

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年11月6日 (06.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/133192 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/5025 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 19/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

志 (TAKAHASHI, Masashi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府  
大阪市淀川区十三本町二丁目 17 番 85 号 武田薬品  
工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安  
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/057566

(22) 国際出願日:

2008年4月18日 (18.04.2008)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2007-111032 2007年4月19日 (19.04.2007) JP

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

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

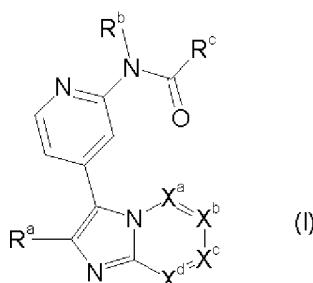
添付公開書類:

— 国際調査報告書

— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(54) Title: FUSED IMIDAZOLE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 縮合イミダゾール化合物およびその用途



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (I) below or a salt thereof. The compound is useful as a p38 MAPK inhibitor and/or a TNF- $\alpha$  production inhibitor. (In the formula, X<sup>a</sup>, X<sup>b</sup> and X<sup>c</sup> may be the same or different and each represents an optionally substituted CH or a nitrogen atom, and either one of them represents a nitrogen atom; X<sup>d</sup> represents an optionally substituted CH; R<sup>a</sup> represents an optionally substituted phenyl or an optionally substituted heterocyclic group; R<sup>b</sup> represents a hydrogen atom; R<sup>c</sup> represents an optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic N-oxide, an N-(optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic N-oxide-C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino or an optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic N-oxide-carbonylamino-C<sub>1-6</sub>-alkyl.)

(57) 要約: 本発明は、式(I): [式中、X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>およびX<sup>c</sup>は、同一または異なってそれぞれ置換されてもよいCHまたは窒素原子であって、いずれか一つが窒素原子を示し; X<sup>d</sup>は、置換されていてもよい複素環基を示し; R<sup>b</sup>は、水素原子を示し; R<sup>c</sup>は、置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド、N-(置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド-C<sub>1-6</sub>-アルキル)アミノまたは置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド-カルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキルを示す。]で示される化合物またはその塩; を提供する。本発明化合物は、p38 MAPK阻害剤および/またはTNF- $\alpha$ 産生阻害剤として有用である。

WO 2008/133192 A1

## 明細書

### 縮合イミダゾール化合物およびその用途

#### 技術分野

[0001] 本発明は、p38 MAPK阻害作用、TNF- $\alpha$  產生阻害作用等の優れた医薬作用を有する新規縮合二環式イミダゾール化合物、および当該化合物を含む医薬等に関する。

#### 背景技術

[0002] TNF- $\alpha$  (腫瘍壞死因子- $\alpha$ ) や IL-1 (インターロイキン-1) 等のサイトカイン類は、感染その他の細胞性ストレスに呼応して単球またはマクロファージ等の種々の細胞によって産生される生物学的物質である(非特許文献1)。これらのサイトカイン類は、適量存在するときには免疫反応において重要な役割を担っているものの、過剰な産生は多くの炎症性疾患に関わっていると考えられている(非特許文献2)。

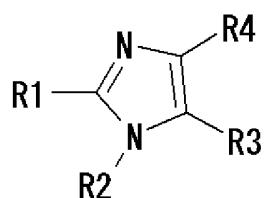
MAP(マップ:マイトジエン活性化プロテイン)キナーゼ(MAPKともいう)のホモローグとしてクローニングされたp38 MAPキナーゼ(p38 MAPKともいう)はこれらのサイトカイン類の産生の制御と受容体にカップルしたシグナル伝達系に関与しているので、p38 MAPKの阻害剤は炎症性疾患の治療薬となる可能性がある(非特許文献3)。

p38 MAPKの阻害作用を有する化合物として、イミダゾール誘導体が特許文献1に、オキサゾール誘導体が特許文献2に記載されている。また、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン化合物が特許文献3に記載されている。さらにTNF- $\alpha$  產生阻害作用を有する化合物として2環式イミダゾール誘導体が特許文献4、特許文献5および特許文献6に記載されている。

[0003] また縮合二環式イミダゾール系化合物としては、以下の化合物等が知られている。

1) 特許文献7には、

[0004] [化1]

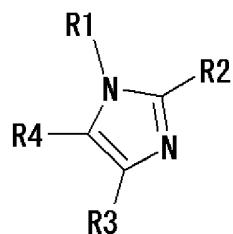


[0005] [式中、R1およびR2は独立して水素原子、アルキルまたはアルケニルを表すか、あるいは一体となって各々結合している炭素原子および窒素原子と共に環を形成することもでき、R3およびR4は独立して水素原子、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアラルキルを表す。ただし、R3がフェニルである場合はR1はイソプロピルではない。またR3がメチルである場合はR4は水素原子ではない。]

で表されるイミダゾール誘導体またはその塩が記載されている。

2)特許文献8には、

[0006] [化2]



[0007] [式中、R1はアルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールを表し、R2は水素原子またはR1を表すか、あるいはR1およびR2は一体となってヘテロ環を表し、R3およびR4はそれぞれ独立してアリールまたはヘテロアリールを表すか、あるいは一体となって9、10位が縮合されているフェナントレンを表し、R3およびR4がフェナントレン環を形成する場合、R1はまた水素原子であってもよい。]

で表されるイミダゾール化合物が記載されている。

しかしながら、p38 MAPK阻害剤およびTNF- $\alpha$ 産生阻害剤として作用効果、安全性、(経口)吸収性、(代謝)安定性等の点で満足の得られるものはこれまで見出されていない。従って、サイトカイン関連疾患等の予防・治療に有効な医薬として、優れたp38 MAPK阻害剤およびTNF- $\alpha$ 産生阻害剤の開発が切望されている。

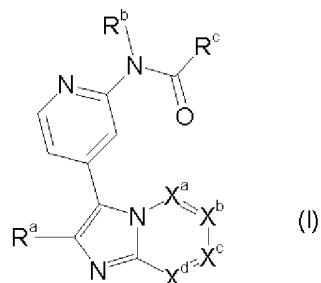
特許文献1:特表平7-50317号公報(国際公開第93/14081号パンフレット)  
 特許文献2:特表平9-505055号公報(国際公開第95/13067号パンフレット)  
 特許文献3:特表2003-513977号公報(国際公開第01/34605号パンフレット)  
 特許文献4:特表平4-506215号公報(国際公開第90/15534号パンフレット)  
 特許文献5:特表平5-503919号公報(国際公開第91/00092号パンフレット)  
 特許文献6:国際公開第2006/070943号パンフレット  
 特許文献7:特開2002-234875号公報  
 特許文献8:米国特許第6451520号明細書  
 非特許文献1:Koj, A. , Biochim. Biophys. Acta, 1317, 84-94(1996)  
 非特許文献2:Dinarello, C. A. , Curr. Opin. Immunol. , 3, 941-948(1991)  
 )  
 非特許文献3:Stein, B. , Anderson, D. , Annual Report in Medicinal Chemistry, Bristol, J. A. (編集), Academic Press, 31巻, 289-298頁, 1996年

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者らは、種々検討した結果、式(I):

[0009] [化3]



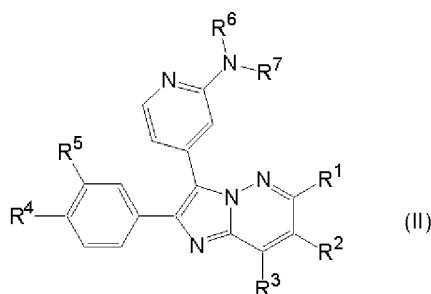
[0010] [式中、

$X^a$ 、 $X^b$ および $X^c$ は、同一または異なってそれぞれ置換されていてもよいCHまたは窒素原子であって、いずれか一つが窒素原子を示し；  
 $X^d$ は、置換されていてもよいCHを示し；  
 $R^a$ は、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環基を示し；

R<sup>b</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>c</sup>は、置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド、N-(置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたは置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシドカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキルを示す。]で示される化合物またはその塩[以下、化合物(I)と略記することもある]、および、式(II)：

[0011] [化4]



[0012] [式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシを示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>3</sup>は、

(a)水素原子、

(b)ハロゲン原子、

(c)ヒドロキシ、

(d)(1)ヒドロキシ、(2)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキルを2個有していてもよい5員の複素環基および(4)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、

(e)C<sub>1-6</sub>アルコキシおよび5員の複素環基から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、

(f)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、

(g)環状アミノ、または

(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルを示し；

R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子を示し；

R<sup>5</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルを示し；

R<sup>6</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>7</sup>は、

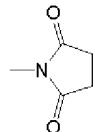
- (a) オキソまたはヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>5-6</sub>シクロアルキルカルボニル、
- (b) C<sub>3-6</sub>シクロアルケニルカルボニル、
- (c) (1)C<sub>6-10</sub>アリールオキシ、(2)C<sub>7-12</sub>アラルキルオキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(4)カルボキシ、(5)ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(6)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(7)シアノ、(8)テトラゾールー1ーイル、(9)ピリジル、(10)アミノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、(12)ベンジルオキシカルボニルアミノ、(13)1ーオキシドピリジンー4ーイルカルボニルアミノおよび(14)オキソから選ばれる置換基を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、
- (d) C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニル、
- (e) 2-シアノベンゾイル、
- (f) 3-シアノベンゾイル、
- (g) 4-シアノベンゾイル、
- (h) 2-クロロベンゾイル、
- (i) 3-クロロベンゾイル、
- (j) 2-ブロモベンゾイル、
- (k) 3-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (l) 2-フルオロベンゾイル、
- (m) 3-フルオロベンゾイル、
- (n) 2-メキシベンゾイル、
- (o) 3-メキシベンゾイル、
- (p) 2, 6-ジクロロベンゾイル、
- (q) 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル、
- (r) 2, 6-ジフルオロベンゾイル、
- (s) 3, 4-ジフルオロベンゾイル、

- (t) 3-トリフルオロメトキシベンゾイル、
- (u) 4-フルオロー-2-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (v) 1-オキシドピリジン-2-イルカルボニル、
- (w) 1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、
- (x) 1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (y) 5-シアノピリジン-3-イルカルボニル、
- (z) 2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (aa) 2-クロロ-6-メキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (bb) 2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、
- (cc) 2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (dd) 2-エトキシピリジン-3-イルカルボニル、
- (ee) 5-ブロモピリジン-3-イルカルボニル、
- (ff) 2-メチルペンタノイル、
- (gg) 2, 2-ジメチルブタノイル、
- (hh) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub> アラルキルカルボニル、
- (ii) フラン-2-イルカルボニル、
- (jj) チオフェン-2-イルカルボニル、
- (kk) キノリン-2-イルカルボニル、
- (ll) キノリン-3-イルカルボニル、
- (mm) キノリン-4-イルカルボニル、
- (nn) キノリン-5-イルカルボニル、
- (oo) 2-メチルキノリン-6-イルカルボニル、
- (pp) 1-オキシドキノリン-3-イルカルボニル、
- (qq) 2-オキシドイソキノリン-3-イルカルボニル、
- (rr) 1-オキシドキノリン-6-イルカルボニル、
- (ss) C<sub>1-6</sub> アルキルを1または2個有していてもよいピラゾール-5-イルカルボニル、
- (tt) ニトロを1個有していてもよいピラゾール-3-イルカルボニル、
- (uu) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub> アラルキルを1個有していても

- よいチアゾール-4-イルカルボニル、
- (vv)  $C_{6-10}$  アリールを1個有するチアゾール-4-イルカルボニル、
- (ww) ベンゾチオフェン-5-イルカルボニル、
- (xx) シンノリン-4-イルカルボニル、
- (yy) テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル、
- (zz)  $C_{6-10}$  アリールを1個有していてもよいイミダゾール-4-イルカルボニル、
- (aaa)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (bbb)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルカルボニル、
- (ccc)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいインダゾール-3-イルカルボニル、
- (ddd)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (eee) ピリダジン-4-イルカルボニル、
- (fff) テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル、
- (ggg) テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、
- (hhh) ピロリジン-2-イルカルボニル、
- (iii) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルを1または2個有していてもよいベンゾイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (jjj) 2-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニル、
- (kkk) イソオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (III) インキノリン-3-イルカルボニル、
- (mmm) (1) $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよいピリジル、(2)ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、(3)ピリジルチオ、(4)ピリジルスルホニル、(5)チエニル、(6)フリル、(7)テトラヒドロフリル、(8)  $C_{1-6}$  アルキルチオまたは $C_{1-6}$  アルキルスルホニルで置換されていてもよい $C_{6-10}$  アリール、(9) $C_{1-6}$  アルキルチオ、(10)モルホリノ、(11)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(12) $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルを有していてもよいピロリジニルおよび(13)1-オキシドピリジン-3-イルから選ばれる置換基を1または2個有する $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、
- (nnn) ピリジルおよびヒドロキシを有する $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、
- (ooo) シアノメチルカルバモイル、

(ppp) 2-シアノ-1-メチルエチルカルバモイル、  
 (qqq) 2-シアノ-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (rrr) 3-シアノプロピルカルバモイル、  
 (sss) 3-シアノ-2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、  
 (ttt) 1-シアノメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (uuu) 3-(メチルスルホニル)プロピルカルバモイル、  
 (vvv) 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (www) 2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、  
 (xxx) 2-エトキシピリジン-4-イルカルボニル、  
 (yyy) 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボニル、または  
 (zzz) 6-メチル-1-オキンドピリジン-3-イルカルボニル  
 を示すか、あるいは、  
 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で式:

[0013] [化5]



[0014] で表される基を形成していてよい。]

で示される化合物またはその塩[以下、化合物(II)と略記することもある]を初めて合成し、得られた化合物(I)および化合物(II)がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れたp38 MAPK阻害作用およびTNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有することを見出した。

本発明者らは、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

### 課題を解決するための手段

[0015] 即ち、本発明は、

[1] 化合物(I);

[2] X<sup>a</sup>が、窒素原子;

X<sup>b</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてよいCH;

X<sup>c</sup>が、CH;

X<sup>d</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいCH;

R<sup>a</sup>が、ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニル基;

R<sup>b</sup>が、水素原子;かつ

R<sup>c</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいピリジンN-オキシド、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいキノリンN-オキシド、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいイソキノリンN-オキシド、N-(ピリジンN-オキシド-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたはピリジンN-オキシドカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキルである化合物(I);

[3]化合物(II);

[4]R<sup>7</sup>が、

(a) オキソまたはヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>5-6</sub>シクロアルキルカルボニル、

(b) C<sub>3-6</sub>シクロアルケニルカルボニル、

(c) (1)C<sub>6-10</sub>アリールオキシ、(2)C<sub>7-12</sub>アラルキルオキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(4)カルボキシ、(5)ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(6)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(7)シアノ、(8)テトラゾール-1-イル、(9)ピリジル、(10)アミノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、(12)ベンジルオキシカルボニルアミノおよび(13)オキソから選ばれる置換基を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、

(d) C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニル、

(e) 2-シアノベンゾイル、

(f) 3-シアノベンゾイル、

(g) 4-シアノベンゾイル、

(h) 2-クロロベンゾイル、

(i) 3-クロロベンゾイル、

(j) 2-ブロモベンゾイル、

(k) 3-トリフルオロメチルベンゾイル、

(l) 2-フルオロベンゾイル、

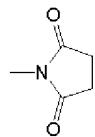
(m) 3-フルオロベンゾイル、

- (n) 2-メトキシベンゾイル、
- (o) 3-メトキシベンゾイル、
- (p) 2, 6-ジクロロベンゾイル、
- (q) 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル、
- (r) 2, 6-ジフルオロベンゾイル、
- (s) 3, 4-ジフルオロベンゾイル、
- (t) 3-トリフルオロメトキシベンゾイル、
- (u) 4-フルオロー-2-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (v) 5-シアノピリジン-3-イルカルボニル、
- (w) 2-クロロー-6-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (x) 2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、
- (y) 2-メキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (z) 2-エトキシピリジン-3-イルカルボニル、
- (aa) 5-ブロモピリジン-3-イルカルボニル、
- (bb) 2-メチルペニタノイル、
- (cc) 2, 2-ジメチルブタノイル、
- (dd) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アルキルカルボニル、
- (ee) フラン-2-イルカルボニル、
- (ff) チオフェン-2-イルカルボニル、
- (gg) キノリン-2-イルカルボニル、
- (hh) キノリン-3-イルカルボニル、
- (ii) キノリン-4-イルカルボニル、
- (jj) キノリン-5-イルカルボニル、
- (kk) 2-メチルキノリン-6-イルカルボニル、
- (ll) C<sub>1-6</sub>アルキルを1または2個有していてもよいピラゾール-5-イルカルボニル、
- (mm) ニトロを1個有していてもよいピラゾール-3-イルカルボニル、
- (nn) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アルキルを1個有していてもよいチアゾール-4-イルカルボニル、

- (oo)  $C_{6-10}$  アリールを1個有するチアゾール-4-イルカルボニル、
- (pp) ベンゾチオフェン-5-イルカルボニル、
- (qq) シンノリン-4-イルカルボニル、
- (rr) テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル、
- (ss)  $C_{6-10}$  アリールを1個有していてもよいイミダゾール-4-イルカルボニル、
- (tt)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (uu)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルカルボニル、
- (vv)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいインダゾール-3-イルカルボニル、
- (ww)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (xx) ピリダジン-4-イルカルボニル、
- (yy) テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル、
- (zz) テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、
- (aaa) ピロリジン-2-イルカルボニル、
- (bbb) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルを1または2個有していてもよいベンゾイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (ccc) 2-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニル、
- (ddd) イソオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (eee) イソキノリン-3-イルカルボニル、
- (fff) (1) $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよいピリジル、(2)ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、(3)ピリジルチオ、(4)ピリジルスルホニル、(5)チエニル、(6)フリル、(7)テトラヒドロフリル、(8) $C_{1-6}$  アルキルチオまたは $C_{1-6}$  アルキルスルホニルで置換されていてもよい $C_{6-10}$  アリール、(9) $C_{1-6}$  アルキルチオ、(10)モルホリノ、(11)  $C_{1-6}$  アルコキシおよび(12) $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルを有していてもよいピロリジニルから選ばれる置換基を1または2個有する $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、
- (ggg) ピリジルおよびヒドロキシを有する $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、
- (hhh) シアノメチルカルバモイル、
- (iii) 2-シアノ-1-メチルエチルカルバモイル、

(jjj) 2-シアノ-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (kkk) 3-シアノプロピルカルバモイル、  
 (lll) 3-シアノ-2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、  
 (mmm) 1-シアノメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (nnn) 3-(メチルスルホニル)プロピルカルバモイル、  
 (ooo) 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (ppp) 2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、  
 (qqq) 2-エトキシピリジン-4-イルカルボニル、または  
 (rrr) 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボニル  
 を示すか、あるいは、  
 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で式:

[0016] [化6]



[0017] で表される基を形成していてもよい、化合物(II)；

[5]N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-1)、  
 N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物41)、  
 2-メチル-N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-2)、  
 N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-4)、  
 N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-5)、  
 N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合

物32)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物22-5)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物22-6)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物33)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物43-2)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物70-9)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物73)、

N-[2-(4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエチル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物77)、

N-[3-(4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物78-1)、

N-[4-(4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-4-オキソブチル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物78-2)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メキシミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド1-オキシド(実施例化合物81-2)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メキシミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物81-3)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メキシミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド1-オキシド(実施例化合物81-4)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメキシミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物82)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメキシミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物83-2)、

N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物89)、

N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物90-2)、

またはそれらの塩；

[6]化合物(I)のプロドラッグ；

[7]化合物(II)のプロドラッグ；

[8]化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

[9]化合物(II)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

[10]p38 MAPK阻害剤および／またはTNF- $\alpha$ 産生阻害剤である、上記[8]または[9]記載の医薬；

[11]炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤である、上記[8]または[9]記載の医薬；

[12]哺乳動物に対して、化合物(I)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、当該哺乳動物における炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療方法；

[13]哺乳動物に対して、化合物(II)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、当該哺乳動物における炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療方法；

[14]炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤を製造するための化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；

[15]炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤を製造するための化合物(II)またはそのプロドラッグの使用；

等に関する。

## 発明の効果

[0018] 化合物(I)および化合物(II)は、優れたp38 MAPK阻害作用、TNF- $\alpha$  阻害作用(TNF- $\alpha$  産生阻害作用、TNF- $\alpha$  作用阻害作用)等を示すことから、これらの作用に基づく安全な医薬として利用することができる。また化合物(I)または化合物(II)を含有してなる本発明の医薬は、毒性が低く、経口的または非経口的に安全に投与することができる。

[0019] [発明の詳細な説明]

以下に本発明について詳細に説明する。

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub> アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等を示す。

本明細書中、「C<sub>5-6</sub> シクロアルキルカルボニル」とは、シクロペンチルカルボニルまたはシクロヘキシルカルボニルを示す。

本明細書中、「C<sub>3-6</sub> シクロアルケニルカルボニル」とは、シクロプロペニルカルボニル、シクロブテニルカルボニル、シクロペンテニルカルボニルまたはシクロヘキセニルカルボニルを示す。

本明細書中、「C<sub>6-10</sub> アリールオキシ」とは、フェノキシ、ナフチルオキシ等を示す。

本明細書中、「C<sub>7-12</sub> アラルキルオキシ」とは、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等を示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル」とは、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等を示す。

[0020] 本明細書中、「ジC<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイル」とは、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル等を示す。

本明細書中、「C<sub>3-6</sub> シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル」とは、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等を示す。

本明細書中、「C<sub>2-6</sub> アルケニルカルボニル」とは、プロペノイル、2-メチルプロペノイル、2-ブテノイル、3-ブテノイル、ペンテノイル、3-メチルペンテノイル、ヘキセノイル等を示す。

[0021] 本明細書中、「C<sub>7-12</sub> アラルキルカルボニル」とは、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、ナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル等を示す。

本明細書中、「C<sub>7-12</sub> アラルキル」とは、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナ

フチルメチル、ナフチルエチル等を示す。

本明細書中、「C<sub>6-10</sub>アリール」とは、フェニル、ナフチル等を示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等を示す。

本明細書中、「ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ」とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノ等を示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ」とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ等を示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル等を示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ等を示す。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル」とは、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル等を示す。

本明細書中、「環状アミノ」とは、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等を示す。

#### [0022] (化合物(I)の説明)

化合物(I)中、R<sup>a</sup>は置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環基を示す。

R<sup>a</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員、特に好ましくは5または6員)芳香族複素環、(ii)5ないし10員(好ましくは、5ないし7員)非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。

前記(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員、特に好ましくは5または6員)芳香

族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環等が挙げられる。

前記「(ii) 5ないし10員(好ましくは、5ないし7員)非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサジアゾリン、オキサジアゾリジン、チアジアゾリン、チアジアゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、チアジアゾリン、チアジアゾリジン、テトラヒドロフラン、3, 4-ジヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、3, 4-ジヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、ヘキサヒドロアゼピン等が挙げられる。中でも、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミンが好ましく、具体例としては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサヒドロアゼピン等が挙げられる。

前記「(iii) 7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン等が挙げられる。

[0023]  $R^a$ で示される「置換されていてよい複素環基」の「複素環基」として、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個(好ましくは1ないし3個)含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員、特に好ましくは5または6員)の(単環または2環式、好ましくは単環式)複素環基である。具体的には、例えば、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4

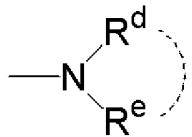
ーイル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-8-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、ピラジニル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピロール-3-イル、イミダゾール-2-イル、ピリダジン-3-イル、イソチアゾール-3-イル、イソオキサゾール-3-イル、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル等の芳香族複素環基；例えば、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-4-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル、ピペリジノ、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフラン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし3個含む5または6員の単環式複素環基等が更に好ましい。具体的には、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピラジニル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピロール-3-イル、イミダゾール-2-イル、ピリダジン-3-イル、イソチアゾール-3-イル、イソオキサゾール-3-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-4-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル、ピペリジノ、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフラン-1-イル等が挙げられる。

[0024] R<sup>a</sup>で示される「置換されていてもよいフェニル」および「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば、

- (1) 置換されていてもよい炭化水素基；
- (2) 置換されていてもよいアミノ[例えば、式：

[0025] [化7]



[0026] [式中、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は、同一または異なってそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシルを示すか、あるいはR<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に環を形成してもよい。]で表される基];

(3) ハロゲン原子;

(4) C<sub>1-3</sub> アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等);

(5) ニトロ;

(6) シアノ;

[0027] (7) 置換されていてもよいヒドロキシ[例えば、R<sup>f</sup>O-、R<sup>f</sup>-CO-O-、R<sup>f</sup>O-CO-O-、R<sup>f</sup>-NH-CO-O-またはR<sup>f</sup>R'<sup>f</sup>N-CO-O-(R<sup>f</sup>およびR'<sup>f</sup>は、同一または異なるてそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基。具体的には、ヒドロキシ;ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシ;C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル-C<sub>1-6</sub> アルコキシ(例、エトキシカルボニルメチルオキシ等);ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルコキシおよびC<sub>1-6</sub> アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub> アリールオキシ(例、フェノキシ、ナフタレン-1-イルオキシ、ナフタレン-2-イルオキシ等);ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルキルおよびC<sub>1-6</sub> アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub> アラルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等);C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ等);ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub> アルコキシおよびC<sub>1-6</sub> アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub> アリールカルボニルオキシ(例、ベニゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等);C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルオキシ(例、メキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブキシカルボニルオキシ等);モノ-C<sub>1-6</sub> アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等);ジ-C<sub>1-6</sub> アルキル-カ

ルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等);ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等);ピリジン-3-イルカルボニルオキシ等];

(8) 置換されていてもよいメルカプト[例えば、R<sup>s</sup>S—(R<sup>s</sup>は、水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表される基。具体的には、メルカプト;ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ;ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールチオ(例、フェニルチオ、ナフタレン-1-イルチオ、ナフタレン-2-イルチオ等);ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルチオ(例え、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)等];

(9) カルボキシ;

(10) 置換されていてもよいアシリル;

(11) 置換されていてもよいアルコキシカルボニル[例えば、ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等];

(12) 置換されていてもよいアリールオキシカルボニル[例えば、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル等)等];

(13) 置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル[例えば、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)等];

(14) チオカルバモイル;

[0028] (15) 置換スルホニル[例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル;ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、ナフタレン-1-イルスルホニル

、ナフタレンー2-イルスルホニル等)等];

(16) 置換スルフィニル[例えば、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等);ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、ナフタレンー1-イルスルフィニル、ナフタレンー2-イルスルフィニル等)等];

[0029] (17) 置換されていてもよい複素環基、具体的には、後述する置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基(好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、5ないし10員芳香族複素環基(例、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-8-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル等)、オキソ等)で置換されていてもよい複素環基[例、5ないし7員飽和環状アミノ(例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼビン-1-イル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-8-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル等)等];

(18) スルホ;

(19) スルファモイル;

(20) スルフィナモイル;

(21) スルフェナモイル

等(以下、置換基A群と略記する)が挙げられる。

- [0030]  $R^a$ で示される「置換されていてもよいフェニル」の「フェニル」および「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」は、置換基A群から選ばれる置換基を、置換可能な位置に1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。
- [0031] 置換基A群における「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」、および $R^d$ または $R^e$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等)等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状または環状炭化水素基等が好ましい。
- 「アルキル」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられ、好ましくは $C_{1-3}$ アルキル(例えは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)等が挙げられる。
- 「アルケニル」としては、例えば、 $C_{2-6}$ アルケニル(例えは、ビニル、アリル(allyl)、イソプロペニル、ブテンー1ーイル、ブテンー2ーイル、ブテンー3ーイル、2-メチルブロペンー2ーイル、1-メチルブロペンー2ーイル、2-メチルブロペンー1ーイル等)等が挙げられる。
- 「アルキニル」としては、例えば、 $C_{2-6}$ アルキニル(例えは、エチニル、プロパルギル、ブチンー1ーイル、ブチンー2ーイル、ブチンー3ーイル、ヘキシンー1ーイル等)等が挙げられる。
- 「シクロアルキル」としては、例えは、 $C_{3-6}$ シクロアルキル等が挙げられる。
- 「アリール」としては、例えは、 $C_{6-10}$ アリール等が挙げられる。
- 「アラルキル」としては、例えは、 $C_{7-12}$ アラルキル等が挙げられる。
- [0032] 置換基A群の「置換されていてもよい炭化水素基」、および $R^d$ または $R^e$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えは、
- (1) オキソ；
  - (2) ハロゲン原子；
  - (3)  $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)；
  - (4) ニトロ；

(5) シアノ；

(6) (a)ハロゲン原子、(b)ヒドロキシ、(c) $C_{1-6}$ アルコキシ、(d)モノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(e)ジー $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(f) $C_{3-6}$ シクロアルキル、ならびに(g)(i)ハロゲン原子、(ii) $C_{1-6}$ アルキルおよび(iii) $C_{1-6}$ アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル；

(7) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル；

(8) カルボキシー $C_{2-6}$ アルケニル(例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)；

(9) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル；

(10) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル；

(11) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール；

(12) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ；

(13)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルー $C_{1-6}$ アルコキシ(例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)；

(14) ヒドロキシ；

(15) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールオキシ(例、フェノキシ、ナフタレン-1-イルオキシ、ナフタレン-2-イルオキシ等)；

(16) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{7-12}$ アラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)；

(17) メルカプト；

(18) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ；

(19) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールチオ(例、フェニルチオ、ナフタレン-1-イルチオ、ナフタレン-2-イルチオ等)；

(20) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルチオ(例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等);

[0033] (21) アミノ;

(22) (a)ハロゲン原子、(b)ヒドロキシ、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(d)モノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(e)ジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(f)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ならびに(g)(i)ハロゲン原子、(ii)C<sub>1-6</sub>アルキルおよび(iii)C<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、tert-ブチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、イソペンチルアミノ等);

(23) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーC<sub>6-10</sub>アリールアミノ(例、フェニルアミノ、ナフタレンー1-イルアミノ、ナフタレンー2-イルアミノ等);

(24) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、1-フェネチルアミノ、2-フェネチルアミノ等);

(25) (a)ハロゲン原子、(b)ヒドロキシ、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(d)モノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(e)ジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(f)C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、ならびに(g)(i)ハロゲン原子、(ii)C<sub>1-6</sub>アルコキシおよび(iii)C<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ;

(26) C<sub>6-10</sub>アレーンと縮合していてもよいモノーC<sub>3-6</sub>シクロアルキルアミノ(例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等);

(27) ジーC<sub>3-6</sub>シクロアルキルアミノ(例、ジシクロプロピルアミノ、ジシクロペンチルアミノ、ジシクロヘキシルアミノ、ペンチルヘキシルアミノ等);

(28) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいジーC<sub>6-10</sub>アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等);

(29) ホルミル;

(30) カルボキシ；

(31) ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルーカルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルーカルボニル；

(32) C<sub>3-6</sub>シクロアルキルーカルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル等)；

(33) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシーカルボニル；

(34) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールーカルボニル(例、ベンゾイル、4-メキシベンゾイル、4-メチルベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、ナフタレン-1-イルカルボニル、ナフタレン-2-イルカルボニル等)；

(35) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルーカルボニル(例、フェニルアセチル、3-フェニルプロパノイル等)；

(36) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールオキシーカルボニル(例、フェノキシカルボニル等)；

(37) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルオキシーカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)；

(38) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環カルボニル(例、ピリジン-3-イルカルボニル、ピリジン-4-イルカルボニル、チオフェン-2-イルカルボニル、チオフェン-3-イルカルボニル、フラン-2-イルカルボニル、フラン-3-イルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)；

(39) カルバモイル；

(40) チオカルバモイル；

[0034] (41) モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモ

イル等)；

(42)  $\text{ジ}-\text{C}_{1-6}$  アルキルーカルバモイル；

(43) ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシおよび $\text{C}_{1-6}$  アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_{6-10}$  アリールーカルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)；

(44) ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシおよび $\text{C}_{1-6}$  アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環カルバモイル(例、ピリジン-2-イルカルバモイル、ピリジン-3-イルカルバモイル、ピリジン-4-イルカルバモイル、チオフェン-2-イルカルバモイル、チオフェン-3-イルカルバモイル等)；

(45)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホニル；

(46)  $\text{C}_{6-10}$  アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、ナフタレン-1-イルスルホニル、ナフタレン-2-イルスルホニル等)；

(47)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)；

(48) ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシおよび $\text{C}_{1-6}$  アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_{6-10}$  アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、ナフタレン-1-イルスルフィニル、ナフタレン-2-イルスルフィニル等)；

(49) ホルミルアミノ；

(50)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルーカルボニルオキシおよびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはビス( $\text{C}_{1-6}$  アルキルーカルボニル)アミノ(例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、2-メチルプロパノイルアミノ、2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ、3, 3-ジメチルブタノイルアミノ、ジプロパノイレアミノ等)；

(51)  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはビス( $\text{C}_{6-10}$  アリールーカルボニル)アミノ(例、ベンゾイルアミノ、ナフタレン-1-イルカルボニルアミノ、ナフタレン-2-イルカルボニルアミノ等)；

(52) 1ないし3個の $\text{C}_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい $\text{C}_{7-12}$  アラルキルーカルボニルアミノ(例、ベンジルカルボニルアミノ等)；

(53) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ(例、エチルオキシカルボニルアミノ);

(54) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ(例、アセチルオキシ等)およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ(例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、2-メチルプロパノイルアミノ、2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ、3, 3-ジメチルブタノイルアミノ等);

(55) モノーまたはジーC<sub>3-6</sub>シクロアルキルカルボニルアミノ(例、シクロプロピルカルボニルアミノ、ビス(シクロプロピルカルボニル)アミノ等);

(56) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環カルボニルアミノ(例、チオフェン-2-イルカルボニルアミノ、チオフェン-3-イルカルボニルアミノ、ピリジン-3-イルカルボニルアミノ、ピリジン-4-イルカルボニルアミノ、ピリジン-2-イルカルボニルアミノ、ビペリジノカルボニルアミノ、3, 4-ジヒドロイソキノリルカルボニルアミノ等);

(57) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ(例、メキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等);

(58) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等);

(59) モノーまたはビス(C<sub>6-10</sub>アリールスルホニル)アミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ、ナフタレン-1-イルスルホニルアミノ、ビス(フェニルスルホニル)アミノ等);

(60) C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールカルバモイルアミノ(例、フェニルカルバモイルアミノ等);

[0035] (61) C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ(例、エチルカルバモイルアミノ、プロピルカルバモイルアミノ、イソプロピルカルバモイルアミノ);

(62) C<sub>3-6</sub>シクロアルキルカルバモイルアミノ(例、シクロヘキシルカルバモイルアミノ);

(63) ジーC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイルアミノ(例、ジエチルカルバモイルアミノ);

- (64)  $C_{1-6}$  アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ等);
- (65) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルコキシおよび $C_{1-6}$  アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-10}$  アリールーカルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等);
- (66)  $C_{1-6}$  アルコキシーカルボニルオキシ(例、メキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等);
- (67) モノ- $C_{1-6}$  アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等);
- (68) ジー $C_{1-6}$  アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等);
- (69)  $C_{6-10}$  アリールーカルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等);
- (70) ピリジン-3-イルカルボニルオキシ;
- (71) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキルおよび $C_{1-6}$  アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基[例、 $C_{6-10}$  アレンと縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ(例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、4位に置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル、3, 4-ジヒドロキノリン-1-イル、3, 4-ジヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、ヘキサヒドロアゼビン-1-イル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-8-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、ベンゾ[b]フラン-2-イル、ベンゾ[b]フラン-3-イル等)等];
- (72) スルホ;
- (73) スルファモイル;

(74) スルフィナモイル；

(75) スルフェナモイル

等(以下、置換基B群と略記する)が挙げられる。

[0036] 置換基A群における「置換されていてもよい炭化水素基」、およびR<sup>d</sup>またはR<sup>e</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の具体例としては、

(1) (a)ハロゲン原子、(b)ヒドロキシ、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(d)モノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(e)ジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(f)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ならびに(g)(i)ハロゲン原子、(ii)C<sub>1-6</sub>アルキルおよび(iii)C<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル；

(2) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル；

(3) カルボキシ-C<sub>2-6</sub>アルケニル(例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)；

(4) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル；

(5) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル；

(6) ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール；

等が挙げられる。

[0037] R<sup>d</sup>またはR<sup>e</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、R<sup>a</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが挙げられる。

R<sup>d</sup>またはR<sup>e</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、置換基B群から選ばれる置換基、中でも、(a)ハロゲン原子、(b)ヒドロキシ、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(d)モノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(e)ジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(f)C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、ならびに(g)(i)ハロゲン原子、(ii)C<sub>1-6</sub>アルキルおよび(iii)C<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる置換基等が挙げられる。

[0038] 置換基A群の「置換されていてもよいアシリル」、およびR<sup>d</sup>またはR<sup>e</sup>で示される「置換

されていてもよいアシル」としては、例えば、式:  $-(C=O)-R^h$ 、 $-(C=O)-NR^iR^i$ 、または $-SO_2-R^j$  [式中、 $R^h$ は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^i$ および $R^j$ は、同一または異なってそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは $R^i$ および $R^j$ はそれらが結合する窒素原子と共に環を形成していてもよく、 $R^j$ は、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。]で表される基等が挙げられる。

$R^f$ 、 $R^{f'}$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^{i'}$ または $R^j$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、置換基A群の「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

$R^f$ 、 $R^{f'}$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^{i'}$ または $R^j$ で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、 $R^a$ で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のものが挙げられる。

$R^f$ 、 $R^{f'}$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^{i'}$ または $R^j$ で示される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、置換基B群から選ばれる置換基、中でも、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C_{1-6}$ アルコキシから選ばれる置換基等が挙げられる。

[0039] 置換基A群の「置換されていてもよいアシル」、および $R^d$ または $R^e$ で示される「置換されていてもよいアシル」の具体例としては、例えば、

- (1) ホルミル；
- (2) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルーカルボニル；
- (3) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキルーカルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル等)；
- (4) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニル(例、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブロキシカルボニル等)；
- (5) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールーカルボニル(例、ベンゾイル、ナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル等)

;

- (6) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub> アラルキルーカルボニル(例、フェニルアセチル、3-フェニルプロパノイル等)；
- (7) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub> アリールオキシーカルボニル(例、フェノキシカルボニル等)；
- (8) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>7-12</sub> アラルキルオキシーカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)；
- (9) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環カルボニル(例、ピリジン-3-イルカルボニル、ピリジン-4-イルカルボニル、チオフェン-2-イルカルボニル、チオフェン-3-イルカルボニル、フラン-2-イルカルボニル、フラン-3-イルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)；
- (10) カルバモイル；
- (11) チオカルバモイル；
- (12) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノ-C<sub>1-6</sub> アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)；
- (13) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいジ-C<sub>1-6</sub> アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)；
- (14) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub> アリールーカルバモイル(例、フェニルカルバモイル、ナフタレン-1-イルカルバモイル、ナフタレン-2-イルカルバモイル等)；
- (15) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環カルバモイル(例、ピリジン-2-イルカルバモイル、ピリジン-3-イルカルバモイル、ピリジン-4-イルカルバモイル、チオフェン-2-イルカルバモイル、チオフェン-3-イルカルバモイル等)；
- (16) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> アル

キルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)；

(17) 置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、ナフタレン-1-イルスルホニル、ナフタレン-2-イルスルホニル等)；

(18) C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)；  
等が挙げられる。

[0040] R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>が結合する窒素原子と共に形成する環、ならびに、R<sup>i</sup>およびR<sup>j</sup>が結合する窒素原子と共に形成する環としては、例えば、「置換されていてもよい5ないし7員飽和環状アミン」が挙げられる。さらに、当該「置換されていてもよい5ないし7員飽和環状アミン」は、C<sub>6-10</sub>アレーン(例、ベンゼン環等)等と縮合した縮合環(例、C<sub>6-10</sub>アレーンと縮合した置換されていてもよい5ないし7員の飽和環状アミン等)の形態でもよい。

R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>が結合する窒素原子と共に形成する環、ならびに、R<sup>i</sup>およびR<sup>j</sup>が結合する窒素原子と共に形成する環としては、具体的には、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、4位に置換基を有していてもよいピペラジン、3, 4-ジヒドロキノリン、3, 4-ジヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、ヘキサヒドロアゼピン等が挙げられ、特に好ましいものとしては、ピペリジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン等が挙げられる。

当該環が有していてもよい「置換基」としては、置換基B群から選ばれる置換基、中でも、(a)ハロゲン原子、(b)ヒドロキシ、(c)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(d)モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(e)ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(f)C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、ならびに(g)(i)ハロゲン原子、(ii)C<sub>1-6</sub>アルキルおよび(iii)C<sub>1-6</sub>アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基から選ばれる置換基等が挙げられる。

[0041] R<sup>a</sup>で示される「置換されていてもよいフェニル」および「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、ハロゲン原子および置換されていてもよい炭化水素基(特にC<sub>1-6</sub>アルキル)が好ましい。

R<sup>a</sup>としては、置換されていてもよいフェニルが好ましく、中でも、ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニルが

より好ましく、ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニルがさらに好ましく、フッ素原子およびメチルから選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニルが特に好ましい。

- [0042] 化合物(I)中、R<sup>b</sup>は水素原子を示す。
- [0043] 化合物(I)中、R<sup>c</sup>は置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド、N—(置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド—C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたは置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシドカルボニルアミノ—C<sub>1-6</sub>アルキルを示す。
- [0044] R<sup>c</sup>で示される「置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド」の「含窒素複素環N—オキシド」としては、例えば、ピリジンN—オキシド(例、1—オキシドピリジン—2—イル、1—オキシドピリジン—3—イル、1—オキシドピリジン—4—イル等)、ピラジンN—オキシド(例、1—オキシドピラジン—2—イル、1—オキシドピラジン—3—イル等)、キノリンN—オキシド(例、1—オキシドキノリン—2—イル、1—オキシドキノリン—3—イル、1—オキシドキノリン—4—イル、1—オキシドキノリン—5—イル、1—オキシドキノリン—6—イル、1—オキシドキノリン—7—イル、1—オキシドキノリン—8—イル等)、イソキノリンN—オキシド(例、2—オキシドイソキノリン—1—イル、2—オキシドイソキノリン—3—イル、2—オキシドイソキノリン—4—イル、2—オキシドイソキノリン—5—イル、2—オキシドイソキノリン—6—イル、2—オキシドイソキノリン—7—イル、2—オキシドイソキノリン—8—イル等)、キナゾリンN—オキシド(例、1—オキシドキナゾリン—2—イル、1—オキシドキナゾリン—4—イル、1—オキシドキナゾリン—5—イル、1—オキシドキナゾリン—6—イル、1—オキシドキナゾリン—7—イル、1—オキシドキナゾリン—8—イル、3—オキシドキナゾリン—2—イル、3—オキシドキナゾリン—4—イル、3—オキシドキナゾリン—5—イル、3—オキシドキナゾリン—6—イル、3—オキシドキナゾリン—7—イル、3—オキシドキナゾリン—8—イル等)、キノキサリンN—オキシド(例、1—オキシドキノキサリン—2—イル、1—オキシドキノキサリン—3—イル、1—オキシドキノキサリン—5—イル、1—オキシドキノキサリン—6—イル、1—オキシドキノキサリン—7—イル、1—オキシドキノキサリン—8—イル等)等が挙げられる。
- R<sup>c</sup>で示される「置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられ、中でも、置換されて

いてもよい炭化水素基(特にC<sub>1-6</sub>アルキル)が好ましい。

[0045] R°で示される「N-(置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ」の「N-(含窒素複素環N-オキシド-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ」としては、例えば、ピリジンN-オキシド(例、1-オキシドピリジン-2-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル)メチルアミノ、ピリジンN-オキシド(例、1-オキシドピリジン-2-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル)エチルアミノ、ピリジンN-オキシド(例、1-オキシドピリジン-2-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル)プロピルアミノ等が挙げられる。

R°で示される「N-(置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられる。

[0046] R°で示される「置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシドカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル」の「含窒素複素環N-オキシドカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル」としては、例えば、ピリジンN-オキシド(例、1-オキシドピリジン-2-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル)カルボニルアミノメチル、ピリジンN-オキシド(例、1-オキシドピリジン-2-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル)カルボニルアミノエチル、ピリジンN-オキシド(例、1-オキシドピリジン-2-イル、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル)カルボニルアミノプロピル等が挙げられる。

R°で示される「置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシドカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられる。

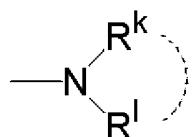
[0047] R°としては、置換されていてもよいピリジンN-オキシド、置換されていてもよいキノリンN-オキシド、置換されていてもよいイソキノリンN-オキシド、N-(置換されていてもよいピリジンN-オキシド-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたは置換されていてもよいピリジンN-オキシドカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキルが好ましい。中でも、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいピリジンN-オキシド、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていても

よいキノリンN-オキシド、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいイソキノリンN-オキシド、N-(ピリジンN-オキシド-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたはピリジンN-オキシドカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキルがより好ましく、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいピリジンN-オキシド、またはキノリンN-オキシドがさらに好ましく、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル、2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イル、6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、1-オキシドキノリン-3-イルまたは1-オキシドキノリン-6-イルが特に好ましい。

[0048] 化合物(I)中、X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>およびX<sup>c</sup>はそれぞれ置換されていてもよいCHまたは窒素原子であって、いずれか一つが窒素原子を示す。また、X<sup>d</sup>は置換されていてもよいCHを示す。

X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>、X<sup>c</sup>またはX<sup>d</sup>の「置換されていてもよいCH」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる置換基が挙げられる。好ましくは、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基(特にC<sub>1-6</sub>アルキル)、R<sup>g</sup>S-(R<sup>g</sup>は上記で定義した通りである)で表される基、R<sup>f</sup>O-(R<sup>f</sup>は上記で定義した通りである)で表される基、置換スルフィニル、置換スルホニル、式:

[0049] [化8]



[0050] [式中、R<sup>k</sup>およびR<sup>l</sup>は、同一または異なってそれぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、あるいはR<sup>k</sup>およびR<sup>l</sup>はそれらが結合している窒素原子と共に環を形成していてもよい。]で表される基等である。

R<sup>k</sup>またはR<sup>l</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、置換基A群の「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

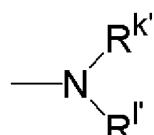
R<sup>k</sup>およびR<sup>l</sup>がそれらが結合する窒素原子と共に形成する環としては、例えば、前記の「R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>がそれらが結合する窒素原子と共に形成する環」と同様のものが挙げられる。

[0051] X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>、X<sup>c</sup>またはX<sup>d</sup>で示される「置換されていてもよいCH」の「置換基」としては、

(a) ハロゲン原子、

- (b)  $C_{1-6}$  アルキル、
- (c)  $C_{1-6}$  アルキルチオ、
- (d)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル等)、
- (e)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、
- (f) (1)ヒドロキシ、(2) $C_{1-6}$  アルキルを2個有していてもよい5員の複素環基および(3)ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ、
- (g) ヒドロキシ、および
- (h) 式:

[0052] [化9]



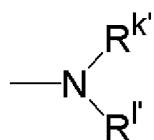
[0053] [式中、R<sup>k'</sup> および R<sup>l'</sup> は、同一または異なってそれぞれ(i) 水素原子、(ii)  $C_{1-6}$  アルキル、(iii)  $C_{7-12}$  アラルキル、または(iv)  $C_{3-6}$  シクロアルキルを示す。] から選ばれる置換基等がより好ましい。中でも、 $C_{1-6}$  アルコキシが特に好ましい。

[0054] X<sup>a</sup>としては、窒素原子が好ましい。

X<sup>b</sup>およびX<sup>c</sup>としては、同一または異なってそれぞれ置換されていてもよいCHが好ましく、中でも、

- (a) ハロゲン原子、
- (b)  $C_{1-6}$  アルキル、
- (c)  $C_{1-6}$  アルキルチオ、
- (d)  $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル等)、
- (e)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、
- (f) (1)ヒドロキシ、(2) $C_{1-6}$  アルキルを2個有していてもよい5員の複素環基および(3)ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ、
- (g) ヒドロキシ、および
- (h) 式:

[0055] [化10]

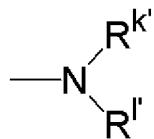


[0056] [式中、R<sup>k'</sup>およびR<sup>l'</sup>は、同一または異なってそれぞれ(i) 水素原子、(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル、(iii) C<sub>7-12</sub>アルキル、または(iv) C<sub>3-6</sub>シクロアルキルを示す。] から選ばれる置換基で置換されていてもよいCHがより好ましい。とりわけ、X<sup>b</sup>としては、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいCHが特に好ましく、X<sup>c</sup>としては、CHが特に好ましい。

X<sup>d</sup>としては、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) C<sub>1-6</sub>アルキル、
- (c) C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、
- (d) C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル等)、
- (e) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、
- (f) (1)ヒドロキシ、(2)C<sub>1-6</sub>アルキルを2個有していてもよい5員の複素環基および(3)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、
- (g) ヒドロキシ、および
- (h) 式:

[0057] [化11]



[0058] [式中、R<sup>k'</sup>およびR<sup>l'</sup>は、同一または異なってそれぞれ(i) 水素原子、(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル、(iii) C<sub>7-12</sub>アルキル、または(iv) C<sub>3-6</sub>シクロアルキルを示す。] から選ばれる置換基で置換されていてもよいCHが好ましく、とりわけ、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいCHがより好ましく、CHが特に好ましい。

[0059] 化合物(I)としては、

$X^a$ が、窒素原子;  
 $X^b$ が、置換されていてもよいCH;  
 $X^c$ が、置換されていてもよいCH;  
 $X^d$ が、置換されていてもよいCH;  
 $R^a$ が、置換されていてもよいフェニル;  
 $R^b$ が、水素原子;かつ  
 $R^c$ が、置換されていてもよいピリジンN-オキシド、置換されていてもよいキノリンN-オキシド、置換されていてもよいイソキノリンN-オキシド、N-(置換されていてもよいピリジンN-オキシド-C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノまたは置換されていてもよいピリジンN-オキシドーカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル;  
 である化合物が好ましい。

[0060] より好ましくは、

$X^a$ が、窒素原子;  
 $X^b$ が、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいCH;  
 $X^c$ が、CH;  
 $X^d$ が、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいCH;  
 $R^a$ が、ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニル;  
 $R^b$ が、水素原子;かつ  
 $R^c$ が、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいピリジンN-オキシド、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいキノリンN-オキシド、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいイソキノリンN-オキシド、N-(ピリジンN-オキシド-C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたはピリジンN-オキシドーカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル;  
 である化合物である。

[0061] さらに好ましくは、

$X^a$ が、窒素原子;  
 $X^b$ が、CH;  
 $X^c$ が、CH;

X<sup>d</sup>が、CH;

R<sup>a</sup>が、ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル;

R<sup>b</sup>が、水素原子;かつ

R<sup>c</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいピリジンN-オキシド、またはキノリンN-オキシド;

である化合物である。

[0062] 特に好ましくは、

X<sup>a</sup>が、窒素原子;

X<sup>b</sup>が、CH;

X<sup>c</sup>が、CH;

X<sup>d</sup>が、CH;

R<sup>a</sup>が、フッ素原子およびメチルから選ばれる1または2個の置換基で置換されたフェニル;

R<sup>b</sup>が、水素原子;かつ

R<sup>c</sup>が、1-オキシドピリジン-3-イル、1-オキシドピリジン-4-イル、2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イル、6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、1-オキシドキノリン-3-イルまたは1-オキシドキノリン-6-イル;

である化合物である。

[0063] 化合物(I)として、具体的には、

N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-1)、

N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物41)、

2-メチル-N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-2)、

N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-

－2－イル}キノリン－3－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物29－4)、  
N－{4－[2－(3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}キノリン－6－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物29－5)、  
N－{4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}ピリジン－3－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物32)、  
N－{4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}ピリジン－4－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物22－5)、  
N－{4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}－2－メチルピリジン－4－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物22－6)、  
N－{4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}キノリン－3－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物33)、  
N－{4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}キノリン－6－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物43－2)、  
N－{4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}－6－メチルピリジン－3－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物70－9)、  
N－{4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)－8－メチルイミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}－2－メチルピリジン－4－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物73)、  
N－[2－({4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}アミノ)－2－オキソエチル]ピリジン－4－カルボキサミド 1－オキシド(実施例化合物77)、  
N－[3－({4－[2－(4－フルオロ－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－b]ピリダジ

ン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-3-オキソプロピル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物78-1)、  
N-[4-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブチル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物78-2)、  
N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物81-2)、  
N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物81-3)、  
N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物81-4)、  
N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物82)、  
N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物83-2)、  
N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物89)、  
N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物90-2)  
またはそれらの塩等が好ましい。

[0064] (化合物(II)の説明)

化合物(II)中、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシを示す。R<sup>1</sup>としては、水素原子、塩素原子またはメトキシが好ましく、とりわけ、水素原子または塩素原子が好ましい。

化合物(II)中、R<sup>2</sup>は、水素原子を示す。

化合物(II)中、R<sup>3</sup>は、

(a)水素原子、

(b)ハロゲン原子、

(c)ヒドロキシ、(d)(1)ヒドロキシ、(2)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキルを2個有していてもよい5員の複素環基および(4)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、

(e)C<sub>1-6</sub>アルコキシンおよび5員の複素環基から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、

(f)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、

(g)環状アミノ、または

(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル

を示す。

R<sup>3</sup>としては、

(a)水素原子、

(b)ハロゲン原子(特に、臭素原子)、

(c)ヒドロキシ、

(d)(1)ヒドロキシ、(2)C<sub>1-6</sub>アルコキシ(特に、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ)、(3)C<sub>1-6</sub>アルキル(特に、メチル)を2個有していてもよい5員の複素環基(特に、ジオキソラニル)および(4)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ(特に、ジメチルアミノ)から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ(特に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ)、

(e)C<sub>1-6</sub>アルコキシ(特に、メトキシ)および5員の複素環基(特に、テトラヒドロフリル)から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ(特に、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ)、

- (f)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ(特に、ジメチルアミノ)、
- (g)環状アミノ(特に、モルホリノ)、または
- (h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(特に、メキシカルボニル)が好ましく、特に、水素原子または臭素原子が好ましい。

化合物(II)中、R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子を示す。R<sup>4</sup>としては、フッ素原子が好ましい。

化合物(II)中、R<sup>5</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルを示す。R<sup>5</sup>としては、メチルが好ましい。

化合物(II)中、R<sup>6</sup>は、水素原子を示す。

[0065] 化合物(II)中、R<sup>7</sup>は、

- (a)オキソまたはヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>5-6</sub>シクロアルキルカルボニル、
- (b)C<sub>3-6</sub>シクロアルケニルカルボニル、
- (c)(1)C<sub>6-10</sub>アリールオキシ、(2)C<sub>7-12</sub>アラルキルオキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(4)カルボキシ、(5)ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(6)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(7)シアノ、(8)テトラゾールー1ーイル、(9)ピリジル、(10)アミノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、(12)ベンジルオキシカルボニルアミノ、(13)1ーオキシドピリジンー4ーイルカルボニルアミノおよび(14)オキソから選ばれる置換基を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、
- (d)C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニル、
- (e)2-シアノベンゾイル、
- (f)3-シアノベンゾイル、
- (g)4-シアノベンゾイル、
- (h)2-クロロベンゾイル、
- (i)3-クロロベンゾイル、
- (j)2-ブロモベンゾイル、
- (k)3-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (l)2-フルオロベンゾイル、
- (m)3-フルオロベンゾイル、
- (n)2-メキシベンゾイル、
- (o)3-メキシベンゾイル、

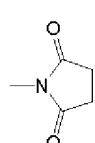
- (p) 2, 6-ジクロロベンゾイル、
- (q) 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル、
- (r) 2, 6-ジフルオロベンゾイル、
- (s) 3, 4-ジフルオロベンゾイル、
- (t) 3-トリフルオロメトキシベンゾイル、
- (u) 4-フルオロー-2-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (v) 1-オキシドピリジン-2-イルカルボニル、
- (w) 1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、
- (x) 1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (y) 5-シアノピリジン-3-イルカルボニル、
- (z) 2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (aa) 2-クロロ-6-メキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (bb) 2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、
- (cc) 2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (dd) 2-エトキシピリジン-3-イルカルボニル、
- (ee) 5-ブロモピリジン-3-イルカルボニル、
- (ff) 2-メチルペントノイル、
- (gg) 2, 2-ジメチルブタノイル、
- (hh) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルカルボニル、
- (ii) フラン-2-イルカルボニル、
- (jj) チオフェン-2-イルカルボニル、
- (kk) キノリン-2-イルカルボニル、
- (ll) キノリン-3-イルカルボニル、
- (mm) キノリン-4-イルカルボニル、
- (nn) キノリン-5-イルカルボニル、
- (oo) 2-メチルキノリン-6-イルカルボニル、
- (pp) 1-オキシドキノリン-3-イルカルボニル、
- (qq) 2-オキシドイソキノリン-3-イルカルボニル、

- (rr) 1-オキシドキノリン-6-イルカルボニル、
- (ss)  $C_{1-6}$  アルキルを1または2個有していてもよいピラゾール-5-イルカルボニル、
- (tt) ニトロを1個有していてもよいピラゾール-3-イルカルボニル、
- (uu) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{7-12}$  アラルキルを1個有していてもよいチアゾール-4-イルカルボニル、
- (vv)  $C_{6-10}$  アリールを1個有するチアゾール-4-イルカルボニル、
- (ww) ベンゾチオフェン-5-イルカルボニル、
- (xx) シンノリン-4-イルカルボニル、
- (yy) テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル、
- (zz)  $C_{6-10}$  アリールを1個有していてもよいイミダゾール-4-イルカルボニル、
- (aaa)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (bbb)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルカルボニル、
- (ccc)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいインダゾール-3-イルカルボニル、
- (ddd)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (eee) ピリダジン-4-イルカルボニル、
- (fff) テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル、
- (ggg) テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、
- (hhh) ピロリジン-2-イルカルボニル、
- (iii) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルを1または2個有していてもよいベンゾイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (jjj) 2-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニル、
- (kkk) イソオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (lll) イソキノリン-3-イルカルボニル、
- (mmm) (1) $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよいピリジル、(2)ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、(3)ピリジルチオ、(4)ピリジルスルホニル、(5)チエニル、(6)フリル、(7)テトラヒドロフリル、(8)  $C_{1-6}$  アルキルチオまたは $C_{1-6}$  アルキルスルホニルで置換されていてもよい $C_{6-10}$  アリール、(9) $C_{1-6}$  アルキルチオ、(10)モルホリノ、(11)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(12) $C_{1-6}$  アルコキ

シーカルボニルを有していてもよいピロリジンおよび(13)1-オキシドピリジン-3-イルから選ばれる置換基を1または2個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(nnn)ピリジルおよびヒドロキシを有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(ooo)シアノメチルカルバモイル、(ppp)2-シアノ-1-メチルエチルカルバモイル、(qqq)2-シアノ-2-メチルプロピルカルバモイル、(rrr)3-シアノプロピルカルバモイル、(sss)3-シアノ-2,2-ジメチルプロピルカルバモイル、(ttt)1-シアノメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、(uuu)3-(メチルスルホニル)プロピルカルバモイル、(vvv)1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、(www)2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルカルバモイル、(xxx)2-エトキシピリジン-4-イルカルボニル、(yyy)2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボニル、または(zzz)6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニルを示すか、あるいは、

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で式:

[0066] [化12]



[0067] で表される基を形成していてもよい。]

を示す。

R<sup>7</sup>としては、シクロヘンタンカルボニル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、3-シアノベンゾイル、5-シアノピリジン-3-イルカルボニル、2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、1-オキシドピリジン-2-イルカルボニル、1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、2-メタキシピリジン-4-イルカルボニル、キノリン-3-イルカルボ

ニル、キノリン-4-イルカルボニル、1-オキシドキノリン-3-イルカルボニル、1-オキシドキノリン-6-イルカルボニル、N-(3-メトキシプロピル)カルバモイル、N-(3-イソプロポキシプロピル)カルバモイル、N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)カルバモイル、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、N-(2-シアノ-1-メチルエチル)カルバモイル、N-(3-シアノプロピル)カルバモイル、N-(2-シアノ-2-メチルプロピル)カルバモイルまたはN-(ピリジン-4-イルメチル)カルバモイルが好ましい。

[0068] 化合物(II)のうち、R<sup>7</sup>が、

- (1) 1-オキシドピリジン-2-イルカルボニル、
- (2) 1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、
- (3) 1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (4) 2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (5) 1-オキシドキノリン-3-イルカルボニル、
- (6) 2-オキシドイソキノリン-3-イルカルボニル、
- (7) 1-オキシドキノリン-6-イルカルボニル、
- (8) 1-オキシドピリジン-3-イルを1または2個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、
- (9) 1-オキシドピリジン-4-イルカルボニルアミノを1個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、または
- (10) 6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル  
である化合物は、化合物(I)にも包含される。

[0069] 化合物(II)としては、

N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-1)、  
 N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物41)、  
 2-メチル-N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物

29-2)、

N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-4)、

N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物29-5)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物32)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物22-5)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物22-6)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物33)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物43-2)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物70-9)、

N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物73)、

N-[2-({4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-2-オキソエチル]ピリジン-4-カルボキ

サミド 1-オキシド(実施例化合物77)、  
N-[3-( {4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジ  
ン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-3-オキソプロピル]ピリジン-4-カルボ  
キサミド 1-オキシド(実施例化合物78-1)、  
N-[4-( {4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジ  
ン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブチル]ピリジン-4-カルボキ  
サミド 1-オキシド(実施例化合物78-2)、  
N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]  
ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド  
1-オキシド(実施例化合物81-2)、  
N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]  
ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド  
(実施例化合物81-3)、  
N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]  
ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド  
1-オキシド(実施例化合物81-4)、  
N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメトキシイミダゾ[1, 2  
-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサ  
ミド 1-オキシド(実施例化合物82)、  
N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメトキシイミダゾ[1, 2  
-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オ  
キシド(実施例化合物83-2)、  
N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロー-3-メチルフェ  
ニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジ  
ン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物89)、  
N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロー-3-メチルフェ  
ニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カル  
ボキサミド 1-オキシド(実施例化合物90-2)

またはそれらの塩等が好ましい。

[0070] 化合物(I)および化合物(II)のうち、塩であるものとしては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-二メチルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシリルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等)等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0071] 化合物(I)および化合物(II)は、例えば、国際公開WO2006/070943号パンフレット記載の方法に準じた方法により製造することができる。

[0072] 化合物(I)は、下記の反応式1、2、3、4および5で示される方法またはそれに準じた方法等により製造することもできる。化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)または(IF)は化合物(I)に含まれる化合物である。また化合物(II)は、化合物(I)の合成法を参

照して合成することができる。

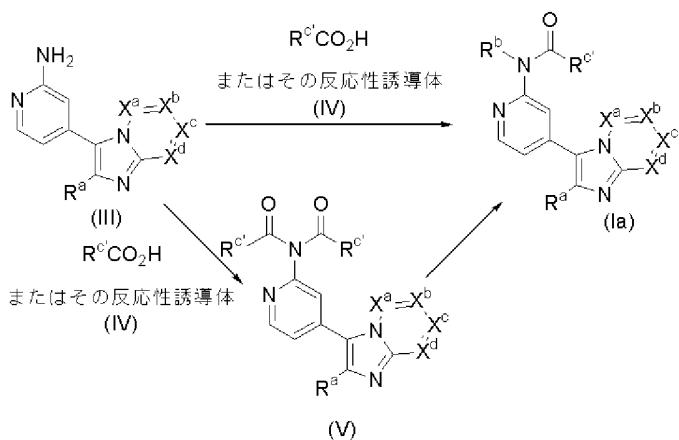
反応式1、2、3、4および5中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、化合物(I)の塩と同様のもの等が挙げられる。

化合物(III)、(IV)、(VI)、(VII)、(IX)、(X)および(XI)は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0073] 化合物(Ia)は、以下の反応式1に示す方法により製造することができる。

(反応式1)

[0074] [化13]



[0075] [反応式1中、 $R^{c'}$ は置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシドを示し、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $X^a$ 、 $X^b$ 、 $X^c$ および $X^d$ は上記で定義した通りである。]

$R^{c'}$ で示される「置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド」の「含窒素複素環N—オキシド」としては、例えば、化合物(I)中の $R^c$ で示される「置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド」の「含窒素複素環N—オキシド」と同様のものが挙げられる。また $R^{c'}$ で示される「置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド」の「置換基」としては、置換基A群から選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられる。

[0076] 化合物(Ia)は、化合物(III)を化合物(IV)と反応させることにより製造することができる。本反応は、所望により塩基、酸または縮合剤の存在下で行われる。

$R^{c'}CO_2H$ またはその反応性誘導体である化合物(IV)としては、例えば、カルボン酸、酸ハライド、酸無水物、エステル等が挙げられる。

化合物(IV)の使用量は、化合物(III)1モルに対し、通常約1モルないし約5モル、

好ましくは約1モルないし約2モルである。

塩基、酸または縮合剤の使用量は、化合物(III)1モルに対し、それぞれ通常約0.8モルないし約8モル、好ましくは約1モルないし約4モルである。

該「塩基」としては、例えば、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類;トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

該「縮合剤」としては、例えば、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(WSC、EDC)、WSCと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)の併用、ジエチルシアノホスホナート(DEPC)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)等またはこれらの二種以上の混合物等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、芳香族アミン類(例、アニリン等)またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-20°Cないし約150°C、好ましくは約0°Cないし約100°Cである。

反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることができるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等

の分離手段により容易に精製することができる。

[0077] また、本反応において過剰量の化合物(IV)を用いて反応を行った場合、化合物(V)が生成する場合がある。この場合、化合物(V)、または化合物(IV)と化合物(V)の混合物は、酸または塩基の存在下で処理することにより化合物(Ia)に導くことができる。

塩基または酸の使用量は、化合物(V)1モルに対し、通常約5モルないし約100モル、好ましくは約10モルないし約30モルである。

該「塩基」としては、例えば、アンモニア等のアミン類等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、水、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、芳香族アミン類(例、アニリン等)またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約0°Cないし約100°C、好ましくは約10°Cないし約50°Cである。

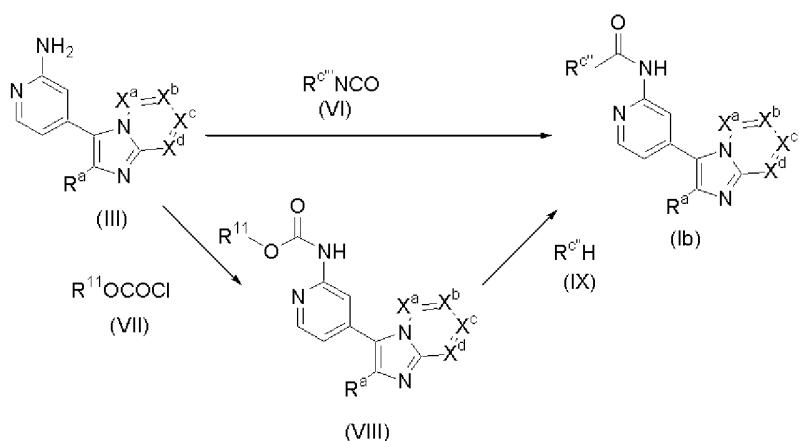
反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約30分ないし約14時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0078] 化合物(Ib)は、以下の反応式2に示す方法により製造することができる。

(反応式2)

[0079] [化14]



[0080] [反応式2中、 $R^{c''}$ は、N-(置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド- $C_{1-6}$ アルキル)アミノを、 $R^{c'''}$ は、置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド- $C_{1-6}$ アルキルを、 $R^{11}$ は、ハロゲン原子で置換された $C_{1-3}$ アルキルを示し、 $R^a$ 、 $X^a$ 、 $X^b$ 、 $X^c$ および $X^d$ は上記で定義した通りである。]

$R^{c''}$ で示される「N-(置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド- $C_{1-6}$ アルキル)アミノ」としては、例えば、化合物(I)中の $R^c$ で示される「N-(置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド- $C_{1-6}$ アルキル)アミノ」と同様のものが挙げられる。  
 $R^{c'''}$ で示される「置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド- $C_{1-6}$ アルキル」としては、上記の $R^{c''}$ で示される「N-(置換されていてもよい含窒素複素環N-オキシド- $C_{1-6}$ アルキル)アミノ」からアミノを除いた基が挙げられる。

$R^{11}$ で示される「ハロゲン原子で置換された $C_{1-3}$ アルキル」としては、例えば、2, 2, 2-トリクロロエチル等が挙げられる。

[0081] 化合物(Ib)は、所望により塩基の存在下で、化合物(III)を化合物(VI)と反応させることにより製造することができる。

化合物(VI)の使用量は、化合物(III)1モルに対し、通常約0.8モルないし約50モル、好ましくは約2モルないし約20モルである。

塩基の使用量は、化合物(III)1モルに対し、通常約0.1モルないし約3モル、好ましくは約0.3モルないし約1.2モルである。

該「塩基」としては、例えば、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類; トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチ

ルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約0°Cないし約200°C、好ましくは約20°Cないし約100°Cである。

反応時間は、通常約8時間ないし約120時間、好ましくは約12時間ないし約72時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0082] 化合物(Ib)はまた、化合物(III)を化合物(VII)で処理し、得られた化合物(VIII)と化合物(IX)を反応させることにより製造することもできる。

化合物(VIII)は、所望により塩基の存在下で、化合物(III)を化合物(VII)と反応させることにより製造することができる。

化合物(VII)の使用量は、化合物(III)1モルに対し、通常約0.8モルないし約5モル、好ましくは約0.8モルないし約2モルである。

塩基の使用量は、化合物(III)1モルに対し、通常約1モルないし約10モル、好ましくは約1モルないし約3モルである。

該「塩基」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類；ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチ

ルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、有機酸類(例、酢酸等)、芳香族アミン類(例、アニリン等)またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-20°Cないし約150°C、好ましくは約0°Cないし約100°Cである。

反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約1時間ないし約14時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0083] 化合物(Ib)は、化合物(VIII)を化合物(IX)(式中、R<sup>C</sup>, 'は前記と同義である)と反応させることにより製造することができる。本反応は、所望により塩基の存在下で行われる。

化合物(IX)の使用量は、化合物(VIII)1モルに対し、通常約0.5モルないし約3.0モル、好ましくは約0.8モルないし約2モルである。

塩基の使用量は、化合物(VIII)1モルに対し、通常約1モルないし約3.0モル、好ましくは約1モルないし約2モルである。

該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類;ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類;トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチ

ルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-5°Cないし約200°C、好ましくは約5°Cないし約150°Cである。

反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約1時間ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0084] 化合物(Id)は、以下の反応式3に示す方法により製造することができる。

(反応式3)

[0085] [化15]



[0086] [反応式3中、R<sup>a</sup>、R<sup>c</sup>、X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>、X<sup>c</sup>およびX<sup>d</sup>は上記で定義した通りであり、R<sup>12</sup>は脱離基を示し、置換されていてもよいCHであるX<sup>b</sup>、X<sup>c</sup>およびX<sup>d</sup>の内のいずれか1または2に置換している。]

R<sup>12</sup>で示される「脱離基」としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)等が挙げられる。

[0087] 化合物(Id)は、化合物(Ic)を還元することにより製造することができる。還元方法としては、還元剤による還元および水素添加による還元が挙げられる。

還元剤による還元において、還元剤としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物類;水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物類;ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類;テキシルボラン、ジシアミルボラン等のアルキルボラン類;ジボラン;亜鉛、アルミニウム、錫、鉄等の金属類;ナトリウム、リチウム等のアルカリ金属／液体アンモニア(バーチ還元)等が挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(Ic)1モルに対し、金属水素化物類の場合、通常約1.0モルないし約10モル、好ましくは約1.0モルないし約3.0モル;金属水素錯化合物類の場合、通常約1.0モルないし約10モル、好ましくは約1.0モルないし約3.0モル;ボラン錯体類、アルキルボラン類またはジボランの場合、通常約1.0モルないし約5.0モル;金属類の場合、通常約1.0当量ないし20当量、好ましくは約1当量ないし5当量;アルカリ金属を用いる場合、通常約1当量ないし20当量、好ましくは約1当量ないし5当量である。

水素添加による還元において、触媒としては、例えば、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の触媒等が挙げられる。

触媒の使用量は、化合物(Ic)に対し、通常約5重量%ないし1000重量%、好ましくは約10重量%ないし約300重量%である。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド等)、有機酸類(例、酢酸等)等の溶媒若しくはそれらの混合溶媒等が用いられる。

反応時間は用いる還元剤の種類や量あるいは触媒の活性および量によって異なるが、通常約0.5時間ないし約30時間、好ましくは約1時間ないし約14時間である。

反応温度は、通常約0°Cないし約120°C、好ましくは約20°Cないし約80°Cである。

水素添加による還元の場合、水素の圧力は、通常約0.1013MPaないし約10.13MPaである。

還元剤による還元の場合、反応は、所望により塩基の存在下で行われる。

塩基の使用量は、化合物(Ic)1モルに対し、通常約0.8モルないし約5.0モル、好ましくは約1.0モルないし約3.0モルである。

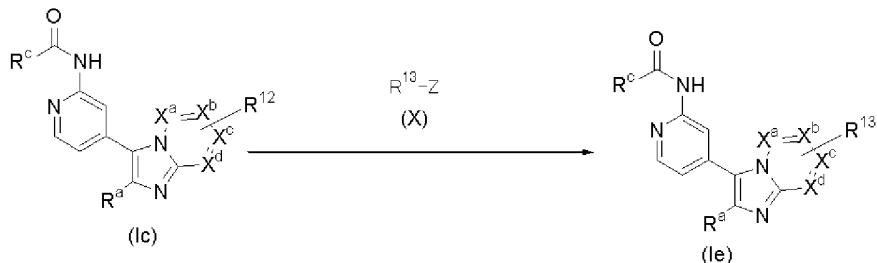
該「塩基」としては、例えば、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等の有機塩基類等が挙げられる。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることができるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0088] 化合物(Ie)は、以下の反応式4に示す方法により製造することができる。

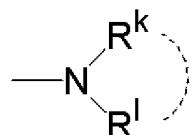
(反應式4)

[0089] [化16]



[0090] [反応式4中、 $R^a$ 、 $R^c$ 、 $X^a$ 、 $X^b$ 、 $X^c$ 、 $X^d$ および $R^{12}$ は上記で定義した通りであり、 $R^{13}$ は、 $R^gS$ —( $R^g$ は上記で定義した通りである)で表される基、 $R^fO$ —( $R^f$ は上記で定義した通りである)で表される基、式:

[0091] [化17]



[0092] [式中、 $R^k$ および $R^l$ は上記で定義した通りである。]で表される基等であり、Zは、水素

原子またはナトリウムやカリウム等の金属を示す。]

[0093] 化合物(Ie)は、所望により塩基の存在下で、化合物(Ic)を化合物(X)と反応させることにより製造することができる。

化合物(X)の使用量は、化合物(Ic)1モルに対し、通常約1モルないし約100モル、好ましくは約2モルないし約50モルである。

塩基の使用量は、化合物(Ic)1モルに対し、通常約0.1モルないし約50モル、好ましくは約1モルないし約20モルである。

該「塩基」としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブロトキシド等の金属アルコキシド類;ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類;トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等の有機塩基類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下で行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、脂肪族炭化水素類(例、ヘキサン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、水またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。

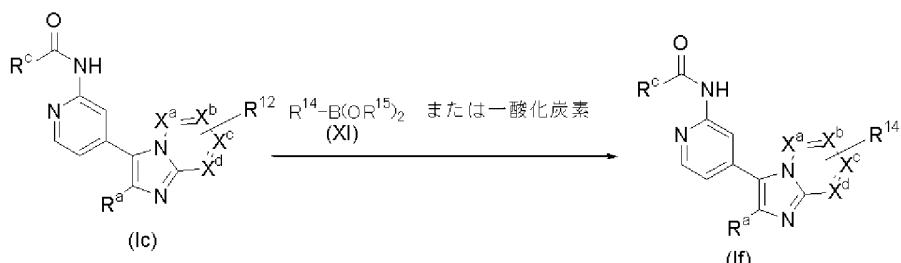
反応温度は、通常約0°Cないし約300°C、好ましくは約20°Cないし約250°Cである。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることができるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0094] 化合物(If)は、以下の反応式5に示す方法により製造することができる。

(反応式5)

[0095] [化18]



[0096] [反応式5中、 $\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{R}^{\text{c}}$ 、 $\text{X}^{\text{a}}$ 、 $\text{X}^{\text{b}}$ 、 $\text{X}^{\text{c}}$ 、 $\text{X}^{\text{d}}$ および $\text{R}^{12}$ は上記で定義した通りであり、 $\text{R}^{14}$ は、置換されていてもよいアリール[例えば、置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール等]、置換されていてもよい芳香族複素環基[例えば、置換基B群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5ないし10員芳香族複素環基(例、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-8-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-3-イル、ベンzo[b]フラン-2-イル、ベンzo[b]フラン-3-イル等)等]または置換されていてもよいアルコキカルボニル[例えば、ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル等]であり、 $\text{R}^{15}$ は、水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキルを示すか、あるいは $\text{R}^{15}$ は互いに結合して環を形成してもよい。]

[0097] 化合物(If)は、所望により触媒の存在下で、化合物(Ic)を化合物(XI)または一酸化炭素と反応させることにより製造することができる。

本工程は、それ自体公知の方法[例、ケミカル レビューズ(Chemical Reviews)、1995年、95巻、2457頁等]に準じて行うことができ、例えば、遷移金属触媒および塩基存在下で、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

化合物(XI)の使用量は、化合物(Ic)1モルに対し、通常約1モルないし約100モル、好ましくは約2モルないし約50モルである。

該「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒(酢酸パラジウム、塩化パラジ

ウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等)、ニッケル触媒(塩化ニッケル等)等が挙げられる。必要に応じて、リガンド(トリフェニルホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン等)を添加したり、所望により金属酸化物(酸化銅、酸化銀等)等を共触媒として用いてもよい。

触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、化合物(Ic)1モルに対し、通常約0.0001モルないし約1モル、好ましくは約0.01モルないし約0.5モルである。リガンドの使用量は、化合物(Ic)1モルに対し、通常約0.0001ないし4モル当量、好ましくは約0.01ないし2モル当量程度である。共触媒の使用量は、化合物(Ic)1モルに対し、通常約0.0001ないし4モル当量、好ましくは約0.01ないし2モル当量である。

塩基の使用量は、化合物(Ic)1モルに対し、通常約0.1～10モル当量、好ましくは約1～5モル当量程度である。

該「塩基」としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の第3級アミン類等の有機塩基類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩;水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類;リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシラジド、ナトリウムジシラジド、カリウムジシラジド等の金属アミド等が挙げられる。中でも、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のアルカリ金属塩;ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド;トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基類等が好適である。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下で行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム等)

、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール等)、アミド類(例、N, N-ジメチルホルムアミド等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、水あるいはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約0.5ないし48時間、好ましくは約0.5ないし約16時間である。

反応温度は、通常約-10°Cないし約200°C、好ましくは約0°Cないし約150°Cである。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることができるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

[0098] 前記反応により、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)または化合物(II)は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

化合物(I)または化合物(II)が、コンフィギュレーションアル アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)または化合物(II)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

化合物(I)または化合物(II)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物(I)または化合物(II)は、水和物または非水和物であってもよい。

化合物(I)または化合物(II)は同位元素(例、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S)等で標識されてもよい。

[0099] 化合物(I)または化合物(II)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)または化合物(II)に変換する化合物、即ち酵

素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)または化合物(II)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)または化合物(II)に変化する化合物をいう。化合物(I)または化合物(II)のプロドラッグとしては、化合物(I)または化合物(II)のアミノがアシル化、アルキル化またはりん酸化された化合物(例、化合物(I)または化合物(II)のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキゾ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物等);化合物(I)または化合物(II)のヒドロキシがアシル化、アルキル化、りん酸化またはほう酸化された化合物(例、化合物(I)または化合物(II)のヒドロキシがアセチル化、パルミトイ化、プロパノイ化、ピバロイル化、スクシニル化、スマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);化合物(I)または化合物(II)のカルボキシがエステル化またはアミド化された化合物(例、化合物(I)または化合物(II)のカルボキシがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキゾ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物等);等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)または化合物(II)から製造することができる。

また、化合物(I)または化合物(II)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件で化合物(I)または化合物(II)に変化するものであってもよい。

- [0100] 化合物(I)および化合物(II)は、優れたp38 MAPK阻害作用、TNF- $\alpha$  阻害作用(TNF- $\alpha$  產生阻害作用、TNF- $\alpha$  作用阻害作用)、特に、優れたp38 MAPK阻害作用を示すことから、これらの作用に基づく安全な医薬品としても有用である。例えば、化合物(I)または化合物(II)を含有してなる本発明の医薬は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、p38 MAPK関連疾患やTNF- $\alpha$  関連疾患、より具体的には、炎症性疾

患(例、急性肺炎、慢性肺炎、喘息、成人呼吸困難症候群、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、炎症性骨疾患、炎症性肺疾患、炎症性腸疾患、肝炎、全身性炎症反応症候群(SIRS)、手術または外傷後の炎症、肺炎、肝炎、腎炎、髄膜炎、膀胱炎、咽喉頭炎、胃粘膜損傷、髄膜炎、脊椎炎、慢性肺炎、気管支炎、肺梗塞、珪肺症、肺サルコイドーシス等)、自己免疫性疾患(例、慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬、多発性硬化症(MS)、多発性筋炎、皮膚筋炎(DM)、結節性多発性動脈炎(PN)、混合性結合性組織症(MCTD)、シェーグレン症候群腎炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、深在性紅斑性狼瘡、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、I型およびII型糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎(IBD)、クローン病、移植片対宿主疾患、アジソン病、異常免疫応答、関節炎、皮膚炎、放射線皮膚炎等)、骨・関節変性疾患(例、骨粗鬆症、変形性関節症等)、消耗性疾患(例、過敏性腸症候群(IBS)、急性または慢性下痢等)、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳虚血、外傷性神経変性疾患、多発性硬化症等)、血管性疾患(例、脳卒中(例、脳出血、脳梗塞、脳浮腫)、脊髄損傷、心筋虚血症、虚血性心疾患、腎虚血、腎不全、狭心症、心筋梗塞、うつ血性心不全、動脈硬化症、心肥大、透析低血圧、汎発性血管内凝固症候群等)、腫瘍性疾患(例、悪性腫瘍、血管新生線内障、幼児性血管腫、多発性骨髄腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性肉腫、多発性骨髄腫、慢性骨髓性白血病、転移黑色腫、カボジ肉腫、血管増殖、悪液質、乳癌の転移等)、癌(例えれば、大腸癌(例えれば、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーラス大腸癌、消化管間質腫瘍など)、肺癌(例えれば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫など)、中皮腫、肺腺癌(例えれば、肺管癌など)、胃癌(例えれば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌など)、乳癌(例えれば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌など)、卵巣癌(例えれば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍など)、前立腺癌(例えれば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌など)、肝臓癌(例えれば、原発性肝癌、肝外胆管癌など)、甲状腺癌(例えれば、甲状腺髓様癌など)、腎臓癌(例えれば、腎細胞癌、腎盂と尿管の移

行上皮癌など)、子宮癌、脳腫瘍(例えば、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫など)、黒色腫(メラノーマ)、肉腫、膀胱癌、多発性骨髄腫を含む血液癌等、下垂体腺腫、神経膠腫、聴神経鞘腫、網膜肉腫、咽頭癌、喉頭癌、舌癌、胸腺腫、食道癌、十二指腸癌、結腸癌、直腸癌、肝細胞癌、膵内分泌腫瘍、胆管癌、胆嚢癌、陰茎癌、尿管癌、精巣腫瘍、外陰癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫、絨毛性疾患、膿瘍、皮膚癌、菌状息肉症、基底細胞腫、軟部肉腫、悪性リンパ腫、ホジキン病、骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、成人T細胞白血病、慢性骨髄増殖性疾患、膵内分泌腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、原発不明癌)または感染性疾患(例、感染症、毒血症、敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシックショック、肺結核、ウイルス性疾患(例、サイトメガロウイルス性肺炎、アデノウイルス性感冒、後天性免疫不全症候群(AIDS)、結膜炎、エイズ脳症等)等)等の予防・治療剤としても用いることができる。好ましくは、関節リウマチまたは変形性関節症等の予防・治療剤として用いることができる。

ここで、上記疾患の「予防」とは、例えば、当該疾患に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該疾患を発症していない患者あるいは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与すること、あるいは当該疾患治療後、当該疾患の再発が懸念される患者に対し、本発明の化合物を含む医薬を投与することを意味する。

- [0101] 化合物(I)または化合物(II)を含有してなる本発明の医薬は、体内動態(例、血中薬物半減期)に優れ、毒性が低く(例、HERG阻害、CYP阻害、CYP誘導)、薬物相互作用の軽減が認められ、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、化合物(I)または化合物(II)をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬として、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。化合物(I)または化合物(II)の本発明医薬中の含有量は、医薬全体の約0.01重量%ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾

患等により異なるが、例えば、関節リウマチの患者(体重約60kg)に対し、経口剤として、1日当たり、有効成分(化合物(I)または化合物(II))として約0.1mg/kg体重ないし約30mg/kg体重、好ましくは約1mg/kg体重ないし20mg/kg体重を、1日1回ないし数回に分けて投与すればよい。

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、医薬素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

[0102] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターク、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスタークナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオニ酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、

モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤;例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

[0103] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

[0104] 本発明の予防・治療剤においては、他の薬剤と共に用いることもできる。例えば、化合物(I)または化合物(II)がp38 MAPK阻害剤、TNF- $\alpha$ 産生阻害剤として用いられる場合、以下の薬物と併用することができる。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

(i) Classical NSAIDs

アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメチン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピランゾン、ベンズプロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロビ

ン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファノール、オキシモルフォンまたはその塩等。

(ii) シクロオキシゲナーゼ抑制薬(COX-1選択的阻害薬、COX-2選択的阻害薬等)

サリチル酸誘導体(例、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン)、MK-663、バルデコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン等。

(iii) COX阻害と5-リポキシゲナーゼ阻害を併せ持つ薬物  
mL-3000、p54(COX阻害 & 5-リポキシゲナーゼ阻害)等。

(iv) Nitric oxide遊離型 NSAIDs

[0105] (2) 疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)

(i) 金製剤

Auranofin等。

(ii) ペニシラミン

D-ペニシラミン

(iii) スルファサラジン

(iv) 抗マラリア薬

クロロキン等。

(v) ピリミジン合成阻害薬

レフルノマイド等。

(vi) プログラフ

[0106] (3) 抗サイトカイン薬

(I) タンパク質製剤

(i) TNF阻害薬

エタナーセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF- $\alpha$ 、可溶性TNF- $\alpha$ 受容体、TNF- $\alpha$ 結合蛋白、抗TNF- $\alpha$ 抗体等。

(ii) インターロイキン-1阻害薬

アナキンラ(インターロイキン-1受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1受容体等

。

(iii) インターロイキン-6阻害薬

MRA(抗インターロイキン-6受容体抗体)、抗インターロイキン-6抗体等。

(iv) インターロイキン-10薬

インターロイキン-10等。

(v) インターロイキン-12阻害薬

抗インターロイキン-12抗体等。

(vi) インターフェロン- $\alpha$  および- $\gamma$  阻害、およびTNF- $\alpha$  阻害を併せ持つ薬物(ポリクローナル抗体)

AGT-1

(II) 非タンパク質製剤

(i) MAPK阻害薬

PD-98059等。

(ii) 遺伝子調節薬

SP-100030、NF- $\kappa$ 、NF- $\kappa$ B、IKK-1、IKK-2、AP-1等シグナル伝達に関係する分子の阻害薬等。

(iii) サイトカイン産生抑制薬

T-614、SR-31747、ソナチモド等。

(iv) TNF- $\alpha$  変換酵素阻害薬

(v) インターロイキン-1 $\beta$  変換酵素阻害薬

HMR3480/VX-740等。

(vi) インターロイキン-6拮抗薬

SANT-7等。

(vii) インターロイキン-8阻害薬

IL-8拮抗薬、CXCR1 & CXCR2拮抗薬等。

(viii) ケモカイン拮抗薬

MCP-1拮抗薬等。

(ix) インターロイキン-2受容体拮抗薬

デニロイキン、ディフチトックス等。

(x) Therapeutic vaccines

TNF- $\alpha$ ワクチン等。

(xi) 遺伝子治療薬

インターロイキン-4、インターロイキン-10、可溶性インターロイキン-1受容体、可溶性TNF- $\alpha$ 受容体等抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。

(xii) アンチセンス化合物

ISIS-104838等。

[0107] (4) 免疫調節薬(免疫抑制薬)

(i) T細胞分化調節薬

(7S)-3-クロロー-2-[(2,4-ジオキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)メチル]-4-(4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1]ベンゾチエノ[2,3-b]ピリジン-7-カルボキサミド(国際公開第2005/111046号パンフレット)

(ii) その他

メトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモド ディハイドロクロライド、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスボリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニーア刺激因子、インターロイキン、インターフェロン等。

(5) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキセストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオニ酸ベクロメタゾン、エストリオール等。

(6) c-Jun N末端キナーゼ(JNK)阻害薬

WO00/35906、WO00/35909、WO00/35921、WO00/64872またはWO00/75118に記載の化合物等。

(7) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ペリンドプリル等

。

[0108] (8) アンジオテンシンII受容体拮抗薬

カンデサルタン、シレキセチル(TCV-116)、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタン等。

(9) 利尿薬

ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトン、フロセミド、インダパミド、ベンドロフルアジド、シクロベンチアジド等。

(10) 強心薬

ジゴキシン、ドブタミン等。

(11)  $\beta$  受容体拮抗薬

カルベジロール、メプロロール、アテノロール等。

(12) Ca感受性増強薬

MCC-135等。

(13) Caチャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラバミル等。

(14) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリン等。

(15) HMG-CoA還元酵素阻害薬

アトロバスタチン、シンバスタチン等。

[0109] (16) 避妊薬

(i) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体(プロゲステロン、 $17\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンター、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェブリストン、酢酸ノメゲストロル、Org-30659

、TX-525、EMM-310525)あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはその誘導体(エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオナート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオナート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール)との合剤等。

(ii) 抗卵胞ホルモン薬

オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628等。

(iii) 殺精子薬

ウシェルセル等。

[0110] (17) その他

(i) T細胞阻害薬

IR-501 (T細胞受容体ペプチド)等。

(ii) イノシン一リン酸脱水素酵素(IMPDH)阻害薬

マイコフェノレート モフェチル、VX-497等。

(iii) 接着分子阻害薬

ISIS-2302、セレクチン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1等。

(iv) サリドマイド

(v) カテプシン阻害薬

(vi) マトリックスマタロプロテアーゼ(MMPs)阻害薬

BB-3644、CGS-27023A、Bay-12-9566、KB-R7785、L-758354、POL-641等。

(vii) グルコースー6ーリン酸脱水素酵素阻害薬

CBF-BS2等。

(viii) Dihydroorotate脱水素酵素(DHODH)阻害薬

(ix) ホスホジエステラーゼIV(PDE IV)阻害薬

CG-1088等。

(x) ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害薬

(xi) iNOS阻害薬

NOX-200等。

(xii) Microtuble刺激薬

パクリタキセル等。

(xiii) Microtuble阻害薬

リューマコン等。

(xiv) MHCクラスII拮抗薬

ZD-2315等。

(xv) Prostacyclin作働薬

イロプロスト等。

(xvi) CD4拮抗薬

4162W94、ケリキシマブ等。

(xvii) CD23拮抗薬

(xviii) LTB4受容体拮抗薬

CGS-25019C等。

(xix) 5-リポキシゲナーゼ阻害薬

ジリュートン等。

(xx) コリンエステラーゼ阻害薬

ガランタミン等。

(xxi) チロシンキナーゼ阻害薬

YT-146等。

(xxii) カレプシンB阻害薬

(xxiii) Adenosine deaminase阻害薬

ペントスタチン等。

(xxiv) 骨形成刺激薬

(2R, 4S)-(-)-N-[4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエビ<sup>9</sup>ン-2-カルボキサミドまたはその塩(特開平8-231659)等。

(xxv) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬

TMC-2A等。

(xxvi) TRK-530、TOK-8801

(xxvii) コラーゲン作動薬

AI-200等。

(xxviii) Capsaicinクリーム

(xxix) ヒアルロン酸誘導体

シンビスク(hylan G-F 20)、オルソビスク等。

(xxx) 硫酸グルコサミン

(xxxi) アミプリローゼ

[0111] 上記以外の併用薬物としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去痰薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧利尿薬、糖尿病治療薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体等が挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

[0112] (1) 抗菌薬

(i) サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシン、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀等。

(ii) キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシリ酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スペルフロキサシン、フレロキサシン等。

(iii) 抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール(塩酸エタンブトール)、パラアミノサリチル酸(パラアミノサリチル酸カルシウム)、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリン等。

(iv)抗酸菌薬

ジフェニルスルホン、リファンピシン等。

(v)抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビル等。

[0113] (vi)抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビル等。

(vii)抗スピロヘータ薬

(viii)抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファグラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフオペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類[ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(J. Antibiotics), 38, 877–885(1985)]、アゾール系化合物[2–[(1R, 2R)–2–(2, 4–ジフルオロフェニル)–2–ヒドロキシ–1–メチル–3–(1H–1, 2, 4–トリアゾール–1–イル)プロピル]–4–[4–(2, 2, 3, 3–テトラフルオロプロポキシ)フェニル–3–(2H, 4H)–1, 2, 4–トリアゾロン、フルコナゾー

ル、イトラコナゾール等]等。

[0114] (2) 抗真菌薬

- (i) ポリエチレン系抗生物質(例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)
- (ii) グリセオフルビン、ピロールニトリン等
- (iii) シトシン代謝拮抗薬(例、フルシトシン)
- (iv) イミダゾール誘導体(例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)
- (v) トリアゾール誘導体(例、フルコナゾール、イトラコナゾール)
- (vi) チオカルバミン酸誘導体(例、トリナフトール)等。

(3) 抗原虫薬

メトニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネ等。

[0115] (4) 鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペビジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸プロムヘキシン、塩酸アンブロキソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステイン等。

(5) 鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、プロムワレリル尿素、抱水クロラール、トリクロホスナトリウム等。

[0116] (6) 麻酔薬

(6-1) 局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン等。

(6-2) 全身麻酔薬

- (i) 吸入麻酔薬(例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、
- (ii) 静脈麻酔薬(例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール)等。

(7) 抗潰瘍薬

塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メクロプラミド、ビレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジン等。

(8) 不整脈治療薬

- (i) ナトリウムチャンネル遮断薬(例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、メキシレチン、フェニトイン)、
- (ii)  $\beta$ 遮断薬(例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸ブフェトロール、オクスピレノロール、アテノロール、アセブトロール、メプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロール)、
- (iii) カリウムチャンネル遮断薬(例、アミオダロン)、
- (iv) カルシウムチャンネル遮断薬(例、ベラパミル、ジルチアゼム)等。

[0117] (9) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセミド、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリアムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、D-マンニトール、イソソルビド、アミノフィリン等。

(10) 抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガ

ベキサート、クエン酸ナトリウム、オザグレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ペラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモール、チゾキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ等。

(11)精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジン等。

(12)抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピン等。

[0118] (13)抗腫瘍薬

6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、ブレオマイシン、メトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフルリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテバ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカaptoprin、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオノ酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リュープロレリン、酢酸ブセリン等。

(14)抗高脂血症薬

クロフィブラーート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオノ酸エチル[ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン(Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796(1990)]、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブ

コール、ベザフィブラーート、クリノフィブラーート、ニコモール、コレステラミン、デキストラン硫酸ナトリウム等。

(15) 筋弛緩薬

ブリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジン等。

(16) 抗てんかん薬

フェニトイント、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム等。

[0119] (17) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドン等。

(18) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダスト等。

(19) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドバミン、ドブタミン、デノパミン、アミノフィリン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、Gーストロファント等。

(20) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドバ、グアナベンズ等。

(21) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミン等。

(22) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピン等。

(23) 糖尿病治療薬

トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、アカルボース、エパルレstattt、トログリタジン、グルカゴン、グリミジン、グリプジド、フェンフオルミン、プロカルミン、メトカルミン等。

[0120] (24) 麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルфин、ナロキソンまたはその塩等。

(25) 脂溶性ビタミン薬

(i)ビタミンA類:ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub>およびパルミチン酸レチノール

(ii)ビタミンD類:ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>およびD<sub>5</sub>

(iii)ビタミンE類:α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、ニコチン酸dl-α-トコフェロール

(iv)ビタミンK類:ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>

(v)葉酸(ビタミンM)等。

(26) ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1-α-ヒドロキシコレカルシフェロール等のビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体等。

(27) 抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レビリナスト、アンレキサン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラヌルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメ

タゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、プロピオン酸ベクロメタゾン等。

(28) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸ラボキサート等。

(29) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム等。

[0121] (30) アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジン等。

(31) 昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、Gーストロファンチン等。

(32) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メgestroール酢酸、ニセロゴリン、プロスタグラニン類等。

[0122] 併用に際しては、化合物(I)または化合物(II)と併用薬物の投与時期は限定されず、化合物(I)もしくは化合物(II)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準すればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物(I)または化合物(II)と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 化合物(I)もしくは化合物(II)またはその医薬組成物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 化合物(I)もしくは化合物(II)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 化合物(I)もしくは化合物(II)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 化合物(I)もしくは化合物(II)またはそ

の医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)化合物(I)もしくは化合物(II)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、化合物(I)もしくは化合物(II)またはその医薬組成物;併用薬物またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。

本発明の併用剤における化合物(I)または化合物(II)と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における化合物(I)または化合物(II)の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

[0123] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、化合物(I)または化合物(II)および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

投与量は化合物(I)もしくは化合物(II)または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年令等によって異なるが、例えば、関節リウマチの患者(体重約60kg)に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物(I)または化合物(II)として約0.1mg/kg体重ないし約30mg/kg体重、好ましくは約1mg/kg体重ないし20mg/kg体重を、1日1回ないし数回に分けて投与すればよい。

本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物(I)または化合物(II)の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、サル、ヒト

等の哺乳動物)、投与目的により種々異なるが、例えば、非経口投与により適用する場合には、1週間に約0.1から約100mgの化合物(I)または化合物(II)が投与製剤から放出されるようにすればよい。

[0124] 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、例えば、経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、化合物(I)または化合物(II)を投与してもよいし、化合物(I)または化合物(II)を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に化合物(I)または化合物(II)を投与する方法が挙げられる。化合物(I)または化合物(II)を先に投与する場合、化合物(I)または化合物(II)を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

### 実施例

[0125] 本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例および実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10°Cないし約35°Cを示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率はmol/mol%を示す。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s:シングレット(singlet)

d:ダブル렛(doublet)

t:トリプレット(triplet)

q:カルテット(quartet)  
dd:ダブルダブルレット(double doublet)  
ddd:ダブルダブルダブルレット(double double doublet)  
dt:ダブルトリプレット(double triplet)  
dq:ダブルカルテット(double quartet)  
br:ブロード(broad)  
J:カップリング定数(coupling constant)  
Hz:ヘルツ(Hertz)  
 $\text{CDCl}_3$ :重クロロホルム  
 $\text{DMSO-d}_6$ :重ジメチルスルホキシド  
 $^1\text{H-NMR}$ :プロトン核磁気共鳴  
m:メタ  
p:パラ  
n:ノルマレ  
tert:ターシャリー  
Me:メチル  
Et:エチル  
Ts:トシリ

[0126] 本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

[配列番号:1]

プライマーP38-Uのヌクレオチド配列

[配列番号:2]

プライマーPAG-Lのヌクレオチド配列

[配列番号:3]

プライマーMKK-Uのヌクレオチド配列

[配列番号:4]

プライマーMKK-Lのヌクレオチド配列

[配列番号:5]

プライマーSER-Uのヌクレオチド配列

[配列番号:6]

プライマーSER-Lのヌクレオチド配列

[0127] (参考例1)

4-(6-クロロ-2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミン

国際公開第2001/074811号パンフレット等に記載の方法で得た2-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-ブロモ-1-フェニルエタノン 臭化水素酸塩(3. 55g, 9. 54mmol)及び6-クロロピリダジン-3-アミン(1. 30g, 10. 0mmol)のエタノール(30mL)懸濁液を90°Cで15時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、減圧濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液及びエタノールを加えて、析出した結晶を濾取し、水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄後乾燥して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(1. 66g, 54%)。

融点 280-282°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.15 (2H, s), 6.52-6.64 (2H, m), 7.31-7.48 (4H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 8.05 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.30 (1H, d, J= 9.4 Hz)。

[0128] (参考例2)

参考例1に準じ、2-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-ブロモ-1-フェニルエタノン 臭化水素酸塩の代わりに、国際公開第2001/074811号パンフレット等に記載の方法で得た2-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-ブロモ-1-(3, 4-ジメチルフェニル)エタノン 臭化水素酸塩を用いて、あるいは、2-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-ブロモ-1-フェニルエタノン 臭化水素酸塩の代わりに、国際公開第2001/074811号パンフレット等に記載の方法で得た2-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-ブロモ-1-(3-フルオロー-4-メチルフェニル)エタノン 臭化水素酸塩を用い、6-クロロピリダジン-3-アミンの代わりに、国際公開第2002/062800号パンフレット等に記載の方法で得た4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミンを用いて、以下の参考例化合物2-1および2-2を合成した。

参考例化合物2-1:4-[6-クロロ-2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-

b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

融点 231-233°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.21 (3H, s), 2.23 (3H, s), 6.13 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 6.61 (1H, s), 7.12 (1H, d, J= 7.9 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.43 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.53 (1H, s), 8.01-8.05 (1H, m), 8.27 (1H, d, J= 9.4 Hz)。

参考例化合物2-2:4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

融点 245-246°C(酢酸エチル-ヘキサン)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.7 Hz), 4.56 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.78 (1H, d, J= 1.3, 5.3 Hz), 6.97 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J= 1.6, 7.4 Hz), 8.16 (1H, d, J= 5.3 Hz)。

元素分析値:C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrClFN<sub>5</sub>として

計算値:C, 49.97; H, 2.80; N, 16.19。

実測値:C, 50.19; H, 2.81; N, 16.14。

#### [0129] (参考例3)

3-(2-アミノピリジン-4-イル)-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N, N-ジメチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-アミン

参考例2-2で得た4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(433mg, 1.00mmol)のテトラヒドロフラン溶液に2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(1mL)を加え、50°Cで3時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、標題化合物を白色粉末として得た(290mg, 73%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.26 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.57 (6H, s), 4.48 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.75-6.82 (2H, m), 6.89-6.99 (1H, m), 7.29-7.41 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J= 2.3, 7.6 Hz), 8.09-8.15 (1H, m)。

#### [0130] (参考例4)

参考例3に準じ、2Mジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液の代わりに、モルホリン、ナトリウムメトキシドおよび2Mメチルアミンテトラヒドロフラン溶液をそれぞれ用いて、下記の参考例化合物4-1~4-3を合成した。

参考例化合物4-1:4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-モルホリノイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.27 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.89-3.97 (4H, m), 4.07-4.13 (4H, m), 4.51 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.75-6.81 (2H, m), 6.89-7.00 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J= 1.5, 7.6 Hz), 8.09-8.14 (1H, m)。

参考例4-2:4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メタキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.27 (3H, d, J= 1.9 Hz), 4.16 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.75-6.84 (2H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J= 2.3, 7.2 Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.3 Hz)。

参考例4-3:3-(2-アミノピリジン-4-イル)-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.26 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.57 (3H, s), 4.48 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.75-6.82 (2H, m), 6.89-6.99 (1H, m), 7.29-7.41 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J= 2.3, 7.6 Hz), 8.09-8.15 (1H, m)。

#### [0131] (参考例5)

4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミン

参考例1で得た4-(6-クロロ-2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミン(1.63g, 5.07mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(120mL)懸濁液に10%パラジウムカーボン粉末(50%含水品)(160mg)とトリエチルアミン(1.41mL, 10.1mmol)を室温で加え、0.101MPaの水素雰囲気下で15時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液は減圧濃縮した。残渣に水、酢酸エチル及びテトラヒドロフランを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得た残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後乾燥して、標題化合物を黄色粉末として得た(919mg, 63%)。

融点 250–252°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.24 (2H, br s), 6.59 (1H, dd, J= 1.5, 5.5 Hz), 6.71 (1H, s), 7.30–7.45 (4H, m), 7.65–7.71 (2H, m), 7.98–8.03 (1H, m), 8.22 (1H, dd, J= 1.5, 9.2 Hz), 8.54 (1H, dd, J= 1.5, 4.4 Hz)。

[0132] (参考例6)

参考例5に準じ、4–(6–クロロ–2–フェニルイミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル)ピリジン–2–アミンの代わりに、4–[6–クロロ–2–(3, 4–ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–アミン(参考例化合物2–1)、2–クロロ–6–メチルピリジン–4–カルボン酸メチル、3–(2–アミノピリジン–4–イル)–6–クロロ–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–N, N–ジメチルイミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–8–アミン(参考例化合物3)、4–[6–クロロ–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–8–モルホリノイミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–アミン(参考例化合物4–1)および4–[6–クロロ–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–8–メトキシイミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–アミン(参考例化合物4–2)をそれぞれ用いて、下記の参考例化合物6–1～6–5を合成した。

参考例化合物6–1:4–[2–(3, 4–ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–アミン

融点 201–204°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 6.34 (2H, br s), 6.61 (1H, dd, J= 1.6, 5.5 Hz), 6.76 (1H, s), 7.13 (1H, d, J= 7.9 Hz), 7.27–7.35 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.99 (1H, d, J= 5.5 Hz), 8.20 (1H, dd, J= 1.6, 9.1 Hz), 8.53 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz)。

参考例化合物6–2:2–メチルピリジン–4–カルボン酸メチル  
油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.64 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.64 (1H, dd, J= 0.8, 5.2 Hz), 7.72 (1H, s), 8.65 (1H, d, J= 4.7 Hz)。

参考例化合物6–3:3–(2–アミノピリジン–4–イル)–2–(4–フルオロ–3–メ

チルフェニル)－N, N－ジメチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン－8－アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.27 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.55 (6H, s), 4.63 (2H, s), 5.92 (1H, d, J= 6.1 Hz), 6.80–6.89 (2H, m), 6.91–7.01 (1H, m), 7.34–7.43 (1H, m), 7.56 (1H, d, J= 1.5, 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.05–8.14 (1H, m)。

参考例化合物6-4:4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-モルホリノイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.93–3.99 (4H, m), 4.01–4.07 (4H, m), 4.56 (2H, s), 6.13 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.78–6.84 (2H, m), 6.91–6.99 (1H, m), 7.34–7.41 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J= 1.5, 7.5 Hz), 8.03 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.13 (1H, d, J= 6.0 Hz)。

参考例化合物6-5:4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.27 (3H, d, J= 1.5 Hz), 4.14 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.44 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.80–6.82 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 6.90 – 6.98 (1H, m), 7.34–7.42 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J= 1.5, 7.5 Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.20 (1H, d, J= 5.3 Hz)。

#### [0133] (参考例7)

2-メチルピリジン-4-カルボン酸メチル 1-オキシド

参考例6-2で得た2-メチルピリジン-4-カルボン酸メチル(1. 50g, 9. 92mmol)の酢酸(15mL)溶液に過酸化尿素(3. 73g, 39. 7mmol)を室温で加え、窒素雰囲気下70°Cで15時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、氷(15g)に加え、次いで8N水酸化ナトリウム水溶液を中性になるまで加えた。混合物に酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウムを加え、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して、標題化合物を白色粉末として得た(1. 12g, 68%)。

融点 138–139°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.54 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.74 (1H, dd, J= 2.4, 6.8 Hz), 7.89 (1H, d, J= 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J= 6.8 Hz)。

#### [0134] (参考例8)

参考例7に準じ、2-メチルピリジン-4-カルボン酸メチルの代わりに、キノリン-3-カルボン酸エチル、キノリン-6-カルボン酸メチルおよびイソキノリン-3-カルボン酸メチルをそれぞれ用いて、以下の参考例化合物8-1~8-3を合成した。

参考例化合物8-1:キノリン-3-カルボン酸エチル 1-オキシド

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.45 (3H, t,  $J= 7.1$  Hz), 4.47 (2H, q,  $J= 7.1$  Hz), 7.69-7.77 (1H, m), 7.85-7.93 (1H, m), 8.01 (1H, dd,  $J= 1.2, 8.3$  Hz), 8.42 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J= 8.3$  Hz), 9.08 (1H, d,  $J= 1.2$  Hz)。

参考例化合物8-2:キノリン-6-カルボン酸メチル 1-オキシド

融点 121-124°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 3.95 (3H, s), 7.58 (1H, dd,  $J= 5.9, 8.5$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J= 8.5$  Hz), 8.25 (1H, dd,  $J= 1.8, 9.1$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J= 9.1$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J= 5.9$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J= 1.8$  Hz)。

参考例化合物8-3:イソキノリン-3-カルボン酸 2-オキシド

融点 220-221°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 7.92-8.01 (2H, m), 8.22 (1H, dd,  $J= 3.4, 6.1$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J= 3.4, 6.1$  Hz), 9.04 (1H, s), 9.62 (1H, s)。

[0135] (参考例9)

2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド

参考例7で得た2-メチルピリジン-4-カルボン酸メチル 1-オキシド(500mg, 2. 99mmol)と1N水酸化ナトリウム水溶液(2. 99mL, 2. 99mmol)のメタノール(3mL)-テトラヒドロフラン(3mL)混合溶液を室温で15時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に室温で水(3mL)及び1N塩酸(2. 99mL, 2. 99mmol)を加えた。生じた結晶を濾取し、水で洗浄後乾燥して、標題化合物を白色粉末として得た(360mg, 79%)。

融点 262-265°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.38 (3H, s), 7.70 (1H, dd,  $J= 2.5, 6.7$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J= 2.5$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J= 6.7$  Hz), 13.48 (1H, br s)。

[0136] (参考例10)

参考例9に準じ、2-メチルピリジン-4-カルボン酸メチル 1-オキシドの代わりに、2-メチルピリジン-4-カルボン酸メチル(参考例化合物6-2)、キノリン-3-カルボン酸エチル 1-オキシド(参考例化合物8-1)およびキノリン-6-カルボン酸メチル 1-オキシド(参考例化合物8-2)をそれぞれ用いて、以下の参考例10-1～10-3を合成した。

参考例化合物10-1:2-メチルピリジン-4-カルボン酸

融点 266-267°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  δ : 2.55 (3H, s), 7.61 (1H, dd, J= 0.9, 5.0 Hz), 7.69 (1H, s), 8.63 (1H, d, J= 5.0 Hz), 13.59 (1H, br s)。

参考例化合物10-2:キノリン-3-カルボン酸 1-オキシド

融点 279-281°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  δ : 7.80-7.87 (1H, m), 7.92-8.00 (1H, m), 8.31 (1H, dd, J= 1.2, 8.4 Hz), 8.52-8.59 (2H, m), 8.78 (1H, d, J= 1.2 Hz), 13.85 (1H, br s)。

参考例化合物10-3:キノリン-6-カルボン酸 1-オキシド

融点 290-292°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  δ : 7.56 (1H, dd, J= 6.1, 8.2 Hz), 8.14 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.24 (1H, d, J= 9.1 Hz), 8.61 (1H, d, J= 9.1 Hz), 8.69 (1H, d, J= 6.1 Hz), 8.75 (1H, s), 13.51 (1H, br s)。

[0137] (参考例11)

4-シアノブタン酸エチル

4-ブロモ酪酸エチル(4.3mL, 30mmol)とシアノ化ナトリウム(1.6g, 33mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(200mL)を室温で12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物を油状物として得た(4.23g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 1.27 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.86-2.07 (2H, m), 2.38-2.56 (4H, m), 4.16 (2H, q, J= 7.2 Hz)。

[0138] (参考例12)

#### 4-シアノブタン酸

参考例11で得た4-シアノブタン酸エチル(4.23g, 29.8mmol)のテトラヒドロフラン(90mL)-メタノール(45mL)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を1N塩酸により中和後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を油状物として得た(1.69g, 50%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.99 (2H, t, J= 7.0 Hz), 2.38-2.60 (4H, m)。

[0139] (参考例13)

#### 4-アミノブタンニトリル塩酸塩

参考例12で得た4-シアノブタン酸(1.13g, 10mmol)とトリエチルアミン(1.67mL, 12mmol)のtert-ブタノール溶液(50mL)にアジドリン酸ジフェニル(2.59mL, 12mmol)を加え70°Cで14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸エチル溶液(5mL)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10mL)を加え、室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(720mg, 60%)。

融点 117-120°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.78-2.01 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.2 Hz), 2.75-2.93 (2H, m)。

[0140] (参考例14)

(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)カルバミド酸 tert-ブチル  
3-アミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノール(1.03g, 10mmol)のアセトニトリル溶液(50mL)に二炭酸ジ-tert-ブチル(2.18g, 10mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物を白色粉末として得た

(1.83g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.85 (6H, s), 1.42 (9H, s), 2.95 (2H, d,  $J= 6.9$  Hz), 3.19 (2H, d,  $J= 7.4$  Hz), 4.88 (1H, s)。

[0141] (参考例15)

[2-(ピリジン-3-イル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチル

参考例14に準じ、3-アミノ-2, 2-ジメチル-1-プロパノールの代わりに、2-(ピリジン-3-イル)エタンアミンを用いて合成した。

融点 57-59°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.43 (9H, s), 2.81 (2H, t,  $J= 6.8$  Hz), 3.35-3.41 (2H, m), 7.23 (1H, dd,  $J= 5.1, 7.4$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J= 6.4$  Hz), 8.45 (2H, s)。

[0142] (参考例16)

メタンスルホン酸 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルプロピル

参考例14で得た(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)カルバミド酸 tert-ブチル(1.82g, 8.95mmol)とトリエチルアミン(1.5mL, 10.7mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)にメタンスルホニルクロリド(0.83mL, 10.7mmol)を0°Cで加え、1時間攪拌した。混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物を白色粉末として得た(2.52g, quant)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.97 (6H, s), 1.44 (9H, s), 3.04 (3H, s), 3.07 (2H, d,  $J= 7.2$  Hz), 3.94 (2H, s)。

[0143] (参考例17)

(3-シアノ-2, 2-ジメチルプロピル)カルバミド酸 tert-ブチル

参考例16で得たメタンスルホン酸 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルプロピル(2.61g, 8.95mmol)とシアノ化ナトリウム(490mg, 10mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(40mL)を80°Cで16時間攪拌後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウ

ムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物を白色粉末として得た(950mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.07 (6H, d,  $J= 1.2$  Hz), 1.45 (9H, s), 2.27 (2H, s), 3.06 (2H, d d,  $J= 1.2, 7.0$  Hz)。

[0144] (参考例18)

[2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチル  
参考例15で得た[2-(ピリジン-3-イル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチル(4.29g, 19.3mmol)の酢酸エチル溶液(50mL)に3-クロロ過安息香酸(4.37g, 25.3mmol)を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色粉末として得た(4.23g, 92%)。

融点 57-59°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.40 (9H, s), 2.76 (2H, t,  $J= 7.0$  Hz), 3.35-3.43 (2H, m), 4.97 (1H, s), 7.07-7.25 (2H, m), 8.04-8.13 (2H, m)。

[0145] (参考例19)

4-アミノ-3,3-ジメチルブantanニトリル塩酸塩

参考例17で得た(3-シアノ-2,2-ジメチルプロピル)カルバミド酸 tert-ブチル(950mg, 4.8mmol)の酢酸エチル溶液(5mL)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10mL)を加え、室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(266mg, 40%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 1.07 (6H, s), 2.71 (2H, s), 2.75 (1H, s)。

[0146] (参考例20)

参考例19に準じ、(3-シアノ-2,2-ジメチルプロピル)カルバミド酸 tert-ブチルの代わりに、文献記載(Tetrahedron 1995, 51, 12335)の方法に従って合成した[1-(シアノメチル)-2-メチルプロピル]カルバミド酸 tert-ブチルおよび[2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチル(参考例化合物18)をそれぞれ用いて以下の参考例化合物20-1および20-2を合成した。

参考例化合物20-1:3-アミノ-4-メチルペンタンニトリル塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.97 (6H, dd, J= 2.3, 6.8 Hz), 1.98 (1H, td, J= 6.8, 13.4 Hz), 3.00 (2H, dd, J= 2.3, 5.9 Hz), 3.27 (1H, q, J= 5.9 Hz), 8.53 (2 H, s)。

参考例化合物20-2:2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エタンアミン塩酸塩  
融点 222-230°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.95-3.29 (4H, m), 7.72-7.89 (1H, m), 7.99 (1H, d, J= 8.3 Hz), 8.68 (1H, d, J= 6.4 Hz), 8.79 (1H, s)。

[0147] (参考例21)

4-シアノベンゾイルクロリド

4-シアノ安息香酸(1. 15g, 7. 83mmol)の塩化チオニル(11. 4mL, 157mmol)懸濁液にN, N-ジメチルホルムアミド(0. 036mL, 0. 470mmol)を室温で加え、50°Cで2時間攪拌した。得た黄色溶液を減圧濃縮し、残渣にトルエンを加え減圧濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。

[0148] (参考例22)

参考例21に準じ、4-シアノ安息香酸の代わりに、キノリン-5-カルボン酸、2-メチルキノリン-6-カルボン酸、2-メチルピリジン-4-カルボン酸(参考例化合物10-1)および2-エトキシピリジン-3-カルボン酸をそれぞれ用いて、以下の参考例化合物22-1~22-4を合成した。

参考例化合物22-1:キノリン-5-カルボニルクロリド

精製することなく、次の反応に用いた。

参考例化合物22-2:2-メチルキノリン-6-カルボニルクロリド

精製することなく、次の反応に用いた。

参考例化合物22-3:2-メチルピリジン-4-カルボニルクロリド

精製することなく、次の反応に用いた。

参考例化合物22-4:2-エトキシピリジン-3-カルボニルクロリド

精製することなく、次の反応に用いた。

[0149] (参考例23)

国際公開第2006/070943号パンフレット等に記載の方法に準じて、以下の参考例化合物23-1~23-5を合成した。

参考例化合物23-1:4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

参考例化合物23-2:4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

参考例化合物23-3:4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

参考例化合物23-4:4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

参考例化合物23-5:4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}カルバミド酸 2, 2, 2-トリクロロエチル  
[0150] (参考例24)

3-クロロ-4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

3-クロロ-4-フルオロ安息香酸クロリド(25. 0g, 129. 5mmol)のジエチルエーテル(40mL)溶液にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン(13. 3g, 136. 1mmol)と2N水酸化ナトリウム水溶液(136mL, 272. 0mmol)のジエチルエーテル(80mL)溶液を0°Cで滴下した。混合物を室温で15時間攪拌後、有機層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して標題化合物を淡黄色油状物として得た(27. 6g, 98%)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.37 (3H, s), 3.55 (3H, s), 7.17 (1H, t, J= 8.7 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J= 2.2, 7.1 Hz)。

[0151] (参考例25)

{4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピリジン-2-イル}カルバミド酸 tert-ブチル

窒素雰囲気下、(4-メチルピリジン-2-イル)カルバミド酸 tert-ブチル(1. 91 g, 9. 19mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、-78°Cで1. 6Mブチルリチウムヘキサン溶液(12. 1mL)を10分かけて滴下した。混合物を0°Cに昇温し、30分間攪拌した。この反応混合物を-78°Cに冷却し、参考例24で得た3-クロロ-4-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(2. 00g, 9. 19mmol)のテトラヒドロ

フラン(2mL)溶液を10分かけて滴下した。反応混合物を室温に昇温し、1時間攪拌した。飽和重曹水を加え有機層を分離後、水層を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥して標題化合物を白色粉末として得た(2. 67g, 80%)。

融点 141–143°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.53 (9H, s), 4.24 (2H, s), 6.84 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.1$  Hz), 7.20–7.28 (1H, m), 7.82–7.93 (3H, m), 8.07 (1H, dd,  $J= 2.3, 7.2$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J= 5.1$  Hz)。

[0152] (参考例26)

2-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-ブロモ-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エタノン 臭化水素酸塩

臭素(0. 367mL, 7. 16mmol)を参考例25で得た{4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピリジン-2-イル}カルバミド酸 tert-ブチル(2. 61g, 7. 16mmol)の酢酸(15mL)溶液に室温で滴下し、70°Cに昇温して3時間攪拌した。室温に戻し、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して標題化合物を白色粉末として得た(2. 66g, 88%)。

融点 231–233°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 6.96 (1H, dd,  $J= 1.6, 6.6$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J= 1.1$  Hz), 7.68 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J= 6.6$  Hz), 8.00–8.17 (3H, m), 8.36 (1H, dd,  $J= 2.3, 7.0$  Hz)。

[0153] (参考例27)

参考例1に準じ、2-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-ブロモ-1-フェニルエタノン 臭化水素酸塩の代わりに、参考例26で得た2-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-ブロモ-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エタノン 臭化水素酸塩を用いて、以下の参考例化合物27を合成した。

参考例化合物27:4-[6-クロロ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

融点 237–239°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.19 (2H, s), 6.54–6.63 (2H, m), 7.42–7.52 (2H, m), 7.54–7.63 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J= 2.2, 7.3 Hz), 8.07 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.31 (1H, d, J= 9.4 Hz)。

[0154] (参考例28)

4-[6-クロロ-8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

水素化ナトリウム(500mg, 12mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液(60mL)に(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(1. 3mL, 10mmol)を加え0°Cで30分間攪拌した。反応液に参考例2-2で得た4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(3. 0g, 6. 9mmol)を加え70°Cで1時間攪拌後、混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(2. 4g, 72%)。

MS (ESI+): 484 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.27 (3H, d, J= 1.9 Hz), 4.02 (1H, d, J= 5.1, 8.9 Hz), 4.24 (1H, dd, J= 6.4, 8.7 Hz), 4.33–4.48 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.61–4.71 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.74–6.80 (2H, m), 6.91–6.98 (1H, m), 7.34 (1H, dd, J= 2.1, 5.2, 7.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J= 1.5, 7.6 Hz), 8.14 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz)

◦

[0155] (参考例29)

参考例5に準じ、4-(6-クロロ-2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[6-クロロ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物27)および4-[6-クロロ-8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物28)を用いて同様の操作により得られる。

ル)メトキシ]−2−(4−フルオロ−3−メチルフェニル)イミダゾ[1, 2−b]ピリダジン−3−イル]ピリジン−2−アミン(参考例化合物28)をそれぞれ用いて、下記の参考例29−1および29−2を合成した。

参考例化合物29−1:4−[2−(3−クロロ−4−フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2−b]ピリダジン−3−イル]ピリジン−2−アミン

融点 201−203°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.59 (2H, br s), 6.68 (1H, dd, J= 1.5, 5.7 Hz), 6.81 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J= 4.5, 9.3 Hz), 7.48 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.57−7.64 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J= 1.9, 7.2 Hz), 8.03 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.26 (1H, dd, J= 1.9, 9.3 Hz), 8.59 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz)。

参考例化合物29−2:4−[8−[(2, 2−ジメチル−1, 3−ジオキソラン−4−イル)メトキシ]−2−(4−フルオロ−3−メチルフェニル)イミダゾ[1, 2−b]ピリダジン−3−イル]ピリジン−2−アミン

MS (ESI+): 450 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41 (3H, s), 1.48 (3H, s), 2.28 (3H, d, J= 1.5 Hz), 4.04 (1H, d, J= 5.3, 8.7 Hz), 4.24 (1H, dd, J= 6.4, 8.7 Hz), 4.30−4.46 (2H, m), 4.50 (2H, s), 4.67 (1H, m), 6.52 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.79 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 6.94 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.32−7.41 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J= 1.5, 7.6 Hz), 8.15 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.19 (1H, d, J= 5.7 Hz)。

[0156] (参考例30)

4−[6−クロロ−2−(4−フルオロ−3−メチルフェニル)−8−メトキシイミダゾ[1, 2−b]ピリダジン−3−イル]ピリジン−2−アミン

参考例2−2で得た4−[8−ブロモ−6−クロロ−2−(4−フルオロ−3−メチルフェニル)イミダゾ[1, 2−b]ピリダジン−3−イル]ピリジン−2−アミン(2. 0g, 5. 2m mol)のメタノール(20mL)溶液に28%ナトリウムメキシド−メタノール溶液(1. 2mL, 6. 3mmol)を室温で加え、加熱還流下24時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘ

キサン=1:9~1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(1.35g, 60%)。

MS (ESI+): 433(M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.27 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 4.16 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.81 (1H, d,  $J= 5.7$  Hz), 6.94 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.34 (1H, dt,  $J= 2.7, 5.6$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J= 1.5, 7.5$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J= 4.5$  Hz)。

[0157] (参考例31)

4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6,8-ジメキシミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(0.24mL, 1.25mmol)を参考例30で得た4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メキシミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(200mg, 0.52mmol)のメタノール溶液(2mL)に室温で加え、加熱還流下8時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水と酢酸エチルを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡黄色粉末として得た(105mg, 52%)。

融点 210-211 °C

MS (ESI+): 380 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$ : 2.27 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.88-6.98 (2H, m), 7.35 (1H, m), 7.64 (1H, d,  $J= 6.4$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz)。

[0158] (参考例32)

4-[8-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

水素化ナトリウム(240mg, 6.0mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液(30mL)に2-(N,N-ジメチルアミノ)エタノール(0.48mL, 4.8mmol)を加え0°Cで30分間攪拌した。反応液に参考例2-2で得た4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(

1. 73g, 4mmol)を加え室温で3時間攪拌後、混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解後、トリエチルアミン(0.73mL, 5.44mmol)と10%パラジウムカーボン粉末(50%含水品)(120mg)を室温で加え、0.101MPaの水素雰囲気下で12時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(480mg, 30%)。

MS (ESI+): 407 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 2.27 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.38 (6H, s), 2.93 (2H, t, J= 6.2 Hz), 4.45 (2H, t, J= 6.4 Hz), 4.50 (2H, s), 6.46 (1H, d, J= 5.3 Hz), 6.77–6.80 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 6.95 (1H, d, J= 8.3, 9.4 Hz), 7.34–7.41 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J= 1.5, 7.5 Hz), 8.12–8.21 (2H, m)。

[0159] (参考例33)

参考例7に準じ、2-メチルピリジン-4-カルボン酸メチルの代わりに、6-メチルピリジン-3-カルボン酸メチルを用いて、以下の参考例化合物33を合成した。

参考例化合物33:6-メチルピリジン-3-カルボン酸メチル 1-オキシド

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  δ : 2.42 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.61–7.66 (1H, m), 7.68–7.74 (1H, m), 8.58 (1H, d, J= 1.1 Hz)。

[0160] (参考例34)

参考例9に準じ、2-メチルピリジン-4-カルボン酸メチル 1-オキシドの代わりに、6-メチルピリジン-3-カルボン酸メチル 1-オキシド(参考例化合物33)を用いて、以下の参考例化合物34を合成した。

参考例化合物34:6-メチルピリジン-3-カルボン酸 1-オキシド

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  δ : 2.41 (3H, s), 7.56–7.64 (1H, m), 7.67–7.72 (1H, m), 8.54 (1H, d, J= 1.5 Hz), 13.75 (1H, br s)。

[0161] (参考例35)

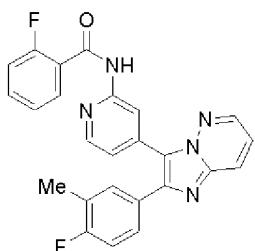
国際公開第2006/070943号パンフレット等に記載の方法に準じて、以下の参考例化合物35を合成した。

参考例化合物35:4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン

[0162] (実施例1)

2-フルオロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

[0163] [化19]



[0164] 参考例23-1で得た4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(500mg, 1. 57mmol)とピリジン(0. 633mL, 7. 83mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド(5mL)溶液に2-フルオロベンズイルクロリド(497mg, 3. 13mmol)を室温で加え、5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル及びテトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン(20mL)と2Nアンモニアーエタノール溶液(10mL)を室温で加え、3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1~1:0)で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(484. 7mg, 70%)。

融点 207-208°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.5 Hz), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J= 4.5, 9.2 Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.32 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.49-7.61 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J= 1.7, 7.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.10-8.17 (1H, m), 8.36-8.43 (2H, m), 8.85 (1H, s), 9.17 (1H, d, J= 13.6 Hz)。

元素分析値:C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>Oとして

計算値: C, 68.02; H, 3.88; N, 15.87。

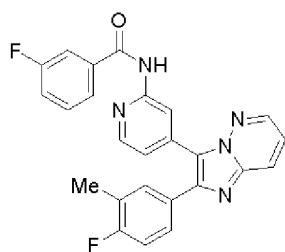
実測値: C, 67.88; H, 3.74; N, 15.83。

[0165] (実施例2)

実施例1に準じ、2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに、3-フルオロベンゾイルクロリド、2-クロロベンゾイルクロリド、3-クロロベンゾイルクロリド、2-ブロモベンゾイルクロリド、3-シアノベンゾイルクロリド、3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、3-メキシベンゾイルクロリド、3-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド、キノリン-2-カルボニルクロリド、4-クロロ-4-オキソブタン酸メチル、5-クロロ-5-オキソペントン酸エチル、2-メチルペントノイルクロリド、2-クロロ-6-メキシピリジン-4-カルボニルクロリド、5-ブロモピリジン-3-カルボニルクロリド、チオフェン-2-カルボニルクロリド、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルクロリド、フラン-2-カルボニルクロリド、イソオキサゾール-5-カルボニルクロリド、シクロペントンカルボニルクロリド、4-シアノベンゾイルクロリド(参考例化合物21)、キノリン-5-カルボニルクロリド(参考例化合物22-1)、2-メチルキノリン-6-カルボニルクロリド(参考例化合物22-2)、2-エトキシピリジン-3-カルボニルクロリド(参考例化合物22-4)およびキノリン-4-カルボニルクロリドをそれぞれ用いて以下の実施例化合物2-1~2-24を合成した。

[0166] 実施例化合物2-1: 3-フルオロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

[0167] [化20]



[0168] 融点 206-207°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.5 Hz), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 4.4, 9.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J= 1.6, 5.1 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m)

), 7.44–7.54 (1H, m), 7.59–7.74 (3H, m), 8.04 (1H, dd,  $J= 1.5, 9.2$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J= 5.1$  Hz), 8.41 (1H, dd,  $J= 1.6, 4.4$  Hz), 8.68 (1H, br s), 8.84 (1H, s)。

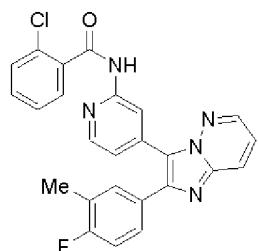
元素分析値: $C_{25}H_{17}FN_5O$ として

計算値:C, 68.02; H, 3.88; N, 15.87。

実測値:C, 67.87; H, 3.74; N, 15.83。

[0169] 実施例化合物2-2:2-クロロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

[0170] [化21]



[0171] 融点 272–273°C

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.30 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 6.94–7.03 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J= 4.5, 9.2$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J= 1.7, 5.3$  Hz), 7.32–7.52 (4H, m), 7.64 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.4$  Hz), 7.75–7.81 (1H, m), 8.04 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.2$  Hz), 8.28–8.33 (1H, m), 8.41 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, s)。

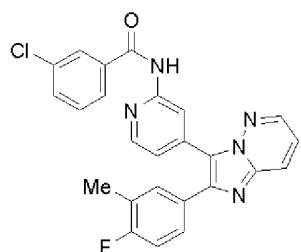
元素分析値: $C_{25}H_{17}ClFN_5O$ として

計算値:C, 65.58; H, 3.74; N, 15.29。

実測値:C, 65.29; H, 3.72; N, 15.21。

[0172] 実施例化合物2-3:3-クロロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

[0173] [化22]



[0174] 融点 272–273°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.9 Hz), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 4.4, 9.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J= 1.7, 5.3 Hz), 7.33–7.49 (2H, m), 7.52–7.59 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J= 1.7, 7.4 Hz), 7.77–7.83 (1H, m), 7.94 (1H, t, J= 1.7 Hz), 8.04 (1H, dd, J= 1.7, 9.3 Hz), 8.35 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 1.7, 4.4 Hz), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

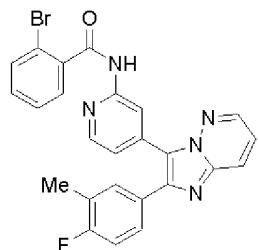
元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>5</sub>Oとして

計算値: C, 65.58; H, 3.74; N, 15.29。

実測値: C, 65.4; H, 3.65; N, 15.26。

[0175] 実施例化合物2-4:2-ブロモ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

[0176] [化23]



[0177] 融点 265–266°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, s), 6.99 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 4.3, 9.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J= 1.3, 5.0 Hz), 7.30–7.46 (3H, m), 7.59–7.71 (3H, m), 8.00–8.07 (1H, m), 8.26 (1H, d, J= 5.0 Hz) 8.41 (1H, dd, J= 1.7, 4.3 Hz), 8.71 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

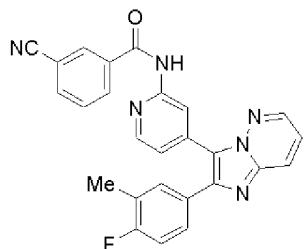
元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>BrFN<sub>5</sub>Oとして

計算値: C, 59.77; H, 3.41; N, 13.94。

実測値: C, 59.62; H, 3.45; N, 13.77。

[0178] 実施例化合物2-5:3-シアノ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

[0179] [化24]



[0180] 融点 242–243°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.9 Hz), 6.98 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J= 4.4, 9.3 Hz), 7.23–7.27 (1H, m), 7.34–7.42 (1H, m), 7.61–7.69 (2H, m), 7.83–7.89 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J= 1.7, 9.3 Hz), 8.11–8.18 (1H, m), 8.25 (1H, t, J= 1.5 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 1.7, 4.4 Hz), 8.74 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

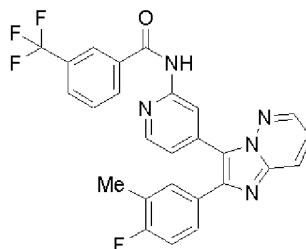
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>Oとして

計算値: C, 69.63; H, 3.82; N, 18.74。

実測値: C, 69.65; H, 3.83; N, 18.78。

[0181] 実施例化合物2-6:N-4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0182] [化25]



[0183] 融点 228–229°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.9 Hz), 6.94–7.02 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J= 4.5, 9.2 Hz), 7.22–7.28 (1H, m), 7.35–7.43 (1H, m), 7.61–7.71 (2H, m), 7.85 (1H, d,

$J = 8.0$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J = 1.6, 9.2$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz), 8.41 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.5$  Hz), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

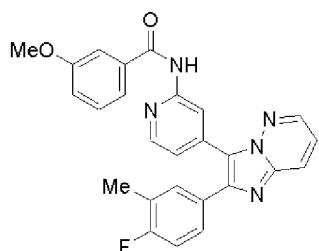
元素分析値: $C_{26}H_{17}FN_5O$ として

計算値:C, 63.54; H, 3.49; N, 14.25。

実測値:C, 63.42; H, 3.50; N, 14.23。

[0184] 実施例化合物2-7:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-メトキシベンズアミド

[0185] [化26]



[0186] 融点 172-173°C

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, d,  $J = 1.5$  Hz), 3.88 (3H, s), 6.98 (1H, t,  $J = 8.9$  Hz), 7.08-7.22 (3H, m), 7.35-7.52 (4H, m), 7.64 (1H, dd,  $J = 1.7, 7.6$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J = 1.7, 9.3$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz), 8.41 (1H, dd,  $J = 1.7, 4.4$  Hz), 8.72 (1H, br s), 8.88 (1H, s)。

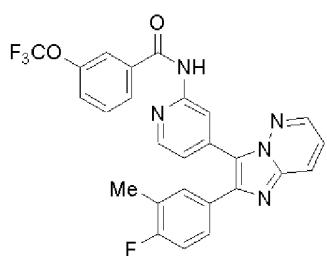
元素分析値: $C_{26}H_{20}FN_5O_2$ として

計算値:C, 68.86; H, 4.45; N, 15.44。

実測値:C, 68.74; H, 4.23; N, 15.50。

[0187] 実施例化合物2-8:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

[0188] [化27]



[0189] 融点 180–182°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.7 Hz), 6.94–7.02 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J= 4.5, 9.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J= 1.6, 5.3 Hz), 7.34–7.47 (2H, m), 7.56 (1H, t, J= 8.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J= 1.5, 7.3 Hz), 7.79–7.88 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J= 1.6, 9.2 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 1.6, 4.5 Hz), 8.69 (1H, s), 8.84–8.86 (1H, m)。

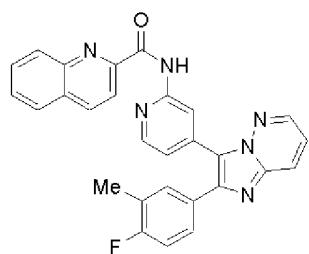
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 61.54; H, 3.38; N, 13.80。

実測値: C, 61.34; H, 3.31; N, 13.78。

[0190] 実施例化合物2-9:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-2-カルボキサミド

[0191] [化28]



[0192] 融点 239–240°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.1 Hz), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 4.4, 9.1 Hz), 7.22–7.27 (1H, m), 7.38–7.46 (1H, m), 7.68 (2H, t, J= 8.0 Hz), 7.83 (1H, t, J= 7.4 Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J= 1.4, 9.1 Hz), 8.24 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.37 (2H, s), 8.42 (1H, dd, J= 1.4, 4.4 Hz), 8.47 (1H, d, J= 5.3 Hz)

), 8.95 (1H, s), 10.90 (1H, br s)。

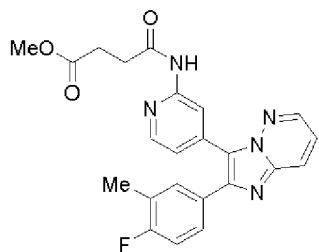
元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O・0.7H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 69.04; H, 4.22; N, 17.25。

実測値: C, 68.95; H, 4.19; N, 17.35。

[0193] 実施例化合物2-10:4-( {4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸メチル

[0194] [化29]



[0195] 融点 188-191°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.72-2.78 (4H, m), 3.71 (3H, s), 6.96 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.09-7.19 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J= 1.9, 7.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J= 1.9, 9.1 Hz), 8.26 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.37 (1H, dd, J= 1.9, 4.4 Hz), 8.62 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

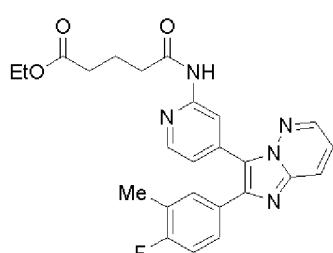
計算値: C, 63.73; H, 4.65; N, 16.16。

実測値: C, 63.68; H, 4.57; N, 16.20。

[0196] 実施例化合物2-11:5-( {4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-5-オキソペンタン酸エチル

ル

[0197] [化30]



[0198] 融点 149–150°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.99–2.12 (2H, m), 2.28 (3H, d,  $J=1.7$  Hz), 2.43 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.50 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.15 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.92 –7.01 (1H, m), 7.10–7.17 (2H, m), 7.31–7.40 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=1.7, 7.2$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J=1.7, 9.0$  Hz), 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, dd,  $J=0.8, 5.3$  Hz), 8.39 (1H, dd,  $J=1.7, 4.5$  Hz), 8.67 (1H, s)。

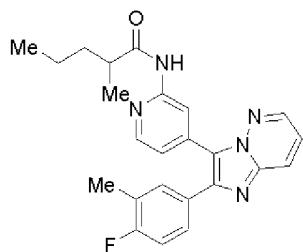
元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>Oとして

計算値: C, 65.07; H, 5.24; N, 15.18。

実測値: C, 65.14; H, 5.24; N, 15.25。

[0199] 実施例化合物2–12:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–2–メチルペニタノアミド

[0200] [化31]



[0201] 融点 182–183°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.89–0.97 (3H, m), 1.25 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.32–1.84 (4H, m), 2.28 (3H, d,  $J=1.9$  Hz), 2.34–2.50 (1H, m), 6.91–7.00 (1H, m), 7.09–7.17 (2H, m), 7.31–7.40 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=1.5, 7.5$  Hz), 8.02 (2H, dd,  $J=1.7, 9.2$  Hz), 8.29 (1H, dd,  $J=0.8, 5.3$  Hz), 8.40 (1H, dd,  $J=1.6, 4.4$  Hz), 8.72 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>Oとして

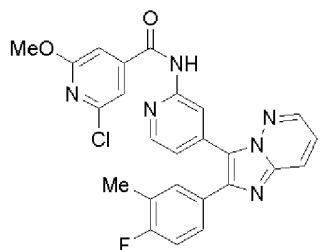
計算値: C, 69.05; H, 5.79; N, 16.78。

実測値: C, 69.09; H, 5.75; N, 16.89。

[0202] 実施例化合物2–13:2–クロロ–N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル

)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メトキシピリジン-4-カルボキサミド

[0203] [化32]



[0204] 融点 252–254°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.5 Hz), 4.01 (3H, s), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.11 (1H, d, J= 1.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J= 4.5, 9.2 Hz), 7.32–7.42 (2H, m), 7.58–7.65 (1H, m), 8.05 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.35 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 1.7, 4.5 Hz), 8.60–8.67 (1H, m), 8.80 (1H, s)。

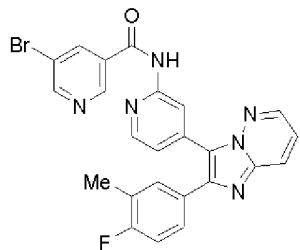
元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 61.42; H, 3.71; N, 17.19。

実測値: C, 61.37; H, 3.62; N, 17.22。

[0205] 実施例化合物2-14:5-ブロモ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド

[0206] [化33]



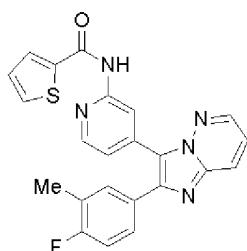
[0207] 融点 240–241°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, d, J= 1.5 Hz), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.17 (1H, dd,

$J = 4.4, 9.1 \text{ Hz}$ ), 7.23–7.31 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ ), 7.58–7.67 (1H, m), 8.01–8.08 (1H, m), 8.33–8.45 (3H, m), 8.64 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.87 (1H, d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ )。

[0208] 実施例化合物2-15:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}チオフェン-2-カルボキサミド

[0209] [化34]



[0210] 融点 202–203°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.29 (3H, s), 6.97 (1H, t,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ), 7.10–7.21 (3H, m), 7.32–7.43 (1H, m), 7.56–7.66 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, br s), 8.80 (1H, s)。

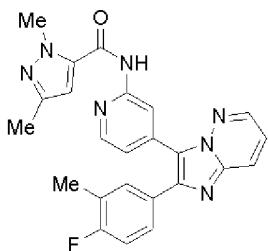
元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>FNOSとして

計算値: C, 64.32; H, 3.76; N, 16.31。

実測値: C, 63.96; H, 3.68; N, 16.25。

[0211] 実施例化合物2-16:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

[0212] [化35]



[0213] 融点 226–227°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.29 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 2.31 (3H, s), 4.13 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.98 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J= 4.5, 9.1$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J= 1.7, 5.3$  Hz), 7.34–7.41 (1H, m), 7.63 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.4$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.1$  Hz), 8.32–8.36 (1H, m), 8.40 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.71 (1H, s)。

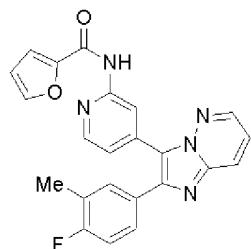
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>Oとして

計算値: C, 65.30; H, 4.57; N, 22.21。

実測値: C, 65.27; H, 4.51; N, 22.22。

[0214] 実施例化合物2–17:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}フラン–2–カルボキサミド

[0215] [化36]



[0216] 融点 175–176°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.29 (3H, d,  $J= 1.7$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J= 1.8, 3.5$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.11–7.21 (2H, m), 7.24–7.29 (1H, m), 7.34–7.41 (1H, m), 7.56 (1H, dd,  $J= 0.7, 1.7$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.5$  Hz), 8.03 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.2$  Hz), 8.33–8.42 (2H, m), 8.80 (1H, s), 8.85 (1H, s)。

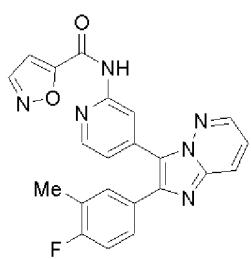
元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 66.82; H, 3.90; N, 16.94。

実測値: C, 66.68; H, 3.84; N, 16.92。

[0217] 実施例化合物2–18:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}イソオキサゾール–5–カルボキサミド

[0218] [化37]



[0219] 融点 208–209°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.29 (3H, d,  $J= 1.5$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J= 1.9$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J= 4.4, 9.3$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J= 1.3, 5.1$  Hz), 7.34–7.41 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.8$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.3$  Hz), 8.37–8.43 (3H, m), 8.75 (1H, s), 9.01 (1H, br s)。

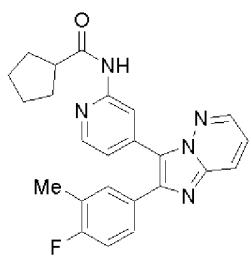
元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 63.76; H, 3.65; N, 20.28。

実測値: C, 63.46; H, 3.60; N, 20.16。

[0220] 実施例化合物2-19:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロヘプタンカルボキサミド

[0221] [化38]



[0222] 融点 215–216°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.58–1.85 (4H, m), 1.85–2.07 (4H, m), 2.28 (3H, d,  $J= 1.7$  Hz), 2.69–2.83 (1H, m), 6.91–7.00 (1H, m), 7.08–7.17 (2H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.4$  Hz), 8.02 (2H, dd,  $J= 1.7, 9.2$  Hz), 8.29 (1H, dd,  $J= 0.8, 5.3$  Hz), 8.39 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 8.71 (1H, s)。

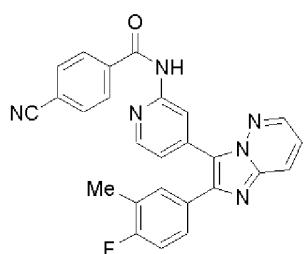
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>Oとして

計算値:C, 69.38; H, 5.34; N, 16.86。

実測値:C, 69.35; H, 5.3; N, 16.97。

[0223] 実施例化合物2-20:4-シアノ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

[0224] [化39]



[0225] 融点 226-227°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.9 Hz), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J= 4.4, 9.3 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J= 1.9, 7.2 Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 8.00-8.07 (3H, m), 8.34 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 1.7, 4.4 Hz), 8.75 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

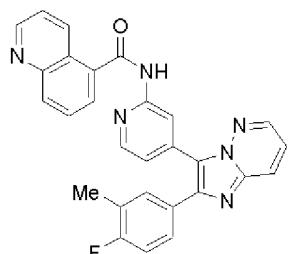
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>Oとして

計算値:C, 69.63; H, 3.82; N, 18.74。

実測値:C, 69.53; H, 3.86; N, 18.74。

[0226] 実施例化合物2-21:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-5-カルボキサミド

[0227] [化40]



[0228] 融点 248-249°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.31 (3H, d, J= 1.9 Hz), 7.01 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.17 (1H, dd, J= 4.2, 9.1 Hz), 7.22–7.29 (1H, m), 7.36–7.46 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J= 4.2, 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J= 2.1, 7.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J= 7.2, 8.7 Hz), 7.93 (1H, dd, J= 1.1, 7.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.25–8.34 (2H, m), 8.43 (1H, dd, J= 1.7, 4.2 Hz), 8.70 (1H, s), 8.81–8.88 (1H, m), 8.91 (1H, s), 8.99 (1H, dd, J= 1.7, 4.2 Hz)。

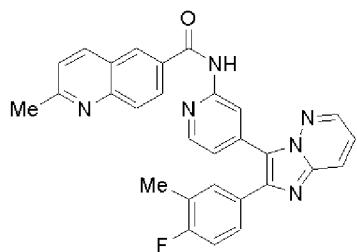
元素分析値:C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O•0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 70.08; H, 4.12; N, 17.51。

実測値:C, 70.06; H, 4.17; N, 17.33。

[0229] 実施例化合物2-22:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルキノリン-6-カルボキサミド

[0230] [化41]



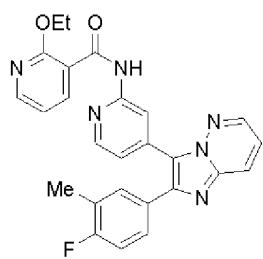
[0231] 融点 239–240°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.80 (3H, s), 6.99 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 4.5, 9.1 Hz), 7.20–7.28 (1H, m), 7.35–7.44 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J= 1.9, 7.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J= 1.7, 9.3 Hz), 8.10–8.22 (3H, m), 8.33–8.44 (3H, m), 8.85 (1H, s), 8.90 (1H, s)。元素分析値:C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O•0.2H<sub>2</sub>Oとして  
計算値:C, 70.78; H, 4.38; N, 17.08。

実測値:C, 70.95; H, 4.41; N, 17.11。

[0232] 実施例化合物2-23:2-エトキシ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミドアミド

[0233] [化42]



[0234] 融点 204–205°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.62 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.28 (3H, s), 4.70 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.04–7.20 (3H, m), 7.34–7.43 (1H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=2.1$ , 7.4 Hz), 8.03 (1H, dd,  $J=1.3$ , 8.9 Hz), 8.32 (1H, dd,  $J=1.9$ , 4.9 Hz), 8.39 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.55 (1H, dd,  $J=2.3$ , 7.6 Hz), 8.85 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 10.65 (1H, s)。

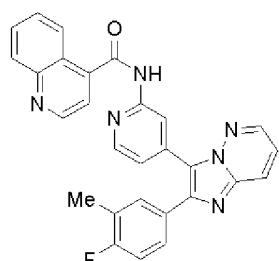
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O として

計算値: C, 66.66; H, 4.52; N, 17.94。

実測値: C, 66.36; H, 4.52; N, 17.93。

[0235] 実施例化合物2-24:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-4-カルボキサミド

[0236] [化43]



[0237] 融点 240–241°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.32 (3H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=8.7$ , 9.1 Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=4.5$ , 9.1 Hz), 7.29 (2H, dd,  $J=1.5$ , 5.3 Hz), 7.36–7.47 (1H, m), 7.65 (1H, t,  $J=3.4$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J=1.5$ , 7.0 Hz), 7.78–7.85 (1H, m), 8.06 (1H, dd,  $J=1.5$ , 9.1 Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.29–8.37 (2H, m), 8.44 (1H, dd,  $J=1.5$ , 4.4 Hz), 8.67 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.04 (1H, d,  $J=4.5$  Hz)。

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>Oとして

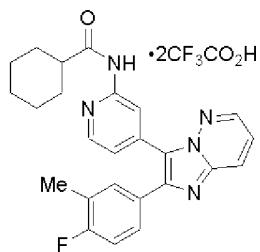
計算値: C, 70.88; H, 4.04; N, 17.71。

実測値: C, 70.54; H, 3.89; N, 17.63。

[0238] (実施例3)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロヘキサンカルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

[0239] [化44]



[0240] 参考例23-1で得た4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(31. 9mg, 0. 100mmol)のN, N-ジメチルアセトアミド(0. 22mL)溶液にシクロヘキサンカルボニルクロリド(44. 0mg, 0. 300mmol)及びピリジン(79. 1mg, 1. 00mmol)を室温で加え、24時間攪拌した。混合物に酢酸エチル(3mL)及び5%炭酸水素ナトリウム水溶液(1mL)を加えた。有機層に2Nアンモニアーメタノール溶液(1mL)を室温で加え、3時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、分取HPLC(GILSON 215LIQUID HANDLER, 322UMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5(20mm φ × 50mm)、移動相:蒸留水(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)／アセトニトリル(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)、グラジェント:蒸留水／アセトニトリル=90/10 → 0/100、分取時間:10分、流速:25mL/min、検出波長:220nm)で精製して、標題化合物を油状物として得た。

MS (ESI+): 430 (M<sup>+</sup>H)。

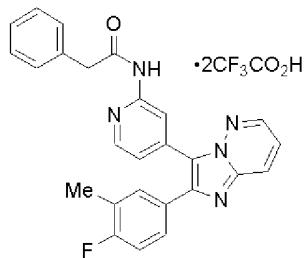
[0241] (実施例4)

実施例3に準じ、シクロヘキサンカルボニルクロリドの代わりに、フェニルアセチルクロリド、2-メトキシベンゾイルクロリド、フェノキシアセチルクロリド、2, 6-ジフルオロ

ベンゾイルクロリド、ベンジルオキシアセチルクロリド、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド、2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボニルクロリド、2-(2, 6-ジクロロベンジル)-1, 3-チアゾール-4-カルボニルクロリド、2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-カルボニルクロリド、1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボニルクロリド、1-ベンゾチオフェン-5-カルボニルクロリド、テトラヒドロ-2H-ピラジン-4-カルボニルクロリド、4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-カルボニルクロリド、2, 4, 5-トリフルオロベンゾイルクロリド、3, 4-ジフルオロベンゾイルクロリドおよび4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて以下の実施例化合物4-1~4-16を合成した。

[0242] 実施例化合物4-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル}フェニルアセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

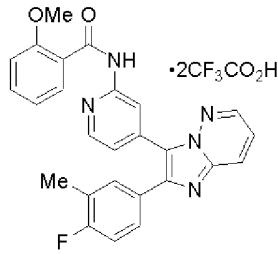
[0243] [化45]



[0244] MS (ESI+): 438 (M+H)。

[0245] 実施例化合物4-2:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メトキシベンズアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

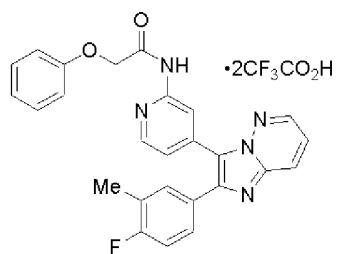
[0246] [化46]



[0247] MS (ESI+): 454 (M+H)。

[0248] 実施例化合物4-3:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}フェノキシアセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

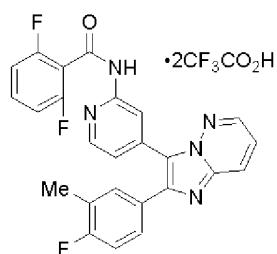
[0249] [化47]



[0250] MS (ESI+): 454 (M+H)。

[0251] 実施例化合物4-4:2, 6-ジフルオロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

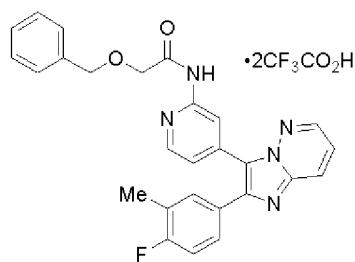
[0252] [化48]



[0253] MS (ESI+): 460 (M+H)。

[0254] 実施例化合物4-5:2-ベンジルオキシ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

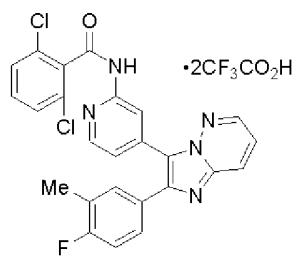
[0255] [化49]



[0256] MS (ESI+): 468 (M+H)<sub>o</sub>

[0257] 実施例化合物4-6:2, 6-ジクロロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

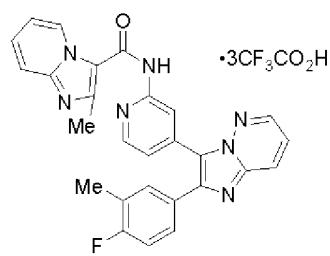
[0258] [化50]



[0259] MS (ESI+): 493 (M+H)<sub>o</sub>

[0260] 実施例化合物4-7:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド トリス(トリフルオロ酢酸)塩

[0261] [化51]

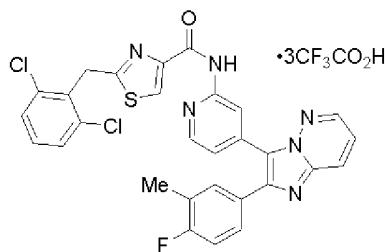


[0262] MS (ESI+): 478 (M+H)<sub>o</sub>

[0263] 実施例化合物4-8:2-(2, 6-ジクロロベンジル)-N-{4-[2-(4-フルオロ

－3－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン－3－イル]ピリジン－2－イル}－1, 3－チアゾール－4－カルボキサミドトリス(トリフルオロ酢酸)塩

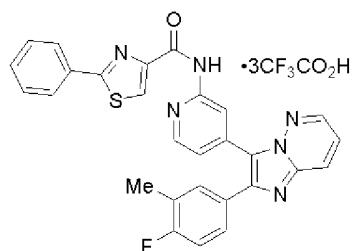
[0264] [化52]



[0265] MS (ESI+): 590 (M+H)。

[0266] 実施例化合物4-9:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミドトリス(トリフルオロ酢酸)塩

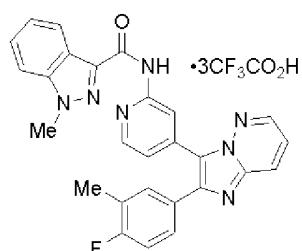
[0267] [化53]



[0268] MS (ESI+): 508 (M+H)。

[0269] 実施例化合物4-10:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミドトリス(トリフルオロ酢酸)塩

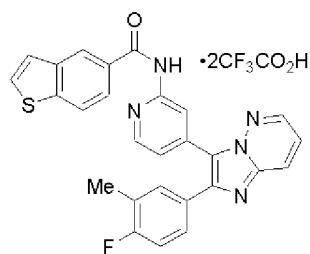
[0270] [化54]



[0271] MS (ESI+): 478 (M+H)<sub>o</sub>

[0272] 実施例化合物4-11:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

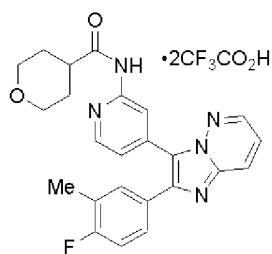
[0273] [化55]



[0274] MS (ESI+): 481 (M+H)<sub>o</sub>

[0275] 実施例化合物4-12:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

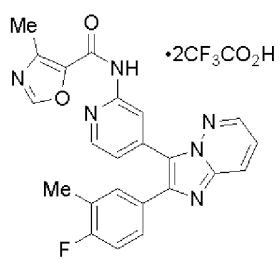
[0276] [化56]



[0277] MS (ESI+): 432 (M+H)<sub>o</sub>

[0278] 実施例化合物4-13:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-4-メチル-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

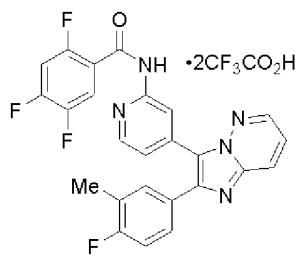
[0279] [化57]



[0280] MS (ESI+): 429 (M+H)<sub>o</sub>

[0281] 実施例化合物4-14:2, 4, 5-トリフルオロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

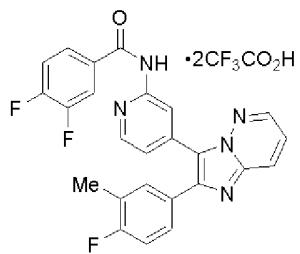
[0282] [化58]



[0283] MS (ESI+): 478 (M+H)<sub>o</sub>

[0284] 実施例化合物4-15:3, 4-ジフルオロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

[0285] [化59]

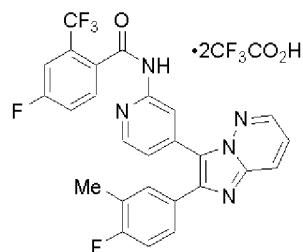


[0286] MS (ESI+): 460 (M+H)<sub>o</sub>

[0287] 実施例化合物4-16:4-フルオロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェ

ニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

[0288] [化60]

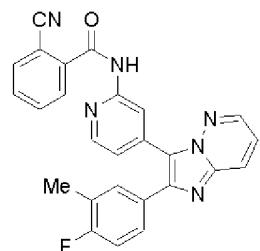


[0289] MS (ESI+): 510 (M+H)。

[0290] (実施例5)

2-シアノ-N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド

[0291] [化61]



[0292] 参考例23-1で得た4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(200mg, 0. 626mmol)、2-シアノ安息香酸(142. 8mg, 0. 971mmol)、シアノホスホン酸ジエチル(純度90%, 0. 162mL, 1. 07mmol)及びトリエチルアミン(0. 297mL, 2. 13mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を室温で5時間及び50°Cで15時間攪拌した。混合物にシアノホスホン酸ジエチル(純度90%, 0. 162mL, 1. 07mmol)及びトリエチルアミン(0. 297mL, 2. 13mmol)を加え、50°Cで24時間及び70°Cで15時間攪拌した。混合物を室温に冷却後、酢酸エチルと水を加え、有機層を水、1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1~7:1)で精製し、エタノールから再結晶して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(16.5mg, 6%)。

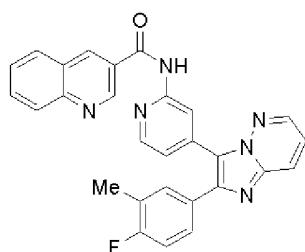
融点 290~291°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.32 (3H, d, J= 1.7 Hz), 7.00~7.08 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J= 4.4, 9.1 Hz), 7.40~7.50 (1H, m), 7.61~7.71 (2H, m), 7.79~7.85 (3H, m), 7.98 (2H, dd, J= 2.9, 5.5 Hz), 8.05 (1H, dd, J= 1.7, 9.1 Hz), 8.40 (1H, dd, J= 1.7, 4.4 Hz), 8.74 (1H, dd, J= 0.8, 5.5 Hz)。

[0293] (実施例6)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド

[0294] [化62]



[0295] 参考例23-1で得た4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(100mg, 0.31mmol)、キノリン-3-カルボン酸(84mg, 0.49mmol)、シアノホスホン酸ジエチル(純度90%, 0.081mL, 0.53mmol)及びトリエチルアミン(0.148mL, 1.1mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液を室温で5時間及び50°Cで15時間攪拌した。反応混合物にシアノホスホン酸ジエチル(純度90%, 0.081mL, 0.53mmol)及びトリエチルアミン(0.15mL, 1.1mmol)を加え、50°Cでさらに24時間攪拌した。反応混合物にキノリン-3-カルボン酸(84mg, 0.49mmol)、シアノホスホン酸ジエチル(純度90%, 0.081mL, 0.53mmol)及びトリエチルアミン(0.15mL, 1.07mmol)を加え、70°Cで15時間攪拌した。混合物を室温に冷却後、酢酸エチルと水を加え、有機層を水、1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサ

ン=1:1～7:1)で精製し、エタノールから再結晶して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(57mg, 38%)。

融点 230–234°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.30 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 6.99 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J= 4.4, 9.2$  Hz), 7.23–7.27 (1H, m), 7.37–7.43 (1H, m), 7.63–7.71 (2H, m), 7.84–7.90 (1H, m), 7.97 (1H, dd,  $J= 0.8, 8.4$  Hz), 8.06 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.2$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J= 0.8, 8.4$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J= 0.8, 5.3$  Hz), 8.43 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J= 1.7$  Hz), 8.86–8.93 (2H, m), 9.45 (1H, d,  $J= 2.3$  Hz)。

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O・1.4H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 67.30; H, 4.40; N, 16.82。

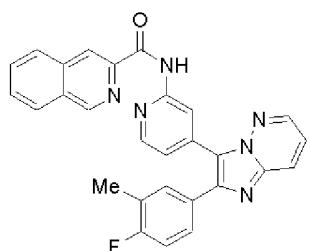
実測値: C, 67.24; H, 4.33; N, 16.93。

#### [0296] (実施例7)

実施例6に準じ、キノリン-3-カルボン酸の代わりに、イソキノリン-3-カルボン酸を用いて以下の実施例化合物7を合成した。

実施例化合物7:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}イソキノリン-3-カルボキサミド

#### [0297] [化63]



#### [0298] 融点 261–262°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.29 (3H, d,  $J= 1.7$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J= 4.5, 9.2$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J= 1.7, 5.1$  Hz), 7.39–7.45 (1H, m), 7.66 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.3$  Hz), 7.72–7.84 (2H, m), 8.00–8.12 (3H, m), 8.40–8.46 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.96 (1H, dd,  $J= 0.8, 1.7$  Hz), 9.27 (1H, s), 10.90 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>Oとして

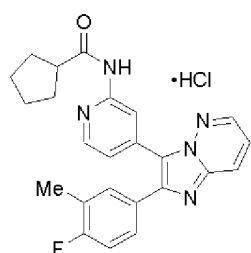
計算値:C, 70.88; H, 4.04; N, 17.71。

実測値:C, 70.59; H, 4.05; N, 17.67。

[0299] (実施例8)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボキサミド塩酸塩

[0300] [化64]



[0301] 実施例2-19で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボキサミド(100 mg, 0. 24mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に4N塩化水素-酢酸エチル(0. 066mL, 0. 27mmol)を室温で加えた。混合物を減圧濃縮し、残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(45. 8mg, 42%)。

融点 178-181°C

元素分析値:C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O•HCl•0.2H<sub>2</sub>Oとして

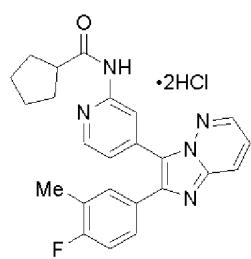
計算値:C, 63.28; H, 5.18; N, 15.37。

実測値:C, 63.31; H, 5.01; N, 15.37。

[0302] (実施例9)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボキサミド二塩酸塩

[0303] [化65]



[0304] 実施例2-19で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロヘンタンカルボキサミド(100 mg, 0. 241mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に4N塩化水素-酢酸エチル(0. 126mL, 0. 505mmol)を室温で加えた。混合物を減圧濃縮し、残渣をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(58. 0mg, 49%)。

融点 146-150°C

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6)$  δ : 1.48-1.95 (8H, m), 2.20-2.29 (3H, m), 2.89-3.03 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.27 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.34-7.47 (2H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 8.23-8.44 (3H, m), 8.62 (1H, d, J= 3.2 Hz), 10.98 (1H, br s)。

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>•2HCl•1.5H<sub>2</sub>Oとして

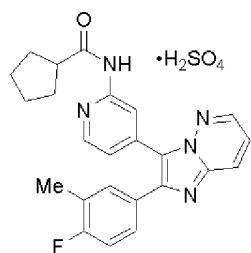
計算値: C, 55.93; H, 5.28; N, 13.59。

実測値: C, 55.81; H, 5.10; N, 13.68。

[0305] (実施例10)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロヘンタンカルボキサミド硫酸塩

[0306] [化66]



[0307] 実施例2-19で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボキサミド(100 mg, 0. 24mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に硫酸(0. 013mL, 0. 24mmol)を室温で加えた。生じた固体を濾取し、テトラヒドロフランで洗浄後乾燥した。得た固体をエタノールから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(20mg, 16%)。

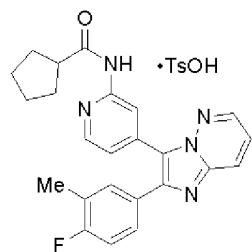
融点 240-242°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.35-1.90 (8H, m), 2.24 (3H, s), 2.86-3.05 (1H, m), 7.08-7.30 (2H, m), 7.32-7.46 (2H, m), 7.61-7.72 (1H, m), 8.22-8.29 (1H, m), 8.33-8.46 (2H, m), 8.56-8.62 (1H, m), 10.74 (1H, br s)。

[0308] (実施例11)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボキサミドp-トルエンスルホン酸塩

[0309] [化67]



[0310] 実施例2-19で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボキサミド(100 mg, 0. 241mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物(45. 8mg, 0. 241mmol)を室温で加えた。混合物を減圧濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して、標題化合物を淡黄色粉末として得た(67. 0mg, 47%)。

融点 209-211°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.44-1.92 (8H, m), 2.19-2.31 (6H, m), 2.86-3.02 (1H, m), 7.06-7.24 (4H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J= 6.6 Hz), 8.22-8.28 (1H, m), 8.40 (2H, dd, J= 5.0, 5.8 Hz), 8.58 (1H, d, J= 5.0 Hz), 10.70 (1H, br s)。

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.78; H, 5.20; N, 11.81。

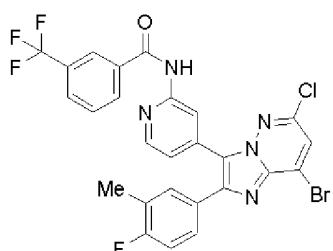
実測値: C, 62.67; H, 5.14; N, 11.86。

[0311] (実施例12)

実施例1に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物2-2)を用い、2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに、3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを用いて以下の実施例化合物12を合成した。

実施例化合物12:N-{4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0312] [化68]



[0313] 融点 241-246°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.9 Hz), 6.97 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.61-7.70 (2H, m), 7.85 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.12 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.72 (2H, s)。

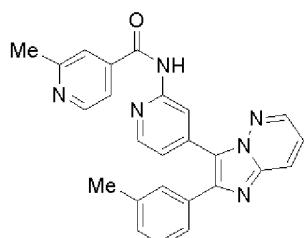
[0314] (実施例13)

実施例1に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-2)を用い、2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに、2-メチルピリジン-4-カルボニ

ルクロリドを用いて以下の実施例化合物13を合成した。

実施例化合物13:2-メチル-N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド

[0315] [化69]



[0316] 融点 205-206°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.37 (3H, s), 2.67 (3H, s), 7.13-7.25 (3H, m), 7.39 (1H, d, J= 7.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J= 1.5, 5.1 Hz), 7.63 (2H, d, J= 10.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.32 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.42 (1H, dd, J= 1.7, 4.3 Hz), 8.70 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.86 (1H, s), 8.90 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O•0.4H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 70.21; H, 4.90; N, 19.65。

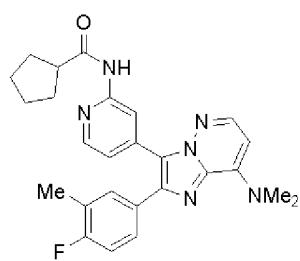
実測値:C, 70.18; H, 4.79; N, 19.34。

[0317] (実施例14)

実施例1に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、3-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N, N-ジメチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-アミン(参考例化合物6-3)を用い、2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに、シクロヘンタンカルボニルクロリドを用いて以下の実施例化合物14を合成した。

実施例化合物14:N-{4-[8-(ジメチルアミノ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロヘンタンカルボキサミド

[0318] [化70]



[0319] 融点 198–200°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.59–1.83 (4H, m), 1.86–2.02 (4H, m), 2.25 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.70–2.78 (1H, m), 3.55 (6H, s), 5.91 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.88–6.97 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J= 1.3, 5.2 Hz), 7.31–7.40 (1H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 7.90–8.01 (2H, m), 8.26 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.64 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>Oとして

計算値:C, 68.10; H, 5.94; N, 18.33。

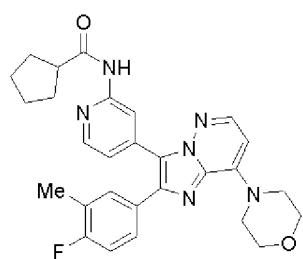
実測値:C, 67.96; H, 5.84; N, 18.35。

[0320] (実施例15)

実施例14に準じ、3-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N,N-ジメチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-モルホリノイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物6-4)および4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メタキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物6-5)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物15-1および15-2を合成した。

[0321] 実施例化合物15-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-モルホリノ-4-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタカルボキサミド

[0322] [化71]

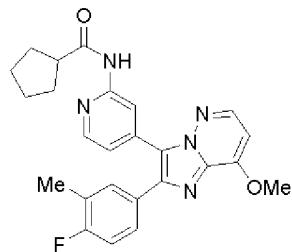


[0323] 融点 173-175°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.63-2.11 (9H, m), 2.26 (3H, s), 3.89-4.01 (4H, m), 4.01-4.12 (4H, m), 6.14 (1H, d,  $J= 5.7$  Hz), 6.93 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J= 4.1$  Hz), 7.31-7.40 (1H, m), 7.43-7.54 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J= 5.2$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J= 5.2$  Hz), 8.65 (1H, s)。

[0324] 実施例化合物15-2:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロヘンタンカルボキサミド

[0325] [化72]



[0326] 融点 144-145°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.64-1.83 (4H, m), 1.82-2.05 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.66-2.83 (1H, m), 4.15 (3H, s), 6.45 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 6.84-6.97 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J= 5.7$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.26 (2H, dd,  $J= 5.3, 8.7$  Hz), 8.69 (1H, s)。

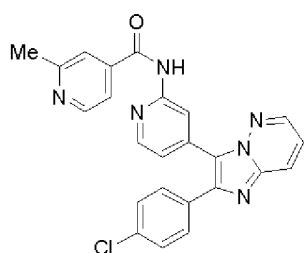
[0327] (実施例16)

実施例1に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-クロロフェニル)イ

ミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-3)を用い、2-フルオロベンジルクロリドの代わりに、2-メチルピリジン-4-カルボニルクロリドを用いて以下の実施例化合物16を合成した。

実施例化合物16:N-{4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド

[0328] [化73]



[0329] 融点 205-206°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.67 (3H, s), 7.18 (1H, dd, J= 4.4, 9.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J= 1.6, 5.3 Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J= 1.2, 5.3 Hz), 7.61-7.67 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J= 1.6, 9.1 Hz), 8.37 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.41 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz), 8.71 (2H, d, J= 5.3 Hz), 8.81 (1H, dd, J= 0.8, 1.2 Hz)。

元素分析値:C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O•0.2H<sub>2</sub>Oとして

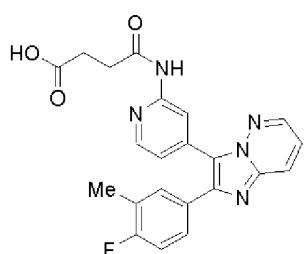
計算値:C, 64.85; H, 3.95; N, 18.91。

実測値:C, 64.77; H, 3.98; N, 18.85。

[0330] (実施例17)

4-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタン酸

[0331] [化74]



[0332] 実施例化合物2-10で得た4-(*{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸メチル(1. 46g, 3. 37mmol)と4N水酸化ナトリウム水溶液(4. 21mL, 16. 8mol)の水(36. 5mL)-メタノール(36. 5mL)-テトラヒドロフラン(36. 5mL)混合溶液を室温で1時間攪拌した。混合物に室温で1N塩酸(16. 8mL, 16. 8mmol)を加え、減圧濃縮した。残渣を水及びジエチルエーテルで洗浄後乾燥して、標題化合物を白色粉末として得た(1. 29g, 91%)。*

融点 236-237°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.23 (3H, s), 7.05-7.20 (2H, m), 7.29-7.43 (2H, m), 7.60-7.71 (1H, m), 8.18-8.26 (1H, m), 8.32-8.44 (2H, m), 8.56 (1H, d, J= 4.2 Hz), 10.82 (1H, br s), 12.10 (1H, br s)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> • 0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.47; H, 4.38; N, 16.56。

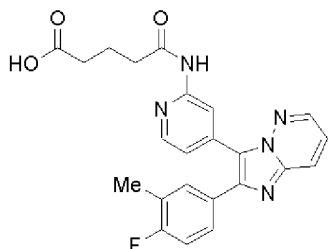
実測値: C, 62.37; H, 4.33; N, 16.31。

[0333] (実施例18)

実施例17に準じ、4-(*{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸メチルの代わりに、5-(*{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-5-オキソペンタン酸エチル(実施例化合物2-11)を用いて以下の実施例化合物18を合成した。**

実施例化合物18: 5-(*{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-5-オキソペンタン酸*

[0334] [化75]



[0335] 融点 250–251°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.70–1.83 (2H, m), 2.19–2.28 (5H, m), 2.43 (2H, t, J= 7.3 Hz), 7.09–7.18 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J= 1.5, 5.1 Hz), 7.32–7.42 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J= 1.5, 7.5 Hz), 8.24 (1H, dd, J= 1.5, 9.2 Hz), 8.36–8.44 (2H, m), 8.56 (1H, d, J= 1.5, 4.4 Hz), 10.61 (1H, s), 12.07 (1H, br s)。

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>•0.3H<sub>2</sub>Oとして

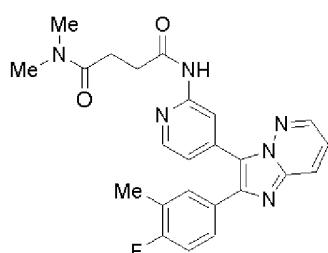
計算値: C, 62.95; H, 4.73; N, 15.96。

実測値: C, 63.09; H, 4.55; N, 16.10。

[0336] (実施例19)

N'–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N, N–ジメチルブタンジアミド

[0337] [化76]



[0338] 実施例17で得た4–({4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}アミノ)–4–オキソブタン酸(200mg, 0. 477mmol)、N–[3–(ジメチルアミノ)プロピル]–N’–エチルカルボジイミド塩酸塩(110mg, 0. 572mmol)及び1H–ベンゾトリアゾール–1–オール(77. 3 mg, 0. 572mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)懸濁液に2Mジメチルアミン–テトラヒドロフラン溶液(1. 0mL)を室温で加え、15時間攪拌した。混合物に酢酸エチル(200mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)、水(40mL)を加えた。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=0:1~1:9)で精製し、酢酸エチル–ヘキサンから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(140mg, 66%)。

融点 186–187°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28 (3H, d, J= 1.9 Hz), 2.73–2.78 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.03 (3H, s), 6.92–6.99 (1H, m), 7.09–7.16 (2H, m), 7.32–7.40 (1H, m), 7.58–7.63 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J= 1.7, 9.0 Hz), 8.31 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.37 (1H, dd, J= 1.7, 4.5 Hz), 8.63 (1H, s), 8.96 (1H, br s)。

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 64.56; H, 5.19; N, 18.82。

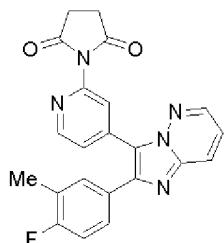
実測値: C, 64.54; H, 5.1; N, 18.98。

[0339] (実施例20)

実施例19に準じ、2Mジメチルアミン–テトラヒドロフラン溶液の代わりに、7Nアンモニア–メタノール溶液を用いて以下の実施例化合物20を合成した。

実施例化合物20: 1-{4-[2-(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}ピロリジン–2, 5–ジオン

[0340] [化77]



[0341] 融点 287–288°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.31 (3H, d, J= 1.7 Hz), 2.92 (4H, s), 7.03 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J= 4.4, 9.1 Hz), 7.39–7.46 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J= 1.6, 7.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J= 0.7, 1.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J= 1.6, 5.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J= 1.6, 9.1 Hz), 8.39 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz), 8.70 (1H, dd, J= 0.7, 5.2 Hz)。

元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>として

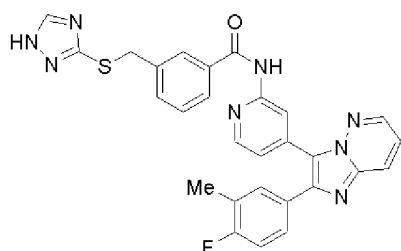
計算値: C, 65.83; H, 4.02; N, 17.45。

実測値: C, 65.66; H, 3.88; N, 17.43。

[0342] (実施例21)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]ベンズアミド

[0343] [化78]



[0344] 参考例23-1で得た4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(300mg, 0. 939mmol)、3-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]安息香酸(332mg, 1. 41mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 550mL, 3. 19mmol)のピリジン(10mL)懸濁液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(607mg, 1. 60mmol)を70°Cで加え、14時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し残渣に酢酸エチル、テトラヒドロフラン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1~1:0)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(137mg, 27%)。

融点 214-217°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.16 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.28-7.32 (1H, m), 7.35-7.47 (3H, m), 7.59 (1H, d, J= 7.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J= 1.3, 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.02 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J= 1.3, 9.2 Hz), 8.44 (1H, br s), 8.48-8.52 (2H, m), 8.58 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz), 10.94 (1H, s), 14.06 (1H, br s)。

元素分析値:C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>8</sub>OS•0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 62.46; H, 3.97; N, 20.81。

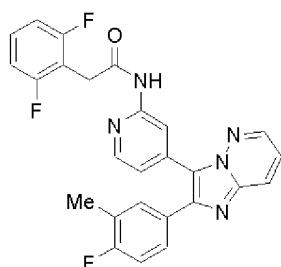
実測値:C, 62.29; H, 3.89; N, 20.61。

[0345] (実施例22)

実施例21に準じ、3-[ $(1H-1, 2, 4$ -トリアゾール-3-イルチオ)メチル]安息香酸の代わりに、(2, 6-ジフルオロフェニル)酢酸、シクロプロピル酢酸、3-オキソシクロペプタンカルボン酸、2-アセチルアミノピリジン-4-カルボン酸、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドおよび2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物9)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物22-1~22-6を合成した。

[0346] 実施例化合物22-1:2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

[0347] [化79]



[0348] 融点 251-253°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 2.27 (3H, d,  $J= 1.1$  Hz), 3.85 (2H, s), 6.89-7.02 (3H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.23-7.39 (2H, m), 7.59 (1H, dd,  $J= 1.6, 7.4$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J= 1.6, 9.1$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J= 1.6, 4.3$  Hz), 8.67 (1H, s)。

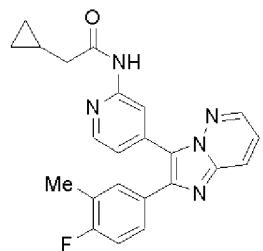
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>Oとして

計算値: C, 65.96; H, 3.83; N, 14.79。

実測値: C, 65.90; H, 3.70; N, 14.79。

[0349] 実施例化合物22-2:2-シクロプロピル-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

[0350] [化80]



[0351] 融点 171–174°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.32 (2H, q,  $J=5.0$  Hz), 0.69–0.78 (2H, m), 1.04–1.18 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.37 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=9.0$  Hz), 7.10–7.18 (2H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=1.3, 7.3$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J=1.3, 9.0$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 8.36–8.44 (2H, m), 8.72 (1H, s)。

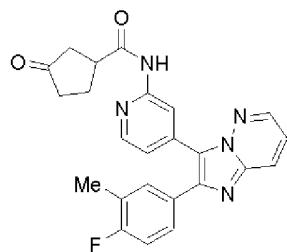
元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>・0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 67.90; H, 5.10; N, 17.21。

実測値: C, 67.80; H, 4.83; N, 17.28。

[0352] 実施例化合物22-3:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-オキソシクロヘンタンカルボキサミド

[0353] [化81]



[0354] 融点 204–205°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.16–2.75 (9H, m), 3.04–3.21 (1H, m), 6.96 (1H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.11–7.20 (2H, m), 7.31–7.38 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=1.6, 7.1$  Hz), 8.03 (1H, dd,  $J=1.6, 9.1$  Hz), 8.14 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.40 (1H, dd,  $J=1.6, 4.4$  Hz)

, 8.69 (1H, s)。

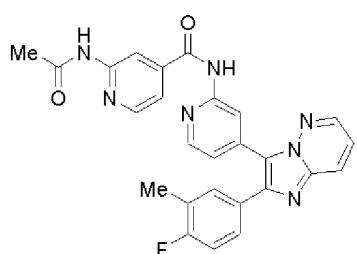
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 67.12; H, 4.69; N, 16.31。

実測値: C, 66.91; H, 4.62; N, 16.38。

[0355] 実施例化合物22-4:2-アセトアミド-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド

[0356] [化82]



[0357] 融点 266-267°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, d, J= 1.5 Hz), 6.99 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 4.4, 9.2 Hz), 7.24 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.34-7.43 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J= 1.5, 5.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J= 1.7, 7.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.37 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.39-8.45 (2H, m), 8.66 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.87 (1H, s)。

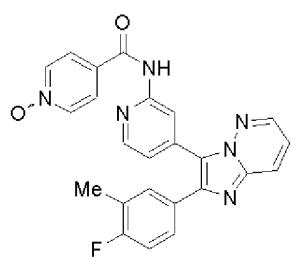
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 64.86; H, 4.19; N, 20.36。

実測値: C, 64.75; H, 4.11; N, 20.48。

[0358] 実施例化合物22-5:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0359] [化83]

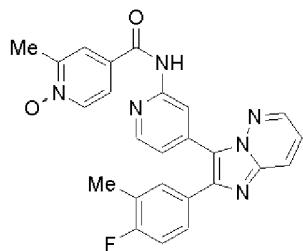


[0360] 融点 301–303°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.5 Hz) 7.11–7.20 (1H, m) 7.30–7.45 (3H, m) 7.69 (1H, d, J= 6.8 Hz) 7.98–8.03 (2H, m) 8.26 (1H, dd, J= 1.6, 9.1 Hz) 8.30–8.35 (2H, m) 8.47 (1H, d, J= 0.7 Hz) 8.52 (1H, dd, J= 0.7, 5.2 Hz) 8.58 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz) 11.22 (1H, br s)

[0361] 実施例化合物22-6:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0362] [化84]



[0363] 融点 245–246°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.3 Hz) 2.40 (3H, s) 7.12–7.19 (1H, m) 7.31–7.44 (3H, m) 7.69 (1H, dd, J= 1.5, 7.5 Hz) 7.88 (1H, dd, J= 2.5, 6.8 Hz) 8.16 (1H, d, J= 2.8 Hz) 8.26 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz) 8.36 (1H, d, J= 6.8 Hz) 8.47–8.50 (1H, m) 8.52 (1H, dd, J= 0.6, 5.1 Hz) 8.58 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz) 11.13 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・0.2H<sub>2</sub>Oとして

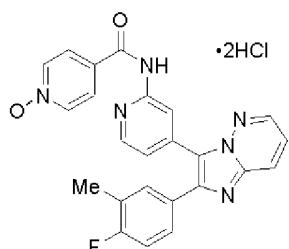
計算値:C, 65.55; H, 4.27; N, 18.35。

実測値:C, 65.35; H, 4.22; N, 18.28。

[0364] (実施例23)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド二塩酸塩

[0365] [化85]



[0366] 実施例22-5で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(200mg, 0. 454mmol)のエタノール(3mL)懸濁液に2N塩化水素-エタノール溶液(1. 14mL, 2. 27mmol)を室温で加えた。溶液を減圧濃縮し、残渣にトルエンとエタノールを加え減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルから結晶化して、標題化合物を黄色粉末として得た(233mg, quant.)。

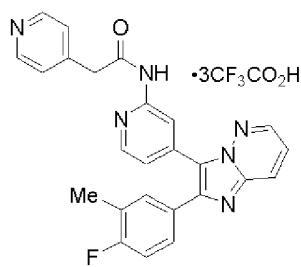
融点 261-262°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.5 Hz), 7.17 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.35 (1H, dd, J= 1.5, 5.1 Hz), 7.41 (2H, dd, J= 4.5, 9.2 Hz), 7.69 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.99-8.04 (2H, m), 8.27 (1H, dd, J= 1.6, 9.2 Hz), 8.32-8.37 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.60 (1H, dd, J= 1.6, 4.5 Hz), 11.28 (1H, s)。

[0367] (実施例24)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミドトリス(トリフルオロ酢酸)塩

[0368] [化86]



[0369] 参考例23-1で得た4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(19mg, 0. 060mmol)のピリジン(0. 40mL)溶液にピリジン-4-イル酢酸(12mg, 0. 090mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(24mg, 0. 10mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(26mg, 0. 20mmol)を室温で加え、80°Cで3時間攪拌した。混合物にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(24mg, 0. 10mmol)を加え、80°Cで24時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル(3mL)及び5%炭酸水素ナトリウム水溶液(1mL)を加えた。有機層を分離し、減圧濃縮し、分取HPLC(GILSON 215LI QUD HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5(20mm  $\phi$  × 50mm)、移動相:蒸留水(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)/アセトニトリル(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)、グラジエント:蒸留水/アセトニトリル=90/10→0/100、分取時間:10分、流速:25mL/min、検出波長:220nm)で精製して、標題化合物を油状物として得た。

MS (ESI+): 439 (M+H)。

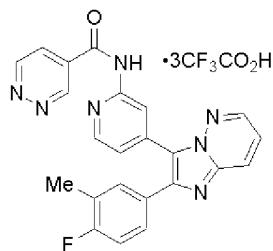
[0370] (実施例25)

実施例24に準じ、ピリジン-4-イル酢酸の代わりに、ピリダジン-4-カルボン酸、シンノリン-4-カルボン酸、1H-イミダゾール-4-カルボン酸、1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、2, 2-ジメチルブタン酸、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸、テトラヒドロフラン-3-カルボン酸、シクロペンチル酢酸、2-メチル-2-フェニルプロパン酸、2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパン酸、(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)酢酸、3-フ

エニルプロパン酸、2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸、1,2ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸、2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸、4-シアノブタン酸、2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸、1H-テトラゾール-1-イル酢酸、(4R)-2-オキソ-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸、2-オキソブタン酸、シクロペンタ-1-エン-1-カルボン酸および(2E)-4-メチルペンタ-2-エン酸をそれぞれ用いて以下の実施例化合物25-1~25-23を合成した。

[0371] 実施例化合物25-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリダジン-4-カルボキサミドトリス(トリフルオロ酢酸)塩

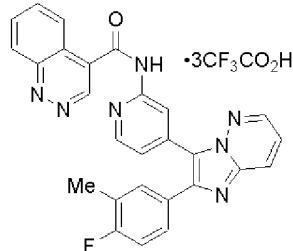
[0372] [化87]



[0373] MS (ESI+): 426 (M+H)<sub>o</sub>

[0374] 実施例化合物25-2:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シンノリン-4-カルボキサミドトリス(トリフルオロ酢酸)塩

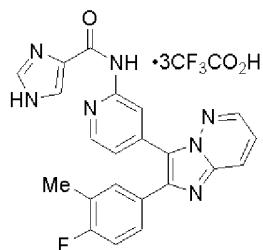
[0375] [化88]



[0376] MS (ESI+): 476 (M+H)<sub>o</sub>

[0377] 実施例化合物25-3:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド トリス(トリフルオロ酢酸)塩

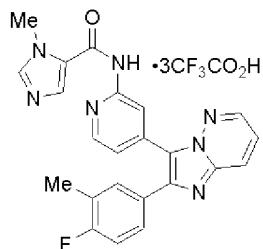
[0378] [化89]



[0379] MS (ESI+): 414 (M+H)<sub>o</sub>

[0380] 実施例化合物25-4:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド トリス(トリフルオロ酢酸)塩

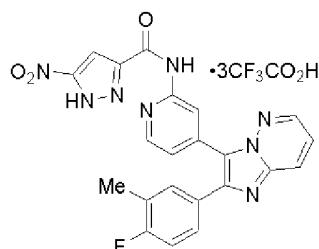
[0381] [化90]



[0382] MS (ESI+): 428 (M+H)<sub>o</sub>

[0383] 実施例化合物25-5:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド トリス(トリフルオロ酢酸)塩

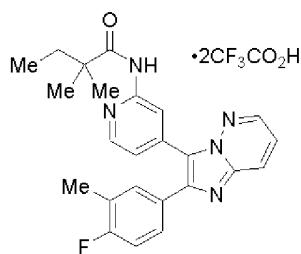
[0384] [化91]



[0385] MS (ESI+): 459 (M+H)<sub>o</sub>

[0386] 実施例化合物25-6:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2,2-ジメチルブタンアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

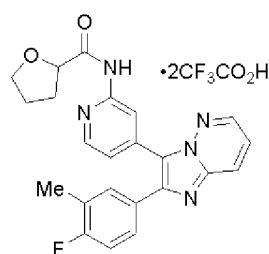
[0387] [化92]



[0388] MS (ESI+): 418 (M+H)<sub>o</sub>

[0389] 実施例化合物25-7:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

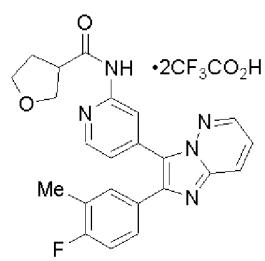
[0390] [化93]



[0391] MS (ESI+): 418 (M+H)<sub>o</sub>

[0392] 実施例化合物25-8:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

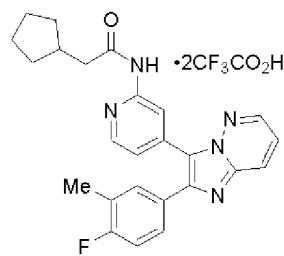
[0393] [化94]



[0394] MS (ESI+): 418 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

[0395] 実施例化合物25-9:2-シクロヘンチル-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミドビス(トリフルオロ酢酸)塩

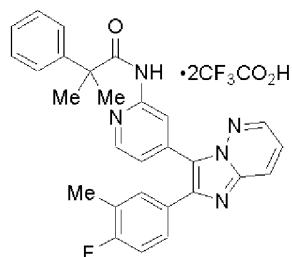
[0396] [化95]



[0397] MS (ESI+): 430 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

[0398] 実施例化合物25-10:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチル-2-フェニルプロパンアミドビス(トリフルオロ酢酸)塩

[0399] [化96]

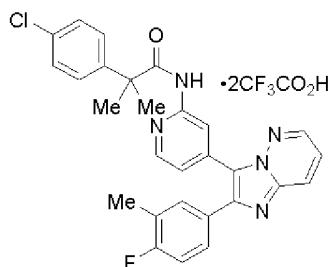


[0400] MS (ESI+): 467 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

[0401] 実施例化合物25-11:2-(4-クロロフェニル)-N-{4-[2-(4-フルオロ-3

—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}—2  
—メチルプロパンアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

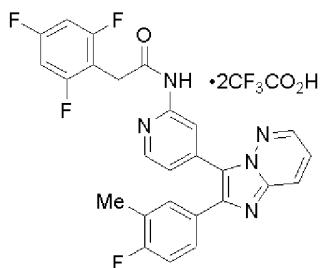
[0402] [化97]



[0403] MS (ESI+): 501 ( $M+\text{H}$ )<sub>o</sub>

[0404] 実施例化合物25-12:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)アセトアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

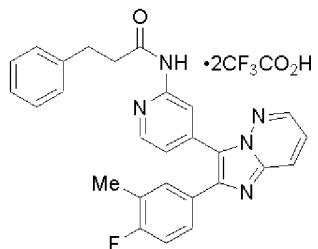
[0405] [化98]



[0406] MS (ESI+): 492 ( $M+\text{H}$ )<sub>o</sub>

[0407] 実施例化合物25-13:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-フェニルプロパンアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

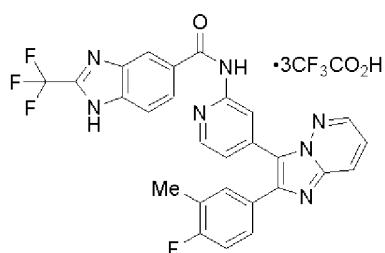
[0408] [化99]



[0409] MS (ESI+): 452 (M+H)。

[0410] 実施例化合物25-14:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド トリス(トリフルオロ酢酸)塩

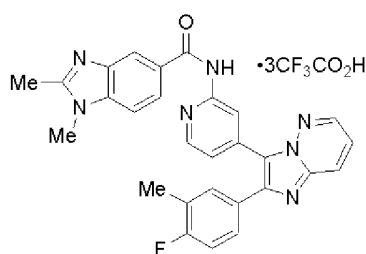
[0411] [化100]



[0412] MS (ESI+): 532 (M+H)。

[0413] 実施例化合物25-15:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-1, 2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド トリス(トリフルオロ酢酸)塩

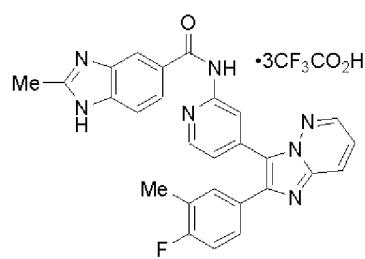
[0414] [化101]



[0415] MS (ESI+): 492 (M+H)。

[0416] 実施例化合物25-16:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド トリス(トリフルオロ酢酸)塩

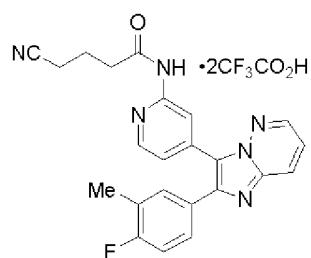
[0417] [化102]



[0418] MS (ESI $-$ ): 476 (M $-H$ )<sub>o</sub>

[0419] 実施例化合物25-17:4-シアノ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ブタンアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

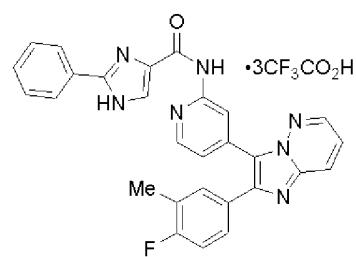
[0420] [化103]



[0421] MS (ESI $+$ ): 415 (M $+H$ )<sub>o</sub>

[0422] 実施例化合物25-18:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド トリス(トリフルオロ酢酸)塩

[0423] [化104]

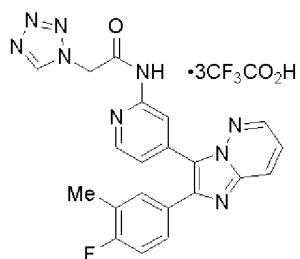


[0424] MS (ESI $+$ ): 490 (M $+H$ )<sub>o</sub>

[0425] 実施例化合物25-19:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,

1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-(1H-テトラゾール-1-イル)アセトアミドトリス(トリフルオロ酢酸)塩

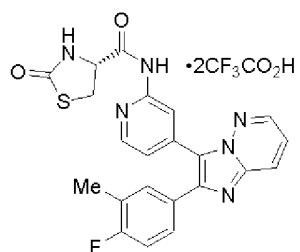
[0426] [化105]



[0427] MS (ESI+): 430 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sub>o</sub>

[0428] 実施例化合物25-20: (4R)-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-オキソ-1, 3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

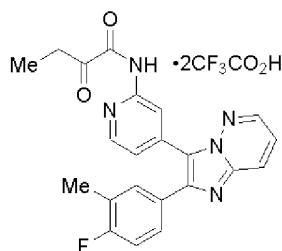
[0429] [化106]



[0430] MS (ESI-): 447 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sub>o</sub>

[0431] 実施例化合物25-21:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-オキソブタンアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

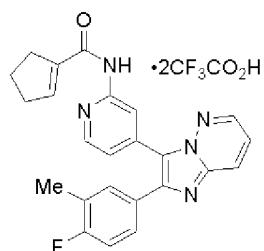
[0432] [化107]



[0433] MS (ESI+): 404 (M+H)<sub>o</sub>

[0434] 実施例化合物25-22:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタ-1-エン-1-カルボキサミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

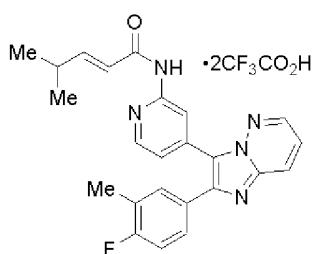
[0435] [化108]



[0436] MS (ESI+): 414 (M+H)<sub>o</sub>

[0437] 実施例化合物25-23:(2E)-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-4-メチルペンタ-2-エンアミド ビス(トリフルオロ酢酸)塩

[0438] [化109]

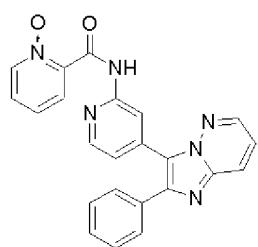


[0439] MS (ESI+): 416 (M+H)<sub>o</sub>

[0440] (実施例26)

N-[4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド

[0441] [化110]



[0442] 参考例5で得た4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミン(23mg, 0. 080mmol)とピリジン-2-カルボン酸 1-オキシド(17mg, 0. 12mmol)のピリジン(1. 0mL)混合物にN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 047mL, 0. 272mmol)とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(52mg, 0. 14mmol)のピリジン(0. 5mL)懸濁液を室温で加え、70°Cで3時間攪拌後、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(52mg, 0. 14mmol)のピリジン(0. 5mL)懸濁液を室温で加え、70°Cで20時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を分取HPLC (GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, Phenomenex Onyx monolithic Semi-prep C18(10mm φ × 100mm)、移動相: 蒸留水/アセトニトリル(0. 1%炭酸水素アンモニウム含有)、グラジエント: 蒸留水/アセトニトリル=70/30→0/100、分取時間: 10分、流速: 5mL/min、検出波長: 220nm)で精製して、標題化合物を粉末として得た(16. 1mg, 49%)。

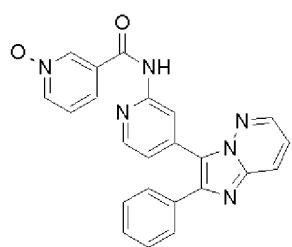
MS (ESI+): 409 (M+H)。

[0443] (実施例27)

実施例26に準じ、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-3-カルボン酸 1-オキシド、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物9)、キノリン-3-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-2)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物27-1~27-3を合成した。

[0444] 実施例化合物27-1:N-[4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

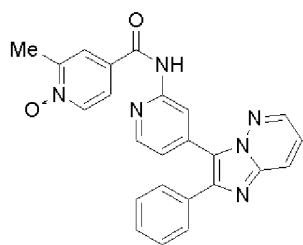
[0445] [化111]



[0446] MS (ESI+): 409 (M+H)。

[0447] 実施例化合物27-2:2-メチル-N-[4-(2-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

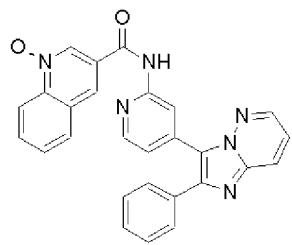
[0448] [化112]



[0449] MS (ESI+): 423 (M+H)。

[0450] 実施例化合物27-3:N-[4-(2-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-イル]キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0451] [化113]



[0452] MS (ESI+): 459 (M+H)。

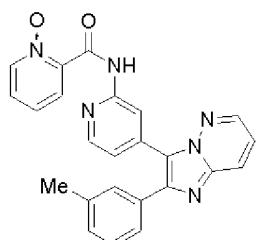
[0453] (実施例28)

実施例26に準じ、4-(2-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ

ン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-2)を用いて以下の実施例化合物28を合成した。

実施例化合物28:N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド

[0454] [化114]



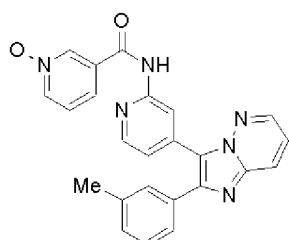
[0455] MS (ESI+): 423 (M+H)<sub>o</sub>

[0456] (実施例29)

実施例28に準じ、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-3-カルボン酸 1-オキシド、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物9)、イソキノリン-3-カルボン酸 2-オキシド(参考例化合物8-3)、キノリン-3-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-2)およびキノリン-6-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-3)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物29-1~29-5を合成した。

[0457] 実施例化合物29-1:N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0458] [化115]

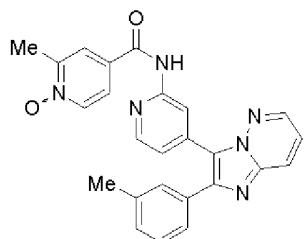


[0459] MS (ESI+): 423 (M+H)<sub>o</sub>

[0460] 実施例化合物29-2:2-メチル-N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1,

2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

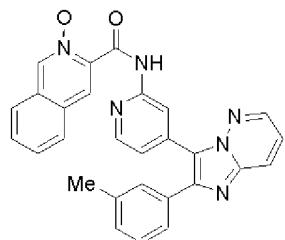
[0461] [化116]



[0462] MS (ESI+): 437 (M+H)<sub>0</sub>

[0463] 実施例化合物29-3:N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}イソキノリン-3-カルボキサミド 2-オキシド

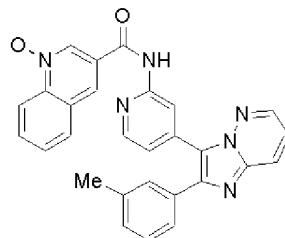
[0464] [化117]



[0465] MS (ESI+): 473 (M+H)<sub>0</sub>

[0466] 実施例化合物29-4:N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド

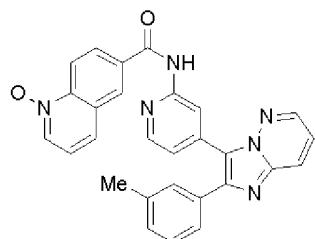
[0467] [化118]



[0468] MS (ESI+): 473 (M+H)<sub>0</sub>

[0469] 実施例化合物29-5:N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド

[0470] [化119]



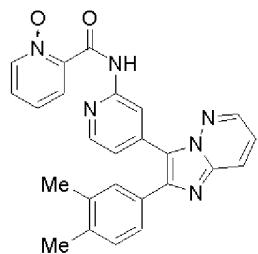
[0471] MS (ESI+): 473 (M+H)<sub>o</sub>

[0472] (実施例30)

実施例26に準じ、4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物6-1)を用いて以下の実施例化合物30を合成した。

実施例化合物30:N-{4-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド

[0473] [化120]



[0474] MS (ESI+): 437 (M+H)<sub>o</sub>

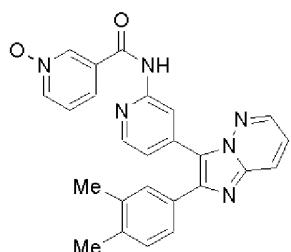
[0475] (実施例31)

実施例30に準じ、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-3-カルボン酸 1-オキシド、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物9)、イソキノリン-3-カルボン酸 2-オキシド(参考例化合物8-3)、キノリン-3-カルボン酸 1-オキシド(参考

例化合物10-2)およびキノリン-6-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-3)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物31-1~31-6を合成した。

[0476] 実施例化合物31-1:N-{4-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

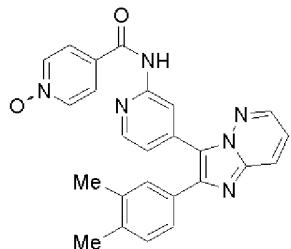
[0477] [化121]



[0478] MS (ESI+): 437 (M+H)<sub>o</sub>

[0479] 実施例化合物31-2:N-{4-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

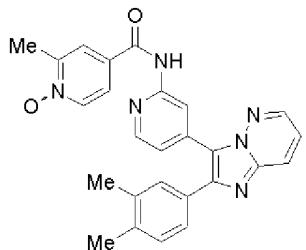
[0480] [化122]



[0481] MS (ESI+): 437 (M+H)<sub>o</sub>

[0482] 実施例化合物31-3:N-{4-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

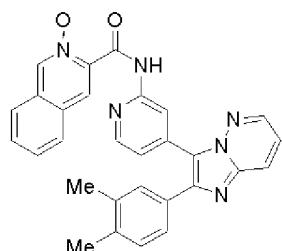
[0483] [化123]



[0484] MS (ESI+): 451 (M+H)<sub>o</sub>

[0485] 実施例化合物31-4:N-{4-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}イソキノリン-3-カルボキサミド 2-オキシド

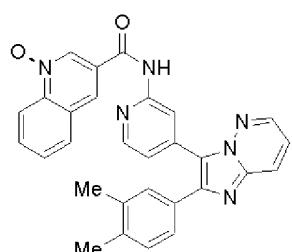
[0486] [化124]



[0487] MS (ESI+): 487 (M+H)<sub>o</sub>

[0488] 実施例化合物31-5:N-{4-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド

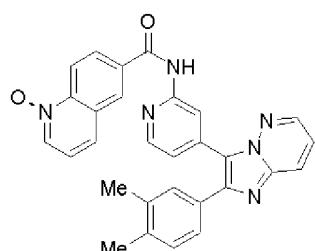
[0489] [化125]



[0490] MS (ESI+): 487 (M+H)<sub>o</sub>

[0491] 実施例化合物31-6:N-{4-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド

[0492] [化126]



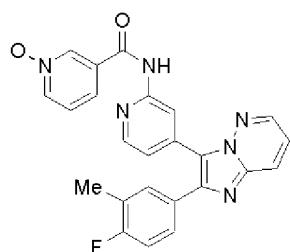
[0493] MS (ESI+): 487 (M+H)。

[0494] (実施例32)

実施例26に準じ、4-(2-フェニルレイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-1)を用い、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-3-カルボン酸 1-オキシドを用いて以下の実施例化合物32を合成した。

実施例化合物32:N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0495] [化127]



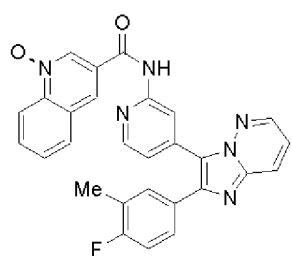
[0496] MS (ESI+): 441 (M+H)。

[0497] (実施例33)

実施例32に準じ、ピリジン-3-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、キノリン-3-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-2)を用いて以下の実施例化合物33を合成した。

実施例化合物33:N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0498] [化128]

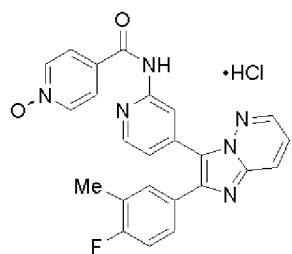


[0499] MS (ESI+): 491 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

[0500] (実施例34)

N-{4-[2-(4-fluoro-3-methylphenyl)imido][1,2-b]pyridazine-3-yl}pyridine-2-yl}pyridine-4-carboxamido 1-oxime hydrochloride

[0501] [化129]



[0502] 実施例22-5で得たN-{4-[2-(4-fluoro-3-methylphenyl)imido][1,2-b]pyridazine-3-yl}pyridine-2-yl}pyridine-4-carboxamido 1-oxime(200mg, 0.454mmol)のエタノール(3mL)懸濁液に2N塩化水素-エタノール溶液(1.14mL, 2.27mmol)を室温で加えた。溶液を減圧濃縮し、残渣にトルエンとエタノールを加え減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルから結晶化後、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物を黄色粉末として得た(6.9.7mg, 75%)。

融点 292-293°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.5 Hz), 7.13-7.21 (1H, m), 7.32-7.44 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J= 1.6, 7.6 Hz), 7.98-8.05 (2H, m), 8.27 (1H, dd, J= 1.6, 9.1 Hz), 8.31-8.36 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.60 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz), 11.28 (1H, s)。

元素分析値: $C_{24}H_{17}FN_6O_2 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ として

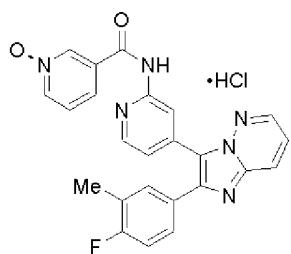
計算値:C, 59.99; H, 3.86; N, 17.49。

実測値:C, 59.89; H, 3.81; N, 17.49。

[0503] (実施例35)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド塩酸塩

[0504] [化130]



[0505] 実施例34に準じ、N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシドの代わりに、N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物32)を用い、標題化合物を黄色粉末として得た(195.8mg, 44%)。

融点 220-221°C

$^1H$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.3 Hz), 7.17 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.33-7.44 (3H, m), 7.56 (1H, dd, J= 6.5, 7.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J= 1.6, 7.4 Hz), 7.83-7.89 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.38-8.43 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.60 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 8.71 (1H, t, J= 1.5 Hz), 11.34 (1H, s)。

元素分析値: $C_{24}H_{17}FN_6O_2 \cdot HCl \cdot 2.2H_2O$ として

計算値:C, 55.81; H, 4.37; N, 16.27。

実測値:C, 55.27; H, 3.91; N, 16.16。

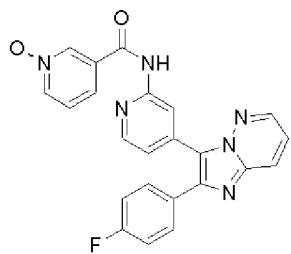
[0506] (実施例36)

実施例26に準じ、4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジ

ン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-4)を用い、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-3-カルボン酸 1-オキシドを用いて以下の実施例化合物36を合成した。

実施例化合物36:N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0507] [化131]



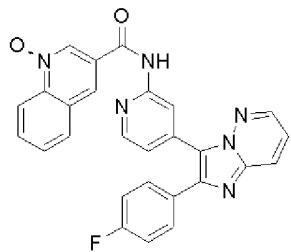
[0508] MS (ESI+): 427 (M+H)<sub>o</sub>

[0509] (実施例37)

実施例36に準じ、ピリジン-3-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、キノリン-3-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-2)を用いて以下の実施例化合物37を合成した。

実施例化合物37:N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0510] [化132]



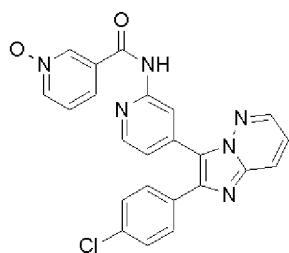
[0511] MS (ESI+): 477 (M+H)<sub>o</sub>

[0512] (実施例38)

実施例26に準じ、4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-3)を用い、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-3-カルボン酸 1-オキシドを用いて以下の実施例化合物38を合成した。

実施例化合物38:N-{4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0513] [化133]

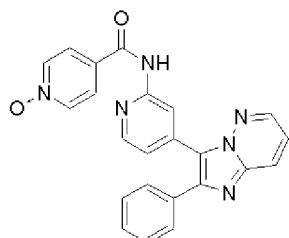


[0514] MS (ESI+): 443 (M+H)。

[0515] (実施例39)

N-[4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0516] [化134]



[0517] 参考例5で得た4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミン(23mg, 0. 080mmol)とピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(17mg, 0. 12mmol)のピリジン(1. 0mL)混合物にN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 047mL, 0. 27mmol)とO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(52mg, 0. 14

mmol) のピリジン(0. 5mL)懸濁液を室温で加え、70°Cで3時間攪拌後、O—(7-アザベンゾトリアゾールー1-イル)-N, N, N', N'—テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)(52mg, 0. 14mmol)のピリジン(0. 5mL)懸濁液を室温で加え、70°Cで20時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及びジエチルエーテルで洗浄後乾燥して、標題化合物を粉末として得た(7. 6mg, 23%)。

MS (ESI+): 409 (M+H)。

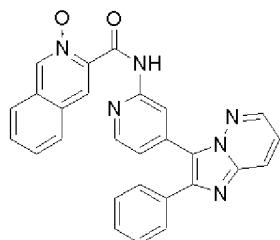
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 7.32 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.1$  Hz), 7.35–7.45 (4H, m), 7.67 (2H, dd,  $J= 1.5, 7.9$  Hz), 7.98–8.03 (2H, m), 8.24–8.35 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.52 (1H, dd,  $J= 0.6, 5.1$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.4$  Hz), 11.23 (1H, s)。

[0518] (実施例40)

実施例39に準じ、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、イソキノリン-3-カルボン酸 2-オキシド(参考例化合物8-3)およびキノリン-6-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-3)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物40-1および40-2を合成した。

[0519] 実施例化合物40-1:N-[4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-イル]イソキノリン-3-カルボキサミド 2-オキシド

[0520] [化135]



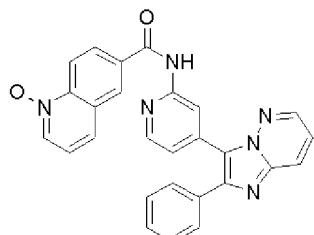
[0521] MS (ESI+): 459 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 7.32–7.47 (5H, m), 7.68 (2H, dd,  $J= 1.4, 8.0$  Hz), 7.75–7.90 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J= 7.9$  Hz), 8.21–8.32 (2H, m), 8.53 (1H, d,  $J= 4.9$  Hz), 8.56–8.65 (2H, m), 9.00 (1H, s), 9.39 (1H, s), 14.38 (1H, s)。

[0522] 実施例化合物40-2:N-[4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-イル]イソキノリン-3-カルボキサミド 2-オキシド

ル)ピリジン-2-イル]キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド

[0523] [化136]



[0524] MS (ESI+): 459 (M+H)<sub>o</sub>

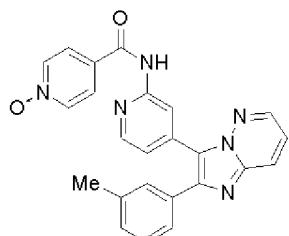
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.28–7.45 (4H, m), 7.51–7.59 (1H, m), 7.64–7.74 (3H, m), 7.98–8.09 (1H, m), 8.18–8.36 (2H, m), 8.46–8.61 (4H, m), 8.66 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.79 (1H, d, J= 1.7 Hz), 11.31 (1H, br s).

[0525] (実施例41)

実施例39に準じ、4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-2)を用いて以下の実施例化合物41を合成した。

実施例化合物41:N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0526] [化137]



[0527] MS (ESI+): 423 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.31 (3H, s), 7.15–7.21 (1H, m), 7.22–7.34 (2H, m), 7.38 (2H, dd, J= 4.5, 9.2 Hz), 7.59 (1H, s), 7.97–8.04 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J= 1.6, 9.2 Hz), 8.31–8.36 (2H, m), 8.47–8.53 (2H, m), 8.58 (1H, dd, J= 1.6, 4.5 Hz), 11.22 (1H,

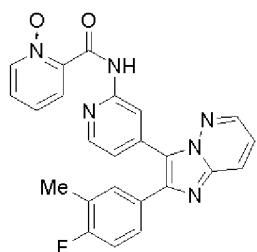
s)。

[0528] (実施例42)

実施例39に準じ、4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-1)を用い、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシドを用いて以下の実施例化合物42を合成した。

実施例化合物42:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド

[0529] [化138]



[0530] MS (ESI+): 441 (M+H)。

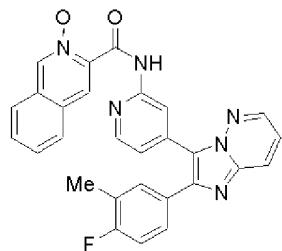
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.24 (3H, d, J= 1.3 Hz), 7.12-7.19 (1H, m), 7.34-7.44 (3H, m), 7.64-7.77 (3H, m), 8.26 (1H, dd, J= 1.5, 9.2 Hz), 8.32 (1H, dd, J= 2.5, 7.6 Hz), 8.52 (1H, dd, J= 0.7, 5.2 Hz), 8.56-8.62 (3H, m), 14.16 (1H, s)。

[0531] (実施例43)

実施例42に準じ、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、イソキノリン-3-カルボン酸 2-オキシド(参考例化合物8-3)およびキノリン-6-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-3)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物43-1および43-2を合成した。

[0532] 実施例化合物43-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}イソキノリン-3-カルボキサミド 2-オキシド

[0533] [化139]

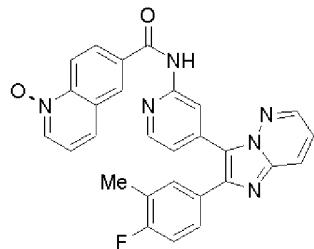


[0534] MS (ESI+): 491 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.3 Hz), 7.17 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.33–7.46 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J= 1.9, 7.8 Hz), 7.76–7.90 (2H, m), 8.09 (1H, d, J= 7.8 Hz), 8.20–8.31 (2H, m), 8.48–8.66 (3H, m), 9.01 (1H, s), 9.39 (1H, s), 14.38 (1H, s)<sub>o</sub>

[0535] 実施例化合物43-2:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド

[0536] [化140]



[0537] MS (ESI+): 491 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.26 (3H, d, J= 1.1 Hz), 7.17 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.32–7.46 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J= 6.0, 8.5 Hz), 7.67–7.75 (1H, m), 8.06 (1H, d, J= 8.7 Hz), 8.23–8.33 (2H, m), 8.52–8.56 (2H, m), 8.57–8.64 (2H, m), 8.69 (1H, dd, J= 0.8, 6.0 Hz), 8.81 (1H, d, J= 1.9 Hz), 11.30 (1H, s)<sub>o</sub>

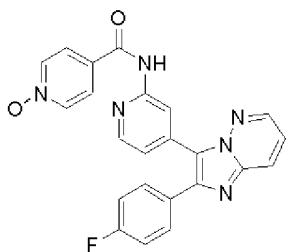
[0538] (実施例44)

実施例39に準じ、4-(2-フェニルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダ

ジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-4)を用いて以下の実施例化合物44を合成した。

実施例化合物44:N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0539] [化141]



[0540] MS (ESI+): 427 (M+H)<sub>o</sub>

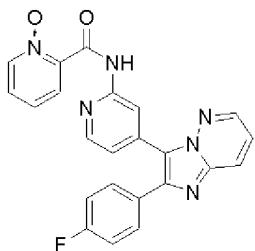
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.21–7.30 (2H, m), 7.31–7.43 (2H, m), 7.66–7.74 (2H, m), 7.98–8.03 (2H, m), 8.22–8.37 (3H, m), 8.46 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.59 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz), 11.23 (1H, s)<sub>o</sub>

[0541] (実施例45)

実施例44に準じ、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシド、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物9)、イソキノリン-3-カルボン酸 2-オキシド(参考例化合物8-3)およびキノリン-6-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-3)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物45-1~45-4を合成した。

[0542] 実施例化合物45-1:N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド

[0543] [化142]

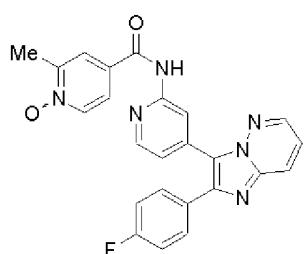


[0544] MS (ESI+): 427 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.21–7.31 (2H, m), 7.34–7.44 (2H, m), 7.64–7.76 (4H, m), 8.24–8.34 (2H, m), 8.53 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.55–8.63 (3H, m), 14.16 (1H, s)。

[0545] 実施例化合物45-2:N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0546] [化143]

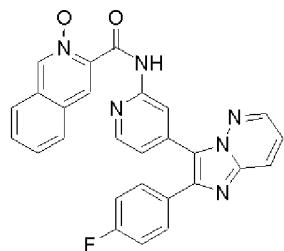


[0547] MS (ESI+): 441 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.40 (3H, s), 7.21–7.30 (2H, m), 7.32–7.42 (2H, m), 7.66–7.73 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J= 2.5, 6.8 Hz), 8.15 (1H, d, J= 2.5 Hz), 8.27 (1H, dd, J= 1.6, 9.1 Hz), 8.36 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.47 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.59 (1H, dd, J= 1.6, 4.3 Hz), 11.14 (1H, s)。

[0548] 実施例化合物45-3:N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}イソキノリン-3-カルボキサミド 2-オキシド

[0549] [化144]

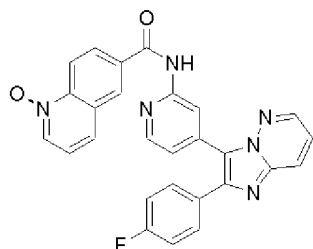


[0550] MS (ESI+): 477 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.27 (2H, t, J= 8.9 Hz), 7.35–7.44 (2H, m), 7.68–7.75 (2H, m), 7.77–7.90 (2H, m), 8.09 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.22–8.33 (2H, m), 8.54 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.58–8.63 (2H, m), 9.00 (1H, s), 9.39 (1H, s), 14.38 (1H, s)。

[0551] 実施例化合物45-4:N-{4-[2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド

[0552] [化145]



[0553] MS (ESI+): 477 (M+H)。

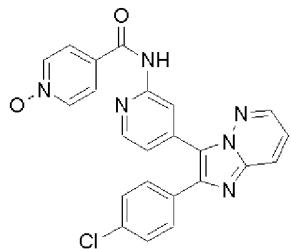
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.27 (2H, t, J= 8.9 Hz), 7.34–7.43 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J= 6.1, 8.6 Hz), 7.69–7.75 (2H, m), 8.06 (1H, d, J= 8.6 Hz), 8.25–8.32 (2H, m), 8.53–8.63 (4H, m), 8.69 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.81 (1H, d, J= 1.7 Hz), 11.31 (1H, s)。

[0554] (実施例46)

実施例39に準じ、4-(2-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物23-3)を用いて以下の実施例化合物46を合成した。

実施例化合物46:N-{4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0555] [化146]



[0556] MS (ESI+): 443 (M+H)<sub>o</sub>

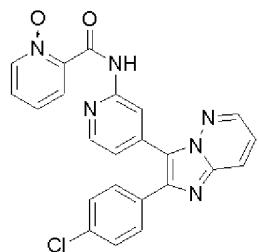
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.33 (1H, dd, J= 1.5, 5.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J= 4.4, 9.2 Hz), 7.46–7.51 (2H, m), 7.65–7.71 (2H, m), 7.98–8.04 (2H, m), 8.28 (1H, dd, J= 1.5, 9.2 Hz), 8.31–8.36 (2H, m), 8.47 (1H, dd, J= 0.8, 1.5 Hz), 8.54 (1H, dd, J= 0.8, 5.2 Hz), 8.59 (1H, dd, J= 1.5, 4.4 Hz), 11.25 (1H, s)。

[0557] (実施例47)

実施例46に準じ、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、ピリジン-2-カルボン酸 1-オキシド、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物9)、イソキノリン-3-カルボン酸 2-オキシド(参考例化合物8-3)、キノリン-3-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-2)およびキノリン-6-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物10-3)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物47-1~47-5を合成した。

[0558] 実施例化合物47-1:N-{4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-2-カルボキサミド 1-オキシド

[0559] [化147]

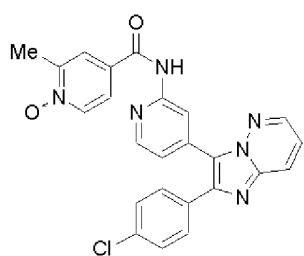


[0560] MS (ESI+): 443 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.36–7.44 (2H, m), 7.46–7.51 (2H, m), 7.64–7.77 (4H, m), 8.26–8.35 (2H, m), 8.51–8.62 (4H, m), 14.18 (1H, s)。

[0561] 実施例化合物47-2:N-{4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0562] [化148]

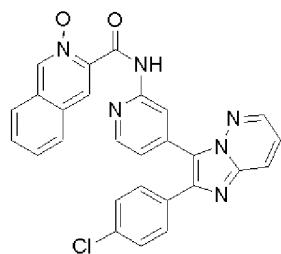


[0563] MS (ESI+): 457 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.40 (3H, s), 7.34 (1H, dd, J= 1.5, 5.2 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 4.5, 9.1 Hz), 7.46–7.51 (2H, m), 7.66–7.70 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J= 2.7, 7.1 Hz), 8.16 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.28 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.36 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.48 (1H, s), 8.54 (1H, dd, J= 0.7, 5.2 Hz), 8.59 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 11.15 (1H, s)<sub>o</sub>

[0564] 実施例化合物47-3:N-{4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}イソキノリン-3-カルボキサミド 2-オキシド

[0565] [化149]

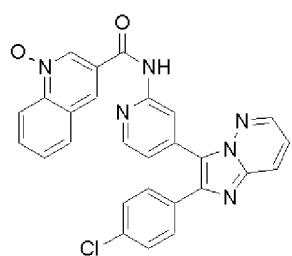


[0566] MS (ESI+): 493 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.34–7.43 (2H, m), 7.46–7.54 (2H, m), 7.65–7.73 (2H, m), 7.77–7.90 (2H, m), 8.09 (1H, d, J= 8.1 Hz), 8.22–8.33 (2H, m), 8.55 (1H, dd, J= 0.7, 5.2 Hz), 8.59–8.64 (2H, m), 9.01 (1H, s), 9.39 (1H, s), 14.40 (1H, s)<sub>o</sub>

[0567] 実施例化合物47-4:N-{4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0568] [化150]

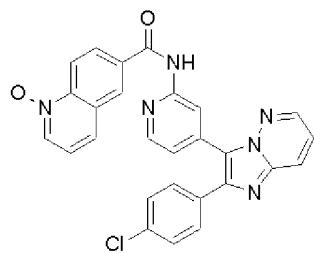


[0569] MS (ESI+): 493 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.34–7.43 (2H, m), 7.46–7.53 (2H, m), 7.66–7.72 (2H, m), 7.81–7.88 (1H, m), 7.91–8.00 (1H, m), 8.20–8.32 (2H, m), 8.50–8.66 (5H, m), 8.99 (1H, d, J= 1.3 Hz), 11.41 (1H, s).

[0570] 実施例化合物47-5:N-{4-[2-(4-クロロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-6-カルボキサミド 1-オキシド

[0571] [化151]

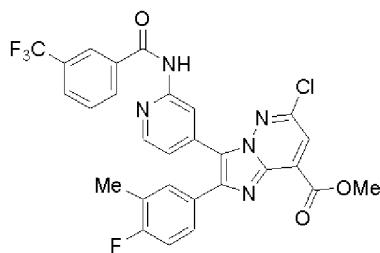


[0572] MS (ESI+): 493 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

[0573] (実施例48)

6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンザイル]アミノ}ピリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸メチル

[0574] [化152]



[0575] 実施例12で得たN-{4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(200mg, 0. 33mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体(1:1)(4. 1mg, 0. 0050mmol)及びトリエチルアミン(0. 14mL, 0. 99mmol)のメタノール(50mL)懸濁液を8気圧の一酸化炭素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9~1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物を黄色粉末として得た(116mg, 40%)。

融点 211-212°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.18 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.31-7.45 (2H, m), 7.64-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, d, J= 7.0 Hz), 8.25-8.32 (1H, m), 8.35-8.46 (2H, m), 8.59 (1H, d, J= 5.1 Hz), 11.37 (1H, br s)。

元素分析値:C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

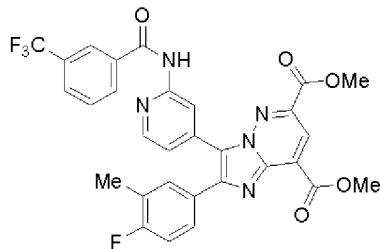
計算値:C, 57.59; H, 3.11; N, 11.99。

実測値:C, 57.67; H, 3.00; N, 12.01。

[0576] (実施例49)

2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンズイル]アミノ}ピリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6, 8-ジカルボン酸ジメチル

[0577] [化153]



[0578] 実施例12で得たN-{4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(200mg, 0. 33mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホス

ルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(200mg, 0. 33mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体(1:1)(4. 1mg, 0. 0050mmol)及びトリエチルアミン(0. 14mL, 0. 99mmol)のメタノール(50mL)懸濁液を8気圧の一酸化炭素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9~1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物を黄色粉末として得た(121mg, 40%)。

融点 180~181°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.26 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.20 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.41~7.48 (2H, m), 7.70~7.80 (2H, m), 7.97 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.17 (1H, s), 8.29 (1H, d, J= 8.3 Hz), 8.38 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, d, J= 5.1 Hz), 11.37 (1H, s)。

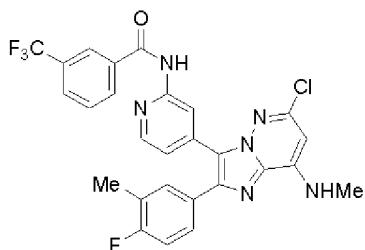
元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> • 0.1H<sub>2</sub>Oとして  
計算値: C, 59.14; H, 3.51; N, 11.49。

実測値: C, 59.19; H, 3.36; N, 11.17。

[0579] (実施例50)

N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(メチルアミノ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0580] [化154]



[0581] 実施例12で得たN-{4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

ルオロメチル)ベンズアミド(200mg, 0. 33mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に2Mメチルアミンーテトラヒドロフラン溶液(0. 33mL, 0. 66mmol)を室温で加え、24時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:7~1:0)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(74. 0mg, 40%)。

融点 259~260°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  δ : 2.23 (3H, s), 2.96 (3H, d,  $J= 4.1$  Hz), 6.28 (1H, s), 7.14 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.27~7.40 (2H, m), 7.60~7.68 (1H, m), 7.72~7.81 (1H, m), 7.97 (1H, d,  $J= 7.5$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J= 4.3$  Hz), 8.25~8.31 (1H, m), 8.35~8.42 (2H, m), 8.52 (1H, d,  $J= 4.9$  Hz), 11.30 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O・0.5CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Etとして

計算値: C, 58.15; H, 3.87; N, 14.03。

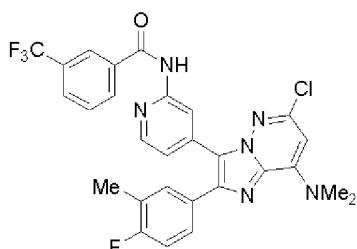
実測値: C, 58.13; H, 3.74; N, 14.05。

[0582] (実施例51)

実施例50に準じ、2Mメチルアミンーテトラヒドロフラン溶液の代わりに、2Mジメチルアミンーテトラヒドロフラン溶液、モルホリン、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノアミン、3-メトキシプロパン-1-アミン、2-メトキシエタンアミンおよびナトリウムトキシドをそれぞれ用いて以下の実施例化合物51-1~51-6を合成した。

[0583] 実施例化合物51-1:N-{4-[6-クロロ-8-(ジメチルアミノ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0584] [化155]



[0585] 融点 194–195°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.22 (3H, br s), 3.56 (6H, br), 6.25 (1H, s), 7.13 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.26–7.39 (2H, m), 7.57–7.64 (1H, m), 7.71–7.80 (1H, m), 7.93–8.00 (1H, m), 8.26–8.32 (1H, m), 8.35–8.39 (2H, m), 8.51–8.56 (1H, m), 11.31 (1H, br s)。

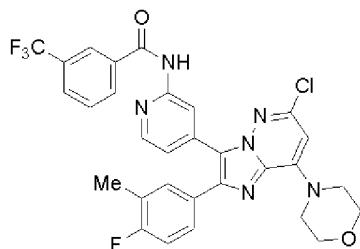
元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>Oとして

計算値: C, 59.11; H, 3.72; N, 14.77。

実測値: C, 59.00; H, 3.59; N, 14.74。

実施例化合物51–2:N–{4–[6–クロロ–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–8–モルホリノイミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–3–(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0586] [化156]



[0587] 融点 136–137°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.22 (3H, s), 3.78–3.84 (4H, m), 4.13–4.21 (4H, m), 6.58 (1H, s), 7.14 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.27–7.39 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J= 1.4, 6.7 Hz), 7.72–7.81 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J= 0.8, 7.5 Hz), 8.26–8.32 (1H, m), 8.38 (2H, br s), 8.54 (1H, d, J= 4.9 Hz), 11.32 (1H, s)。

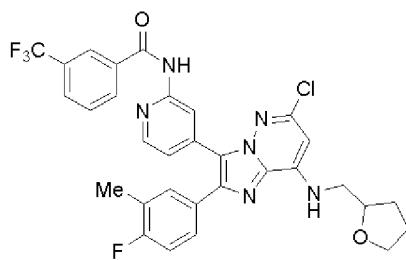
元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•0.7H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 57.78; H, 3.94; N, 13.48。

実測値: C, 57.64; H, 3.83; N, 13.26。

[0588] 実施例化合物51–3:N–(4–{6–クロロ–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–8–[(テトラヒドロフラン–2–イルメチル)アミノ]イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル}ピリジン–2–イル)–3–(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0589] [化157]



[0590] 融点 256–257°C

MS (ESI+): 591 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.67–1.77 (1H, m), 1.92–2.19 (3H, m), 2.28 (3H, d,  $J$ = 1.9 Hz), 3.30–3.42 (1H, m), 3.46–3.56 (1H, m), 3.78–3.88 (1H, m), 3.90–4.01 (1H, m), 4.16–4.28 (1H, m), 6.15 (1H, s), 6.30 (1H, t,  $J$ = 5.7 Hz), 6.87–7.00 (1H, m), 7.23–7.27 (1H, m), 7.29–7.36 (1H, m), 7.55 (1H, dd,  $J$ = 1.9, 7.6 Hz), 7.64 (1H, t,  $J$ = 7.8 Hz), 7.82 (1H, d,  $J$ = 7.6 Hz), 8.09 (1H, d,  $J$ = 8.0 Hz), 8.18 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J$ = 5.3 Hz), 8.67–8.73 (2H, m)。

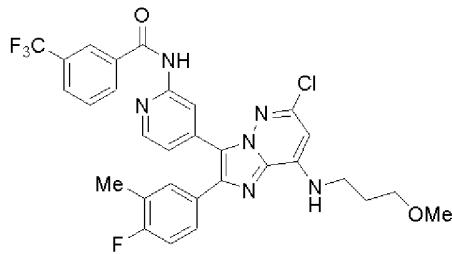
元素分析値: C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 59.40; H, 4.05; N, 13.41。

実測値: C, 59.28; H, 3.99; N, 13.41。

[0591] 実施例化合物51-4:N-(4-{6-クロロ-2-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-[(3-メトキシプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0592] [化158]



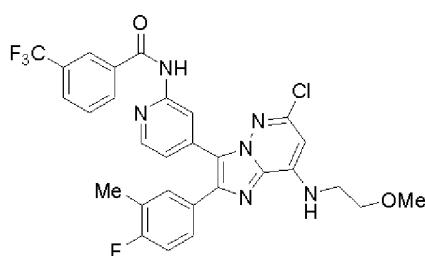
[0593] 融点 214–216°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.25 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.16 (1H, t,  $J$ = 9.0 Hz), 7.28–7.

32 (1H, m), 7.35–7.47 (3H, m), 7.59 (1H, d,  $J= 7.9$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J= 1.2, 8.0$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J= 7.7$  Hz), 8.02 (1H, s), 8.26 (1H, dd,  $J= 1.3, 9.2$  Hz), 8.44 (1H, br s), 8.48–8.52 (2H, m), 8.58 (1H, dd,  $J= 1.6, 4.4$  Hz), 10.94 (1H, s), 14.06 (1H, br s)。

[0594] 実施例化合物51-5:N-(4-{6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-[(2-メトキシエチル)アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0595] [化159]



[0596] 融点 205–206°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.28 (3H, d,  $J= 1.5$  Hz), 3.44 (3H, s), 3.54 (2H, q,  $J= 5.3$  Hz), 3.70 (2H, t,  $J= 5.3$  Hz), 6.13 (1H, s), 6.26 (1H, t,  $J= 5.5$  Hz), 6.92–7.01 (1H, m), 7.25–7.28 (1H, m), 7.29–7.37 (1H, m), 7.55 (1H, dd,  $J= 1.9, 7.2$  Hz), 7.65 (1H, t,  $J= 7.9$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J= 7.9$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J= 7.9$  Hz), 8.18 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.63 (1H, s), 8.70 (1H, s)。

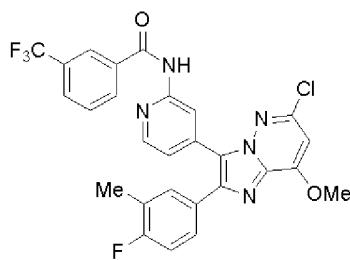
元素分析値: C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 58.15; H, 3.87; N, 14.03。

実測値: C, 57.97; H, 3.83; N, 13.85。

[0597] 実施例化合物51-6:N-[4-{6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0598] [化160]



[0599] 融点 195–196°C

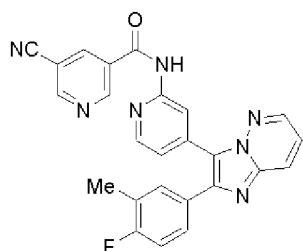
MS (ESI+): 556 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR( $CDCl_3$ ) δ : 2.27 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 4.18 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.89–6.99 (1H, m), 7.24 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.3$  Hz), 7.29–7.38 (1H, m), 7.60–7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J= 7.9$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J= 7.5$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.37 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.66–8.73 (2H, m).

[0600] (実施例52)

5-シアノ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド

[0601] [化161]



[0602] 実施例2-14で得た5-ブロモ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド(150mg, 0. 298mmol)、シアノ化亜鉛(19. 3mg, 0. 164mmol)、テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(17. 2mg, 0. 0150mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)懸濁液をマイクロウェーブ反応装置を用い150°Cで10分間反応させた。室温に冷却後、不溶物を濾去し、濾液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減

圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:7 ~1:0)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(82.1mg, 61%)。

融点 248-249°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, d, J= 1.7 Hz), 6.99 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.18 (1H, dd, J= 4.4, 9.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J= 1.4, 5.2 Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J= 1.7, 7.3 Hz), 8.06 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.36 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.42 (1H, dd, J= 1.7, 4.4 Hz), 8.55 (1H, t, J= 2.2 Hz), 8.74-8.90 (2H, m), 9.06 (1H, d, J= 1.7 Hz), 9.34 (1H, d, J= 2.2 Hz)。

元素分析値:C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>7</sub>O•0.5H<sub>2</sub>Oとして

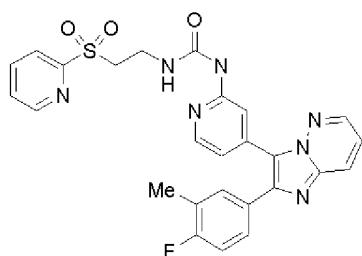
計算値:C, 65.50; H, 3.74; N, 21.39。

実測値:C, 65.72; H, 3.69; N, 21.23。

[0603] (実施例53)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(ピリジン-2-イルスルホニル)エチル]尿素

[0604] [化162]



[0605] 参考例23-5で得た{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}カルバミド酸 2, 2, 2-トリクロロエチル(495mg, 1.0mmol)、2-(ピリジン-2-イルスルホニル)エタンアミン二塩酸塩(290mg、1.1mmol), およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(630 μL, 3.6 mmol)のジメチルスルフィド溶液(5mL)を70°Cで8時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(219mg, 41%)。

融点 212–213°C

MS (ESI+): 532 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.26 (3H, s), 3.52–3.63 (2H, m), 3.73 (2H, t, J= 6.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J= 1.1, 4.9 Hz), 7.17 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J= 4.2, 9.1 Hz), 7.48 (1H, s), 7.58–7.72 (2H, m), 7.98–8.13 (2H, m), 8.20–8.28 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.58 (1H, dd, J= 1.5, 4.2 Hz), 8.72 (1H, d, J= 4.9 Hz), 9.37 (1H, s)。

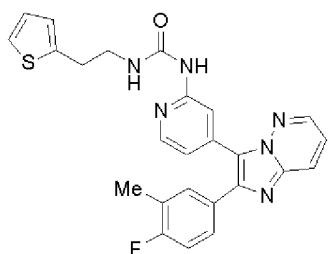
[0606] (実施例54)

実施例53に準じ、2-(ピリジン-2-イルスルホニル)エタンアミン二塩酸塩の代わりに、2-(チオフェン-2-イル)エタンアミン、2-(ピリジン-2-イルチオ)エタンアミン、2-イソプロポキシエタンアミン、3-アミノ-2, 2-ジメチルプロパンニトリル、3-イソプロポキシプロパン-1-アミン、1-(ピリジン-4-イル)メタンアミン、1-(チオフェン-2-イル)メタンアミン、1-(フラン-3-イル)メタンアミン、4-アミノブタンニトリル塩酸塩(参考例化合物13)、1-(ピリジン-2-イル)メタンアミン、3-モルホリノプロパン-1-アミン、1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン、2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール、4-アミノ-3, 3-ジメチルブタンニトリル塩酸塩(参考例19)、3-アミノ-4-メチルペンタンニトリル塩酸塩(参考例化合物20-1)、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール、3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、(2R)-1-アミノプロパン-2-オール、(2S)-1-アミノプロパン-2-オール、2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エタンアミン塩酸塩(参考例化合物20-2)、3-メトキシプロパン-1-アミン、2-アミノプロパン-1-オール、2-メトキシエタンアミン、2-フェノキシエタンアミン、2-アミノアセトニトリル、3-(メチルチオ)プロパン-1-アミン、2-(ピリジン-2-イル)エタンアミン、2-(ピリジン-3-イル)エタンアミン、2-(ピリジン-4-イル)エタンアミン、(S)-3-アミノブタンニトリル塩酸塩、(R)-3-アミノブタンニトリル塩酸塩、2-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)エタノール、2-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)エタノール、2-アミノ-

1-(ピリジン-4-イル)エタノール、2-モルホリノ-2-(ピリジン-3-イル)エタンアミン、2-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)エタンアミン三塩酸塩、2-(ピリジン-3-イル)-2-(N,N-ジメチルアミノ)エタンアミン、2-(6-メチルピリジン-3-イル)エタンアミン、2-(3-メチルチオフェニル)エタンアミンおよび2-(3-メチルスルホニルフェニル)エタンアミン塩酸塩をそれぞれ用いて以下の実施例化合物54-1~54-40を合成した。

[0607] 実施例化合物54-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(チオフェン-2-イル)エチル]尿素

[0608] [化163]



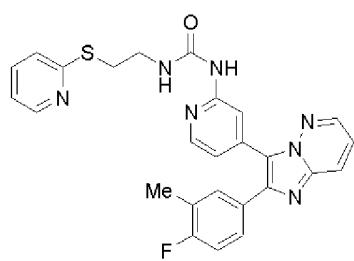
[0609] 融点 212~213°C

MS (ESI+): 473 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 3.02 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.44 (2H, q, J= 6.5 Hz), 6.90~6.96 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J= 3.4, 4.9 Hz), 7.05 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.09~7.24 (1H, m), 7.29~7.43 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J= 1.9, 7.5 Hz), 8.18~8.28 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 9.40 (1H, s)。

[0610] 実施例化合物54-2:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(ピリジン-2-イルチオ)エチル]尿素

[0611] [化164]



[0612] 融点 184–185°C

MS (ESI+): 500 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 3.19–3.38 (2H, m), 3.43–3.52 (2H, m), 7.00–7.23 (3H, m), 7.18–7.44 (3H, m), 7.52–7.72 (3H, m), 8.17–8.32 (2H, m), 8.43 (2H, d, J= 4.2 Hz), 8.56 (1H, d, J= 3.8 Hz), 9.39 (1H, s).

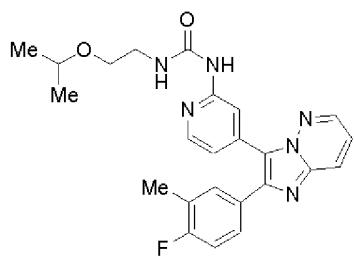
元素分析値:C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>OS•0.4H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 61.62; H, 4.53; N, 19.35。

実測値:C, 61.58; H, 4.38; N, 19.10。

[0613] 実施例化合物54-3:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(2-イソプロポキシエチル)尿素

[0614] [化165]



[0615] 融点 150–152°C

MS (ESI+): 449 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.12 (6H, d, J= 6.1 Hz), 2.24 (3H, s), 3.25–3.34 (2H, m), 3.45 (2H, t, J= 5.5 Hz), 3.52–3.65 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.15 (1H, t, J= 9.3 Hz), 7.30–7.41 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.63–7.69 (1H, m), 8.18–8.29 (2H,

m), 8.32 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 9.39 (1H, s)。

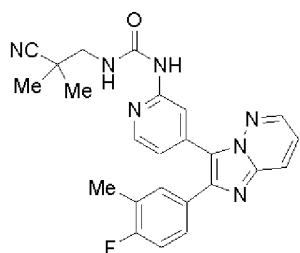
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 64.27; H, 5.62; N, 18.74。

実測値: C, 64.10; H, 5.66; N, 18.64。

[0616] 実施例化合物54-4:N-(2-シアノ-2-メチルプロピル)-N'-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)尿素

[0617] [化166]



[0618] 融点 190-192°C

MS (ESI+): 444 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.31 (6H, s), 2.25 (3H, s), 3.40 (2H, d, J= 6.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.12-7.21 (1H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J= 1.9, 7.6 Hz), 7.70 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J= 1.7, 9.3 Hz), 8.30 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.56 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 8.52 (1H, s), 9.46 (1H, s)。

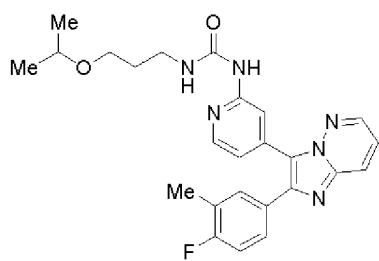
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 64.74; H, 5.03; N, 22.02。

実測値: C, 64.62; H, 4.82; N, 22.04。

[0619] 実施例化合物54-5:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(3-イソプロポキシプロピル)尿素

[0620] [化167]



[0621] 融点 162–163°C

MS (ESI+): 463 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.09 (6H, d, J= 6.0 Hz), 1.66 (2H, m), 2.25 (3H, d, J= 1.5 Hz), 3.22 (2H, q, J= 6.4 Hz), 3.41 (2H, t, J= 6.2 Hz), 3.48–3.58 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J= 8.5, 9.4 Hz), 7.32–7.40 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J= 2.6, 7.9 Hz), 8.18 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J= 1.5, 9.4 Hz), 8.28 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.56 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 9.32 (1H, s)<sub>o</sub>

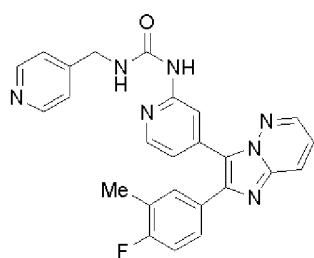
元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 64.92; H, 5.88; N, 18.17<sub>o</sub>

実測値: C, 64.88; H, 5.91; N, 18.13<sub>o</sub>

[0622] 実施例化合物54-6:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(ピリジン-4-イルメチル)尿素

[0623] [化168]



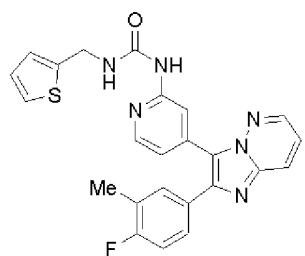
[0624] 融点 216–218°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.24 (3H, d, J= 1.5 Hz), 4.44 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.11–7.22 (1H, m), 7.30 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.33–7.43 (2H, m)

, 7.62–7.70 (2H, m), 8.23 (1H, dd,  $J= 1.5, 9.0$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.51 (2 H, dd,  $J= 1.7, 4.4$  Hz), 8.56 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.4$  Hz), 8.71 (1H, s), 9.55 (1H, s)。

[0625] 実施例化合物54-7:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(チオフェン-2-イルメチル)尿素

[0626] [化169]



[0627] 融点 224–225°C

MS (ESI+): 459 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d,  $J= 1.1$  Hz), 4.56 (2H, d,  $J= 6.0$  Hz), 6.93–7.00 (1H, m), 6.99–7.04 (1H, m), 7.07 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.3$  Hz), 7.10–7.21 (1H, m), 7.32 –7.43 (3H, m), 7.61–7.70 (2H, m), 8.24 (1H, dd,  $J= 1.5, 9.4$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.57 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.1$  Hz), 8.61 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

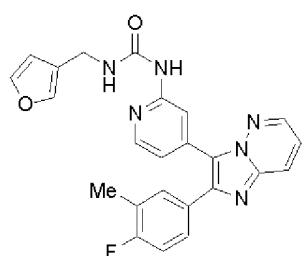
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>OS•0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.38; H, 4.23; N, 18.19。

実測値: C, 62.29; H, 4.11; N, 18.27。

[0628] 実施例化合物54-8:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(フラン-3-イルメチル)尿素

[0629] [化170]



[0630] 融点 211–212°C

MS (ESI+): 443 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.25 (3H, d,  $J= 1.1$  Hz), 4.22 (2H, d,  $J= 5.7$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J= 1.1$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.5$  Hz), 7.10–7.20 (1H, m), 7.36 (2H, dd,  $J= 4.5, 9.4$  Hz), 7.56–7.65 (2H, m), 7.64–7.72 (2H, m), 8.23 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.2$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J= 4.9$  Hz), 8.36 (1H, t,  $J= 5.5$  Hz), 8.56 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 9.39 (1H, s)。

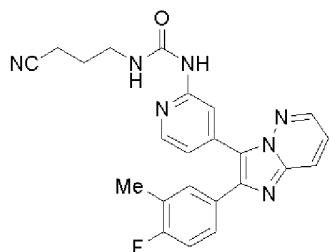
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 64.89; H, 4.36; N, 18.92。

実測値: C, 64.63; H, 4.36; N, 18.61。

[0631] 実施例化合物54-9:N-(3-シアノプロピル)-N'-(4-(2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-イル)尿素

[0632] [化171]



[0633] 融点 224–225°C

MS (ESI+): 430 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 1.72–1.84 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.48–2.57 (2H, m), 3.25 (2H, q,  $J= 6.8$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.3$  Hz), 7.15 (1H, t,  $J= 9.1$  Hz), 7.36 (2H, dd,  $J= 4.5, 9.1$  Hz), 7.59–7.70 (2H, m), 8.16–8.26 (2H, m), 8.29 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.56 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.5$  Hz), 9.34 (1H, s)。

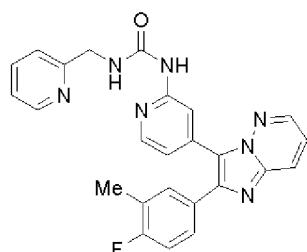
元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 63.79; H, 4.75; N, 22.64。

実測値: C, 63.52; H, 4.66; N, 22.41。

[0634] 実施例化合物54-10:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(ピリジン-2-イルメチル)尿素

[0635] [化172]

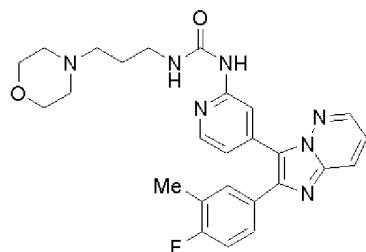


[0636] 融点 188-189°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.5 Hz), 4.73 (2H, d, J= 5.7 Hz), 6.94-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, d, J= 5.3 Hz), 7.11-7.19 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.31-7.41 (2H, m), 7.56-7.66 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 8.22 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 1.5, 4.4 Hz), 8.56 (1H, d, J= 4.4 Hz), 9.98 (1H, s)。

[0637] 実施例化合物54-11:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(3-モルホリノプロピル)尿素

[0638] [化173]



[0639] 融点 214-215°C

MS (ESI+): 490 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.74-1.87 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.39-2.51 (6H, m), 3.42 (2H, q, J= 6.7 Hz), 3.66-3.75 (4H, m), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.06 (1H, dd, J= 1.3, 5.4

Hz), 7.11–7.21 (2H, m), 7.30–7.39 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J= 2.1, 7.4$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.3$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J= 5.4$  Hz), 8.37 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.5$  Hz), 9.28 (1H, s)。

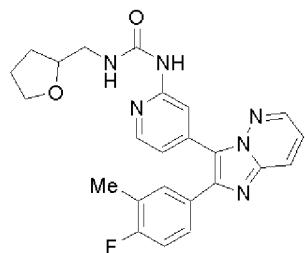
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 63.79; H, 5.77; N, 20.03。

実測値: C, 63.75; H, 5.73; N, 20.02。

[0640] 実施例化合物54–12:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–(テトラヒドロフラン–2–イルメチル)尿素

[0641] [化174]



[0642] 融点 196–197°C

MS (ESI+): 447 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.58–2.14 (4H, m), 3.27–3.50 (1H, m), 3.53–3.66 (1H, m), 3.72–3.85 (1H, m), 3.87–4.00 (1H, m), 4.03–4.17 (1H, m), 6.91–7.02 (1H, m), 7.05 (1H, dd,  $J= 1.7, 5.6$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J= 4.5, 9.1$  Hz), 7.19 (1H, s), 7.31–7.39 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.4$  Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.1$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J= 5.6$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 9.43 (1H, s)。

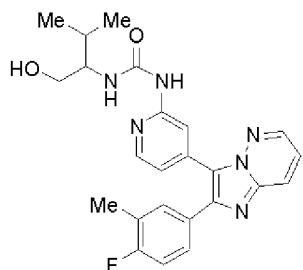
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 64.56; H, 5.19; N, 18.82。

実測値: C, 64.56; H, 5.22; N, 18.87。

[0643] 実施例化合物54–13:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–[1–(ヒドロキシメチル)–2–メチルプロピル]尿素

[0644] [化175]



[0645] 融点 210–212°C

MS (ESI+): 449 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.03 (6H, d, J= 6.8 Hz), 1.95–2.03 (1H, m), 2.29 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.66–3.83 (3H, m), 6.93–6.99 (1H, m), 7.00–7.04 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J= 4.4, 9.2 Hz), 7.30–7.37 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J= 1.5, 7.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.15 (1H, d, J= 4.4 Hz), 8.38 (1H, dd, J= 1.7, 4.4 Hz), 8.52 (1H, s), 9.60 (1H, s)<sub>o</sub>

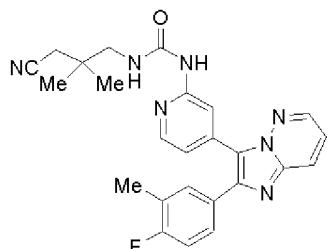
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 64.37; H, 5.31; N, 21.35。

実測値: C, 64.56; H, 5.19; N, 21.03。

[0646] 実施例化合物54-14:N-(3-シアノ-2,2-ジメチルプロピル)-N'-(4-[2-((4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}尿素

[0647] [化176]



[0648] 融点 189–190°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (6H, s), 2.30 (2H, s), 2.35 (2H, s), 3.34 (1H, d, J= 6.4 Hz)

, 6.99 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J= 1.3, 5.5$  Hz), 7.12–7.21 (2H, m), 7.29–7.42 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J= 2.3, 7.2$  Hz), 7.78 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J= 1.5, 9.1$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J= 5.7$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.4$  Hz), 9.65 (1H, s)。

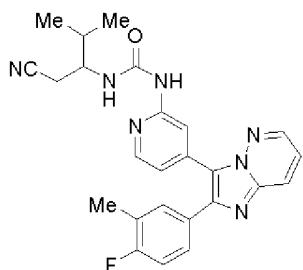
元素分析値: $C_{25}H_{24FN_7O \cdot 0.5H_2O}$ として

計算値:C, 64.27; H, 5.40; N, 21.02。

実測値:C, 64.56; H, 5.19; N, 21.03。

- [0649] 実施例化合物54–15:N–[1–(シアノメチル)–2–メチルプロピル]–N’–{4–[2–(4–フルオロー–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}尿素

- [0650] [化177]



- [0651] 融点 180–181°C

MS (ESI+): 458 ( $M+H$ )<sub>o</sub>

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.02–1.16 (6H, m), 2.05–2.18 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.63–2.86 (2H, m), 3.88–4.05 (1H, m), 7.00 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J= 4.5$  Hz), 7.13–7.23 (2H, m), 7.29–7.41 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.3$  Hz), 7.92–8.09 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.5$  Hz), 9.83 (1H, s)。

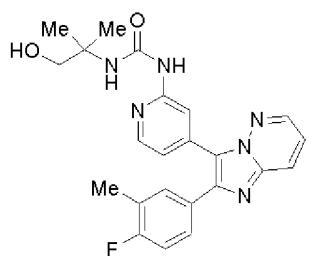
元素分析値: $C_{25}H_{24FN_7O \cdot 0.2H_2O$ として

計算値:C, 65.12; H, 5.33; N, 21.26。

実測値:C, 65.01; H, 5.26; N, 21.13。

- [0652] 実施例化合物54–16:N–{4–[2–(4–フルオロー–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–(2–ヒドロキシ–1, 1–ジメチルエチル)尿素

[0653] [化178]



[0654] 融点 196–199°C

MS (ESI+): 435 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38 (6H, s), 2.29 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.66 (2H, d, J= 5.7 Hz), 4.97 (1H, s), 6.93–7.03 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J= 4.5, 9.1 Hz), 7.27–7.35 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J= 1.7, 7.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J= 1.7, 9.1 Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.40 (1H, dd, J= 1.7, 4.5 Hz), 8.48 (1H, s), 9.65 (1H, s)<sub>o</sub>

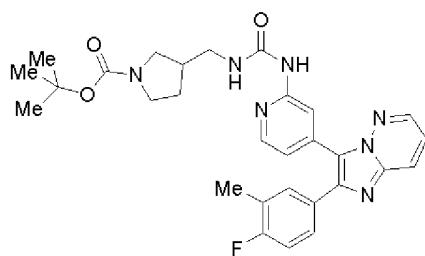
元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 63.58; H, 5.34; N, 19.34<sub>o</sub>

実測値: C, 63.50; H, 5.31; N, 19.29<sub>o</sub>

[0655] 実施例化合物54–17:3–({[({4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}アミノ)カルボニル]アミノ}メチル)ピロリジン–1–カルボン酸 tert–ブチル

[0656] [化179]



[0657] 融点 179–181°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 (9H, s), 1.58–1.83 (1H, m), 1.97–2.11 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.42–2.60 (1H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.25–3.63 (5H, m), 6.99 (1H, t, J= 8.9 H

z), 7.07 (1H, d, J= 5.3 Hz), 7.14 (1H, d, J= 4.5 Hz), 7.17 (1H, d, J= 4.5 Hz), 7.32–7.41 (1H, m), 7.61 (1H, d, J= 7.2 Hz), 7.83 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J= 1.7, 9.3 Hz), 8.20 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.36 (1H, d, J= 2.7 Hz), 9.51 (1H, s)。

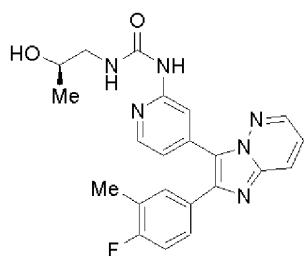
元素分析値: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 63.84; H, 5.91; N, 17.97。

実測値: C, 63.68; H, 5.86; N, 17.90。

[0658] 実施例化合物54-18:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(2R)-2-ヒドロキシプロピル]尿素

[0659] [化180]



[0660] 融点 151–153°C

MS (ESI+): 421 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22 (3H, d, J= 6.1 Hz), 2.29 (3H, d, J= 1.5 Hz), 3.20–3.38 (1H, m), 3.43–3.55 (1H, m), 3.96–4.07 (1H, m), 6.98 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.05 (1H, d, J= 5.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J= 4.5, 9.1 Hz), 7.29 (1H, s), 7.31–7.38 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J= 1.7, 7.4 Hz), 8.03 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.17 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.31 (1H, s), 8.38 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 9.56 (1H, s)。

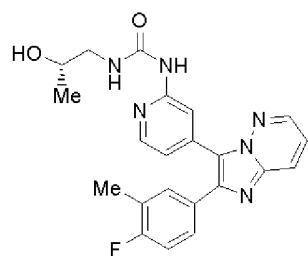
元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.05; H, 5.11; N, 19.73。

実測値: C, 61.98; H, 5.11; N, 19.67。

[0661] 実施例化合物54-19:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(2S)-2-ヒドロキシプロピル]尿素

[0662] [化181]



[0663] 融点 170–172°C

MS (ESI+): 421 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(<sup>3</sup>CDCl) δ : 1.23 (3H, d, J= 6.0 Hz), 2.30 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.16–3.24 (1 H, m), 3.26–3.38 (1H, m), 3.45–3.57 (1H, m), 4.03 (1H, s), 6.99 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J= 1.3, 5.5 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 4.5, 9.2 Hz), 7.21 (1H, s), 7.30–7.40 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J= 1.7, 7.3 Hz), 7.80 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.20 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.39 (1H, dd, J= 1.7, 4.5 Hz), 9.63 (1H, s)<sub>o</sub>

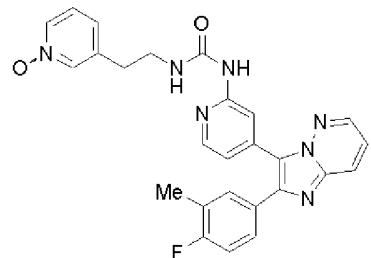
元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.58; H, 5.06; N, 19.90<sub>o</sub>

実測値: C, 62.28; H, 5.10; N, 19.82<sub>o</sub>

[0664] 実施例化合物54–20:N–{4–[2–(4–フルオロー3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–[2–(1–オキシドピリジン–3–イル)エチル]尿素

[0665] [化182]



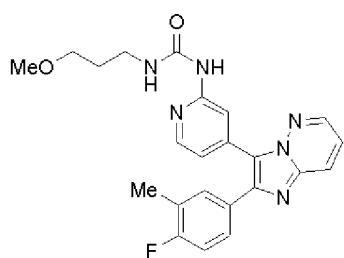
[0666] 融点 138–140°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.78 (2H, t, J= 6.8 Hz), 3.39–3.51 (2H, m), 7.

05 (1H, d,  $J= 4.9$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J= 7.2$  Hz), 7.30–7.42 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J= 6.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J= 6.0$  Hz), 8.16–8.30 (4H, m), 8.56 (1H, d,  $J= 3.8$  Hz), 9.38 (1H, s)。

[0667] 実施例化合物54-21:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(3-メキシプロピル)尿素

[0668] [化183]

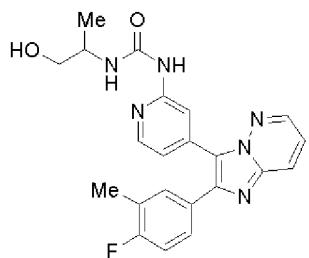


[0669] 融点 163–165°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.82–1.93 (2H, m), 2.29 (3H, d,  $J= 1.5$  Hz), 3.36 (3H, s), 3.42–3.54 (4H, m), 6.98 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J= 4.5$ , 9.1 Hz), 7.24 (1H, s), 7.30–7.39 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J= 1.5$ , 7.2 Hz), 8.03 (1H, dd,  $J= 1.9$ , 9.1 Hz), 8.19 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.29 (1H, s), 8.37 (1H, dd,  $J= 1.9$ , 4.5 Hz), 9.33 (1H, s)。

[0670] 実施例化合物54-22:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)尿素

[0671] [化184]



[0672] 融点 207–210°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.29 (3H, d,  $J=7.2$  Hz), 2.29 (3H, d,  $J=1.5$  Hz), 3.58–3.79 (2H, m), 4.08 (1H, ddd,  $J=3.6, 7.2, 13.7$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J=8.9$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J=1.3, 5.5$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=4.5, 9.0$  Hz), 7.26–7.38 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=1.5, 7.2$  Hz), 8.03 (1H, dd,  $J=1.7, 9.2$  Hz), 8.13–8.21 (2H, m), 8.38 (1H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz), 9.40 (1H, d,  $J=5.7$  Hz)。

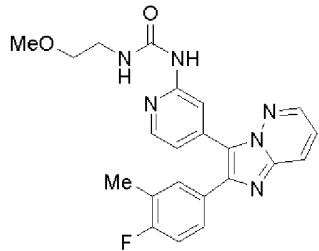
元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.31; H, 5.09; N, 19.82。

実測値: C, 62.09; H, 5.10; N, 19.75。

[0673] 実施例化合物54–23:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–(2–メキシエチル)尿素

[0674] [化185]



[0675] 融点 162–164°C

MS (ESI+): 421 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.28 (3H, d,  $J=1.5$  Hz), 3.40 (3H, s), 3.55 (4H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J=9.0$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=1.1, 5.3$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=4.4, 9.1$  Hz), 7.25–7.30 (1H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=1.7, 7.3$  Hz), 8.03 (1H, dd,  $J=1.5, 9.1$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=5.7$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz), 8.48 (1H, s), 9.39 (1H, s)。

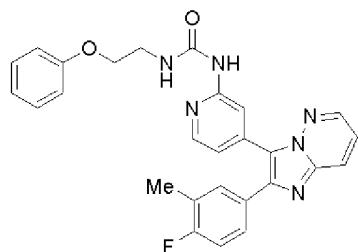
元素分析値: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 62.85; H, 5.03; N, 19.99。

実測値: C, 62.88; H, 5.06; N, 19.99。

[0676] 実施例化合物54-24:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-(2-フェノキシエチル)尿素

[0677] [化186]



[0678] 融点 188-189°C

MS (ESI+): 483 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.1 Hz), 3.76 (2H, q, J= 5.5 Hz), 4.13 (2H, t, J= 5.5 Hz), 6.89-7.02 (5H, m), 7.04 (1H, dd, J= 1.3, 5.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J= 4.3, 9.2 Hz), 7.21-7.31 (2H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J= 1.7, 7.3 Hz), 8.01 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.19 (1H, d, J= 5.6 Hz), 8.34 (1H, dd, J= 1.7, 4.3 Hz), 8.38 (1H, s), 9.68 (1H, s)。

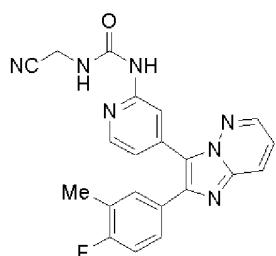
元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 67.21; H, 4.80; N, 17.42。

実測値: C, 67.04; H, 4.79; N, 17.33。

[0679] 実施例化合物54-25:N-(シアノメチル)-N'-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)尿素

[0680] [化187]



[0681] 融点 207–208°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.5 Hz), 4.26 (2H, d, J= 5.7 Hz), 7.10–7.21 (2H, m), 7.33–7.41 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J= 1.6, 7.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J= 1.5, 9.2 Hz), 8.32 (1H, dd, J= 0.4, 5.3 Hz), 8.58 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 8.69 (1H, t, J= 5.7 Hz), 9.78 (1H, br s)。

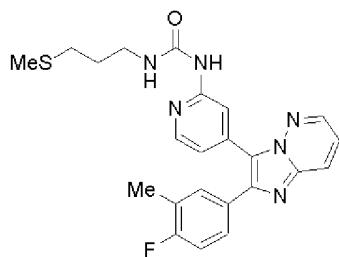
元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>7</sub>Oとして

計算値: C, 62.84; H, 4.02; N, 24.43。

実測値: C, 62.55; H, 3.90; N, 24.13。

[0682] 実施例化合物54–26:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–[3–(メチルチオ)プロピル]尿素

[0683] [化188]



[0684] 融点 141–142°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.85–1.97 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.29 (3H, d, J= 1.7 Hz), 2.59 (2H, t, J= 7.3 Hz), 3.43–3.52 (2H, m), 6.98 (1H, t, J= 8.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J= 1.5, 5.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 4.4, 9.2 Hz), 7.24 (1H, s), 7.31–7.40 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J= 1.6, 7.4 Hz), 8.04 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.18 (1H, d, J= 5.4 Hz), 8.30 (1H, br s), 8.38 (1H, dd, J= 1.7, 4.4 Hz), 9.37 (1H, t, J= 6.6 Hz)。

元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>OSとして

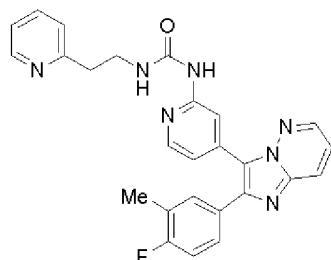
計算値: C, 61.32; H, 5.15; N, 18.65。

実測値: C, 61.32; H, 5.06; N, 18.72。

[0685] 実施例化合物54–27:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–[2–(ピリジン–2–イル

)エチル]尿素

[0686] [化189]



[0687] 融点 161–162°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 2.29 (3H, d,  $J= 1.7$  Hz), 3.12 (2H, t,  $J= 6.9$  Hz), 3.80 (2H, dt,  $J= 4.8, 6.9$  Hz), 6.94–7.02 (1H, m), 7.03 (1H, dd,  $J= 1.4, 5.4$  Hz), 7.11–7.19 (3H, m), 7.22 (1H, d,  $J= 7.7$  Hz), 7.30–7.37 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J= 2.7, 4.6$  Hz), 7.61–7.66 (1H, m), 8.02 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.1$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J= 5.4$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.6$  Hz), 8.59 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.8$  Hz), 9.48 (1H, t,  $J= 4.8$  Hz)。

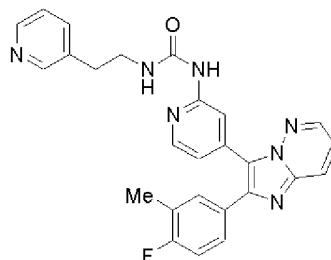
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 62.02; H, 5.20; N, 19.47。

実測値: C, 62.01; H, 5.13; N, 19.52。

[0688] 実施例化合物54–28:N—{4—[2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—N'—[2—(ピリジン—3—イル)エチル]尿素

[0689] [化190]



[0690] 融点 148–149°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 2.30 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 2.94 (2H, t,  $J= 7.0$  Hz), 3.66 (2H, dt,

$J = 5.3, 7.0 \text{ Hz}$ ), 6.95–7.03 (1H, m), 7.05–7.09 (2H, m), 7.15 (1H, dd,  $J = 4.5, 9.2 \text{ Hz}$ ), 7.21–7.26 (1H, m), 7.30–7.37 (2H, m), 7.56–7.63 (2H, m), 8.03 (1H, dd,  $J = 1.7, 9.2 \text{ Hz}$ ), 8.08–8.12 (1H, m), 8.36 (1H, dd,  $J = 1.7, 4.5 \text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, dd,  $J = 1.7, 4.8 \text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ), 9.48 (1H, t,  $J = 5.3 \text{ Hz}$ )。

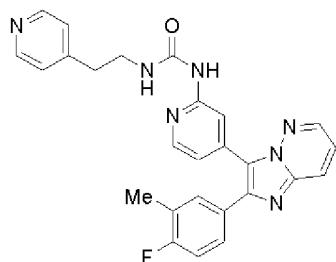
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O·H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 64.32; H, 4.98; N, 20.19。

実測値: C, 64.63; H, 4.96; N, 20.31。

[0691] 実施例化合物54-29:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]尿素

[0692] [化191]



[0693] 融点 215–216°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ), 2.93 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 3.66 (2H, dt,  $J = 5.5, 7.0 \text{ Hz}$ ), 6.94–7.03 (1H, m), 7.07 (1H, dd,  $J = 1.4, 5.3 \text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J = 4.3, 9.2 \text{ Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 7.30–7.38 (1H, m), 7.59 (1H, d, dd,  $J = 1.5, 2.2, 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 8.03 (1H, dd,  $J = 1.7, 9.2 \text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, dd,  $J = 1.7, 4.3 \text{ Hz}$ ), 8.53 (2H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 9.47 (1H, t,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ )。

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O·0.75H<sub>2</sub>Oとして

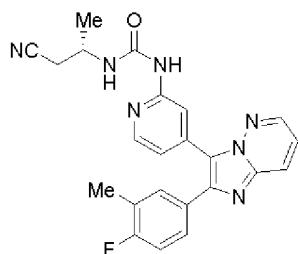
計算値: C, 64.92; H, 4.92; N, 20.38。

実測値: C, 64.99; H, 4.94; N, 20.26。

[0694] 実施例化合物54-30:N-[(1S)-2-シアノ-1-メチルエチル]-N'-[4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジ

## ン-2-イル}尿素

[0695] [化192]



[0696] 融点 190-191°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.49 (3H, d,  $J= 6.8$  Hz), 2.31 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 2.67 (1H, dd,  $J= 4.2, 16.6$  Hz), 2.86 (1H, dd,  $J= 6.0, 16.6$  Hz), 4.20-4.33 (1H, m), 6.96-7.05 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.2$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J= 4.5, 9.2$  Hz), 7.22 (1H, s), 7.30-7.39 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J= 2.1, 7.5$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.2$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J= 5.2$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 9.72 (1H, d,  $J= 7.2$  Hz) °。

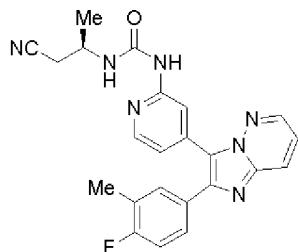
元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O•0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 63.66; H, 4.76; N, 22.59°。

実測値: C, 63.43; H, 4.71; N, 22.45°。

[0697] 実施例化合物54-31:N-[{(1R)-2-シアノ-1-メチルエチル}-N'-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}尿素

[0698] [化193]



[0699] 融点 188-189°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.49 (3H, d, J= 6.8Hz), 2.31 (3H, d, J= 1.7 Hz), 2.66 (1H, dd, J= 4.1, 16.6 Hz), 2.86 (1H, dd, J= 6.2, 16.6 Hz), 4.19–4.35 (1H, m), 7.00 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.10–7.14 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J= 4.5, 9.2 Hz), 7.31–7.39 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J= 1.5, 7.4 Hz), 8.04 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.24 (1H, d, J= 6.0 Hz), 8.38 (1H, dd, J= 1.7, 4.5 Hz), 9.71 (1H, d, J= 7.0 Hz)。

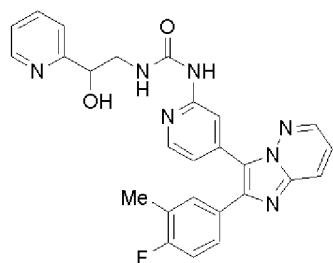
元素分析値:C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O•0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 63.66; H, 4.76; N, 22.59。

実測値:C, 63.75; H, 4.73; N, 22.40。

[0700] 実施例化合物54-32:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イル)エチル]尿素

[0701] [化194]



[0702] 融点 227–228°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.5 Hz), 3.64 (1H, ddd, J= 5.3, 7.2, 14.0 Hz), 3.91 (1H, ddd, J= 3.0, 6.4, 14.0 Hz), 4.96–5.04 (1H, m), 5.10 (1H, d, J= 4.5 Hz), 6.98 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.14 (1H, dd, J= 4.5, 9.1 Hz), 7.18–7.25 (2H, m), 7.30–7.38 (1H, m), 7.49 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J= 1.9, 7.2 Hz), 7.66–7.74 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J= 1.9, 9.1 Hz), 8.17 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.37 (1H, dd, J= 1.9, 4.5 Hz), 8.56 (1H, d, J= 4.2 Hz), 9.62–9.74 (1H, m)。

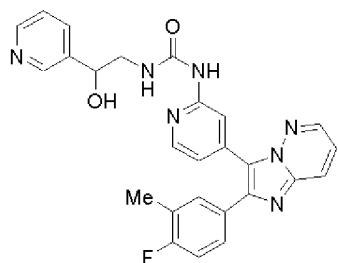
元素分析値:C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 62.27; H, 4.82; N, 19.55。

実測値:C, 61.97; H, 4.90; N, 19.22。

[0703] 実施例化合物54-33:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)エチル]尿素

[0704] [化195]



[0705] 融点 160-161°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, d, J= 1.5 Hz), 3.54-3.67 (1H, m), 3.67-3.79 (1H, m), 4.61 (1H, br s), 4.99-5.06 (1H, m), 6.99 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.09 (1H, dd, J= 1.2, 5.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J= 4.4, 9.3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.27-7.38 (2H, m), 7.59 (1H, d d, J= 1.9, 7.6 Hz), 7.79 (1H, dt, J= 1.7, 7.8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J= 1.7, 9.3 Hz), 8.14 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.38 (1H, dd, J= 1.7, 4.4 Hz), 8.53 (1H, dd, J= 1.2, 4.7 Hz), 8.66 (1H, d, J= 1.9 Hz), 9.76 (1H, t, J= 5.1 Hz)。

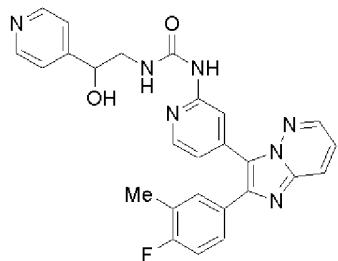
元素分析値:C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 62.27; H, 4.82; N, 19.55。

実測値:C, 61.90; H, 4.86; N, 19.23。

[0706] 実施例化合物54-34:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イル)エチル]尿素

[0707] [化196]



[0708] 融点 225–226°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.31 (3H, d,  $J= 1.3$  Hz), 3.52–3.64 (1H, m), 3.71–3.83 (1H, m), 4.58 (1H, br s), 4.94–5.03 (1H, m), 7.00 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.12 (1H, s), 7.13–7.15 (1H, m), 7.17 (1H, dd,  $J= 4.3, 8.9$  Hz), 7.30–7.35 (2H, m), 7.38 (2H, d,  $J= 6.0$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J= 2.2, 7.4$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J= 1.7, 8.9$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J= 5.8$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.3$  Hz), 8.59 (2H, d,  $J= 6.0$  Hz), 9.81 (1H, t,  $J= 5.9$  Hz)。

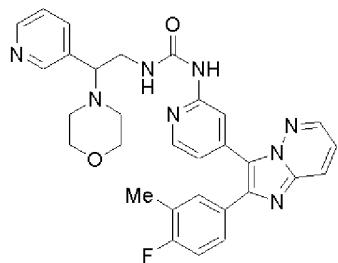
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.27; H, 4.82; N, 19.55。

実測値: C, 61.94; H, 4.81; N, 19.23。

[0709] 実施例化合物54–35:N–{4–[2–(4–フルオロー–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–[2–モルホリノ–2–(ピリジン–3–イル)エチル]尿素

[0710] [化197]



[0711] 融点 222–222°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.31 (3H, d,  $J= 1.5$  Hz), 2.45–2.64 (4H, m), 3.55–3.62 (1H, m), 3.65–3.72 (1H, m), 3.74 (4H, m), 3.83–3.96 (1H, m), 6.99 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.05 (1H, s), 7.09 (1H, dd,  $J= 1.3, 5.5$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J= 4.5, 9.2$  Hz), 7.29–7.38 (3H, m), 7.60 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.5$  Hz), 7.71 (1H, dt,  $J= 7.8, 1.9$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.2$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 8.56 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.8$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J= 1.7$  Hz), 9.65 (1H, t,  $J= 4.9$  Hz)。

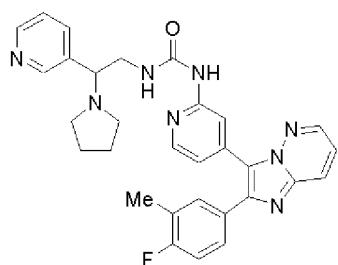
元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 65.20; H, 5.29; N, 20.28。

実測値: C, 65.08; H, 5.28; N, 20.12。

- [0712] 実施例化合物54-36:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(ピリジン-3-イル)-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]尿素

- [0713] [化198]

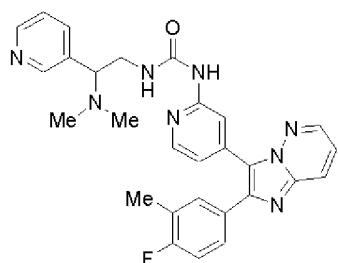


- [0714] 融点 176-177°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.30 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.43-2.57 (2H, m), 2.57-2.71 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.51-3.65 (1H, m), 6.94-7.03 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J= 4.5, 9.0 Hz), 7.29-7.36 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J= 1.8, 7.4 Hz), 7.80 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.98 (1H, d, J= 5.8 Hz), 8.02 (1H, dd, J= 1.7, 9.0 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 1.7, 4.5 Hz), 8.54 (1H, dd, J= 1.6, 4.8 Hz), 8.64 (1H, d, J= 1.7 Hz), 9.38-9.51 (1H, m)。

- [0715] 実施例化合物54-37:N-[2-(ジメチルアミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エチル]-N'-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}尿素

- [0716] [化199]



[0717] 融点 206–207°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28 (6H, s), 2.30 (3H, d, J= 1.7 Hz), 3.43–3.51 (1H, m), 3.60–3.69 (1H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 6.94–7.02 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.04–7.07 (1H, m), 7.12–7.19 (2H, m), 7.28–7.36 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J= 2.0, 7.6 Hz), 7.73 (1H, dt, J= 7.9, 1.9 Hz), 8.00–8.05 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J= 1.7, 4.3 Hz), 8.56 (1H, dd, J= 1.7, 4.8 Hz), 8.61 (1H, d, J= 1.9 Hz), 9.40 (1H, t, J= 4.6 Hz)。

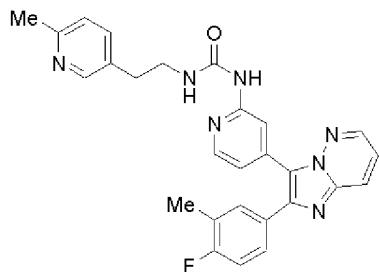
元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>8</sub>Oとして

計算値: C, 65.87; H, 5.33; N, 21.95。

実測値: C, 65.53; H, 5.55; N, 21.56。

[0718] 実施例化合物54–38:N—{4—[2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—N’—[2—(6—メチルピリジン—3—イル)エチル]尿素

[0719] [化200]

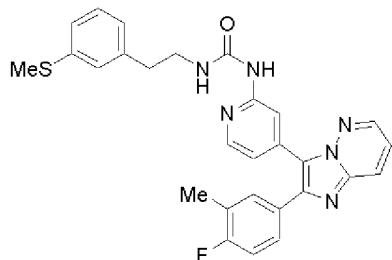


[0720] 融点 123–124°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.62 (3H, s), 2.90 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.55–3.68 (2H, m), 6.93–7.03 (1H, m), 7.03–7.10 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.14 (1H, d, J= 4.5, 9.1 Hz), 7.30–7.40 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J= 2.5, 7.8 Hz), 7.55–7.66 (2H, m), 8.03 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.11 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.35 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 8.41 (1H, d, J= 1.9 Hz), 9.39–9.53 (1H, m)。

[0721] 実施例化合物54–39:N—{4—[2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—N’—{2—[3—(メチルチオ)フェニル]エチル}尿素

[0722] [化201]



[0723] 融点 193–194°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.30 (3H, d,  $J= 1.5$  Hz), 2.45 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J= 7.0$  Hz), 3.64 (2H, dt,  $J= 5.7, 7.0$  Hz), 6.94–7.07 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.11–7.19 (3H, m), 7.22 (1H, d,  $J= 7.7$  Hz), 7.30–7.38 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J= 1.7, 7.7$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.0$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J= 5.5$  Hz), 8.35 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.4$  Hz), 9.43 (1H, t,  $J= 5.7$  Hz)。

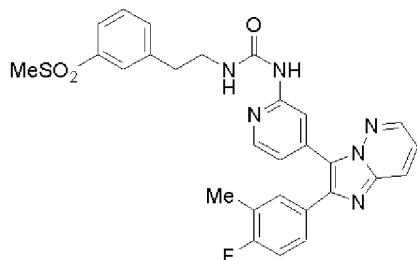
元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>FNOSとして

計算値: C, 65.61; H, 4.92; N, 16.39。

実測値: C, 65.67; H, 4.86; N, 16.52。

[0724] 実施例化合物54-40:N—{4—[2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—N'—{2—[3—(メチルスルホニル)フェニル]エチル}尿素

[0725] [化202]



[0726] 融点 220–221°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.30 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 3.02 (3H, s), 3.05 (2H, t,  $J= 6.8$  Hz), 3.69 (2H, dt,  $J= 6.1, 6.8$  Hz), 6.95–7.03 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.07–7.12 (2H, m), 7

.16 (1H, dd,  $J= 4.4, 9.1$  Hz), 7.29–7.37 (1H, m), 7.47–7.63 (3H, m), 7.82 (1H, dt,  $J= 7.6, 1.5$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.03 (1H, dd,  $J= 1.5, 9.1$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.4$  Hz), 9.48 (1H, t,  $J= 6.1$  Hz)。

元素分析値: $C_{28}H_{25}FN_6O_3S$ として

計算値:C, 61.75; H, 4.63; N, 15.43。

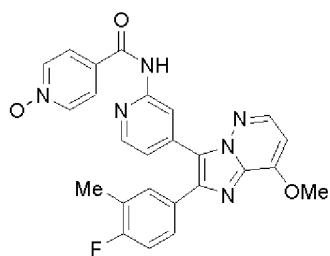
実測値:C, 61.66; H, 4.72; N, 15.49。

[0727] (実施例55)

実施例21に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物6-5)を、3-[((1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]安息香酸の代わりに、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドを用いて以下の実施例化合物55を合成した。

実施例化合物55:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0728] [化203]



[0729] 融点 292–293°C

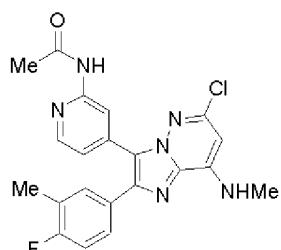
$^1H$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.25 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J= 5.7$  Hz), 7.13 (1H, t,  $J= 9.3$  Hz), 7.28–7.43 (2H, m), 7.61–7.76 (1H, m), 8.01 (2H, d,  $J= 7.2$  Hz), 8.33 (2H, d,  $J= 7.2$  Hz), 8.38–8.59 (3H, m), 11.21 (1H, s)。

[0730] (実施例56)

N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(メチルアミノ)

## イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド

[0731] [化204]



[0732] 参考例4-3で得た3-(2-アミノピリジン-4-イル)-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-アミン(360mg, 0. 94mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(220mg, 1. 1mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(150mg, 1. 1mmol)、酢酸(65  $\mu$  L, 1. 1mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(4mL)を80°Cで24時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標題化合物を白色粉末として得た(288mg, 72%)。

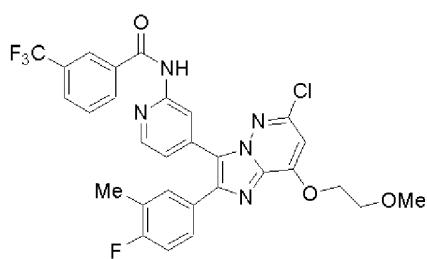
融点 252-254°C

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.21 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 2.26 (3H, s), 3.10 (3H, d,  $J= 5.3$  Hz), 6.12 (1H, s), 6.49-6.63 (1H, m), 6.87-7.01 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.43 (1H, t,  $J= 7.0$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J= 8.3$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J= 8.3$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.59 (1H, s)。

[0733] (実施例57)

N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0734] [化205]



[0735] 水素化ナトリウム(96mg, 2.4mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液(10mL)に2-メトキシエタノール(160  $\mu$ L, 2.0mmol)を加え0°Cで30分間攪拌した。反応液に実施例12で得たN-{4-[8-ブロモ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(610mg, 1.0mmol)を加え70°Cで1時間攪拌後、混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、標題化合物を白色粉末として得た(434 mg, 72%)。

融点 199–200°C

MS (ESI+): 600 ( $M+H$ )<sub>+</sub>

<sup>1</sup>H-NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.27 (3H, d,  $J$ = 1.9 Hz), 3.46 (3H, s), 3.86–3.95 (2H, m), 4.52–4.60 (2H, m), 6.62 (1H, s), 6.89–6.99 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J$ = 1.5, 5.3 Hz), 7.30–7.38 (1H, m), 7.58–7.68 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J$ = 7.9 Hz), 8.11 (1H, d,  $J$ = 7.9 Hz), 8.20 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J$ = 4.5 Hz), 8.71 (2H, s)。

元素分析値: C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 58.06; H, 3.70; N, 11.67。

実測値: C, 58.03; H, 3.66; N, 11.49。

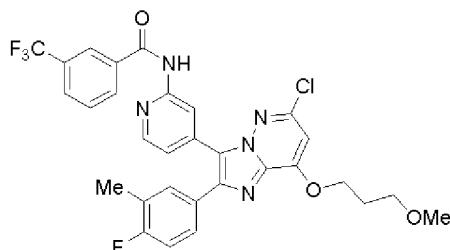
[0736] (実施例58)

実施例57に準じ、2-メトキシエタノールの代わりに、3-メトキシ-1-プロパノール、2-tert-ブトキシエタノール、エタノールおよび2-プロパノールをそれぞれ用いて以下の実施例化合物58-1～58-4を合成した。

[0737] 実施例化合物58-1:N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)

)—8—(3—メトキシプロポキシ)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—3—(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0738] [化206]



[0739] 融点 203—204°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 2.20—2.32 (5H, m), 3.38 (3H, s), 3.62 (2H, t,  $J= 5.8$  Hz), 4.47 (2H, t,  $J= 6.6$  Hz), 6.59 (1H, s), 6.85—7.04 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.3$  Hz), 7.28—7.38 (1H, m), 7.55—7.69 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J= 7.5$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J= 7.5$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.65 (1H, s), 8.71 (1H, s)。

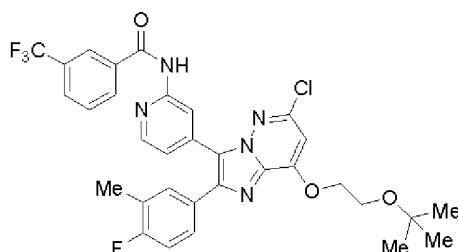
元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 58.69; H, 3.94; N, 11.41。

実測値: C, 58.62; H, 3.92; N, 11.35。

[0740] 実施例化合物58—2:N—{4—[8—(2—tert—ブトキシエトキシ)—6—クロロ—2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—3—(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0741] [化207]



[0742] 融点 253—254°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  δ : 1.23 (9H, s), 2.27 (3H, d,  $J= 1.5$  Hz), 3.86—3.91 (2H, m), 4.50

-4.57 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.90–6.98 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.9$  Hz), 7.30–7.38 (1H, m), 7.58–7.71 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J= 8.0$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.35 (1H, dd,  $J= 0.8, 4.9$  Hz), 8.68 (1H, s), 8.72 (1H, dd,  $J= 0.8, 1.5$  Hz)。

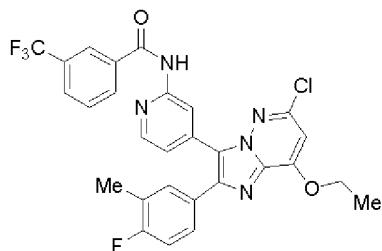
元素分析値: C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 59.86; H, 4.40; N, 10.91。

実測値: C, 59.82; H, 4.36; N, 10.72。

[0743] 実施例化合物58-3:N-{4-[6-クロロ-8-エトキシ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0744] [化208]

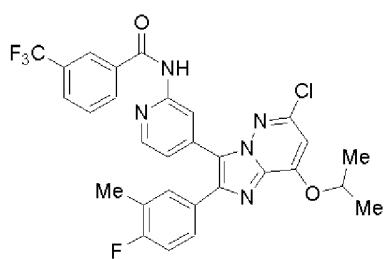


[0745] 融点 240–241°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.64 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.27 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 4.44 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 6.51 (1H, s), 6.91–6.98 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.9$  Hz), 7.30–7.37 (1H, m), 7.60–7.71 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz), 8.20 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.72 (2H, s)。

[0746] 実施例化合物58-4:N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-イソプロポキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0747] [化209]



[0748] 融点 238–239°C

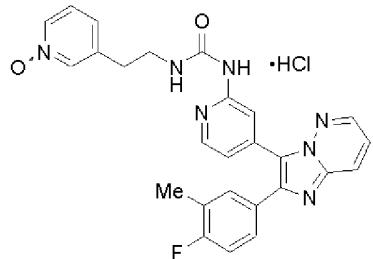
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.58 (6H, d, J= 6.0 Hz), 2.27 (3H, d, J= 1.9 Hz), 4.96–5.05 (1 H, m), 6.49 (1H, s), 6.89–6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.29–7.37 (1 H, m), 7.59–7.69 (2H, m), 7.84 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.34 (1H, d, J= 4.9 Hz), 8.72 (2H, s)。

[0749] (実施例59)

実施例9に準じ、N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}シクロペンタンカルボキサミドの代わりに、N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチル]尿素(実施例化合物54-20)およびN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(実施例化合物55)をそれぞれ用いて、以下の実施例化合物59-1および59-2を合成した。

[0750] 実施例化合物59-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチル]尿素塩酸塩

[0751] [化210]

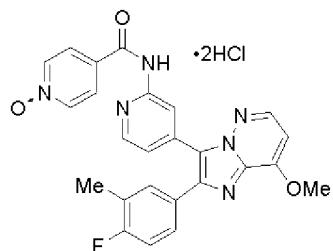


[0752] 融点 187–189°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.26 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.47 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.14–7.23 (2H, m), 7.35–7.48 (2H, m), 7.49–7.58 (2H, m), 7.60–7.72 (2H, m), 7.88–8.01 (1H, m), 8.21–8.35 (3H, m), 8.36–8.46 (1H, m), 8.62–8.69 (1H, m)。

[0753] 実施例化合物59–2:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–8–メトキシイミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}ピリジン–4–カルボキサミド 1–オキシド二塩酸塩

[0754] [化211]



[0755] 融点 292–293°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.86 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.13 (1H, t, J= 9.3 Hz), 7.28–7.43 (2H, m), 7.61–7.76 (1H, m), 8.01 (2H, d, J= 7.2 Hz), 8.33 (2H, d, J= 7.2 Hz), 8.38–8.59 (3H, m), 11.21 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·2.5H<sub>2</sub>Oとして

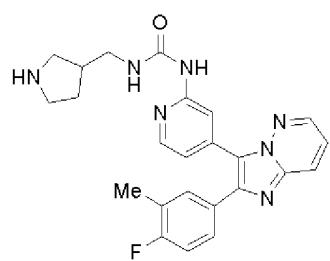
計算値:C, 51.03; H, 4.45; N, 14.28。

実測値:C, 51.18; H, 4.46; N, 14.34。

[0756] (実施例60)

N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–N’–(ピロリジン–3–イルメチル)尿素

[0757] [化212]



[0758] 実施例54-17で得た3-({[({4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)カルボニル]アミノ}メチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(200mg, 0. 37mmol)のメタノール溶液(5mL)に4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10mL)を加え、室温で5時間攪拌した。減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(98 mg, 60%)。

融点 210-211°C

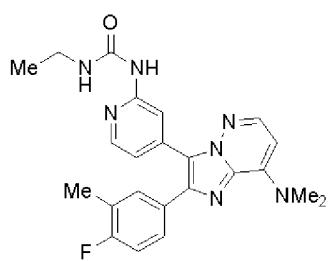
MS (ESI+): 446 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.63–1.76 (1H, m), 1.95–2.17 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.44–2.60 (1H, m), 3.10 (1H, s), 3.25–3.57 (5H, m), 7.00 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.09 (1H, d, J= 5.3 Hz), 7.11–7.20 (2H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.46–7.57 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J= 2.3, 7.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J= 1.7, 9.2 Hz), 8.21 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.37 (1H, dd, J= 1.7, 4.5 Hz), 9.54 (1H, s)。

[0759] (実施例61)

N-{4-[8-(ジメチルアミノ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-エチル尿素

[0760] [化213]



[0761] 参考例6-3で得た3-(2-アミノピリジン-4-イル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N,N-ジメチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-アミン(110mg, 0. 94mmol)のテトラヒドロフラン溶液にイソシアヌ酸エチル(30 μL, 0. 36mmol)を加え70°Cで4時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、標題化合物を白色粉末として得た(34mg, 26%)。

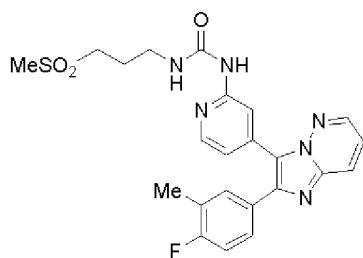
融点138-140°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.28 (3H, dd, J= 1.5, 3.0 Hz), 3.36-3.45 (2H, m), 3.55 (6H, s), 5.93 (1H, d, J= 6.1 Hz), 6.91-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.05-7.09 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.30-7.37 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J= 1.5, 7.6 Hz), 7.94 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.18 (1H, d, J= 6.1 Hz), 9.29 (1H, s)。

[0762] (実施例62)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[3-(メチルスルホニル)プロピル]尿素

[0763] [化214]



[0764] 実施例54-26で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N'-[3-(メチルチオ)プロピル]尿素(250mg, 0.55mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液にm-クロロ過安息香酸(270mg, 1.1mmol)を加え、そのまま室温で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=1:0~4:1)で精製して、標題化合物を白色粉末として得た(211mg, 85%)。

融点 212-214°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.12-2.26 (2H, m), 2.30 (3H, d, J= 1.7 Hz), 2.93 (3H, s), 3.09-3.21 (2H, m), 3.51-3.62 (2H, m), 7.00 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J= 1.3, 5.5 Hz), 7.14-7.21 (2H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J= 1.7, 7.4 Hz), 7.77 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J= 1.7, 9.1 Hz), 8.21 (1H, d, J= 5.5 Hz), 8.38 (1H, dd, J= 1.7, 4.3 Hz), 9.53 (1H, t, J= 5.5 Hz)。

元素分析値:C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sとして

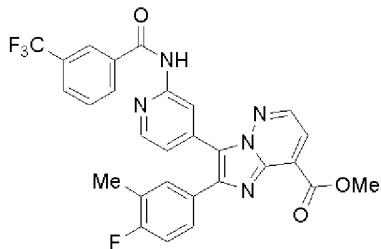
計算値:C, 57.25; H, 4.80; N, 17.42。

実測値:C, 57.12; H, 4.79; N, 17.49。

[0765] (実施例63)

2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンズイル]アミノ}ピリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸メチル

[0766] [化215]



[0767] 実施例48で得た6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(2-{

[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ピリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸メチル(100mg, 0. 171mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)懸濁液に10%パラジウムカーボン粉末(50%含水晶)(10mg)とトリエチルアミン(0. 048mL, 0. 343mmol)を室温で加え、1気圧の水素雰囲気下15時間攪拌した。触媒を濾去し濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:9~1:1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物を黄色粉末として得た(48. 0mg, 51%)。

融点 262-264°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, s), 4.13 (3H, s), 6.97 (1H, t, J= 8.5 Hz), 7.18-7.30 (1H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.57-7.76 (3H, m), 7.82-7.89 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J= 0.8, 7.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.53 (1H, d, J= 4.3 Hz), 8.71-8.79 (1H, m), 8.83 (1H, s)。

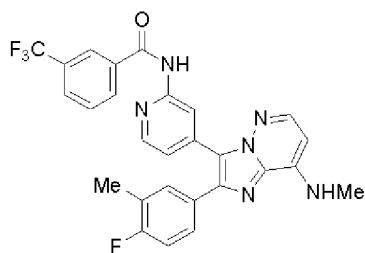
[0768] (実施例64)

実施例63に準じ、6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-[{3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ピリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸メチルの代わりに、N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(メチルアミノ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物50)、N-{4-[6-クロロ-8-(ジメチルアミノ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物51-1)、N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-モルホリノイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物51-2)、2-クロロ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メタキシピリジン-4-カルボキサミド(実施例化合物2-13)、N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(メチルアミノ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アセトアミド(実施例化合物56)、N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニ

ル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物51-6)、N-(4-{6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-[(2-メトキシエチル)アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物51-5)、N-(4-{6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物51-3)、N-(4-{6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-[(3-メトキシプロピル)アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物51-4)、N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物58-1)、N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物57)、N-{4-[8-(2-tert-ブトキシエトキシ)-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物58-2)、N-{4-[6-クロロ-8-エトキシ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物58-3)およびN-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-イソプロポキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物58-4)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物64-1~64-14を合成した。

[0769] 実施例化合物64-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(メチルアミノ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0770] [化216]



[0771] 融点 219–220°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.24 (3H, s), 2.94 (3H, d,  $J$ = 4.9 Hz), 6.14 (1H, d,  $J$ = 5.7 Hz), 7.14 (1H, t,  $J$ = 9.3 Hz), 7.29 (1H, d,  $J$ = 3.8 Hz), 7.33–7.41 (1H, m), 7.60–7.68 (2H, m), 7.76 (1H, t,  $J$ = 7.8 Hz), 7.97 (1H, d,  $J$ = 8.3 Hz), 8.11 (1H, d,  $J$ = 5.7 Hz), 8.29 (1H, d,  $J$ = 7.2 Hz), 8.37 (1H, s), 8.44–8.52 (2H, m), 11.25 (1H, s)。

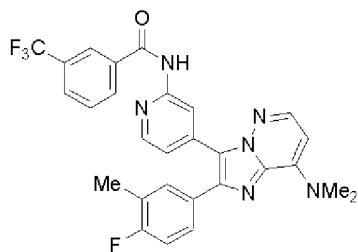
元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O・0.5CH<sub>3</sub>COEtとして

計算値: C, 61.70; H, 4.29; N, 14.89。

実測値: C, 61.67; H, 4.21; N, 14.82。

[0772] 実施例化合物64-2:N-{4-[8-(ジメチルアミノ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0773] [化217]



[0774] 融点 206–207°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.23 (3H, s), 3.52 (6H, s), 6.09–6.24 (1H, m), 7.04–7.20 (1H, m), 7.22–7.44 (2H, m), 7.55–7.68 (1H, m), 7.69–7.83 (1H, m), 7.89–8.11 (2H, m), 8.23–8.42 (2H, m), 8.42–8.55 (2H, m), 11.27 (1H, br s)。

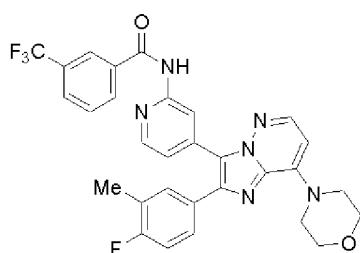
元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>Oとして

計算値:C, 62.92; H, 4.15; N, 15.72。

実測値:C, 62.70; H, 4.11; N, 15.55。

- [0775] 実施例化合物64-3:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-モルホリノイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

- [0776] [化218]



- [0777] 融点 197-198°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.23 (3H, s), 3.79-3.86 (4H, m), 4.01-4.09 (4H, m), 6.47 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 7.14 (1H, t,  $J=9.1$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 7.33-7.42 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.71-7.80 (1H, m), 7.93-7.99 (1H, m), 8.17 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 8.26-8.33 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.44-8.51 (2H, m), 11.28 (1H, s)。

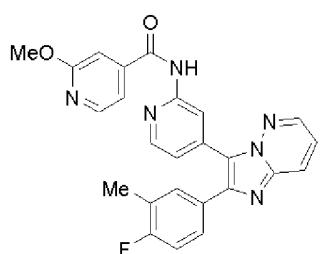
元素分析値: $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ として

計算値:C, 62.50; H, 4.20; N, 14.58。

実測値:C, 62.38; H, 4.13; N, 14.46。

- [0778] 実施例化合物64-4:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メトキシピリジン-4-カルボキサミド

- [0779] [化219]



[0780] 融点 207–208°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.29 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 4.00 (3H, s), 6.98 (1H, t,  $J= 8.9$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J= 4.5, 9.1$  Hz), 7.20–7.25 (2H, m), 7.31 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.3$  Hz), 7.34–7.41 (1H, m), 7.63 (1H, dd,  $J= 1.9, 7.6$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.1$  Hz), 8.32–8.37 (2H, m), 8.41 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.5$  Hz), 8.69 (1H, br s), 8.83 (1H, br s)。

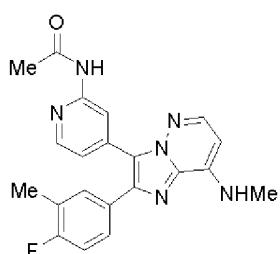
元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•0.4H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 65.04; H, 4.32; N, 18.20。

実測値: C, 65.24; H, 4.12; N, 18.31。

[0781] 実施例化合物64–5:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–8–(メチルアミノ)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}アセトアミド

[0782] [化220]



[0783] 融点 250–253°C

MS (ESI+): 391 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, d,  $J= 1.9$  Hz), 5.95–6.00 (1H, m), 6.01 (1H, d,  $J= 5.7$  Hz), 6.90–7.00 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J= 1.5, 5.3$  Hz), 7.28–7.34 (1H, m), 7.49–7.55 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.10 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J= 6.1$  Hz), 8.61 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•0.1H<sub>2</sub>Oとして

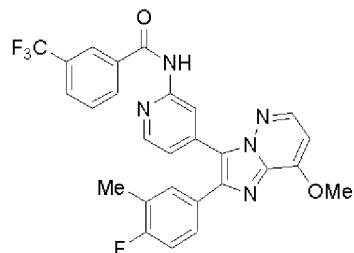
計算値: C, 64.31; H, 4.93; N, 21.43。

実測値: C, 64.35; H, 4.93; N, 21.15。

[0784] 実施例化合物64–6:N–{4–[2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–8–メキシイミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–3–(トリフルオロ

## メチル)ベンズアミド

[0785] [化221]



[0786] 融点 239–240°C

MS (ESI+): 521 (M+H)<sub>0</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28 (3H, d, J= 1.9 Hz), 4.16 (3H, s), 6.48 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.90–7.00 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.32–7.42 (1H, m), 7.66 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.85 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.11 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.27 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.35 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.66 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

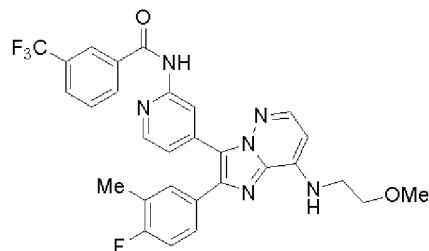
元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> • 0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 61.97; H, 3.70; N, 13.38。

実測値: C, 61.86; H, 3.58; N, 13.33。

[0787] 実施例化合物64-7:N—(4—{2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)—8—[(2—メトキシエチル)アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン—3—イル}ピリジン—2—イル)—3—(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0788] [化222]



[0789] 融点 195–196°C

MS (ESI+): 565 (M+H)<sub>0</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.29 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.55 (2H, q, J= 5.3 Hz), 3.71 (2H, t, J= 5.3 Hz), 6.07 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.09–6.22 (1H, m), 6.97 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.29–7.39 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J= 1.7, 7.7 Hz), 7.64 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.04–8.13 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.70 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

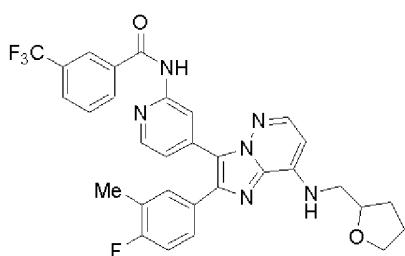
元素分析値:C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値:C, 61.70; H, 4.29; N, 14.89。

実測値:C, 61.56; H, 4.17; N, 15.03。

[0790] 実施例化合物64-8:N-(4-{2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-[（テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0791] [化223]



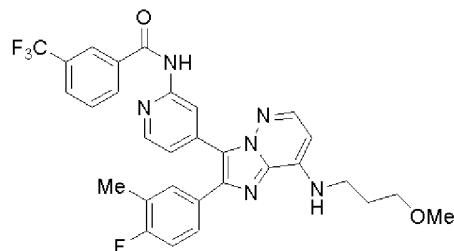
[0792] 融点 181–182°C

MS (ESI+): 591 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.65–1.79 (1H, m), 1.93–2.17 (3H, m), 2.29 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.33–3.45 (1H, m), 3.47–3.57 (1H, m), 3.78–3.87 (1H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 4.16–4.27 (1H, m), 6.09 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.15 (1H, t, J= 5.9 Hz), 6.92–7.01 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.31–7.40 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J= 1.9, 8.0 Hz), 7.65 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.83 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.02–8.13 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.31 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

[0793] 実施例化合物64-9:N-(4-{2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-[（3-メトキシプロピル)アミノ]イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0794] [化224]



[0795] 融点 171–172°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.93–2.08 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.45–3.62 (4H, m), 6.02–6.16 (2H, m), 6.97 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.31–7.40 (1H, m), 7.56 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.64 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.01–8.13 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.30 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.69 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

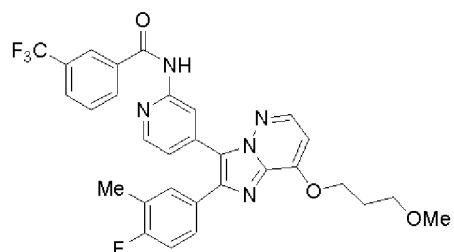
元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>として

計算値: C, 62.28; H, 4.53; N, 14.53。

実測値: C, 62.25; H, 4.47; N, 14.55。

[0796] 実施例化合物64-10:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(3-メトキシプロポキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0797] [化225]



[0798] 融点 203–204°C

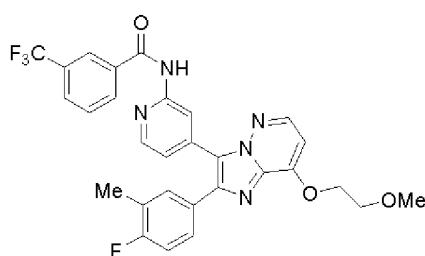
MS (ESI+): 580 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.19–2.34 (5H, m), 3.38 (3H, s), 3.63 (2H, t, J= 5.8 Hz), 4.45

(2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.89–7.00 (1H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=1.5$ , 5.3 Hz), 7.31–7.40 (1H, m), 7.66 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

[0799] 実施例化合物64-11:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0800] [化226]



[0801] 融点 195–196°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.28 (3H, d,  $J=1.5$  Hz), 3.46 (3H, s), 3.93 (2H, dd,  $J=4.1, 5.4$  Hz), 4.55 (2H, dd,  $J=4.1, 5.4$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J=5.7$  Hz), 6.91–6.99 (1H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=1.3, 5.1$  Hz), 7.33–7.40 (1H, m), 7.62–7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=5.7$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 8.67 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

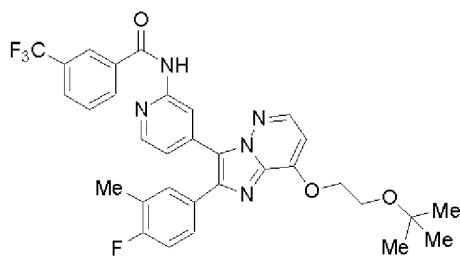
元素分析値: C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 61.59; H, 4.10; N, 12.38。

実測値: C, 61.45; H, 4.02; N, 12.39。

[0802] 実施例化合物64-12:N-{4-[8-(2-tert-ブトキシエトキシ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0803] [化227]

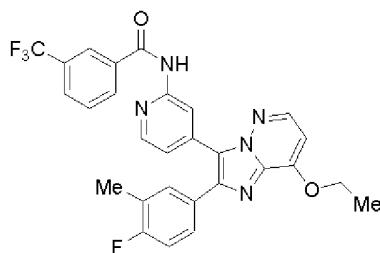


[0804] 融点 196–197°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24 (9H, s), 2.27 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.90 (2H, t, J= 5.7 Hz), 4.50 (2H, t, J= 5.7 Hz), 6.62 (1H, t, J= 5.7 Hz), 6.91–6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 1.5, 5.3 Hz), 7.34–7.41 (1H, m), 7.66 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.33 (1H, d, J= 6.0 Hz), 8.69 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

[0805] 実施例化合物64-13:N-{4-[8-エトキシ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0806] [化228]



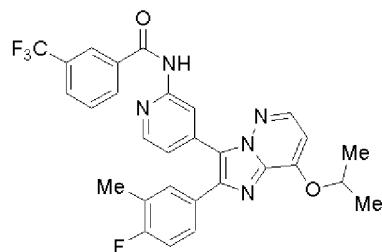
[0807] 融点 215–216°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.63 (3H, t, J= 7.0 Hz), 2.28 (3H, d, J= 1.5 Hz), 4.43 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.45 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.90–6.99 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J= 1.3, 5.1 Hz), 7.33–7.40 (1H, m), 7.62–7.69 (2H, m), 7.84 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.31 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.75 (1H, s), 8.85 (1H, s)。

[0808] 実施例化合物64-14:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-イ

ソプロホキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0809] [化229]



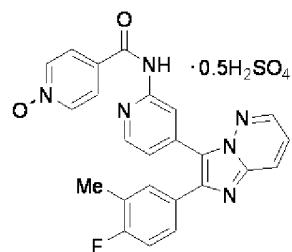
[0810] 融点 209–211°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.57 (6H, d, J= 6.1 Hz), 2.28 (3H, d, J= 1.9 Hz), 4.94–5.05 (1 H, m), 6.44 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.86–7.01 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.32–7.40 (1H, m), 7.61–7.71 (2H, m), 7.84 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.23 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.33 (1H, d, J= 4.9 Hz), 8.66 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

[0811] (実施例65)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド ヘミ硫酸塩

[0812] [化230]



[0813] 実施例22-5で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(100.0mg, 0.227mmol)のエタノール(3mL)懸濁液に、硫酸(22.3mg)を加え、生じた懸濁液を減圧留去した。残渣にアセトン(2mL)を加え、70°Cで2時間攪拌し、室温に冷却後、結晶を濾取、アセトン洗浄後乾燥して標題化合物を黄

色粉末として得た(108mg, 97%)。

融点 280–281°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.24 (3H, s), 7.16 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.31–7.44 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J= 1.6, 7.7 Hz), 7.98–8.04 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.31–8.36 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.52 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.59 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz), 1.24 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

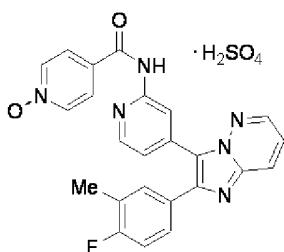
計算値: C, 56.80; H, 3.97; N, 16.56。

実測値: C, 56.55; H, 3.97; N, 16.56。

[0814] (実施例66)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド 硫酸塩

[0815] [化231]



[0816] 実施例22-5で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(300.0mg, 0.681mmol)の酢酸(9mL)溶液に硫酸(0.038mL, 0.715mmol)を室温でゆっくりと加え、生じた黄色溶液にアセトン(36mL)を室温でゆっくりと加え、15時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、アセトンで洗浄後乾燥した。得られた黄色固体にアセトン(7mL)を加え、70°Cで2時間、室温で15時間攪拌後、結晶を濾取、アセトン洗浄後乾燥して標題化合物を黄色粉末として得た(340mg, 93%)。

融点 278–279°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.1 Hz), 7.16 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.35 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.38–7.44 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J= 1.9, 7.6 Hz), 7.99–8.04 (2

H, m), 8.27 (1H, dd,  $J = 1.5, 9.1$  Hz), 8.31–8.36 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz), 8.60 (1H, dd,  $J = 1.5, 4.5$  Hz), 11.27 (1H, s).

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>Oとして

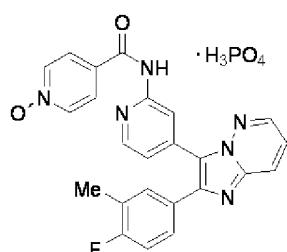
計算值: C, 51.80; H, 3.80; N, 15.10。

寒測值:C, 51.89; H, 3.73; N, 15.11。

[0817] (実施例67)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド リン酸塩

[0818] [化232]



[0819] 実施例22-5で得たN-[4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(300.0mg, 0.681mmol)の酢酸(9mL)溶液にリン酸(70.1mg, 0.715mmol)の酢酸(1mL)溶液を室温でゆっくりと加え30分間攪拌した。生じた懸濁液にアセトン(40mL)を室温でゆっくりと加え、30分間攪拌し、析出した結晶を濾取し、アセトンで洗浄後乾燥した。得た白色固体にアセトン(3mL)を加え、70°Cで2時間攪拌後、室温まで冷却し、生じた結晶を濾取、アセトン洗浄後乾燥して標題化合物を黄色粉末として得た(211mg, 58%)。

融点 281-282°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.5 Hz), 7.16 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.30–7.44 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J= 1.6, 7.4 Hz), 7.98–8.03 (2H, m), 8.26 (1H, dd, J= 1.6, 9.1 Hz), 8.31–8.35 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.52 (1H, d, J= 4.5 Hz), 8.58 (1H, dd, J= 1.6, 4.5 Hz), 11.22 (1H, s).

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>として

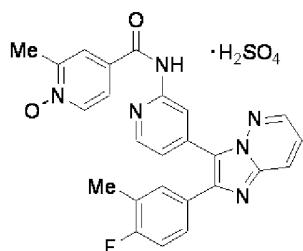
計算值:C, 53.54; H, 3.74; N, 15.61。

実測値:C, 53.29; H, 3.71; N, 15.66。

[0820] (実施例68)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド硫酸塩

[0821] [化233]



[0822] 実施例22-6で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(1. 00g, 2. 20mmol)の酢酸(4mL)溶液に硫酸(0. 12mL, 2. 2mmol)を100°Cでゆっくりと加えた。生じた白色懸濁液にエタノール(16mL)を100°Cでゆっくりと加え2時間攪拌し、室温まで放冷後析出した結晶を濾取、エタノールで洗浄後乾燥して標題化合物を淡黄色粉末として得た(1. 05g, 87%)。

融点 276-277°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.41 (3H, s), 7.17 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J= 1.5, 5.2 Hz), 7.38-7.47 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J= 1.5, 7.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J= 2.4, 6.8 Hz), 8.16 (1H, d, J= 2.4 Hz), 8.29 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.38 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.48 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 5.2 Hz), 8.62 (1H, dd, J= 1.5, 4.3 Hz), 11.22 (1H, br s.)。

元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>として

計算値: C, 54.34; H, 3.83; N, 15.21。

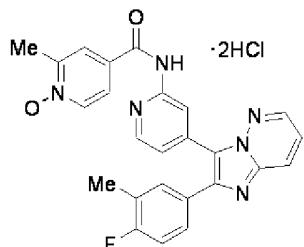
実測値: C, 54.09; H, 3.82; N, 15.21。

[0823] (実施例69)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

## 二塩酸塩

[0824] [化234]



[0825] 実施例22-6で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(1.00g, 2.20mmol)に1N塩化水素-酢酸(5.0mL, 5.0mmol)溶液を加え、100°Cで加熱した。生じた黄色溶液にイソプロパノール(35mL)を100°Cでゆっくりと加え、室温まで放冷後析出した結晶を濾取した。得られた結晶をイソプロパノールで洗浄後乾燥して標題化合物を黄色粉末として得た(957mg, 82%)。

融点 255-256°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.3 Hz), 2.41 (3H, s), 7.13-7.22 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.39-7.48 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J= 1.5, 7.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J= 2.4, 6.8 Hz), 8.18 (1H, d, J= 2.4 Hz), 8.30 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.39 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.50 (1H, s), 8.53 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.64 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 11.30 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・1.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 54.16; H, 4.36; N, 15.16。

実測値:C, 54.34; H, 4.38; N, 15.21。

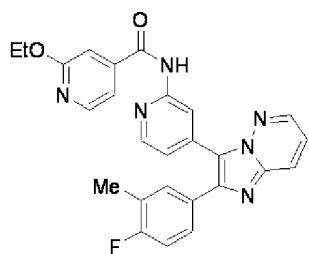
[0826] (実施例70)

実施例21に準じ、3-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]安息香酸の代わりに、2-エトキシピリジン-4-カルボン酸、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン、N-(tert-ブトキシカルボニル)-β-アラニン、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、N-(ベンジルオキシカルボニル)アラニン、N-(ベンジルオキシカルボニル)-D-アラニン、N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アラニ

ン、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸および6-メチルピリジン-3-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物34)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物70-1~70-9を合成した。

[0827] 実施例化合物70-1:2-エトキシ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド

[0828] [化235]



[0829] 融点 206-209°C

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 1.34 (3H, t,  $J= 7.1$  Hz), 2.25 (3H, d,  $J= 1.1$  Hz), 4.36 (2H, q,  $J= 7.1$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.69 (1H, dd,  $J= 2.3, 7.5$  Hz), 8.26 (1H, dd,  $J= 1.7, 9.0$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.48 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.59 (1H, dd,  $J= 1.7, 4.4$  Hz), 11.19 (1H, s)。

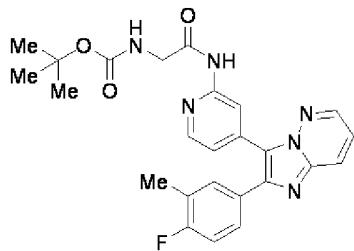
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> • 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 65.40; H, 4.64; N, 17.60。

実測値: C, 65.42; H, 4.47; N, 17.57。

[0830] 実施例化合物70-2:[2-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエチル]カルバミド酸 tert-ブチル

[0831] [化236]



[0832] 融点 185–187°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.37 (9H, s), 2.23 (3H, d, J= 1.3 Hz), 3.79 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.05 (1H, t, J= 6.0 Hz), 7.13 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J= 1.3, 5.1 Hz), 7.32–7.40 (2H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J= 1.3, 9.1 Hz), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.57 (1H, dd, J= 1.3, 4.2 Hz), 10.56 (1H, s)。

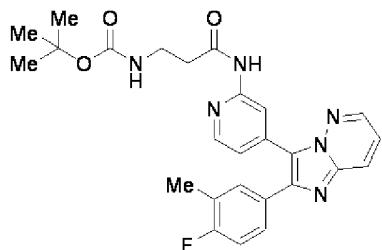
元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> • 0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.42; H, 5.34; N, 17.47。

実測値: C, 62.52; H, 5.24; N, 17.54。

[0833] 実施例化合物70-3:[3-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-3-オキソプロピル]カルバミド酸 tert-ブチル

[0834] [化237]



[0835] 融点 207–209°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.36 (9H, s), 2.23 (3H, d, J= 1.3 Hz), 2.55 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.14–3.23 (2H, m), 6.75–6.83 (1H, m), 7.10–7.17 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J= 1.5, 5.1 Hz), 7.32–7.41 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J= 1.5, 7.5 Hz), 8.24 (1H, dd, J= 1.6, 9.1 Hz), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, dd, J= 0.7, 5.1 Hz), 8.56 (1H, dd, J= 1.6, 4.4 Hz), 10.61 (1H, s)。

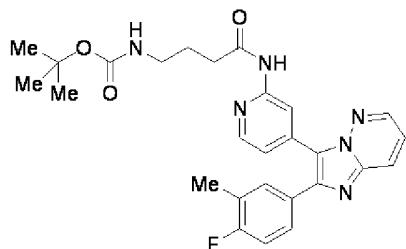
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 63.66; H, 5.55; N, 17.13。

実測値: C, 63.59; H, 5.45; N, 17.24。

[0836] 実施例化合物70-4:[4-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブチル]カルバミド酸 tert-ブチル

[0837] [化238]



[0838] 融点 195–196°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 1.36 (9H, s), 1.60–1.71 (2H, m), 2.23 (3H, d,  $J= 1.1 \text{ Hz}$ ), 2.38 (2H, t,  $J= 7.4 \text{ Hz}$ ), 2.93 (2H, dt,  $J= 6.6, 6.6 \text{ Hz}$ ), 6.77–6.84 (1H, m), 7.14 (1H, t,  $J= 9.1 \text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.5 \text{ Hz}$ ), 7.32–7.41 (2H, m), 7.66 (1H, dd,  $J= 1.9, 7.6 \text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, dd,  $J= 1.5, 9.1 \text{ Hz}$ ), 8.35–8.43 (2H, m), 8.56 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.5 \text{ Hz}$ ), 10.59 (1H, s)。

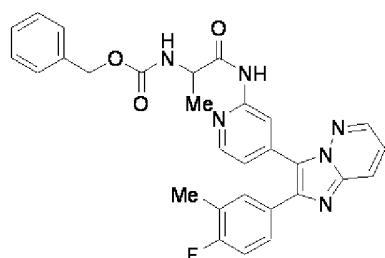
元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 64.27; H, 5.79; N, 16.66。

実測値: C, 64.18; H, 5.62; N, 16.82。

[0839] 実施例化合物70-5:[2-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル]アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミド酸ベンジル

[0840] [化239]

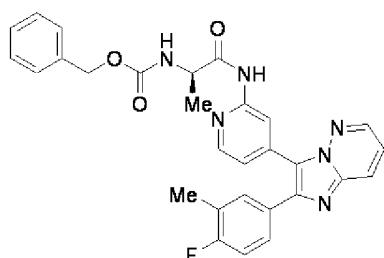


[0841] 融点 148–151°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 1.29 (3H, d,  $J= 7.2 \text{ Hz}$ ), 2.23 (3H, s), 4.33 (1H, t,  $J= 7.2 \text{ Hz}$ ), 4.95–5.08 (2H, m), 7.14 (1H, t,  $J= 9.1 \text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J= 4.9 \text{ Hz}$ ), 7.28–7.42 (6H, m), 7.59–7.69 (2H, m), 8.24 (1H, dd,  $J= 1.5, 9.1 \text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, s), 8.41–8.44 (1H, m), 8.57 (1H, dd,  $J= 1.5, 4.2 \text{ Hz}$ ), 10.64 (1H, s)。

[0842] 実施例化合物70-6:[(1R)-2-( {4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミド酸ベンジル

[0843] [化240]

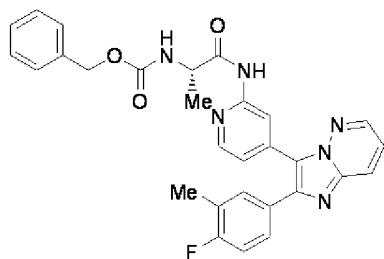


[0844] 融点 187-190°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.29 (3H, d, J= 7.2 Hz), 2.23 (3H, s), 4.33 (1H, t, J= 7.2 Hz), 4.95-5.08 (2H, m), 7.13 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.43 (6H, m), 7.58-7.70 (2H, m), 8.24 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.39 (1H, s), 8.43 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.57 (1H, dd, J= 1.5, 4.4 Hz), 10.64 (1H, s)。

[0845] 実施例化合物70-7:[(1S)-2-( {4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミド酸ベンジル

[0846] [化241]



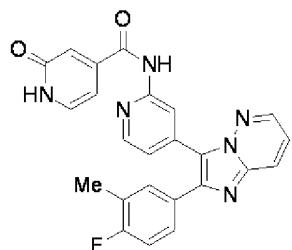
[0847] 融点 187-190°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.29 (3H, d, J= 7.2 Hz), 2.23 (3H, s), 4.33 (1H, t, J= 7.2 Hz), 4.95-5.07 (2H, m), 7.14 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.23 (1H, d, J= 4.9 Hz), 7.29-7.42 (6H, m), 7.59-7.69 (2H, m), 8.24 (1H, dd, J= 1.5, 9.1 Hz), 8.39 (1H, s), 8.41-8.46 (1H, m), 8.57 (1H, dd, J= 1.5, 4.9 Hz), 10.64 (1H, s)。

[0848] 実施例化合物70-8:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,

, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボキサミド

[0849] [化242]



[0850] 融点 282–283°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.24 (3H, s), 6.53 (1H, dd,  $J= 1.5, 6.8$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J= 1.1$  Hz), 7.16 (1H, t,  $J= 9.1$  Hz), 7.31–7.43 (3H, m), 7.48 (1H, d,  $J= 6.8$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J= 1.8, 7.4$  Hz), 8.25 (1H, dd,  $J= 1.6, 9.1$  Hz), 8.42 (1H, s), 8.51 (1H, dd,  $J= 0.6, 5.1$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J= 1.6, 4.4$  Hz), 11.08 (1H, br s), 11.85 (1H, br s)。

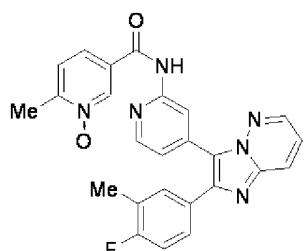
元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> • 2.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 59.38; H, 4.57; N, 17.31。

実測値: C, 59.10; H, 4.21; N, 17.16。

[0851] 実施例化合物70-9:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0852] [化243]



[0853] 融点 262–263°C

MS (ESI+): 455 (M+H)<sub>o</sub>

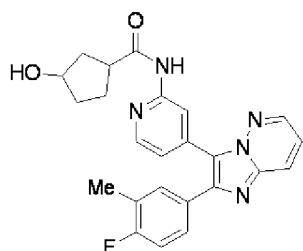
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.25 (3H, s), 2.42 (3H, s), 7.16 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.31–7.45 (3H, m), 7.62 (1H, d,  $J= 7.9$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J= 1.5, 7.2$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=$

1.5, 7.9 Hz), 8.26 (1H, dd, J= 1.5, 9.0 Hz), 8.47 (1H, s), 8.52 (1H, d, J= 4.9 Hz), 8.58 (1H, dd, J= 1.3, 4.3 Hz), 8.78 (1H, s), 11.25 (1H, s)。

[0854] (実施例71)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-ヒドロキシクロペンタンカルボキサミド

[0855] [化244]



[0856] 実施例22-3で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-オキソシクロペンタンカルボキサミド(100mg, 0. 233mmol)と水素化ホウ素ナトリウム(13. 2mg, 0. 349mmol)のメタノール(5mL)溶液を室温で12時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標題化合物を白色粉末として得た(79. 7mg, 79%)。

融点 226-230°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.46-1.74 (3H, m), 1.83 (2H, t, J= 7.8 Hz), 2.01-2.14 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.84-2.98 (1H, m), 3.95-4.17 (1H, m), 4.74 (1H, d, J= 4.3 Hz), 7.09-7.21 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J= 0.8, 7.2 Hz), 8.24 (1H, dd, J= 1.3, 9.2 Hz), 8.38-8.43 (2H, m), 8.57 (1H, dd, J= 1.4, 4.2 Hz), 10.57 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>・0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 66.12; H, 5.20; N, 16.06。

実測値:C, 66.21; H, 5.10; N, 15.84。

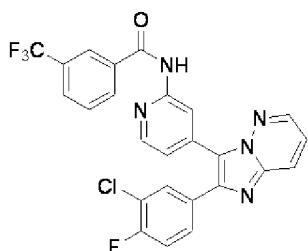
[0857] (実施例72)

実施例21に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(3-クロロ-4-フ

ルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物29-1)を用い、3-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]安息香酸の代わりに、4-トリフルオロメチル安息香酸を用いて以下の実施例化合物72を合成した。

実施例化合物72:N-{4-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0858] [化245]



[0859] 融点 235-237°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.34-7.52 (3H, m), 7.55-7.64 (1H, m), 7.72-7.80 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J= 2.2, 7.3 Hz), 7.94-8.01 (1H, m), 8.29 (2H, dd, J= 1.5, 9.2 Hz), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J= 0.6, 5.1 Hz), 8.61 (1H, dd, J= 1.5, 4.5 Hz), 11.34 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>25</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>Oとして

計算値:C, 58.66; H, 2.76; N, 13.68。

実測値:C, 58.55; H, 2.87; N, 13.59。

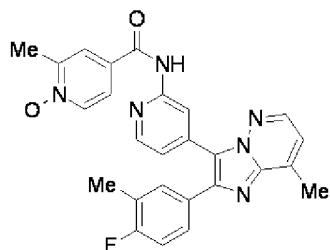
[0860] (実施例73)

実施例21に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物35)を用い、3-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]安息香酸の代わりに、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物9)を用いて以下の実施例化合物73を合成した。

実施例化合物73:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メチルイ

ミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0861] [化246]



[0862] 融点 254-256°C

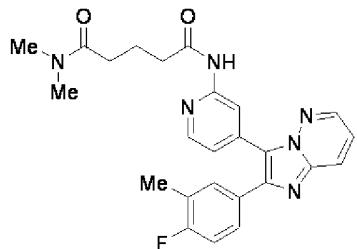
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.25 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.15 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J= 1.0, 5.2$  Hz), 7.35-7.43 (1H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.88 (1H, dd,  $J= 2.4, 6.8$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J= 2.4$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J= 6.8$  Hz), 8.44-8.53 (3H, m), 11.11 (1H, s)。

[0863] (実施例74)

実施例19に準じ、4-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブタン酸(実施例化合物17)の代わりに、5-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-5-オキソペンタン酸(実施例化合物18)を用いて以下の実施例化合物74を合成した。

実施例化合物74:N'-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-N, N-ジメチルペンタジアミド

[0864] [化247]



[0865] 融点 211-214°C

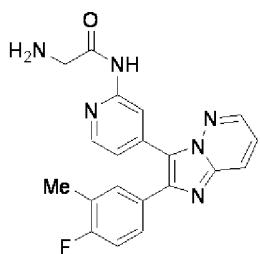
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 1.69-1.82 (2H, m), 2.19-2.33 (5H, m), 2.43 (2H, t,  $J= 7.3$

Hz), 2.80 (3H, s), 2.93 (3H, s), 7.14 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.19–7.23 (1H, m), 7.32–7.41 (2H, m), 7.66 (1H, dd,  $J= 1.0, 6.3$  Hz), 8.21–8.26 (1H, m), 8.36–8.43 (2H, m), 8.53–8.58 (1H, m), 10.60 (1H, d,  $J= 10.4$  Hz)。

[0866] (実施例75)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}グリシンアミド

[0867] [化248]



[0868] 実施例70-2で得た[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-2-オキソエチル]カルバミド酸 tert-ブチル(1. 10g, 2. 31mmol)の1N塩化水素-酢酸溶液(100mL)溶液を50°Cで15時間攪拌した。混合物を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル-テトラヒドロフランを加え飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して標題化合物を白色粉末として得た(716mg, 82%)。

融点 187–189°C

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6)$   $\delta$  : 2.24 (3H, s), 3.25–3.35 (2H, m), 7.14 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 7.37 (2H, dd,  $J= 4.1, 9.0$  Hz), 7.61–7.72 (1H, m), 8.16–8.28 (1H, m), 8.37–8.46 (2H, m), 8.50–8.60 (1H, m)。

元素分析値: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O•0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.33; H, 4.71; N, 21.81。

実測値: C, 62.44; H, 4.44; N, 21.58。

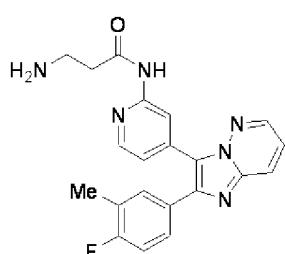
[0869] (実施例76)

実施例75に準じ、[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-2-オキソエチル]カルバ

ミド酸 tert-ブチルの代わりに、[3-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-3-オキソプロピル]カルバミド酸 tert-ブチル(実施例化合物70-3)、[4-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-4-オキソブチル]カルバミド酸 tert-ブチル(実施例化合物70-4)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物76-1および76-2を合成した。

[0870] 実施例化合物76-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-β-アラニンアミド

[0871] [化249]



[0872] 融点 172-174°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.23 (3H, s), 2.85 (2H, t, J= 5.7 Hz), 7.08-7.24 (2H, m), 7.36 (2H, dd, J= 4.6, 9.2 Hz), 7.66 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.24 (1H, d, J= 9.2 Hz), 8.37-8.43 (2H, m), 8.56 (1H, d, J= 3.4 Hz)。

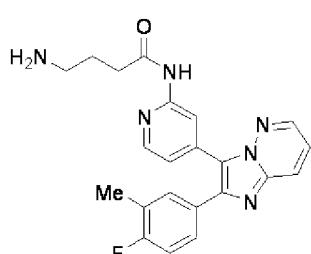
元素分析値:C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O•1.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 61.08; H, 5.25; N, 20.35。

実測値:C, 61.19; H, 4.91; N, 20.38。

[0873] 実施例化合物76-2:4-アミノ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ブタンアミド

[0874] [化250]



[0875] 融点 196–198°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.74–1.89 (2H, m), 2.23 (3H, br s.), 2.80 (2H, t, J= 7.9 Hz), 7.14 (1H, t, J= 9.2 Hz), 7.24 (1H, d, J= 4.9 Hz), 7.30–7.42 (2H, m), 7.53–7.69 (3 H, m), 8.24 (1H, d, J= 8.3 Hz), 8.37 (1H, s), 8.43 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 4.3 Hz), 10.69 (1H, br s.)。

元素分析値:C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O•0.5H<sub>2</sub>Oとして

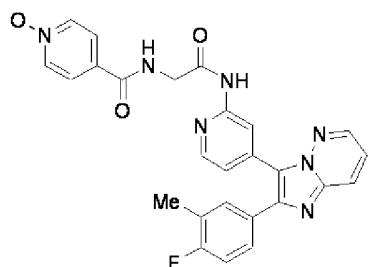
計算値:C, 63.91; H, 5.36; N, 20.33。

実測値:C, 63.75; H, 5.43; N, 20.10。

[0876] (実施例77)

N-[2-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}アミノ)-2-オキソエチル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0877] [化251]



[0878] 実施例75で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}グリシンアミド(150mg, 0. 399mmol)、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(83. 2mg, 0. 598mmol)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(115mg, 0. 598mmol)及び1H-ベンゾトリアゾール-1-オール(81. 0mg, 0. 598mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)-N, N-ジメチルホルムアミド(4mL)混合溶液を室温で24時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた白色固体をエタノールから再結晶して標題化合物を白色粉末として得た(117mg, 59%)。

融点 285–289°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.23 (3H, s), 4.15 (2H, d, J= 4.7 Hz), 7.13 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.36 (2H, dd, J= 4.1, 9.0 Hz), 7.65 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.84 (2H, d, J= 6.8 Hz), 8.23 (1H, d, J= 9.0 Hz), 8.32 (2H, d, J= 6.8 Hz), 8.38 (1H, s), 8.44 (1H, d, J= 5.1 Hz), 8.56 (1H, d, J= 3.8 Hz), 9.09 (1H, br s), 10.81 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>・0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 62.21; H, 4.12; N, 19.53。

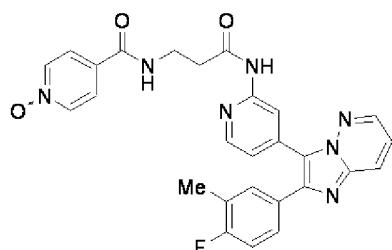
実測値:C, 62.23; H, 4.03; N, 19.58。

[0879] (実施例78)

実施例77に準じ、N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}グリシンアミドの代わりに、N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-β-アラニンアミド(実施例化合物76-1)、4-アミノ-N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ブタンアミド(実施例化合物76-2)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物78-1および78-2を合成した。

[0880] 実施例化合物78-1:N-[3-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0881] [化252]



[0882] 融点 239-240°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.23 (3H, s), 2.71 (2H, t, J= 6.8 Hz), 3.47-3.57 (2H, m), 7.13 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.21 (1H, d, J= 5.8 Hz), 7.36 (2H, dd, J= 4.6, 9.1 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 7.80 (2H, d, J= 7.0 Hz), 8.20-8.32 (3H, m), 8.37-8.44 (2H, m), 8.53-8.57 (1H, m), 8.79 (1H, t, J= 5.2 Hz), 10.71 (1H, s)。

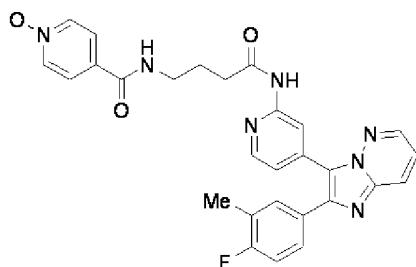
元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 63.40; H, 4.34; N, 19.17。

実測値: C, 63.23; H, 4.45; N, 18.99。

[0883] 実施例化合物78-2:N-[4-(4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]-4-オキソブチル]ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0884] [化253]



[0885] 融点 149-150°C

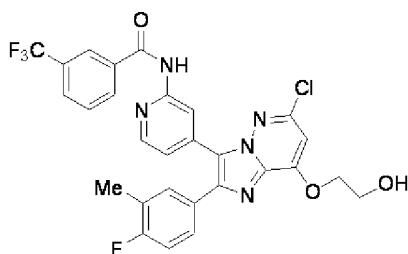
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.81 (2H, t, J= 7.6 Hz), 2.23 (3H, s), 7.14 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.21 (1H, dd, J= 1.3, 5.1 Hz), 7.36 (2H, dd, J= 5.1, 9.1 Hz), 7.67 (1H, dd, J= 1.7, 7.2 Hz), 7.81 (2H, d, J= 6.2 Hz), 8.18-8.33 (3H, m), 8.35-8.45 (2H, m), 8.56 (1H, d, J= 3.8 Hz), 8.69 (1H, t, J= 5.1 Hz), 10.62 (1H, s)。

[0886] (実施例79)

実施例57に準じ、2-メトキシエタノールの代わりに、エチレングリコール、tert-ブタノール、1, 3-プロパンジオールおよび2-エトキシエタノールをそれぞれ用いて以下の実施例化合物79-1~79-4を合成した。

[0887] 実施例化合物79-1:N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0888] [化254]



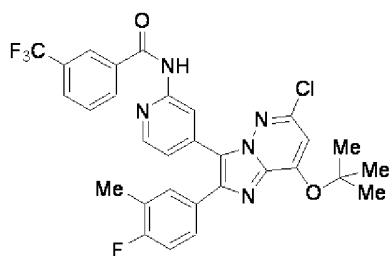
[0889] 融点 229–230°C

MS (ESI+): 586 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.27 (3H, d, J= 1.1 Hz), 4.16 (2H, m), 4.47 (2H, dd, J= 4.0, 4.7 Hz), 6.56 (1H, s), 6.96 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.20–7.26 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J= 1.5, 7.2 Hz), 7.66 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.83 (1H, d, J= 1.5 Hz), 8.10 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.19 (1H, s), 8.37 (1H, d, J= 4.9 Hz), 8.65 (1H, s), 8.70 (1H, s)。

[0890] 実施例化合物79–2:N–{4–[8–tert–ブトキシ–6–クロロ–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–3–(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0891] [化255]



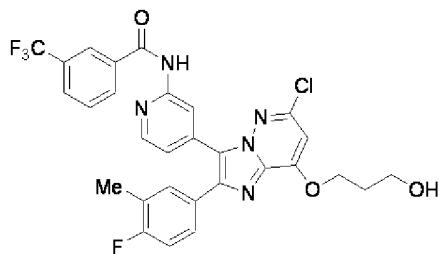
[0892] 融点 245–247°C

MS (ESI+): 598 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.74 (9H, s), 2.27 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.93 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.24 (1H, m), 7.34 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.64 (2H, m), 7.83 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.10 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, d, J= 4.9 Hz), 8.66–8.78 (2H, m)。

[0893] 実施例化合物79–3:N–{4–[6–クロロ–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)–8–(3–ヒドロキシプロポキシ)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–3–(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0894] [化256]



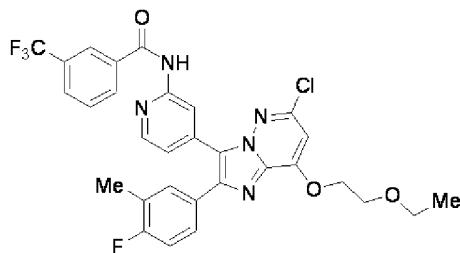
[0895] 融点 234–235°C

MS (ESI+): 600 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.16–2.20 (5H, m), 3.94 (2H, t, J= 5.8 Hz), 4.55 (2H, t, J= 6.2 Hz), 6.58 (1H, s), 6.95 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.30–7.38 (1H m), 7.59 (1H, dd, J= 1.7, 7.3 Hz), 7.65 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.84(1H, d, J= 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.20 (1H, s), 8.35 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.71 (1H, s), 8.74 (1H, s)。

[0896] 実施例化合物79-4:N—{4—[6—クロロ—8—(2—エトキシエトキシ)—2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—3—(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0897] [化257]



[0898] 融点 200–202 °C

MS (ESI+): 614 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.27 (3H, d, J= 1.9 Hz), 3.61 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.95 (2H, dd, J= 4.3, 5.7 Hz), 4.56 (2H, dd, J= 4.3, 5.7 Hz), 6.67 (1H, s) , 6.95 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.23 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.31–7.37 (1H, m), 7.58–7.69 (2H, m), 7.84 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H , dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.68 (1H, s), 8.71 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>Oとして

計算値:C, 58.69; H, 3.94; N, 11.41。

実測値:C, 58.60; H, 3.95; N, 11.47。

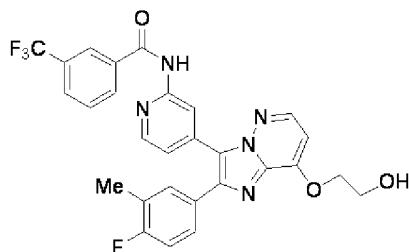
[0899] (実施例80)

実施例63に準じ、6—クロロ—2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)—3—(2—{[3—(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ピリジン—4—イル)イミダゾ[1, 2-b]

ピリダジン-8-カルボン酸メチルの代わりに、N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物79-1)、N-{4-[8-tert-ブトキシ-6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物79-2)、N-{4-[6-クロロ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(3-ヒドロキシプロポキシ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物79-3)およびN-{4-[6-クロロ-8-(2-エトキシエトキシ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例化合物79-4)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物80-1~80-4を合成した。

- [0900] 実施例化合物80-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

- [0901] [化258]



- [0902] 融点 240-241°C

MS (ESI+): 552 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.28(3H, d, J= 1.5 Hz), 4.16 (2H, d, J= 4.9 Hz), 4.45 (2H, d, J= 4.9 Hz), 6.52 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.95 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.32-7.40 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.66 (1H, t, J= 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J= 8.3 Hz), 8.10 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.26 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.34 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

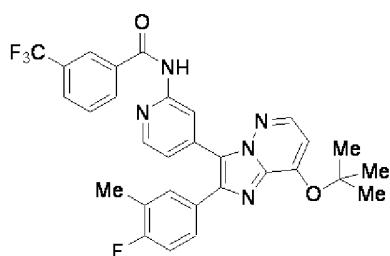
元素分析値:C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>•0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 60.58; H, 3.89; N, 12.62。

実測値:C, 60.50; H, 3.83; N, 12.68。

- [0903] 実施例化合物80-2:N-{4-[8-tert-ブトキシ-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

- [0904] [化259]



- [0905] 融点 317-318°C

MS (ESI+): 564 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.72 (9H, s), 2.27 (3H, d, J= 1.5 Hz), 6.60 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.95 (1H, dd, J= 8.7, 9.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.32-7.40 (1H, m), 7.65 (2H, m), 7.84 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.11 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.16-8.22 (2H, m), 8.30 (1H, m), 8.73 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

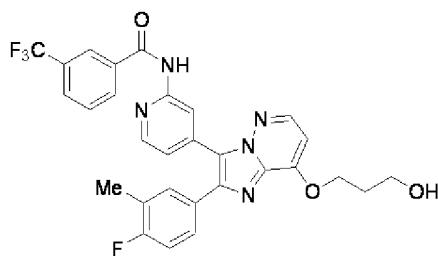
元素分析値:C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>・0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 63.73; H, 4.49; N, 12.39。

実測値:C, 63.59; H, 4.47; N, 12.41。

- [0906] 実施例化合物80-3:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-(3-ヒドロキシプロポキシ)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

- [0907] [化260]



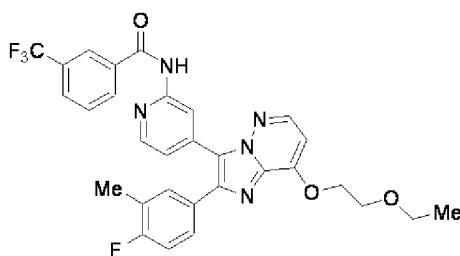
[0908] 融点 137–138°C

MS (ESI+): 566 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.19–2.34 (5H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 4.57 (2H, t,  $J= 6.0$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J= 4.9$  Hz), 7.36 (1H, m), 7.57–7.71 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J= 7.9$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J= 7.9$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.83 (1H, s)。

[0909] 実施例化合物80–4:N–{4–[8–(2–エトキシエトキシ)–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}–3–(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0910] [化261]



[0911] 融点 188–189°C

MS (ESI+): 580 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.24 (3H, t,  $J= 7.2$  Hz), 2.28 (3H, s), 3.62 (2H, q,  $J= 7.2$  Hz), 3.97 (2H, t,  $J= 4.9$  Hz), 4.55 (2H, t,  $J= 4.9$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J= 5.7$  Hz), 6.95 (1H, t,  $J= 9.0$  Hz), 7.17–7.22 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.60–7.71 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J= 6.8$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J= 8.3$  Hz), 8.21 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.69 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として

計算値: C, 62.17; H, 4.35; N, 12.08。

実測値: C, 62.17; H, 4.35; N, 12.13。

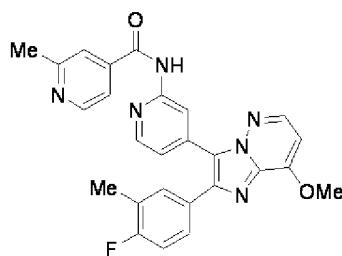
[0912] (実施例81)

実施例55に準じ、ピリジン–4–カルボン酸 1–オキシドの代わりに、2–メチルピリジン–4–カルボン酸(参考例化合物10–1)、2–メチルピリジン–4–カルボン酸 1–オキシド(参考例化合物9)、ピリジン–3–カルボン酸 1–オキシド、6–メチ

ルピリジン-3-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物34)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物81-1~81-4を合成した。

[0913] 実施例化合物81-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド

[0914] [化262]



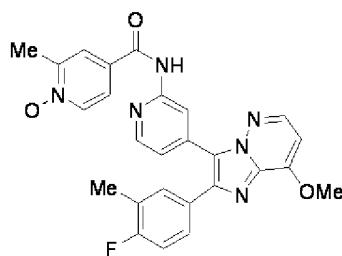
[0915] 融点 206-207°C

MS (ESI+): 469 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.24 (3H, s), 2.56 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.86 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.13 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.28-7.45 (2H, m), 7.68 (2H, t, J= 4.2 Hz), 7.79 (1H, s), 8.31-8.55 (3H, m), 8.62 (1H, d, J= 4.9 Hz), 11.18 (1H, s)。

[0916] 実施例化合物81-2:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0917] [化263]



[0918] 融点 269-270°C

MS (ESI+): 485 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.86 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.13 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.25-7.42 (2H, m), 7.68 (1H, d, J= 6.0 Hz), 7.88 (1H,

dd, J= 2.4, 7.0 Hz), 8.15 (1H, d, J= 2.6 Hz), 8.32–8.54 (4H, m), 11.12 (1H, s)。

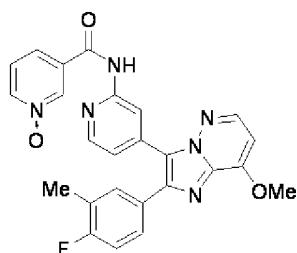
元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> • 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 63.75; H, 4.44; N, 17.15。

実測値: C, 63.72; H, 4.37; N, 17.14。

[0919] 実施例化合物81-3:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0920] [化264]



[0921] 融点 220–222°C

MS (ESI+): 471 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.24 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.86 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.15 (1H, d, J= 9.4 Hz), 7.29–7.40 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J= 6.6, 7.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J= 1.7, 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J= 1.2, 8.2 Hz), 8.39 (1H, dd, J= 1.2, 6.5 Hz), 8.42 (1H, s), 8.44 (1H, s) 8.51 (1H, m), 8.70 (1H, t, J= 1.5 Hz), 11.29 (1H, s)。

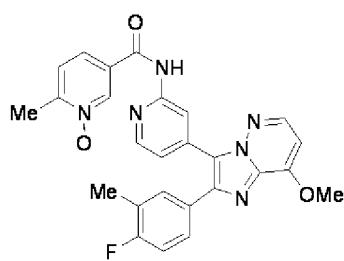
元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> • 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.63; H, 4.20; N, 17.53。

実測値: C, 62.42; H, 4.15; N, 17.55。

[0922] 実施例化合物81-4:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0923] [化265]



[0924] 融点 243–244°C

MS (ESI+): 485 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.41 (3H, s), 4.11 (3H, s), 6.86 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.13 (1H, t, J= 9.3 Hz), 7.31 (1H, dd, J= 1.3, 5.1 Hz), 7.36 (1H, m), 7.62 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.67 (1H, dd, J= 1.9, 7.6 Hz), 7.80 (1H, dd, J= 1.5, 8.0 Hz), 8.40–8.44 (2H, m), 8.51 (1H, d, J= 4.5 Hz), 8.77 (1H, d, J= 1.5 Hz), 11.23 (1H, s)<sub>o</sub>

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・0.9H<sub>2</sub>Oとして

計算値: C, 62.37; H, 4.59; N, 16.78。

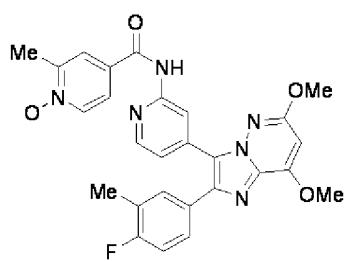
実測値: C, 62.11; H, 4.29; N, 16.70。

[0925] (実施例82)

実施例55に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物31)を、ピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシド(参考例化合物7)を用いて以下の実施例化合物82を合成した。

実施例化合物82:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

[0926] [化266]



[0927] 融点 265–266°C

MS (ESI+): 515 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.24 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.13 (1H, t, J= 9.3 Hz), 7.26 (1H, d, J= 4.9 Hz), 7.34 (1H, m), 7.60 (1H, d, J= 6.8 Hz), 7.88 (1H, d, J= 3.8 Hz), 8.15 (1H, d, J= 1.9 Hz), 8.36 (1H, d, J= 6.4 Hz), 8.44 (1H, d, J= 4.9 Hz), 8.69 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

元素分析値:C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>•0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 62.37; H, 4.58; N, 16.16。

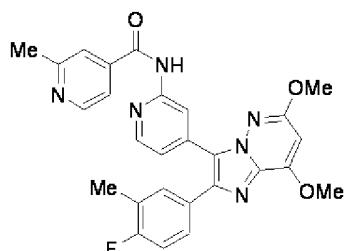
実測値:C, 62.18; H, 4.45; N, 16.12。

[0928] (実施例83)

実施例82に準じ、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、2-メチルピリジン-4-カルボン酸(参考例化合物10-1)およびピリジン-3-カルボン酸 1-オキシドをそれぞれ用いて以下の実施例化合物83-1および83-2を合成した。

[0929] 実施例化合物83-1:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド

[0930] [化267]



[0931] 融点 260–261°C

MS (ESI+): 499 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.27 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.68 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.14 (1H, s), 6.95 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.17 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.34 (1H, ddd, J= 2.3, 5.1, 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J= 4.9 Hz), 7.60 (2H, m), 8.26 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.64 (1H, s), 8.70 (1H, d, J= 4.9 Hz), 9.04 (1H, s)。

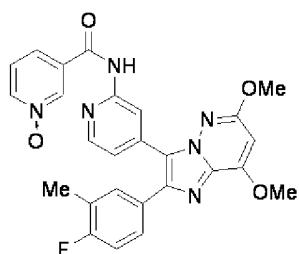
元素分析値:C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値:C, 63.90; H, 4.77; N, 16.56。

実測値:C, 64.18; H, 4.59; N, 16.85。

[0932] 実施例化合物83-2:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0933] [化268]



[0934] 融点 189-190°C

MS (ESI+): 501 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.13 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J= 1.3, 5.1 Hz), 7.34 (1H, m), 7.48-7.63 (2H, m), 7.85 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.39 (1H, d, J= 6.4 Hz), 8.44 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.68 (2H, d, J= 7.5 Hz), 11.25 (1H, s)。

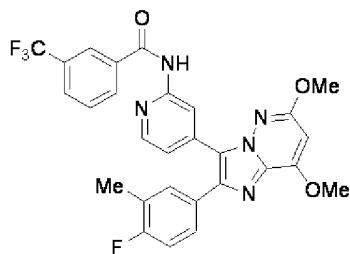
[0935] (実施例84)

実施例1に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物31)を、2-フルオロベンゾイルクロリドの代わりに、3-トリフルオロオメチルベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて以下の実施例化合物84を合成し

た。

実施例化合物84:N—{4—[2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)—6, 8—ジメトキシイミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—3—(トリフルオロメチル)ベンズアミド

[0936] [化269]



[0937] 融点 253—254°C

MS (ESI+): 552 (M+H)<sub>o</sub>

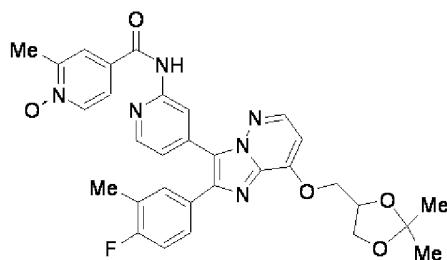
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.27 (3H, d, J= 1.5 Hz), 4.04 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.14 (1H, s), 6.95 (1H, t, J= 8.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J= 3.0, 5.7 Hz), 7.65 (2H, dd, J= 7.5, 18.5 Hz), 7.85 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.12 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.69 (1H, s), 9.06 (1H, s)。

[0938] (実施例85)

実施例82に準じ、4—[2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)—6, 8—ジメトキシイミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—アミンの代わりに、4—[8—[(2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキソラン—4—イル)メトキシ]—2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—アミン(参考例化合物29—2)を用いて以下の実施例化合物85を合成した。

実施例化合物85:N—{4—[8—[(2, 2—ジメチル—1, 3—ジオキソラン—4—イル)メトキシ]—2—(4—フルオロ—3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—2—メチルピリジン—4—カルボキサミド 1—オキシド

[0939] [化270]



[0940] 融点 240–243°C

MS (ESI+): 585 (M+H)<sub>0</sub>

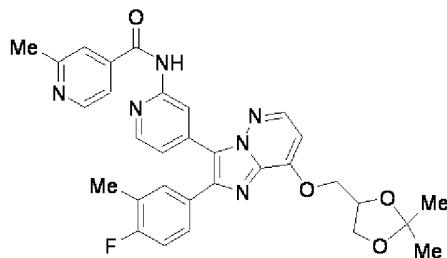
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.35 (3H, s), 1.41 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J = 6.4, 8.3 Hz), 4.19 (1H, dd, J= 6.8, 8.7 Hz), 4.32–4.42 (1H, m), 4.41–4.51 (1H, m), 4.60 (1H, m), 6.91 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.14 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J= 6.4 Hz), 7.33–7.41 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J= 1.5, 7.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J= 2.4, 6.6 Hz), 8.15 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.36 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.42 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.46 (1H, s), 8.50 (1H, d, J= 5.3 Hz), 11.12 (1H, s)<sub>0</sub>

[0941] (実施例86)

実施例85に準じ、2-メチルピリジン-4-カルボン酸 1-オキシドの代わりに、2-メチルピリジン-4-カルボン酸(参考例化合物10-1)およびピリジン-3-カルボン酸 1-オキシドをそれぞれ用いて以下の実施例化合物86-1および86-2を合成した。

[0942] 実施例化合物86-1:N-{4-[8-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド

[0943] [化271]



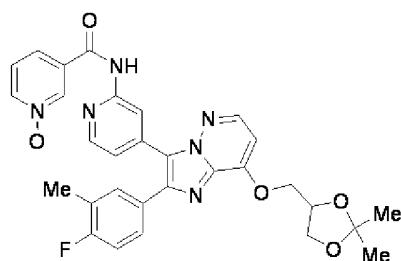
[0944] 融点 240–243 °C

MS (ESI+): 569 (M+H)<sub>0</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.28 (3H, d, J= 1.5 Hz), 2.67 (3H, s), 4.05 (1H, dd, J= 5.3, 8.7 Hz), 4.25 (1H, dd, J= 6.2, 8.9 Hz), 4.32–4.50 (2H, m), 4.60–4.78 (1H, m), 6.56 (1H, d, J= 5.7 Hz), 6.97 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.29–7.39 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J= 1.1, 5.3 Hz), 7.60 (2H, m), 8.25 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.32 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.70 (1H, dd, J= 0.8, 5.3 Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

[0945] 実施例化合物86-2:N-{4-[8-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0946] [化272]



[0947] 融点 227–228°C

MS (ESI+): 571 (M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.35 (3H, s), 1.41 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J= 6.1, 8.3 Hz), 4.19 (1H, dd, J= 6.6, 8.5 Hz), 4.30–4.51 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.91 (1H, d, J= 6.1 Hz), 7.15 (1H, d, J= 9.8 Hz), 7.31 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J= 6.4, 7.9 Hz), 7.63–7.70 (1H, m), 7.84 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.36–8.45 (3H, m), 8.51 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.69 (1H, s), 11.29 (1H, s)。

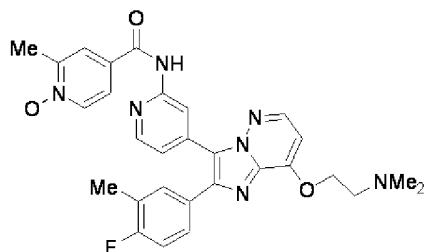
[0948] (実施例87)

実施例82に準じ、4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-6,8-ジメトキシイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミンの代わりに、4-[8-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-アミン(参考例化合物32)を用いて以下の実施例化合物87を合成した。

実施例化合物87:N-{4-[8-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-(4-フルオロ-

–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}  
–2–メチルピリジン–4–カルボキサミド 1–オキシド

[0949] [化273]



[0950] 融点 188–189°C

MS (ESI+): 542 (M+H)<sub>0</sub>

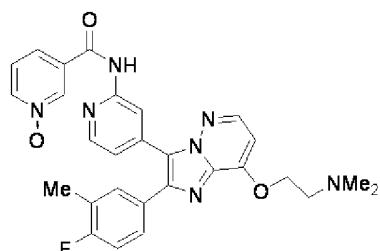
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.40 (3H, s), 2.78 (2H, t, J= 5.9 Hz), 4.44 (2H, t, J= 5.9 Hz), 6.90 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.15 (1H, d, J= 9.5 Hz), 7.30 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.32–7.40 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J= 2.3, 7.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J= 2.7, 6.8 Hz), 8.15 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.36 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.40 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.46 (1H, s), 8.50 (1H, d, J= 5.3 Hz), 11.11 (1H, s)。

[0951] (実施例88)

実施例87に準じ、2–メチル–ピリジン–4–カルボン酸 1–オキシドの代わりに、  
ピリジン–3–カルボン酸 1–オキシドを用いて以下の実施例化合物88を合成した  
。

実施例化合物88:N–{4–[8–[2–(ジメチルアミノ)エトキシ]–2–(4–フルオロ–3–メチルフェニル)イミダゾ[1, 2–b]ピリダジン–3–イル]ピリジン–2–イル}ピリジン–3–カルボキサミド 1–オキシド

[0952] [化274]



[0953] 融点 282–283°C

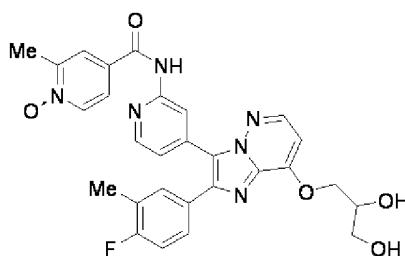
MS (ESI+): 528 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.80 (2H, t, J= 5.9 Hz), 4.41 (2 H, t, J= 5.9 Hz), 6.91 (1H, d, J= 6.1 Hz), 7.15 (1H, d, J= 9.8 Hz), 7.28–7.35 (2H, m ), 7.56 (1H, dd, J= 6.4, 7.9 Hz), 7.61–7.72 (1H, m), 7.84 (1H, d, J= 8.0 Hz), 8.36–8 .50 (3H, m), 8.55 (1H, d, J= 5.7 Hz), 8.71 (1H, s), 11.30 (1H, s)。

[0954] (実施例89)

N-{4-[8-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド

〔0955〕 〔化275〕



[0956] 実施例85で得たN-{4-[8-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(742mg, 1.27mmol)を酢酸エチル(2mL)に懸濁させ、4N塩化水素-酢酸エチル溶液(10mL)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後、溶液を減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とエタノールを加えた。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄後乾燥して、標題化合物を白色粉末として得た(552mg, 80%)。

融点 219-221°C

MS (ESI+): 545(M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.53 (2H, m), 3.92–4.03 (1H, m), 4.26 (1H, dd, J= 6.2, 10.4 Hz), 4.35–4.43 (1H, m), 6.86 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.13 (1H, t, J= 9.1 Hz), 7.21 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.32–7.40 (1H, m), 7.68 (1H, d, J= 1.9, 7.6 Hz), 7.87 (1H, dd, J= 2.7, 6.8 Hz), 8.13 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.32 (1H, d, J= 6.8

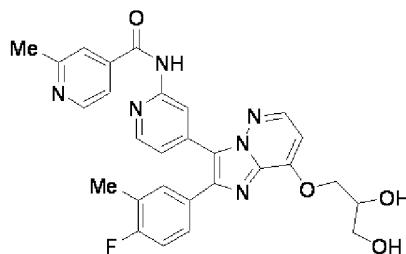
Hz), 8.35–8.41 (2H, m), 8.46 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz)。

[0957] (実施例90)

実施例89に準じ、N-{4-[8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシドの代わりに、N-{4-[8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド(実施例化合物86-1)およびN-{4-[8-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキンド(実施例化合物86-2)をそれぞれ用いて以下の実施例化合物90-1および90-2を合成した。

[0958] 実施例化合物90-1:N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド

[0959] [化276]



[0960] 融点 204–205°C

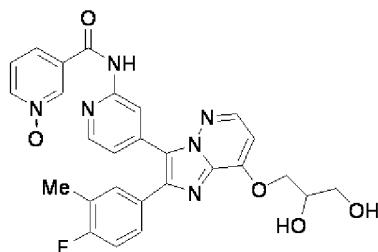
MS (ESI+): 529 ( $M+H$ )<sub>+</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.91–4.04 (1H, m), 4.24–4.34 (1H, m), 4.40 (1H, dd,  $J= 3.4, 9.5$  Hz), 4.73–4.86 (1H, m), 5.16–5.26 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J= 5.7$  Hz), 7.14 (1H, t,  $J= 9.1$  Hz), 7.29–7.40 (2H, m), 7.69 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.40 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 8.47 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J= 4.9$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J= 5.3$  Hz), 11.16 (1H, s)。

[0961] 実施例化合物90-2:N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フ

ルオロ-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド

[0962] [化277]



[0963] 融点 221-222°C

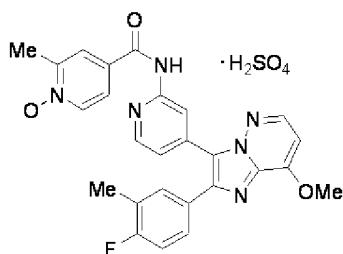
MS (ESI+): 531 (M+H)<sub>o</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 3.50-3.59 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.38 (1H, m), 6.87 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.13 (1H, t, J= 9.0 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.53 (1H, t, J= 6.6 Hz), 7.64-7.71 (1H, m), 7.85 (1H, d, J= 7.5 Hz), 8.29-8.44 (3H, m), 8.49 (1H, d, J= 4.1 Hz), 8.69 (1H, s)。

[0964] (実施例91)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド 硫酸塩

[0965] [化278]



[0966] 実施例81-2で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(1.37g, 2.83mmol)の酢酸溶液(7mL)に硫酸(156 μL, 2.92mmol)の酢酸溶液(1mL)を100°Cで滴下した。反応液にエタノール(30mL)を100°Cで加えた後、2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却後、

生じた固体を濾取し、エタノールで洗浄後乾燥した。得られた粗結晶にエタノール(30mL)を加え、100°Cで1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却後、生じた固体を濾取し、エタノールで洗浄後乾燥して、標題化合物を白色粉末として得た(1. 23g, 75%)。

融点 257–259°C

MS (ESI+): 485 (M+H)<sub>+</sub>

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.25 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.12 (3H, s) 6.90 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.15 (1H, t, J= 9.3 Hz), 7.31–7.43 (2H, m), 7.67 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J= 2.5, 6.6 Hz), 8.16 (1H, d, J= 2.7 Hz), 8.38 (1H, d, J= 6.4 Hz), 8.42–8.55 (3H, m), 11.23 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·0.6H<sub>2</sub>Oとして

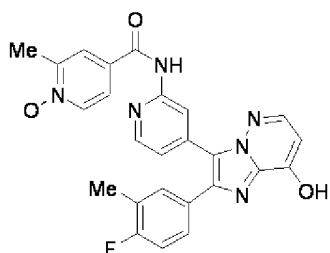
計算値: C, 52.63; H, 4.11; N, 14.16。

実測値: C, 52.41; H, 3.88; N, 14.12。

[0967] (実施例92)

N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド  
1-オキシド

[0968] [化279]



[0969] 水素化ナトリウム(12.3mg, 0.31mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液(1mL)にエタンチオール(22 μL, 0.295mmol)を室温で加えた後、10分間攪拌した。この混合液に実施例81-2で得たN-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メトキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド(595mg, 0.12mmol)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に1N塩酸と酢酸エチル、メ

タノールを加えた。水層を水酸化ナトリウム水溶液により中和後酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC(GILSON 215LIQUID HANDLER, 322PUMP, UV/VIS-156, SHISEIDO CAPCELL PACK C-18 UG120 S-5(2mmφ×50mm)、移動層:蒸留水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)/アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸含有)、グラジエント:蒸留水/アセトニトリル=90/10→0/100、分取時間:10分、流速:25mL/min、検出波長:220nm)で精製して標題化合物を白色粉末として得た(335mg, 61%)。

融点 278-279°C

MS (ESI+): 471(M+H)。

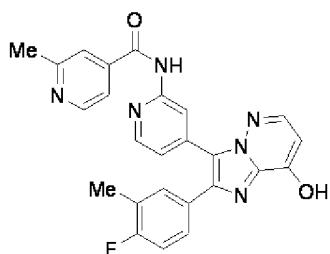
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.22(3H, s), 2.40 (3H, s), 7.03-7.16 (1H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.80-7.92 (3H, m) 8.15 (1H, d, J= 2.8 Hz), 8.35 (1H, d, J= 6.8 Hz), 8.43 (1H, d, J= 5.3 Hz), 8.46 (1H, s), 11.02 (1H, s)。

#### [0970] (実施例93)

実施例92に準じ、N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メタキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシドの代わりに、N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-メタキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド(実施例化合物81-1)を用いて以下の実施例化合物93を合成した。

実施例化合物93:N-{4-[2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-8-ヒドロキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド

#### [0971] [化280]



[0972] 融点 268–270 °C

MS (ESI+): 455(M+H)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.22 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.67 (1H, d, J= 5.7 Hz), 7.07 (1H, t, J= 9.2 Hz), 7.28 (1H, dd, J= 1.5, 5.3 Hz), 7.30–7.38 (1H, m), 7.55–7.73 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.39 (1H, d, J= 4.9 Hz), 8.46 (1H, s), 8.61 (1H, d, J= 4.9 Hz)。

[0973] (製剤例1)

(1) 実施例化合物1	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10. 6mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0. 4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg
計	120mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得る。

[0974] (製剤例2)

(1) 実施例化合物1	10. 0mg
(2) 乳糖	60. 0mg
(3) コーンスターク	35. 0mg
(4) ゼラチン	3. 0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2. 0mg

実施例化合物1(10. 0mg)、乳糖(60. 0mg)およびコーンスターク(35. 0mg)の混合物を10%ゼラチン水溶液(0. 03ml、ゼラチンとして3. 0mg)を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40°Cで乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム2. 0mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

[0975] (製剤例3)

(1) 実施例化合物1	10. 0mg
-------------	---------

(2) 乳糖	70. 0mg
(3) コーンスターチ	50. 0mg
(4) 可溶性デンプン	7. 0mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	3. 0mg

実施例化合物1(10. 0mg)およびステアリン酸マグネシウム(3. 0mg)を可溶性デンプンの水溶液(0. 07ml、可溶性デンプンとして7. 0mg)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖(70. 0mg)およびコーンスターチ(50. 0mg)と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

#### [0976] (実験例1)

以下に記載の遺伝子操作法は、成書(Maniatisら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年)に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

##### (1) ヒトp38 MAPK遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトp38 MAPK遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA(東洋紡、QUICK-Clone cDNA)を鋳型とし、Hanらの報告(Science 265(5173), 808-811(1994))のp38 MAPK遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

P38-U:

5'-ACCACTCGAGATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGTCTCA  
GGAGAGGCCACGTTCTACC-3'

[配列番号1]

PAG-L:

5'-ACCCGGTACCACCAGGTGCTCAGGACTCCATCTCT-3'

[配列番号2]

を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100(宝酒造)を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10×LA PCR Buffer 2 μL、2. 5mM dNTP溶液3 μL、12. 5 μMプライマー溶液各2. 5 μL、滅菌蒸留水10 μLを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓cDNA(1ng/mL)を1 μL、10×LA PCR Buffer 3 μ

L、2. 5mM dNTP溶液1  $\mu$  L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase(宝酒造)0.5  $\mu$  L、滅菌蒸留水24.5  $\mu$  Lを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100(宝酒造)を1個添加し、70°Cで5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)にセットした後、95°Cで2分間処理した。さらに、95°Cで15秒間、68°Cで2分間のサイクルを35回繰り返した後、72°Cで8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、p38 MAPK遺伝子を含む1.1kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector(宝酒造)に挿入することによりプラスミドpHP38を作製した。

プラスミドpFASTBAC1(CIBCOBRL)の4.8kb Xho I-Kpn I断片と上記プラスミドpHP38の1.1kb Xho I-Kpn I断片とを連結し、プラスミドpFBHP38を作製した。

プラスミドpFBHP38及びBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System(GIBCOBRL)を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38を調製した。

#### [0977] (2)ヒトMKK3遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK3遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA(東洋紡、QUICK-Clone cDNA)を鑄型とし、Derijard, B. らの報告(Science 267(5198), 682-685(1995))のMKK3遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

MKK-U:

5'-ACAAGAATTCTATAAACATATGGGCTCATCATCATCATCATT  
CCAAGCCACCCGCACCCAA-3'

[配列番号3]

MKK-L:

5'-TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGAT-3'

[配列番号4]

を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100(宝酒造)を用いたHot Start法で行った

。下層混液として、10×LA PCR Buffer 2  $\mu$  L、2. 5mM dNTP溶液3  $\mu$  L、12 . 5  $\mu$  Mプライマー溶液各2. 5  $\mu$  L、滅菌蒸留水10  $\mu$  Lを混合した。上層混液としては、鑄型としてヒト腎臓cDNA(1ng／mL)を1  $\mu$  L、10×LA PCR Buffer 3  $\mu$  L 、2. 5mM dNTP溶液1  $\mu$  L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase(宝酒造)0. 5  $\mu$  L、滅菌蒸留水24. 5  $\mu$  Lを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR G em 100(宝酒造)を1個添加し、70°Cで5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー(パーキンエルマー社)にセットした後、95°Cで2分間処理した。さらに、95°Cで15秒間 、68°Cで2分間のサイクルを35回繰り返した後、72°Cで8分間処理した。得られたP CR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、MKK3遺伝子を含む1. 0kbのDNA 断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector(宝酒造)に挿入し、プラスミドp HMKK3を得た。

MKK3を構成的活性型(189番目のSerをGlu、193番目のThrをGlu)に変異させるためにプライマーセット

SER-U:

5' -GGCTACTTGGTGGACGAGGTGGCCAAGGAGATGGATGCCGGC  
TGC-3'

[配列番号5]

SER-L:

5' -GCAGCCGGCATCCATCTCCTTGGCCACCTCGTCCACCAAGTA  
GCC-3'

[配列番号6]

を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit(Stratagene)により変異を導入し、pcaMKK3を得た。

プラスミドpFASTBAC1(CIBCOBRL)の4. 8kb EcoR I-Xba I断片と上記 プラスミドpcaMKK3の1. 0kb EcoR I-Xba I断片を連結し、プラスミドpFBca MKK3を作製した。

プラスミドpFBcaMKK3とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression Syste

m(GIBCOBRL)を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-caMKK3を調製した。

[0978] (3)活性型p38 MAPKの調製

Sf-21細胞を $1 \times 10^6$ 細胞/mLとなるように100ml Sf-900II SFM培地(GIBCOBRL)に播種した後、27°Cで24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38とBAC-caMKK3をそれぞれ0.2mL添加した後、さらに48時間培養した。培養液から遠心分離(3000rpm、10min)により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer(25mM HEPES(pH7.5), 1% TritonX, 130mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM DTT, 25mM  $\beta$ -glycerophosphate, 20mM leupeptin, 1mM APMSF, 1mM Sodium orthovanadate)に懸濁した後、ホモジナイザー(POLYTRON)で20000rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離(40000rpm、45分間)して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel(イーストマン・ケミカル社)を用いて、活性型p38 MAPKを精製した。

[0979] (4)p38 MAPK阻害活性の測定

260ngの活性型p38 MAPK及び $1 \mu\text{g}$ のMyelin Basic Proteinを含む $37.5 \mu\text{L}$ 反応溶液(25mM HEPES(pH7.5), 10mM Magnesium Acetate)にDM SOに溶解した供試化合物を $2.5 \mu\text{L}$ 添加した後、30°Cで5分間保温した。ATP溶液( $2.5 \mu\text{M}$  ATP,  $0.1 \mu\text{Ci}[\text{g}-32\text{P}]$ ATP)を $10 \mu\text{L}$ 添加することにより反応を開始した。30°Cで60分間反応させた後、20%TCA溶液を $50 \mu\text{L}$ 添加することで反応を停止した。反応溶液を0°C、20分間放置した後、セルハーベスター(パッカードジャパン)を用いて、GF/C filter(パッカードジャパン)に酸不溶画分をトランسفアーレし、 $250\text{mM H}_3\text{PO}_4$ で洗浄した。45°Cで60分間乾燥させた後、Microscint O(パッカードジャパン)を $40 \mu\text{L}$ 添加し、トップカウント(パッカードジャパン)で放射活性を測定した。

供試化合物 $1 \mu\text{M}$ での阻害率を測定した結果を表1に示す。

[0980] [表1]

実施例化合物	1 $\mu$ Mでの阻害率 (%)
1	7 4
2 - 6	8 1
2 - 1 9	9 7
5	9 6
6	8 9
1 4	9 6
2 2 - 5	1 0 0
2 2 - 6	8 7
2 1 - 7	1 0 0
3 3	9 9
3 4	9 7
3 5	8 4
5 4 - 5	8 7
5 4 - 2 1	9 7
5 4 - 2 5	9 5
5 4 - 2 8	9 3
5 9 - 1	9 7

[0981] これより、化合物(I)は優れたp38 MAPK阻害活性を有することがわかる。

[0982] (実験例2)

#### TNF- $\alpha$ 產生阻害活性の測定

1%非働化ウシ胎児血清(ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、国名:アメリカ)及び10mM HEPES(pH7.5)を含むPRMI1640培地(ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製)で培養したTHP-1細胞を96ウェルプレートへ $1 \times 10^5$ 細胞/wellとなるように播種した後、DMSOに溶解した供試化合物を1  $\mu$  L添加した。37°Cで1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS(和光純薬)を最終濃度5  $\mu$  g/mLとなるように添加した。37°Cで4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中のTNF  $\alpha$  濃度をELISA(R&D Systems社、Quantikine Kit)により測定した。

供試化合物1  $\mu$  Mでの阻害率を測定した結果を表2に示す。

[0983] [表2]

実施例化合物	1 $\mu$ Mでの阻害率 (%)
1	9 7
2 - 6	9 8
2 - 1 9	9 2
5	7 5
6 - 1	9 1
1 4	9 6
2 2 - 5	9 0
2 2 - 6	9 4
3 3	4 2
3 4	9 3
3 5	5 3
5 4 - 5	7 9
5 4 - 2 1	8 9
5 4 - 2 5	9 7
5 4 - 2 8	1 2 0
5 9 - 1	9 3

[0984] これより、化合物(I)は優れたTNF- $\alpha$  產生阻害活性を有することがわかる。

#### 産業上の利用可能性

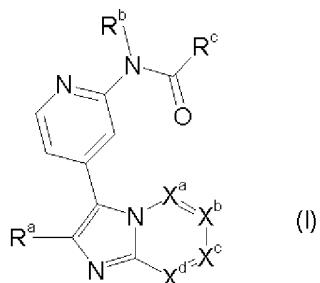
[0985] 本発明化合物(I)および(I')は、優れたp38 MAPK阻害作用、TNF- $\alpha$  阻害作用(TNF- $\alpha$  產生阻害作用、TNF- $\alpha$  作用阻害作用)、特に、優れたp38 MAP K阻害作用を示すことから、これらの作用に基づく安全な医薬の原料として有用である。また化合物(I)または(I')を含有してなる本発明の医薬は、毒性が低く、経口的または非経口的に安全に投与することができる。

[0986] 本出願は、日本で出願された特願2007-111032を基礎としており、それらの内容は本明細書にすべて包含されるものである。

## 請求の範囲

[1] 式(I) :

[化1]



[式中、

$X^a$ 、 $X^b$ および $X^c$ は、同一または異なってそれぞれ置換されていてもよいCHまたは窒素原子であって、いずれか一つが窒素原子を示し；

$X^d$ は、置換されていてもよいCHを示し；

$R^a$ は、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環基を示し；

$R^b$ は、水素原子を示し；

$R^c$ は、置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド、N—(置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド—C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたは置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド—カルボニルアミノ—C<sub>1-6</sub>アルキルを示す。]

で示される化合物またはその塩。

[2]  $X^a$ が、窒素原子；

$X^b$ が、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいCH；

$X^c$ が、CH；

$X^d$ が、C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいCH；

$R^a$ が、ハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキルから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニル；

$R^b$ が、水素原子；かつ

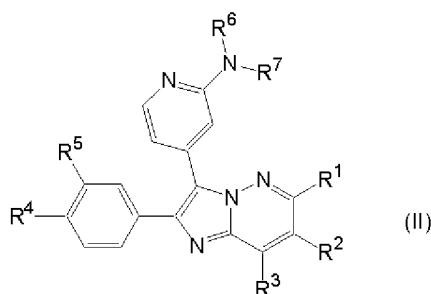
$R^c$ が、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいピリジンN—オキシド、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいキノリンN—オキシド、C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいイソキノリンN—オキシド、N—(ピリジンN—オキシド—C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたはピリ

ジンN-オキシドーカルボニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキルである、請求項1記載の化合物

。

[3] 式(II)：

[化2]



[式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシを示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>3</sup>は、

(a)水素原子、

(b)ハロゲン原子、

(c)ヒドロキシ、

(d)(1)ヒドロキシ、(2)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキルを2個有していてもよい5員の複素環基および(4)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、

(e)C<sub>1-6</sub>アルコキシおよび5員の複素環基から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、

(f)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、

(g)環状アミノ、または

(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル

を示し；

R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子を示し；

R<sup>5</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルを示し；R<sup>6</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>7</sup>は、

- (a) オキソまたはヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>5-6</sub>シクロアルキルーカルボニル、
- (b) C<sub>3-6</sub>シクロアルケニルーカルボニル、
- (c) (1)C<sub>6-10</sub>アリールオキシ、(2)C<sub>7-12</sub>アラルキルオキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルコキシーカルボニル、(4)カルボキシ、(5)ジC<sub>1-6</sub>アルキルーカルバモイル、(6)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(7)シアノ、(8)テトラゾールー1ーイル、(9)4-ピリジル、(10)アミノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシーカルボニルアミノ、(12)ベンジルオキシカルボニルアミノ、(13)1-オキシドピリジン-4-イルカルボニルアミノおよび(14)オキソから選ばれる置換基を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキルーカルボニル、(d) C<sub>2-6</sub>アルケニルーカルボニル、
- (e) 2-シアノベンゾイル、
- (f) 3-シアノベンゾイル、
- (g) 4-シアノベンゾイル、
- (h) 2-クロロベンゾイル、
- (i) 3-クロロベンゾイル、
- (j) 2-ブロモベンゾイル、
- (k) 3-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (l) 2-フルオロベンゾイル、
- (m) 3-フルオロベンゾイル、
- (n) 2-メトキシベンゾイル、
- (o) 3-メトキシベンゾイル、
- (p) 2, 6-ジクロロベンゾイル、
- (q) 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル、
- (r) 2, 6-ジフルオロベンゾイル、
- (s) 3, 4-ジフルオロベンゾイル、
- (t) 3-トリフルオロメトキシベンゾイル、
- (u) 4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (v) 1-オキシドピリジン-2-イルカルボニル、
- (w) 1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、
- (x) 1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、

- (y) 5-シアノピリジン-3-イルカルボニル、
- (z) 2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (aa) 2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (bb) 2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、
- (cc) 2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (dd) 2-エトキシピリジン-3-イルカルボニル、
- (ee) 5-ブロモピリジン-3-イルカルボニル、
- (ff) 2-メチルペントノイル、
- (gg) 2, 2-ジメチルブタノイル、
- (hh) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アルキルカルボニル、
- (ii) フラン-2-イルカルボニル、
- (jj) チオフェン-2-イルカルボニル、
- (kk) キノリン-2-イルカルボニル、
- (ll) キノリン-3-イルカルボニル、
- (mm) キノリン-4-イルカルボニル、
- (nn) キノリン-5-イルカルボニル、
- (oo) 2-メチルキノリン-6-イルカルボニル、
- (pp) 1-オキシドキノリン-3-イルカルボニル、
- (qq) 2-オキシドイソキノリン-3-イルカルボニル、
- (rr) 1-オキシドキノリン-6-イルカルボニル、
- (ss) C<sub>1-6</sub>アルキルを1または2個有していてもよいピラゾール-5-イルカルボニル、
- (tt) ニトロを1個有していてもよいピラゾール-3-イルカルボニル、
- (uu) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アルキルを1個有していてもよいチアゾール-4-イルカルボニル、
- (vv) C<sub>6-10</sub>アリールを1個有するチアゾール-4-イルカルボニル、
- (ww) ベンゾチオフェン-5-イルカルボニル、
- (xx) シンノリン-4-イルカルボニル、
- (yy) テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル、

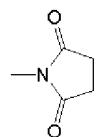
- (zz)  $C_{6-10}$  アリールを1個有していてもよいイミダゾール-4-イルカルボニル、
- (aaa)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (bbb)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルカルボニル、
- (ccc)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいインダゾール-3-イルカルボニル、
- (ddd)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (eee) ピリダジン-4-イルカルボニル、
- (fff) テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル、
- (ggg) テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、
- (hhh) ピロリジン-2-イルカルボニル、
- (iii) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルを1または2個有していてもよいベンゾイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (jjj) 2-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニル、
- (kkk) イソオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (lll) イソキノリン-3-イルカルボニル、
- (mmm) (1) $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよいピリジル、(2)ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、(3)ピリジルチオ、(4)ピリジルスルホニル、(5)チエニル、(6)フリル、(7)テトラヒドロフリル、(8)  $C_{1-6}$  アルキルチオまたは $C_{1-6}$  アルキルスルホニルで置換されていてもよい $C_{6-10}$  アリール、(9) $C_{1-6}$  アルキルチオ、(10)モルホリノ、(11)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(12) $C_{1-6}$  アルコキカルボニルを有していてもよいピロリジニルおよび(13)1-オキシドピリジン-3-イルから選ばれる置換基を1または2個有する $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、
- (nnn) ピリジルおよびヒドロキシを有する $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、
- (ooo) シアノメチルカルバモイル、
- (ppp) 2-シアノ-1-メチルエチルカルバモイル、
- (qqq) 2-シアノ-2-メチルプロピルカルバモイル、
- (rrr) 3-シアノプロピルカルバモイル、
- (sss) 3-シアノ-2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、
- (ttt) 1-シアノメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、

(uuu) 3-(メチルスルホニル)プロピルカルバモイル、  
 (vvv) 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (www) 2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、  
 (xxx) 2-エトキシピリジン-4-イルカルボニル、  
 (yyy) 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボニル、または  
 (zzz) 6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル

を示すか、あるいは、

-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で式:

[化3]



で表される基を形成していてもよい。]

で示される化合物またはその塩。

[4] R<sup>7</sup>が、

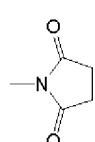
- (a) オキソまたはヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>5-6</sub>シクロアルキルカルボニル、
- (b) C<sub>3-6</sub>シクロアルケニルカルボニル、
- (c) (1)C<sub>6-10</sub>アリールオキシ、(2)C<sub>7-12</sub>アラルキルオキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(4)カルボキシ、(5)ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(6)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(7)シアノ、(8)テトラゾール-1-イル、(9)ピリジル、(10)アミノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、(12)ベンジルオキシカルボニルアミノおよび(13)オキソから選ばれる置換基を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、
- (d) C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニル、
- (e) 2-シアノベンゾイル、
- (f) 3-シアノベンゾイル、
- (g) 4-シアノベンゾイル、
- (h) 2-クロロベンゾイル、
- (i) 3-クロロベンゾイル、
- (j) 2-ブロモベンゾイル、

- (k) 3-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (l) 2-フルオロベンゾイル、
- (m) 3-フルオロベンゾイル、
- (n) 2-メトキシベンゾイル、
- (o) 3-メトキシベンゾイル、
- (p) 2, 6-ジクロロベンゾイル、
- (q) 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル、
- (r) 2, 6-ジフルオロベンゾイル、
- (s) 3, 4-ジフルオロベンゾイル、
- (t) 3-トリフルオロメトキシベンゾイル、
- (u) 4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (v) 5-シアノピリジン-3-イルカルボニル、
- (w) 2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (x) 2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、
- (y) 2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (z) 2-エトキシピリジン-3-イルカルボニル、
- (aa) 5-ブロモピリジン-3-イルカルボニル、
- (bb) 2-メチルペンタノイル、
- (cc) 2, 2-ジメチルブタノイル、
- (dd) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アルキルカルボニル、
- (ee) フラン-2-イルカルボニル、
- (ff) チオフェン-2-イルカルボニル、
- (gg) キノリン-2-イルカルボニル、
- (hh) キノリン-3-イルカルボニル、
- (ii) キノリン-4-イルカルボニル、
- (jj) キノリン-5-イルカルボニル、
- (kk) 2-メチルキノリン-6-イルカルボニル、
- (ll) C<sub>1-6</sub>アルキルを1または2個有していてもよいピラゾール-5-イルカルボニル、

- (mm) ニトロを1個有していてもよいピラゾールー3ーイルカルボニル、
- (nn) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アルキルを1個有していてもよいチアゾールー4ーイルカルボニル、
- (oo) C<sub>6-10</sub>アリールを1個有するチアゾールー4ーイルカルボニル、
- (pp) ベンゾチオフェンー5ーイルカルボニル、
- (qq) シンノリンー4ーイルカルボニル、
- (rr) テトラヒドロピランー4ーイルカルボニル、
- (ss) C<sub>6-10</sub>アリールを1個有していてもよいイミダゾールー4ーイルカルボニル、
- (tt) C<sub>1-6</sub>アルキルを1個有していてもよいイミダゾールー5ーイルカルボニル、
- (uu) C<sub>1-6</sub>アルキルを1個有していてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジンー3ーイルカルボニル、
- (vv) C<sub>1-6</sub>アルキルを1個有していてもよいインダゾールー3ーイルカルボニル、
- (ww) C<sub>1-6</sub>アルキルを1個有していてもよいオキサゾールー5ーイルカルボニル、
- (xx) ピリダジンー4ーイルカルボニル、
- (yy) テトラヒドロフランー2ーイルカルボニル、
- (zz) テトラヒドロフランー3ーイルカルボニル、
- (aaa) ピロリジンー2ーイルカルボニル、
- (bbb) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを1または2個有していてもよいベンゾイミダゾールー5ーイルカルボニル、
- (ccc) 2-オキソチアゾリジンー4ーイルカルボニル、
- (ddd) イソオキサゾールー5ーイルカルボニル、
- (eee) イソキノリンー3ーイルカルボニル、
- (fff) (1)C<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいピリジル、(2)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(3)ピリジルチオ、(4)ピリジルスルホニル、(5)チエニル、(6)フリル、(7)テトラヒドロフリル、(8)C<sub>1-6</sub>アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルで置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール、(9)C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、(10)モルホリノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシおよび(12)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルを有していてもよいピロリジニルから選ばれる置換基を1または2個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、

(ggg) ピリジルおよびヒドロキシを有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、  
 (hhh) シアノメチルカルバモイル、  
 (iii) 2-シアノ-1-メチルエチルカルバモイル、  
 (jjj) 2-シアノ-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (kkk) 3-シアノプロピルカルバモイル、  
 (lll) 3-シアノ-2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、  
 (mmm) 1-シアノメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (nnn) 3-(メチルスルホニル)プロピルカルバモイル、  
 (ooo) 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (ppp) 2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、  
 (qqq) 2-エトキシピリジン-4-イルカルボニル、または  
 (rrr) 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボニル  
 を示すか、あるいは、  
 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で式:

[化4]



で表される基を形成していてよい、請求項3記載の化合物。

- [5] N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド、  
 N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド、  
 2-メチル-N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド、  
 N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}キノリン-3-カルボキサミド 1-オキシド、  
 N-{4-[2-(3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-

—2—イル}キノリン—6—カルボキサミド 1—オキシド、  
N—{4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3  
—イル]ピリジン—2—イル}ピリジン—3—カルボキサミド 1—オキシド、  
N—{4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3  
—イル]ピリジン—2—イル}ピリジン—4—カルボキサミド 1—オキシド、  
N—{4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3  
—イル]ピリジン—2—イル}—2—メチルピリジン—4—カルボキサミド 1—オキシド、  
N—{4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3  
—イル]ピリジン—2—イル}キノリン—3—カルボキサミド 1—オキシド、  
N—{4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3  
—イル]ピリジン—2—イル}キノリン—6—カルボキサミド 1—オキシド、  
N—{4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジン—3  
—イル]ピリジン—2—イル}—6—メチルピリジン—3—カルボキサミド 1—オキシド、  
N—{4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)—8—メチルイミダゾ[1, 2—b]ピ  
リダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—2—メチルピリジン—4—カルボキサミド 1  
—オキシド、  
N—[2—({4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジ  
ン—3—イル]ピリジン—2—イル}アミノ)—2—オキソエチル]ピリジン—4—カルボキ  
サミド 1—オキシド、  
N—[3—({4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジ  
ン—3—イル]ピリジン—2—イル}アミノ)—3—オキソプロピル]ピリジン—4—カルボキ  
サミド 1—オキシド、  
N—[4—({4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)イミダゾ[1, 2—b]ピリダジ  
ン—3—イル]ピリジン—2—イル}アミノ)—4—オキソブチル]ピリジン—4—カルボキ  
サミド 1—オキシド、  
N—{4—[2—(4—フルオロー3—メチルフェニル)—8—メトキシイミダゾ[1, 2—b]  
ピリダジン—3—イル]ピリジン—2—イル}—2—メチルピリジン—4—カルボキサミド  
1—オキシド、

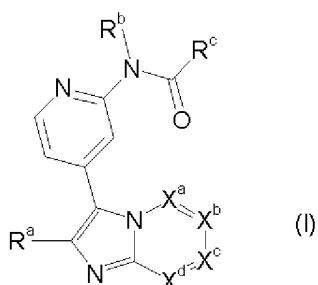
N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド、  
 N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-8-メキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド、  
 N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド、  
 N-{4-[2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)-6, 8-ジメキシイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド、  
 N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}-2-メチルピリジン-4-カルボキサミド 1-オキシド、  
 N-{4-[8-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(4-フルオロー-3-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル]ピリジン-2-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 1-オキシド  
 またはそれらの塩。

[6] 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

[7] 請求項3記載の化合物のプロドラッグ。

[8] 式(I):

[化5]



[式中、

X<sup>a</sup>、X<sup>b</sup>およびX<sup>c</sup>は、同一または異なってそれぞれ置換されていてもよいCHまたは窒素原子であって、いずれか一つが窒素原子を示し；

X<sup>d</sup>は、置換されていてもよいCHを示し；

R<sup>a</sup>は、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環基を示し；

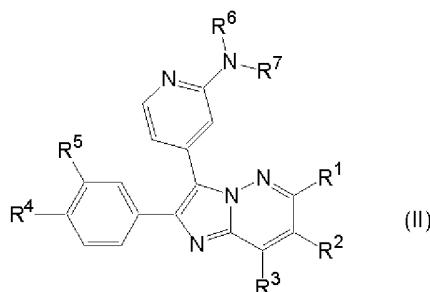
R<sup>b</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>c</sup>は、置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド、N—(置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド—C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたは置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド—カルボニルアミノ—C<sub>1-6</sub>アルキルを示す。]

で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

[9] 式(II)：

[化6]



[式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシを示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>3</sup>は、

(a)水素原子、

(b)ハロゲン原子、

(c)ヒドロキシ、

(d)(1)ヒドロキシ、(2)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキルを2個有していてもよい5員の複素環基および(4)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、

(e)C<sub>1-6</sub>アルコキシおよび5員の複素環基から選ばれる置換基を1個有していてもよい

$C_{1-6}$ アルキルアミノ、

(f)ジ $C_{1-6}$ アルキルアミノ、

(g)環状アミノ、または

(h) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル

を示し；

$R^4$ は、ハロゲン原子を示し；

$R^5$ は、 $C_{1-6}$ アルキルを示し；

$R^6$ は、水素原子を示し；

$R^7$ は、

(a) オキソまたはヒドロキシを1個有していてもよい $C_{5-6}$ シクロアルキルカルボニル、

(b)  $C_{3-6}$ シクロアルケニルカルボニル、

(c) (1) $C_{6-10}$ アリールオキシ、(2) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ、(3) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、(4)カルボキシ、(5)ジ $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、(6) $C_{3-6}$ シクロアルキル、(7)シアノ、(8)テトラゾールー1ーイル、(9)ピリジル、(10)アミノ、(11) $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ、(12)ベンジルオキシカルボニルアミノ、(13)1ーオキシドピリジンー4ーイルカルボニルアミノおよび(14)オキソから選ばれる置換基を1個有する $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、

(d)  $C_{2-6}$ アルケニルカルボニル、

(e) 2-シアノベンゾイル、

(f) 3-シアノベンゾイル、

(g) 4-シアノベンゾイル、

(h) 2-クロロベンゾイル、

(i) 3-クロロベンゾイル、

(j) 2-ブロモベンゾイル、

(k) 3-トリフルオロメチルベンゾイル、

(l) 2-フルオロベンゾイル、

(m) 3-フルオロベンゾイル、

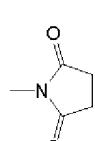
(n) 2-メトキシベンゾイル、

- (o) 3-メキシベンゾイル、
- (p) 2, 6-ジクロロベンゾイル、
- (q) 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル、
- (r) 2, 6-ジフルオロベンゾイル、
- (s) 3, 4-ジフルオロベンゾイル、
- (t) 3-トリフルオロメキシベンゾイル、
- (u) 4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (v) 1-オキシドピリジン-2-イルカルボニル、
- (w) 1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、
- (x) 1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (y) 5-シアノピリジン-3-イルカルボニル、
- (z) 2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (aa) 2-クロロ-6-メキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (bb) 2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、
- (cc) 2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (dd) 2-エトキシピリジン-3-イルカルボニル、
- (ee) 5-ブロモピリジン-3-イルカルボニル、
- (ff) 2-メチルペンタノイル、
- (gg) 2, 2-ジメチルブタノイル、
- (hh) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アルキルカルボニル、
- (ii) フラン-2-イルカルボニル、
- (jj) チオフェン-2-イルカルボニル、
- (kk) キノリン-2-イルカルボニル、
- (ll) キノリン-3-イルカルボニル、
- (mm) キノリン-4-イルカルボニル、
- (nn) キノリン-5-イルカルボニル、
- (oo) 2-メチルキノリン-6-イルカルボニル、
- (pp) 1-オキシドキノリン-3-イルカルボニル、

- (qq) 2-オキシドイソキノリン-3-イルカルボニル、
- (rr) 1-オキシドキノリン-6-イルカルボニル、
- (ss)  $C_{1-6}$  アルキルを1または2個有していてもよいピラゾール-5-イルカルボニル、
- (tt) ニトロを1個有していてもよいピラゾール-3-イルカルボニル、
- (uu) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{7-12}$  アラルキルを1個有していてもよいチアゾール-4-イルカルボニル、
- (vv)  $C_{6-10}$  アリールを1個有するチアゾール-4-イルカルボニル、
- (ww) ベンゾチオフェン-5-イルカルボニル、
- (xx) シンノリン-4-イルカルボニル、
- (yy) テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル、
- (zz)  $C_{6-10}$  アリールを1個有していてもよいイミダゾール-4-イルカルボニル、
- (aaa)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (bbb)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルカルボニル、
- (ccc)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいインダゾール-3-イルカルボニル、
- (ddd)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (eee) ピリダジン-4-イルカルボニル、
- (fff) テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル、
- (ggg) テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、
- (hhh) ピロリジン-2-イルカルボニル、
- (iii) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルを1または2個有していてもよいベンゾイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (jjj) 2-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニル、
- (kkk) イソオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (lll) イソキノリン-3-イルカルボニル、
- (mmm) (1) $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよいピリジル、(2)ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、(3)ピリジルチオ、(4)ピリジルスルホニル、(5)チエニル、(6)フリル、(7)テトラヒドロフリル、(8)  $C_{1-6}$  アルキルチオまたは $C_{1-6}$  アルキルスルホニルで置換されていてもよい $C_{6-10}$  アリ

ール、(9)C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、(10)モルホリノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(12)C<sub>1-6</sub>アルコキシーカルボニルを有していてもよいピロリジンおよび(13)1-オキシドピリジン-3-イルから選ばれる置換基を1または2個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(nnn)ピリジルおよびヒドロキシを有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(ooo)シアノメチルカルバモイル、(ppp)2-シアノ-1-メチルエチルカルバモイル、(qqq)2-シアノ-2-メチルプロピルカルバモイル、(rrr)3-シアノプロピルカルバモイル、(sss)3-シアノ-2,2-ジメチルプロピルカルバモイル、(ttt)1-シアノメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、(uuu)3-(メチルスルホニル)プロピルカルバモイル、(vvv)1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、(www)2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチルカルバモイル、(xxx)2-エトキシピリジン-4-イルカルボニル、(yyy)2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボニル、または(zzz)6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニルを示すか、あるいは、  
-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で式:

[化7]



で表される基を形成していてもよい。]

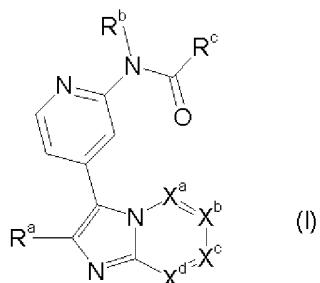
で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

[10] p38 MAPK阻害剤および／またはTNF- $\alpha$ 産生阻害剤である、請求項8または9記載の医薬。

[11] 炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤である、請求項8または9記載の医薬。

[12] 哺乳動物に対して、式(I)：

[化8]



〔式中、

$X^a$ 、 $X^b$ および $X^c$ は、同一または異なってそれぞれ置換されていてもよいCHまたは窒素原子であって、いずれか一つが窒素原子を示し；

$X^d$ は、置換されていてもよいCHを示し；

$R^a$ は、置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい複素環基を示し；

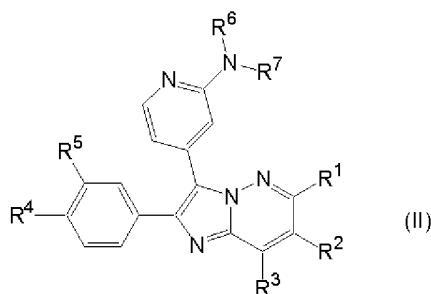
$R^b$ は、水素原子を示し；

$R^c$ は、置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド、N—(置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシド—C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたは置換されていてもよい含窒素複素環N—オキシドカルボニルアミノ—C<sub>1-6</sub>アルキルを示す。〕

で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、当該哺乳動物における炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療方法。

[13] 哺乳動物に対して、式(II)：

[化9]



〔式中、

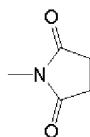
R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシを示し；  
 R<sup>2</sup>は、水素原子を示し；  
 R<sup>3</sup>は、  
 (a)水素原子、  
 (b)ハロゲン原子、  
 (c)ヒドロキシ、  
 (d)(1)ヒドロキシ、(2)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキルを2個有していてもよい5員の複素環基および(4)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、  
 (e)C<sub>1-6</sub>アルコキシおよび5員の複素環基から選ばれる置換基を1個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、  
 (f)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、  
 (g)環状アミノ、または  
 (h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルを示し；  
 R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子を示し；  
 R<sup>5</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルを示し；  
 R<sup>6</sup>は、水素原子を示し；  
 R<sup>7</sup>は、  
 (a)オキソまたはヒドロキシを1個有していてもよいC<sub>5-6</sub>シクロアルキルカルボニル、  
 (b)C<sub>3-6</sub>シクロアルケニルカルボニル、  
 (c)(1)C<sub>6-10</sub>アリールオキシ、(2)C<sub>7-12</sub>アラルキルオキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(4)カルボキシ、(5)ジC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、(6)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(7)シアノ、(8)テトラゾールー1ーイル、(9)ピリジル、(10)アミノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、(12)ベンジルオキシカルボニルアミノ、(13)1ーオキシドピリジンー4ーイルカルボニルアミノおよび(14)オキソから選ばれる置換基を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、  
 (d)C<sub>2-6</sub>アルケニルカルボニル、

- (e) 2-シアノベンゾイル、
- (f) 3-シアノベンゾイル、
- (g) 4-シアノベンゾイル、
- (h) 2-クロロベンゾイル、
- (i) 3-クロロベンゾイル、
- (j) 2-ブロモベンゾイル、
- (k) 3-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (l) 2-フルオロベンゾイル、
- (m) 3-フルオロベンゾイル、
- (n) 2-メトキシベンゾイル、
- (o) 3-メトキシベンゾイル、
- (p) 2, 6-ジクロロベンゾイル、
- (q) 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル、
- (r) 2, 6-ジフルオロベンゾイル、
- (s) 3, 4-ジフルオロベンゾイル、
- (t) 3-トリフルオロメトキシベンゾイル、
- (u) 4-フルオロー-2-トリフルオロメチルベンゾイル、
- (v) 1-オキシドピリジン-2-イルカルボニル、
- (w) 1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル、
- (x) 1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (y) 5-シアノピリジン-3-イルカルボニル、
- (z) 2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (aa) 2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (bb) 2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、
- (cc) 2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (dd) 2-エトキシピリジン-3-イルカルボニル、
- (ee) 5-ブロモピリジン-3-イルカルボニル、
- (ff) 2-メチルペンタノイル、

- (gg) 2, 2-ジメチルブタノイル、
- (hh) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルカルボニル、
- (ii) フラン-2-イルカルボニル、
- (jj) チオフェン-2-イルカルボニル、
- (kk) キノリン-2-イルカルボニル、
- (ll) キノリン-3-イルカルボニル、
- (mm) キノリン-4-イルカルボニル、
- (nn) キノリン-5-イルカルボニル、
- (oo) 2-メチルキノリン-6-イルカルボニル、
- (pp) 1-オキシドキノリン-3-イルカルボニル、
- (qq) 2-オキシドイソキノリン-3-イルカルボニル、
- (rr) 1-オキシドキノリン-6-イルカルボニル、
- (ss) C<sub>1-6</sub>アルキルを1または2個有していてもよいピラゾール-5-イルカルボニル、
- (tt) ニトロを1個有していてもよいピラゾール-3-イルカルボニル、
- (uu) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルを1個有していてもよいチアゾール-4-イルカルボニル、
- (vv) C<sub>6-10</sub>アリールを1個有するチアゾール-4-イルカルボニル、
- (ww) ベンゾチオフェン-5-イルカルボニル、
- (xx) シンノリン-4-イルカルボニル、
- (yy) テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル、
- (zz) C<sub>6-10</sub>アリールを1個有していてもよいイミダゾール-4-イルカルボニル、
- (aaa) C<sub>1-6</sub>アルキルを1個有していてもよいイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (bbb) C<sub>1-6</sub>アルキルを1個有していてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルカルボニル、
- (ccc) C<sub>1-6</sub>アルキルを1個有していてもよいインダゾール-3-イルカルボニル、
- (ddd) C<sub>1-6</sub>アルキルを1個有していてもよいオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (eee) ピリダジン-4-イルカルボニル、
- (fff) テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル、

- (ggg) テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、  
 (hhh) ピロリジン-2-イルカルボニル、  
 (iii) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを1または2個有していてもよいベンゾイミダゾール-5-イルカルボニル、  
 (jjj) 2-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニル、  
 (kkk) イソオキサゾール-5-イルカルボニル、  
 (lll) イソキノリン-3-イルカルボニル、  
 (mmm) (1)C<sub>1-6</sub>アルキルを有していてもよいピリジル、(2)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、(3)ピリジルチオ、(4)ピリジルスルホニル、(5)チエニル、(6)フリル、(7)テトラヒドロフリル、(8)C<sub>1-6</sub>アルキルチオまたはC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルで置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール、(9)C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、(10)モルホリノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(12)C<sub>1-6</sub>アルコキカルボニルを有していてもよいピロリジニルおよび(13)1-オキシドピリジン-3-イルから選ばれる置換基を1または2個有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、  
 (nnn) ピリジルおよびヒドロキシを有するC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、  
 (ooo) シアノメチルカルバモイル、  
 (ppp) 2-シアノ-1-メチルエチルカルバモイル、  
 (qqq) 2-シアノ-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (rrr) 3-シアノプロピルカルバモイル、  
 (sss) 3-シアノ-2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、  
 (ttt) 1-シアノメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (uuu) 3-(メチルスルホニル)プロピルカルバモイル、  
 (vvv) 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
 (www) 2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、  
 (xxx) 2-エトキシピリジン-4-イルカルボニル、  
 (yyy) 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボニル、または  
 (zzz) 6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル  
 を示すか、あるいは、  
 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で式:

[化10]

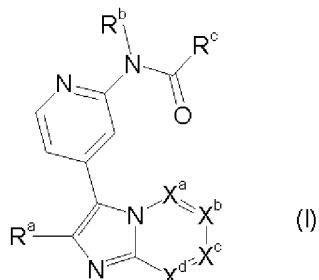


で表される基を形成していてよい。]

で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、当該哺乳動物における炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療方法。

[14] 炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤を製造するための、式(I)：

[化11]



[式中、

$X^a$ 、 $X^b$ および $X^c$ は、同一または異なってそれぞれ置換されていてよいCHまたは窒素原子であつて、いずれか一つが窒素原子を示し；

$X^d$ は、置換されていてよいCHを示し；

$R^a$ は、置換されていてよいフェニルまたは置換されていてよい複素環基を示し；

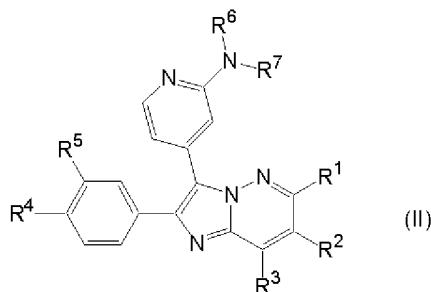
$R^b$ は、水素原子を示し；

$R^c$ は、置換されていてよい含窒素複素環N—オキシド、N—(置換されていてよい含窒素複素環N—オキシド—C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノまたは置換されていてよい含窒素複素環N—オキシド—カルボニルアミノ—C<sub>1-6</sub>アルキルを示す。]

で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

[15] 炎症性疾患、免疫性疾患、消耗性疾患、骨・関節疾患、神経変性疾患、血管性疾患、腫瘍性疾患または感染性疾患の予防・治療剤を製造するための、式(II)：

[化12]



〔式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシを示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>3</sup>は、

(a)水素原子、

(b)ハロゲン原子、

(c)ヒドロキシ、

(d)(1)ヒドロキシ、(2)C<sub>1-6</sub>アルコキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキルを2個有していてよい5員の複素環基および(4)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、

(e)C<sub>1-6</sub>アルコキシおよび5員の複素環基から選ばれる置換基を1個有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、

(f)ジC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、

(g)環状アミノ、または

(h)C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルを示し；

R<sup>4</sup>は、ハロゲン原子を示し；

R<sup>5</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルを示し；

R<sup>6</sup>は、水素原子を示し；

R<sup>7</sup>は、

(a)オキソまたはヒドロキシを1個有していてよいC<sub>5-6</sub>シクロアルキルカルボニル、

(b)C<sub>3-6</sub>シクロアルケニルカルボニル、

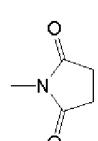
- (c) (1)C<sub>6-10</sub>アリールオキシ、(2)C<sub>7-12</sub>アラルキルオキシ、(3)C<sub>1-6</sub>アルコキシーカルボニル、(4)カルボキシ、(5)ジC<sub>1-6</sub>アルキルーカルバモイル、(6)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(7)シアノ、(8)テトラゾールー1ーイル、(9)ピリジル、(10)アミノ、(11)C<sub>1-6</sub>アルコキシーカルボニルアミノ、(12)ベンジルオキシカルボニルアミノ、(13)1ーオキシドピリジンー4ーイルカルボニルアミノおよび(14)オキソから選ばれる置換基を1個有するC<sub>1-6</sub>アルキルーカルボニル、
- (d) C<sub>2-6</sub>アルケニルーカルボニル、
- (e) 2ーシアノベンゾイル、
- (f) 3ーシアノベンゾイル、
- (g) 4ーシアノベンゾイル、
- (h) 2ークロロベンゾイル、
- (i) 3ークロロベンゾイル、
- (j) 2ーブロモベンゾイル、
- (k) 3ートリフルオロメチルベンゾイル、
- (l) 2ーフルオロベンゾイル、
- (m) 3ーフルオロベンゾイル、
- (n) 2ーメトキシベンゾイル、
- (o) 3ーメトキシベンゾイル、
- (p) 2, 6-ジクロロベンゾイル、
- (q) 2, 4, 5-トリフルオロベンゾイル、
- (r) 2, 6-ジフルオロベンゾイル、
- (s) 3, 4-ジフルオロベンゾイル、
- (t) 3ートリフルオロメトキシベンゾイル、
- (u) 4ーフルオロー2ートリフルオロメチルベンゾイル、
- (v) 1ーオキシドピリジンー2ーイルカルボニル、
- (w) 1ーオキシドピリジンー3ーイルカルボニル、
- (x) 1ーオキシドピリジンー4ーイルカルボニル、
- (y) 5ーシアノピリジンー3ーイルカルボニル、

- (z) 2-メチル-1-オキシドピリジン-4-イルカルボニル、
- (aa) 2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (bb) 2-アセチルアミノピリジン-4-イルカルボニル、
- (cc) 2-メトキシピリジン-4-イルカルボニル、
- (dd) 2-エトキシピリジン-3-イルカルボニル、
- (ee) 5-ブロモピリジン-3-イルカルボニル、
- (ff) 2-メチルペンタノイル、
- (gg) 2, 2-ジメチルブタノイル、
- (hh) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルカルボニル、
- (ii) フラン-2-イルカルボニル、
- (jj) チオフェン-2-イルカルボニル、
- (kk) キノリン-2-イルカルボニル、
- (ll) キノリン-3-イルカルボニル、
- (mm) キノリン-4-イルカルボニル、
- (nn) キノリン-5-イルカルボニル、
- (oo) 2-メチルキノリン-6-イルカルボニル、
- (pp) 1-オキシドキノリン-3-イルカルボニル、
- (qq) 2-オキシドイソキノリン-3-イルカルボニル、
- (rr) 1-オキシドキノリン-6-イルカルボニル、
- (ss) C<sub>1-6</sub>アルキルを1または2個有していてもよいピラゾール-5-イルカルボニル、
- (tt) ニトロを1個有していてもよいピラゾール-3-イルカルボニル、
- (uu) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよいC<sub>7-12</sub>アラルキルを1個有していてもよいチアゾール-4-イルカルボニル、
- (vv) C<sub>6-10</sub>アリールを1個有するチアゾール-4-イルカルボニル、
- (ww) ベンズチオフェン-5-イルカルボニル、
- (xx) シンノリン-4-イルカルボニル、
- (yy) テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル、
- (zz) C<sub>6-10</sub>アリールを1個有していてもよいイミダゾール-4-イルカルボニル、

- (aaa)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (bbb)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イルカルボニル、
- (ccc)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいインダゾール-3-イルカルボニル、
- (ddd)  $C_{1-6}$  アルキルを1個有していてもよいオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (eee) ピリダジン-4-イルカルボニル、
- (fff) テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル、
- (ggg) テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル、
- (hhh) ピロリジン-2-イルカルボニル、
- (iii) ハロゲン原子を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルを1または2個有していてもよいベンゾイミダゾール-5-イルカルボニル、
- (jjj) 2-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニル、
- (kkk) イソオキサゾール-5-イルカルボニル、
- (lll) イソキノリン-3-イルカルボニル、
- (mmm) (1) $C_{1-6}$  アルキルを有していてもよいピリジル、(2)ジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、(3)ピリジルチオ、(4)ピリジルスルホニル、(5)チエニル、(6)フリル、(7)テトラヒドロフリル、(8) $C_{1-6}$  アルキルチオまたは $C_{1-6}$  アルキルスルホニルで置換されていてもよい $C_{6-10}$  アリール、(9) $C_{1-6}$  アルキルチオ、(10)モルホリノ、(11)  $C_{1-6}$  アルコキシ、(12) $C_{1-6}$  アルコキカルボニルを有していてもよいピロリジニルおよび(13)1-オキシドピリジン-3-イルから選ばれる置換基を1または2個有する $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、
- (nnn) ピリジルおよびヒドロキシを有する $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、
- (ooo) シアノメチルカルバモイル、
- (ppp) 2-シアノ-1-メチルエチルカルバモイル、
- (qqq) 2-シアノ-2-メチルプロピルカルバモイル、
- (rrr) 3-シアノプロピルカルバモイル、
- (sss) 3-シアノ-2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル、
- (ttt) 1-シアノメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、
- (uuu) 3-(メチルスルホニル)プロピルカルバモイル、

(vvv) 1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル、  
(www) 2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチルカルバモイル、  
(xxx) 2-エトキシピリジン-4-イルカルボニル、  
(yyy) 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-カルボニル、または  
(zzz) 6-メチル-1-オキシドピリジン-3-イルカルボニル  
を示すか、あるいは、  
-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>で式:

[化13]



で表される基を形成していてもよい。]

で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/057566

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D487/04 (2006.01) i, A61K31/5025 (2006.01) i, A61K31/5377 (2006.01) i,  
 A61P9/00 (2006.01) i, A61P19/00 (2006.01) i, A61P19/02 (2006.01) i, A61P25/28  
 (2006.01) i, A61P29/00 (2006.01) i, A61P31/00 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i,  
 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)

C07D487/04, A61K31/5025, A61K31/5377, A61P9/00, A61P19/00, A61P19/02,  
 A61P25/28, A61P29/00, A61P31/00, A61P35/00, A61P37/00, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

Cplus (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),  
 WPIDS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/070943 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 06 July, 2006 (06.07.06), Full text; particularly, pages 58 to 63; page 72, line 26 to page 76, line 2; examples; Claims & EP 1832588 A1 & CA 2594325 A	3, 4, 7, 9-11, 15 1, 2, 5, 6, 8, 14
A	JP 2006-502164 A (Biogen Idec MA Inc.), 19 January, 2006 (19.01.06), Full text & US 2006/135517 A1 & EP 1546112 A1 & WO 2004/021989 A2 & CA 2497968 A & BR 314052 A & NO 20051493 A & IS 7725 A & NZ 539068 A & PL 375691 A & KR 10-2005-35296 A & CN 1694871 A	1-11, 14, 15

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

 See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search  
 12 June, 2008 (12.06.08)

 Date of mailing of the international search report  
 24 June, 2008 (24.06.08)

 Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/057566

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-513977 A (Ortho-Mcneil Pharmaceutical Inc.), 15 April, 2003 (15.04.03), Full text & US 6610697 B1 & EP 1140939 A1 & WO 2001/034605 A1 & NO 20013419 A & BR 7447 A & SK 9892001 A & CA 2361139 A & NZ 512957 A & HK 1043591 A & CZ 20012494 A & PL 348924 A & HU 200207 A & ID 29514 A & AU 784484 B & BG 65106 B & CN 1342162 A	1-11, 14, 15
A	WO 2005/066177 A1 (SCHERING-PLOUGH LTD.), 21 July, 2005 (21.07.05), Full text & JP 2007-517043 A & US 2005/182059 A1 & EP 1699799 A1 & CA 2551867 A & HK 1091207 A & KR 10-2006-110344 A & CN 1922181 A	1-11, 14, 15
A	JP 2006-519249 A (Pfizer Products Inc.), 24 August, 2006 (24.08.06), Full text & US 2004/176390 A1 & EP 1601676 A1 & WO 2004/078110 A2 & CA 2517933 A & NL 1025623 A	1-11, 14, 15
A	JP 7-503017 A (SmithKline Beecham Corp.), 30 March, 1995 (30.03.95), Full text & US 6268370 B1 & EP 943616 A1 & WO 1993/014081 A1 & FR 2700331 A & NO 942618 A & FI 943319 A & AU 3592393 A & BG 98902 A & BR 9305809 A & CA 2127876 A & SK 83594 A & NZ 249301 A & HU 69714 A & ZA 9300213 A & CZ 9401688 A & ES 2053401 A & MX 9300141 A & CN 1083473 A & PT 101273 A	1-11, 14, 15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/057566

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

A61P37/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP2008/057566**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 12, 13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 12 and 13 involve embodiments concerning a method for treatment of a human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D487/04(2006.01)i, A61K31/5025(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07D487/04, A61K31/5025, A61K31/5377, A61P9/00, A61P19/00, A61P19/02, A61P25/28, A61P29/00, A61P31/00, A61P35/00, A61P37/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

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

CAplus(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2006/070943 A1 (武田薬品工業株式会社) 2006.07.06, 全文、特に、第58-63頁、第72頁第26行-第76頁第2行、実施例、 請求の範囲	3, 4, 7, 9-11, 15
A	& EP 1832588 A1 & CA 2594325 A	1, 2, 5, 6, 8, 14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.06.2008

国際調査報告の発送日

24.06.2008

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

4P

3543

當麻 博文

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2006-502164 A (バイオジエン・アイデック・エムエイ・インコ一ポレイテッド) 2006.01.19, 全文 & US 2006/135517 A1 & EP 1546112 A1 & WO 2004/021989 A2 & CA 2497968 A & BR 314052 A & NO 20051493 A & IS 7725 A & NZ 539068 A & PL 375691 A & KR 10-2005-35296 A & CN 1694871 A	1-11, 14, 15
A	JP 2003-513977 A (オーソーマクニール・ファーマシューチカル・インコー一ポレーテッド) 2003.04.15, 全文 & US 6610697 B1 & EP 1140939 A1 & WO 2001/034605 A1 & NO 20013419 A & BR 7447 A & SK 9892001 A & CA 2361139 A & NZ 512957 A & HK 1043591 A & CZ 20012494 A & PL 348924 A & HU 200207 A & ID 29514 A & AU 784484 B & BG 65106 B & CN 1342162 A	1-11, 14, 15
A	WO 2005/066177 A1 (SCHERING-PLOUGH LTD.) 2005.07.21, 全文 & JP 2007-517043 A & US 2005/182059 A1 & EP 1699799 A1 & CA 2551867 A & HK 1091207 A & KR 10-2006-110344 A & CN 1922181 A	1-11, 14, 15
A	JP 2006-519249 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2006.08.24, 全文 & US 2004/176390 A1 & EP 1601676 A1 & WO 2004/078110 A2 & CA 2517933 A & NL 1025623 A	1-11, 14, 15
A	JP 7-503017 A (スミスクライン・ビーチャム・コーポレーション) 1995.03.30, 全文 & US 6268370 B1 & EP 943616 A1 & WO 1993/014081 A1 & FR 2700331 A & NO 942618 A & FI 943319 A & AU 3592393 A & BG 98902 A & BR 9305809 A & CA 2127876 A & SK 83594 A & NZ 249301 A & HU 69714 A & ZA 9300213 A & CZ 9401688 A & ES 2053401 A & MX 9300141 A & CN 1083473 A & PT 101273 A	1-11, 14, 15

**第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）**

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 12, 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲12, 13は、治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲                    は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲                    は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

**第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）**

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

**追加調査手数料の異議の申立てに関する注意**

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付はあつたが、異議申立てはなかつた。