阻害薬、vii)NK1拮抗薬、viii)非ステロイド系抗炎症薬（「NSAID」）、ix)GABA-A受容体調節剤、x)ドーパミン作動薬もしくは拮抗薬、xi)選択的セロトニン再取り込み阻害薬（「SSRI」）、xii)三環系抗鬱薬、xiii)ノルエピネフリン調節剤、xiv)L-ドーパ、xv)ブスピロン、xvi)リチウム、xvii)バルプロエート、xviii)ニューロンティン（ガバペンチン）、xix)オランザピン、xx)ニコチンを含むニコチン作動薬もしくは拮抗薬、xxi)ムスカリン作動薬もしくは拮抗薬、xxii)メタドン、レボ-アセチルメタドール、ブプレノルフィンおよびナルトレキソンなどのヘロイン代替薬、ならびにxxiii)ジスルフィラムおよびアカンプロセートとの併用で用いることができる。

【0065】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される略称は、下記の表に示した意味を有する。下記の表にない略称は、具体的に別段の断りがない限り、それについて一般的に使用される意味を有するものである。

【0066】

【表1】

A c	アセチル	
A I B N	2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)	
B I N A P	1, 1-ビ-2-ナフトール	
B n	ベンジル	
C A M P	サイクリックアデノシン-3', 5'-モノホスフェート	10
D A S T	三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄	
D E A D	アゾジカルボン酸ジエチル	
D B U	1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン	
D I B A L	水素化アルミニウムジイソブチル	
D M A P	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D p p f	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン	
E D C I	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
G S T	グルタチオントランスフェラーゼ	20
H M D S	ヘキサメチルジラジド	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
m-C P B A	メタクロロ過安息香酸	
M M P P	モノペルオキシタル酸	
M P P M	モノペルオキシタル酸・マグネシウムエン・6H ₂ O	
M s	メタンスルホニル=メシル=SO ₂ Me	
M s O	メタンスルホネート=メシレート	
N B S	N-ブロモコハク酸イミド	
N S A I D	非ステロイド系抗炎症薬	
o-T o l	オルト-トリル	
O X O N E (登録商標)	2KHSO ₅ · KHSO ₄ · K ₂ SO ₄	30
P C C	クロロクロム酸ピリジニウム	
P d ₂ (d b a) ₃	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)	
P D C	重クロム酸ピリジニウム	
P D E	ホスホジエステラーゼ	
P h	フェニル	
P h e	ベンゼンジイル	
P M B	パラ-メトキシベンジル	
P y e	ピリジンジイル	
r. t.	室温	
R a c.	ラセミ体	
S A M	アミノスルホニルまたはスルホニアミドまたはSO ₂ NH ₂	
S E M	2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ	
S P A	シンチレーション近接アッセイ	
T B A F	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム	
T h	2-または3-チエニル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T F A A	無水トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T h i	チオフェンジイル	40

TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS-CN	シアノ化トリメチルシリル
TMS I	ヨウ化トリメチルシリル
Tz	1H (または2H) -テトラゾール-5-イル
XANTPHOS	4, 5-ビス-ジフェニルホスファニル-9, 9-ジメチル-9H-キサンテン
C ₃ H ₅	アリル

【0067】

【表2】

アルキル基略称

M e =	メチル
E t =	エチル
n-P r =	ノルマルプロピル
i-P r =	イソプロピル
n-B u =	ノルマルブチル
i-B u =	イソブチル
s-B u =	セカンダリーブチル
t-B u =	ターシャリーブチル
c-P r =	シクロプロピル
c-B u =	シクロブチル
c-P e n =	シクロペンチル
c-H e x =	シクロヘキシル

【0068】

生理活性を示すアッセイ

本発明の化合物を、下記のアッセイで調べた。

【0069】

膜調製

T 2 5 0 フラスコで培養した A 7 1 0 (1 b 、 2 、 3 を共発現する H E K 2 9 30) を回収し、緩衝液 A (2 0 m M H E P E S 、 1 0 m M E D T A p H = 7 . 4) で 1 回洗浄した。ペレットを、ポリトロン (Polytron) を用いて緩衝液 A 中で 2 0 秒間均質化した。10 分間遠心後、得られたペレットを、同じ緩衝液で 1 回、緩衝液 B (2 0 m M H E P E S 、 0 . 1 m M E D T A p H = 7 . 4) で 2 回洗浄した。最終的に得られたペレットを同じ緩衝液に再懸濁させ、小分けし、 - 7 0 で保存した。標準としてウシ血清アルブミンを用いるバイオラッド (Biorad) D C 法によって、タンパク質含有量を測定した。

【0070】

[³ H] - G A B A ベンチン結合

解凍後、膜を緩衝液 C (5 0 m M T R I S p H = 7 . 1) で 1 回洗浄し、氷冷アッセイ緩衝液 (2 0 m M H E P E S p H = 7 . 4) に再度懸濁させて、最終タンパク質濃度をタンパク質 5 0 g / ウェルとした。競争結合実験のため、被験化合物の非存在下または少なくとも 1 1 種類の濃度でのその化合物の存在下に、膜を室温で 1 時間にわたり、7 n M [³ H] - G A B A ベンチンとともにインキュベートした。1 0 0 M G A B A ベンチンの存在下に、非特異的結合を測定した。インキュベーション終了後、懸濁液を 9 6 ウェルワットマン (Whatmann) G F / B フィルタープレート (Packard) 上で濾過し、氷冷アッセイ緩衝液で 3 回洗浄した。プレートを乾燥させ、マイクロシンチ (microscint) 2 0 (Packard) を 5 0 L ずつ各ウェルに加えた。プレートを密封し、パッカード・トップカウントを用いてカウントした。プレートを通常の c p m カウントモードでカウントし (2 分間) 、一定クエンチング補正によって D P M に変換した。 40 50

【0071】

本発明の化合物は、上記のモデルで $10 \mu M$ という IC_{50} 値によって効力を示した。しかしながら、下記の表の化合物は、 $10 \mu M$ を超える IC_{50} 値を与えた。

【0072】

脊髄神経結紮モデル（チャンモデル）

神経障害性疼痛の脊髄神経結紮モデルを用いて、神経損傷誘発触覚異痛に対する被験化合物の効果を評価した (S. H. Kim and J. M. Chung, Pain 50: 355-363 (1992))。雄スプレーグ・ドーリーラット ($175 \sim 200 g$) に、4-0 絹縫合糸を用いて、後根神経節に対して遠位の左 L5 / L6 脊髄神経の片側強圧結紮を施した。脊髄神経結紮以降 $7 \sim 14$ 日間に、ラットをワイヤメッシュ上のチャンバに入れることで、行動侵害受容試験を行った。ラットについて、神経損傷の部位と同じ側の左後足の足底面に、一連の較正フォン・フレー (von Frey) フィラメントを当てることで、触覚異痛を調べた (非不快点状刺激までの後足引き込み閾値低下)。平均 50% 後足引き込み閾値 (g.) を、ディクソン (Dixon) 「上下 (up-down)」ノンパラメトリック試験を用いて求めた (Chaplan et al., J. Neurosci. Methods, 53: 55-63 (1994))。薬剤投与前引き込み閾値 $> 4 g$ を示したラットは、異痛性ではないと見なし、本試験から除外した。薬剤投与前引き込み閾値を測定した後、ラットに腹腔内または経口注射で被験化合物を投与した。注射から $30, 60, 90, 120$ 分後に後足引き込み閾値を測定することによって、触覚異痛に対する被験化合物の効果を経時的に測定した。

10

【0073】

上記のモデルにおいて、実施例 23 は $30 mg / kg$ で腹腔内投与した後に 65% の効果を生じ、実施例 58 は $30 mg / kg$ で腹腔内投与した後に 100% の効果を生じた。

20

【0074】

ガバペンチンの拮抗薬としての -アリールアミノ酸類

本アッセイでは、化合物を調べて、ガバペンチンの作用を模倣することで、それが疼痛を軽減し得るか否かを評価する。概して、被験化合物は単独またはフェニルグリシンとの併用で投与する。フェニルグリシンを加えることで疼痛軽減能力が弱くなる化合物を、ガバペンチン模倣薬と見なす。

30

【0075】

材料および方法

体重 $200 \sim 250 g$ の雄スプレーグ・ドーリーラット (Harlan, San Diego, CA) を、試験時の実験で用いた。ラットはケージ当たり 3 匹ずつ飼育した。いずれのラットも標準的な 12 時間の明 / 暗サイクルを維持し、飼料および飲料水は自由に摂取させた。本試験に記載の実験手順は、メルク (Merck) の社内動物ケア・使用委員会 (Institutional Animal Care and Use Committee) が承認したものであり、指針 (The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) に従って行った。

30

【0076】

L5 / L6 脊髄神経結紮損傷

ラットに、イソフルランによる麻酔を施した (4 ~ 5 % で誘導、2 ~ 3 % で維持)。無菌的に、L4 - S2 のレベルで棘突起から左傍脊柱筋群を切開し、左 L5 および L6 脊髄神経を単離した。各脊髄神経を、背根神経節に対して遠位の 4-0 絹縫合糸できつく結紮した (Kim and Chung, 1992)。脊髄神経結紮後、創傷部を縫合し、獣医用シアノアクリレートで皮膚を閉じた。ラットは 7 日間回復させた。

40

【0077】

機械的異痛の評価

一連の較正フォン・フレイ (von Frey) フィラメントによるプロービングに応答した足の引き込みを測定することで、機械的異痛を測定した。脊髄神経結紮から $7 \sim 14$ 日後に、ラットを高いワイヤメッシュ上の個々のブレクシグラスチャンバに入れ、そこで 1 時間馴致させた。馴致期間後、ラットについて、神経損傷部位に対して同じ側にある左後足の足底面に対して一連のフォン・フレイフィラメントを施すことで接触性異痛の試験を行つ

50

た。フォン・フレイ刺激の強さは、0.4～15gの範囲とした。ディクソン(Dixon)の「アップ-ダウン」法を用いて、平均50%引き込み閾値(g)を求めた(Chaplan et al., 1994; Dixon, 1968)。投薬前引き込み閾値>4gを示したラットは、異痛とは見なさず、試験から除外した。投薬前引き込み閾値を求めた後、ラットにはガバペンチン(GBP、100mg/kg)または媒体の皮下注射を行った。注射後30、60、90、120分で後足引き込み閾値を測定することで、接触性異痛に対する効果を経時的に求めた。GBPの抗異痛作用に対するフェニルグリシンの効果を調べる実験では、フェニルグリシン(20mg/kg)または媒体を、GBPまたは媒体注射から30分後に腹腔内注射した。

【0078】

10

データ解析および統計処理

いずれの行動実験群もラット5～7匹から構成した。全ての実験において、データは応答の平均±SEMとして表した。事後比較のためのダネット検定での片側ANOVAおよびスクウェア・スクエア・クールズ法での両側ANOVAを用いて、投薬後応答を投薬前応答と比較することで、薬剤効果の統計解析を行った。データは、式：抗異痛% = 100 × (試験値 - 対照値) / (15g - 対照値)によって、抗異痛%に変換した。コンピュータプログラムを用いて、最大効果時に異痛応答の50%阻害を生じるのに必要な用量を計算した。

【0079】

20

試薬

本実験で用いた試薬は、(S)フェニルグリシン、(D)フェニルグリシン(Merck Research Laboratories)およびガバペンチン(Sigma Chemical Co., St Louis, MO)であった。ガバペンチンは0.9%生理食塩水(pH約7)に溶かし、(S)および(D)フェニルグリシンはいずれも生理食塩水(pH約5)に溶かした。

【0080】

以下の実施例は、本発明のある種の好ましい実施形態を説明するものであり、本発明の限定を示唆するものではない。

【0081】

別段の具体的な断りがない限り、実験手順は以下の条件で行った。操作はいずれも室温もしくは環境温度、すなわち18～25の範囲の温度で行った。溶媒留去は、60以下の浴温で、ロータリーエバポレータを用いて減圧下(600～4000パスカル；4.5～30mmHg)にて行った。反応の経過は薄層クロマトグラフィー(TLC)によって追跡し、反応時間は例示のみを目的として示してある。融点は未補正であり、「d」は分解を示す。示した融点は、記載の方法に従って製造された材料について得たものである。一部の製造においては、多形によって、異なる融点を有する材料が単離される場合がある。全ての最終生成物の構造および純度は、TLC、質量スペクトル分析、核磁気共鳴(NMR)スペクトル測定または微量分析データのうち1以上の方法によって確認したものである。収率が記載されている場合、それは例示のみを目的としたものである。NMRデータがある場合、そのデータは、指定の溶媒を用いて300MHz、400MHzまたは500MHzで測定した、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対するppmで与えられる主要な特徴的プロトンについてのデルタ(Δ)値の形で示してある。シグナルの形状に関して使用される従来の略称は、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、m(多重線)、br(広い)などである。さらに、「Ar」は芳香環のシグナルを表す。化学記号はその通常の意味を有する。以下の略称も用いた；v(容量)、w(重量)、b.p.(沸点)、m.p.(融点)、L(リットル)、mL(ミリリットル)、g(グラム)、mg(ミリグラム)、mol(モル)、mmol(ミリモル)、eq(当量)。

【0082】

40

合成方法

本発明の化合物は、以下の方法に従って製造することができる。置換基は、別段の定義

50

がある場合を除き、式 I の場合と同じである。

【0083】

実施例 1 ~ 58

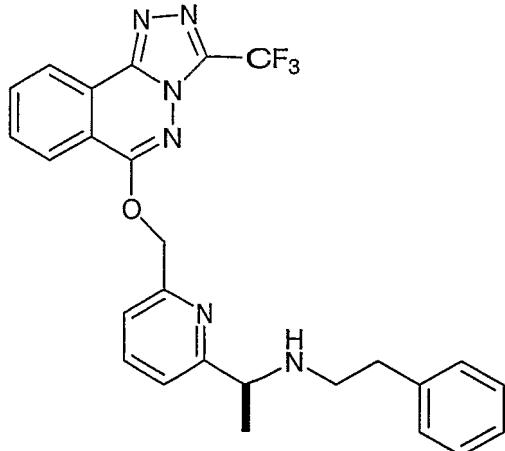
【実施例 1】

【0084】

(S) - フェネチル - 1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ[3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エチル
} - アミン

【0085】

【化8】



10

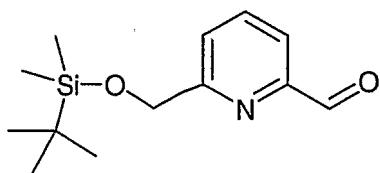
20

【0086】

段階 1 : 6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - カルボアルデヒドの合成

【0087】

【化9】



30

【0088】

デス - マーチンペルヨージナン (J. Org. Chem. 1983, 48, 4155) (2.0 g、4.7 mmol) を、[6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - メタノール (J. Org. Chem. 1993, 58, 4389) (1.0 g、4.3 mmol) および CH_2Cl_2 (20 mL) の溶液に加えた。1 時間後、反応液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (15 mL) と CH_2Cl_2 (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した (25 mL で 3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル (1:99:30:70 酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - カルボアルデヒドを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.0.0 (s, 1 H)、7.87 (t, 1 H)、7.81 (d, 1 H)、7.74 (d, 1 H)、4.91 (s, 2 H)、0.96 (s, 9 H)、0.14 (s, 6 H); LRMS (ESI) m/z 252 ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Si}$, $\text{M} + \text{H}$ の計算値 252)。

【0089】

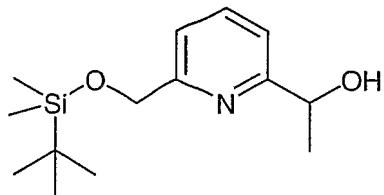
段階 2 : (rac) - 1 - [6 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチ

50

ル) - ピリジン - 2 - イル] - エタノールの合成

【0090】

【化10】



10

【0091】

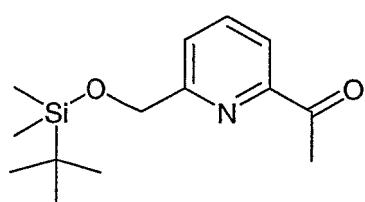
メチルマグネシウムプロマイドのTHF溶液(3.1mL、1.4M)を、6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒド(1.0g、3.9mmol)およびTHF(30mL)に-78で滴下した。2時間後、得られた溶液を30分間かけて昇温させて0とした。反応液を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)とEt₂O(20mL)との間で分配した。層を分離し、水層をEt₂Oで抽出した(20mLで3回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル(1:99:30:70酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、(rac)-1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エタノールを無色油状物として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 7.72(t, 1H)、7.42(d, 1H)、7.12(d, 1H)、4.88~4.84(m, 3H)、4.45(br d, 1H)、1.50(d, 3H)、0.98(s, 9H)、0.14(s, 6H); LRMS(ESI) m/z 268(C₁₄H₂₆NO₂Si、M+Hの計算値268)。

【0092】

段階3：1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エタノンの合成

【0093】

【化11】



30

【0094】

デス-マーチンペルヨージナン(J. Org. Chem., 1983, 48, 4155)(1.9g、4.4mmol)を、1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エタノール(1.0g、3.9mmol)およびCH₂Cl₂(30mL)の溶液に加えた。1時間後、反応液を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)とCH₂Cl₂(20mL)との間で分配した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した(30mLで3回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル(1:99:1:3酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エタノンを無色油状物として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 7.89(d, 1H)、7.82(t, 1H)、7.66(d, 1H)、4.87(s, 2H)、2.68(s, 3H)、0.97(s, 9H)、0.14(s, 6H); LRMS(ESI) m/z 266(C₁₄H₂₄NO₂Si、M+Hの計算値266)。

【0095】

段階4：(R)-1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)

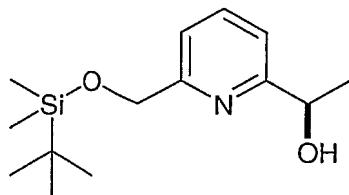
40

50

ピリジン - 2 - イル] - エタノールの合成

【0096】

【化12】



10

【0097】

(S) - テトラヒドロ - 1 - メチル - 3 , 3 - ジフェニル - 1 H , 3 H - ピロロ [1 , 2 - c] [1 , 3 , 2] オキソアザボロールのトルエン溶液 (3 mL 、 1 M) を、 B H ₃ - T H F (4 . 1 mL 、 1 M) および T H F (1 0 mL) の溶液に室温で滴下し、 30 分間攪拌した。溶液を冷却して - 25 とし、その時点で 1 - [6 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エタノン (1 . 0 g 、 3 . 7 mmol) および T H F (2 0 mL) の溶液を、シリングポンプによって 20 分間かけて加えた。 - 25 で 2 時間後、溶液を 1 時間かけて昇温させて 0 とした。得られた溶液を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 0 mL) と E t ₂ O (3 0 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を E t ₂ O で抽出した (4 0 mL で 2 回) 。合わせた有機抽出液を脱水し (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル (1 : 99 1 : 3 酢酸エチル - ヘキサン) で精製し、 (R) - 1 - [6 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エタノールを無色油状物として得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 7 2 (t , 1 H) 、 7 . 4 2 (d , 1 H) 、 7 . 1 2 (d , 1 H) 、 4 . 8 8 ~ 4 . 8 4 (m , 3 H) 、 4 . 4 5 (b r d , 1 H) 、 1 . 5 0 (d , 3 H) 、 0 . 9 8 (s , 9 H) 、 0 . 1 4 (s , 6 H) ; L R M S (E S I) m / z 2 6 8 (C ₁₄ H ₂₆ N O ₂ S i 、 M + H の計算値 2 6 8) 。 (R) - 1 - [6 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エタノールのエナンチオマー過剰度は段階 9 で測定した。

20

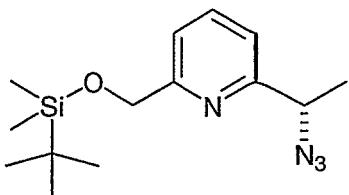
【0098】

30

段階 5 : (S) - 2 - (1 - アジド - エチル) - 6 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジンの合成

【0099】

【化13】



40

【0100】

アゾジカルボン酸ジエチル (1 . 1 mL 、 6 . 7 mmol) および T H F (2 mL) の溶液を、 (R) - 1 - [6 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エタノール (0 . 9 g 、 3 . 3 mmol) (エナンチオ豊富アルコールの別途製造については、 J. Org. Chem. , 1998, 63, 2481 を参照) 、トリフェニルホスフィン (1 . 8 g 、 6 . 7 mmol) 、ジフェニルホスホリルアジド (1 . 9 g 、 6 . 7 mmol) および T H F (3 0 mL) に室温で滴下した。 1 2 時間後、溶液を濃縮し、残留物をシリカゲル (1 : 99 1 : 2 酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、 (S) - 2 - (1 - アジド - エチル) - 6 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチ

50

ル) - ピリジンを無色油状物として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.69 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (q, 1H), 1.55 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 293 (C₁₄H₂₅N₄OSi, M+Hの計算値 293)。

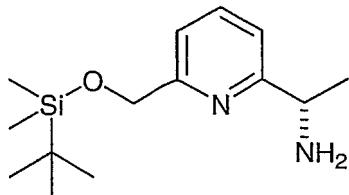
【0101】

段階6：(S)-1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチルアミンの合成

【0102】

【化14】

10



【0103】

(S)-2-(1-アジド-エチル)-6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン (527 mg, 1.80 mmol)、Pd/C (50 mg, 10 重量%) および MeOH (10 mL) の混合物を、水素雰囲気下に攪拌した。12 時間後、混合物をセライトで濾過し、フィルターケーキを EtOAc (100 mL) で洗浄し、濃縮して、(S)-1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチルアミンを透明油状物として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.64 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.11 (q, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); LRMS (ESI) m/z 267 (C₁₄H₂₇N₂OSi, M+Hの計算値 267)。

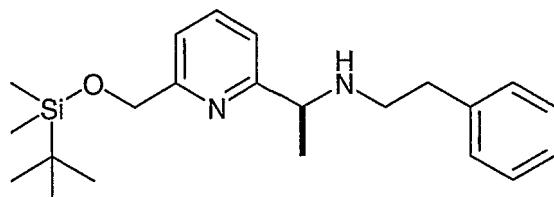
【0104】

段階7：(S)-{1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-フェニルアミンの合成 30

【0105】

【化15】

30



【0106】

40

(S)-1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチルアミン (513 g, 1.93 mmol)、フェニルアセトアルデヒド (231 mg, 1.93 mmol) およびジクロロエタン (20 mL) の溶液に、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (817 mg, 3.86 mmol) を加えた。36 時間後、反応液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) と CH₂Cl₂ (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した (30 mL で 3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル (1:99:1:4 メタノール-CH₂Cl₂) で精製して、(S)-{1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-フェニルアミンを無色油状物として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7. . 50

6.2 (t, 1H)、7.35~7.08 (m, 7H)、4.78 (s, 2H)、3.84 (q, 1H)、2.83~2.63 (m, 4H)、1.33 (d, 3H)、0.96 (s, 9H)、0.12 (s, 6H); L R M S (E S I) m/z 371 (C₂₂H₃₅N₂O Si、M+Hの計算値371)。

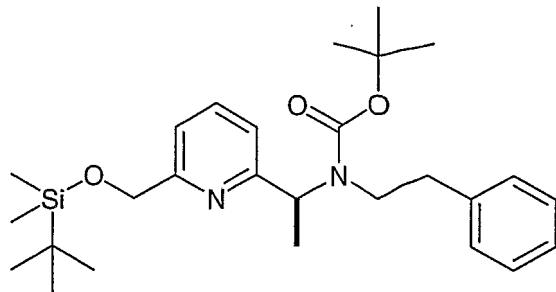
【0107】

段階8：(S)-{1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-フェネチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

【0108】

【化16】

10



【0109】

20

ジ-tert-ブチルジカーボネート (Boc₂O) を、(S)-{1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-フェネチル-アミン (739mg, 1.99mmol)、トリエチルアミン (0.57mL, 3.98mmol) および THF (15mL) に一気に加えた。12時間後、得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (15mL) と Et₂O (20mL)との間で分配した。層を分離し、水層を Et₂O で抽出した (20mLで2回)。合わせた有機抽出液を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。無色油状物としての (S)-{1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-フェネチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの特徴的データ: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) NMR 時間スケールで複数の立体配置が存在するため複雑; L R M S (E S I) m/z 371 (C₂₂H₃₅N₂O Si, M+H-O₂CC(CH₃)₃の計算値371)。

30

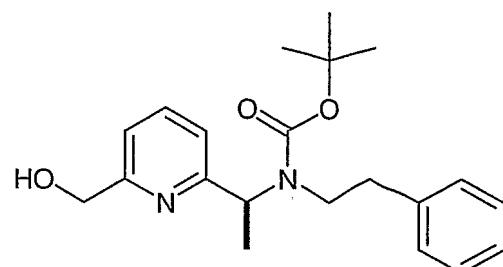
【0110】

段階9：(S)-[1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-フェネチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

【0111】

【化17】

40



【0112】

フッ化テトラブチルアンモニウムのTHF溶液 (2.0mL, 1M) を、(S)-{1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-フェネチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.9g, 2.0

50

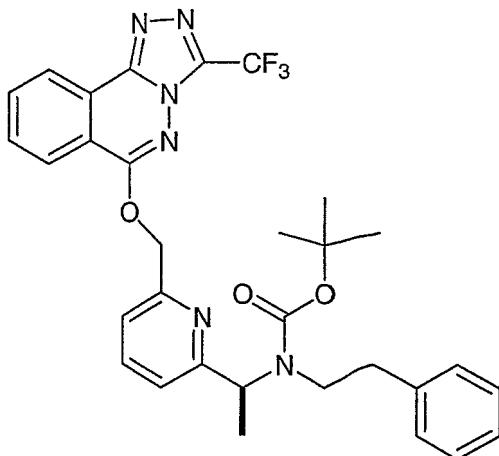
mmol) および THF (20 mL) に滴下した。2時間後、得られた溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) と Et_2O (30 mL)との間で分配した。層を分離し、水層を Et_2O で抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル (1:99 1:2 酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、(S)-[1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-フェネチル-カルバミン酸 tert -ブチルエステル (95%ee (分析キラル HPLC: レジス・ウェルク O (Regis Whelk O)、98:1:1 ヘキサン-イソプロパノール-トリエチルアミン、1 mL/分、254 nm での UV 検出) を無色油状物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (t, 1H)、7.27~7.01 (m, 7H)、4.73 (s, 2H)、3.37~2.30 (m, 4H)、1.6~1.45 (m, 12H)；LRMS (ESI) m/z 257 ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 、 MH^+ -O₂CC(CH₃)₃ の計算値 257)。

【0113】

段階 10: (S)-フェネチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸 tert -ブチルエステルの合成

【0114】

【化18】



20

30

【0115】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの THF 溶液 (1.20 mL、1M) を、(S)-[1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-フェネチル-カルバミン酸 tert -ブチルエステル (380 mg、1.07 mmol)、6-クロロ-3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4,-a]フタラジン (319 mg、1.17 mmol) および DMF (15 mL) の混合物に -78°C で滴下した。1時間後、混合物を 15 分間かけて昇温させて 0°C とした。1時間後、得られた溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) と Et_2O (60 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を Et_2O で抽出した (60 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル (5:95 1:1 酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、(S)-フェネチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸 tert -ブチルエステルを黄色油状物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) NMR 時間スケールでは複数の立体配置のために複雑；LRMS (ESI) m/z 493 ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ 、 MH^+ -O₂CC(CH₃)₃ の計算値 493)。

【0116】

段階 11: (S)-フェネチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸 tert -ブチルエステルの合成

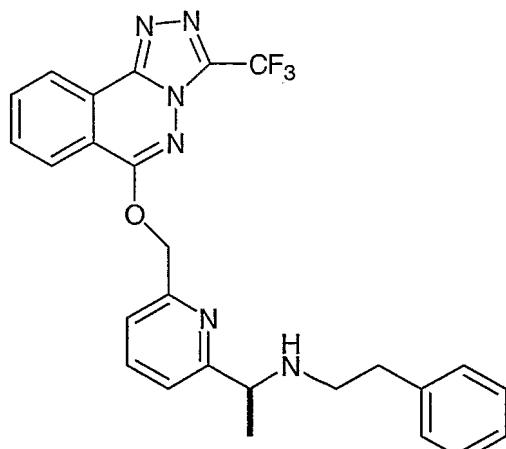
40

50

ル] - エチル} - アミンの合成

【0117】

【化19】



10

【0118】

HClのジオキサン溶液(9.0mL、4M)を、(S)-フェネチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.5g、0.9mmol)に加えた。2時間後、混合物を濃縮し、残留物を0.5N NaOH水溶液(10mL)とCH₂Cl₂(20mL)との間で分配した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した(20mLで2回)。合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル(1:99:1:4MeOH-CH₂Cl₂)で精製して、(S)-フェネチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-アミンを透明油状物として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.65(d, 1H)、8.31(d, 1H)、7.98(t, 1H)、7.85(t, 1H)、7.74(t, 1H)、7.47(d, 1H)、7.28(d, 1H)、7.27~7.14(m, 5H)、5.61(s, 2H)、4.02(q, 1H)、2.90~2.71(m, 4H)、1.44(d, 3H); LRMS(ESI)m/z 493(C₂₆H₂₄F₃N₆O, M+Hの計算値493)。

【0119】

実施例1のトリチウム化類縁体も製造することができる。これらには、実施例1のアルキルフェニル基の3位でトリチウム化された類縁体などがある。

【実施例2】

【0120】

(R)-フェネチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-アミン

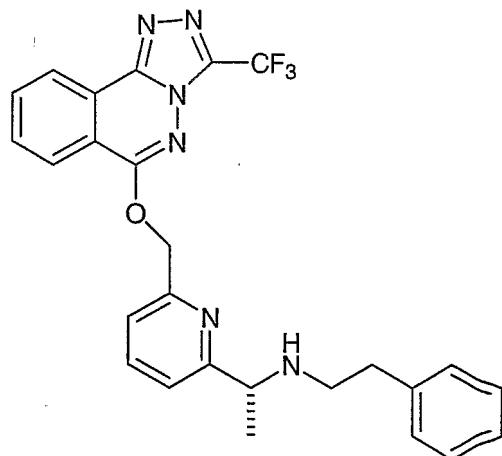
【0121】

20

30

40

【化20】



10

【0122】

実施例1に記載の一般的手順を用いて、段階4での(S)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキソアザボロールを、(R)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキソアザボロールに代えて、(R)-フェネチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル)-2-ピリジン-2-イル]-エチル}-アミンを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.27~7.14 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 4.02 (q, 1H), 2.90~2.71 (m, 4H), 1.44 (d, 3H); LRMS (ESI) m/z 493 (C₂₆H₂₄F₃N₆O, M+H)の計算値493)。

20

【実施例3】

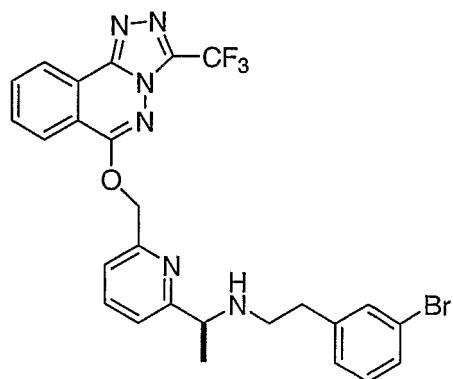
【0123】

(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-アミン

30

【0124】

【化21】



40

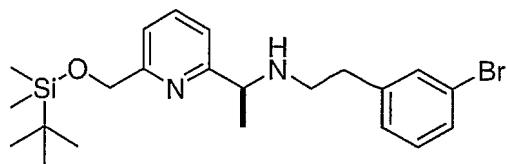
【0125】

段階1: (S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-アミンの合成

【0126】

50

【化22】



【0127】

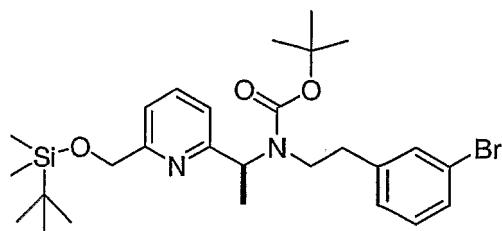
(S)-1-[6-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-methyl-4-(4-bromobiphenyl-4-ylmethylamino)pyridin-2-yl]ethane (合成については実施例1参照) (600mg、2.26mmol)、3-ブロモ-フェニルアセトアルデヒド (PCT国際特許出願WO 9846605A1、1998) (447mg、2.26mmol) およびジクロロエタン (20mL) の溶液に、NaBH(OAc)₃ (957mg、4.52mmol) を加えた。36時間後、反応液を飽和NaHCO₃水溶液 (20mL) とCH₂Cl₂ (20mL)との間で分配した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した (30mLで3回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (1:99:1:4メタノール-CH₂Cl₂) で精製して、(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-methyl-4-(4-bromobiphenyl-4-ylmethylamino)pyridin-2-yl]ethaneを得た。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) 7.63 (t, 1H)、7.36~7.30 (m, 3H)、7.14~7.07 (m, 3H)、4.79 (s, 2H)、3.85~3.81 (m, 1H)、2.78~2.63 (m, 4H)、1.33 (d, 3H)、0.96 (s, 9H)、0.12 (s, 6H)；LRMS (ESI) m/z 449 (C₂₂H₃₄BrN₂OSi、M+Hの計算値449)。

【0128】

段階2：(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-methyl-4-(4-bromobiphenyl-4-ylmethylamino)pyridin-2-yl]ethaneカルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

【0129】

【化23】



【0130】

ジ-tert-ブチルジカーボネート (BOC₂O) (455mg、2.08mmol) を、(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-methyl-4-(4-bromobiphenyl-4-ylmethylamino)pyridin-2-yl]ethane (623mg、1.39mmol)、トリエチルアミン (0.40mL、2.78mmol) (およびTHF (13mL) に一気に加えた。12時間後、得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (15mL) とEt₂O (20mL)との間で分配した。層を分離し、水層をEt₂Oで抽出した (20mLで2回)。合わせた有機抽出液を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。無色油状物としての(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-methyl-4-(4-bromobiphenyl-4-ylmethylamino)pyridin-2-yl]ethaneのカルバミン酸tert-ブチルエステルの特徴的データ：

10

20

30

40

50

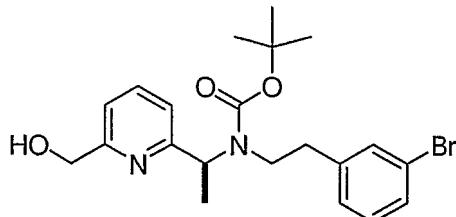
¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) NMR 時間スケールで複数の立体配置が存在するために複雑; LRMS (ESI) m/z 449 (C₂₂H₃₄BrN₂OSi, M H₂-O₂CC(CH₃)₃の計算値 449)。

【0131】

段階3: (S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-[1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

【0132】

【化24】



10

【0133】

フッ化テトラブチルアンモニウムのTHF溶液(1.40 mL, 1M)を、(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(650 mg, 1.18 mmol)およびTHF(12 mL)に滴下した。2時間後、得られた溶液を飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)とEt₂O(30 mL)との間で分配した。層を分離し、水層をEt₂Oで抽出した(30 mLで2回)。合わせた有機抽出液を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル(1:99:1:2酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-[1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル > 95% ee (分析キラルHPLC: レジス・ウェルクO、98:1:1ヘキサン-イソプロパノール-トリエチルアミン、1 mL/分、254 nmでのUV検出)を無色油状物として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) NMR 時間スケールで複数の立体配置が存在するために複雑; LRMS (ESI) m/z 435 (C₂₁H₂₈BrN₂O₃, M+Hの計算値 435)。

20

30

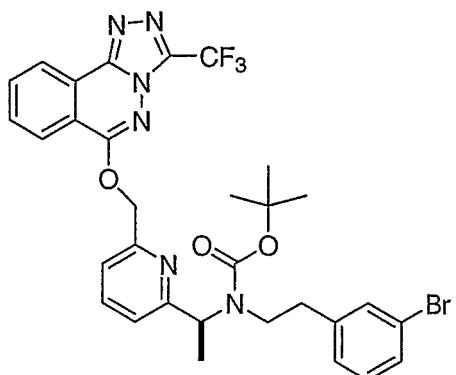
40

【0134】

段階4: (S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

【0135】

【化25】



40

【0136】

50

リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのT H F 溶液(1.20mL、1M)を、(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-[1-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(390mg、0.89mmol)、6-クロロ-3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4,-a]フタラジン(269mg、0.99mmol)およびD M F (10mL)の混合物に-78で滴下した。1時間後、混合物を15分間かけて昇温させて0とした。1時間後、得られた溶液を飽和N a H C O₃水溶液(40mL)とE t₂O(60mL)との間で分配した。層を分離し、水層をE t₂Oで抽出した(60mLで2回)。合わせた有機抽出液を脱水し(Mg S O₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル(5:95 1:1酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを黄色油状物として得た。¹H N M R (500MHz、C D C l₃) N M R 時間スケールでは複数の立体配置のために複雑; L R M S (E S I) m/z 571 (C₂₆H₂₃BrF₃N₆O、M H₂-O₂CC(C H₃)₃の計算値571)。

10

20

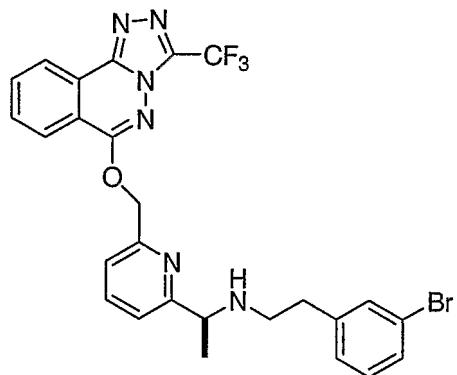
30

【0137】

段階5: (5)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-アミンの合成

【0138】

【化26】



【0139】

H C l のジオキサン溶液(9.0mL、4M)を、(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.43g、0.64mmol)に加えた。2時間後、混合物を濃縮し、残留物を0.5N N a O H 水溶液(10mL)とC H₂ C l₂(20mL)との間で分配した。層を分離し、水層をC H₂ C l₂で抽出した(20mLで2回)。合わせた有機抽出液を脱水し(Mg S O₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル(1:99 1:4M e O H - C H₂ C l₂)で精製して、(S)-[2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-3H-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-アミンを透明油状物として得た。¹H N M R (500MHz、C D C l₃) 8.67(d、1H)、8.32(d、1H)、7.99(t、1H)、7.87(t、1H)、7.74(t、1H)、7.46(d、1H)、7.31~7.27(m、3H)、7.14~7.07(m、2H)、5.65(s、2H)、3.95~3.91(m、1H)、2.83~2.67(m、4H)、1.39(d

40

50

、 3 H) ; L R M S (E S I) m / z 571 (C₂₆H₂₃Br₄F₃N₆O、M + H の計算値 571)。

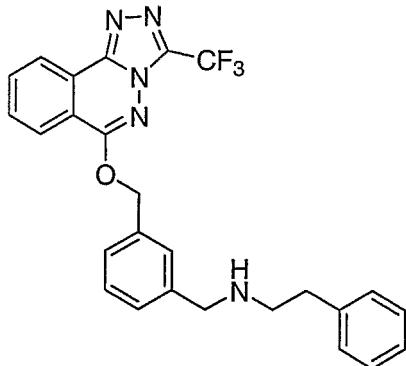
【実施例 4】

【0140】

2 - フエニル - N - [3 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] オキシ } メチル) - ベンジル] エタンアミン

【0141】

【化27】



10

20

【0142】

1 , 4 - ジクロロフタラジン (1 . 0 g 、 5 . 0 mmol) および 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトヒドラジド (0 . 64 g 、 5 . 0 mmol) をジオキサン (10 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、C H₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水して (MgSO₄) 、所望の 6 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジンを得た。その 6 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン (300 mg 、 1 . 1 mmol) および [3 - ({ t e r t - ブチルジメチル) シリル] オキシ } メチル) フェニル] メタノール (Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 2002, 137) (280 mg 、 1 . 1 mmol) を DMF (10 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド溶液 (1 . 1 mL 、 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を 12 時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (5 mL) に溶かし、TBAF (1 . 0 mL 、 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 、 1 % から 9 % MeOH / C H₂Cl₂) によって精製して、 [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - メタノールを得た。そのアルコール (224 mg 、 0 . 6 mmol) を C H₂Cl₂ (2 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0 . 17 mL 、 1 . 2 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0 . 07 mL 、 0 . 9 mmol) で処理した。反応液を室温で 1 時間攪拌し、C H₂Cl₂ (5 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄) 、濃縮して、メタンスルホン酸 [6 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチルを黄褐色固体として得た。粗メシレート残留物を塩化メチレン (2 mL) に溶かし、室温で 20 時間にわたりフェネチルアミン (360 mg 、 3 . 0 mmol) で処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 、 1 % から 20 % MeOH / C H₂Cl₂) によって精製して、2 - フエニル - N - [3 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] オキシ } メチル) ベンジル] エタンアミンを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8 . 69 (d, 1 H) 、 8 . 29 (d, 1 H) 、 8 . 00 (dt, 1 H) 、 7 . 86 (dt, 1 H) 、 7 . 50 (s, 1 H) 、 7 . 48 (d, 1 H) 、 7 . 40 (m, 1 H) 、 7 . 34 (m, 3 H)

40

50

、 7 . 2 1 (m 、 3 H) 、 5 . 5 9 (s 、 2 H) 、 3 . 8 7 (s 、 2 H) 、 2 . 9 5 (t 、 2 H) 、 2 . 8 6 (t 、 2 H) ; L C M S (E S I) m / z 4 7 7 (C₂H₂F₃N₅O 、 M + H の計算値 4 7 7) 。

【实施例 5】

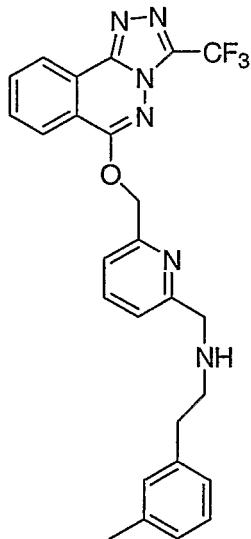
(0 1 4 3)

(2 - m - トリル - エチル) - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリ
アゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルメチル
] - アミン

【 0 1 4 4 】

【化 2 8】

10



20

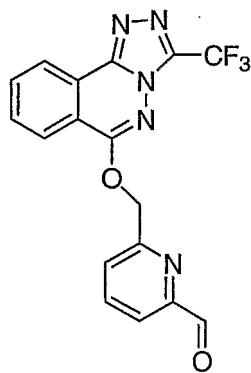
【 0 1 4 5 】

段階 1 : 6 - (3 - トリフルオロメチル - (1 , 2 , 4) トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - カルボアルデヒドの合成

【 0 1 4 6 】

【化 2 9】

30



40

【 0 1 4 7 】

[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル]-ピリジン-2-イル]-メタノール(実施例4参照)(1.0g、2.66mmol)のCH₂Cl₂(18mL)溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(1.4g、3.2mmol)(J. Org. Chem., 1993, 58, 4389)を加えた。2時間後、反応混合物をCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、1M NaOHで抽出した(75mLで2回)。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、6-50

50

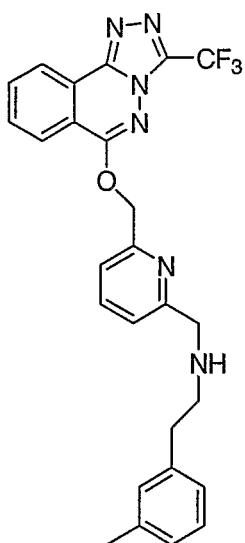
(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒドを白色固体として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) 10.11 (s, 1 H)、8.70 (d, 1 H)、8.36 (d, 1 H)、8.03 (t, 1 H)、8.00 (m, 2 H)、7.93 (t, 1 H)、7.87 (m, 1 H)、5.82 (s, 2 H)。

〔 0 1 4 8 〕

段階 2 : (2 - m - トリル - エチル) - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミンの合成

[0 1 4 9]

【化 3 0】



10

20

[0 1 5 0]

水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (NaHB(OAc)₃) (0.18 g, 0.86 mmol) を、6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒド (0.20 g, 0.536 mmol) および3-メチルフェネチルアミン (0.14 g, 1.07 mmol) のジクロロエタン (4 mL) 溶液に室温で一気に加えた。混合物を室温で20時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、1 M NaOH で抽出した (20 mL で1回)。有機層をMgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲル (1:24 MeOH - CH₂Cl₂) で精製を行って、(2-m-トリル-エチル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 8.02 (t, 1 H), 7.89 (t, 1 H), 7.75 (t, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.04 (m, 3 H), 5.66 (s, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H)。

〔 0 1 5 1 〕

実施例 5 のトリチウム化類縁体も製造することができる。これらには、実施例 5 の 3-メチルフェニル基の 2 位または 4 位でトリチウム化された類縁体などがある。

【实施例 6】

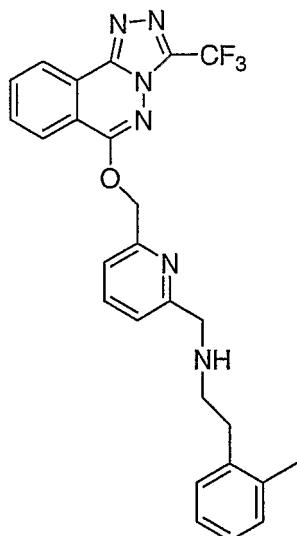
〔 0 1 5 2 〕

(2 - o - トリル - エチル) - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリ
アゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルメチル

]- アンモニウム

【0153】

【化31】



10

【0154】

実施例5に記載の一般的手順を用い、6-[3-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒド(0.20g、0.54mmol)、2-メチルフェネチルアミン(0.14g、1.07mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.18g、0.86mmol)およびジクロロエタン(4mL)を反応させて、(2-o-トリル-エチル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アンモニウムを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.67(d, 1H)、8.33(d, 1H)、8.02(t, 1H)、7.87(t, 1H)、7.75(t, 1H)、7.50(d, 1H)、7.32(d, 1H)、7.16(t, 1H)、7.13(m, 3H)、5.66(s, 2H)、4.01(s, 2H)、2.94(m, 2H)、2.89(m, 2H)、2.32(s, 3H)。

20

30

30

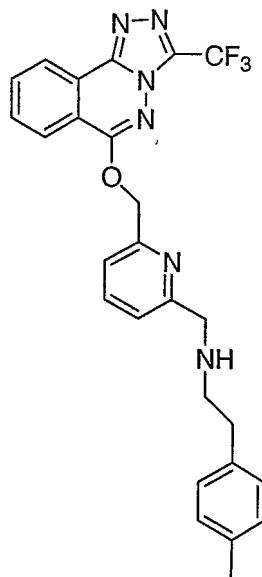
【実施例7】

【0155】

(2-p-トリル-エチル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン

【0156】

【化32】



10

【0157】

実施例5に記載の一般的手順を用いて、6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒド(0.20g、0.54mmol)、4-メチルフェネチルアミン(0.14g、1.07mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.18g、0.86mmol)およびジクロロエタン(4mL)を反応させて、(2-p-トリル-エチル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを黄褐色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.70(d, 1H)、8.34(d, 1H)、8.03(t, 1H)、7.88(t, 1H)、7.74(t, 1H)、7.48(d, 1H)、7.32(d, 1H)、7.16(t, 1H)、7.13(m, 4H)、5.67(s, 2H)、3.97(s, 2H)、2.95(m, 2H)、2.84(m, 2H)、2.32(s, 3H)。

20

30

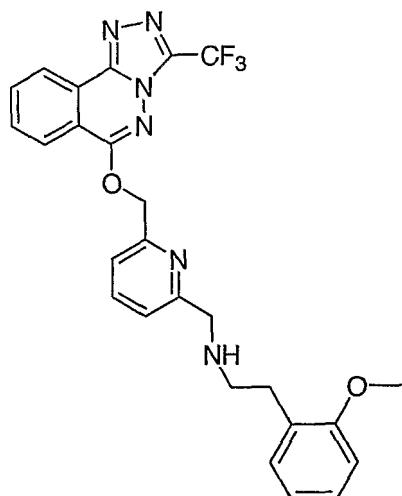
【実施例8】

【0158】

[2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-2-イルメチル]-アミン

【0159】

【化33】



10

【0160】

実施例5に記載の一般的手順を用いて、6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒド(0.1g、0.3mmol)、2-メトキシフェネチルアミン(0.1g、0.6mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.1g、0.5mmol)およびDCE(2mL)を反応させて、[2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-1,2-ジヒドロ-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを黄褐色固体として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.70(d, 1H)、8.34(d, 1H)、8.02(t, 1H)、7.89(t, 1H)、7.75(t, 1H)、7.49(d, 1H)、7.32(d, 1H)、7.14(d, 2H)、6.84(d, 2H)、5.67(s, 2H)、3.99(s, 2H)、3.78(s, 3H)、2.94(t, 2H)、2.82(t, 2H)。

【実施例9】

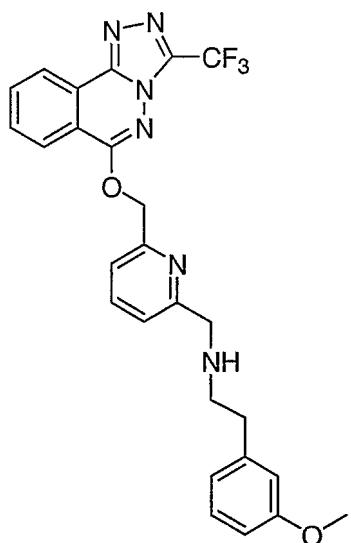
【0161】

30

[2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン

【0162】

【化34】



40

50

【0163】

実施例5に記載の一般的手順を用いて、6-[3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル]-ピリジン-2-カルボアルデヒド(0.1g、0.3mmol)、3-メトキシフェネチルアミン(0.1g、0.6mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.1g、0.5mmol)およびジクロロエタン(2mL)を反応させて、[2-[3-メトキシ-フェニル]-エチル]-[6-[3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル]-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.70(d, 1H)、8.33(d, 1H)、8.01(t, 1H)、7.88(t, 1H)、7.75(t, 1H)、7.49(d, 1H)、7.32(d, 1H)、7.23(t, 1H)、6.82(d, 1H)、6.77(m, 2H)、5.66(s, 2H)、4.00(s, 2H)、3.79(s, 3H)、2.99(t, 2H)、2.86(t, 2H)。

【実施例10】

【0164】

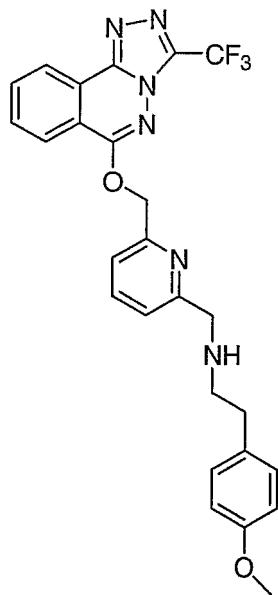
[2-[4-メトキシ-フェニル]-エチル]-[6-[3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル]-ピリジン-2-イルメチル]-アミン

【0165】

【化35】

10

20



30

【0166】

実施例5に記載の一般的手順を用いて、6-[3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル]-ピリジン-2-カルボアルデヒド(0.1g、0.3mmol)、4-メトキシフェネチルアミン(0.1g、0.6mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.1g、0.5mmol)およびジクロロエタン(2mL)を反応させて、[2-[4-メトキシ-フェニル]-エチル]-[6-[3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル]-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.70(d, 1H)、8.34(d, 1H)、8.00(t, 1H)、7.89(t, 1H)、7.75(t, 1H)、7.49(d, 1H)、7.33(d, 1H)、7.19(t, 1H)、7.17(d, 1H)、6.89(m, 2H)、5.66(s, 2H)、4.02(s, 2H)、3.82(s, 3H)、2.95(m, 2H)、2.91(t, 2H)。

40

50

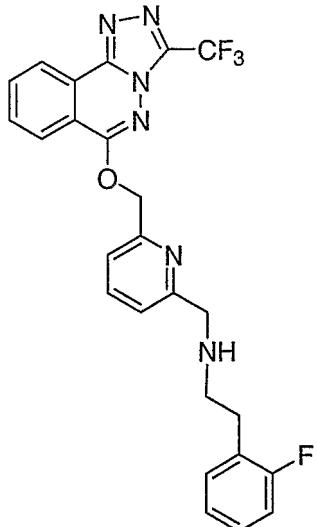
【实施例 1 1】

【 0 1 6 7 】

〔 2 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル 〕 - 〔 6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルメチル 〕 - アミン

【 0 1 6 8 】

【化36】



10

20

〔 0 1 6 9 〕

実施例 5 に記載の一般的手順を用いて、6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - カルボアルデヒド (0 . 1 g 、 0 . 3 mmol) 、 2 - フルオロフェニルアミン (0 . 1 g 、 0 . 6 mmol) 、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (0 . 1 g 、 0 . 6 mmol) およびジクロロエタン (2 mL) を反応させて、[2 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミンを黄褐色固体として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8 . 71 (d, 1 H) 、 8 . 35 (d, 1 H) 、 7 . 91 (t, 1 H) 、 7 . 76 (t, 1 H) 、 7 . 51 (d, 1 H) 、 7 . 33 (d, 1 H) 、 7 . 19 (t, 1 H) 、 7 . 23 (m, 2 H) 、 7 . 07 (m, 2 H) 、 5 . 69 (s, 2 H) 、 4 . 02 (s, 2 H) 、 2 . 98 (t, 2 H) 、 2 . 93 (t, 2 H) 。

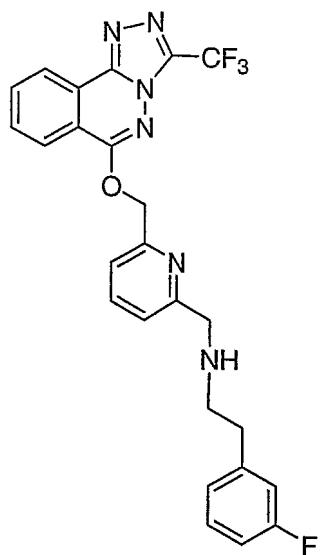
【实施例 1 2】

〔 0 1 7 0 〕

[2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミン

【 0 1 7 1 】

【化37】



10

【0172】

実施例5に記載の一般的手順を用いて、6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒド(0.1g、0.3mmol)、3-フルオロフェニルアミン(0.1g、0.6mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.1g、0.6mmol)およびジクロロエタン(2mL)を反応させて、[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを無色油状物として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.71(d, 1H)、8.35(d, 1H)、8.02(t, 1H)、7.90(t, 1H)、7.76(t, 1H)、7.51(d, 1H)、7.32(d, 1H)、7.25(m, 1H)、7.02(d, 1H)、6.92(m, 1H)、5.68(s, 2H)、3.99(s, 2H)、2.97(t, 2H)、2.87(t, 2H)。

20

30

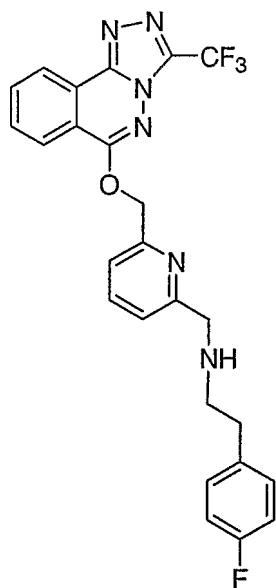
【実施例13】

【0173】

[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン

【0174】

【化38】



10

【0175】

実施例5に記載の一般的手順を用いて、6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒド(0.1g、0.3mmol)、4-フルオロフェニルアミン(0.1g、0.6mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.1g、0.6mmol)およびジクロロエタン(2mL)を反応させて、[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.71(d, 1H)、8.35(d, 1H)、8.03(t, 1H)、7.90(t, 1H)、7.76(t, 1H)、7.51(d, 1H)、7.32(d, 1H)、7.19(t, 2H)、6.99(t, 2H)、5.69(s, 2H)、3.99(s, 2H)、2.95(t, 2H)、2.85(t, 2H)。

20

30

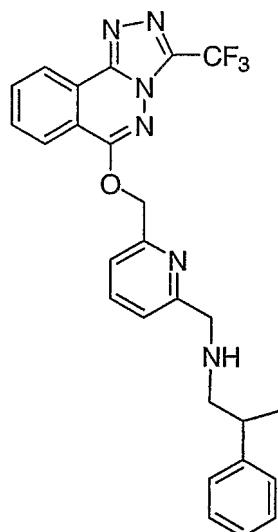
【実施例14】

【0176】

(rac)-[2-フェニル-プロピル]-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン

【0177】

【化 3 9】



10

20

30

40

50

[0 1 7 8]

実施例5に記載の一般的手順を用いて、6-[3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル]-ピリジン-2-カルボアルデヒド、2-フェニル-プロピルアミン、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムおよびジクロロエタン(2mL)を反応させて、(rac)-[2-フェニル-プロピル]-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル]-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆、500MHz)8.74(d、1H)、8.31(d、1H)、8.05(m、1H)、7.95(t、1H)、7.81(t、1H)、7.51(d、1H)、7.37(m、1H)、7.28(m、5H)、5.46(m、2H)、4.28(m、1H)、4.20(d、1H)、3.21(m、2H)、2.8(m、1H)、2.8(m、1H)；LCMS(ESI)m/z493(C₂₆H₂₄F₃N₆O、M+Hの計算値493)。

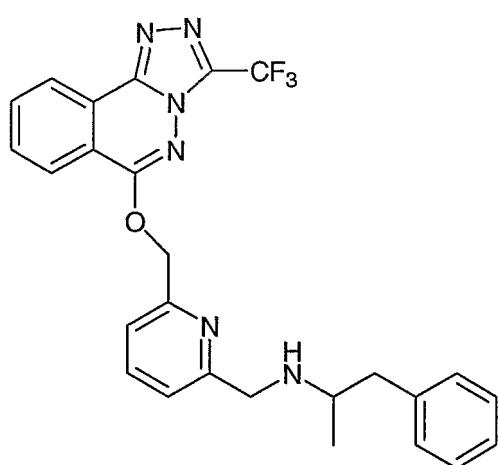
【实施例 15】

(0 1 7 9)

(rac) - (1-メチル-2-フェニル-エチル) - [6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル) - ピリジン-2-イルメチル] - アミン

[0 1 8 0]

【化 4 0】



50

【0181】

3-メチルフェネチルアミンをd1-メチルフェネチルアミンに代えることで、実施例5での方法に従って本化合物を製造して、(rac)-(1-メチル-2-フェニル-エチル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.64 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99~7.95 (m, 1H), 7.87~7.83 (m, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28~7.16 (m, 6H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.97~2.93 (m, 1H), 2.82~2.78 (m, 1H), 2.67~2.63 (m, 1H), 2.30 (brs, 1H), 1.11 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 493 (C₂₆H₂₄F₃N₆O, M+Hの計算値493)。 10

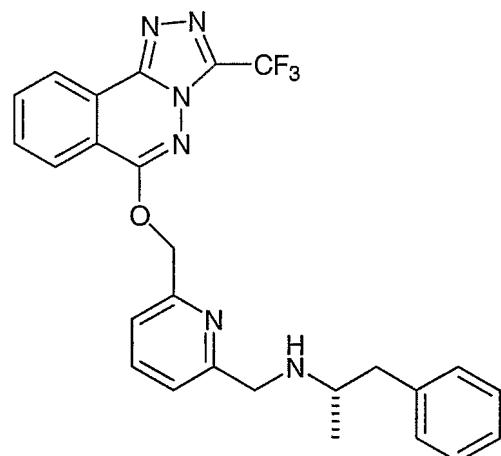
【実施例16】

【0182】

(S)-(1-メチル-2-フェニル-エチル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン

【0183】

【化41】



20

30

【0184】

3-メチルフェネチルアミンをd-(+)-メチルフェネチルアミンに代えることで、実施例5での方法に従って本化合物を製造して、(S)-(1-メチル-2-フェニル-エチル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.64 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99~7.95 (m, 1H), 7.87~7.83 (m, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28~7.16 (m, 6H), 5.60 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.97~2.93 (m, 1H), 2.82~2.78 (m, 1H), 2.67~2.63 (m, 1H), 2.30 (brs, 1H), 1.11 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 493 (C₂₆H₂₄F₃N₆O, M+Hの計算値493)。 40

【実施例17】

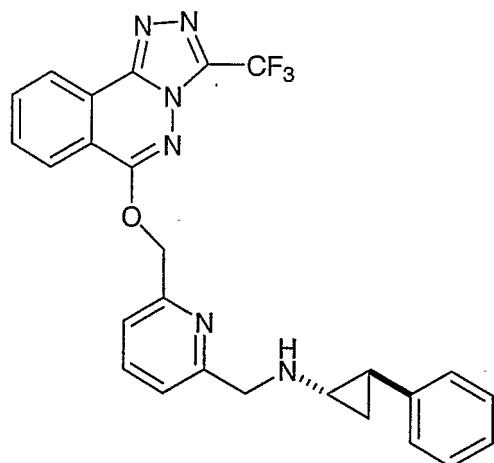
【0185】

(rac)-(トランス-2-フェニル-シクロプロピル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミン

【0186】

50

【化42】



10

【0187】

3-メチルフェネチルアミンをトランス-2-フェニル-シクロプロピルアミンに代えることで、実施例5での方法に従って本化合物を製造して、(rac)-(トランス-2-フェニル-シクロプロピル)-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, 1H)、8.32 (d, 1H)、8.00 ~ 7.97 (m, 1H)、7.88 ~ 7.85 (m, 1H)、7.74 (t, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.29 (d, 1H)、7.23 ~ 7.08 (m, 3H)、6.99 ~ 6.97 (m, 2H)、5.67 (s, 2H)、4.06 (s, 2H)、2.53 (brs, 1H)、2.43 ~ 2.40 (m, 1H)、1.96 ~ 1.93 (m, 1H)、1.16 ~ 1.12 (m, 1H)、1.00 ~ 0.97 (m, 1H)；LRMS (ESI) m/z 491 (C₂₆H₂₂F₃N₆O、M+Hの計算値491)。

20

【実施例18】

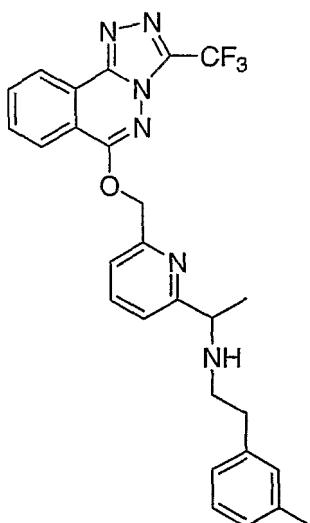
【0188】

30

(rac)-(2-m-トリル-エチル)-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エチル}-アミン

【0189】

【化43】



40

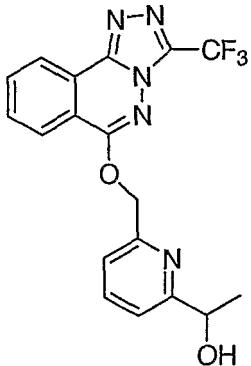
50

【0190】

段階1：(rac)-1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エタノールの合成

【0191】

【化44】



10

【0192】

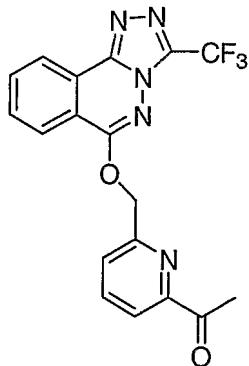
メチルマグネシウムプロマイドのTHF溶液(0.8mL、1.0M)を、[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-メタノール(0.3g、0.8mmol)およびTHF(0.5mL)に0で滴下した。混合物を10分間攪拌し、昇温させて室温とし、次いで加熱して60とした。15時間後、反応混合物をNaHCO₃(1mL)で反応停止し、濃縮し、EtOAc(30mL)に溶かした。有機層を水(10mLで1回)、ブライン(10mLで2回)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(1:1酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、(rac)-1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エタノールを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.69(d, 1H)、8.34(d, 1H)、8.00(t, 1H)、7.90(t, 1H)、7.81(t, 1H)、7.51(d, 1H)、7.30(d, 1H)、5.71(s, 2H)、4.93(m, 1H)、1.53(d, 3H)。

【0193】

段階2：1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エタノンの合成

【0194】

【化45】



40

【0195】

1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-エタノン

50

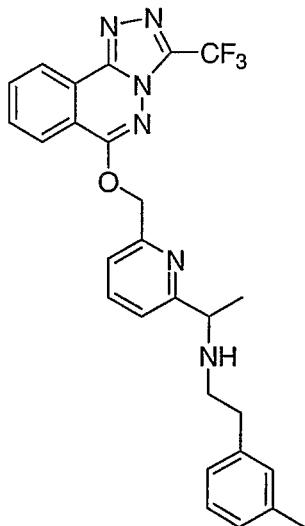
ラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エタノール (0.15 g、0.37 mmol) の塩化メチレン (18 mL) 溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (0.24 g、0.56 mmol) (J. Org. Chem., 1983, 48, 4155) を加えた。TLC でモニタリングしながら、混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、1 M NaOH で抽出した (20 mL で 2 回)。合わせた有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エタノンを白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z 388 ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 、 $\text{M} + \text{H}$ の計算値 388)。

【0196】

段階 3 : (rac) - (2 - m - トリル - エチル) - {1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エチル} - アミンの合成

【0197】

【化46】



10

20

30

【0198】

実施例 5 段階 2 に記載の一般的手順を用い、1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エタノン (0.1 g、0.3 mmol)、3 - メチルフェネチルアミン (0.1 g、0.6 mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (0.1 g、0.6 mmol) および THF (3.2 mL) を反応させて、(rac) - (2 - m - トリル - エチル) - {1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - エチル} - アミンを白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, 1 H)、8.30 (d, 1 H)、8.03 (t, 1 H)、7.9 (m, 2 H)、7.63 (m, 2 H)、7.21 (t, 1 H)、7.05 (d, 2 H)、6.96 (d, 1 H)、5.54 (s, 2 H)、4.61 (s, 1 H)、3.13 (m, 3 H)、3.0 (s, 1 H)、2.25 (s, 3 H)、1.91 (bs, 3 H)。

40

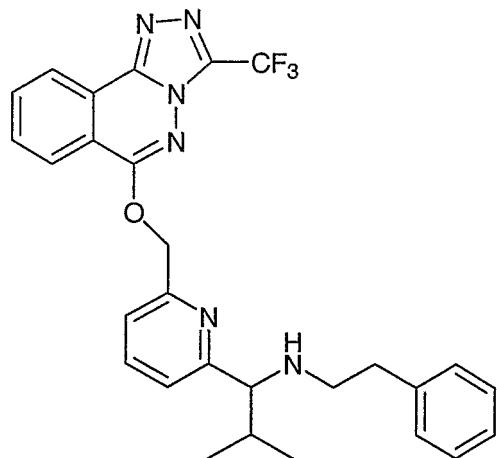
【実施例 19】

【0199】

(rac) - 2 - メチル - {1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - プロピル} - フェネチル - アミン

【0200】

【化47】



10

【0201】

段階1でメチルマグネシウムプロマイドをイソプロピルマグネシウムプロマイドに代えて、実施例18での方法に従って本化合物を製造して、(rac)-2-メチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-プロピル}-フェネチル-アミンを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, 1H)、8.31 (d, 1H)、7.98 ~ 7.95 (m, 1H)、7.86 ~ 7.83 (m, 1H)、7.72 ~ 7.68 (m, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.24 ~ 7.10 (m, 6H)、5.65 (s, 2H)、3.50 (d, 1H)、2.76 ~ 2.63 (m, 4H)、1.98 ~ 1.94 (m, 1H) 0.90 (d, 3H)、0.73 (d, 3H)；LRMS (ESI) 521 (C₂₈H₂₈F₃N₆O, M+Hの計算値521)。

20

【実施例20】

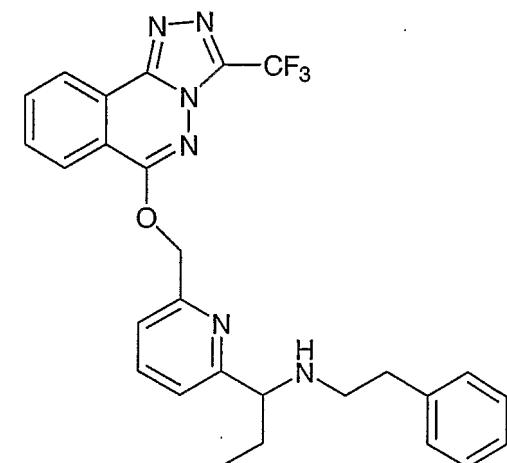
【0202】

(rac)-フェネチル-{1-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イル]-プロピル}-アミン

30

【0203】

【化48】



40

【0204】

段階1でメチルマグネシウムプロマイドをエチルマグネシウムプロマイドに代えて、実

50

施例 18 の方法に従って本化合物を製造して、(rac) - フェネチル - { 1 - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イル] - プロピル } - アミンを無色油状物として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, 1 H)、8.25 (d, 1 H)、7.92 (t, 1 H)、7.80 (t, 1 H)、7.70 (t, 1 H)、7.45 (d, 1 H)、7.23 (d, 1 H)、7.20 ~ 7.07 (m, 5 H)、5.61 (s, 2 H)、3.67 (t, 1 H)、2.77 ~ 2.62 (m, 4 H)、1.75 ~ 1.68 (m, 2 H)、0.77 (t, 3 H) ; LRMS (ESI) m/z 507 (C₂₇H₂₆F₃N₆O, M + H の計算値 507)。

【実施例 21】

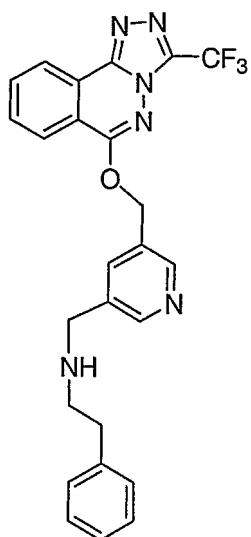
10

【0205】

フェネチル - [5 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - アミン

【0206】

【化49】



20

【0207】

段階 1 : 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 3 - カルボアルデヒドの合成

【0208】

【化50】



30

【0209】

3 - ブロモ - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン (J. Med. Chem., 1997, 40, 2866) (0.4 g, 1.4 mmol) の THF (6 mL) 溶液に - 78 で、 n - BuLi のヘキサン溶液 (0.9 mL, 1.6 M) をゆっくり加えた。1 時間後、脱水 DMF (0.45 mL) を加え、混合物を昇温させて 0 とし、 90 分間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) を加え、混合物を CH₂Cl₂ で抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。精製をシリカゲル (ヘキサン - 酢酸エチル 1 : 1) で行って、5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ピリジン - 3 - カルボアルデヒドを無色油状物とし

50

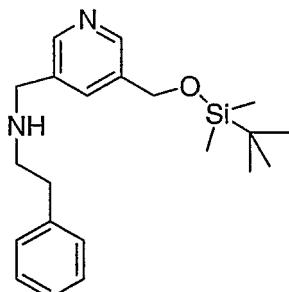
て得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) 10.14 (s, 1 H)、8.97 (s, 1 H)、8.81 (s, 1 H)、8.13 (s, 1 H)、4.75 (s, 2 H)、0.97 (s, 9 H)、0.15 (s, 6 H)。

【0210】

段階2: 5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-3-イルメチル]-フェネチル-アミンの合成

【0211】

【化51】



10

【0212】

5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-3-カルボアルデヒド (0.19 g, 0.756 mmol) およびフェネチルアミン (0.18 g, 1.51 mmol) のジクロロエタン (5 mL) 溶液に、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (NaBH(OAc)₃) (0.32 g, 1.51 mmol) を一気に加えた。混合物を室温で15時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、1 M NaOHで抽出した (20 mLで1回)。有機層をMgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。精製をシリカゲル (1:19 MeOH - CH₂Cl₂) で行って、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-3-イルメチル]-フェネチル-アミンを無色油状物として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.50 (d, 2 H)、7.60 (s, 1 H)、7.35 (m, 2 H)、7.25 (m, 3 H)、4.75 (s, 2 H)、3.85 (s, 2 H)、2.90 (m, 2 H)、2.8 (m, 2 H)、0.95 (s, 9 H)、0.15 (s, 6 H)。

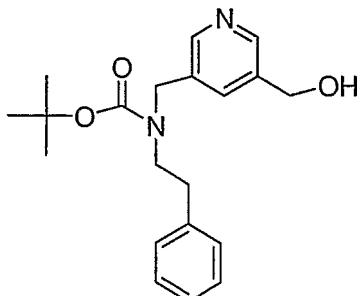
20

【0213】

段階3: (5-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-フェネチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

【0214】

【化52】



30

【0215】

5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-ピリジン-3-イルメチル]-フェネチル-アミン (0.16 g, 0.43 mmol) のCH₂Cl₂ (4.5 mL) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート (0.19 g, 0.870 mmol) を加えた。室温で18時間攪拌後、混合物をCH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、NaHCO₃ で分配した。層を分離し、有機層を水で抽出した (10 mLで1回)。合わせた

40

50

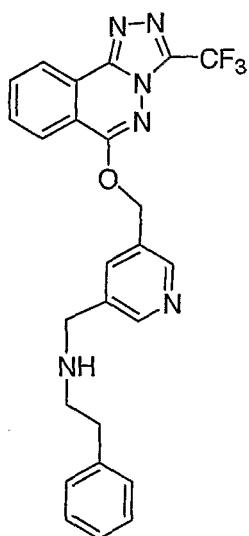
有機層を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた粗残留物 (0.17 g) を THF (2.3 mL) に溶かしてから、フッ化テトラブチルアンモニウム (0.57 mL, 1 M THF 溶液) を室温で加えた。1時間後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (3 mL) を加え、次に THF を減圧下にて除去した。濃縮混合物を CH_2Cl_2 で抽出し (5 mL で 2 回)。合わせた有機層を水 (5 mL で 2 回)、ブライン (5 mL で 1 回) で抽出し、 $MgSO_4$ で脱水して、(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-フェネチル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得た。これを、それ以上精製せずに用いた。LCMS (ESI) m/z 343 ($C_{20}H_{26}N_2O_3$ 、 $M + H$ の計算値 343)。

【0216】

段階 4：フェネチル-[5-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミンの合成

【0217】

【化53】



10

20

30

【0218】

6-クロロ-3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン (0.10 g, 0.36 mmol) および (5-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-フェネチル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.10 g, 0.29 mmol) を DMF (2 mL) とともにに入れ、冷却して -78 $^{\circ}C$ とした。リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの THF 溶液 (0.33 mL, 1 M) を混合物に滴下した。30分後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (2 mL) で反応停止し、 CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (5 mL で 5 回) およびブライン (5 mL で 1 回) で抽出した。得られた溶液を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮した。シリカゲルでの精製 (3% から 7% $MeOH - CH_2Cl_2$) によって、白色泡状物を得た。標準的な条件にて 4 N HCl / ジオキサンを用いて Boc 基を脱離させることで、フェネチル-[5-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミンを塩酸塩として得た。

40

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 9.26 (s, 1 H)、9.13 (d, 2 H)、8.64 (d, 1 H)、8.54 (d, 1 H)、8.16 (t, 1 H)、8.05 (t, 1 H)、7.35 (m, 4 H)、7.27 (t, 1 H)、5.91 (s, 2 H)、4.60 (s, 2 H)、3.45 (m, 2 H)、3.12 (t, 2 H)。

【実施例 22】

【0219】

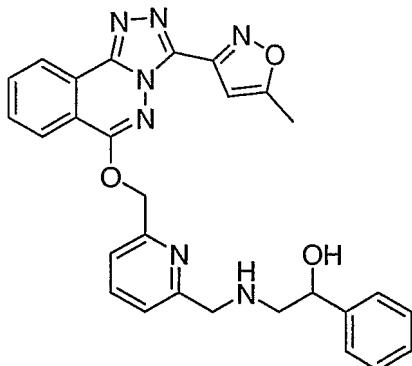
(rac)-2-(6-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-

50

1, 2, 4] トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン-6-イル)オキシ}メチル)-ピリジン-2-イル)メチル}アミノ)-1-フェニルエタノール

[0 2 2 0]

【化 5 4】



10

(0 2 2 1)

1, 4-ジクロロフタラジン (5.6 g, 28 mmol) および 5-メチルイソオキサゾール-3-カルボヒドラジン (J. Heterocycl. Chem., 1992, 29, 1101) (4.0 g, 28 mmol) をジオキサン (100 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水して (MgSO₄)、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (570 mg, 2.0 mmol) および [6-(tert-ブチルジメチル)シリル]オキシメチル)ピリジン-2-イル]メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (506 mg, 2.0 mmol) を DMF (4.0 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (2.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (1 mL) に溶かし、TBAF (2.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、溶液から沈澱した生成物を濾過し、乾燥して、所望のアルコールを得た。このアルコール (170 mg, 0.44 mmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.092 mL, 0.66 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.044 mL, 0.57 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (5 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (2 mL) に溶かし、2-アミノ-1-フェニルエタノール (110 mg, 0.8 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッショカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、(rac)-2-(6-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシメチル)ピリジン-2-イル)メチルアミノ)-1-フェニルエタノールを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, 1H)、8.31 (d, 1H)、7.96 (dt, 1H)、7.81 (dt, 1H)、7.76 (t, 1H)、7.65 (d, 1H)、7.33 (m, 6H)、6.86 (m, 1H)、5.75 (s, 2H)、5.32 (s, 1H)、4.80 (dd, 1H)、4.06 (s, 2H)、3.00 (dd, 1H)、2.84 (dd, 1H)、2.58 (s, 3H)；LCMS (ESI) 507 (C₂₈H₂₅N₇O₃、M+H) の計算値 507)。

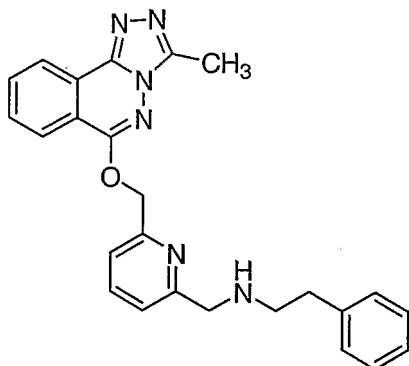
【实施例 2 3】

〔 0 2 2 2 〕

N - [(6 - { [(3 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル) オキシ] メチル } ピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【 0 2 2 3 】

【化55】



10

【0224】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (0.5 g、2.6 mmol)、トリエチルアミン (0.43 mL、3.1 mmol) および塩化アセチル (0.22 mL、3.1 mmol) をジオキサン (9 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から5%MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (300 mg、1.4 mmol) および [6 - (tert-ブチルジメチル)シリル]オキシ]メチル]ピリジン-2-イル]メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (230 mg、1.4 mmol) をDMF (1.5 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (1.4 mL、1M THF溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物をTHF (1 mL) に溶かし、TBAF (1.4 mL、1M THF溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から9%MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (90 mg、0.28 mmol) をCH₂Cl₂ (1 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.078 mL、0.56 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.034 mL、0.42 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (5 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (1 mL) に溶かし、フェニルアミン (170 mg、1.4 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から20%MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、N - [(6 - {[(3 - メチル [1,2,4]トリアゾロ [3,4-a]フタラジン - 6 - イル)オキシ]メチル}ピリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, 1H)、8.27 (d, 1H)、7.93 (dt, 1H)、7.77 (dt, 1H)、7.75 (t, 1H)、7.48 (d, 1H)、7.31 (m, 3H)、7.21 (m, 3H)、5.67 (s, 2H)、4.01 (s, 2H)、3.01 (s, 2H)、2.89 (t, 2H)、2.74 (s, 3H)；LCMS (ESI) m/z 424 (C₂₅H₂₄N₆O, M + Hの計算値 424)。

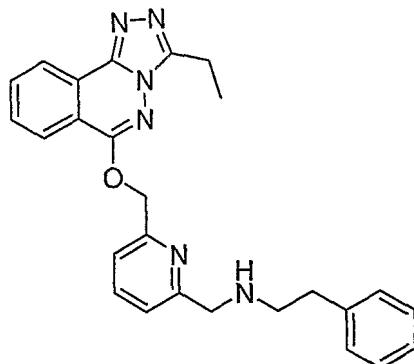
【実施例24】

【0225】

N - [(6 - {[(3 - エチル [1,2,4]トリアゾロ [3,4-a]フタラジン - 6 - イル)オキシ]メチル}ピリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0226】

【化56】



10

【0227】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (1.0 g, 4.3 mmol)、トリエチルアミン (0.72 mL, 5.2 mmol) およびプロピオニルクロライド (0.45 mL, 5.2 mmol) をジオキサン (10 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.6 g, 2.6 mmol) および [6 - {(tert-ブチルジメチル)シリル}オキシ]メチル) ピリジン - 2 - イル]メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (654 mg, 2.6 mmol) を DME (10 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (2.6 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を 12 時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (1 mL) に溶かし、TBAF (2.6 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 9% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (335 mg, 1.0 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.5 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.1 mL, 1.25 mmol) で処理した。反応液を室温で 1 時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.6 mL, 5.0 mmol) で室温にて 20 時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、N - [(6 - {(3 - エチル [1,2,4]トリアゾロ [3,4-a]フタラジン - 6 - イル)オキシ}メチル)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, 1 H)、8.27 (d, 1 H)、7.92 (dt, 1 H)、7.77 (dt, 1 H)、7.77 (t, 1 H)、7.46 (s, 1 H)、7.31 (m, 3 H)、7.22 (m, 3 H)、5.66 (s, 2 H)、4.00 (s, 2 H)、3.15 (q, 2 H)、2.99 (t, 2 H)、2.89 (t, 2 H)、1.45 (t, 3 H)；LCMS (ESI) m/z 439 (C₂₆H₂₆N₆O, M + H の計算値 439)。

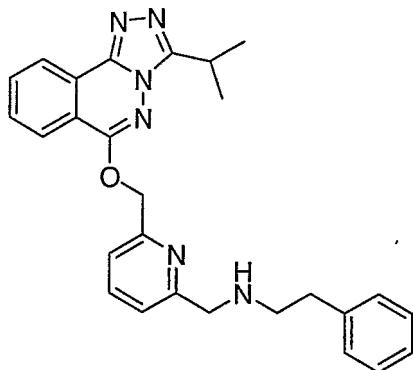
【実施例25】

【0228】

N - [(6 - {(3 - イソプロピル [1,2,4]トリアゾロ [3,4-a]フタラジン - 6 - イル)オキシ}メチル)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0229】

【化57】



10

【0230】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (0.75 g, 3.3 mmol)、トリエチルアミン (0.54 mL, 3.9 mmol) およびイソブチリルクロライド (0.41 mL, 3.9 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (10 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.5 g, 2.0 mmol) および [6 - {(tert-ブチルジメチル)シリル}オキシ]メチル) ピリジン - 2 - イル] メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (5 10 mg, 2.0 mmol) を DMF (10 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (2.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を 12 時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (3 mL) に溶かし、TBAF (3.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 9% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (349 mg, 1.0 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.5 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.1 mL, 1.25 mmol) で処理した。反応液を室温で 1 時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、フェニルアミン (0.6 mL, 5.0 mmol) で室温にて 20 時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、N - [(6 - {(3 - イソプロピル [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレン - 6 - イル) オキシ} メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, (CDCl₃) 8.63 (d, 1 H)、8.27 (d, 1 H)、7.91 (t, 1 H)、7.77 (t, 1 H)、7.74 (t, 1 H)、7.47 (d, 1 H)、7.31 (m, 3 H)、7.22 (m, 3 H)、5.66 (s, 2 H)、4.00 (s, 2 H)、3.56 (7重線, 1 H)、2.98 (t, 2 H)、2.89 (t, 2 H)、1.51 (d, 6 H); LCMS (ESI) m/z 453 (C₂₇H₂₈N₆O, M + H の計算値 453)。

【実施例26】

【0231】

N - [(6 - {(3 - シクロプロピル [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレン - 6 - イル) オキシ} メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0232】

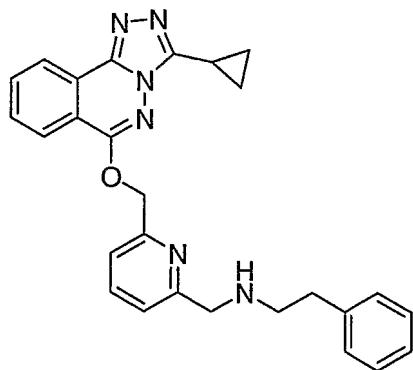
20

30

40

50

【化58】



10

【0233】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (0.35 g, 3.9 mmol)、トリエチルアミン (0.54 mL, 3.9 mmol) およびシクロプロパンカルボニルクロライド (0.35 mL, 3.9 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (10 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.75 g, 3.1 mmol) および [6 - (tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル)ピリジン - 2 - イル]メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (780 mg, 3.1 mmol) を DMF (10 mL) に溶かし、冷却して -78 ℃ とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (3.1 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (4 mL) に溶かし、TBAF (4.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 9% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (347 mg, 1.0 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.5 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.1 mL, 1.25 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.6 mL, 5.0 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、N - [(6 - (3 - シクロプロピル [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレン - 6 - イル) オキシ]メチル)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, 1 H)、8.25 (d, 1 H)、7.90 (dt, 1 H)、7.76 (m, 1 H)、7.75 (m, 1 H)、7.48 (d, 1 H)、7.30 (m, 3 H)、7.22 (m, 3 H)、5.67 (s, 2 H)、3.99 (s, 2 H)、2.99 (t, 2 H)、2.88 (m, 2 H)、2.42 (m, 1 H)、1.37 (m, 2 H)、1.57 (m, 2 H)；LCMS (ESI) m/z 450 (C₂₇H₂₆N₆O、M + H の計算値 450)。

【実施例27】

【0234】

N - [(6 - 1 - [(3 - シクロプロチル [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレン - 6 - イル) オキシ]メチル)ピリジン - 2 - イル]メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0235】

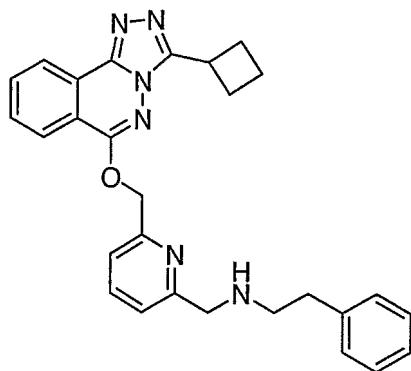
20

30

40

50

【化59】



10

【0236】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (1.0 g, 4.3 mmol)、トリエチルアミン (0.72 mL, 5.2 mmol) およびシクロブタンカルボニルクロライド (0.59 mL, 5.2 mmol) をジオキサン (10 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.68 g, 2.6 mmol) および [6 - {(tert-ブチルジメチル)シリル]オキシ}メチル] ピリジン - 2 - イル] メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (670 mg, 2.6 mmol) を DMF (10 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (2.6 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (3 mL) に溶かし、TBAF (3.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から9% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (361 mg, 1.0 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.5 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.1 mL, 1.25 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.6 mL, 5.0 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、N - [(6 - {(3 - シクロブチル[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタレン-6-イル)オキシ}メチル}ピリジン - 2 - イル]メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, 1 H)、8.25 (d, 1 H)、7.90 (t, 1 H)、7.75 (t, 1 H)、7.73 (t, 1 H)、7.45 (d, 1 H)、7.30 (m, 3 H)、7.22 (m, 3 H)、5.64 (s, 2 H)、4.04 (5重線, 1 H)、3.99 (s, 2 H)、2.96 (m, 2 H)、2.89 (m, 2 H)、2.67 (m, 2 H)、2.47 (m, 2 H)、2.16 (m, 1 H)、2.09 (m, 1 H)；LCMS (ESI) m/z 464 (C₂₈H₂₈N₆O, M + H の計算値 464)。

【実施例28】

【0237】

N - [(6 - {(3 - シクロペンチル[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタレン-6-イル)オキシ}メチル}ピリジン - 2 - イル]メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0238】

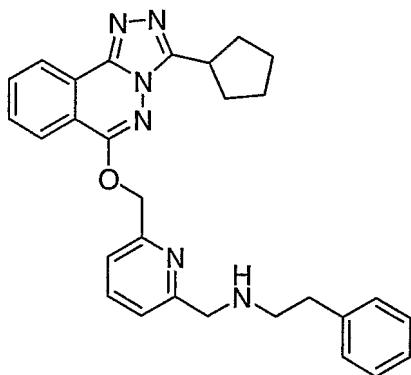
20

30

40

50

【化60】



10

【0239】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (0.75 g, 3.3 mmol)、トリエチルアミン (0.54 mL, 3.9 mmol) およびシクロペンタンカルボニルクロライド (0.47 mL, 3.9 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (10 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.75 g, 2.8 mmol) および [6 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル) ピリジン - 2 - イル] メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (700 mg, 2.8 mmol) を DMF (10 mL) に溶かし、冷却して -78 ℃ とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (2.8 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (4 mL) に溶かし、TBAF (4.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 9% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (375 mg, 1.0 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.5 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.1 mL, 1.25 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.6 mL, 5.0 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、N - [(6 - (3 - シクロペンチル [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレン - 6 - イル) オキシ] メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, 1 H)、8.25 (d, 1 H)、7.91 (t, 1 H)、7.74 (q, 2 H)、7.45 (d, 1 H)、7.31 (m, 3 H)、7.21 (d, 3 H)、5.64 (s, 2 H)、3.99 (s, 2 H)、3.61 (5重線, 1 H)、2.97 (m, 2 H)、3.88 (m, 2 H)、2.18 (m, 2 H)、2.07 (m, 2 H)、1.90 (m, 2 H)、1.75 (m, 2 H)；LCMS (ESI) m/z 478 (C₂₉H₃₀N₆O, M + H の計算値 478)。

20

30

40

【実施例29】

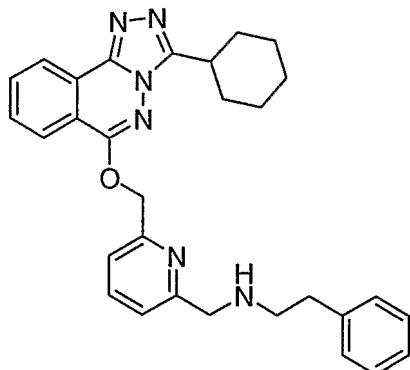
【0240】

N - [(6 - (3 - シクロヘキシル [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレン - 6 - イル) オキシ] メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0241】

50

【化61】



10

【0242】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (0.75 g, 3.3 mmol)、トリエチルアミン (0.54 mL, 3.9 mmol) およびシクロヘキサンカルボニルクロライド (0.52 mL, 3.9 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (10 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.70 g, 2.4 mmol) および [6 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル) ピリジン - 2 - イル] メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (620 mg, 2.4 mmol) を DMF (10 mL) に溶かし、冷却して -78 ℃ とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (2.4 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (3 mL) に溶かし、TBAF (3.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 9% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (389 mg, 1.0 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.5 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.1 mL, 1.25 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.6 mL, 5.0 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、N - [(6 - (3 - シクロヘキシリル [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレイン - 6 - イル) オキシ] メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 1.46 (m, 3H); LCMS (ESI) m/z 492 (C₃₀H₃₂N₆O, M + H の計算値 492)。

【実施例30】

【0243】

N - [(6 - (3 - フェニル [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレイン - 6 - イル) オキシ] メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0244】

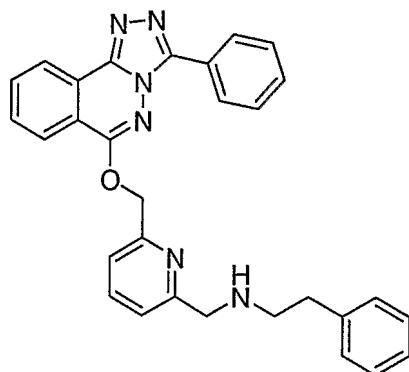
20

30

40

50

【化62】



10

【0245】

1-クロロ-4-ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (0.75 g, 3.3 mmol)、トリエチルアミン (0.54 mL, 3.9 mmol) および塩化ベンゾイル (0.45 mL, 3.9 mmol) をエチレングリコールジメチルエーテル (10 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.75 g, 2.7 mmol) および [6-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル) ピリジン-2-イル]メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (6.80 mg, 2.7 mmol) を DMF (10 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (2.7 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (4 mL) に溶かし、TBAF (4.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から9% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (3.83 mg, 1.0 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.2 mL, 1.5 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.1 mL, 1.25 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、フェニルアミン (0.6 mL, 5.0 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1%から20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、N-[6-(3-(フェニル[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタレイン-6-イル)オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, 1 H)、8.42 (d, 2 H)、8.28 (d, 1 H)、7.95 (t, 1 H)、7.79 (t, 1 H)、7.74 (t, 1 H)、7.54 (m, 3 H)、7.47 (m, 1 H)、7.30 (m, 3 H)、7.22 (m, 3 H)、5.68 (s, 2 H)、4.02 (m, 2 H)、2.99 (m, 2 H)、2.89 (m, 2 H)；LCMS (ESI) m/z 486 (C₃₀H₂₆N₆O, M+Hの計算値 486)。

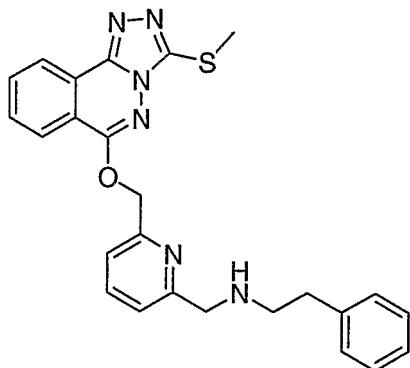
【実施例31】

【0246】

N-[6-(3-(メチルチオ)[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタレイン-6-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル]メチル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0247】

【化63】



10

【0248】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (0.75 g, 3.3 mmol)、水酸化カリウム (0.37 mL, 6.5 mmol) および二硫化炭素 (0.39 mL, 6.5 mmol) をエタノール (5 mL) および水 (5 mL) に溶かし、12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水酸化ナトリウム (1 M) に溶かし、濾過した。濾液を塩酸 (1 M) で酸性とし、溶液から沈澱した生成物を濾過によって回収し、真空乾燥した。得られたスルフィド (500 mg, 2.1 mmol) を水酸化ナトリウム (2 mL, 1 M) に溶かし、室温にてヨウ化メチル (1 mL) で12時間処理した。生成物を CH_2Cl_2 で抽出し、脱水し (MgSO_4)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1%から15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.25 g, 1.0 mmol) および [6 - {*tert*-ブチルジメチル}シリル]オキシ}メチル)ピリジン - 2 - イル]メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (250 mg, 1.1 mmol) を DMF (5 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (1.1 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (4 mL) に溶かし、 TBAF (1.5 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1%から20% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (340 mg, 0.68 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.19 mL, 1.4 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.08 mL, 1.0 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (3 mL) に溶かし、フェニルアミン (0.43 mL, 3.4 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、1%から20% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって精製して、N - [(6 - {[(3 - (メチルチオ)[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタレイン - 6 - イル)オキシ]メチル}ピリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl_3)

8.60 (d, 1 H)、8.24 (d, 2 H)、7.94 (dt, 1 H)、7.79 (m, 1 H)、7.52 (d, 1 H)、7.32 (m, 3 H)、7.25 (m, 3 H)、5.59 (s, 2 H)、4.10 (s, 2 H)、3.11 (t, 2 H)、3.01 (m, 2 H)、2.84 (s, 3 H)；LCMS (ESI) m/z 456 ($\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{OS}$ 、 $\text{M} + \text{H}$ の計算値 456)。

【実施例32】

【0249】

N - [(6 - {[(3 - (メトキシメチル)[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタレイン - 6 - イル)オキシ]メチル}ピリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - フェニル

20

30

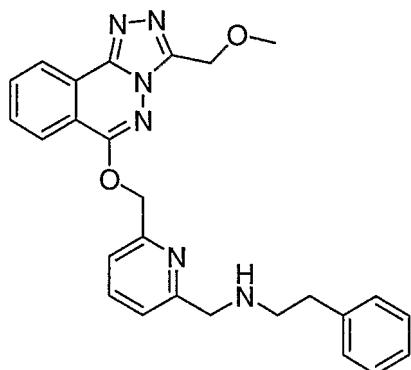
40

50

エタンアミン

【0250】

【化64】



10

【0251】

1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン塩酸塩 (Helv. Chim. Acta., 1951, 34, 195) (0.75 g, 3.3 mmol)、トリエチルアミン (0.54 mL, 3.9 mmol) およびメトキシアセチルクロライド (0.36 mL, 3.9 mmol) をジオキサン (1.0 mL) に溶かし、12時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 5% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のトリアゾロフタラジンを得た。このトリアゾロフタラジン (0.65 g, 2.6 mmol) および [6 - (tert-ブチルジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピリジン - 2 - イル]メタノール (J. Org. Chem., 1993, 58, 4389) (660 mg, 2.6 mmol) を DMF (1.0 mL) に溶かし、冷却して -78 とし、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (2.6 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を12時間かけて昇温させて室温とし、濃縮し、粗生成物を THF (3 mL) に溶かし、TBAF (3.0 mL, 1 M THF 溶液) で処理した。反応液を室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 9% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、所望のアルコールを得た。このアルコール (351 mg, 1.0 mmol) を CH₂Cl₂ (1.0 mL) に溶かし、トリエチルアミン (0.28 mL, 2.0 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.11 mL, 1.5 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (2.0 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮してメシレートを得た。この粗メシレート残留物を塩化メチレン (4 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.6 mL, 5.0 mmol) で室温にて20時間処理した。反応液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、1% から 20% MeOH / CH₂Cl₂) によって精製して、N - [(6 - { [(3 - (メトキシメチル) [1,2,4] トリアゾロ [3,4-a] フタレイン - 6 - イル) オキシ} メチル} ピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - フェニルエタンアミンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, 1H)、8.29 (d, 1H)、7.95 (t, 1H)、7.81 (t, 1H)、7.74 (t, 1H)、7.49 (t, 1H)、7.30 (m, 3H)、7.22 (m, 3H)、5.69 (s, 2H)、4.97 (s, 2H)、4.00 (s, 2H)、3.49 (s, 3H)、2.99 (t, 2H)、2.89 (t, 2H)；LCMS (ESI) m/z 454 (C₂₆H₂₆N₆O₂、M+H の計算値 454)。

20

30

40

【実施例33】

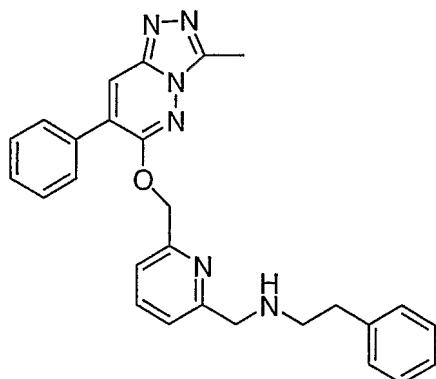
【0252】

[6 - (3 - メチル - 7 - フェニル - [1,2,4] トリアゾロ [4,3-b] ピリダジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - フェネチル - アミン

【0253】

50

【化65】



10

【0254】

実施例23に記載の一般的手順を用い、6-クロロ-3-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジンに代えて6-クロロ-3-メチル-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン(Monatshefte fuer Chemie 1974, 105, 834)を使用して、[6-(3-メチル-7-フェニル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-フェネチル-アミンを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 7.97(s, 1H)、7.63(m, 3H)、7.52(m, 3H)、7.30~7.07(m, 7H)、5.63(s, 2H)、4.03(s, 2H)、3.14~2.81(m, 4H)、2.74(s, 3H); LRMS(ESI)m/z 451(C₂₇H₂₇N₆O、M+Hの計算値451)。

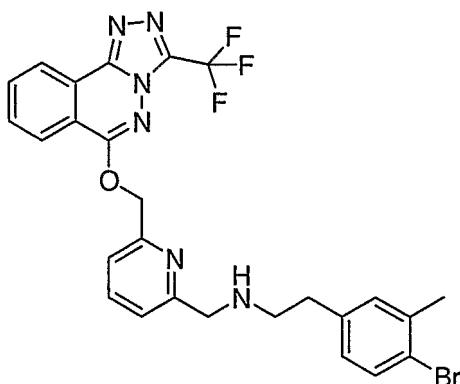
【実施例34】

【0255】

2-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-N-[3-(3-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル]オキシ]メチルベンジル]エタンアミン

【0256】

【化66】



30

40

【0257】

実施例4に記載の一般的手順を用い、メタンスルホン酸[6-(3-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル]オキシ]メチル)ピリジン-2-イル]メチル(150mg、0.30mmol)および2-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)エタンアミン(300mg、1.40mmol)のDMF(1mL)溶液から、2-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-N-[3-(3-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル]オキシ]メチル)ベンジル]エタンアミンを固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.88~8.87(d, 1H)、8.32~8.31(d, 1H)

50

)、8.01~7.98 (d t, 1 H)、7.89~7.85 (d t, 1 H)、7.75~7.72 (t, 1 H)、7.49~7.47 (d, 1 H)、7.41~7.40 (d, 1 H)、7.30~7.27 (m, 1 H)、7.07 (m, 1 H)、6.89~6.87 (m, 1 H)、5.66 (s, 2 H)、3.98 (s, 2 H)、2.96~2.92 (m, 2 H)、2.79~2.76 (m, 2 H)、2.35 (s, 3 H)、2.11 (br, 2 H); L R M S (E S I) m/z 572 (C₂₆H₂₂BrF₃N₆, M + Hの計算値 572)。

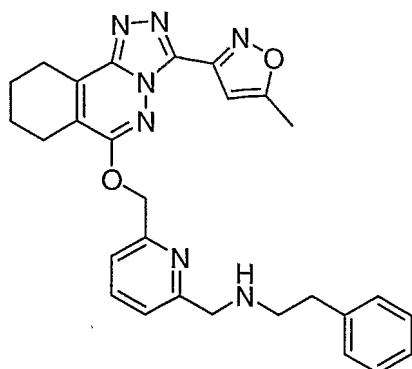
【実施例 35】

【0258】

N - [3 - ({ [3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] オキシ } メチル) ベンジル] - 2 - フェニルエタンアミン

【0259】

【化67】



10

20

【0260】

実施例 22 に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンに代えて 1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン (J. Org. Chem., 1980, 45, 2320) を用いて、N - [3 - ({ [3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] フタラジン - 6 - イル] オキシ } メチル) ベンジル] - 2 - フェニルエタンアミンを HCl 塩として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z, C D₃ O D) 7.97~7.93 (m, 1 H)、7.77~7.76 (d, 1 H)、7.47~7.46 (d, 1 H)、7.34~7.25 (m, 5 H)、6.98 (s, 1 H)、5.72 (s, 1 H)、4.43 (s, 1 H)、3.41~3.37 (m, 2 H)、3.11~3.07 (m, 4 H)、2.85 (m, 2 H)、2.61 (s, 2 H)、2.02~1.99 (m, 4 H)、2.96~2.92 (m, 2 H)、2.79~2.76 (m, 2 H)、2.35 (s, 3 H)、2.11 (br, 2 H); L R M S (E S I) m/z 496 (C₂₈H₂₉N₇O₂, M + Hの計算値 496)。

30

【実施例 36】

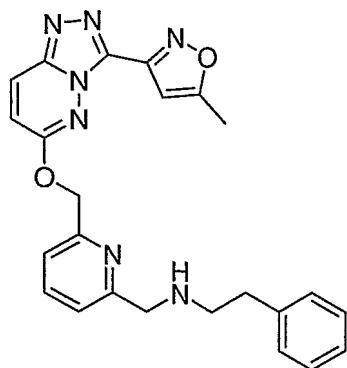
【0261】

N - [3 - ({ [3 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - b] ピリダジン - 6 - イル] オキシ } メチル) ベンジル] - 2 - フェニルエタンアミン

40

【0262】

【化68】



10

【0263】

実施例22に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンに代えて3,6-ジクロロピリダジンを用いて、N-[3-({[3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル]オキシ}メチル)ベンジル]-2-フェニルエタンアミンをHCl塩として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.29~8.28 (d, 1H), 7.96~7.93 (t, 1H), 7.76~7.75 (d, 1H), 7.44~7.73 (d, 1H), 7.45~7.44 (d, 1H), 7.39~7.38 (d, 1H), 7.36~7.33 (m, 2H), 7.33~7.30 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.39~3.35 (m, 2H), 3.09~3.06 (m, 2H), 2.60 (s, 3H); LRMS (ESI) m/z 442 (C₂₄H₂₃N₇O₂、M+Hの計算値442)。

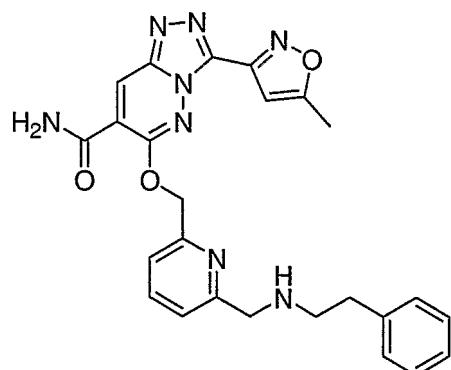
【実施例37】

【0264】

3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-6-[({3-[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ][1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-カルボキサミド

【0265】

【化69】



30

40

【0266】

実施例22に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンに代えて3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボキサミド (J. Heterocyclic Chem., 1970, 7, 465)を用いて、3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-6-[({3-[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}ベンジル)オキシ][1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-7-カルボキサミドをHCl塩として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.95~7.92 (t, 1H), 7.77~7.76 (d, 1H), 7.42~7.41 (d, 1H), 7.36~7.22 (50

m、5 H)、6.91 (s、1 H)、5.76 (s、2 H)、4.48 (s、2 H)、3.39~3.35 (m、2 H)、3.09~3.06 (m、2 H)、2.59 (s、3 H)；LRMS (ESI) m/z 485 (C₂₅H₂₄N₈O、M+Hの計算値485)。

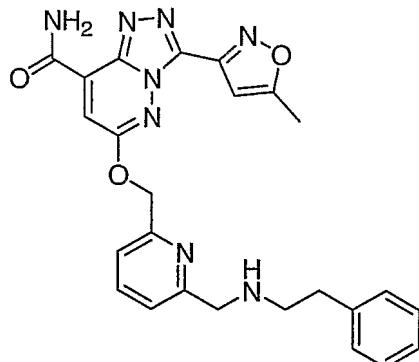
【実施例38】

【0267】

3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-6-[3-{[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}ベンジル]オキシ] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-カルボキサミド

【0268】

【化70】



10

20

【0269】

実施例22に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンに代えて3,6-ジクロロピリダジン-4-カルボキサミド (J. Heterocyclic Chem., 1970, 7, 465) を用いて、3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-6-[3-{[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル}ベンジル]オキシ] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-8-カルボキサミドをHCl塩として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.97~7.94 (t, 1 H)、7.78~7.76 (m, 2 H)、7.45~7.44 (d, 1 H)、7.36~7.23 (m, 6 H)、6.94 (s, 1 H)、5.70 (s, 2 H)、4.56 (s, 2 H)、3.41~3.37 (m, 2 H)、3.01~3.03 (m, 2 H)、2.59 (s, 3 H)；LRMS (ESI) m/z 485 (C₂₅H₂₄N₈O₃、M+Hの計算値485)。

【実施例39】

【0270】

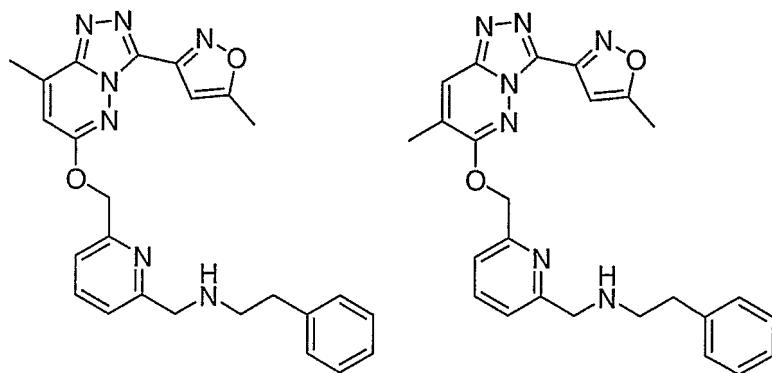
N-[3-(8-メチル-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル]オキシ]メチル]ベンジル]-2-フェニルエタンアミンおよびN-[3-(7-メチル-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル]オキシ]メチル]ベンジル]-2-フェニルエタンアミン

【0271】

30

40

【化71】



10

【0272】

実施例22に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンに代えて3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジンを用いて、N-[3-({[8-メチル-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル]オキシ}メチル)ベンジル]-2-フェニルエタンアミンおよびN-[3-({[7-メチル-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-イル]オキシ}メチル)ベンジル]-2-フェニルエタンアミンを、シリカゲルクロマトグラフィーによって分離できない異性体の混合物として、黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 異性体の2:1混合物) 8.46 (br, 2H)、8.13~8.11 (m, 3H)、7.93~7.89 (m, 3H)、7.68~7.66 (m, 3H)、7.60 (m, 1H)、7.35~7.31 (m, 12H)、7.27~7.23 (m, 3H)、7.06~7.04 (m, 3H)、5.84 (s, 4H)、5.79 (s, 2H)、4.56 (s, 6H)、3.42~3.40 (m, 6H)、3.14~3.10 (m, 6H)、2.63~2.61 (m, 16H)；LRMS (ESI) m/z 456 (C₂₅H₂₅N₇O₂, M+Hの計算値456)。

20

【実施例40】

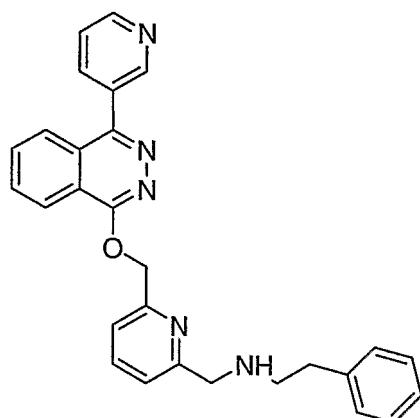
30

【0273】

2-フェニル-N-[[(6-{{[4-ピリジン-3-イル]フタラジン-1-イル}オキシ}メチル}ピリジン-2-イル)メチル]エタンアミン

【0274】

【化72】



40

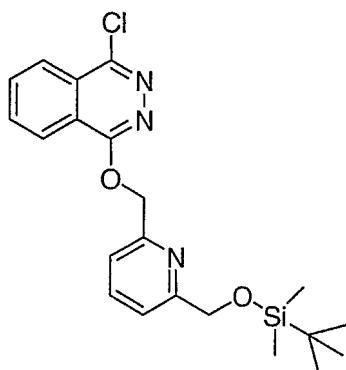
【0275】

50

段階1: 1-{{[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メトキシ}-4-クロロフタラジンの合成

【0276】

【化73】



10

【0277】

ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF溶液(7.1mL、1.0M)を、注射器を用いて、1,4-ジクロロフタラジン(1.4g、7.1mmol)および[6-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]メチル)ピリジン-2-イル]メタノール(1.8g、7.1mmol)(J. Org. Chem., 1993, 58, 4389)のTHF:DMF(30mL、2:1)溶液の入ったフラスコに-78でN₂下にて滴下した。混合物を徐々に昇温させて室温とし、攪拌を終夜続けた。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)とEtOAc(60mL)との間で分配した。相を分液し、水層をEtOAcで抽出した(60mLで3回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(20:1ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、1-[6-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]メチル)ピリジン-2-イル]メトキシ]-4-クロロフタラジンを黄色固体として得た。LRMS(ESI)m/z 416(C₂₁H₂₆ClN₃O₂Si、M+Hの計算値416)。

20

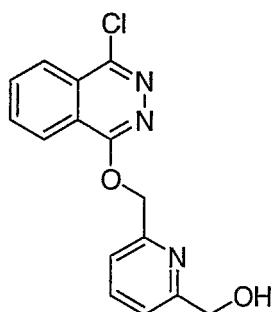
【0278】

段階2: (6-(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル]メタノールの合成

【0279】

30

【化74】



40

【0280】

TBAFのTHF溶液(1.2mL、1.0M)を、1-[6-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]メチル)ピリジン-2-イル]メトキシ]-4-クロロフタラジン(480mg、1.15mmol)のTHF(10mL)溶液に滴下した。30分後、混合物を飽和NaHCO₃(10mL)水溶液とEtOAc(20mL)との間で分配した。相を分液し、水層をEtOAcで抽出した(10mLで3回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(1:2ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、(6-(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル]メタノールを黄色固体として得た。LRMS(ESI)m/z 400(C₂₁H₂₆ClN₃O₂Si、M+Hの計算値400)。

50

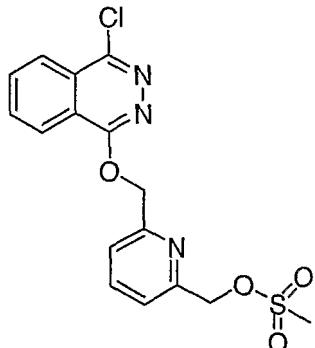
/ z 3 0 3 (C₁₅H₁₂ClN₃O₂、M + H の計算値 303)。

【0281】

段階3：メタンスルホン酸(6-[[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチルの合成

【0282】

【化75】



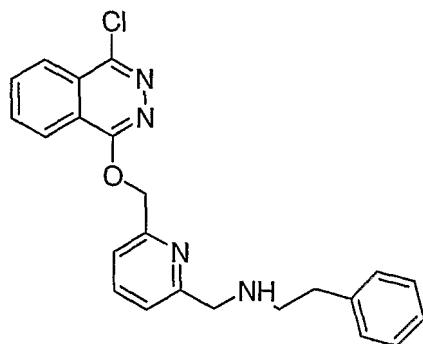
10

【0283】

C₂H₂Cl₂ (5 mL) および (6-[[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メタノール (480 mg, 1.60 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (0.12 mL, 1.75 mmol)、次にメタンスルホニルクロライド (0.24 mL, 1.75 mmol) で処理した。1時間後、混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) と C₂H₂Cl₂ (20 mL)との間で分配した。相を分液し、水層を C₂H₂Cl₂ で抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、メタンスルホン酸(6-[[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチルを黄色固体として得た。LRMS (ESI) m/z 380 (C₁₆H₁₄ClN₃O₄S、M + H の計算値 380)。段階4：N-[[(6-[[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチル]-2-フェニルエタンアミンの合成

【0284】

【化76】



30

40

【0285】

メタンスルホン酸(6-[[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチル (200 mg, 0.53 mmol) および DMF (5 mL) の溶液を、室温にてフェニルアミン (1 mL, 8.5 mmol) で処理した。12時間後、混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) と EtOAc (20 mL)との間で分配した。相を分液し、水層を EtOAc で抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (9:1 塩化メチレン-メタノール) で精製して、黄色固体を得た。この遊離塩基を HCl (5 mL, 1 N エーテル溶液) に溶かし、溶液を濾過して、N-[(6-[[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチル]-2-フェニルエタンアミンを得た。

50

ル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチル]-2-フェニルエタンアミンを黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.42~8.40 (m, 1H)、8.37~8.36 (m, 1H)、8.15~8.10 (m, 2H)、7.95~7.86 (m, 2H)、7.70 (m, 1H)、7.43~7.13 (m, 1H)、7.36~7.20 (m, 4H)、5.8 (s, 2H)、4.45 (s, 2H)、3.39~3.60 (m, 2H)、3.07~3.06 (m, 2H); LRMS (ESI) m/z 405 (C₂₃H₂₁ClN₄O, M+Hの計算値405)。

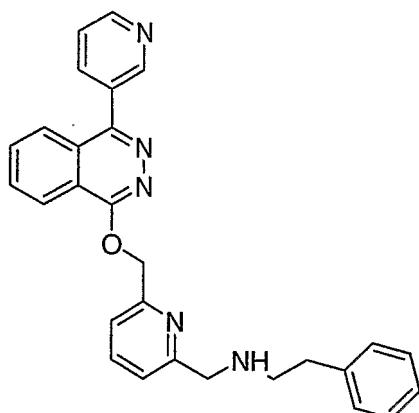
【0286】

段階5: 2-フェニル-N-[[(6-{[(4-ピリジン-3-イル)フタラジン-1-イル]オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチル]エタンアミンの合成

10

【0287】

【化77】



20

【0288】

N-[(6-{[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチル]-2-フェニルエタンアミン (300 mg, 0.74 mmol) および DMF: H₂O (6 mL, 2:1 混合物) の溶液をアルゴンで10分間脱気した。K₂CO₃ (256 mg, 1.85 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (86 mg, 0.074 mmol) および 2-ピリジルボロン酸 (136 mg, 1.11 mmol) をその溶液に室温で加え、得られた混合物を75℃で加熱した。1時間後、反応混合物を冷却して22℃とし、セライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、シリカゲル (9:1 塩化メチレン-メタノール) で精製して、2-フェニル-N-[(6-{[(4-ピリジン-3-イル)フタラジン-1-イル]オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチル]エタンアミンを黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, 1H)、8.71~8.70 (dd, 1H)、8.35~8.31 (d, 1H)、8.03~8.00 (m, 1H)、7.89~7.79 (m, 3H)、7.64~7.61 (m, 1H)、7.45~7.42 (m, 2H)、7.23~7.11 (m, 6H)、5.81 (s, 2H)、3.94 (s, 2H)、3.05~2.91 (m, 2H)、2.84~2.81 (m, 2H)、2.26 (br, 2H); LRMS (ESI) m/z 448 (C₂₈H₂₅N₅O, M+Hの計算値448)。

30

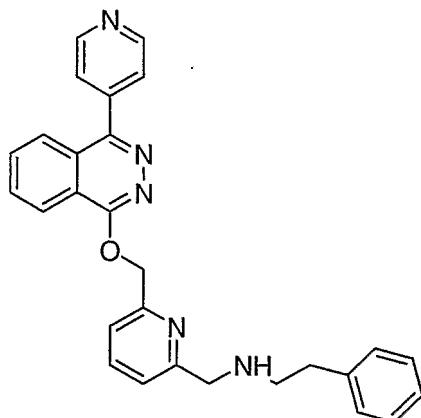
【実施例41】

【0289】

2-フェニル-N-[(6-{[(4-ピリジン-4-イル)フタラジン-1-イル]オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチル]エタンアミン

【0290】

【化78】



10

【0291】

実施例40段階5に記載の一般的手順を用い、N-[[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イルメチル]-2-フェニルエタンアミンおよび4-ピリジルボロン酸を用いて、2-フェニル-N-[(6-[(4-ピリジン-4-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチル]エタンアミンを黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.78~8.72 (m, 2H)、8.36~8.33 (d, 1H)、7.88~7.79 (m, 3H)、7.64~7.58 (m, 3H)、7.44~7.42 (d, 1H)、7.23~7.12 (m, 6H)、5.78 (s, 2H)、3.94 (s, 2H)、2.94~2.92 (m, 2H)、2.91~2.80 (m, 2H)、2.80 (br, 2H)；LRMS (ESI) m/z 448 (C₂₈H₂₅N₅O, M+Hの計算値448)。

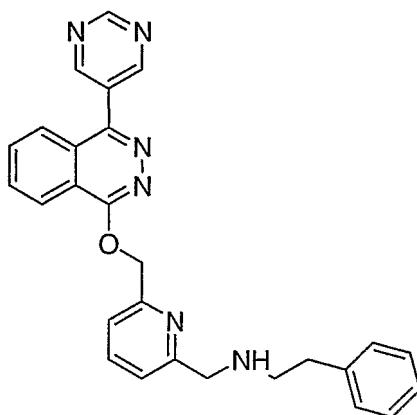
【実施例42】

【0292】

2-フェニル-N-[(6-[(4-ピリミジン-5-イル)タラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチル]エタンアミン

【0293】

【化79】



40

【0294】

実施例40段階5に記載の一般的手順を用い、N-[[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イルメチル]-2-フェニルエタンアミンおよびピリミジン-5-イルボロン酸を用いて、2-フェニル-N-[(6-[(4-ピリミジン-5-イル)タラジン-1-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチル]エタンアミンを黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.32 (s, 1H)、9.08 (s, 2H)、8.39~8.33 (d, 1H)、7.93~7.82 (m, 3H)、7.65~7.62 (m, 1H)、7.44~7.40 (m, 1H)；LRMS (ESI) m/z 448 (C₂₈H₂₅N₅O, M+Hの計算値448)。

50

4.2 (d, 1 H)、7.23~7.12 (m, 6 H)、5.82 (s, 2 H)、3.96 (s, 2 H)、3.01~2.93 (m, 2 H)、2.85~2.81 (m, 2 H)、2.40 (br, 2 H); L R M S (E S I) m/z 449 (C₂₇H₂₄N₆O, M+Hの計算値 449)。

【実施例 43】

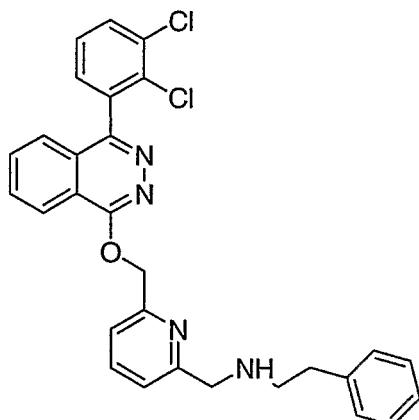
【0295】

N - { [6 - ({ [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) フタラジン - 1 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル } - 2 - フェニルエタンアミン

【0296】

【化80】

10



20

【0297】

実施例 40 段階 5 に記載の一般的手順を用い、N - [(6 - { [(4 - クロロフタラジン - 1 - イル) オキシ] メチル } ピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - フェニルエタンアミンおよび 2 , 3 - ジクロロベンゼンボロン酸を用いて、N - { [6 - ({ [4 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) フタラジン - 1 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル } - 2 - フェニルエタンアミンを黄色固体として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z, C D C 1₃) 8.41~8.40 (s, 1 H)、7.91~7.88 (t, 1 H)、7.87~7.82 (t, 1 H)、7.73~7.02 (t, 1 H)、7.68~7.66 (m, 1 H)、7.55~7.52 (t, 2 H)、7.45~7.39 (m, 2 H)、7.32~7.22 (m, 6 H)、5.89 (s, 2 H)、4.00 (s, 2 H)、3.01~2.97 (m, 2 H)、2.91~2.88 (m, 2 H)、2.06 (br, 2 H); L R M S (E S I) m/z 515 (C₂₉H₂₄C₁₂N₄O, M+Hの計算値 515)。

30

【実施例 44】

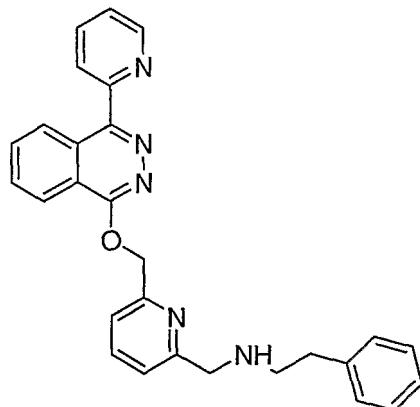
【0298】

40

2 - フェニル - N - [(6 - { [(4 - ピリジン - 2 - イルフタラジン - 1 - イル) オキシ } メチル } ピリジン - 2 - イル) メチル] エタンアミン

【0299】

【化81】



10

【0300】

脱気 THF 溶液 (10 mL) に、N - [(6 - { [(4 - クロロフタラジン - 1 - イル) オキシ] メチル} ピリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - フェニルエタンアミン (300 mg、0.74 mmol)、2 - ピリジル亜鉛プロマイド (2.2 mL、0.5 M THF 溶液、3.3 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (86 mg、1.85 mmol) を加えた。混合物をアルゴンでさらに30分間脱気し、アルゴン雰囲気下で終夜加熱還流した。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) と EtOAc (20 mL) との間で分配した。相を分液し、水層を EtOAc で抽出した (10 mL で 3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (9 : 1 塩化メチレン - メタノール) で精製して、2 - フェニル - N - [(6 - { [(4 - ピリジン - 2 - イルフタラジン - 1 - イル) オキシ] メチル} ピリジン - 2 - イル) メチル] エタンアミンを無色油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, 1 H)、8.66 ~ 8.60 (d, 1 H)、8.25 ~ 8.23 (m, 1 H)、8.25 ~ 8.23 (m, 1 H)、7.82 ~ 7.75 (m, 3 H)、7.60 ~ 7.57 (m, 1 H)、7.38 ~ 7.37 (m, 1 H)、7.32 ~ 7.31 (m, 1 H)、7.19 ~ 7.10 (m, 6 H)、5.66 (s, 2 H)、4.0 (s, 2 H)、2.99 ~ 2.93 (m, 2 H)、2.90 ~ 2.86 (m, 2 H)；LRMS (ESI) m/z 448 ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ 、 $\text{M} + \text{H}$ の計算値 448)。

20

30

30

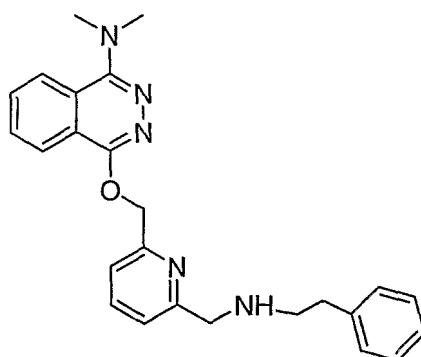
【実施例45】

【0301】

N, N - ジメチル - 4 - [(6 - { [(2 - フェニルエチル) アミノ] メチル} ピリジン - 2 - イル) メトキシ] フタラジン - 1 - アミン

【0302】

【化82】



40

【0303】

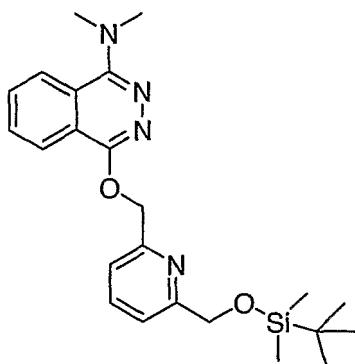
段階1 : 4 - { [6 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ] フタラジン - 1 - アミン

50

ピリジン - 2 - イル] メトキシ } - N , N - ジメチルフタラジン - 1 - アミンの合成

【0304】

【化83】



10

【0305】

1 - { [6 - ({ [t e r t - プチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ } - 4 - クロロフタラジン (250 mg, 0.6 mmol) 、ジメチルアミン (3 mL, 2.0 M THF 溶液) 、トリエチルアミン (83 μ L, 0.6 mmol) および触媒量のヨウ化カリウムの n - プタノール (5 mL) 中混合物を密閉圧力管中にて、 110 度終夜加熱した。濃縮およびシリカゲル (1 : 2 ヘキサン - 酢酸エチル) での精製によって、 4 - { [6 - ({ [t e r t - プチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ } - N , N - ジメチルフタラジン - 1 - アミンを白色固体として得た。 L R M S (L S I) m / z 425 (C₂₃H₃₂SiN₄O₂ 、 M + H の計算値 425) 。

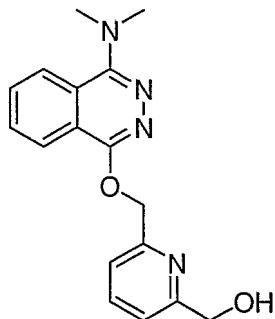
20

【0306】

段階 2 : [6 - ({ [4 - (ジメチルアミノ) フタラジン - 1 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メタノールの合成

【0307】

【化84】



30

【0308】

実施例 40 段階 2 に記載の一般的手順を用い、 4 - { [6 - ({ [t e r t - プチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ } - N , N - ジメチルフタラジン - 1 - アミンおよび T B A F から、 [6 - ({ [4 - (ジメチルアミノ) フタラジン - 1 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メタノールを無色油状物として得た。 L R M S (E S I) m / z 311 (C₁₇H₁₈N₄O₂ 、 M + H の計算値 311) 。

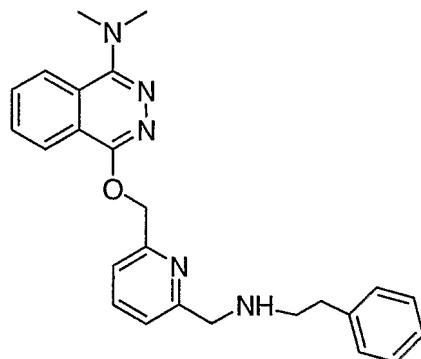
40

【0309】

段階 3 : N , N - ジメチル - 4 - [(6 - { [(2 - フェニルエチル) アミノ] メチル } ピリジン - 2 - イル) メトキシ] フタラジン - 1 - アミンの合成

【0310】

【化85】



10

【0311】

実施例40の段階3および4に記載の一般的手順を用い、N,N-ジメチル-4-[〔6-〔〔2-フェニルエチル〕アミノ〕メチル〕ピリジン-2-イル]メトキシ]フタラジン-1-アミンを合成して、N,N-ジメチル-4-[〔6-〔〔2-フェニルエチル〕アミノ〕メチル〕ピリジン-2-イル]メトキシ]フタラジン-1-アミンをHCl塩として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.87~8.83 (m, 1H)、8.48~8.46 (m, 1H)、8.21~8.18 (m, 1H)、7.81~8.11 (m, 1H)、8.01~7.98 (m, 1H)、7.76~7.74 (d, 1H)、7.51~7.50 (d, 1H)、7.35~7.32 (m, 2H)、7.29~7.25 (m, 3H)、5.68 (s, 2H)、4.48 (s, 2H)、3.51 (s, 6H)、3.39~3.36 (m, 2H)、3.08~3.05 (m, 2H)；LMS (ESI) m/z 414 (C₂₅H₂₇N₅O, M+Hの計算値414)。

【実施例46】

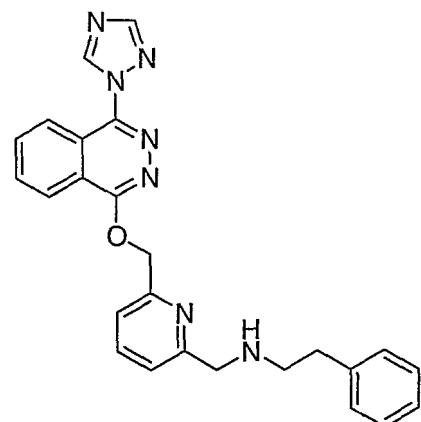
【0312】

2-フェニル-N-〔〔6-〔〔4-〔〔1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル〕フタラジン-1-イル〕オキシ〕メチル〕ピリジン-2-イル〕メチル〕エタンアミン

【0313】

【化86】

30



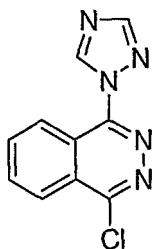
40

【0314】

段階1：1-クロロ4-〔〔1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル〕フタラジンの合成

【0315】

【化87】



【0316】

10

1,4-ジクロロフタラジン(1g、5.0mmol)および1,2,4-トリアゾール(0.35g、5.0mmol)のDMF中の混合物を0で、水素化ナトリウム(0.13g、5.0mmol)で処理した。10分後、反応混合物を昇温させて室温とし、2時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)とEtOAc(60mL)との間で分配した、相を分液し、水層をEtOAcで抽出した(60mLで3回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(2:1ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、1-クロロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジンを白色固体として得た。LRMS(ESI)m/z232(C₁₀H₆C₁N₅、M+Hの計算値232)。

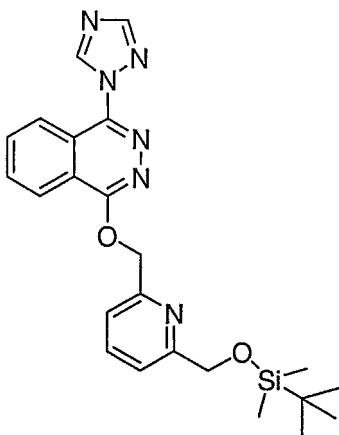
【0317】

20

段階2: 1-[6-(4-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]メトキシ]-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジンの合成

【0318】

【化88】



30

【0319】

40

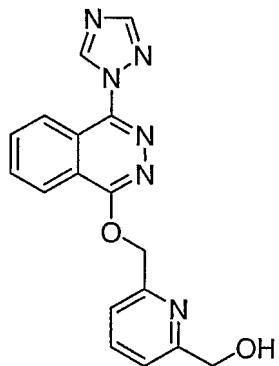
実施例40段階1に記載の一般的手順を用い、1-クロロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジンから、1-[6-(4-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]メトキシ]-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジンを無色油状物として得た。LRMS(ESI)m/z449(C₂₃H₂₈N₆O₂Si、M+Hの計算値449)。

【0320】

段階3: [6-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]メタノールの合成

【0321】

【化89】



10

【0322】

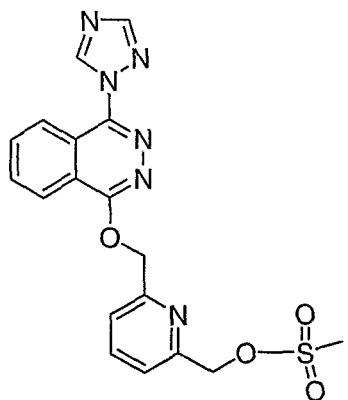
実施例40段階2に記載の一般的手順を用い、1-[6-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メトキシ]-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メタノールを無色油状物として得た。LRMS(ESI)m/z335(C₁₇H₁₄N₆O₂、M+Hの計算値335)。

【0323】

段階4：メタンスルホン酸[6-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチルの合成

【0324】

【化90】



30

【0325】

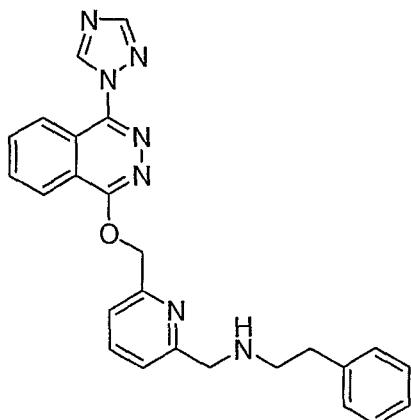
実施例40段階3に記載の一般的手順を用い、[6-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メタノールから、メタンスルホン酸[6-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチルを無色油状物として得た。LRMS(ESI)m/z412(C₁₈H₁₆N₆O₄S、M+Hの計算値412)。

【0326】

段階5：2-フェニル-N-[6-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル]エタニアミンの合成

【0327】

【化91】



10

【0328】

実施例40段階4に記載の一般的手順を用い、メタンスルホン酸[6-(1-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]メチルおよびフェニルアミンから、2-フェニル-N-[{[6-(1-[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]メチル]エタンアミンを無色油状物として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H)、8.79 ~ 8.77 (m, 1H)、8.42 ~ 8.40 (m, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.99 ~ 7.95 (m, 2H)、7.71 ~ 7.68 (t, 1H)、7.50 ~ 7.49 (d, 1H)、7.30 ~ 7.27 (m, 3H)、7.22 ~ 7.20 (m, 3H)、5.85 (s, 2H)、3.98 (s, 2H)、2.97 ~ 2.95 (m, 2H)、2.88 ~ 2.85 (m, 2H)、2.20 (br, 2H); LRMS (ESI) m/z 438 (C₂₅H₂₃N₇O、M+Hの計算値438)。

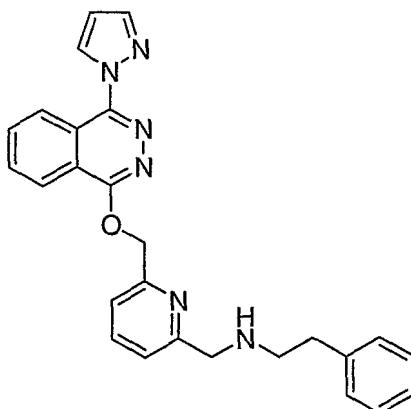
【実施例47】

【0329】

2-フェニル-N-[{[6-(1-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]メチル]エタンアミン

【0330】

【化92】



40

【0331】

実施例46に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンおよびピラゾールから、2-フェニル-N-[{[6-(1-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]メチル]エタンアミンを無色油状物として得た。¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.92 ~ 8.88 (m, 50

1 H)、8.42 (m, 1 H)、8.30 ~ 8.29 (m, 1 H)、7.94 ~ 7.83 (m, 3 H)、7.65 ~ 7.62 (t, 1 H)、7.41 ~ 7.40 (d, 1 H)、7.23 ~ 7.20 (m, 3 H)、7.20 ~ 7.16 (m, 3 H)、6.50 ~ 6.48 (m, 1 H)、5.71 (s, 2 H)、4.00 (s, 2 H)、2.99 ~ 2.94 (m, 2 H)、2.90 ~ 2.88 (m, 2 H); L R M S (E S I) m / z 437 (C₂₆H₂₄N₆O, M + H の計算値 437)。

【実施例 48】

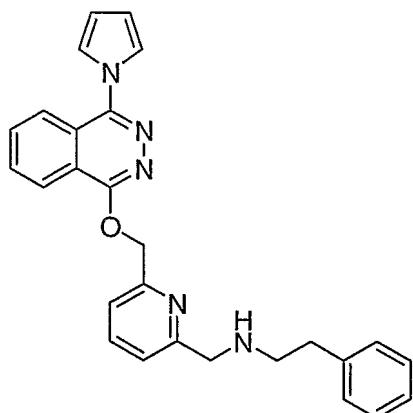
【0332】

2 - フェニル - N - { [6 - ({ [4 - (1 H - ピロール - 1 - イル) フタラジン - 1 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル } エタンアミン

10

【0333】

【化93】



20

【0334】

実施例 46 に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンおよびピロールから、2-フェニル - N - { [6 - ({ [4 - (1 H - ピロール - 1 - イル) フタラジン - 1 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル } エタンアミンを無色油状物として得た。¹H N M R (5 0 0 M H z, C D C l₃) 8.31 ~ 8.30 (m, 1 H)、8.06 ~ 8.03 (m, 1 H)、7.88 ~ 7.85 (m, 2 H)、7.65 ~ 7.63 (t, 1 H)、7.43 ~ 7.42 (d, 1 H)、7.24 ~ 7.01 (m, 9 H)、6.40 ~ 6.38 (m, 2 H)、5.70 (s, 2 H)、4.01 (s, 2 H)、3.06 ~ 3.00 (m, 2 H)、2.91 ~ 2.90 (m, 2 H); L R M S (E S I) m / z 436 (C₂₇H₂₅N₅O, M + H の計算値 436)。

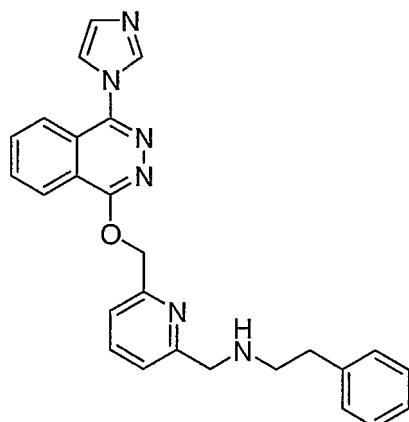
【実施例 49】

【0335】

N - { [6 - ({ [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フタラジン - 1 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル } - 2 - フェニルエタンアミン

【0336】

【化94】



10

【0337】

実施例46に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンおよびイミダゾールから、N-[6-({[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル}-2-フェニルエタンアミンを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36~8.31 (m, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.93~7.85 (m, 3H)、7.65~7.62 (t, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.41~7.40 (d, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.24~7.20 (m, 3H)、7.16~7.12 (m, 3H)、5.75 (s, 2H)、3.96 (s, 2H)、2.98~2.92 (m, 2H)、2.85~2.83 (m, 2H)、2.46 (br, 2H)；LRMS (ESI) m/z 437 (C₂₆H₂₄N₆O, M+Hの計算値437)。

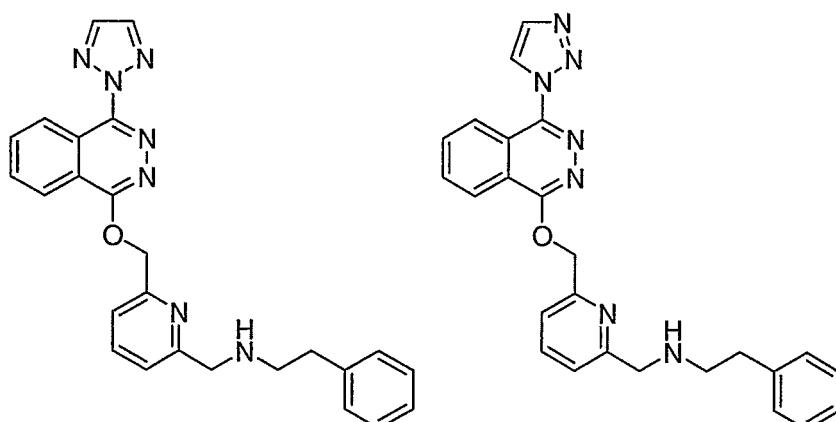
【実施例50】

【0338】

2-フェニル-N-[6-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミン
および2-フェニル-N-[6-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミン

【0339】

【化95】



40

【0340】

実施例46に記載の一般的手順を用い、1,4-ジクロロフタラジンおよび1,2,3-1H-トリアゾールから、2-フェニル-N-[6-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミンを無色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36~8.31 (m, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.93~7.85 (m, 3H)、7.65~7.62 (t, 1H)、7.44 (m, 1H)、7.41~7.40 (d, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.24~7.20 (m, 3H)、7.16~7.12 (m, 3H)、5.75 (s, 2H)、3.96 (s, 2H)、2.98~2.92 (m, 2H)、2.85~2.83 (m, 2H)、2.46 (br, 2H)；LRMS (ESI) m/z 437 (C₂₆H₂₄N₆O, M+Hの計算値437)。

50

-トリアゾール-2-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミンおよび2-フェニル-N-[6-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミンを、シリカゲルクロマトグラフィーによって分離できない異性体混合物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)、異性体の2:1混合物) 8.78~8.77 (m, 0.3H)、8.51~8.50 (d, 0.3H)、8.34~8.32 (m, 0.6H)、8.27~8.25 (m, 0.6H)、7.80 (s, 1H)、7.93~7.85 (m, 4H)、7.63~7.60 (m, 1H)、7.43~7.38 (m, 1H)、7.22~7.11 (m, 6H)、5.78 (m, 2H)、3.93 (m, 2H)、2.97~2.91 (m, 2H)、2.85~2.80 (m, 2H)、2.54 (br, 2H); LRMS (ESI) m/z 438 (C₂₅H₂₃N₇O, M+Hの計算値438)。

10

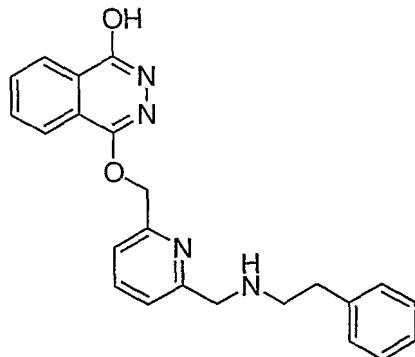
【実施例51】

【0341】

4-[[(6-[[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル]ピリジン-2-イル)メトキシ]フタラジン-1-オール

【0342】

【化96】



20

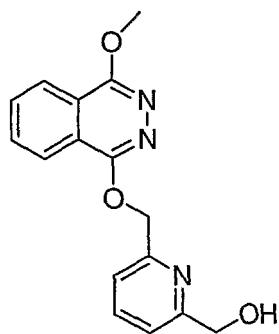
【0343】

段階1: (6-{{[(4-メトキシ)フタラジン-1-イル]オキシ}メチル}ピリジン-2-イル)メタノールの合成

30

【0344】

【化97】



40

【0345】

1-{{[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メトキシ}-4-クロロフタラジン (250 mg, 0.6 mmol) およびナトリウムメトキシド (1.8 mL, 0.5 M メタノール溶液) のメタノール (2 mL) 中混合物を、密閉加圧管中にて、100 °C で加熱した。12時間後、反応混合物を濃縮し、混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) とEtOAc (20 mL) との間で分配した。相を分液し、水層をEtOAcで抽出した (10 mLで3回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、(6-{{[(4-メトキシ)フタラジン-1-

50

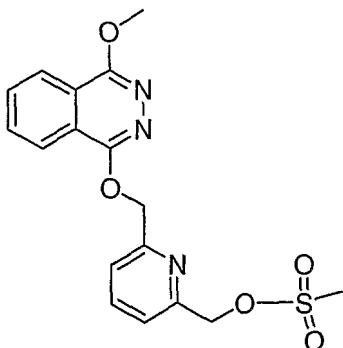
イル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メタノールを無色油状物として得た。L R M S (E S I) m / z 298 (C₁₆H₁₅N₃O₃ の計算値 298、M + H)。

【0346】

段階2：メタンスルホン酸(6-{[(4-メトキシフタラジン-1-イル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチルの合成

【0347】

【化98】



10

【0348】

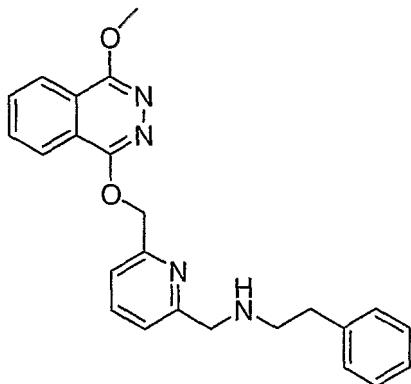
実施例46段階4に記載の一般的手順を用い、(6-{[(4-メトキシフタラジン-1-イル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メタノールから、メタンスルホン酸(6-{[(4-メトキシフタラジン-1-イル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチルを黄色固体として得た。L R M S (E S I) m / z 376 (C₁₇H₁₇N₃O₅S、M + Hの計算値 376)。

【0349】

段階3：N-[{(6-{[(4-メトキシフタラジン-1-イル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチル]-2-フェニルエタンアミンの合成

【0350】

【化99】



30

【0351】

実施例46段階5に記載の一般的手順を用い、メタンスルホン酸(6-{[(4-メトキシフタラジン-1-イル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチルから、N-[{(6-{[(4-メトキシフタラジン-1-イル)オキシ]メチル}ピリジン-2-イル)メチル]-2-フェニルエタンアミンを無色油状物として得た。¹H N M R (500 MHz、C D C l₃) 8.23~8.21 (m, 1 H)、8.16~8.15 (m, 1 H)、7.86~7.84 (m, 2 H)、7.70~7.67 (t, 1 H)、7.45~7.44 (d, 1 H)、7.31~7.07 (m, 4 H)、5.70 (s, 2 H)、4.21 (s, 3 H)、4.03 (s, 2 H)、3.03~3.01 (m, 2 H)、2.95~2.92 (m, 2 H)、2.83 (b r, 2 H)；L R M S (E S I) m / z 401 (C₂₄H₂₄N₄O₂、M + Hの計算値 401)。

40

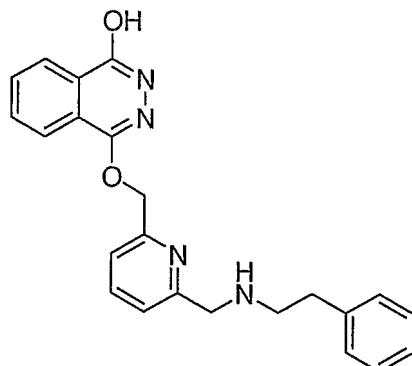
50

【0352】

段階4: 4-[[(6-[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル]ピリジン-2-イル)メトキシ]フタラジン-1-オールの合成

【0353】

【化100】



10

【0354】

N-[[(6-[(4-metokisifurazin-1-il)oksi]methyl]pyridin-2-yl)methyl] - 2 -フェニルエタンアミン (20 mg, mmol) および CH_2Cl_2 (0.5 mL) の溶液を、HCl (1 mL, 1 N Et₂O 溶液) で処理した。得られた沈殿を回収し、真空乾燥して、4-[(6-[(2-フェニルエチル)アミノ]メチル]ピリジン-2-イル)メトキシ]フタラジン-1-オールを黄色固体として得た。 20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 10.12 (br, 1H)、8.42~8.41 (m, 1H)、8.10~8.09 (m, 1H)、7.84~7.81 (m, 2H)、7.70~7.67 (t, 1H)、7.42~7.41 (d, 1H)、7.31~7.26 (m, 3H)、7.23~7.20 (m, 3H)、5.51 (s, 2H)、4.21 (s, 3H)、4.03 (s, 2H)、3.07~3.00 (m, 2H)、2.93~2.90 (m, 2H)、2.33 (br, 2H)；LRMS (ESI) m/z 387 (C₂₃H₂₂N₄O₂、M+Hの計算値 387)。

【実施例52】

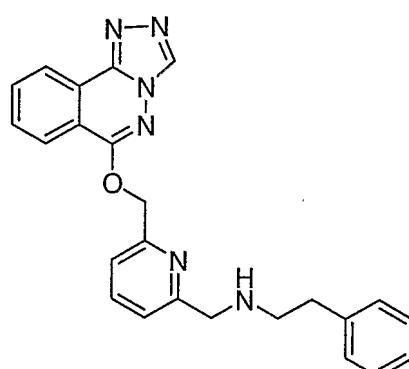
30

【0355】

2-フェニル-N-[(6-[(1,2,4-トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イル)オキシ]メチル]ピリジン-2-イル)メチル]エタンアミン

【0356】

【化101】



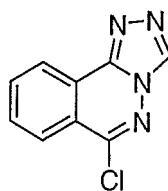
40

【0357】

段階1: 6-クロロ[1,2,4-トリアゾロ[3,4-a]フタラジンの合成

【0358】

【化102】



【0359】

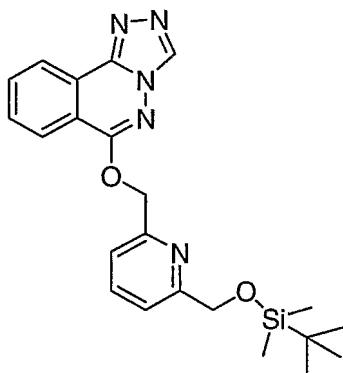
1 - クロロ - 4 - ヒドラジノフタラジン (0.5 g、3.2 mmol) (PCT国際特許出願WO 02/42305A1、2001) およびオルトギ酸トリエチル (10 mL) の溶液を4時間還流した。溶液を濃縮し、得られた固体をエタノールで洗浄して、6 - クロロ [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] フタラジンを黄色固体として得た。L R M S (ESI) m/z 205 (C₉H₅N₄C1、M + Hの計算値205)。

【0360】

段階2: 6 - { [6 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル)シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ } [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] フタラジンの合成

【0361】

【化103】



20

30

【0362】

実施例46段階2に記載の一般的手順を用い、6 - クロロ [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] フタラジンから、6 - { [6 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル)シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ } [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] フタラジンを白色固体として得た。L R M S (ESI) m/z 421 (C₂₂H₂₇N₅O₂Si、M + Hの計算値421)。

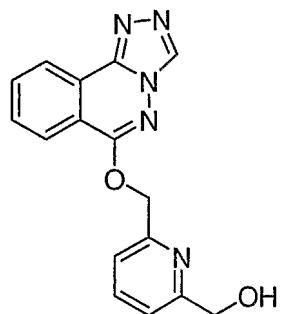
【0363】

段階3: { 6 - [([1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] フタラジン - 6 - イルオキシ) メチル] ピリジン - 2 - イル } メタノールの合成

40

【0364】

【化104】



10

【0365】

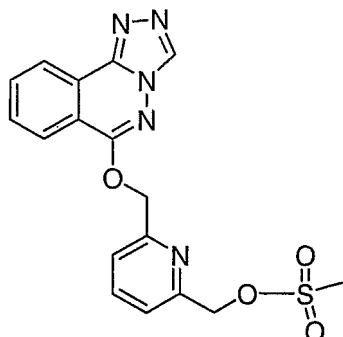
実施例4 6段階3に記載の一般的手順を用い、6-[6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メトキシ] [1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジンから、{6-[([1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル}メタノールを白色固体として得た。L R M S (E S I) m/z 308 (C₁₆H₁₃N₅O₂、M+Hの計算値308)。

【0366】

段階4：メタンスルホン酸{6-[([1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル}メチルの合成 20

【0367】

【化105】



30

【0368】

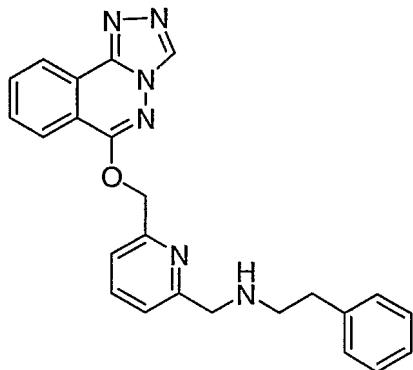
実施例4 6段階4に記載の一般的手順を用い、{6-[([1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル}メタノールから、メタンスルホン酸{6-[([1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル}メチルを白色固体として得た。L R M S (E S I) m/z 386 (C₁₇H₁₅N₅O₄S、M+Hの計算値386)。

【0369】

段階5：2-フェニル-N-({6-[([1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル}メチル)エタンアミンの合成 40

【0370】

【化106】



10

【0371】

実施例46段階5に記載の一般的手順を用い、メタンスルホン酸{6-[([1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル}メチルから、2-フェニル-N-({6-[([1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル}メチル)エタンアミンをHCl塩として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 9.96 (br, 1H)、8.61～8.60 (d, 1H)、8.54～8.52 (d, 1H)、8.23 (t, 1H)、8.15 (t, 1H)、8.02～7.99 (t, 1H)、7.80～7.78 (d, 1H)、7.51～7.49 (d, 1H)、7.35～7.32 (m, 2H)、7.29～7.27 (m, 3H)、5.81 (s, 2H)、4.85 (s, 2H)、3.40～3.67 (m, 2H)、3.30～3.04 (m, 2H)；LRMS (ESI) m/z 411 (C₂₄H₂₂N₆O, M+Hの計算値411)。

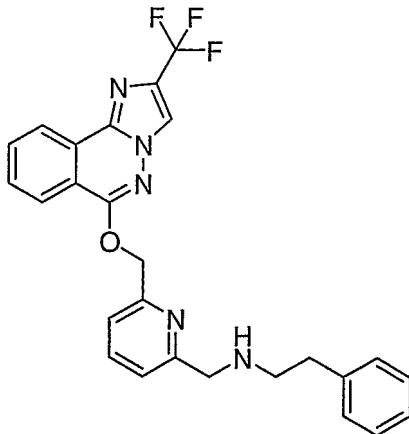
【実施例53】

【0372】

2-フェニル-N-{[6-({[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-a]フタラジン-6-イル]オキシ}メチル]ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミン

【0373】

【化107】



30

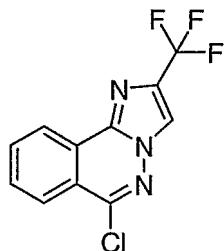
40

【0374】

段階1：6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-a]フタラジンの合成

【0375】

【化108】



10

【0376】

4-クロロフタラジン-1-アミン(0.5g、2.8mmol)(*Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 4065)および3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロアセトン(0.5g、2.8mmol)のエタノール(10mL)中混合物を、加熱還流した。12時間後、混合物を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)とEtOAc(20mL)との間で分配した。相を分液し、水層をEtOAcで抽出した(20mLで3回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(5:1ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-a]フタラジンを白色固体として得た。LRMS(ESI)m/z 272(C₁₁H₅C1N₃O₃、M+Hの計算値272)。

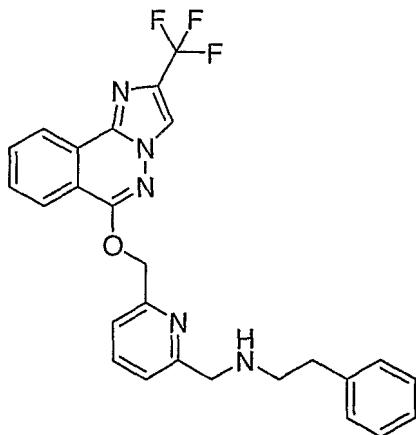
20

【0377】

段階2: 2-フェニル-N-{[6-({[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-a]フタラジン-6-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミンの合成

【0378】

【化109】



30

【0379】

実施例46に記載の一般的手順を用い、6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-a]フタラジンから、2-フェニル-N-{[6-({[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-a]フタラジン-6-イル]オキシ}メチル)ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミンを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) 8.57~8.55(d, 1H)、8.27~8.25(d, 1H)、7.97(s, 1H)、7.93~7.88(m, 1H)、7.74~7.71(m, 2H)、7.42~7.41(d, 1H)、7.29~7.26(m, 3H)、7.22~7.13(m, 3H)、5.66(s, 2H)、3.93(s, 2H)、2.98~2.96(m, 2H)、2.88~2.84(m, 2H)、1.76(br, 2H)；LRMS(ESI)m/z 478(C₂₆H₂₂F₃N₅O、M+Hの計算値478)。

40

【実施例54】

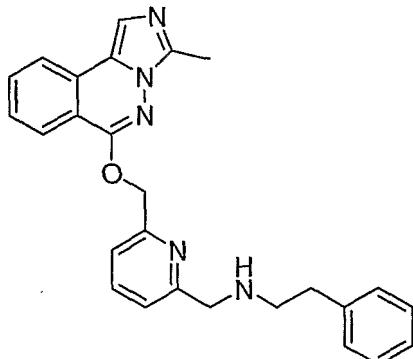
50

【0380】

N - (3 - { [(3 - メチルイミダゾ [5 , 1 - a] フタラジン - 6 - イル) オキシ) - メチル } ベンジル) - 2 - フェニルエタンアミン

【0381】

【化110】



10

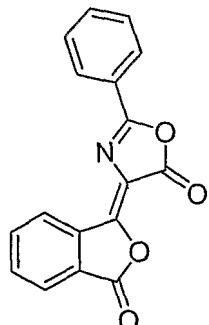
【0382】

段階1：(4E)-4-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5(4H)-オンの合成

【0383】

【化111】

20



30

【0384】

無水フタル酸(10g、67.5mmol)、馬尿酸(12g、67.5mmol)および酢酸ナトリウム(5.5g、67.5mmol)の無水酢酸(50mL)中混合物を、100で高攪拌した。2時間後、混合物を熱いうちに濾過し、固体を熱水で洗浄し、濾液が無色になるまでアセトンで洗浄した。得られた黄色-橙赤色固体をさらにエーテルで洗浄し、真空乾燥して、(4E)-4-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5(4H)-オンを黄色-橙赤色固体として得た。L R M S (E S I) m/z 292 (C₁₇H₉O₄N, M + H)の計算値 292)。

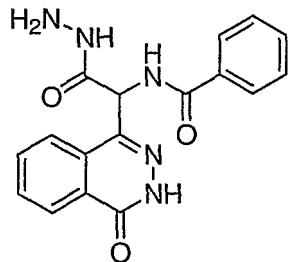
【0385】

段階2：N - [2 - ヒドラジノ - 2 - オキソ - 1 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミドの合成

【0386】

40

【化 1 1 2 】



〔 0 3 8 7 〕

攪拌したヒドラジン水和物(14mL)に、0°で10分間かけて、(4E)-4-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)-2-フェニル-1,3-オキサゾール-5(4H)-オン(5.3g、8.9mmol)を少量ずつ加えた。10分後、冷却浴を外し、混合物を加熱して110°とした。5分後、反応混合物を冷却して室温とし、得られた固体を濾過した。この固体をエタノール、次にエーテルで洗浄し、乾燥させて、N-[2-ヒドラジノ-2-オキソ-1-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)エチル]ベンズアミドを白色固体として得た。LRMS(ESI)m/z 338(C₁₇H₁₅N₅O₃、M+Hの計算値338)。

(0 3 8 8)

段階 3 : 4 - (アミノメチル) フタラジン - 1 (2 H) - オンの合成

【 0 3 8 9 】

【化 1 1 3 】



(0 3 9 0)

N - [2 - ヒドラジノ - 2 - オキソ - 1 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド (3 . 0 g 、 1 7 m m o l) を濃 H C l (3 6 m L 、 1 2 N) で処理し、加熱して 1 0 5 ℃ とした。 1 2 時間後、反応混合物を冷却し、固体 N a O H で pH 1 0 の塩基性とした。この水溶液を C H ₂ C l ₂ で抽出して (5 0 m L で 4 回) 、 4 - (アミノメチル) フタラジン - 1 (2 H) - オンを黄色固体として得た。 L R M S (E S I) m / z 1 7 6 (C ₉ H ₉ N ₃ O 、 M + H の計算値 1 7 6) 。

〔 0 3 9 1 〕

段階 4 : 6 - クロロ - 3 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - a] フタラジンの合成

【 0 3 9 2 】

【化 1 1 4 】



(0 3 9 3)

D M F (7 m L) および 4 - (アミノメチル) フタラジン - 1 (2 H) - オン (0 . 6 g 、 3 . 4 m m o l) の溶液を、トリエチルアミン (0 . 5 m L 、 3 . 4 m m o l) および 塩化アセチル (0 . 2 4 m L 、 3 . 4 m m o l) で処理した。2 時間後、固体を濾去し

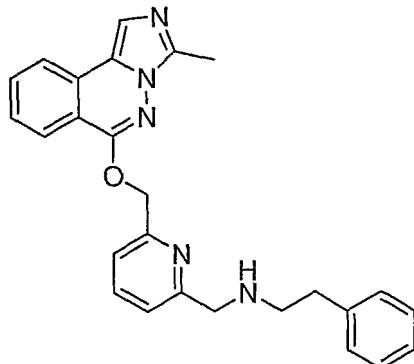
、濾液を真空下に濃縮した。得られた褐色固体であるN-[(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル]アセトアミドをPOCl₃(5mL)で処理し、加熱還流した。12時間後、反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃(10mL)水溶液とCH₂Cl₂(30mL)との間で分配した。相を分液し、水層をCH₂Cl₂で抽出した(30mLで3回)。合わせた有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル(1:2ヘキサン-酢酸エチル)で精製して、6-クロロ-3-メチル-イミダゾ[5,1-a]フタラジンを褐色固体として得た。LRMS(ESI)m/z 218(C₁₁H₈ClN₃、M+Hの計算値218)。

【0394】

段階5：N-(3-{[(3-メチルイミダゾ[5,1-a]フタラジン-6-イル)オキシ]メチル}ベンジル)-2-フェニルエタンアミンの合成 10

【0395】

【化115】



20

【0396】

実施例46に記載の一般的手順を用い、6-クロロ-3-メチル-イミダゾ[5,1-a]フタラジンから、N-(3-{[(3-メチルイミダゾ[5,1-a]フタラジン-6-イル)オキシ]メチル}ベンジル)-2-フェニルエタンアミンを白色固体として得た。NMR(500MHz, CDCl₃) 8.11~8.10(d, 1H)、8.88~8.87(d, 1H)、7.73~7.68(m, 2H)、7.58(s, 1H)、7.48~7.44(m, 2H)、7.30~7.27(m, 3H)、7.21~7.20(m, 3H)、5.62(s, 2H)、4.02(s, 2H)、3.02~2.96(m, 2H)、2.91~2.89(m, 2H)、2.62(s, 3H)。 30

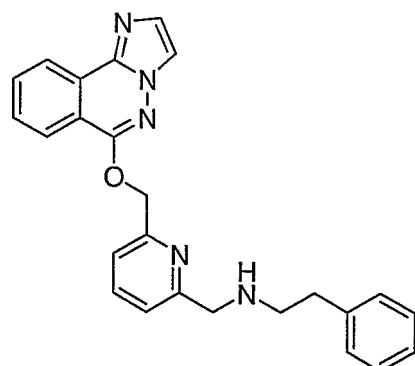
【実施例55】

【0397】

N-(6-[(イミダゾ[2,1-a]フタラジン-6-イル)オキシ]メチル)ピリジン-2-イル]メチル)-2-フェニルエタンアミン

【0398】

【化116】



40

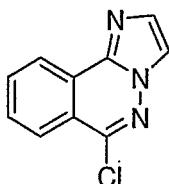
50

【0399】

段階1：6-クロロイミダゾ[2,1-a]フタラジンの合成

【0400】

【化117】



10

【0401】

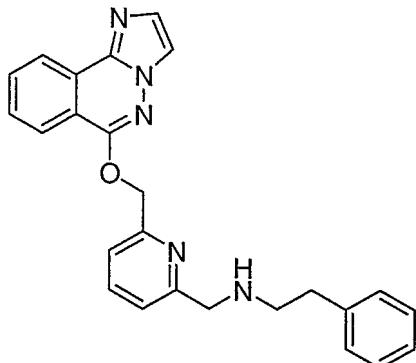
4-クロロフタラジン-1-アミン(0.5 g、2.8 mmol)(*Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 4065)、臭化ナトリウム(86 mg、0.8 mmol)およびクロロアセトアルデヒド(0.4 mL、2.8 mmol、50% H₂O溶液)のエタノール(5 mL)中混合物を加熱して70とした。12時間後、反応混合物を濃縮し、シリカゲル(1:2酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、6-クロロイミダゾ[2,1-a]フタラジンを黄色固体として得た。LRMS(ESI)m/z 204(C₁₀H₆ClN₃、M+Hの計算値204)。

【0402】

段階2：N-(6-[(イミダゾ[2,1-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル)メチル)-2-フェニルエタンアミンの合成

【0403】

【化118】



30

【0404】

実施例46に記載の一般的手順を用い、6-クロロイミダゾ[2,1-a]フタラジンから、N-(6-[(イミダゾ[2,1-a]フタラジン-6-イルオキシ)メチル]ピリジン-2-イル)メチル)-2-フェニルエタンアミンを無色油状物として得た。¹
¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 8.49~8.48(d, 1H)、8.21~8.20(d, 1H)、7.85~7.82(t, 1H)、7.57~7.67(m, 2H)、7.65~7.62(t, 1H)、7.50(s, 1H)、7.43~7.42(d, 1H)、7.30~7.20(m, 6H)、5.61(s, 2H)、3.98(s, 2H)、2.98~2.95(m, 2H)、2.89~2.83(m, 2H)、2.84(br, 2H); LRMS(ESI)m/z 411(C₂₅H₂₃N₅O、M+Hの計算値411)。

40

【実施例56】

【0405】

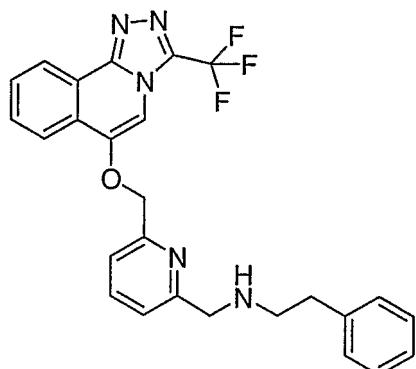
2-フェニル-N-[(6-[(3-(トリフルオロメチル)[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]イソキノリン-6-イル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル)メ

50

チル } エタンアミン

【 0 4 0 6 】

【 化 1 1 9 】



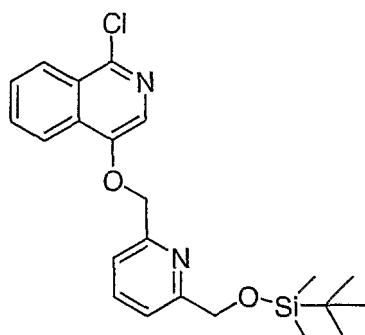
10

【 0 4 0 7 】

段階 1 : 4 - { [6 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ } - 1 - クロロイソキノリンの合成

【 0 4 0 8 】

【 化 1 2 0 】



20

【 0 4 0 9 】

30

1 - クロロイソキノリン 4 - オール (0 . 5 g 、 2 . 8 m m o l) およびメタンスルホン酸 [6 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル (0 . 9 g 、 2 . 8 m m o l) の脱水 D M F (1 5 m L) 中混合物を、室温にて水酸化カリウム (0 . 1 6 g 、 2 . 8 m m o l) で処理した。1 2 時間後、混合物を飽和 N a H C O 3 水溶液 (1 0 m L) と E t O A c (2 0 m L) との間で分配した。相を分液し、水層を E t O A c で抽出した (2 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層を脱水し (M g S O 4) 、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (2 0 : 1 ヘキサン - 酢酸エチル) で精製して、4 - { [6 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ } - 1 - クロロイソキノリンを橙赤色油状物として得た。 L R M S (E S I) m / z 4 1 6 (C 2 2 H 2 7 C 1 N 2 O 2 S i 、 M + H の計算値 4 1 6) 。

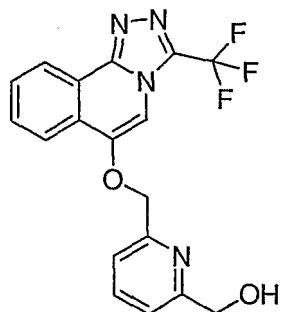
40

【 0 4 1 0 】

段階 2 : [6 - ({ [3 - (トリフォルオロメチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 - a] イソキノリン - 6 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メタノールの合成

【 0 4 1 1 】

【化121】



10

【0412】

4 - { [6 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル)シリル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メトキシ } - 1 - クロロイソキノリン (170 mg, 0.41 mmol) 、 2,2,2 - トリフルオロアセトヒドラジド (0.64 mL, 0.45 mmol) および H C l (5 mL, 4 N ジオキサン溶液) の 1 - ブタノール (3 mL) 溶液を加熱して 110 とした。5 時間後、反応混合物を濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) と EtOAc (20 mL) との間で分配した。相を分液し、水層を EtOAc で抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4) 、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (1 : 2 ヘキサン - 酢酸エチル) で精製して、[6 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] イソキノリン - 6 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メタノールを黄色固体として得た。 L R M S (E S I) m/z 375 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 、 $\text{M} + \text{H}$ の計算値 375)。

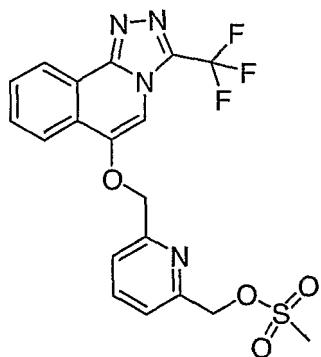
20

【0413】

段階 3 : メタンスルホン酸 [6 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] イソキノリン - 6 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチルの合成

【0414】

【化122】



30

【0415】

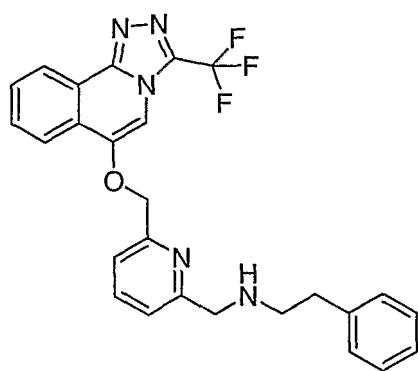
実施例 46 に記載の一般的手順を用い、[6 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] イソキノリン - 6 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メタノールから、メタンスルホン酸 [6 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] イソキノリン - 6 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチルを黄色油状物として得た。 L R M S (E S I) m/z 453 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 、 $\text{M} + \text{H}$ の計算値 453)。

40

【0416】

段階 4 : 2 - フェニル - N - { [6 - ({ [3 - (トリフルオロメチル) [1,2,4] トリアゾロ [3,4 - a] イソキノリン - 6 - イル] オキシ } メチル) ピリジン - 2 - イル] メチル } エタンアミンの合成

50

【0417】
【化123】

10

【0418】

実施例46に記載の一般的手順を用い、メタンスルホン酸[6-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル]トリアゾロ[3,4-a]イソキノリン-6-イル]オキシメチル)ピリジン-2-イル]メチルから、2-フェニル-N-[(6-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)トリアゾロ[3,4-a]イソキノリン-6-イル]オキシメチル)ピリジン-2-イル]メチル}エタンアミンを黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.80~8.78 (m, 1H)、8.29~8.26 (m, 1H)、7.83~7.81 (m, 2H)、7.76~7.25 (m, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.46~7.45 (d, 1H)、7.31~7.21 (m, 6H)、5.31 (s, 2H)、3.93 (s, 2H)、2.99~2.96 (m, 2H)、2.88~2.86 (m, 2H)、1.88 (br, 2H)；LRMS (ESI) m/z 478 (C₂₆H₂₂F₃N₅O, M+Hの計算値478)。

20

【実施例57】

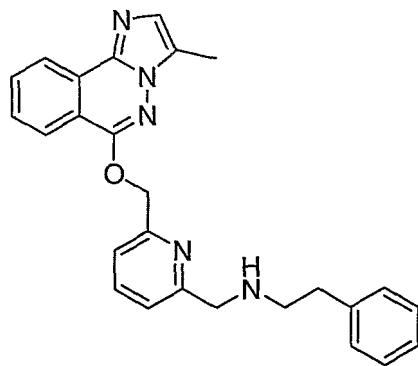
【0419】

N-(3-[(3-メチルイミダゾ[2,1-a]フタラジン-6-イル)オキシ]メチル)ベンジル)-2-フェニルエタンアミン

30

【0420】

【化124】



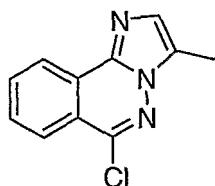
40

【0421】

段階1：6-クロロ-3-メチルイミダゾ[2,1-a]フタラジンの合成

【0422】

【化125】



【0423】

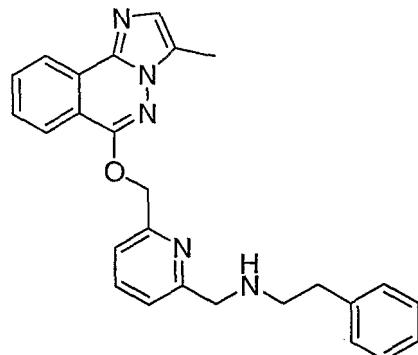
4 - クロロフタラジン - 1 - アミン (1 . 0 g 、 5 . 6 m m o l) (*Tetrahedron Lett* 10 ., 1996, 37, 4065) 、 2 - クロロプロピオンアルデヒド (1 . 5 m L 、 1 1 . 2 m m o l) 、 NaHCO_3 (2 . 1 g 、 2 . 5 m m o l) および HBr (0 . 5 m L 、 4 8 % H_2O 溶液) の 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) 中混合物を、還流しながら高攪拌した。2 時間後、反応液を冷却して室温とし、混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 0 m L) と EtOAc (2 0 m L) との間で分配した。相を分液し、水層を EtOAc で抽出した (2 0 m L で 3 回)。合わせた有機層を脱水し (MgSO_4) 、濾過し、濃縮して、6 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ [2 , 1 - a] フタラジンを橙赤色固体として得た。 *LRMS* (*ESI*) m/z 218 ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3$ 、 $\text{M} + \text{H}$ の計算値 218)。

【0424】

段階 2 : $\text{N} - (3 - \{ [(3 - \text{メチルイミダゾ [2 , 1 - a] フタラジン - 6 - イル) オキシ] \text{メチル} \} \text{ベンジル}) - 2 - \text{フェニルエタンアミンの合成}$ 20

【0425】

【化126】



30

【0426】

実施例 4 6 に記載の一般的手順を用い、6 - クロロ - 3 - メチルイミダゾ [2 , 1 - a] フタラジンから、 $\text{N} - (3 - \{ [(3 - \text{メチルイミダゾ [2 , 1 - a] フタラジン - 6 - イル) オキシ] \text{メチル} \} \text{ベンジル}) - 2 - \text{フェニルエタンアミン}$ を白色固体として得た。¹ H *NMR* (5 0 0 M H z 、 CDCl_3) 8 . 4 5 ~ 8 . 4 4 (d 、 1 H) 、 8 . 1 7 ~ 8 . 1 6 (d 、 1 H) 、 7 . 8 1 ~ 7 . 7 8 (t 、 1 H) 、 7 . 7 1 ~ 7 . 6 9 (t 、 1 H) 、 7 . 4 9 ~ 7 . 4 7 (d 、 2 H) 、 7 . 3 0 ~ 7 . 2 5 (m 、 4 H) 、 7 . 2 1 ~ 7 . 1 8 (m 、 3 H) 、 5 . 6 6 (s 、 2 H) 、 3 . 9 7 (s 、 2 H) 、 2 . 9 6 ~ 2 . 9 4 (m 、 2 H) 、 2 . 9 3 ~ 2 . 8 7 (m 、 2 H) 、 2 . 4 7 (s 、 3 H) 、 2 . 1 1 (b r 、 2 H) ; *LRMS* (*ESI*) m/z 424 ($\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}$ 、 $\text{M} + \text{H}$ の計算値 424)。

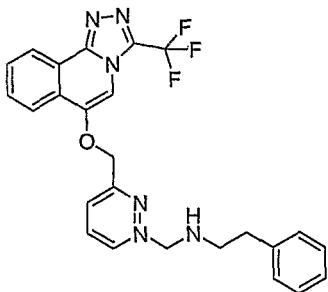
【実施例 5 8】

【0427】

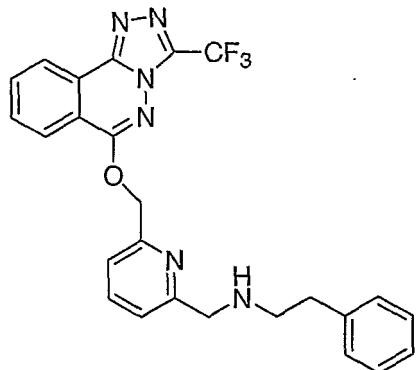
フェネチル - [6 - (3 - トリフルオロメチル - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [3 , 4 , a] フタラジン - 6 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - イルメチル] - アミン

【0428】

【化127】



10



20

【0429】

実施例5に記載の一般的手順を用いて、6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボアルデヒド(0.20g、0.54mmol)、フェネチルアミン(0.14g、1.07mmol)、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.18g、0.86mmol)およびジクロロエタン(4mL)を反応させて、フェネチル-[6-(3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-a]フタラジン-6-イルオキシメチル)-ピリジン-2-イルメチル]-アミンを白色固体として得た。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 8.65~8.64(d, 1H)、8.44~8.43(d, 1H)、8.16~8.12(t, 1H)、8.04~7.93(m, 2H)、7.79~7.77(d, 1H)、7.47~7.46(d, 1H)、7.34~7.31(m, 2H)、7.27~7.24(m, 3H)、5.74(s, 2H)、4.47(s, 2H)、3.38~3.35(m, 2H)、3.06~3.03(m, 2H)。LRMS(ESI) m/z 479(C₂₅H₂₁N₆O, M+Hの計算値479)。

【0430】

当業者には明らかである他の変形形態および修正は、本発明の範囲および内容に含まれる。本発明は、添付の特許請求の範囲に記載のものを除いて、限定を受けるものではない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/34466												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/5025; C07D 237/32, 237/34, 487/04. US CL : 514/248; 544/234,235 and 237. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/248; 544/234,235 and 237.														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE STRUCTURE SEARCH														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X,P</td> <td style="padding: 2px;">Lebsack et al. Identification and Synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-<i>a</i>]phthalazine derivatives as high-affinity ligands to the α2delta-1 subunit of voltage gated calcium channel. <i>Biorganic & Medicinal Chemistry Letters</i>. May 2004, vol.14, No.10, pages 2463-2467, especially pages 2464-2465.</td> <td style="padding: 2px;">1-17,20-22,28,31 and 32.</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 02/42305 A1 (MERCK) 30 May 2002 (30.05.2002), see especially pages 1-20 and examples 31 and 37 on page 79.</td> <td style="padding: 2px;">1-9,17-19,29,33</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2003/0176449 A1 (BLACKABY et al.) 18 September 2003 (18.09.2003), see page 1 right column.</td> <td style="padding: 2px;">21-33,35-37</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X,P	Lebsack et al. Identification and Synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4- <i>a</i>]phthalazine derivatives as high-affinity ligands to the α 2delta-1 subunit of voltage gated calcium channel. <i>Biorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> . May 2004, vol.14, No.10, pages 2463-2467, especially pages 2464-2465.	1-17,20-22,28,31 and 32.	X	WO 02/42305 A1 (MERCK) 30 May 2002 (30.05.2002), see especially pages 1-20 and examples 31 and 37 on page 79.	1-9,17-19,29,33	Y	US 2003/0176449 A1 (BLACKABY et al.) 18 September 2003 (18.09.2003), see page 1 right column.	21-33,35-37
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X,P	Lebsack et al. Identification and Synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4- <i>a</i>]phthalazine derivatives as high-affinity ligands to the α 2delta-1 subunit of voltage gated calcium channel. <i>Biorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> . May 2004, vol.14, No.10, pages 2463-2467, especially pages 2464-2465.	1-17,20-22,28,31 and 32.												
X	WO 02/42305 A1 (MERCK) 30 May 2002 (30.05.2002), see especially pages 1-20 and examples 31 and 37 on page 79.	1-9,17-19,29,33												
Y	US 2003/0176449 A1 (BLACKABY et al.) 18 September 2003 (18.09.2003), see page 1 right column.	21-33,35-37												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 07 March 2005 (07.03.2005)		Date of mailing of the international search report 28 MAR 2005												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Emily Bernhardt Telephone No. (571) 272-2717												

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	
A 6 1 K 31/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
	A 6 1 P 25/20	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 レブサツク,アレツク・ディー

アメリカ合衆国、ニューヨーク・ジヤージー・07065-0907、ローエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

(72)発明者 ムニヨス,ペニート

アメリカ合衆国、ニューヨーク・ジヤージー・07065-0907、ローエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

(72)発明者 ブラシット,リチャード

アメリカ合衆国、ニューヨーク・ジヤージー・07065-0907、ローエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

(72)発明者 ベンカトラマン,シャンカー

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

(72)発明者 ワン, ボウイ

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

(72)発明者 ギュンツナー, ジヤネット

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンク・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 BB06 CC08 DD10 EE03 EE04 FF02 GG03

HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC28 CC29 DD12 DD28 EE01

4C065 AA03 BB03 CC09 DD03 EE02 HH01 JJ03 KK03 PP02 PP12
PP14

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA051 ZA061 ZA081 ZA082 ZA121 ZA161
ZA181 ZA221 ZA891 ZA941 ZB111 ZB112 ZC391

4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC42 CB05 CB23 GA07 GA08 MA01
MA02 MA04 NA05 NA14 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA16
ZA18 ZA22 ZA89 ZA94 ZB11 ZC39 ZC41

4C206 AA01 FA10 MA02 MA04 NA05 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12
ZA16 ZA18 ZA22 ZA89 ZA94 ZB11 ZC39 ZC41