

明 細 書

発明の名称：縮環ピリダジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、医薬組成物、例えば炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される縮環ピリダジン化合物又はその塩に関する。

背景技術

[0002] インフラマソームは内因性・外因性のアラーム分子により惹起される細胞内のタンパク質の集合体で、カスパーゼ1の活性化を介して炎症性サイトカインIL-1 β 、IL-18の切断による活性化や細胞死の誘導による炎症反応の増幅を担う機構である。アラーム分子の認識分子として、NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2など複数のタイプが知られており、NLRP3は細胞外のATP分子や病原体の毒素、尿酸やコレステロールの結晶、タンパク質の異常凝集体などによる細胞ストレスを認識して活性化する。

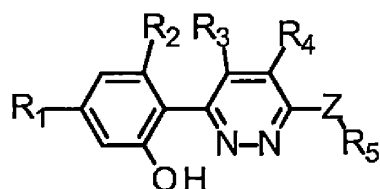
[0003] NLRP3の機能獲得変異に起因する疾患として、クリオピリン関連周期熱症候群 (Cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS) が知られている (Nature Genetics, 第29巻、第3号、第301-305頁、2001年)。また、痛風 (Arthritis Research and Therapy, 第12巻、第2号、記事番号206、2010年)、非アルコール性脂肪性肝炎 (Journal of Molecular Medicine, 第92巻、第10号、第1069-1082頁、2014年)、炎症性腸疾患 (Gut, 第59巻、第9号、第1192-1100頁、2010年)、アルツハイマー病 (Nature, 第493巻、第7434号、第674-678頁、2013年)、パーキンソン病 (PLoS ONE, 第8巻、第1号、記事番号e55375, 2013年)、筋委縮性側索硬化症 (Inflammation, 第41巻、第1号、第93-103頁、2018年) 及び多系統萎縮症 (Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 第77巻、第11号、第1055-1065頁、2018年) など、多岐にわたる疾患でNLRP3インフラマソームが活性化しているか、または、発現が増加し

ていることが報告されている。

[0004] また、 α -シヌクレイン線維によりNLRP3が活性化されミクログリアからのIL-1 β 産生が促進されること、及び α -シヌクレイン線維により誘発される α -シヌクレイノパチーのマウスモデルにおいてNLRP3阻害剤の投与により機能改善が見られることが知られている（Science Translational Medicine, 第10巻、記事番号eaah4066、2018年）。

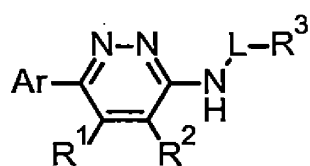
[0005] 特許文献1には、下式で示される化合物がNLRP3インフラマソーム経路阻害作用を有することが記載されている（R³、R⁴はH、シアノ、C₁₋₄アルキル、又はハロゲンC₁₋₄アルキルである。その他式中の記号は当該公報を参照）。

[0006] [化1]



[0007] 本願の優先日後に公開された特許文献2には、下式で示される化合物がNLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

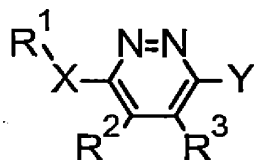
[0008] [化2]



[0009] 本願の優先日後に公開された特許文献3には、下式で示される化合物がNLRP3阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

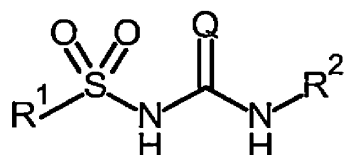
[0010]

[化3]



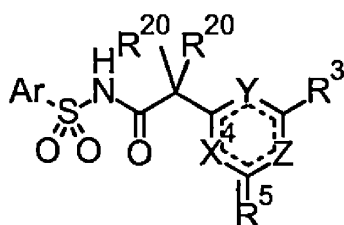
[0011] 特許文献4には、下式で示される化合物がNLRP3阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

[0012] [化4]



[0013] 特許文献5には、下式で示される化合物がNLRP1/3調節作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

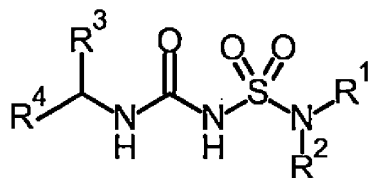
[0014] [化5]



[0015] 特許文献6には、下式で示される化合物がNLRP3インフラマソーム阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

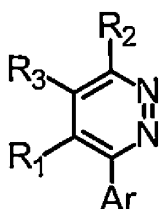
[0016]

[化6]



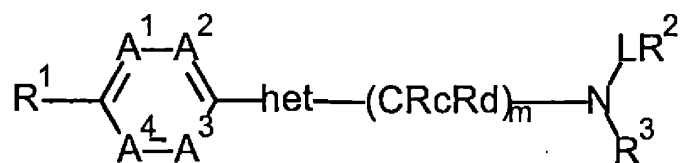
[0017] 特許文献7には、下式で示される化合物がC5a受容体阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

[0018] [化7]



[0019] 特許文献8には、下式で示される化合物がHedgehogシグナル経路阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

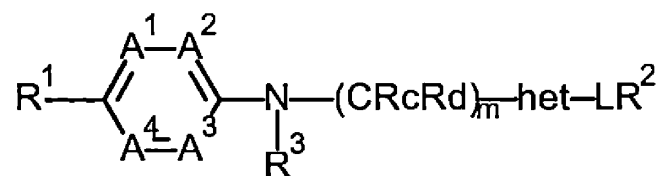
[0020] [化8]



[0021] 特許文献9には、下式で示される化合物がHedgehogシグナル経路阻害作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）。

[0022]

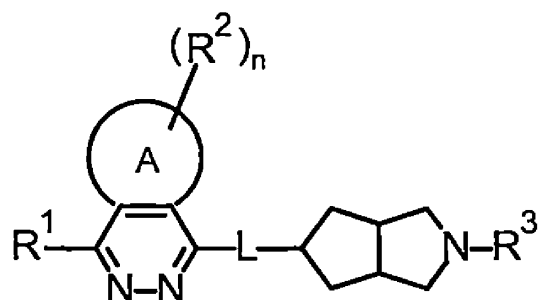
[化9]



[0023] 特許文献10には、下式で示される化合物がムスカリンM4受容体アンタゴニスト作用を有することが記載されている（式中の記号は当該公報を参照）

。

[0024] [化10]



先行技術文献

特許文献

- [0025] 特許文献1：国際公開第2020/234715号
 特許文献2：国際公開第2021/193897号
 特許文献3：米国特許第11319319号明細書
 特許文献4：国際公開第2019/008025号
 特許文献5：国際公開第2017/184604号
 特許文献6：国際公開第2018/015445号
 特許文献7：国際公開第2006/004589号
 特許文献8：国際公開第2014/191737号
 特許文献9：国際公開第2015/001348号

特許文献10：国際公開第2021/067696号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

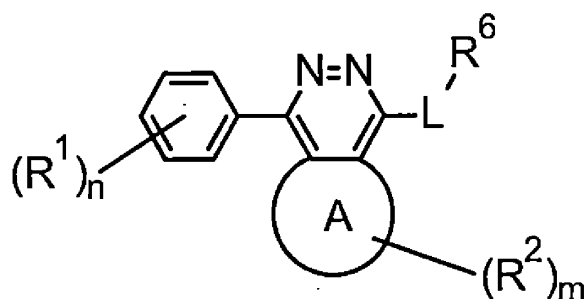
[0026] 医薬組成物、特にNLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待される化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0027] 本発明者らは、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有する化合物について鋭意検討した結果、縮環ピリダジン化合物がNLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用であると期待されることを知見して本発明を完成した。

[0028] すなわち、本発明は、式（I）の化合物又はその塩、並びに、式（I）の化合物又はその塩、及び1以上の賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[0029] [化11]



(I)

（式中、

環AはC₅₋₈シクロアルケニル、5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

R¹は同一又は互いに異なって、OH、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C₁₋₆アルキル、-O-ハロゲンC₁₋₆アルキル

、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、

R^2 は同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、又は $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキルであり、

L は $-NR^3-$ 、 $-O-$ 又は $-CR^4R^5-$ であり、

R^3 は H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R^4 及び R^5 は同一又は互いに異なって H 又は C_{1-6} アルキルであり、

R^6 は1～4個の同一の又は互いに異なる R^7 で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なる R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)、 $-C_{1-6}$ アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なる R^9 で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)、1～4個の同一の又は互いに異なる R^{10} で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、又は1～4個の同一の又は互いに異なる R^{11} で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^7 は $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、又はシアノであり、

R^8 及び R^{10} は C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、又はシアノであり、

R^9 及び R^{11} は C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、又は $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^{12} は H 、又は C_{1-6} アルキルであり、

R^{13} 及び R^{14} は、同一又は互いに異なって、 H 、 C_{1-6} アルキル、又は $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルであり、

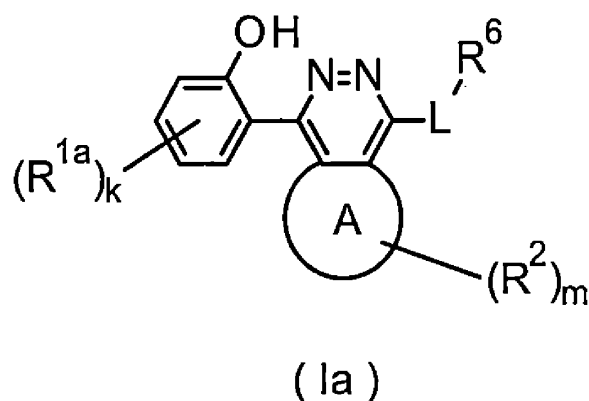
n は1～4の整数であり、置換基である R^1 の数を表し、

m は0～3の整数であり、置換基である R^2 の数を表し、

ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式 (I) は式 (Ia) であ

り、

[0030] [化12]



R^{1a}は同一又は互いに異なって、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C₁₋₆アルキル、-O-ハロゲンC₁₋₆アルキル、又は-O-C₃₋₈シクロアルキルであり、

kは0～3の整数であり、置換基であるR^{1a}の数を表す。）

[0031] なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0032] また、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物、特に、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物に関する。なお、当該医薬組成物は、式 (I) の化合物又はその塩を含有する炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療剤を包含する。

[0033] また、本発明は、NLRP3インフラマソーム活性化抑制剤である式 (I) の化合物又はその塩、NLRP3インフラマソーム活性化抑制剤として使用するための式 (I) の化合物又はその塩、式 (I) の化合物又はその塩を含有するNLRP3インフラマソーム活性化抑制剤、NLRP3インフラマソーム活性化抑制剤である式 (I) の化合物又はその塩及び1以上の製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用の薬剤又は医薬組成物の製造のための式 (I) の化合物又はその塩の使用、炎

症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療のための式 (I) の化合物又はその塩の使用、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療に使用するための式 (I) の化合物又はその塩、及び、式 (I) の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療方法に関する。なお、「対象」とは、その予防及び／又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防及び／又は治療を必要とするヒトである。

発明の効果

[0034] 式 (I) の化合物又はその塩は、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患等の予防及び／又は治療薬として使用できる。

発明を実施するための形態

[0035] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0036] 本明細書中では、下記の用語は特段の記載がない限り、下記で示される意味を有する。下記の定義は、定義された用語を明確にするためのものであり、限定するものではない。ここで使用される用語が具体的に定義されていない場合、当該用語は、当業者に一般的に受け入れられている意味で使用されている。

[0037] 本明細書において、「C₁₋₆アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1～6(以下C₁₋₆と略す)の飽和炭化水素基であり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、1,3-ジメチルブチル、1-エチル-2-メチルプロピル等である。ある態様としては直鎖又は分枝状のC₁₋₄アルキル基であり、ある態様としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルであり、ある態様としてはメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソブチルであり、さらにある態様としてはn-プロピル、n-ブチル、イソ

ブチルである。また別の態様としてはメチル、エチル、n-プロピル又はイソプロピルであり、ある態様としてはメチル又はエチルであり、ある態様としてはエチルであり、さらにある態様としてはメチルである。

[0038] 「 C_{1-6} アルキレン」とは、直鎖又は分枝状の C_{1-6} の二価の飽和炭化水素基であり、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、2,2-ジメチルエチレン、2-メチルトリメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン又は1,1,2,2-テトラメチルエチレンである。ある態様としては、 C_{1-4} アルキレンであり、またある態様としては、メチレン又はエチレンであり、さらにある態様としてはエチレンであり、また別の態様としてはメチレンである。

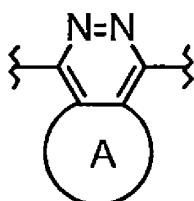
[0039] 「 C_{3-8} シクロアルキル」とは、 C_{3-8} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよく、スピロ環を形成していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.3.0]オクチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、スピロ[2.2]ペンチル、スピロ[3.3]ヘプチル、又はスピロ[2.5]オクチルである。ある態様としては、 C_{3-6} の飽和炭化水素環基であり、ある態様としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はビスシクロ[1.1.1]ペンチルであり、さらにある態様としてはシクロプロピルであり、別の態様としてはシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はビスシクロ[1.1.1]ペンチルであり、ある態様としてはシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、さらにある態様としてはシクロブチル又はシクロヘキシルであり、さらにある態様としてはシクロブチルであり、別の態様としてはシクロペンチルであり、また別の態様としてはシクロヘキシルである。

[0040] 「 C_{5-8} シクロアルケニル」とは、分子内に一つの二重結合を有する C_{5-8} の炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えば、シクロペンテニル、シ

クロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプテニル、ビスクロ[2.2.2]オクテニルである。ある態様としてはシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、ビスクロ[2.2.2]オクテニルであり、さらにある態様としてはシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルであり、さらにある態様としてはシクロペンテニルであり、別の態様としてはシクロヘキセニルであり、また別の態様としてはシクロヘプテニルである。

[0041] 環Aが C_{5-8} シクロアルケニルである場合、式 (I) 及び式 (Ia) の部分構造である

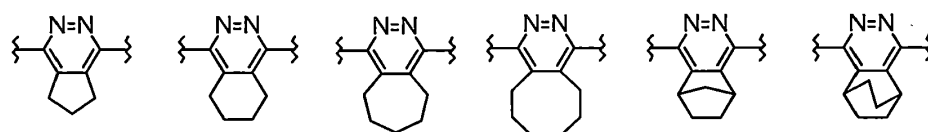
[0042] [化13-1]



(波線はそれぞれ式 (I) におけるフェニル基及びLとの結合部を示す。以下同じ。)

において、当該 C_{5-8} シクロアルケニルはその二重結合部位でピリダジン環と縮合し、例えば以下の部分構造を形成するがこれに限られない。

[0043] [化13-2]



[0044] 「4～7員の飽和ヘテロシクリル」とは、1以上のヘテロ原子、特に酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を環構成原子として含む4～7員の飽和炭化水素環基であり、例えば、オキセタニル、アゼチジニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピ

ラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチオピラニル、オキセパニル、アゼパニル、チエパニル、ジオキサニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ジチオラニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサニル、ピペラジニル、ジチアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサチアラニル、ジオキセパニル、ジアゼパニル、ジチエパニル、オキサアゼパニル、チエアゼパニル、オキサチエパニルであるがこれに限られない。ある態様としては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチオピラニルであり、またある態様としては、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、又はピペリジニルであり、さらにある態様としては、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、又はピペリジニルであり、さらにある態様としては、テトラヒドロピラニル、又はピペリジニルであり、さらにある態様としては、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニルであり、またある態様としてはテトラヒドロフラニルであり、さらにある態様としてはテトラヒドロピラニルである。別の態様としてはピロリジニル、又はピペリジニルであり、また別の態様としてはピロリジニルであり、さらに別の態様としてはピペリジニルである。さらに別の態様としてはオキセタニルである。

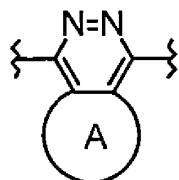
[0045] 「5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル」とは、1以上のヘテロ原子、特に酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を環構成原子として含み、分子内に一つの二重結合を有する5～11員の炭化水素環基であり、また、架橋を有していてもよく、スピロ環を形成していてもよい。例えば、ジヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロオキセピニル、テトラヒドロアゼピニル、テトラヒドロチエピニル、テトラヒドロオキサシニル、ヘキサヒドロアゾシニル、テトラヒドロチオシニル、ジオキサリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、ジチオリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロイソキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒ

ドロジオキシニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロチアジニル、ジヒドロオキサチイニル、ジヒドロジオキセピニル、テトラヒドロジアゼピニル、ジヒドロジチエピニル、テトラヒドロオキサゼピニル、テトラヒドロチアゼピニル、ジヒドロオキサチエピニル、2-オキサスピロ[3.5]ノネニル、2-オキサスピロ[4.5]デセニル、3-オキサスピロ[5.5]ウンデセニルであるがこれに限られない。ある態様としては、ジヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロオキセピニル、2-オキサスピロ[3.5]ノネニルである。ある態様としては5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルであり、ある態様としてはジヒドロフラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロオキセピニル、テトラヒドロアゼピニル、テトラヒドロチエピニル、テトラヒドロオキソシニル、ヘキサヒドロアゾシニル、テトラヒドロチオシニル、ジオキソリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、ジチオリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロイソキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロジオキシニル、テトラヒドロピラジニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロチアジニル、ジヒドロオキサチイニル、ジヒドロジオキセピニル、テトラヒドロジアゼピニル、ジヒドロジチエピニル、テトラヒドロオキサゼピニル、テトラヒドロチアゼピニル、ジヒドロオキサチエピニルであり、ある態様としては、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロオキセピニルであり、さらにある態様としてはジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロオキセピニルである。別の態様としてはジヒドロフラニル、ジヒドロチオフエニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロオキセピニルであり、別の態様としてはジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロオキセピニル、又は2-オキサスピロ[3.5]ノネニルであり、別の態様としてはジヒドロピラニルであり、さらに別の態様としてはテトラヒドロピリ

ジルであり、また別の態様としてはテトラヒドロオキセピニルである。

[0046] 環Aが5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルである場合、式（I）及び式（Ia）の部分構造である

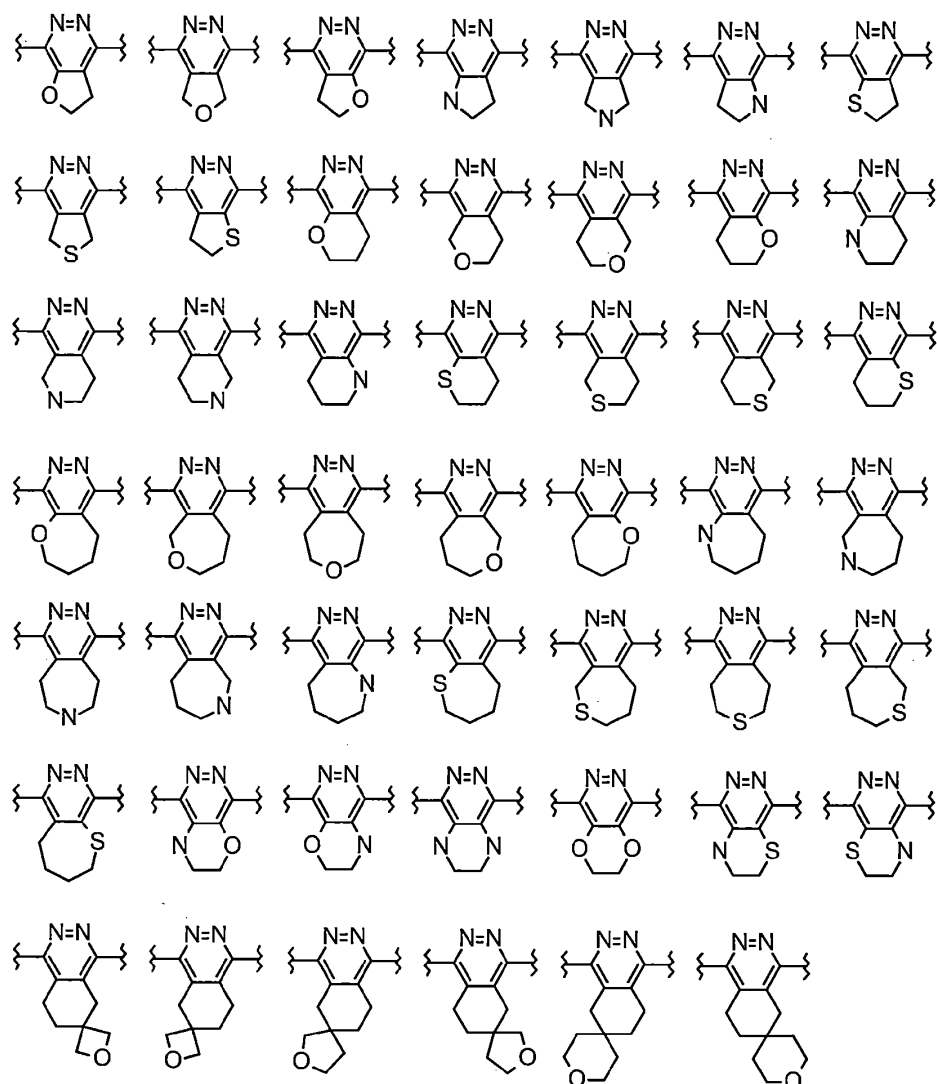
[0047] [化14-1]



において、当該5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルはその二重結合部位でピリダジン環と縮合し、例えば以下の部分構造を形成するがこれに限られない。

[0048]

[化14-2]

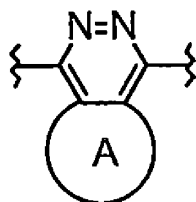


[0049] 「アリール」とは、 C_{6-14} の単環～三環式芳香族炭化水素環基であり、 C_{5-8} シクロアルケンとその二重結合部位で縮合した双環～三環式芳香族炭化水素環基を包含する。例えば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニル、フルオレニル等であり、ある態様としてはフェニルである。

[0050] 環Aがアリールである場合、式 (I) 及び式 (Ia) の部分構造である

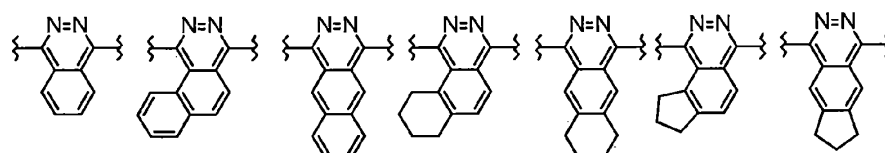
[0051]

[化15-1]



において、当該アリールはそのベンゼン環がピリダジン環と縮合し、例えば以下の部分構造を形成するがこれに限られない。

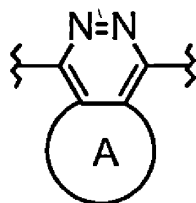
[0052] [化15-2]



[0053] 「ヘテロアリール」とは、酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～6員の芳香族炭化水素環基であり、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニルが挙げられる。ある態様としてはチエニル又はピリジルであり、さらにある態様としてはピリジルであり、またある態様としてはチエニルである。

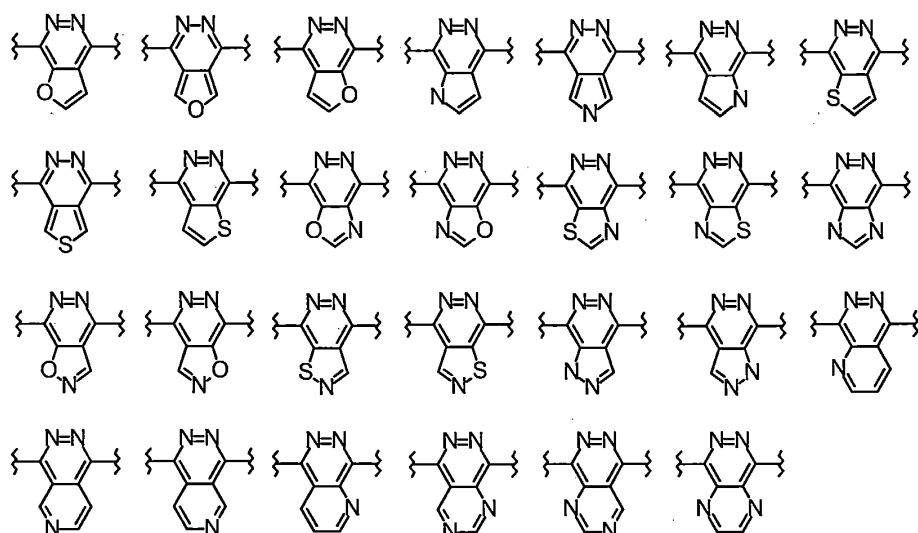
[0054] 環Aがヘテロアリールである場合、式（I）及び式（Ia）の部分構造である

[0055] [化16-1]



において、当該ヘテロアリールはピリダジン環と縮合し、例えば以下の部分構造を形成するがこれに限られない。

[0056] [化16-2]



[0057] 「ハロゲン」とは、F、Cl、Br又はIを意味する。ある態様としてはF又はClであり、さらにある態様としてはFであり、別の態様としてはClである。

[0058] 「ハロゲンC₁₋₆アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された直鎖又は分枝状のC₁₋₆アルキル基である。例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、2-フルオロ-2-メチルプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、フルオロメチル又はクロロメチルが挙げられる。ある態様としてはジフルオロエチル、トリフルオロメチル又はジフルオロメチルであり、さらにある態様としてはトリフルオロメチル又はジフルオロメチルであり、またある態様としてはトリフルオロメチルであり、別の態様としてはジフルオロメチルである。

[0059] 本明細書において、「置換されていてよい」とは、無置換、又は、「1個以上の置換基で置換されている」ことを意味する。置換は、当該基において通常水素が存在する位置であれば、どこであってもよい。

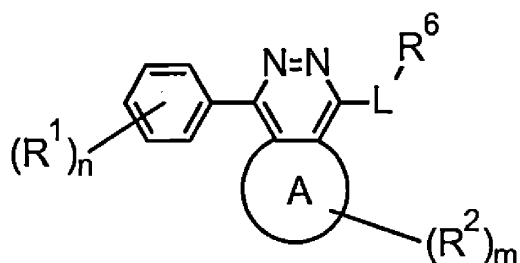
[0060] 組み合わせが具体的に記載されていなくても、1又は2以上の態様は、別の

態様に組み合わせることができる。

- [0061] 本明細書において、「炎症性疾患及び／又は神経変性疾患」のある態様としては炎症性疾患及び神経変性疾患であり、さらにある態様としては炎症性疾患であり、またある態様としては神経変性疾患である。
- [0062] 本明細書において、「炎症性疾患」とは、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)、痛風及び偽痛風を含む自己炎症性疾患並びに非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を含む疾患であるがこれらに限られない。ある態様としては、自己炎症性疾患であり、別の態様としてはCAPSであり、さらに別の態様としては痛風である。なお、「クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)」とは、家族性寒冷蕁麻疹(FCAS)、Muckle-Wells症候群(MWS)及び新生児期発症多臓器系炎症性疾患／慢性乳児神経皮膚関節症候群(NOMID/CINCA症候群)の疾患群からなる疾患である。
- [0063] 本明細書において、「神経変性疾患」とは、パーキンソン病、多系統萎縮症及びレビー小体型認知症を含む α -シヌクレイノパチー；アルツハイマー病；筋委縮性側索硬化症；並びに多発性硬化症を含む疾患群であるがこれに限られない。ある態様としては、アルツハイマー病、多発性硬化症及び筋委縮性側索硬化症であり、さらにある態様としては多発性硬化症である。別の態様としては、 α -シヌクレイノパチーであり、さらに別の態様としてはパーキンソン病であり、また別の態様としては多系統萎縮症であり、また別の態様としてはレビー小体型認知症である。
- [0064] 本明細書において、「治療」とは、「治療目的の治療」および「予防目的の治療」の両方を含む。「治療目的の治療」とは、症状を緩和し、疾患経過を変化させ、寿命を延ばすこと等を意味し、「予防目的の治療」とは、疾患を発症するリスクのある被験者において疾患を発症する可能性を低下させることを意味する。「疾患を発症するリスクのある被験者」とは、一般集団よりも疾患を発症しやすい既知のリスク因子を有する個人を意味する。
- [0065] 本発明における式(I)の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。
- (1-1) 式(I)の化合物又はその塩(n、mはそれぞれ置換基であるR¹、R

²の数を表す。以下同じ。))。

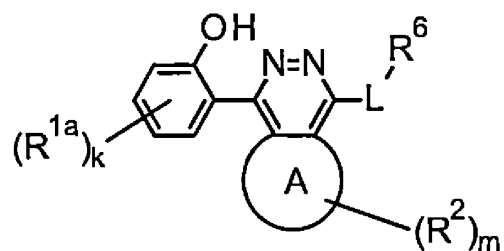
[0066] [化17]



(I)

[0067] ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式(I)は式(Ia)である(kは置換基であるR^{1a}の数を表す。以下同じ。))。

[0068] [化18]



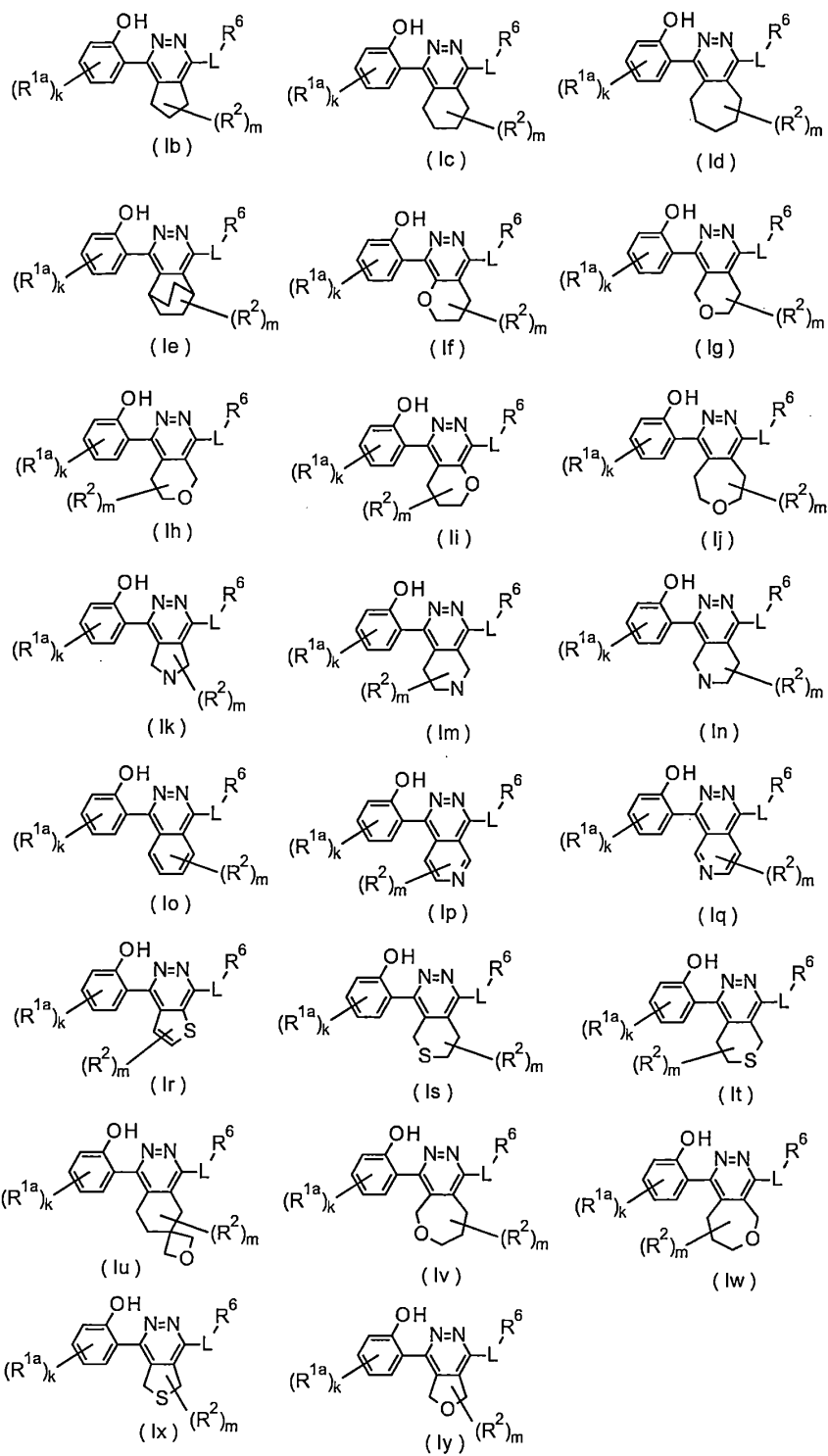
(Ia)

(1-2) 式(Ia)の化合物又はその塩。

(1-3) 式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)又は(Iy)の化合物又はその塩。

[0069]

[化19]



(1-4) 式 (Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix) 又は (Iy) の化合物又はその塩。

(1-5) 式 (Ib)、(Ic)、(Id)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iv)、(Iw)、(Ix) 又は (Iy) の化合物又はその塩。

(1-6) 式 (Ic)、(Ih)、(Ij)、(Im)、(Ix) 又は (Iy) の化合物又はその塩。

(1-7) 式 (Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq) 又は (Ir) の化合物又はその塩。

(1-8) 式 (Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im) 又は (In) の化合物又はその塩。

(1-9) 式 (Ib)、(Ic)、(Id) 又は (Ie) の化合物又はその塩。

(1-10) 式 (Ib) の化合物又はその塩。

(1-11) 式 (Ic) の化合物又はその塩。

(1-12) 式 (Id) の化合物又はその塩。

(1-13) 式 (If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im) 又は (In) の化合物又はその塩。

(1-14) 式 (If)、(Ig)、(Ih)、(Ii) 又は (Ij) の化合物又はその塩。

(1-15) 式 (Ig)、(Ih) 又は (Ij) の化合物又はその塩。

(1-16) 式 (Ig) の化合物又はその塩。

(1-17) 式 (Ih) の化合物又はその塩。

(1-18) 式 (Ij) の化合物又はその塩。

(1-19) 式 (Ik)、(Im) 又は (In) の化合物又はその塩。

(1-20) 式 (Ik) の化合物又はその塩。

(1-21) 式 (Im) の化合物又はその塩。

(1-22) 式 (In) の化合物又はその塩。

(1-23) 式 (Io)、(Ip)、(Iq) 又は (Ir) の化合物又はその塩。

(1-24) 式 (Io) の化合物又はその塩。

(1-25) 式 (Ip) の化合物又はその塩。

(1-26) 式 (Iq) の化合物又はその塩。

(1-27) 式 (Ir) の化合物又はその塩。

(1-28) 式 (Ic)、(Ig)、(Ih)、(Ij) 又は (Im) の化合物又はその塩。

(1-29) 式 (Ic)、(Ih)、(Ij) 又は (Im) の化合物又はその塩。

(1-30) 式 (Ic) 又は式 (Ih) の化合物又はその塩。

(1-31) 式 (Ix) の化合物又はその塩。

(1-32) 式 (Iy) の化合物又はその塩。

(1-33) 式 (If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix) 又は (Iy) の化合物又はその塩。

(1-34) 式 (If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、又は (Iy) の化合物又はその塩。

(1-35) 式 (Ih)、(Ij)、(Im)、(Ix) 又は (Iy) の化合物又はその塩。

(1-36) 式 (If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Iv)、(Iw)、又は (Iy) の化合物又はその塩。

[0070] (2-1) 環AがC₅₋₈シクロアルケニル、5~11員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式 (I) が式 (Ia) であり、R^{1a}が同一又は互いに異なって、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、-O-C₁₋₆アルキル、-O-ハロゲンC₁₋₆アルキル、又は-O-C₃₋₈シクロアルキルであり、kが0~3の整数である。

(2-2) 環AがC₅₋₈シクロアルケニル、5~8員の部分不飽和ヘテロシクリル、

アリール又はヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式 (I) が式 (Ia) であり、 R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 k が0～3の整数である。

(2-3) 環Aが C_{5-8} シクロアルケニル又は5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(2-4) 環Aが C_{5-8} シクロアルケニルである化合物又はその塩。

(2-5) 環Aが5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(2-6) 環Aが C_{5-8} シクロアルケニル、5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式 (I) が式 (Ia) であり、 R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、又は $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキルであり、 k が0～2の整数である。

(2-7) 環Aが C_{5-8} シクロアルケニル又は5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(2-8) 環Aがアリール又はヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、式 (I) が式 (Ia) であり、 R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 k が0～3の整数である。

(2-9) 環Aがアリールである化合物又はその塩。ただし、式 (I) が式 (Ia) であり、 R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 k が0～3の整数である。

(2-10) 環Aがヘテロアリールである化合物又はその塩。ただし、式 (I)

）が式（Ia）であり、 R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 k が0～3の整数である。

（2－11）環Aが5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

[0071] （3－1） R^1 が同一又は互いに異なって、OH、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルである化合物又はその塩。

（3－2） R^1 が同一又は互いに異なって、OH、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、又は $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

[0072] （4－1） R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルである化合物又はその塩。

（4－2） R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、又は $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

（4－3） R^{1a} が同一又は互いに異なって、ハロゲン C_{1-6} アルキル、ハロゲン、又は $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

（4－4） R^{1a} がハロゲン C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

（4－5） R^{1a} がハロゲンである化合物又はその塩。

（4－6） R^{1a} が $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

（4－7） R^{1a} が C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

（4－8） R^{1a} が C_{3-8} シクロアルキルである化合物又はその塩。

（4－9） R^{1a} が $-O-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

[0073] （5－1） R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-アール、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アル

キル、オキソ、 $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、又は $-\text{S}(0)_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(5-2) R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン-アリアル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-$ ハロゲン C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、又は $-\text{S}(0)_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(5-3) R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン-アリアル、オキソ、 $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、又は $-\text{S}(0)_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(5-4) R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン-アリアル、 $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、又は $-\text{S}(0)_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(5-5) R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、オキソ、 $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、又は $-\text{S}(0)_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(5-6) R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-6}$ アルキル、又は $-\text{S}(0)_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(5-7) R^2 が C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(5-8) R^2 が $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(5-9) R^2 が $-\text{S}(0)_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(5-10) R^2 がオキソである化合物又はその塩。

[0074] (6-1) L が $-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ である化合物又はその塩。

(6-2) L が $-\text{NR}^3-$ 、又は $-\text{O}-$ である化合物又はその塩。

(6-3) L が $-\text{NR}^3-$ である化合物又はその塩。

(6-4) L が $-\text{O}-$ である化合物又はその塩。

(6-5) L が $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ である化合物又はその塩。

[0075] (7-1) R^3 が H 又は C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(7-2) R^3 が H である化合物又はその塩。

(7-3) R^3 が C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

[0076] (8-1) R⁴及びR⁵が同一又は互いに異なってH又はC₁₋₆アルキルである化合物又はその塩。

(8-2) R⁴及びR⁵が共にHである化合物又はその塩。

(8-3) R⁴及びR⁵が共にC₁₋₆アルキルである化合物又はその塩。

[0077] (9-1) R⁶が1~4個の同一の又は互いに異なるR⁷で置換されているC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキレン-(1~4個の同一の又は互いに異なるR⁸で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル)、-C₁₋₆アルキレン-(1~4個の同一の又は互いに異なるR⁹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリル)、1~4個の同一の又は互いに異なるR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、又は1~4個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-2) R⁶が-C₁₋₆アルキレン-(1~4個の同一の又は互いに異なるR⁸で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル)、-C₁₋₆アルキレン-(1~4個の同一の又は互いに異なるR⁹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリル)、1~4個の同一の又は互いに異なるR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、又は1~4個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-3) R⁶が1個のR⁷で置換されているC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキレン-(1個のR⁸で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル)、-C₁₋₆アルキレン-(4~7員の飽和ヘテロシクリル)、1~2個の同一の又は互いに異なるR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、又は1~2個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-4) R⁶が1~4個の同一の又は互いに異なるR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、又は1~4個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-5) R⁶が1~4個の同一の又は互いに異なるR⁷で置換されているC₁₋₆アルキルである化合物又はその塩。

(9-6) R⁶が1~3個の同一の又は互いに異なるR⁷で置換されているC₁₋₆アルキ

ルである化合物又はその塩。

(9-7) R^6 が1~2個の同一の又は互いに異なる R^7 で置換されている C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(9-8) R^6 が1個の R^7 で置換されている C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(9-9) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(1~4個の同一の又は互いに異なる R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)である化合物又はその塩。

(9-10) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(1~3個の同一の又は互いに異なる R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)である化合物又はその塩。

(9-11) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(1~2個の同一の又は互いに異なる R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)である化合物又はその塩。

(9-12) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(1個の R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)である化合物又はその塩。

(9-13) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-8} シクロアルキルである化合物又はその塩。

(9-14) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(1~4個の同一の又は互いに異なる R^9 で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

(9-15) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(1~3個の同一の又は互いに異なる R^9 で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

(9-16) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(1~2個の同一の又は互いに異なる R^9 で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

(9-17) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(1個の R^9 で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

(9-18) R^6 が $-C_{1-6}$ アルキレン-(4~7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物又はその塩。

(9-19) R^6 が1~4個の同一の又は互いに異なる R^{10} で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルである化合物又はその塩。

(9-20) R^6 が1~3個の同一の又は互いに異なる R^{10} で置換されていてもよい

C₃₋₈シクロアルキルである化合物又はその塩。

(9-21) R⁶が1~2個の同一の又は互いに異なるR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルである化合物又はその塩。

(9-22) R⁶が1個のR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルである化合物又はその塩。

(9-23) R⁶がC₃₋₈シクロアルキルである化合物又はその塩。

(9-24) R⁶が1~4個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-25) R⁶が1~3個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-26) R⁶が1~2個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-27) R⁶が1個のR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-28) R⁶が4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-29) R⁶が1個のR⁷で置換されているC₁₋₆アルキル、1~2個の同一の又は互いに異なるR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、又は1~2個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-30) R⁶が1~2個の同一の又は互いに異なるR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、又は1~2個の同一の又は互いに異なるR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(9-31) R⁶が1個のR¹⁰で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、又は1個のR¹¹で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

[0078] (10-1) R⁷が-OR¹²、-NR¹³R¹⁴、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

(10-2) R⁷が-OR¹²、又は-NR¹³R¹⁴である化合物又はその塩。

(10-3) R^7 が $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

(10-4) R^7 が $-NR^{13}R^{14}$ である化合物又はその塩。

(10-5) R^7 がハロゲンである化合物又はその塩。

(10-6) R^7 がシアノである化合物又はその塩。

[0079] (11-1) R^8 が C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

(11-2) R^8 が $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ である化合物又はその塩。

(11-3) R^8 が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

(11-4) R^8 が $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

(11-5) R^8 が $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

(11-6) R^8 が $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

[0080] (12-1) R^9 が C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、又は $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(12-2) R^9 が C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、オキソ、又は $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

[0081] (13-1) R^{10} が C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

(13-2) R^{10} が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、ハロゲン、又はシアノである化合物又はその塩。

(13-3) R^{10} が C_{1-6} アルキル、又は $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

(13-4) R^{10} が C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(13-5) R^{10} が $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

(13-6) R^{10} が $-NR^{13}R^{14}$ である化合物又はその塩。

(13-7) R^{10} が $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

(13-8) R^{10} がハロゲンである化合物又はその塩。

(13-9) R^{10} がシアノである化合物又はその塩。

(13-10) R^{10} が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、又はシアノである化合物又はその塩。

(13-11) R^{10} が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、又はシアノである化合物又はその塩。

(13-12) R^{10} が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、又はシアノである化合物又はその塩。

[0082] (14-1) R^{11} が C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-C(0)-C_{1-6}$ アルキル、又は $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(14-2) R^{11} が C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、オキソ、又は $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(14-3) R^{11} が C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(14-4) R^{11} が C_{3-8} シクロアルキルである化合物又はその塩。

(14-5) R^{11} が4～7員の飽和ヘテロシクリルである化合物又はその塩。

(14-6) R^{11} が $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

(14-7) R^{11} がオキソである化合物又はその塩。

(14-8) R^{11} が $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(14-9) R^{11} が C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、オキソ、又は $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(14-10) R^{11} が C_{1-6} アルキル又は $-OR^{12}$ である化合物又はその塩。

(14-11) R^{11} が C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル

、 $-OR^{12}$ 、又は $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

[0083] (1 5 - 1) R^{12} がH、又は C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(1 5 - 2) R^{12} がHである化合物又はその塩。

(1 5 - 3) R^{12} が C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

[0084] (1 6 - 1) R^{13} 及び R^{14} が同一又は互いに異なって、H、 C_{1-6} アルキル、又は $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルである化合物又はその塩。

(1 6 - 2) R^{13} 及び R^{14} が同一又は互いに異なって、H、又は C_{1-6} アルキルである化合物又はその塩。

(1 6 - 3) R^{13} 及び R^{14} が共にHである化合物又はその塩。

(1 6 - 4) R^{13} 及び R^{14} が共にHであるか、又は、 R^{13} が $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} がHである化合物又はその塩。

(1 6 - 5) R^{13} が $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} がHである化合物又はその塩。

。

[0085] (1 7 - 1) n が1～4の整数である化合物又はその塩。

(1 7 - 2) n が1～3の整数である化合物又はその塩。

(1 7 - 3) n が1又は2である化合物又はその塩。

(1 7 - 4) n が2である化合物又はその塩。

(1 7 - 5) n が1である化合物又はその塩。

[0086] (1 8 - 1) m が0～3の整数である化合物又はその塩。

(1 8 - 2) m が0～2の整数である化合物又はその塩。

(1 8 - 3) m が0又は1である化合物又はその塩。

(1 8 - 4) m が1である化合物又はその塩。

(1 8 - 5) m が0である化合物又はその塩。

[0087] (1 9 - 1) k が0～3の整数である化合物又はその塩。

(1 9 - 2) k が0～2の整数である化合物又はその塩。

(1 9 - 3) k が0又は1である化合物又はその塩。

(1 9 - 4) k が1である化合物又はその塩。

(1 9 - 5) k が0である化合物又はその塩。

(19-6) kが1又は2である化合物又はその塩。

[0088] (20) 上記(1-1)～(19-6)に記載の基の態様のうち、互いに矛盾しない二以上の組み合わせである化合物又はその塩。例えば以下の組み合わせが挙げられるがこれに限られない。

(20-1) 前記(1-1)、(2-2)、(3-1)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(17-1)、(18-1)、及び(19-1)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-2) 前記(1-2)、(2-2)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(18-1)、及び(19-1)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-3) 前記(1-2)、(2-3)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(18-1)、及び(19-1)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-4) 前記(1-2)、(2-6)、(4-2)、(5-5)、(6-1)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-2)、(11-3)、(12-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、及び(19-2)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-5) 前記(1-2)、(2-7)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、及び(19-2)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-6) 前記(1-2)、(2-3)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-30)、(13-3)、(14-10)、(15-2)、(18-3)、及び(19-6)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-7) 前記(1-2)、(2-11)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、及び(19-2)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-8) 前記(1-34)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-10)、(15-2)、(16-4)、(18-5)、及び(19-2)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-9) 前記(1-17)、(4-2)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-11)、(14-10)、(15-2)、(16-5)、(18-5)、及び(19-2)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-10) 前記(1-6)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-31)、(13-5)、(14-3)、(15-2)、(18-3)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-11) 前記(1-35)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-31)、(13-5)、(14-3)、(15-2)、(18-3)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-12) 前記(1-7)、(4-2)、(5-4)、(6-1)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-2)、(11-4)、(13-2)、(14-2)、(15-2)、(16-4)、(18-3)、及び(19-2)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-13) 前記(1-28)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-3)、

(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-14) 前記(1-11)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-15) 前記(1-17)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-16) 前記(1-17)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-17) 前記(1-11)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-18) 前記(1-21)、(4-4)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-4)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-19) 前記(1-18)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-20) 前記(1-17)、(4-5)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-21) 前記(1-16)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-22) 前記(1-16)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-23) 前記(1-16)、(4-5)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-24) 前記(1-31)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-25) 前記(1-32)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

(20-26) 前記(1-17)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-27)、(14-3)、(18-5)、及び(19-4)の組み合わせである化合物又はその塩。

[0089] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テ

トラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)フェノール、
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、
2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 7-ジヒドロチエノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、及び
5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0090] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、
2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、
2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、
2-(4-{[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、
2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ[4, 5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、
5-クロロ-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、
2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5, 6, 7, 8-テ

トラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)フェノール、及び

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0091] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、及び

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0092] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ[4, 5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、及び

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0093] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の群から選択される化合物又はその塩が挙げられる。

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピ

ラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、
5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、及び
5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール。

[0094] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノールー塩酸塩、
2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノールー塩酸塩、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノールー塩酸塩、及び

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール二塩酸塩。

[0095] また、本発明に包含される具体的化合物のある態様として、以下の化合物が挙げられる。

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノールー塩酸塩、

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノールー塩酸塩、及び

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-

7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール二塩酸塩。

[0096] 式(I)の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物又はその塩が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0097] また、式(I)の化合物又はその塩は、不斉中心又は軸不斉を有する場合があり、これに基づくエナンチオマー(光学異性体)が存在しうる。式(I)の化合物又はその塩は、単離された個々の(R)体、(S)体などのエナンチオマー、それらの混合物(ラセミ混合物又はラセミでない混合物を含む)のいずれも包含する。ある態様では、エナンチオマーは、「立体化学的に純粋」である。「立体化学的に純粋」とは、当業者が、実質的に立体化学的に純粋と認識できる程度の純度をいう。別の態様としては、エナンチオマーは、例えば、90%ee(enantiomeric excess)以上、95%ee以上、98%ee以上、99%ee以上の立体化学的純度を持つ化合物である。

[0098] さらに、本発明は、式(I)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0099] また、式(I)の化合物の塩とは、式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネ

シウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0100] さらに、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。

[0101] また、本発明は、製薬学的に許容される、1以上の放射性又は非放射性の同位体でラベルされた式 (I) の化合物又はその塩を全て包含する。本発明化合物の同位体ラベルに使用される好適な同位体の例としては、水素 (^2H 及び ^3H 等)、炭素 (^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C 等)、窒素 (^{13}N 及び ^{15}N 等)、酸素 (^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O 等)、フッ素 (^{18}F 等)、塩素 (^{36}Cl 等)、ヨウ素 (^{123}I 及び ^{125}I 等)、リン (^{32}P 等)、硫黄 (^{35}S 等) の同位体が含まれる。同位体でラベルされた本願発明の化合物、薬物及び／又は基質の組織分布研究等の研究等に使用しうる。例えば、トリチウム (^3H)、炭素 14 (^{14}C) 等の放射性同位体は、ラベルの容易さ及び検出の簡便さから、本目的で使用しうる。より重い同位体への置換、例えば、水素の重水素 (^2H) への置換は、代謝安定性が向上することにより治療上有利 (例えば、in vivoでの半減期の増加、必要用量の減少、薬物相互作用の減少) な場合がある。陽電子放出同位体 (^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N 等) への置換は、基質受容体占有率を試験するためにポジトロン断層法 (PET) 試験で使用しうる。本発明の同位体でラベルされた化合物は、一般的に、当業者に知られた従来の手法により、又は、ラベルされていない試薬の代わりに同位体ラベルされた適切な試薬を用いて、実施例又は製造例と同様の製法等により製造することができる。例えば、2-[4-(4-アミノブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール (製造例64の化合物) に対し、公知の ^{11}C アセチル化反応 (International Journal of Radiation Applications and Instrumentation, Part A, Applied Radiation and Isotopes, 第39巻、第4号、第287-290頁、1988年) を行うことにより、実施例81の化合物のカルボニル基の炭素原子が ^{11}C に置換された化合物を得ることができる。

[0102] (製造法)

式 (I) の化合物又はその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウツツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene' s Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行なったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

[0103] また、式 (I) の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式 (I) の化合物を用いてさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

[0104] 以下、式 (I) の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

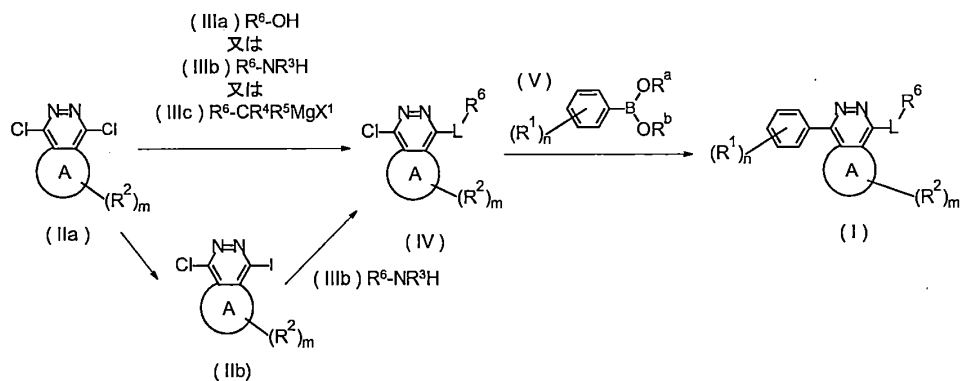
[0105] 本明細書において、以下の略号を用いることがある。

[0106] CN:シアノ、COMU:({[(1-シアノ-2-オキソエチリデン)アミノ]オキシ}-4-モルホリノメチレン)ジメチルアンモニウムヘキサフルオロリン酸塩、DMF:N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO:ジメチルスルホキシド、DIPEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン、EDC·HCl: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、HATU:ヘキサフルオロリン酸1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシド、HOBt:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、NMP:1-メチルピロリジン-2-オン、Me:メチル、オキソン(登録商標):ペルオキシ-硫酸カリウム、Pd-118:[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、PdC

$\text{I}_2(\text{PPh}_3)_2$:ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$:[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)ジクロリド、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$:[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)ジクロリド・ジクロロメタン付加物、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$:(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン/パラジウム(3:2)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、RuPhos Pd G3:(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩、SPhos Pd G3:(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸、TBS:tert-ブチル(ジメチル)シリル、THF:テトラヒドロフラン、Tf:トリフルオロメタンスルホニル、TFA:トリフルオロ酢酸、XPhos:2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、ODS:オクタデシルシリル。

[0107] (第一製法)

[化20]



(X¹はハロゲンであり、R^aとR^bはともにHであるか、又はR^aとR^bは当該R^aとR^bが結合するボロン酸残基と一体となって4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを形成する。以下同じ。)

[0108] (第一工程)

本工程は、式(IIa)の化合物と式(IIIa)～(IIIc)の化合物との反応により、式(IV)の化合物を得る工程である。リンカーであるLの種類に応じて

、以下の1～5の工程から選択することができる。

[0109] (第一工程-1)

本工程は、式(IIa)の化合物と式(IIIa)の化合物との反応により、式(IV)の化合物のうちLが-O-である化合物を得る工程である。この反応では、式(IIa)の化合物と式(IIIa)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは0～190℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。塩化ベンジルトリメチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、18-クラウン-6-エーテル等の相間移動触媒の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0110] (第一工程-2)

本工程は、式(IIa)の化合物と式(IIIb)の化合物との反応により、式(IV)の化合物のうちLが-NR³-である化合物を得る工程である。この反応では、式(IIa)の化合物と式(IIIb)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～220℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、シクロペンタノール等のアルコール類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、又は水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸

ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0111] (第一工程-3)

本工程は、式 (IIa) の化合物と式 (IIIb) の化合物との反応により、式 (IV) の化合物のうちLが-NR³-である化合物を得る工程である。この反応では、式 (IIa) の化合物と式 (IIIb) の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒、リガンド及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、酢酸パラジウム、Pd₂(dba)₃等が挙げられる。リガンドの例としては、特に限定はされないが、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、トリ-tert-ブチルホスフィン、XPhos等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[文献]

Journal of the American Chemical Society, 127, pp 4685-4696 (2005)

[0112] (第一工程-4)

本工程は、式 (IIa) の化合物と式 (IIIb) の化合物との反応により、式 (IV) の化合物のうちLが-NR³-である化合物を得る工程である。この工程は、式 (IIa) の化合物を式 (IIb) の化合物に変換する第一段階と、式 (IIb) の化合物を式 (IV) の化合物に変換する第二段階より成る。

[0113] (第一段階)

この反応では、式 (IIa) の化合物を、金属ヨウ化物の存在下、ヨウ化水素酸中で冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～100℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる金属ヨウ化物の例としては、特に限定はされないが、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等が挙げられる。

[0114] (第二段階)

この反応では、式 (IIb) の化合物と式 (IIIb) の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～190℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、ヨウ化銅 (I)、酸化銅 (I)、臭化銅 (I)、塩化銅 (I)、2-チオフェンカルボン酸銅 (I) 等が挙げられる。プロリン、エチレンジアミン等のリガンドの存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、カリウム-tert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0115] (第一工程-5)

本工程は、式 (IIa) の化合物と式 (IIIc) の化合物との反応により、式 (IV) の化合物のうちLが-CR⁴R⁵-である化合物を得る工程である。この反応では、式 (IIa) の化合物と式 (IIIc) の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、ヨウ化銅 (I)

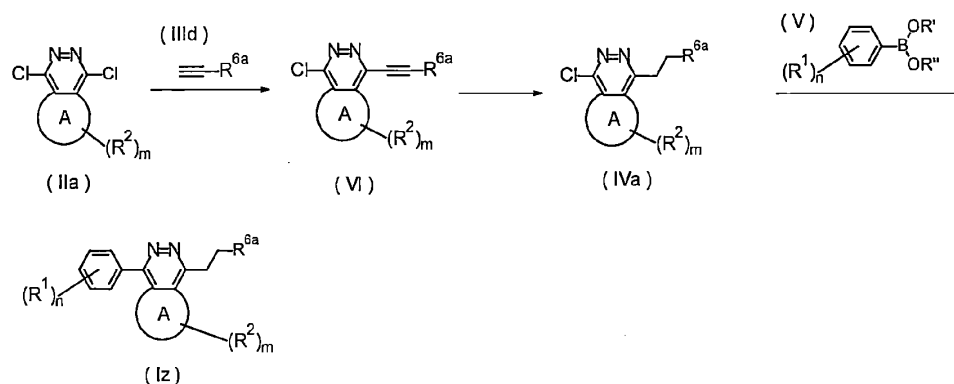
、アセチルアセトン鉄（III）等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0116] （第二工程）

本工程は、式(IV)の化合物と式(V)の化合物との反応により式(I)の化合物を得る工程である。この反応では、式(IV)の化合物と式(V)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、RuPhos Pd G3、SPhos Pd G3、Pd-118等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0117] （第二製法）

[化21]



(R^{6a} は、1～4個の同一の又は互いに異なる R^7 で置換されている C_{1-5} アルキル、 $-C_{1-5}$ アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なる R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)、又は $-C_{1-5}$ アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なる R^9 で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)である。以下同じ。)

[0118] 本製法は、式 (I) の化合物のうち、 L が $-CR^4R^5-$ であり、 R^4 及び R^5 がともにHであり、 R^6 が $-\text{CH}_2-$ (1～4個の同一の又は互いに異なる R^7 で置換されている C_{1-5} アルキル)、 $-\text{CH}_2-C_{1-5}$ アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なる R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)、又は $-\text{CH}_2-C_{1-5}$ アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なる R^9 で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル)である化合物 (Iz) を得る製法である。

[0119] (第一工程)

本工程は、式(IIa)の化合物と式(IIIId)の化合物との反応により式(VI)の化合物を得る工程である。この反応では、式(IIa)の化合物と式(IIIId)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒及び塩基の存在下、好ましくは銅塩の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、

炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン等が挙げられる。銅塩としては、ヨウ化銅（I）等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。なお、本反応は、式（IIa）の化合物を、第一製法に記載の第一工程-4中の第一段階の反応により、式（IIb）の化合物に変換した後に行ってもよい。

[文献]

Chemical Reviews, 107, pp 874-922 (2007)

[0120] （第二工程）

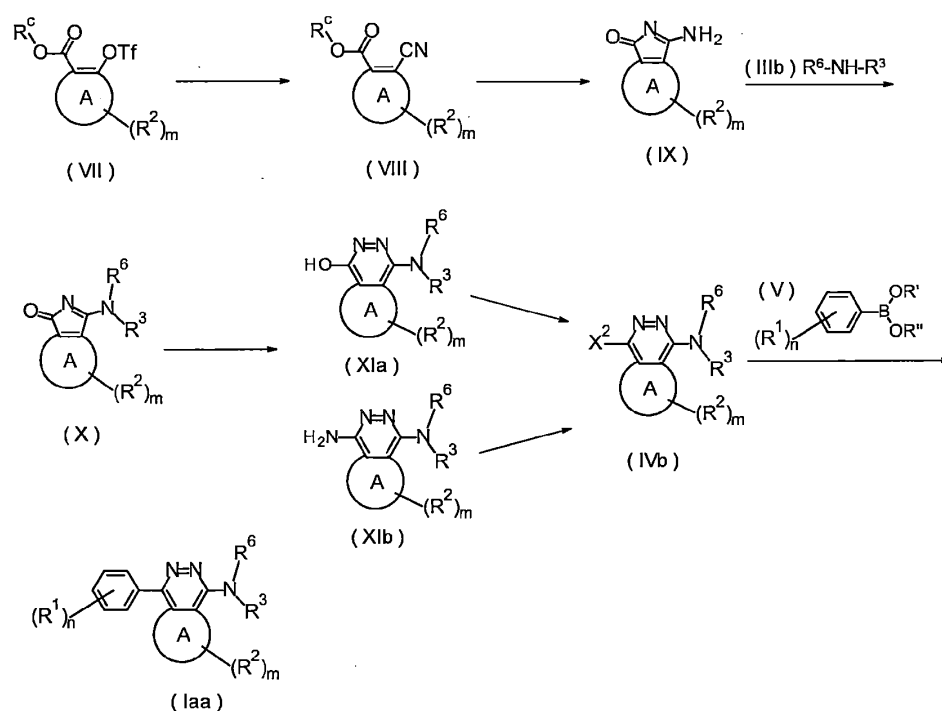
本工程は、式（VI）の化合物の還元反応により式（IVa）の化合物を得る工程である。この反応では、式（VI）の化合物を、触媒の存在下、水素雰囲気下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～50℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、パラジウム担持炭素、水酸化パラジウム、酸化白金等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、水、酢酸エチル、酢酸及びこれらの混合物が挙げられる。

[0121] （第三工程）

本工程は、第一製法の第二工程と同様にして、式（IVa）の化合物と式（V）の化合物との反応により式（Iz）の化合物を得る工程である。

[0122] （第三製法）

[化22]



(R^cはC₁₋₆アルキルであり、X²はハロゲン又は-OTfである。以下同じ。)

[0123] 本製法は、式 (I) の化合物のうち、Lが-NR³-である化合物 (Iaa) を得る製法である。

[0124] (第一工程)

本工程は、式 (VII) の化合物のシアノ化反応により式 (VIII) の化合物を得る工程である。この反応では、式 (VII) の化合物とシアニ化金属を等量あるいはいずれかを過剰量使い、これらの混合物を、触媒の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるシアニ化金属の例としては、特に限定はされないが、シアニ化亜鉛、シアニ化銅、シアニ化ナトリウム、シアニ化カリウム等が挙げられる。触媒の例としては、特に限定はされないが、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂(dppf)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂、Pd₂(dba)₃等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン

、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0125] (第二工程)

本工程は、式(VIII)の化合物とアンモニアとの反応により式(IX)の化合物を得る工程である。この反応では、式(VIII)の化合物とアンモニアを、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～100℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0126] (第三工程)

本工程は、式(IX)の化合物と式(IIIb)の化合物との反応により式(X)の化合物を得る工程である。この反応では、式(IX)の化合物と式(IIIb)の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、シクロペンタノール等のアルコール類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0127] (第四工程)

本工程は、式(X)の化合物とヒドラジン-水和物との反応により式(XIa)の化合物及び／又は式(XIb)の化合物を得る工程である。この反応では、

式 (X) の化合物とヒドラジン-水和物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは 0°C ～ 100°C において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、アセトニトリル等が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0128] (第五工程)

本工程は、式 (XIa) 又は式 (XIb) の化合物より式 (IVb) の化合物を得る工程である。出発原料及び X^2 の種類に応じて、以下の1～3の工程から選択することができる。

[0129] (第五工程-1)

本工程は、式 (XIa) の化合物より、式 (IVb) の化合物のうち X^2 が $-\text{OTf}$ である化合物を得る工程である。この反応では、式 (XIa) の化合物とトリフルオロメタンスルホン化剤を、塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは 0°C ～室温において通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるトリフルオロメタンスルホン化剤の例としては、とくに限定はされないが、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメタンスルホンニル)メタンスルホンアミド等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。

[0130] (第五工程-2)

本工程は、式 (XIa) の化合物より、式 (IVb) の化合物のうち X^2 がハロゲンである化合物を得る工程である。この反応では、式 (XIa) の化合物とハロゲン化剤を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは 0°C ～

150℃において通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるハロゲン化剤の例としては、特に限定はされないが、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化チオニル等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、NMP、DMF及びこれらの混合物が挙げられる。

[0131] (第五工程-3)

本工程は、式 (XIb) の化合物より、式 (IVb) の化合物のうち X^2 がハロゲンである化合物を得る工程である。この反応では、式 (XIb) の化合物とジアゾ化剤を、ハロゲン化銅の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃～室温において通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるジアゾ化剤の例としては、特に限定はされないが、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸tert-ブチル等が挙げられる。ハロゲン化銅の例としては、特に限定はされないが、塩化銅 (I)、臭化銅 (I)、ヨウ化銅 (I) 等が挙げられる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、アセトニトリル、NMP、DMF及びこれらの混合物が挙げられる。塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

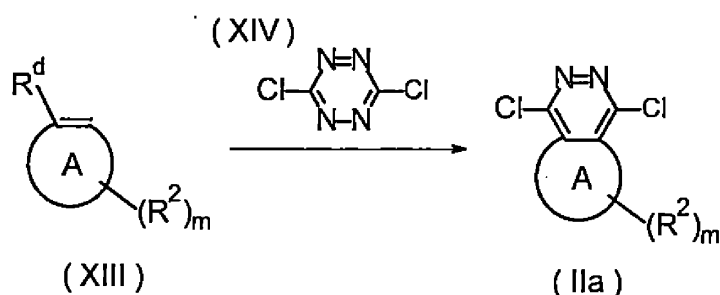
[0132] (第六工程)

本工程は、式 (IVb) の化合物と式 (V) の化合物との反応により式 (Iaa) の化合物を得る工程である。この反応では、式 (IVb) の化合物と式 (V) の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、触媒及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる触媒の例としては、特に限定はされないが、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppe}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、RuPhos Pd G3等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド等が挙げ

られる。溶媒の例としては、特に限定はされないが、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水、ピリジン、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO及びこれらの混合物が挙げられる。また、本反応はマイクロ波照射下で行ってもよい。

[0133] (原料合成-1)

[化23]

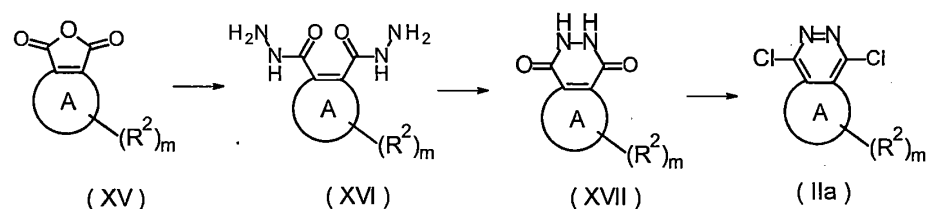


(R^d は、トリ (C_{1-6} アルキル) シリルオキシ基、又はピロリジン-1-イル基である。以下同じ。)

[0134] 本製法は、式 (XIII) の化合物と式 (XIV) の化合物との反応により、式 (IIa) の化合物のうち環Aが C_{5-8} シクロアルケニル又は5~11員の部分不飽和ヘテロシクリルである化合物を得る製法である。この製法における反応では、式 (XIII) の化合物と式 (XIV) の化合物を等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温~150℃において、通常0.1時間~5日間攪拌する。本反応に用いる溶媒としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類等及びこれらの混合物が挙げられる。

[0135] (原料合成-2)

[化24]



[0136] 本製法は、式 (XV) の化合物より式 (IIa) の化合物を得る製法である。

[0137] (第一工程)

本工程は式 (XV) の化合物とヒドラジンー水和物との反応により式 (XVI) の化合物を得る工程である。この反応では、ヒドラジンー水和物を過剰量用い、式 (XV) の化合物との混合物を、無溶媒又は反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～200℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。本反応に用いる溶媒としては、特に限定はされないが、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、アセトニトリル、DMF、NMP、DMSO等及びこれらの混合物が挙げられる。

[0138] (第二工程)

本工程は式 (XVI) の化合物より式 (XVII) の化合物を得る工程である。この反応では、酸の存在下、式 (XVI) の化合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる酸の例としては、特に限定はされないが、塩酸、硫酸、酢酸等が挙げられる。本反応に用いる溶媒としては、特に限定はされないが、エタノール、2-プロパノール、1-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、水、アセトニトリル、DMF、NMP、DMSO等及びこれらの混合物が挙げられる。

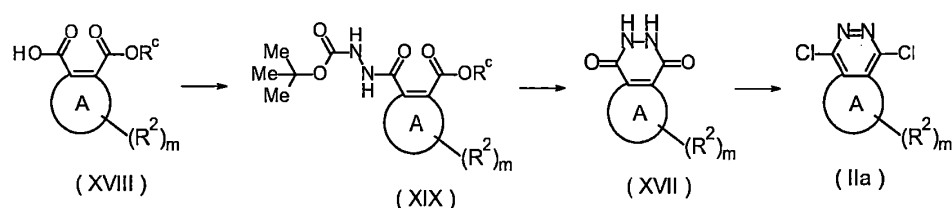
[0139] (第三工程)

本工程は式 (XVII) の化合物とクロロ化剤との反応により式 (XIIa) の化合物を得る工程である。この反応では、クロロ化剤を過剰量用い、式 (XVII) の化合物との混合物を、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～200℃に

において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられるクロロ化剤の例としては、特に限定はされないが、オキシ塩化リン、塩化チオニル等が挙げられる。少量のDMFを添加することが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0140] (原料合成-3)

[化25]



[0141] 本製法は、式 (XVIII) の化合物より式 (IIa) の化合物を得る製法である。

[0142] (第一工程)

本工程は、式 (XVIII) の化合物とカルバジン酸tert-ブチルとの反応により式 (XIX) の化合物を得る工程である。この反応では、式 (XVIII) の化合物とカルバジン酸tert-ブチルを等量あるいはいずれかを過剰量用い、これらの混合物を、縮合剤及び塩基の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる縮合剤の例としては、とくに限定はされないが、HATU、EDC・HCl、COMU等が挙げられる。塩基の例としては、特に限定はされないが、トリエチルアミン、DIPEA等が挙げられる。本反応に用いる溶媒としては、とくに限定はされないが、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭素類、アセトニトリル、NMP、DMF、DMSO等及びこれらの混合物が挙げられる。HOBtの存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0143] (第二工程)

本工程は、式 (XIX) の化合物より式 (XVII) の化合物を得る工程である。

この反応では、酸の存在下、式 (XIX) の化合物を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱還流下、好ましくは室温～150℃において、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる酸の例としては、特に限定はされないが、塩酸、硫酸等が挙げられる。本反応に用いる溶媒としては、特に限定はされないが、水、酢酸エチル、1,4-ジオキサン等が挙げられる。

[0144] (第三工程)

本工程は、原料合成-2の第三工程と同様、式 (XVII) の化合物とクロロ化剤との反応により式 (XIIa) の化合物を得る工程である。

[0145] (その他の製法)

前記製法で得た式 (I) の化合物を原料として、更に、アルキル化、ベンジル化、エステル化、アミド化、アシル化、スルホニル化、酸化反応、保護反応、脱保護反応等の当業者が通常用いる化学修飾反応を行うことによって、別の式 (I) の化合物を得ることができる。

[0146] 式 (I) の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式 (I) の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行なわれる。各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法（例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等）により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0147] 式 (I) の化合物の薬理活性は以下のいくつかの試験によって確認された。なお、当該薬理活性は、周知の改良試験により確認することもできる。

[0148] 試験例 1 THP-1 IL-1 β 産生抑制試験

THP-1細胞に50 ng/mLのPMA (phorbol myristate acetate, SIGMA, P1585) を添加して2日間37℃で培養した。培養液を血清不含RPMI-1640培地に交換し

、濃度既知の化合物を添加して37℃で15分間培養した。終濃度がそれぞれ50 ng/mL, 5 mMとなるようLPS (Lipopolysaccharide, SIGMA, L2880)、ATP (Adenosine triphosphate, SIGMA, A2383) を添加し、37℃で2時間培養した。上清を回収し、ELISA法によりIL-1 β の濃度を測定した(DuoSet ELISA human IL-1 β , R&D Systems, DY201)。被験化合物の濃度の対数値に対して、IL-1 β 濃度をプロットし、シグモイドEmaxモデル非線形回帰分析によりIC₅₀値を算出した。

[0149] 結果を表1に示す。実施例化合物は、NLRP3インフラマソームの活性化を抑制し、IL-1 β 産生を抑制することが確認された。

[0150]

[表1-1]

表 1

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	10	25	4.6	52(2)	27	75	54
2(1)	3.4	26	15	53	15	76	23
2(2)	14	27	4.1	54	21	77	33
3(1)	2.2	28	14	55	36	78	54
3(2)	7.0	29	18	56(1)	7.0	79	4800
4(1)	2.5	30	22	56(2)	36	80	5200
4(2)	15	31	44	57(1)	19	81	33
5	4.7	32	76	57(2)	94	82	28
6	9000	33	100	58	88	83	4.8
7	8500	34	3.9	59	40	84	18
8	210	35	16	60	1600	85	58
9	1300	36	32	61	96	86	11
10	24	37	18	62(1)	6.1	87	6.5
11	16	38	54	62(2)	27	88	1.8
12	58	39	19	63	9.4	89	31
13	15	40	50	64	6.3	90	12
14	7.6	41	40	65	48	91	560
15	2.8	42	37	66(1)	990	92	47
16(1)	1.9	43	8.7	66(2)	180	93	200
16(2)	20	44	6.8	67	13	94	5.1
17	20	45	14	68	11	95	61
18	34	46	11	69	6.5	96	45
19	81	47	16	70	2.1	97	3.4
20	22	48	36	71	150	98	95
21	81	49	22	72(1)	27	99	16
22	69	50	8.2	72(2)	14		
23	17	51	13	73	7.6		
24	74	52(1)	4.1	74	1400		

[0151]

[表1-2]

表1 (つづき)

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
100	4.9	108(2)	3.0	118	4.8	128	3.3
101(1)	2.0	109	1.5	119	6.0	129	86
101(2)	8.6	110	1.4	120	1.0	130	22
102	5.1	111	2.9	121	8.5	131(1)	3.0
103	4.4	112	1.3	122	8.4	131(2)	79
104	3.5	113	1.2	123	47	132	95
105	8.9	114	15	124	0.62	133	1.3
106	4.8	115	11	125	1.5	134	4.6
107	3.6	116	4.4	126	7.1	135	2.9
108(1)	27	117	130	127	5.6	136	2.2

[0152] 試験例2 TNF- α 産生抑制試験

THP-1細胞に50 ng/mLのPMA (phorbol myristate acetate, SIGMA, P1585) を添加して2日間37°Cで培養した。培養液を血清不含RPMI-1640培地に交換し、濃度既知の化合物を添加して37°Cで15分間培養した。終濃度がそれぞれ50 ng/mLとなるようLPS (Lipopolysaccharide, SIGMA, L2880) を添加し、37°Cで2時間培養した。上清を回収し、ELISA法によりTNF- α の濃度を測定した(DuoSet ELISA human TNF- α , R&D Systems, DY210)。被験化合物の濃度の対数値に対して、TNF- α 濃度をプロットし、シグモイドEmaxモデル非線形回帰分析によりIC₅₀値を算出した。

[0153] 式(I)の化合物である実施例1、2(1)、3(1)、4(1)、5、70、73、83、88、99、111、124及び125は、本試験において10 μ M以上のIC₅₀値を示すことが確認された。

[0154] 試験例3 ラット中枢神経IL-1 β 産生試験

10～14週齢の雄性Wistarラットにイソフルラン麻酔下で12.5 μ g/5 μ LのLPS (SIGMA, L2880) を大槽内に投与し、その2時間後に被験化合物を経口投与した。さらに1時間後に50 μ g/5 μ LのBzATP (2' (3')-O-(4-Benzoylbenzoyl) adenosine 5'-triphosphate triethylammonium salt, SIGMA, B6396) を大槽

内に投与し、30分後に脳脊髄液を回収した。脳脊髄液は抗IL-1 β 抗体 (Millipore, AB1832P)を用いたウェスタンブロット法にてIL-1 β p17を定量し、溶媒投与群に対する抑制率を算出した。

[0155] 式 (I) の化合物である実施例1、2(1)、3(1)及び124について、溶媒投与群に対するIL-1 β p17の抑制率を、以下の表に示す。なお、表中、Doseは各被験化合物の投与量を、Ex1、Ex2(1)、Ex3(1)及びEx124は実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124を、未測定の場合をNTと示す。これらの化合物は、IL-1 β 産生抑制作用を示すことが確認された。

[0156] [表2]

Dose	Ex1	Ex2 (1)	Ex3 (1)	Ex124
0.1 mg/kg	NT	NT	NT	55%
0.3 mg/kg	-12%	81%	75%	49%
1 mg/kg	74%	75%	82%	96%
3 mg/kg	84%	88%	72%	NT

[0157] 試験例4 マウス α -シヌクレイン線維誘発神経炎症モデルにおける運動機能評価

雄性C57BL/6Jマウスに、8 μ gのマウス α -シヌクレイン線維化タンパク質 (StressMarq Biosciences Inc., SPR-324) を左側の線条体に投与した。14～15週間後に、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した被験化合物を一日1回経口投与した。陰性対照群には、0.5%メチルセルロース溶液を投与した。投与開始から4週間後にハンギングワイヤー試験にて運動機能を評価した。水平に張った針金にマウスを捕まらせ、落下したら再び捕まらせる操作を3分間続け、落下した回数を記録した。本試験において、特定の式 (I) の化合物又はその塩は、運動障害に対する改善効果を示すことが確認された。

[0158] 試験例5 マウスex vivo IL-1 β 産生試験

雄性C57BL/6Jマウスに0.5%メチルセルロースに懸濁した化合物を任意の用量で単回又は複数回の経口投与を行い、任意の時間後の血液を採取する。血

液にLPSを終濃度 50 ng/mLとなるように加え、37℃で3時間培養する。その後、ATPを終濃度 5 mMとなるように加え、37℃で30分間培養する。遠心分離によって血球を除いた後、ELISA法によりIL-1 β の濃度を測定する(DuoSet ELISA mouse IL-1 β , R&D Systems, DY401)。

[0159] 試験例 6 in vitro光毒性試験

In vitro光毒性試験の評価は、ICH S10: 医薬品の光安全性評価ガイドライン(薬食審査発0521第1号)に準じ、OECDガイドライン(OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 432: In vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, 2019)に記載の方法に準じて行った。本試験において、実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は光毒性作用がないことが確認された。

[0160] 試験例 7 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、human Ether-a-go-go Related Gene(以下、hERGと示す)チャネル阻害作用の評価を行った。hERGチャネル阻害作用の評価は、Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 12, 1, 78-95 (2009)に記載の方法を改変した方法を用いた。本試験において、実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は10 μ M以上のIC₅₀値を示した。

[0161] 以上の結果から、式(I)の化合物又はその塩は、安全性の高い医薬品として、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患等の予防及び／又は治療等に使用されることが期待される。

[0162] 表1に示される式(I)の化合物又はその塩は、試験例1によりIL-1 β の産生を抑制することが示され、また実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は、試験例3により中枢神経系においてもIL-1 β の産生抑制作用を有することが示された。さらに、特定の式(I)の化合物又はその塩は、試験例4に記載された α -シヌクレイン線維により誘発される α -シヌクレイノパチーのマウスモデルにおいて運動機能を改善することが示された。以上の結果から、式(I)の化合物又はその塩は、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患、特に、パーキンソン病、多系統萎縮症及びレビー小体型認知症を含む α -シヌ

クレイノパチーの予防及び／又は治療に使用できることが強く期待される。

[0163] また、試験例6、7の結果から、実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は光毒性作用を示さずhERGチャネル阻害作用も弱いことが示された。以上の結果から、実施例1、実施例2(1)、実施例3(1)及び実施例124の化合物は安全性の高い医薬品となることが強く期待される。

[0164] 式(I)の化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

[0165] 投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0166] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤、散剤、顆粒剤又は丸剤は必要によりワックス、糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0167] 経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0168] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳

化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0169] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0170] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0171] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

[0172] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01~100重量%、ある態様としては0.01~50重量%の有

効成分である1種またはそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

- [0173] 式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔において投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

- [0174] 以下、実施例に基づき、式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。
- [0175] なお、以下の条件にて測定して得られたDSC曲線のオンセット温度を下記表中に記載した。DSC測定は、DSC Q2000 (TA Instruments製)を用い、測定温度範囲：25～300℃、昇温速度：10℃/min、窒素流量：50 mL/minの条件で、アルミニウム製サンプルパンを用い、サンプルパンには蓋をしない状態で測定を行った。DSC曲線のオンセット温度は測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。
- [0176] 粉末X線回折は、Empyrean (PANalytical製)を用い、管球：Cu、管電流：40 mA、管電圧：45 kV、ステップ幅：0.013°、波長：1.5418 Å、測定回折角範囲(2θ)：2.5～40°の条件またはSmartLab (Rigaku製)を用い、管球：Cu、管電流：200 mA、管電圧：45 kV、ステップ幅：0.005°、波長：1.5418 Å、測定回折角範囲(2θ)：2.5～40°の条件で測定した。なお、粉末X線回折パターンはデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、粉末X線回折における回折角(2θ(°))の誤差範囲は、通常±0.2°であるが、回折角及び回折強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

[0177] また、実施例、製造例及び後記表中において、以下の略号を用いることがある。

PEx:製造例番号、Ex:実施例番号、PSyn:同様の方法で製造した製造例番号、Syn:同様の方法で製造した実施例番号、Str:化学構造式、DAT:物理化学的データ、EI+:質量分析におけるm/z値（電子イオン化法EI、断りのない場合[M]⁺）、ESI+:質量分析におけるm/z値（イオン化法ESI、断りのない場合[M+H]⁺）、FAB:質量分析におけるm/z値（イオン化法FAB、断りのない場合[M+H]⁺）、CI:質量分析におけるm/z値（イオン化法CI、断りのない場合[M+H]⁺）、¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃):CDCl₃中の¹H-NMR におけるシグナルのδ値(ppm)、¹H-NMR（500 MHz, CDCl₃):CDCl₃中の¹H-NMR におけるシグナルのδ値(ppm)、¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆):DMSO-d₆中の¹H-NMR におけるシグナルのδ値(ppm)、¹H-NMR（500 MHz, DMSO-d₆):DMSO-d₆中の¹H-NMR におけるシグナルのδ値(ppm)、J:カップリング定数、s:一重線、d:二重線、t:三重線、q:四重線、dd:二重二重線、br:幅広線（例:br s）、m:多重線、DSC¹:DSC測定にて吸熱ピーク（分解点）を認める温度（オンセット温度）、DSC²:DSC測定にて吸熱ピーク（非晶質の分解点）を認める温度（オンセット温度）、2θ:粉末X線回折におけるピークの回折角をそれぞれ示す。

[0178] 後記表中のPSyn及びSynの欄において－（ハイフン）を記載したものは、製造例又は実施例の項目において製造方法を文章として記載したものを示す。

[0179] また、便宜上、濃度mol/LをMとして表す。例えば、1M水酸化ナトリウム水溶液は1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液であることを意味する。

[0180] 製造例 1

1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン（10.92 g）、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩（16.3 g）、DIPEA（28 mL）、シクロペンタノール（55 mL）の混合物を160℃にて2日間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水/飽和塩化ナトリウム水溶液（1/1）、クロロホルム/メタノール（9/1）を加え、有機層を分離した。水層をクロロホルム/メタノール（9/1）にて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した

後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (8.24 g) を固体として得た。

[0181] 製造例 2

1, 4-ジクロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン (1 g)、シクロペンタノール (5 mL) の混合物に、(1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (1.48 g)、DIPEA (1.7 mL) を室温にて加え、160 °Cにて44時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム、水を加え、室温にて10分間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液を濃縮した。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)にて精製し、(1R, 2R)-2-[(1-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール、(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物 (386 mg) を固体として得た。

[0182] 製造例 3

6-ベンジル-1, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン (1.145 g)、(1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (890 mg)、DIPEA (2.7 mL)、NMP (15 mL) の混合物を160°Cにて24時間攪拌した。反応混合物に(1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (420 mg)、DIPEA (1.3 mL) を加え、160°Cにて20時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、酢酸エチル、水を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて水/飽和塩化ナトリウム水溶液 (1/1)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、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)にて精製し、低極性側の画分より (1R, 2R)-2-[(6-ベンジル-1-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (36.1 mg) を固体として、高極性側の画分より

(1R, 2R)-2-[(6-ベンジル-4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (504.8 mg) を油状物として得た。

[0183] 製造例 4

1, 4-ジクロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン (1 g)、シクロペンタノール (5 mL) の混合物に(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (1.48 g)、DIPEA (1.68 mL) を室温にて加え、160 °Cにて12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、DIPEA (1 mL) を加え、160 °Cにて12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール (9/1)、水/飽和塩化ナトリウム水溶液 (1/1) を加え、室温にて10分間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮した後、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)にて精製し、(1S, 2R)-2-[(1-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1S, 2R)-2-[(4-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物 (774 mg) を固体として得た。

[0184] 製造例 5

1, 4-ジクロロ-5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ[4, 5-d]ピリダジン (502.7 mg)、シクロペンタノール (3 mL) の混合物に (1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (394 mg)、DIPEA (0.393 mL)を室温にて加え、アルゴン雰囲気下、160 °Cにて2日間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール (9/1)、飽和塩化ナトリウム水溶液/水 (1/1) を加え、室温にて10分間攪拌した。有機層を分離し、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ[4, 5-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (57.4 mg) を油状物として得た。

[0185] 製造例 4 2

2,3-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン (1 g)、メタノール (20 mL) の混合物に塩酸 (12 M, 0.6 mL)、酸化白金 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。反応混合物にメタノール (20 mL)、DMF (20 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、1時間撹拌した。反応混合物をセライト (登録商標) 濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣にトルエンを加え、減圧下、濃縮した。得られた固体に酢酸エチルを加えトリチュレーションした。固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン塩酸塩 (1.19 g) を固体として得た。

[0186] 製造例 4 3

2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン塩酸塩 (800 mg)、ジクロロメタン (16 mL) の混合物にDIPEA (0.250 mL)、ベンズアルデヒド (0.500 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.1 g) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム/メタノール (5/1) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、6-ベンジル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン (515 mg) を固体として得た。

[0187] 製造例 4 4

6-ベンジル-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン (100 mg)、塩化ホスホリル (2 mL) の混合物を120℃にて2時間撹拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した後、トルエンを加え、減圧下、濃縮した。得られた残渣にクロロホルム (3 mL) を加え、氷冷下にてDIPEA (1 mL) を加えた。反応混合物に水を加えた後、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。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)にて精製し、6-ベンジル-1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン (87

mg) を油状物として得た。

[0188] 製造例 4 5

窒素雰囲気下、1,4-ジクロロフタラジン (720 mg)、4-ヒドロキシ-1 λ^6 -チアン-1,1-ジオン (540 mg)、THF (14 mL) の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム (55%、流動パラフィン分散体、190 mg) を加え、同温にて30分間攪拌した後、室温に昇温し3日間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、固体を濾取し、水、酢酸エチルで洗浄し、4-[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]-1 λ^6 -チアン-1,1-ジオン (681 mg) を固体として得た。

[0189] 製造例 4 7

(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (100 mg)、1,4-ジオキサン (3.2 mL) の混合物に、2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (350 mg)、RuPhos Pd G3 (45 mg)、炭酸カリウム (147 mg)、水 (0.64 mL) を加え、マイクロ波照射下、100℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム、水を加え、有機層を分離した。溶液を濃縮した後、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)にて精製し、(1R, 2R)-2-({4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール (106 mg) を固体として得た。

[0190] 製造例 4 8

アルゴン雰囲気下、(1R, 2R)-2-[(6-ベンジル-1-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (34 mg)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (38 mg)、RuPhos Pd G3 (3 mg)、炭酸カリウム (38 mg)、1,4-ジオキサン (1 mL)、水 (0.100 mL) の混合物を、マイクロ波照射下、130℃にて60分間攪拌した。反応混合物に水、クロロホルムを加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧下、溶液を濃縮した。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)にて精製し、2-(6-ベンジル-4-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (15.6 mg) を固体として得た。

[0191] 製造例 6 3

[4-({4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル}オキシ)ブチル]カルバミン酸tert-ブチル (1.38 g)、ジクロロメタン (14 mL)、トリエチルアミン (1.21 mL) の混合物に、無水酢酸 (0.330 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (71 mg) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。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)にて精製した後、得られた固体をヘキサン/酢酸エチル (4/1) で洗浄し、酢酸2-(4-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブトキシ}フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル (1.24 g) を固体として得た。

[0192] 製造例 6 4

酢酸2-(4-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブトキシ}フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル (1.24 g)、ジクロロメタン (13 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1.83 mL) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物に1M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/アンモニア水)にて精製した。得られた残渣とクロロホルム、メタノールを混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチル (4/1) で洗浄することで、2-[4-(4-アミノブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール (607 mg) を固体として得た。

[0193] 製造例 6 5

2-[4-(4-アミノブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール (403 mg)、塩化アセチル (0.075 mL)、DIPEA (0.495 mL)、ジクロロメタン (4 mL) の混合物を室温にて1時間攪拌した。反応混合物に塩化アセチル (0.075 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物にDIPEA (0.495 mL)、塩化アセチル (0.075 mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に塩化アセチル (0.075 mL) を加え、室温にて4日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、酢酸2-[4-(4-アセトアミドブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル (401 mg) を固体として得た。

[0194] 製造例 6 7

アルゴン雰囲気下、1-クロロ-4-ヨード-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン (500 mg)、(2R)-ブタ-3-イン-2-オール (0.150 mL)、THF (8 mL) の混合物に、氷冷下にてPdCl₂(PPh₃)₂ (126 mg)、ヨウ化銅 (I) (17 mg)、ジイソプロピルアミン (0.755 mL) を加えた後、室温に昇温し5時間攪拌した。反応混合物に水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。水層をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、(2R)-4-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)ブタ-3-イン-2-オール (267 mg) を油状物として得た。

[0195] 製造例 6 9

(2R)-4-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)ブタ-3-イン-2-オール (267 mg)、エタノール (6 mL) の混合物に、酸化白金 (67 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物にセライト (登録商標) を加えて攪拌した後、混合物をセライト (登録商標)

) 濾過し、減圧下、濾液を濃縮することで、(2R)-4-(4-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)ブタン-2-オール (260 mg) を油状物として得た。

[0196] 製造例 7 0

アルゴン雰囲気下、1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン (1.50 g)、ヨウ化ナトリウム (3.1 g)、57%ヨウ化水素酸 (9 mL) の混合物を、マイクロ波照射下、100℃にて30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、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)にて精製し、1-クロロ-4-ヨード-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン (1.9 g) を固体として得た。

[0197] 製造例 7 2

アルゴン雰囲気下、1,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン (100 mg)、(3-アミノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メタノール塩酸塩 (95 mg)、酢酸パラジウム (22 mg)、(+/-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (90 mg)、炭酸セシウム (385 mg)、1,4-ジオキサン (2 mL) の混合物を、100℃にて24時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、{3-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル}メタノール (46.2 mg) を固体として得た。

[0198] 製造例 7 3

tert-ブチル[(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ]ジ(メチル)シラン (1.42 g)、トルエン (20 mL) の混合物に、氷冷下にて3,6-ジクロロ-1,2,4,5-テトラジン (1 g) を加え、室温にて0.5時間、120℃にて16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、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)にて精製し、1,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン (1.08 g) を固体として得た。

[0199] 製造例 7 4

アルゴン雰囲気下、tert-ブチルジ(メチル)[(2,3,6,7-テトラヒドロオキセピン-4-イル)オキシ]シランとtert-ブチルジ(メチル)[(2,5,6,7-テトラヒドロオキセピン-4-イル)オキシ]シランの混合物 (11.67 g) に、トルエン (121 mL)、3,6-ジクロロ-1,2,4,5-テトラジン (6.61 g) を加え、120℃にて24時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、メタノール、クロロホルムを用いて濾過した。減圧下、溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、1,4-ジクロロ-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン (502.7 mg) を固体として得た。

[0200] 製造例 7 6

2-アミノ-5-シクロプロピルフェノール (3.50 g)、エタノール (50 mL) の混合物に-15℃にて塩酸 (12 M, 15.8 mL) を加え、同温にて10時間攪拌した。反応混合物に-15℃にて亜硝酸アミル (9.6 mL) を加え、同温にて30時間攪拌した後、-15℃にてヨウ化カリウム (50.6 g) と水(50 mL)の混合物を滴下し、室温に昇温し20時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、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)にて精製し、5-シクロプロピル-2-ヨードフェノール (5 g) を油状物として得た。

[0201] 製造例 7 7

1-ブロモ-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン (920 mg)、1,4-ジオキサン (9.2 mL) の混合物に4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (1.24 g)、PdCl₂(dppf) (238 mg)、酢

酸カリウム (957 mg) を加え、100 °C にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、PdCl₂(dppf) (238 mg) を加え、100°C にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (620 mg) を加え、100°C にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ヘキサンを加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) 濾過し、減圧下、濾液を濃縮することで、2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.98 g) を油状物として得た。

[0202] 製造例 8 1

4-ブromo-3-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.86 g)、ジクロロメタン (30 mL) の混合物にDIPEA (2.93 mL)、クロロメチルメチルエーテル (1.19 mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機層を分離した後、減圧下、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)にて精製し、4-ブromo-3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (1.35 g) を油状物として得た。

[0203] 製造例 8 3

4-ブromo-3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (1.35 g)、ジクロロメタン (20 mL) の混合物に、氷冷下にてジエチルアミノサルファートリフルオリド (2.2 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した後、室温に昇温し3時間攪拌した。反応混合物を氷水、炭酸水素ナトリウム、クロロホルムの混合物に加え、攪拌した。有機層を分離し、減圧下、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)にて精製し、1-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン (1.3 g) を油状物として得た。

[0204] 製造例 8 4

炭酸カリウム (1.65 g)、DMF (7.4 mL) の混合物に、95°C にて4-ブromo-3-(メトキシメトキシ)フェノール (1.86 g)、クロロジ(フルオロ)酢酸ナトリウム (2.43 g)、DMF (11 mL) の混合物を1時間かけて滴下し、同温にて15分

間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、炭酸カリウム (1.65 g)、クロロジ(フルオロ)酢酸ナトリウム (2.43 g) を加え、95℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル、水を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮し、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)にて精製することで、1-ブromo-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)ベンゼン (920 mg) を油状物として得た。

[0205] 製造例 8 5

アルゴン雰囲気下、1-クロロ-4-ヨード-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン (500 mg)、(1R,2R)-2-アミノ-1-メチルシクロヘキサン-1-オール (270 mg)、ヨウ化銅 (I) (30 mg)、リン酸カリウム (725 mg)、エチレングリコール (0.100 mL)、1-プロパノール (5 mL) の混合物を90℃にて24時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、クロロホルム、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]-1-メチルシクロヘキサン-1-オール (292 mg) を固体として得た。

[0206] 製造例 8 6

アルゴン雰囲気下、1-ベンジル-5-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチル (3.37 g)、シアン化亜鉛 (1.5 g)、Pd(PPh₃)₄ (1.2 g)、DMF (42 mL) の混合物を100℃にて1.5時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出した後、有機層を合わせて水/飽和塩化ナトリウム水溶液 (1/1)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、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)にて精製し、1-ベンジル-5-シアノ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチル (2.04 g)を油状物として得た。

[0207] 製造例 8 7

アルゴン雰囲気下、5-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸エチル (7.4 g)、シアン化亜鉛 (4.3 g)、Pd(PPh₃)₄ (2.8 g)、DMF (74 mL) の混合物を100℃にて2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、セライト(登録商標)濾過した。2層を分離した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を水/飽和塩化ナトリウム水溶液(1/1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、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)にて精製し、5-シアノ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸エチル (4 g)を油状物として得た。

[0208] 製造例 8 8

1-ベンジル-5-シアノ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-カルボン酸エチル (930 mg)、アンモニア(7Mメタノール溶液、8 mL)の混合物を氷冷下にて6時間攪拌した。反応混合物を冷蔵庫にて18時間静置した後、室温に昇温し、10分間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、3-アミノ-5-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン (828 mg)を固体として得た。

[0209] 製造例 8 9

氷冷下、5-シアノ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸エチル (4 g)にアンモニア(7Mメタノール溶液、44 mL)を加え、0℃にて3日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、3-アミノ-6,7-ジヒドロピラノ[3,4-c]ピロール-1(4H)-オン (3.261 g)を固体として得た。

[0210] 製造例 9 0

3-アミノ-5-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オン (825 mg)、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (530

mg)、DIPEA (0.7 mL)、アセトニトリル (20 mL) の混合物を70℃にて19時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下、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(クロロホルム/メタノール)にて精製し、5-ベンジル-3-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-1-オン (1.12 g) を固体として得た。

[0211] 製造例 9 1

3-アミノ-6, 7-ジヒドロピラノ[3, 4-c]ピロール-1(4H)-オン (3.26 g)、(1R, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (3.4 g)、DIPEA (5.5 mL)、アセトニトリル (70 mL) の混合物を70℃にて18時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下、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(クロロホルム/メタノール)にて精製し、3-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6, 7-ジヒドロピラノ[3, 4-c]ピロール-1(4H)-オン (5.63 g) を固体として得た。

[0212] 製造例 9 2

5-ベンジル-3-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-1-オン (560 mg)、エタノール (10 mL) の混合物に、ヒドラジン-水和物 (0.16 mL) を加え、室温にて3日間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、6-ベンジル-4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-オール (201 mg) を固体として得た。

[0213] 製造例 9 3

アルゴン雰囲気下、6-ベンジル-4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-オール (90 mg)、THF (3 mL) の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム (55%、流動パラフィン分散体、12 mg) を加え、同温にて20分間攪拌した。反応混合物に1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメタンスルホニル)メタンスル

ホンアミド (108 mg) を加え、氷冷下にて1時間攪拌した。反応混合物に水、クロロホルムを加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。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、その後クロロホルム/酢酸エチル)にて精製し、トリフルオロメタンスルホン酸6-ベンジル-4-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル (40 mg) を固体として得た。

[0214] 製造例 9 4

(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2 g)、ジクロロメタン (5 mL) の混合物に、水酸化ナトリウム (0.596 g)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (0.922 g) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に1, 4-ジクロロフタラジン (2.37 g) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物に水、ジクロロメタンを加え、有機層を分離した後、水層をジクロロメタンにて抽出した。合わせた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。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)にて精製し、(3R)-3-[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.960 g) を固体として得た。

[0215] 製造例 9 6

(3R)-3-[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (960 mg)、ジクロロメタン (10 mL) の混合物に、塩化水素1, 4-ジオキサン溶液 (4 M, 10 mL) を加え、室温にて16時間攪拌した。減圧下、反応混合物を濃縮した後、得られた固体にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションした。固体を濾取し、1-クロロ-4-[(3R)-ピペリジン-3-イル]オキシ}フタラジン-塩酸塩 (850 mg) を固体として得た。

[0216] 製造例 9 7

1-クロロ-4-[(3R)-ピペリジン-3-イル]オキシ}フタラジン-塩酸塩 (100

mg)、ジクロロメタン (2 mL) の混合物に、トリエチルアミン (0.26 mL) を加え、室温にて30分間攪拌し、塩化アセチル (0.04 mL) を加え同温にて2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した (混合物Aとする)。1-クロロ-4-[(3R)-ピペリジン-3-イル]オキシ}フタラジン一塩酸塩 (300 mg)、ジクロロメタン (10 mL) の混合物に、トリエチルアミン (0.70 mL) を加え、室温にて30分間攪拌し、塩化アセチル (0.10 mL) を加え同温にて2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した (混合物Bとする)。混合物Aと混合物Bを合わせて、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)にて精製し、1-{(3R)-3-[(4-クロロフタラジン-1-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}エタン-1-オン (280 mg) を得た。

[0217] 製造例 9 8

オキセパン-4-オン (5 g)、ジエチルエーテル (50 mL) の混合物に、氷冷下にてトリエチルアミン (6.3 mL) を加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジ(メチル)シリル (12.3 mL) を加え、同温にて10分間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (1.4 mL) を加え、氷冷下にて1.5時間攪拌した。反応混合物にヘキサン、水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮し、tert-ブチルジ(メチル)[(2, 3, 6, 7-テトラヒドロオキセピン-4-イル)オキシ]シランとtert-ブチルジ(メチル)[(2, 5, 6, 7-テトラヒドロオキセピン-4-イル)オキシ]シランの混合物 (11.7 g) を油状物として得た。

[0218] 製造例 9 9

3-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6, 7-ジヒドロピラノ[3, 4-c]ピロール-1(4H)-オン (500 mg)、2-プロパノール (20 mL) の混合物に

、ヒドラジーン水和物 (0.300 mL) を加え、室温にて20時間攪拌した。減圧下、反応混合物を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、(1R, 2R)-2-[(1-アミノ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (200 mg) を固体として得た。

[0219] 製造例 100

アルゴン雰囲気下、(1R, 2R)-2-[(1-アミノ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (198 mg)、塩化銅 (I) (75 mg)、塩酸 (12 M, 2.5 mL) の混合物に、氷冷下にて亜硝酸ナトリウム (80 mg) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下にてジクロロメタン (10 mL)、水、トリエチルアミン (4.2 mL) を加え攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を過し、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で洗浄した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンにて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)にて精製し、(1R, 2R)-2-[(1-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (170 mg) を固体として得た。

[0220] 製造例 101

2-(6-ベンジル-4-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (131.6 mg)、10%パラジウム担持炭素 (51%含水、84.5 mg)、メタノール (3 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、セライト (登録商標) を過した後、減圧下、濾液を濃縮し、2-(4-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (89.3 mg) を固体として得た。

[0221] 製造例 102

シクロブタノン (0.640 g)、ジクロロメタン (25 mL) の混合物に室温にて[(3R)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル (1.524 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.416 g) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、[(3R)-1-シクロブチルピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル (1.940 g) を固体として得た。

[0222] 製造例 103

[(3R)-1-シクロブチルピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル (225 mg)、ジクロロメタン (1.8 mL) の混合物に室温攪拌下、塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 1.8 mL) を加えた後、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、(3R)-1-シクロブチルピペリジン-3-アミン二塩酸塩 (250 mg) を固体として得た。

[0223] 製造例 104

(1R, 2R)-N¹-(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)シクロヘキサン-1,2-ジアミン及び(1R, 2R)-N¹-(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)シクロヘキサン-1,2-ジアミンの混合物 (393 mg) にジクロロメタン (14 mL)、トリエチルアミン (0.23 mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.34 mL) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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) にて精製し、{(1R, 2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル}カルバミン酸tert-ブチル及び{(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキシル}カルバミン酸tert-ブチルの混合物 (352 mg) を固体として得た。

[0224] 製造例 105

1,4-ジクロロ-6-(トリフェニルメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン (1.569 g)、ジクロロメタン (18 mL) の混合物に室温攪拌下、塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 6 mL) を加えた後、室温にて18.5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾取した固体をジエチルエーテルにて洗浄した後、減圧下乾燥して、1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-塩酸塩 (770 mg) を得た。

[0225] 製造例 1 0 6

1,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-塩酸塩 (765 mg)、ジクロロメタン (23 mL) の混合物に氷冷攪拌下、トリエチルアミン (1.4 mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.2 mL) を加え、室温まで自然昇温させながら17時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた固体にジエチルエーテルを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して、1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-カルボン酸tert-ブチル (788 mg) を固体として得た。濾液を減圧下濃縮して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) にて精製し、1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-カルボン酸tert-ブチル (142 mg) を固体として得た。

[0226] 製造例 1 1 4

1,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン (700 mg) と (3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.4 g) の混合物を120℃にて24時間攪拌した。室温まで放冷した後、混合物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) にて精製し、(3R)-3-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと (3R)-3-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの混合物 (481 mg) を固体として得た。

[0227] 製造例 1 1 6

1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン (384 mg)、(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール (426 mg)、DIPEA (0.77 mL)、シクロペンタノール (7.4 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、145～155℃にて18.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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）にて精製し、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (236 mg) を固体として得た。

[0228] 製造例 1 2 0

1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン (500 mg)、(1S,3R)-3-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (795 mg)、DIPEA (1.8 mL)、シクロペンタノール (5 mL) の混合物を、120～130℃にて22時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、その後酢酸エチル/メタノール）にて精製し、(1S,3R)-3-[(4-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (556 mg) を固体として得た。

[0229] 製造例 1 2 2

2,3,5,7-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン (78 mg)、オキシ塩化リン (1 mL) の混合物を、98～100℃にて2.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、氷水に注ぎ、氷水とジクロロメタンにて洗い込んだ。室温攪拌下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下してpH 約8とし、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、1,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン (92 mg) を固体として得た。

[0230] 製造例 1 2 8

(3R)-3-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと(3R)-3-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの混合物 (478 mg)、2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (680 mg)、RuPhos Pd G3 (163 mg)、炭酸カリウム (450 mg)、1,4-ジオキサン (10 mL)、水 (2 mL) の混合物を100℃にて4時間攪拌した。室温まで放冷した後、混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、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）にて精製し、(3R)-3-({1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (150 mg) と(3R)-3-({4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (200 mg) をそれぞれ固体として得た。

[0231] 製造例 1 3 4

アルゴン雰囲気下、(1S, 3R)-3-[(4-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (155 mg)、2-[4-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (361 mg)、PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (94 mg)、炭酸カリウム (159 mg)、1,4-ジオキサン (6 mL)、水 (1.4 mL) の混合物を、90～110℃にて20時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水に注いだ後、セライト（登録商標）濾過し、濾液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、その後酢酸エチル/メタノール）にて精製し、(1S, 3R)-3-({4-[4-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピ

リダジン-1-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール (128 mg) を固体として得た。

[0232] 製造例 1 4 4

製造例74と同様の反応にて、副生成物として1,4-ジクロロ-5,7,8,9-テトラヒドロオキセピノ[3,4-d]ピリダジンを固体として得た。

[0233] 製造例 1 5 2

4-{[(1R,2S)-2-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-オール (261 mg)、2,6-ルチジン (0.16 mL)、ジクロロメタン (6 mL) の混合物に、氷冷下にてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.17 mL) を加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン、水を加えて攪拌した後、二層を分離した。水層をジクロロメタンにて抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、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) にて精製し、トリフルオロメタンスルホン酸4-{[(1R,2S)-2-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル (311 mg) を固体として得た。

[0234] 製造例 1 5 4

アルゴン雰囲気下、5,5-ジメチル-4-オキソチオラン-3-カルボン酸エチル (16.169 g)、DIPEA (15.3 mL)、ジクロロメタン (80 mL) の混合物に、-30℃にて攪拌下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (14.1 mL) を滴下しながら加えた後、反応混合物を-45~-15℃にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、室温まで昇温した後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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) にて精製し、5,5-ジメチル-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]-2,5-ジヒドロチオフエン-3-カルボン酸エチル (17.559 g) を油状物として得た。

[0235] 製造例 1 5 9

(1S, 2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール塩酸塩 (608 mg)、ジクロロメタン (8 mL)、2,6-ルチジン (1.1 mL) の混合物に、氷冷下にてトリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジメチルシリル (1.2 mL) を加え、同温にて1時間攪拌し、室温にて3時間攪拌した。得られた混合物に、室温にて2,6-ルチジン (0.16 mL)、トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジメチルシリル (0.3 mL) を加え、同温にて20時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した後、二層を分離した。水層をジクロロメタンにて抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、(1R, 2S)-2-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}シクロヘキサン-1-アミン (445 mg) を油状物として得た。

[0236] 製造例 160

(3R)-3-({1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (150 mg) とメタノール (3 mL) の混合物に、室温にて塩酸 (12 M, 0.5 mL) を加え、60℃にて1時間攪拌した。室温まで放冷した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣にクロロホルム/メタノール (9/1) と塩基性シリカゲルを加え、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカ、クロロホルム/メタノール) にて精製し、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール (102 mg) を固体として得た。

[0237] 製造例 162

(1R, 2R)-2-[(1-クロロ-5,7,8,9-テトラヒドロオキセピノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-5,7,8,9-テトラヒドロオキセピノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物 (113 mg) を逆相分取HPLC (ODSカラム、0.1%ギ酸/メタ

ノール)にて精製し、(1R, 2R)-2-[(1-クロロ-5, 7, 8, 9-テトラヒドロオキセピ
ノ[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (62.4 mg)
を油状物として得た。

[0238] 製造例 1 6 3

1-クロロ-N-[(3R)-ピペリジン-3-イル]-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピ
リダジン-4-アミン二塩酸塩 (110 mg) とDMF (6 mL) の混合物に、25℃にて
炭酸カリウム (197.99 mg) とヨウ化メチル (58.10 mg) を加え、同温にて16
時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を
飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
減圧下溶液を濃縮して、1-クロロ-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-7, 8
-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-アミン (110 mg) を油状物として
得た。

[0239] 製造例 1 6 4

3-シクロプロピルフェノール (20 g) とクロロホルム (200 mL) の混合物
に、0℃にてN-ブロモスクシンイミド (23.88 g) を加え、15℃にて16時間攪
拌した。減圧下、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(石油エーテル) にて精製し、2-ブロモ-5-シクロプロピルフェノール (7.
7 g) を油状物として得た。

[0240] 製造例 1 6 5

2, 5-ジヒドロチオフェン-3, 4-ジカルボヒドラジド (127 mg)、10%硫酸 (8
mL) の混合物を、115~120℃にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷
却後、濾過した。濾取した固体を水で洗浄し、乾燥して、2, 3, 5, 7-テトラヒ
ドロチエノ[3, 4-d]ピリダジン-1, 4-ジオン (94 mg) を固体として得た。

[0241] 製造例 1 6 6

4, 6-ジヒドロ-1H, 3H-チエノ[3, 4-c]フラン-1, 3-ジオン (308 mg)、ヒドラ
ジノー水和物 (0.96 mL)、2-プロパノール (20 mL) の混合物を、100℃にて
加熱還流させながら14.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過
した。濾取した固体を2-プロパノールで洗浄後、乾燥して、2, 5-ジヒドロチ

オフエン-3,4-ジカルボヒドラジド (246 mg) を固体として得た。

[0242] 製造例 1 6 7

2-[4-(エトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロチオフエン-3-カルボニル]ヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (6.259 g)、塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 9.1 mL)、酢酸エチル (90 mL) の混合物を、60~67 °Cにて19時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾取した固体を酢酸エチルにて洗浄し、乾燥して、5,5-ジメチル-2,3,5,7-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオン (2.717 g) を固体として得た。

[0243] 製造例 1 6 8

4-(エトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロチオフエン-3-カルボン酸 (5.095 g)、カルバジン酸tert-ブチル (3.509 g)、HATU (10.095 g)、DIPEA (7.73 mL)、DMF (110 mL) の混合物を、室温にて2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。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) にて精製し、2-[4-(エトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロチオフエン-3-カルボニル]ヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (6.259 g) を油状物として得た。

[0244] 製造例 1 6 9

アルゴン雰囲気下、5,5-ジメチル-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]-2,5-ジヒドロチオフエン-3-カルボン酸エチル (15.556 g)、ギ酸ナトリウム (9.493 g)、無水酢酸 (8.8 mL)、DIPEA (16.3 mL)、塩化リチウム (5.917 g)、酢酸パラジウム (1.045 g)、DMF (230 mL) の混合物を、室温にて17時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液に10%塩酸を加えてpH 約1とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精

製した。得られた精製物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温にて攪拌し、pH 約8とした後、酢酸エチルにて洗浄した。水層に対し、室温にて攪拌下、10%塩酸を加えてpH 約1とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下濃縮して、4-(エトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-2,5-ジヒドロチオフェン-3-カルボン酸 (9.659 g) を油状物として得た。

[0245] 実施例 1

アルゴン雰囲気下、(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (4.4 g)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (4.5 g)、RuPhos Pd G3 (1.3 g)、炭酸カリウム (5.4 g)、1,4-ジオキサン (40 mL)、水 (8 mL) の混合物を100℃にて2時間攪拌した。反応混合物に[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (965 mg)、RuPhos Pd G3 (260 mg) を加え、100℃にて3時間攪拌した。反応混合物に[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (965 mg)、RuPhos Pd G3 (260 mg) を加え、100℃にて19時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、水、クロロホルムを加えて有機層を分離した。水層をクロロホルムにて抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性および中性シリカゲル、クロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた精製物に酢酸エチル (10 mL)、ヘキサン (50 mL) を加え、室温にて18時間攪拌した。固体を濾取し、2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (3.97 g) を固体として得た。

[0246] 実施例 2

(1R, 2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合

物 (386 mg) に、1,4-ジオキサン (12 mL)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (562 mg)、RuPhos Pd G3 (171 mg)、炭酸カリウム (563 mg)、水 (2.5 mL) を加え、マイクロ波照射下、100℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール (9/1)、水を加えて有機層を分離した。有機層を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (中性シリカゲル使用にてクロロホルム/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた2つの精製物にそれぞれジエチルエーテル (3 mL)、ヘキサン (12 mL) を加え、15分間攪拌した。固体を濾取し、低極性側の画分より2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (108 mg)、高極性側の画分より2-(1-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (172 mg) をそれぞれ固体として得た。

[0247] 実施例3

(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1R,2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物 (440 mg) に、1,4-ジオキサン (14 mL)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸 (690 mg)、RuPhos Pd G3 (195 mg)、炭酸カリウム (643 mg)、水 (2.9 mL) を加え、マイクロ波照射下、100℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール (9/1)、水を加えて有機層を分離した。有機層を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (中性シリカゲル使用にてヘキサン/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた2つの精製物にそれぞれジエチルエーテル (2 mL)、ヘキサン (8 mL) を加え、30分間攪拌した。固体を濾取し、低極性側の画分より2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒド

ロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール (124 mg)、高極性側の画分より2-(1-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール (242 mg) をそれぞれ固体として得た。

[0248] 実施例 4

(1S,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールと(1S,2R)-2-[(4-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オールの混合物 (380 mg) に、1,4-ジオキサン (12.2 mL)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (553 mg)、RuPhos Pd G3 (168 mg)、炭酸カリウム (555 mg)、水 (2.4 mL) を加え、マイクロ波照射下、100℃にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール (9/1)、水を加えて有機層を分離した。有機層を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (中性シリカゲル使用にてクロロホルム/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた2つの精製物にそれぞれジエチルエーテル (2 mL)、ヘキサン (6 mL) を加え、1時間撹拌した。固体を濾取し、低極性側の画分より2-(4-[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (93 mg)、高極性側の画分より2-(1-[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (103 mg) をそれぞれ固体として得た。

[0249] 実施例 5

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(4-クロロ-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (57.4 mg)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (59.8 mg)、炭酸カリウム (80 mg)、1,4-ジオキサン (2.4 mL)、水 (0.600 mL) の混合物に、RuPhos Pd G3 (17 mg) を加え、100℃にて3時間撹拌した。反応混合物

にRuPhos Pd G3 (16 mg) を加え、100℃にて1時間攪拌した後、RuPhos Pd G3 (17.7 mg)、1,4-ジオキサン (0.800 mL)、水 (0.200 mL) を加え、100℃にて6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、クロロホルム/メタノール (9/1)、飽和塩化ナトリウム水溶液、水を加え、室温にて10分間攪拌した。有機層を分離し、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (中性シリカゲル使用にてクロロホルム/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール) にて精製し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (9.1 mg) を固体として得た。

[0250] 実施例 7 0

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-[(1-クロロ-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (150 mg)、(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (120 mg)、RuPhos Pd G3 (46 mg)、炭酸カリウム (150 mg)、1,4-ジオキサン (4 mL)、水 (0.5 mL) の混合物を100℃にて5時間攪拌した。反応混合物に(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (120 mg)、RuPhos Pd G3 (22 mg) を加え、100℃にて8時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、塩基性シリカゲルを加え、減圧下、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 (塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール、その後、中性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール) にて精製し、固体を得た。得られた固体にヘキサン/酢酸エチル (10/1) を加え、固体を濾取し、5-クロロ-2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール (25.2 mg) を固体として得た。

[0251] 実施例 7 3

2-(6-ベンジル-4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (14 mg)、ホルムアルデヒド (37%水溶液、0.020 mL)、10%パラ

ジウム担持炭素（50%含水、10 mg）、メタノール（1 mL）の混合物を水素雰囲気下、室温にて24時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加え、セライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（5.6 mg）を固体として得た。

[0252] 実施例 7 9

(2R)-1-({6-ベンジル-1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)プロパン-2-オール（30 mg）、メタノール（1 mL）の混合物に10%パラジウム担持炭素（50%含水、6 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣とジクロロメタン（1 mL）の混合物に、氷冷下にてトリエチルアミン（0.020 mL）、塩化アセチル（6 mg）を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し、1-{1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-{[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}-7, 8-ジヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-6(5H)-イル}エタン-1-オン（18 mg）を固体として得た。

[0253] 実施例 8 0

(2R)-1-({6-ベンジル-1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)プロパン-2-オール（30 mg）、メタノール（1 mL）の混合物に10%パラジウム担持炭素（50%含水、6 mg）を加え、水素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）濾過し、減圧下、濾液を濃縮した。得られた残渣とジクロロメタン（1 mL）の混合物に、氷冷下にてトリエチルアミン（0.020 mL）、

塩化メタンスルホニル (8 mg) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、(2R)-1-({1-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-(メタンスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)プロパン-2-オール (15 mg) を固体として得た。

[0254] 実施例 8 1

酢酸2-[4-(4-アセトアミドブトキシ)フタラジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル (398 mg)、メタノール (8 mL) の混合物に水酸化ナトリウム水溶液 (1 M, 1.73 mL) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に塩酸 (1 M, 1.73 mL)、水を加え、クロロホルム/2-プロパノール (4/1) にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、N-[4-({4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル}オキシ)ブチル]アセトアミド (309 mg) を固体として得た。

[0255] 実施例 8 2

[(1R,2R)-2-({4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-1-イル}アミノ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル (0.440 g)、1,4-ジオキサン (10 mL) の混合物に0℃にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 4 mL) を加え、室温に昇温し、4時間攪拌した。反応混合物に5℃にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 4 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、2-(4-[(1R,2R)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}フタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール二塩酸塩 (0.375 g) を固体として得た。

[0256] 実施例 8 3

(1R,2R)-2-({4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール

(106 mg)、メタノール (1.1 mL) の混合物に塩酸 (12 M, 0.060 mL) を加え、60℃にて10時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (中性シリカゲル使用にてヘキサン/酢酸エチル、その後、塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた固体にジエチルエーテル (1 mL)、ヘキサン (3 mL) を加え、15分間攪拌した後、固体を濾取し、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)フェノール (62 mg) を固体として得た。

[0257] 実施例 88

アルゴン雰囲気下、(1R, 2R)-2-[(1-クロロ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (162 mg)、1, 4-ジオキサン (2 mL)、水 (0.500 mL) の混合物に炭酸カリウム (159 mg)、2-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (564 mg)、RuPhos Pd G3 (49.3 mg) を加え、100℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、メタノール (2 mL)、塩酸 (12 M, 0.590 mL) を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩基性シリカゲルを加えて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール、その後、中性シリカゲル使用にてクロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた残渣に酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルを加え、ソニケーションした後、固体を濾取し、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール (46.3 mg) を固体として得た。

[0258] 実施例 90

4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-1-[2-ヒドロキシ-4-(

トリフルオロメチル)フェニル]-7,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-6(5H)-カルボン酸tert-ブチル (171 mg)、ジクロロメタン (2.6 mL) の混合物に、氷冷下にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 0.84 mL) を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール二塩酸塩 (162 mg) を固体として得た。

[0259] 実施例 9 2

アルゴン雰囲気下、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (46.7 mg)、ジクロロメタン (2 mL)、THF (1 mL) の混合物に、氷冷下にて塩化アセチル (0.041 mL)、ピリジン (0.010 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を室温に昇温し、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M, 1 mL) を加え、同温にて7時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、塩酸 (1 M, 1 mL) を加えた後、室温に昇温し、クロロホルムを加え、同温にて10分間攪拌した。有機層を分離し、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 (クロロホルム/メタノール) にて精製し、1-[4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-6(5H)-イル]エタン-1-オン (17.2 mg) を固体として得た。

[0260] 実施例 9 3

アルゴン雰囲気下、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (18.5 mg)、ジクロロメタン (2 mL) の混合物に、氷冷下にて塩化メタンスルホニル (0.004 mL)、DIPEA (0.039 mL) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、室温に昇温し、5分間攪拌した。有機層を分離し、濃縮した(混合物Aとする)。アルゴン雰囲気下、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘ

キシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (22.9 mg)、ジクロロメタン (3 mL) の混合物に、氷冷下にて塩化メタンスルホニル (0.005 mL)、DIPEA (0.048 mL) を加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え、室温に昇温し、5分間攪拌した。有機層を分離し、濃縮した (混合物Bとする)。混合物Aと混合物Bを合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、2-[4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-(メタンスルホニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール (13.8 mg) を固体として得た。

[0261] 実施例 9 4

アルゴン雰囲気下、(1R,2R)-2-({4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリダジン-7-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール (210 mg)、ジクロロメタン (2.5 mL) の混合物に氷冷攪拌下、三臭化ほう素 (17%ジクロロメタン溶液、2.5 mL) を滴下して加え、0°Cにて2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びメタノールを加え、ジクロロメタン/メタノールにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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) にて精製し、得られた精製物にジクロロメタンを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、ジクロロメタンにて洗浄した後、減圧下乾燥して、2-(7-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}チエノ[2,3-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (75 mg) を固体として得た。

[0262] 実施例 9 5

[(1R,2R)-2-({4-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル}アミノ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル (73 mg)、ジクロロメタン (1 mL) の混合物に氷冷攪拌下、三臭化ほう素 (17%ジクロロメタン溶液、0.7 mL) を加え、室温まで自然昇

温させながら5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール）にて精製し、2-(1-[(1R, 2R)-2-アミノシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（44 mg）を固体として得た。

[0263] 実施例 9 6

(3R)-3-({4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（194 mg）、ジクロロメタン（4 mL）、トリフルオロ酢酸（0.66 mL）の混合物を室温にて5.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層をジクロロメタンにて洗浄した。有機層を10%塩酸で抽出し、水層を合わせて、炭酸カリウム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした。水層をジクロロメタン/メタノールにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン、ヘキサンを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して、2-(4-[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（80 mg）を固体として得た。濾液を減圧濃縮して、2-(4-[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（42 mg）を固体として得た。

[0264] 実施例 9 7

2-(4-[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（42 mg）、ジクロロメタン（1 mL）、メタノール（0.1 mL）、3-オキセタノン（19.9 μ L）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（68 mg）の混合物を室温にて5時間攪拌した。反応混合物に3-オキセタノン（39.9 μ L）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（136 mg）を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物に飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン/メタノールにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール）にて精製し、2-(4-{[(3R)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（45 mg）を固体として得た。

[0265] 実施例 9 8

1-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-カルボン酸tert-ブチル（264 mg）、ジクロロメタン（5 mL）、トリフルオロ酢酸（0.9 mL）の混合物を室温にて5時間攪拌した。反応混合物に氷冷攪拌下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタン、メタノールを加えた。ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（72 mg）を固体として得た。濾液を減圧下濃縮し、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（21 mg）を固体として得た。

[0266] 実施例 9 9

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール（70 mg）、メタノール（1.8 mL）、37%ホルムアルデヒド水溶液（20 μ L）の混合物に室温攪拌下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（75 mg）を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した。濾取した固体を乾燥した後、ヘキサン/酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。析出した固体を濾取し、

ヘキサンにて洗浄した後乾燥して、2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (35 mg) を固体として得た。

[0267] 実施例 1 1 1

アルゴン雰囲気下、(1R, 2R)-2-[(4-クロロ-5, 7-ジヒドロチエノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)アミノ]シクロヘキサン-1-オール (236 mg)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (342 mg)、PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (68 mg)、炭酸カリウム (229 mg)、1, 4-ジオキサン (8 mL)、水 (2 mL) の混合物を、107~112℃にて14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (171 mg)、PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (68 mg) を加え、110~120℃にてさらに2時間攪拌した。反応液を水と飽和塩化ナトリウム水溶液の混合液に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して、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) にて精製した。得られた精製物を少量のジクロロメタンに溶解した後、ヘキサンを加えて、析出した固体を濾取して乾燥し、2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 7-ジヒドロチエノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (39 mg) を固体として得た。

[0268] 実施例 1 1 2

1-[4-シクロプロピル-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-N-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-4-アミン (250 mg) と酢酸エチル (5 mL) の混合物に25℃にて塩化水素酢酸エチル溶液 (4 M, 4 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶液を濃縮した後、得られた残渣を逆相分取HPLC (ODSカラム、アンモニア水+炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて精製し、5-シクロプロピル-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5

H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール (29.3 mg) を固体として得た。

[0269] 実施例 1 1 4

(1S, 3R)-3-({4-[4-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル}アミノ)シクロヘキサン-1-オール (122 mg)、トリフルオロ酢酸 (0.48 mL)、ジクロロメタン (2 mL) の混合物を、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を氷冷下攪拌しながら、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を発泡が収まるまで加えた後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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) にて精製し、5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール (58 mg) を固体として得た。

[0270] 実施例 1 1 7

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (62 mg)、DIPEA (33 μ L)、ジクロロメタン (1.6 mL) の混合物に、氷冷下攪拌しながら無水酢酸 (18 μ L) を加え、その後室温にて3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾取した固体をジクロロメタンにて洗浄後、乾燥して、1-(1-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-6-イル)エタン-1-オン (58 mg) を固体として得た。

[0271] 実施例 1 2 4

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール (100 mg) と THF (4 mL) の混合物に、室温にて(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)メタノール (86 mg) と酢酸ナトリウム (55 mg) を加え、同温にて10時間攪拌した。得られた混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (125 mg) を加え、室温

にて1時間攪拌した。反応混合物に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルム/メタノール (9/1) にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、クロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた精製物にヘキサン/酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。固体を濾取し、減圧下乾燥して、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール (72 mg) を固体として得た。

[0272] 実施例 1 2 6

2-(4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (71 mg)、[(1-エトキシシクロプロピル)オキシ]トリ(メチル)シラン (72 μ L)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (17 mg)、酢酸 (16 μ L)、THF (1 mL)、メタノール (1 mL) の混合物を、49~54℃にて15.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 約7~8とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) にて精製し、2-(4-{[(3R)-1-シクロプロピルピペリジン-3-イル]アミノ}-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (15 mg) を固体として得た。

[0273] 実施例 1 2 7

2-(4-{[(1R,2S)-2-{[tert-ブチルジ(メチル)シリル]オキシ}シクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール (60 mg) とメタノール (2 mL) の混合物に、室温にて塩酸 (12 M, 0.5 mL) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M, 6 mL) を加えた後、クロロホルムとクロロホルム/メタノール (9/1) にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸

マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、クロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた精製物にヘキサン/酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。固体を濾取し、減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール (25.7 mg) を固体として得た。

[0274] 実施例 1 2 8

(3R)-3-({1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-4-イル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (29 mg) とジクロロメタン (2 mL) の混合物に、室温にてTFA (0.5 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮した後、残渣にTHF (4 mL)、酢酸ナトリウム (15 mg)、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)メタノール (25 mg) を加え、室温にて10分間攪拌した。得られた混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (36 mg) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム/メタノール (9/1) にて抽出した。水層に1M 塩酸を加えて中和した後、クロロホルム/メタノール (9/1) にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル、クロロホルム/メタノール）にて精製した。得られた精製物にヘキサン/酢酸エチルを加えてトリチュレーションした。固体を濾取し、減圧下乾燥して、2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール (14.3 mg) を固体として得た。

[0275] 実施例 1 2 9

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール

(300 mg)、アセトニトリル (5 mL)、水 (5 mL) の混合物に25℃にてオキソン (登録商標) (1.3 g) を加え、同温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶液を濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル、水を加え、凍結乾燥して、4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-1-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-7, 8-ジヒドロ-6 λ 6-チオピラノ[3, 4-d]ピリダジン-6, 6(5H)-ジオン (185 mg) を固体として得た。

[0276] 実施例 1 3 2

2-(7, 7-ジメチル-4-{[(3R)-ピペリジン-3-イル]アミノ}-5, 7-ジヒドロチエノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (50 mg)、トリフルオロメタンスルホン酸2, 2-ジフルオロエチル (19 μ L)、トリエチルアミン (49 μ L)、エタノール (1.2 mL) の混合物を、54~62℃にて17時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した後、水を加えて、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。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、その後ジクロロメタン/メタノール) にて精製した。得られた精製物をトルエンに溶解し、5%水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出した。水層をトルエンで洗浄し、10%塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/ヘキサン/メタノール、その後ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、2-(4-{[(3R)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)ピペリジン-3-イル]アミノ}-7, 7-ジメチル-5, 7-ジヒドロチエノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (6 mg) を固体として得た。

[0277] 実施例 1 3 3

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-

ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (150 mg) とジクロロメタン (1.5 mL) の混合物に室温にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 0.11 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチル (3 mL) を加えて50℃にて48時間攪拌した。室温に冷却した後、固体を濾取し、冷酢酸エチル (1 mL) にて洗浄した。減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール塩酸塩 (149 mg) を結晶として得た。

[0278] 実施例 1 3 4

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール (100 mg) とジクロロメタン (2 mL) の混合物に室温にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 0.074 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチル (2 mL) を加えて室温にて120時間攪拌した。混合物を氷冷した後、固体を濾取し、冷酢酸エチル (1 mL) にて洗浄した。減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール塩酸塩 (103 mg) を固体として得た。

[0279] 実施例 1 3 5

2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール (100 mg) とジクロロメタン (2 mL) の混合物に室温にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 0.071 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチル (2 mL) を加えて室温にて120時間攪拌した。混合物を氷冷した後、固体を濾取し、冷酢酸エチル (1 mL) にて洗浄した。減圧下乾燥して、2-(4-{[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール塩酸塩 (95 mg) を結晶として得た。

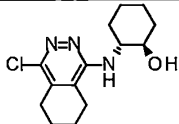
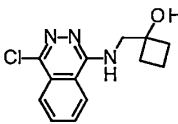
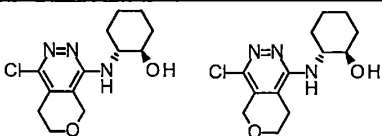
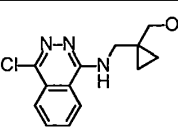
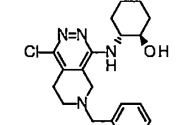
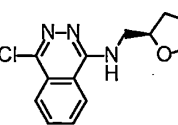
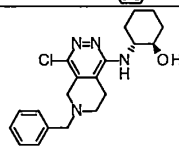
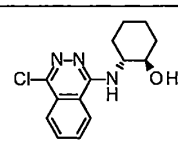
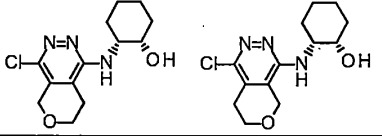
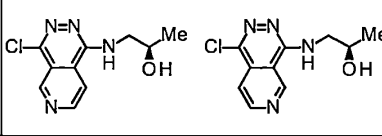
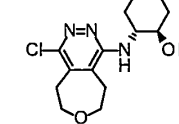
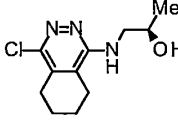
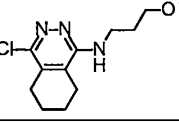
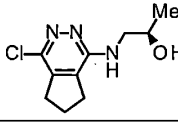
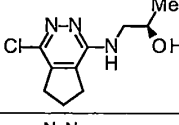
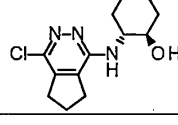
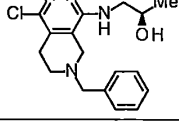
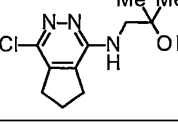
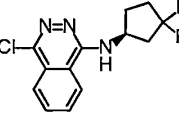
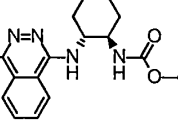
[0280] 実施例 1 3 6

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール (100 mg) とジクロロメタン (2 mL) の混合物に室温にて塩化水素1,4-ジオキサン溶液 (4 M, 0.147 mL) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチル (2 mL) を加えて室温にて120時間攪拌した。混合物を氷冷した後、固体を濾取し、冷酢酸エチル (1 mL) にて洗浄した。減圧下乾燥して、5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール二塩酸塩 (122 mg) を固体として得た。

[0281] 上記製造例若しくは実施例の方法と同様にして、後記表に示す製造例及び実施例の化合物を製造した。

[0282]

[表3-1]

PEx	Str	PEx	Str
1		10	
2		11	
3 (1)		12	
3 (2)		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	

[0283]

[表3-2]

PEx	Str	PEx	Str
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25 (1)		34	
25 (2)		35	
26		36	
27		37	
28		38	

[0284] [表3-3]

PEx	Str	PEx	Str
39		49	
40		50	
41		51	
42		52	
43		53	
44		54 (1)	
45		54 (2)	
46		55	
47		56	
48		57	

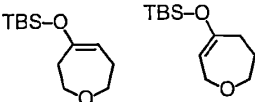
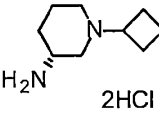
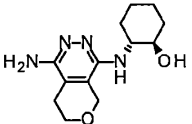
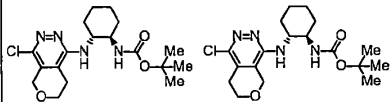
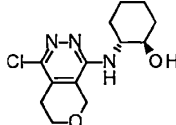
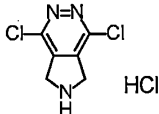
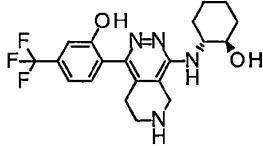
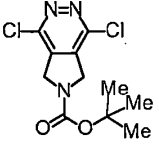
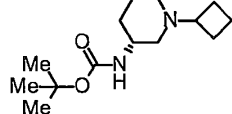
[0285] [表3-4]

PEx	Str	PEx	Str
58		68	
59		69	
60		70	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	

[0286] [表3-5]

PEx	Str	PEx	Str
78		88	
79		89	
80		90	
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	

[0287] [表3-6]

PEx	Str	PEx	Str
98		103	
99		104	
100		105	
101		106	
102			

[0288]

[表3-7]

PEx	Str	PEx	Str
107		116	
108		117	
109 (1)		118	
109 (2)		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113		123	
114		124	
115		125	

[0289]

[表3-8]

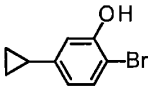
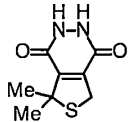
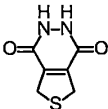
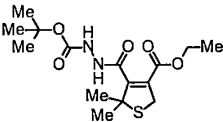
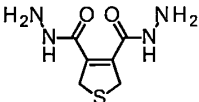
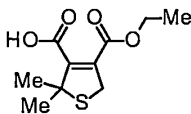
PEx	Str	PEx	Str
126		135	
127		136	
128 (1)			
128 (2)		137	
129		138	
130		139	
131		140	
132		141	
133		142	
134		143	

[0290] [表3-9]

PEx	Str	PEx	Str
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	
151		161	
152		162	
153		163	

[0291]

[表3-10]

PEx	Str	PEx	Str
164		167	
165		168	
166		169	

[0292]

[表4-1]

Ex	Str	Ex	Str
1		8	
2(1)		9	
2(2)		10	
3(1)		11	
3(2)		12	
4(1)		13	
4(2)		14	
5		15	
6		16(1)	
7		16(2)	

[0293] [表4-2]

Ex	Str	Ex	Str
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

[0294] [表4-3]

Ex	Str	Ex	Str
37		47	
38		48	
39		49	
40		50	
41		51	
42		52(1)	
43		52(2)	
44		53	
45		54	
46		55	

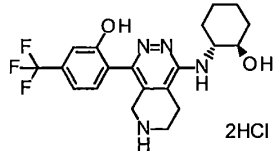
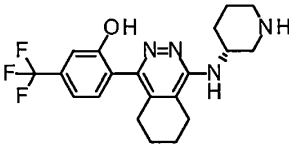
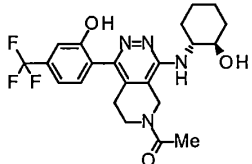
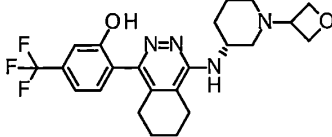
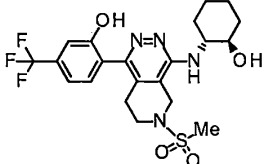
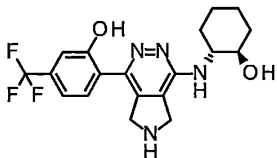
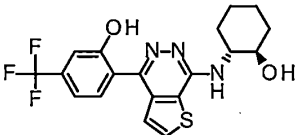
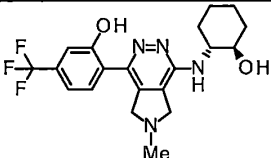
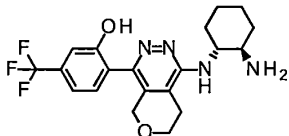
[0295] [表4-4]

Ex	Str	Ex	Str
56(1)		63	
56(2)		64	
57(1)		65	
57(2)		66(1)	
58		66(2)	
59		67	
60		68	
61		69	
62(1)		70	
62(2)		71	

[0296] [表4-5]

Ex	Str	Ex	Str
72(1)		81	
72(2)		82	
73		83	
74		84	
75		85	
76		86	
77		87	
78		88	
79		89	
80		90	

[0297] [表4-6]

Ex	Str	Ex	Str
91	 2HCl	96	
92		97	
93		98	
94		99	
95			

[0298]

[表4-7]

Ex	Str	Ex	Str
100		108 (2)	
101 (1)		109	
101 (2)		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	
108 (1)		117	

[0299] [表4-8]

Ex	Str	Ex	Str
118		128	
119		129	
120		130	
121		131 (1)	
122		131 (2)	
123		132	
124		133	
125		134	
126		135	
127		136	

[0300] [表5-1]

PEx	PSyn	DAT
1	—	ESI+; 282.2, 284.2
2	—	ESI+; 284.2, 286.1
3(1)	—	ESI+; 373.2, 375.2
3(2)	—	ESI+; 373.2, 375.2
4	—	ESI+; 284.1, 286.1
5	—	ESI+; 298.1, 300.2
6	1	FAB; 242.2
7	1	ESI+; 228.1, 230.1
8	1	ESI+; 333.2, 335.2
9	1	ESI+; 284.3, 286.3
10	1	ESI+; 264.3, 266.3
11	1	ESI+; 264.2, 266.2
12	1	ESI+; 264.3, 266.3
13	1	ESI+; 278.3, 280.3
14	1	ESI+; 239.1, 241.1
15	1	ESI+; 242.1, 244.0
16	1	ESI+; 228.1, 230.1
17	1	ESI+; 268.2, 270.2
18	1	ESI+; 242.2, 244.2
19	1	FAB; 377.1
20	1	FAB; 319.0
21	1	FAB; 268.0
22	1	ESI+; 268.1, 270.1
23	1	ESI+; 296.1, 298.2
24	1	ESI+; 284.2, 286.1
25(1)	1	ESI+; 284.1, 286.1
25(2)	1	ESI+; 284.1, 286.1
26	1	ESI+; 298.1, 300.1
27	1	ESI+; 282.2, 284.2
28	1	ESI+; 267.1, 269.1
29	1	ESI+; 270.1, 272.1
30	1	FAB; 254.0
31	1	FAB; 270.0
32	1	ESI+; 383.2, 385.2
33	1	FAB; 305.0

[0301] [表5-2]

PE _x	PS _{yn}	DAT
34	1	FAB; 277.0
35	1	ESI+; 284.1, 286.1
36	1	ESI+; 284.2, 286.2
37	1	ESI+; 321.3, 323.3
38	1	ESI+; 283.2, 285.2
39	1	ESI+; 293.0, 295.0
40	1	ESI+; 367.2, 369.2
41	1	ESI+; 369.3, 371.4
42	—	ESI+; 168.3
43	—	ESI+; 258.3
44	—	ESI+; 294.3, 296.3, 298.3
45	—	ESI+; 313.2
46	45	ESI+; 352.4
47	—	ESI+; 450.3
48	—	ESI+; 499.3
49	47	ESI+; 478.4
50	47	FAB; 503.6
51	47	ESI+; 434.3
52	47	ESI+; 470.3
53	47	ESI+; 499.2
54(1)	47	ESI+; 509.2
54(2)	47	ESI+; 509.2
55	47	ESI+; 515.2
56	47	ESI+; 445.3
57	47	ESI+; 472.3
58	47	ESI+; 436.3
59	47	ESI+; 424.4
60	47	ESI+; 523.3
61	47	ESI+; 493.5
62	47	ESI+; 495.5
63	—	ESI+; 520.4
64	—	ESI+; 378.2
65	—	ESI+; 462.3
66	67	FAB; 236.9
67	—	ESI+; 223.1, 225.1

[0302]

[表5-3]

PEx	PSyn	DAT
68	69	FAB; 241.0
69	-	ESI+; 227.1, 229.1
70	-	ESI+; 281.0
71	70	ESI+; 295.0
72	-	ESI+; 280.1, 282.1
73	-	ESI+; 205.0, 207.0
74	-	ESI+; 219.0, 221.0
75	73	ESI+; 304.1
76	-	ESI-; 259.0
77	-	ESI+; 353.2 [M+Na]+
78	77	EI; 314.2
79	77	EI; 350.1
80	77	ESI+; 283.2 [M+Na]+
81	-	ESI+; 245.0
82	81	EI; 302.0
83	-	EI; 266.0
84	-	CI; 282.9
85	-	ESI+; 296.2, 298.2
86	-	ESI+; 271.2
87	-	ESI+; 182.1
88	-	ESI+; 242.1
89	-	ESI+; 153.0
90	-	ESI+; 340.2
91	-	ESI+; 251.2
92	-	ESI+; 355.2
93	-	ESI+; 487.2
94	-	FAB; 364.1
95	94	FAB; 278.0
96	-	FAB; 264.0
97	-	FAB; 306.0
98	-	CI; 229.1
99	-	ESI+; 265.2
100	-	ESI+; 284.1, 286.0
101	-	ESI+; 409.3
102	-	ESI+; 255.2

[0303] [表5-4]

PEx	PSyn	DAT
103	—	ESI+; 155.2
104	—	ESI+; 383.3, 385.2
105	—	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.75 (4 H, s) 10.51 (2 H, br s)
106	—	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.53 (9 H, s) 4.77 - 4.82 (4 H, m)

[0304]

[表5-5]

PEx	PSyn	DAT
107	72	ESI+; 281.1
108	1	ESI+; 286.1
109(1)	1	ESI+; 300.1, 302.1
109(2)	1	ESI+; 300.1, 302.1
110	1	ESI+; 324.2
111	1	ESI+; 357.0
112	1	ESI+; 369.2, 371.2
113	1	ESI+; 298.2, 300.2
114	—	ESI+; 369.3
115	1	ESI+; 369.0
116	—	ESI+; 286.1, 288.0
117	1	ESI+; 371.2, 373.3
118	1	ESI+; 377.3, 379.3 [M+Na] ⁺
119	1	ESI+; 270.1, 272.1
120	—	ESI+; 270.1, 272.0
121	1	ESI+; 421.3, 423.3 [M+Na] ⁺
122	—	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 4.40 (4 H, s)
123	44	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.88 (6 H, s) 4.25 (2 H, s)
124	47	ESI+; 540.5
125	47	ESI+; 511.4
126	47	ESI+; 483.3
127	47	ESI+; 495.3
128(1)	—	ESI+; 537.4
128(2)	—	ESI+; 537.4
129	47	ESI+; 425.2
130	47	ESI+; 435.2
131	47	ESI+; 497.3
132	47	ESI+; 481.4
133	47	ESI+; 422.3
134	—	ESI+; 422.3
135	47	ESI+; 525.1
136	64	—
137	64	ESI+; 395.2
138	64	ESI+; 397.2
139	64	ESI+; 381.3

[0305]

[表5-6]

PEx	PSyn	DAT
140	64	ESI+; 425.2
141	72	ESI+; 297.2, 299.2
142	73	ESI+; 221.1
143	73	ESI+; 244.8
144	—	ESI+; 219.0, 221.0
145	77	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.68 – 0.74 (2 H, m) 0.95 – 0.98 (2 H, m) 1.33 (12 H, s) 1.83 – 1.87 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.18 (2 H, s) 6.66 – 6.69 (1 H, m) 6.76 (1 H, d, <i>J</i> =1.2 Hz) 7.58 (1 H, d, <i>J</i> =7.6 Hz)
146	81	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.65 – 0.68 (2 H, m) 0.94 – 0.99 (2 H, m) 1.80 – 1.88 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.23 (2 H, s) 6.52 – 6.57 (1 H, m) 6.90 (1 H, d, <i>J</i> =2.0 Hz) 7.38 (1 H, d, <i>J</i> =8.3 Hz)
147	90	ESI+; 365.3
148	90	ESI+; 251.2
149	90	ESI+; 336.2
150	92	ESI+; 380.3
151	92	ESI+; 351.2
152	—	ESI+; 512.3
153	152	ESI+; 483.3
154	—	ESI+; 357.3 [M+Na] ⁺
155	96	ESI+; 269.1
156	98	—
157	99	ESI+; 265.2
158	100	ESI+; 284.1, 286.1
159	—	ESI+; 230.2
160	—	ESI+; 393.3
161	160	ESI+; 393.5
162	—	ESI+; 298.1, 300.1
163	—	ESI+; 283.1
164	—	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.65 – 0.68 (2 H, m) 0.94 – 0.98 (2 H, m) 1.79 – 1.85 (1 H, m) 5.41 (1 H, s) 6.53 – 6.55 (1 H, m) 6.71 (1 H, d, <i>J</i> =2.0 Hz) 7.30 (1 H, d, <i>J</i> =8.4 Hz)
165	—	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.10 (4 H, s) 11.26 (1 H, br s) 11.97 (1 H, br s)
166	—	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.05 (4 H, s) 6.43 (6 H, br s)

[0306]

[表5-7]

PEx	PSyn	DAT
167	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.85 (6 H, s) 4.23 (2 H, s)
168	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.29 (3 H, t, <i>J</i> =7.1 Hz) 1.49 (9 H, s) 1.70 (6 H, s) 3.97 (2 H, s) 4.22 (2 H, q, <i>J</i> =7.1 Hz) 6.54 (1 H, br s) 7.33 (1 H, br d, <i>J</i> = 2.3 Hz)
169	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.31 (3 H, t, <i>J</i> =7.1 Hz) 1.68 (6 H, s) 4.00 (2 H, s) 4.26 (2 H, q, <i>J</i> =7.2 Hz)

[0307]

[表6-1]

Ex	Syn	DAT
1	-	ESI+; 408.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.72 (4 H, m) 1.72 - 1.82 (2 H, m) 1.88 - 1.98 (1 H, m) 2.06 - 2.16 (1 H, m) 2.29 - 2.48 (4 H, m) 3.46 - 3.54 (1 H, m) 3.85 - 3.93 (1 H, m) 4.79 (1 H, d, <i>J</i> =4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, <i>J</i> =6.9 Hz) 7.17 - 7.23 (2 H, m) 7.34 (1 H, d, <i>J</i> =7.7 Hz) 10.39 (1 H, br s)
2(1)	-	ESI+; 410.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.58 - 1.72 (2 H, m) 1.87 - 1.99 (1 H, m) 2.01 - 2.10 (1 H, m) 2.34 - 2.47 (2 H, m) 3.43 - 3.53 (1 H, m) 3.72 - 3.83 (2 H, m) 3.90 - 4.01 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, <i>J</i> =16.9 Hz) 4.53 (1 H, d, <i>J</i> =16.7 Hz) 4.71 (1 H, d, <i>J</i> =4.4 Hz) 5.61 (1 H, d, <i>J</i> =7.5 Hz) 7.17 - 7.26 (2 H, m) 7.40 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz) 10.53 (1 H, br s)
2(2)	-	ESI+; 410.2
3(1)	-	ESI+; 426.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 1.98 (1 H, m) 2.00 - 2.11 (1 H, m) 2.33 - 2.48 (2 H, m) 3.42 - 3.53 (1 H, m) 3.70 - 3.84 (2 H, m) 3.89 - 4.00 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, <i>J</i> =16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, <i>J</i> =16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, <i>J</i> =4.4 Hz) 5.57 (1 H, d, <i>J</i> =7.5 Hz) 6.83 - 6.90 (2 H, m) 7.26 - 7.32 (1 H, m) 10.50 (1 H, br s)
3(2)	-	ESI+; 426.2
4(1)	-	ESI+; 410.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 - 1.41 (2 H, m) 1.44 - 1.84 (6 H, m) 2.37 - 2.48 (2 H, m) 3.70 - 3.85 (2 H, m) 3.92 - 4.02 (1 H, m) 4.06 - 4.16 (1 H, m) 4.48 - 4.63 (2 H, m) 4.74 (1 H, br s) 5.69 (1 H, br s) 7.19 - 7.29 (2 H, m) 7.42 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz) 10.61 (1 H, br s)
4(2)	-	ESI+; 410.3
5	-	ESI+; 424.3 ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.17 - 1.52 (4 H, m) 1.72 - 1.84 (2 H, m) 2.09 - 2.24 (2 H, m) 2.84 - 2.94 (2 H, m) 3.04 - 3.14 (2 H, m) 3.44 - 3.51 (1 H, m) 3.64 (1 H, s) 3.75 - 3.97 (4 H, m) 3.97 - 4.09 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, <i>J</i> =6.6 Hz) 7.12 - 7.21 (2 H, m) 7.29 (1 H, s) 10.59 (1 H, br s)

[0308]

[表6-2]

Ex	Syn	DAT
6	1	ESI+; 298.1
7	1	FAB; 314.3
8	1	ESI+; 406.3
9	1	ESI+; 511.2
10	1	ESI+; 439.3
11	1	ESI+; 410.3
12	1	ESI+; 390.3
13	1	ESI+; 390.4
14	1	ESI+; 390.3
15	1	ESI+; 404.2
16(1)	1	FAB; 365.1
16(2)	1	FAB; 365.0
17	1	ESI+; 368.1
18	1	ESI+; 354.2
19	1	ESI+; 394.3
20	1	FAB; 367.2
21	1	ESI+; 368.2
22	1	ESI+; 353.2
23	1	FAB; 445.2
24	1	FAB; 394.2
25	1	ESI+; 374.2, 376.1
26	1	ESI+; 354.2
27	1	ESI+; 424.2
28	1	ESI+; 370.3
29	1	ESI+; 394.2
30	1	ESI+; 360.2, 362.1
31	1	ESI+; 340.2
32	1	ESI+; 410.2
33	1	ESI+; 356.2
34	1	ESI+; 422.3
35	1	ESI+; 410.2
36	1	ESI+; 356.2

[0309]

[表6-3]

Ex	Syn	DAT
37	1	ESI+; 426.2
38	1	ESI+; 372.2
39	1	ESI+; 376.2, 378.2
40	1	ESI+; 406.3
41	1	ESI+; 410.3
42	1	ESI+; 410.2
43	1	ESI+; 438.3
44	1	ESI+; 424.2
45	1	ESI+; 440.2
46	1	ESI+; 370.3
47	1	ESI+; 384.3
48	1	ESI+; 408.2
49	1	ESI+; 386.3
50	1	ESI+; 393.2
51	1	ESI+; 380.3
52(1)	1	ESI+; 382.3
52(2)	1	ESI+; 382.3
53	1	ESI+; 422.3
54	1	ESI+; 438.2
55	1	ESI+; 368.3
56(1)	1	ESI+; 396.2
56(2)	1	ESI+; 396.2
57(1)	1	ESI+; 412.2
57(2)	1	ESI+; 412.2
58	1	ESI+; 384.3
59	1	FAB; 380.4
60	1	ESI+; 395.8
61	1	ESI+; 342.2

[0310]

[表6-4]

Ex	Syn	DAT
62(1)	1	ESI+; 374.2
62(2)	1	ESI+; 374.2
63	1	ESI+; 430.9
64	1	ESI+; 402.9
65	1	FAB; 432.2
66(1)	1	ESI+; 410.2
66(2)	1	ESI+; 410.3
67	1	FAB; 404.2
68	1	ESI+; 440.3
69	1	ESI+; 372.3
70	—	ESI+; 376.2, 378.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.14 – 1.34 (4 H, m) 1.60 – 1.72 (2 H, m) 1.89 – 1.96 (1 H, m) 2.02 – 2.09 (1 H, m) 2.37 – 2.47 (2 H, m) 3.42 – 3.52 (1 H, m) 3.72 – 3.81 (2 H, m) 3.89 – 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, <i>J</i> =16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, <i>J</i> =16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, <i>J</i> =4.4 Hz) 5.56 (1 H, d, <i>J</i> =7.3 Hz) 6.91 – 6.96 (2 H, m) 7.19 (1 H, d, <i>J</i> =8.3 Hz) 10.38 (1 H, br s)
71	1	ESI+; 447.5
72(1)	1	ESI+; 419.3
72(2)	1	ESI+; 419.3
73	—	ESI+; 423.3 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.11 – 1.41 (4 H, m) 1.59 – 1.74 (2 H, m) 1.89 – 1.98 (1 H, m) 2.04 – 2.13 (1 H, m) 2.39 (3 H, s) 2.42 – 2.58 (2 H, m) 3.20 – 3.40 (4 H, m) 3.44 – 3.54 (1 H, m) 3.89 – 3.99 (1 H, m) 4.72 (1 H, d, <i>J</i> =4.7 Hz) 5.62 (1 H, d, <i>J</i> =7.3 Hz) 7.18 – 7.23 (2 H, m) 7.37 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz) 10.47 (1 H, br s)
74	73	ESI+; 435.4
75	73	ESI+; 423.2
76	73	ESI+; 439.3
77	73	ESI+; 369.3
78	73	ESI+; 437.3
79	—	ESI+; 463.4

[0311]

[表6-5]

Ex	Syn	DAT
80	—	ESI+; 499.3
81	—	ESI+; 420.3
82	—	FAB; 403.1
83	—	ESI+; 406.3 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.13 – 1.38 (4 H, m) 1.52 – 1.83 (6 H, m) 1.86 – 2.00 (1 H, m) 2.05 – 2.17 (1 H, m) 2.28 – 2.47 (4 H, m) 3.43 – 3.55 (1 H, m) 3.80 – 3.93 (1 H, m) 4.81 (1 H, d, <i>J</i> =4.6 Hz) 5.48 (1 H, d, <i>J</i> =6.7 Hz) 6.61 – 6.73 (2 H, m) 7.13 – 7.18 (1 H, m) 7.23 (1 H, t, <i>J</i> =74.2 Hz) 10.20 (1 H, br s)
84	83	ESI+; 390.3
85	83	ESI+; 426.2
86	83	ESI+; 428.3
87	83	ESI+; 392.2
88	—	ESI+; 408.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.13 – 1.35 (4 H, m) 1.59 – 1.73 (2 H, m) 1.87 – 1.98 (1 H, m) 2.01 – 2.11 (1 H, m) 2.38 – 2.47 (2 H, m) 3.41 – 3.52 (1 H, m) 3.71 – 3.82 (2 H, m) 3.89 – 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, <i>J</i> =16.7 Hz) 4.52 (1 H, d, <i>J</i> =16.6 Hz) 4.72 (1 H, d, <i>J</i> =4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, <i>J</i> =7.3 Hz) 6.66 – 6.73 (2 H, m) 7.20 – 7.25 (1 H, m) 7.24 (1 H, t, <i>J</i> =74.1 Hz) 10.36 (1 H, br s)
89	88	ESI+; 420.3
90	—	ESI+; 409.2
91	90	ESI+; 409.2
92	—	ESI+; 451.3
93	—	ESI+; 487.3
94	—	ESI+; 410.2
95	—	ESI+; 409.2
96	—	ESI+; 393.3
97	—	ESI+; 449.4
98	—	ESI+; 395.3
99	—	ESI+; 409.3

[0312]

[表6-6]

Ex	Syn	DAT
100	1	ESI+; 407.2
101(1)	1	ESI+; 412.4
101(2)	1	ESI+; 412.1
102	1	ESI+; 426.3
103	1	ESI+; 426.3
104	1	ESI+; 410.3
105	1	ESI+; 423.3
106	1	ESI+; 426.3
107	1	ESI+; 450.2
108(1)	1	ESI+; 424.3
108(2)	1	ESI+; 424.3
109	1	ESI+; 375.1, 377.0
110	1	ESI+; 371.1
111	-	ESI+; 412.1 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.27 - 1.50 (4 H, m) 1.78 - 1.84 (2 H, m) 2.15 - 2.28 (2 H, m) 3.52 (1 H, dt, <i>J</i> =4.1, 10.1 Hz) 4.06 - 4.15 (3 H, m) 4.35 (1 H, d, <i>J</i> =7.3 Hz) 4.60 (2 H, t, <i>J</i> =3.2 Hz) 7.14 (1 H, d, <i>J</i> =8.7 Hz) 7.35 (1 H, s) 7.57 (1 H, d, <i>J</i> =8.3 Hz)
112	-	ESI+; 381.3
113	112	ESI+; 391.2
114	-	ESI+; 378.1 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.48 - 1.53 (2 H, m) 1.60 - 1.68 (3 H, m) 1.85 - 1.95 (3 H, m) 2.21 - 2.24 (1 H, m) 4.07 - 4.10 (1 H, m) 4.41 - 4.49 (1 H, m) 5.01 - 5.08 (3 H, m) 5.47 - 5.48 (2 H, m) 6.62 (1 H, t, <i>J</i> =56.5 Hz) 7.05 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz) 7.15 (1 H, d, <i>J</i> =8.3 Hz) 7.22 (1 H, s)
115	114	ESI+; 378.2
116	88	ESI+; 422.5
117	-	ESI+; 437.4

[0313]

[表6-7]

Ex	Syn	DAT
118	117	ESI+; 447.0 [M+Na] ⁺
119	117	ESI+; 439.2
120	124	ESI+; 407.3
121	97	ESI+; 411.3
122	97	ESI+; 395.3
123	97	ESI+; 439.3
124	-	ESI+; 407.3 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 - 1.41 (1 H, m) 1.49 - 1.61 (1 H, m) 1.65 - 1.74 (1 H, m) 1.79 - 1.94 (3 H, m) 2.18 (3 H, s) 2.40 - 2.46 (2 H, m) 2.60 - 2.69 (1 H, m) 2.90 - 2.99 (1 H, m) 3.76 (2 H, t, <i>J</i> =5.6 Hz) 4.19 - 4.28 (1 H, m) 4.46 (2 H, s) 5.57 (1 H, d, <i>J</i> =7.6 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.08 - 7.40 (2 H, m) 10.31 (1 H, br s)
125	97	ESI+; 409.3
126	-	ESI+; 437.2
127	-	ESI+; 426.3
128	-	ESI+; 425.3
129	-	ESI+; 458.1
130	129	ESI+; 458.1
131(1)	129	ESI+; 444.2
131(2)	129	ESI+; 428.2
132	-	ESI+; 489.4

[0314]

[表6-8]

Ex	Syn	DAT
133	-	ESI+; 410.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.13 - 1.39 (3 H, m) 1.40 - 1.55 (1 H, m) 1.62 - 1.77 (2 H, m) 1.84 - 2.00 (2 H, m) 2.40 - 2.63 (2 H, m) 3.46 - 3.60 (1 H, m) 3.77 - 3.91 (3 H, m) 4.63 (1 H, d, <i>J</i>=17.7 Hz) 4.74 (1 H, d, <i>J</i>=17.7 Hz) 5.14 (1 H, br s) 7.29 - 7.37 (2 H, m) 7.50 (1 H, d, <i>J</i>=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 11.06 (1 H, br s) 14.74 (1 H, br s) 2θ (°)=6.0, 7.0, 10.1, 10.5, 13.5, 15.2, 17.4, 21.1, 22.2, 27.2 DSC¹; 184°C
134	-	ESI+; 408.3 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.14 - 1.39 (3 H, m) 1.43 - 1.59 (1 H, m) 1.61 - 1.75 (4 H, m) 1.75 - 1.85 (2 H, m) 1.85 - 2.00 (2 H, m) 2.34 - 2.48 (2 H, m) 2.48 - 2.70 (2 H, m) 3.51 - 3.62 (1 H, m) 3.77 - 3.88 (1 H, m) 5.08 (1 H, br s) 7.27 - 7.36 (2 H, m) 7.46 (1 H, d, <i>J</i>=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 10.92 (1 H, br s) 14.44 (1 H, br s) DSC²; 161°C
135	-	ESI+; 426.3 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.17 - 1.37 (3 H, m) 1.39 - 1.52 (1 H, m) 1.64 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 2.00 (2 H, m) 2.45 - 2.62 (2 H, m) 3.46 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.94 (3 H, m) 4.62 (1 H, d, <i>J</i>=17.6 Hz) 4.72 (1 H, d, <i>J</i>=17.6 Hz) 5.10 (1 H, br s) 6.94 - 6.99 (1 H, m) 6.99 (1 H, s) 7.40 (1 H, d, <i>J</i>=8.4 Hz) 7.84 (1 H, br s) 10.97 (1 H, br s) 14.70 (1 H, br s) 2θ (°)=5.7, 6.5, 7.4, 9.7, 10.3, 11.5, 12.7, 16.0, 16.9, 17.6 DSC¹; 165°C
136	-	ESI+; 407.3 ¹H NMR (500 MHz, METHANOL-<i>d</i>₄) δ ppm 1.69 - 1.81 (1 H, m) 1.87 - 2.00 (1 H, m) 2.09 - 2.18 (1 H, m) 2.18 - 2.31 (1 H, m) 2.69 - 2.77 (2 H, m) 2.83 - 3.05 (5 H, m) 3.49 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.82 (1 H, m) 3.90 - 4.00 (2 H, m) 4.43 - 4.56 (1 H, m) 4.73 (2 H, s) 6.81 (1 H, d, <i>J</i>=2.3 Hz) 6.86 (1 H, dd, <i>J</i>=8.5, 2.2 Hz) 6.94 (1 H, t, <i>J</i>=73.3 Hz) 7.38 - 7.44 (1 H, m) DSC²; 121°C

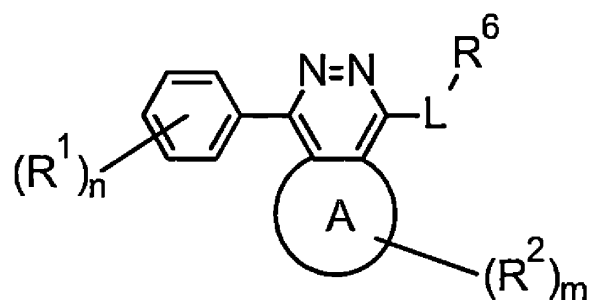
産業上の利用可能性

[0315] 式(I)の化合物又はその塩は、NLRP3インフラマソーム活性化抑制作用を有し、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療薬として使用できることが期待される。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) の化合物又はその塩。

[化1]



(I)

(式中、

環Aは C_{5-8} シクロアルケニル、5～11員の部分不飽和ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、

R^1 は同一又は互いに異なって、OH、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、

R^2 は同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、又は $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキルであり、

Lは $-NR^3-$ 、 $-O-$ 又は $-CR^4R^5-$ であり、

R^3 はH又は C_{1-6} アルキルであり、

R^4 及び R^5 は同一又は互いに異なってH又は C_{1-6} アルキルであり、

R^6 は1～4個の同一の又は互いに異なる R^7 で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なる R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)、 $-C_{1-6}$ アルキレン-(1～4個の同一の又は互いに異なる R^9 で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリル

ル)、1~4個の同一の又は互いに異なる R^{10} で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、又は1~4個の同一の又は互いに異なる R^{11} で置換されていてもよい4~7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^7 は $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、又はシアノであり、

R^8 及び R^{10} は C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、又はシアノであり、

R^9 及び R^{11} は C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4~7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-NR^{13}R^{14}$ 、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、又は $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^{12} はH、又は C_{1-6} アルキルであり、

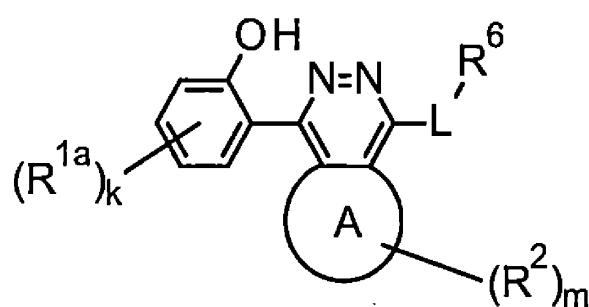
R^{13} 及び R^{14} は、同一又は互いに異なって、H、 C_{1-6} アルキル、又は $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルであり、

n は1~4の整数であり、置換基である R^1 の数を表し、

m は0~3の整数であり、置換基である R^2 の数を表し、

ただし、環Aがアリール又はヘテロアリールの場合、式(I)は式(Ia)であり、

[化2]



(Ia)

R^{1a} は同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、

C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン
 C_{1-6} アルキル、又は $-O-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、

k は0～3の整数であり、置換基である R^{1a} の数を表す。)

[請求項2] 環Aが C_{5-8} シクロアルケニル、5～8員の部分不飽和ヘテロシクリル、
 アリール又はヘテロアリールであり、

R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-アリ
 ール、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O$ -ハロゲン
 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、又は $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキルである、
 請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] 式(I)が式(Ia)である、請求項2に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 環Aが C_{5-8} シクロアルケニル、又は5～8員の部分不飽和ヘテロシクリ
 ルである、請求項3に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] 式(I)が式(Ia)であり、

R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル
 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、又は $-O$ -ハロゲン
 C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-6}$ ア
 ルキル、又は $-S(=O)_2-C_{1-6}$ アルキルであり、

Lが $-NR^3-$ 、 $-O-$ 又は $-CR^4R^5-$ であり、

R^3 がHであり、

R^4 及び R^5 がHであり、

R^6 が1個の R^7 で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-(1個の
 R^8 で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル)、 $-C_{1-6}$ アルキレン-(4～
 7員の飽和ヘテロシクリル)、1～2個の同一の又は互いに異なる R^{10} で置
 換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互
 いに異なる R^{11} で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルで
 あり、

R^7 が $-OR^{12}$ 又は $-NR^{13}R^{14}$ であり、

R^8 及び R^{10} が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、ハロゲン、又はシアノであり、

R^9 及び R^{11} が C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、オキソ、又は $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルであり、

R^{12} がHであり、

R^{13} 及び R^{14} が共にHであるか、又は、 R^{13} が $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} がHであり、

kが0～2の整数であり、置換基である R^{1a} の数を表し、

mが0～2の整数であり、置換基である R^2 の数を表す、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項6]

環Aが C_{5-8} シクロアルケニル又は5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルであり、

Lが $-NR^3-$ であり、

R^6 が1個の R^7 で置換されている C_{1-6} アルキル、1～2個の同一の又は互いに異なる R^{10} で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なる R^{11} で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、

R^{10} が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、ハロゲン、又はシアノであり、

R^{11} が C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、オキソ、又は $-C(0)-C_{1-6}$ アルキルである、請求項5に記載の化合物又はその塩。

[請求項7]

環Aが C_{5-8} シクロアルケニル又は5～8員の部分不飽和ヘテロシクリルであり、

R^{1a} が同一又は互いに異なって、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、又は $-O-$ ハロゲノ C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が C_{1-6} アルキルであり、

R^6 が1～2個の同一の又は互いに異なる R^{10} で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なる R^{11} で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、
 R^{10} が C_{1-6} アルキル又は $-OR^{12}$ であり、
 R^{11} が C_{1-6} アルキル又は $-OR^{12}$ であり、
 k が1又は2であり、置換基である R^{1a} の数を表し、
 m が0又は1であり、置換基である R^2 の数を表す、請求項6に記載の化合物又はその塩。

[請求項8]

式(I)が式(Ia)であり、
環Aが5～11員の部分不飽和ヘテロシクリルであり、
 R^{1a} が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロゲン、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、又は $-O$ -ハロゲノ C_{1-6} アルキルであり、
 R^2 が同一又は互いに異なって、 C_{1-6} アルキル、オキソ、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、又は $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルであり、
 L が $-NR^3-$ であり、
 R^3 がHであり、
 R^6 が1個の R^7 で置換されている C_{1-6} アルキル、1～2個の同一の又は互いに異なる R^{10} で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、又は1～2個の同一の又は互いに異なる R^{11} で置換されていてもよい4～7員の飽和ヘテロシクリルであり、
 R^7 が $-OR^{12}$ 又は $-NR^{13}R^{14}$ であり、
 R^{10} が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-OR^{12}$ 、ハロゲン、又はシアノであり、
 R^{11} が C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、4～7員の飽和ヘテロシクリル、 $-OR^{12}$ 、オキソ、又は $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルであり、
 R^{12} がHであり、

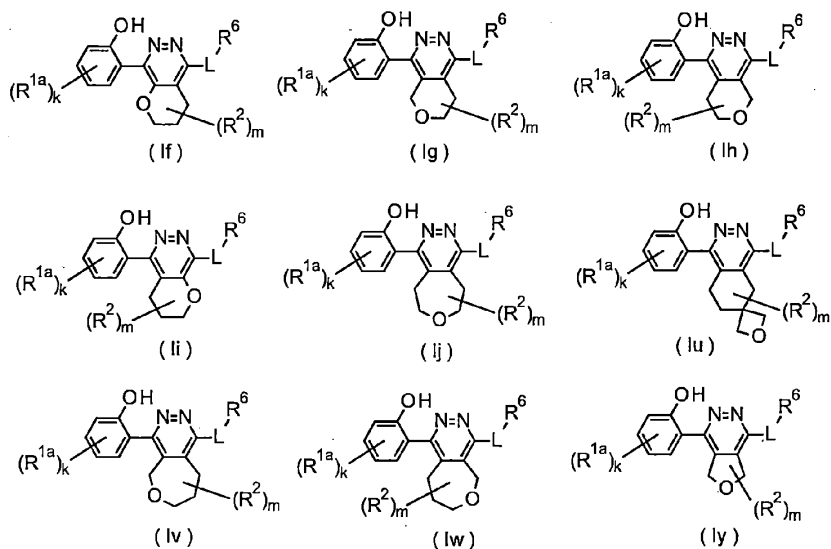
R^{13} 及び R^{14} が共にHであるか、又は、 R^{13} が $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} がHであり、

k が0～2の整数であり、置換基である R^{1a} の数を表し、

m が0～2の整数であり、置換基である R^2 の数を表す、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項9] 式(I)が式(I_f)、(I_g)、(I_h)、(I_i)、(I_j)、(I_u)、(I_v)、(I_w)、又は(I_y)であり、

[化3]



R^{11} が C_{1-6} アルキル又は $-OR^{12}$ であり、

m が0である、請求項8に記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 式(I)が式(I_h)であり、

R^{10} が C_{1-6} アルキル、 $-OR^{12}$ 、又はシアノであり、

R^{13} が $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキルであり、 R^{14} がHである、請求項9に記載の化合物又はその塩。

[請求項11] 化合物が、

2-(4-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 8, 9-テトラヒドロオキセピノ[4, 5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 7-ジヒドロチエノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、 及び

5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
からなる群から選択される化合物である、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項12]

化合物が、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5,6,8,9-テトラヒドロオキセピノ[4,5-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-クロロ-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-{[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-7,8-ジヒドロ-5H-ピラノ[3,4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール、

2-(4-{[(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]アミノ}-5, 7-ジヒドロ
チエノ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノール、及び
5-(ジフルオロメチル)-2-(4-{[(1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル
]アミノ}-5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリダジン-1-イル)フェノール
からなる群から選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物又は
はその塩。

- [請求項13] 請求項 1 に記載の化合物又はその塩、及び 1 以上の製薬学的に許容
される賦形剤を含有する医薬組成物。
- [請求項14] NLRP3インフラマソーム活性化抑制剤である、請求項 1 3 に記載の
医薬組成物。
- [請求項15] 炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用医薬組
成物である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。
- [請求項16] 炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療用医薬組
成物の製造のための、請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項17] 炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療のための
、請求項 1 に記載の化合物又はその塩の使用。
- [請求項18] 炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療に使用す
るための、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。
- [請求項19] 請求項 1 に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与すること
からなる、炎症性疾患及び／又は神経変性疾患の予防及び／又は治療
方法。