

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5518902号
(P5518902)

(45) 発行日 平成26年6月11日(2014.6.11)

(24) 登録日 平成26年4月11日(2014.4.11)

(51) Int.Cl.	F I
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14 CSP
A61K 31/501 (2006.01)	A61K 31/501
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377
A61K 31/695 (2006.01)	A61K 31/695
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10

請求項の数 21 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-550576 (P2011-550576)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成22年2月19日 (2010.2.19)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2012-518619 (P2012-518619A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成24年8月16日 (2012.8.16)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/052116		T
(87) 国際公開番号	W02010/094762		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開日	平成22年8月26日 (2010.8.26)		グレンツァーヘルストラッセ124
審査請求日	平成23年10月20日 (2011.10.20)	(74) 代理人	100078662
(31) 優先権主張番号	09153391.9		弁理士 津国 肇
(32) 優先日	平成21年2月23日 (2009.2.23)	(74) 代理人	100116919
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 齋藤 房幸
		(72) 発明者	アルベラティ, ダニエーラ
			スイス国、ツェーハー-4058 バーゼ
			ル、リンデンベルク 2アー

最終頁に続く

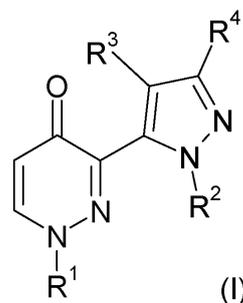
(54) 【発明の名称】 ヘテロアリール置換ピリダジノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化111】



(I)

[式中、

R¹ は、ヘテロアリール（これは、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ-低級アルキル、フルオロ-低級アルコキシ、低級アルキル-SO₂、フルオロ-低級アルキル-SO₂、ハロゲン、低級アルコキシ-低級アルキル、シアノ、NO₂、モルホリニル、NH₂-SO₂、N(H, 低級アルキル)-SO₂、N(低級アルキル)₂-SO₂、ピロリジニル-SO₂、ピペリジニル-SO₂、モルホリニル-SO₂、ヒドロキシ、COO

H、COO - 低級アルキル、低級アルキル - C(O)O、CO - 低級アルキル、CONH₂、CON(H, 低級アルキル)、CON(低級アルキル)₂、低級アルキル - CO - NH、低級アルキル - CO - N(低級アルキル)、NH₂ - CO - 低級アルキル、NH(低級アルキル) - CO - 低級アルキル、N(低級アルキル)₂ - CO - 低級アルキル、NH₂、N(H, 低級アルキル)、N(低級アルキル)₂、NH₂ - 低級アルキル、N(H, 低級アルキル) - 低級アルキル、N(低級アルキル)₂ - 低級アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル及び(N - 低級アルキル) - ピペラジニルからなる群より独立して選択される1~4個の置換基で場合により置換されていることができる)であり;

R²は、アリール又はヘテロアリール(このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルキル、低級アルキニル、低級アルキル - SO₂、COOH、CONH₂、NH₂ - SO₂、COO - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、CON(H, 低級アルキル)、CON(低級アルキル)₂、N(H, 低級アルキル) - SO₂、N(低級アルキル)₂ - SO₂、低級アルケニル、ヒドロキシ、NO₂、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、(N - 低級アルキル) - ピペラジニル、ピロリジニル、低級アルキル - C(O)O、低級アルキル - CO - NH、低級アルキル - CO - N(低級アルキル)、NH₂ - CO - 低級アルキル、NH(低級アルキル) - CO - 低級アルキル、N(低級アルキル)₂ - CO - 低級アルキル、CO - 低級アルキル、NH₂、N(H, 低級アルキル)、N(低級アルキル)₂、NH₂ - 低級アルキル、N(H, 低級アルキル) - 低級アルキル、N(低級アルキル)₂ - 低級アルキル、トリ(低級アルキル)シリル - 低級アルキニル及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される1~4個の置換基で場合により置換されていることができるか、

あるいは、式中、アリール又はヘテロアリールの隣接する位置にある2個の置換基は互いに結合して、環を形成し、そして前記2個の結合置換基は、低級アルキレン、ジオキソ - 低級アルキレン、ジオキソ - フルオロ - 低級アルキレン、NH - 低級アルキレン、N(低級アルキル) - 低級アルキレン、低級アルキレン - NH - 低級アルキレン、低級アルキレン - N(低級アルキル) - 低級アルキレン、NH - C(O) - 低級アルキレン、N(低級アルキル) - C(O) - 低級アルキレン、低級アルキレン - NH - C(O) - 低級アルキレン、低級アルキレン - N(低級アルキル) - C(O) - 低級アルキレン、C(O) - NH - 低級アルキレン又はC(O) - N(低級アルキル) - 低級アルキレンである)であり;

R³は、水素、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ又はフェニルであり;

R⁴は、水素、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ又はフェニルである]で示される化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩及びエステル

ここで、薬学的に許容しうるエステルは、式(I)の化合物のカルボキシル基が、低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アミノ - 低級アルキル、モノ - 又はジ - 低級アルキル - アミノ - 低級アルキル、モルホリノ - 低級アルキル、ピロリジノ - 低級アルキル、ピペリジノ - 低級アルキル、ピペラジノ - 低級アルキル、低級アルキル - ピペラジノ - 低級アルキル又はアラルキルによりエステルに変換されたものであるか、又は式(I)の化合物のヒドロキシ基が、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、及びp - トルエンスルホン酸から選択される無機又は有機酸によりエステルに変換されたものである。

【請求項2】

R²が、アリール又はヘテロアリール(このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルキル、低級アルキニル、低級アルキル - SO₂、COOH、CONH₂、NH₂ - SO₂、COO - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、CON(H, 低級アルキル)、CON(低級アルキル)₂、N(H, 低級アルキル) - SO₂、N(低級アルキル)₂ - SO₂、低級アルケニ

10

20

30

40

50

ル、ヒドロキシ、 NO_2 、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、(N-低級アルキル)-ピペラジニル、ピロリジニル、低級アルキル-C(O)O、低級アルキル-CO-NH、低級アルキル-CO-N(低級アルキル)、 NH_2 -CO-低級アルキル、NH(低級アルキル)-CO-低級アルキル、N(低級アルキル)₂-CO-低級アルキル、CO-低級アルキル、 NH_2 、N(H, 低級アルキル)、N(低級アルキル)₂、 NH_2 -低級アルキル、N(H, 低級アルキル)-低級アルキル、N(低級アルキル)₂-低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される1~4個の置換基で場合により置換されていることができるか、

あるいは、アリアル又はヘテロアリアルルの隣接する位置にある2個の置換基が互いに結合して、環を形成し、そして前記2個の結合置換基が、低級アルキレン、ジオキソ-低級アルキレン、ジオキソ-フルオロ-低級アルキレン、NH-低級アルキレン、N(低級アルキル)-低級アルキレン、低級アルキレン-NH-低級アルキレン、低級アルキレン-N(低級アルキル)-低級アルキレン、NH-C(O)-低級アルキレン、N(低級アルキル)-C(O)-低級アルキレン、低級アルキレン-NH-C(O)-低級アルキレン、低級アルキレン-N(低級アルキル)-C(O)-低級アルキレン、C(O)-NH-低級アルキレン又はC(O)-N(低級アルキル)-低級アルキレンである)である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、ピリジニル、イソキノリニル及びキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリアルル(このヘテロアリアルルは、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ-低級アルキル、フルオロ-低級アルコキシ、低級アルキル-SO₂、ハロゲン、シアノ、モルホリニル及びヒドロキシからなる群より独立して選択される1~3個の置換基で場合により置換されていることができる)である、請求項1~2のいずれかに記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、ピリジニル及びキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリアルル(このヘテロアリアルルは、低級アルキル、フルオロ-低級アルキル、フルオロ-低級アルコキシ、低級アルキル-SO₂、ハロゲン、モルホリニル及びヒドロキシからなる群より独立して選択される1~2個の置換基で場合により置換されていることができる)である、請求項1~3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R^1 が、ピリジン-4-イル、2-クロロ-ピリジン-4-イル、2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、5-メチル-ピリジン-3-イル、2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イル、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イル、5-クロロ-ピリジン-3-イル、5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、5-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イル、6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、キノリン-3-イル又は2-メチル-ピリジン-4-イルである、請求項1~4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R^2 が、フェニル及びナフチルからなる群より選択されるアリアルル、又はピリジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリアルル(このアリアルル又はヘテロアリアルルは、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、フルオロ-低級アルキル、COOH、 NH_2 -SO₂、COO-低級アルキル、N(低級アルキル)₂-SO₂、ピペラジニル、(N-低級アルキル)-ピペラジニル、低級アルキニル及びトリ(低級アルキル)シリル-低級アルキニルからなる群より独立して選択される1~3個の置換基で場合により置換されていることができるか、あるいはアリアルル又はヘテロアリアルルの隣接する位置にある2個の置換基が、互いに結合して、環を形成し、そして前記2個の結合置換基がジオキソ-低級アルキレンである)である、請求項1~5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R^2 が、フェニル及びナフチルからなる群より選択されるアリアルル、又はキノリニル及びイソキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリアルル(このアリアルル又はヘテロア

10

20

30

40

50

ルールは、ハロゲン及び低級アルキニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で場合により置換されていることができるか、あるいはアリアル又はヘテロアリアル
の隣接する位置にある 2 個の置換基が、互いに結合して、環を形成し、そして前記 2 個の
結合置換基がジオキソ - 低級アルキレンである) である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載
の化合物。

【請求項 8】

R² が、ナフタレン - 1 - イル、キノリン - 4 - イル、フェニル、ベンゾ [1 , 3] ジ
オキソール - 5 - イル、3 - フルオロ - フェニル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4]
ジオキシン - 6 - イル、3 - クロロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、3 - プロモ -
フェニル、3 - エチニル - フェニル又はイソキノリン - 5 - イルである、請求項 1 ~ 7 の
いずれかに記載の化合物。

10

【請求項 9】

R³ が水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R⁴ が水素である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

以下：

3 - [2 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1
- ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イ
ル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

20

3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン -
3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジ
ン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン -
3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸、

3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジ
ン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジ
ン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

30

4 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン -
3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゼンスルホンアミド、

3 - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル
] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン -
3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸メチルエステル、

1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1
H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジ
ン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

40

1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - 2 H -
ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 , 8 - ビス - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラ
ゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピ
ラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - (2 - メタンシルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - ナフタレン - 1 - イ
ル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピ

50

- ラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - { 2 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 8 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - イソキノリン - 8 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- N, N - ジメチル - 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1, 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゼンスルホンアミド、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 3 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

10

20

30

40

50

- 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 4 - { 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル、
- 4 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル、 10
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、 20
- 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、 30
- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、 40
- 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 50

- 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - (2 - イソキノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 5 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル、
 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 1 - ピリジン - 3 - イル - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 5 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ニコチノニトリル、及び
 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物、ならびにその薬

10

20

30

40

50

学的に許容しうる塩及びエステル、

ここで、薬学的に許容しうるエステルは、上記化合物のカルボキシル基が、低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アミノ - 低級アルキル、モノ - 又はジ - 低級アルキル - アミノ - 低級アルキル、モルホリノ - 低級アルキル、ピロリジノ - 低級アルキル、ピペリジノ - 低級アルキル、ピペラジノ - 低級アルキル、低級アルキル - ピペラジノ - 低級アルキル及びアラルキルによりエステルに変換されたものであるか、又は上記化合物のヒドロキシ基が、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、及び p - トルエンスルホン酸から選択される無機又は有機酸によりエステルに変換されたものである。

【請求項 12】

以下：

1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - (2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - (2 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、及び

3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩及びエステル、

ここで、薬学的に許容しうるエステルは、上記化合物のヒドロキシ基が、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、及び p - トルエンスルホン酸から選択される無機又は有機酸によりエステルに変換されたも

10

20

30

40

50

のである。

【請求項 13】

以下：

- 1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 4 - {3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル} - ピリジン - 2 - カルボニトリル、
 3 - [2 - (3 - プロモ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - [2 - (3 - トリメチルシラニルエチニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (3 - エチニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、及び
 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 14】

以下：

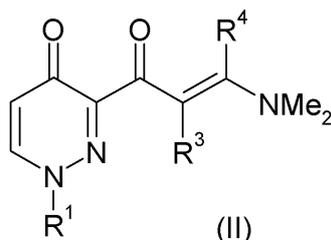
- 3 - [2 - (3 - プロモ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、及び
 3 - [2 - (3 - エチニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 15】

式 (II)：

【化 1 1 2】



で示される化合物を、式 $R^2 - NH - NH_2$ (ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、請求項 1 ~ 14 のいずれかで定義されたとおりである) の化合物と反応させることを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれかで定義された式 (I) の化合物の製造方法。 10

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の方法により製造される、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物ならびに薬学的に許容しうる担体及び / 又は補助剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 8】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。 20

【請求項 1 9】

PDE10A 阻害剤により調節される疾患の治療及び / 又は予防用の治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 0】

統合失調症、統合失調症と関連する陰性及び / もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、鬱病、双極性障害、精神病、注意欠陥 / 多動性障害、注意障害、糖尿病、2 型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌からなる群から選択される、PDE10A 阻害剤により調節される疾患の治療及び / 又は予防処置のための請求項 1 7 に記載の医薬組成物。 30

【請求項 2 1】

統合失調症、統合失調症と関連する陰性及び / もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、鬱病、双極性障害、精神病、注意欠陥 / 多動性障害、注意障害、糖尿病、2 型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療及び / 又は予防処置用の医薬の調製のための、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の化合物の使用。

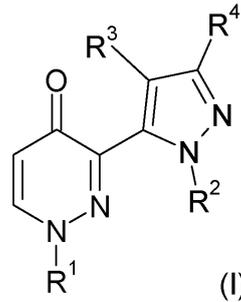
【発明の詳細な説明】 40

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) :

【化1】



10

[式中、

R¹ は、ヘテロアリール（これは、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルキル、フルオロ - 低級アルコキシ、低級アルキル - SO₂、フルオロ - 低級アルキル - SO₂、ハロゲン、低級アルコキシ - 低級アルキル、シアノ、NO₂、モルホリニル、NH₂ - SO₂、N(H, 低級アルキル) - SO₂、N(低級アルキル)₂ - SO₂、ピロリジニル - SO₂、ピペリジニル - SO₂、モルホリニル - SO₂、ヒドロキシ、COOH、COO - 低級アルキル、低級アルキル - C(O)O、CO - 低級アルキル、CONH₂、CON(H, 低級アルキル)、CON(低級アルキル)₂、低級アルキル - CO - NH、低級アルキル - CO - N(低級アルキル)、NH₂ - CO - 低級アルキル、NH(低級アルキル) - CO - 低級アルキル、N(低級アルキル)₂ - CO - 低級アルキル、NH₂、N(H, 低級アルキル)、N(低級アルキル)₂、NH₂ - 低級アルキル、N(H, 低級アルキル) - 低級アルキル、N(低級アルキル)₂ - 低級アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル及び(N - 低級アルキル) - ピペラジニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されていることができる) であり ;

20

R² は、アリール又はヘテロアリール（このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルキル、低級アルキニル、低級アルキル - SO₂、COOH、CONH₂、NH₂ - SO₂、COO - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、CON(H, 低級アルキル)、CON(低級アルキル)₂、N(H, 低級アルキル) - SO₂、N(低級アルキル)₂ - SO₂、低級アルケニル、ヒドロキシ、NO₂、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、(N - 低級アルキル) - ピペラジニル、ピロリジニル、低級アルキル - C(O)O、低級アルキル - CO - NH、低級アルキル - CO - N(低級アルキル)、NH₂ - CO - 低級アルキル、NH(低級アルキル) - CO - 低級アルキル、N(低級アルキル)₂ - CO - 低級アルキル、CO - 低級アルキル、NH₂、N(H, 低級アルキル)、N(低級アルキル)₂、NH₂ - 低級アルキル、N(H, 低級アルキル) - 低級アルキル、N(低級アルキル)₂ - 低級アルキル、トリ(低級アルキル)シリル - 低級アルキニル及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されていることができる) であるが、

30

40

あるいは、上記において、アリール又はヘテロアリールの隣接する位置にある 2 個の置換基は互いに結合して、環を形成し、そして前記 2 個の結合置換基は、低級アルキレン、ジオキソ - 低級アルキレン、ジオキソ - フルオロ - 低級アルキレン、NH - 低級アルキレン、N(低級アルキル) - 低級アルキレン、低級アルキレン - NH - 低級アルキレン、低級アルキレン - N(低級アルキル) - 低級アルキレン、NH - C(O) - 低級アルキレン、N(低級アルキル) - C(O) - 低級アルキレン、低級アルキレン - NH - C(O) - 低級アルキレン、低級アルキレン - N(低級アルキル) - C(O) - 低級アルキレン、C(O) - NH - 低級アルキレン又は C(O) - N(低級アルキル) - 低級アルキレンであり ;

R³ は、水素、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ -

50

低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ又はフェニルであり；

R⁴は、水素、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ又はフェニルである]で示される新規なピリダジノン誘導体、ならびにその薬学的に許容しうる塩及びエステルに関する。

【 0 0 0 2 】

更に、本発明は、上記化合物の製造方法、そのような化合物を含有する医薬製剤ならびに医薬製剤の製造のためのこれらの化合物の使用に関する。

【 0 0 0 3 】

統合失調症は、妄想、幻覚、思考障害及び精神病などの一過性の陽性症状ならびに感情鈍麻、注意力欠如及び社会的引きこもりなどの持続的陰性症状、そして認知障害により特徴付けられる進行性かつ破滅的な神経疾患である (Lewis DA and Lieberman JA, *Neuron*, 28:325-33, 2000)。数十年の間、「ドーパミン作動性活動亢進」に焦点を当てた研究がなされており、それがドーパミン作動系の遮断を含む治療介入に結びついている (Vandenberg RJ and Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4): 507-518, 2001; Nakazato A and Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Pa* 10 個の ts, 10(1): 75-98, 2000)。この薬理学的手法は、統合失調症患者の陽性症状を改善することを除いては、機能転帰の最良の予測因子である陰性及び認知症状への取り組みが不十分である (Sharma T., *Br.J. Psychiatry*, 174(suppl. 28): 44-51, 1999)。加えて、現在の抗精神病薬処置は、体重増加、錐体外路症状又はグルコース及び脂質代謝に対する効果 (それらの非特定の薬理学と関連する) などの副作用と関係する。

【 0 0 0 4 】

結論として、有効性及び安全性プロファイルが改善された新規な抗精神病薬に対する必要性が依然として存在している。非競合的 NMDA 受容体アンタゴニストである、フェンシクリジン (PCP) 及び関連する薬剤 (ケタミン) などの化合物によるグルタミン酸系の遮断により引き起こされる精神異常作用に基づいて、1960年代中頃に、統合失調症の補完モデルが提唱された。興味深いことに、健康な志願者においては、PCP誘発性精神異常作用は、認知機能障害と同様に陽性及び陰性症状を併せ持ち、したがって患者における統合失調症と酷似している (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679, 1999)。

【 0 0 0 5 】

環状ヌクレオチドである環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 及び環状グアノシンーリン酸 (cGMP) は、神経伝達物質、光及びホルモンなどの多様な細胞外信号の生物学的応答の媒介に關与する偏在性の第二メッセンジャーである。cAMP及びcGMPは、多様な細胞内プロセス (特に、中枢神経系のニューロン内の) を、cAMP - 及び cGMP - 依存性キナーゼを活性化することにより調節し、次にそれらは、シナプス伝達、神経分化及び生存の調節に關与するタンパク質をリン酸化する。

【 0 0 0 6 】

細胞内環状ヌクレオチドレベル、ひいては環状ヌクレオチド信号伝達を制御する上で極めて重要な機構は、ホスホジエステラーゼによる 3', 5' - ホスホジエステル結合の加水分解を介する。ホスホジエステラーゼ (PDE) は、ヒトでは 21 個の異なる遺伝子 (各遺伝子は幾つかのサブタイプ変種をコードする) によりコードされた広く発現した酵素のファミリーである (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S.L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1999, 63, 1-38; Soderling, S.H., Beavo, J.A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179, Manallack, D.T. et al. *J. Med.Chem.* 2005, 48 (10), 3449-3462)。

【 0 0 0 7 】

PDEファミリーは、環状ヌクレオチドに対するその基質特異性、その調節機構、及び阻害剤に対するその感受性において異なる。更に、それらは、生体内で、1つの器官の細胞間で、また細胞内においても局在化が異なる。これらの相違が、種々の生理学的機能における PDEファミリーの關与の相違につながる。

【 0 0 0 8 】

P D E 1 0 A は、1 9 9 9 年 に、3 つ の 異 な る 研 究 グ ル ー プ (Fujishige K., et al., Eur J Biochem (1999) 266(3):1118-1127, Soderling S.H., et al., Proc Natl Acad Sci USA (1999) 96(12):7071-7076, Loughney K., et al., Gene (1999) 234(1):109-117) により報告されているように、単一の遺伝子によりコードされた二重基質 P D E である。P D E 1 0 A は、アミノ酸配列 (7 7 9 a a)、発現の組織特異的パターン、c A M P 及び c G M P に対する親和性、ならびに特異的阻害剤及び一般的阻害剤による P D E に対する効果に関して、多重遺伝子ファミリーの他の要素と異なり独特である。

【 0 0 0 9 】

P D E 1 0 A は、あらゆる P D E ファミリーの中で最も制限された分布の一つを有し、脳内、特に側坐核及び尾状核被殻内で主に発現する。加えて、視床、嗅球、海馬及び前頭皮質は、適度な P D E 1 0 A 発現レベルを示す。これら全ての脳領域は、統合失調症及び精神病の病態生理学に参与することが提唱されており、この破滅的な精神疾患における P D E 1 0 A の中心的な役割を示唆する。中枢神経系外では、P D E 1 0 A 転写物の発現が、甲状腺、下垂体、インスリン分泌膵臓細胞及び精巣などの末梢組織においても観察された (Fujishige, K. et al., J. Biol. Chem. 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485)。一方、P D E 1 0 A タンパク質の発現は、腸神経節、精巣及び精巣上体精子においてのみ観察されている (Coskran T.M, et al., J. Histochem. Cytochem. 2006, 54 (11), 1205-1213)。

【 0 0 1 0 】

線条体において、m R N A 及びタンパク質は両方とも、G A B A (- アミノ酪酸) 含有中型有棘投射ニューロンにおいてのみ発現するため、中枢神経系の疾患の処置の興味深い標的となっている (Fujishige, K. et al., Eur. J. Biochem. 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T.F. et al., Brain Res. 2003, 985, 113-126)。線条体中型有棘ニューロンは、哺乳動物の脳の脳基底核回路における情報統合のための主要な入力部位かつ第一の部位である。脳基底核は、広範囲に及ぶ大脳皮質の入力をドーパミン作動性信号伝達と統合して、関連する運動及び認識パターンを計画及び実行しながら、一方で望まない又は無関連のパターンを抑制する一連の相互接続された皮質下核である (Graybiel, A.M. Curr. Biol. 2000, 10, R509-R511 (2000))。

【 0 0 1 1 】

比較的特異的な P D E 1 0 A 阻害剤であるパパベリン及び P D E 1 0 A ノックアウトマウスは、酵素の生理機能及び P D E 1 0 A 阻害の治療有用性の可能性を探るために使用されている。薬理的に、あるいは遺伝子破壊によりこの酵素を阻害すると、活性の減少及び精神運動刺激に対する反応の減少を引き起こす。阻害はまた、臨床的抗精神病活性の前兆となる行動反応である、条件回避反応を減少させる (Siuciak, J.A.; et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 386-396; Siuciak, J.A.; et al., Neuropharmacology 2006, 51 (2), 374-385)。

【 0 0 1 2 】

加えて、P D E 1 0 A 阻害は、統合失調症と関連する陰性及び認知症状を改善する潜在性を有する。実際、パパベリンは、N M D A 受容体機能不全の動物の実例である、P C P を用いた亜慢性処置により、ラットに誘発される次元外移行学習 (extra-dimensional shift learning) の欠点を弱めることが示されている (Rodefer, J.S., et al., Eur. J. Neuroscience 2005, 2, : 1070-1076)。加えて、P D E 1 0 A 2 欠損マウスにおける社会的相互作用の増大が観察されている (Sano, H. J. Neurochem. 2008, 105, 546-556)。

【 0 0 1 3 】

P D E 1 0 A 阻害剤を用いて処置することができる疾患には、脳基底核、中枢神経系の他の部分、及び P D E 1 0 A を発現する他の組織の機能不全により部分的に媒介されると考えられる疾患が含まれるが、これらに限定されない。特に、P D E 1 0 A の阻害が治療効果を有しうる疾患を処置することができる。

【 0 0 1 4 】

これらの疾患には、統合失調症、統合失調症と関連する陰性及びノもしくは認知症状、妄想性障害又は物質誘発性精神障害などの一定の精神障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害又は全般性不安障害などの不安障害、強迫性障害、薬物中毒、パーキンソン病又は下肢静止不能症候群などの運動障害、アルツハイマー病又は多発梗塞性認知症などの認知欠損障害、鬱病又は双極性障害などの気分障害、あるいは精神病、注意欠陥/多動性障害(ADHD)又は関連する注意障害などの神経精神病態が含まれるが、これらに限定されない。

【0015】

本発明の化合物は、cAMP信号伝達系を調節することにより、糖尿病及び肥満症などの関連障害の処置にも好適である。

10

【0016】

PDE10A阻害剤はまた、cAMP及びcGMPレベルを上昇させることにより、ニューロンがアポトーシスに至ることを防ぐ上で有用であるので、抗炎症特性を有しうる。PDE10A阻害剤を用いて処置可能な神経変性障害には、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中又は脊髄損傷が含まれるが、これらに限定されない。

【0017】

癌細胞の成長は、cAMP及びcGMPにより阻害される。したがって、cAMP及びcGMPを上昇させることにより、PDE10A阻害剤を、異なる固形腫瘍及び血液学的悪性腫瘍、例えば腎細胞癌又は乳癌の処置に使用することもできる。

20

【0018】

他に示さない限り、本明細書の発明を記載するために使用される種々の用語の意味及び範囲を説明し、定義するために、以下の定義を示す。

【0019】

本明細書において、用語「低級」は、1~7個、好ましくは1~4個の炭素原子からなる基を意味するために使用される。

【0020】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を表し、フッ素、塩素及び臭素が好ましい。

【0021】

30

用語「アルキル」は、単独で又は他の基と組み合わされて、1~20個の炭素原子、好ましくは1~16個の炭素原子、より好ましくは1~10個の炭素原子の分岐鎖又は直鎖状一価飽和脂肪族炭化水素ラジカルを表す。下記低級アルキル基も好ましいアルキル基である。

【0022】

用語「低級アルキル」は、単独で又は他の基と組み合わされて、1~7個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子の分岐鎖又は直鎖状一価アルキルラジカルを表す。この用語は更に、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルなどのラジカルにより例示される。

【0023】

40

用語「アルケニル」は、単独で又は他の基と組み合わされて、オレフィン結合及び20個以下、好ましくは16個以下の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖状炭化水素残基を意味する。用語「低級アルケニル」は、オレフィン結合及び7個以下、好ましくは4個以下の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖状炭化水素残基、例えば、エテニル又は2-プロペニルを表す。

【0024】

用語「アルキニル」は、単独で又は他の基と組み合わされて、三重結合及び20個以下、好ましくは16個以下の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖状炭化水素残基を意味する。用語「低級アルキニル」は、三重結合及び7個以下、好ましくは4個以下の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖状炭化水素残基、例えば、エチニル又は2-プロピニルを表す。

50

【 0 0 2 5 】

用語「低級アルキレン」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、分岐鎖又は直鎖状二価低級アルキルラジカルを表す。この用語は更に、メチレン、エチレン、プロピレンなどのラジカルにより例示される。用語「ジオキソ - 低級アルキレン」は、基 - O - 低級アルキレン - O - を表す。

【 0 0 2 6 】

用語「フルオロ - 低級アルキレン」は、単独で又は他の基と組み合わせられて、分岐鎖又は直鎖状二価フルオロ - 低級アルキルラジカルを表す。この用語は更に、 $-CF_2-$ などのラジカルにより例示される。用語「ジオキソ - フルオロ - 低級アルキレン」は、基 - O - フルオロ - 低級アルキレン - O - を表す。

10

【 0 0 2 7 】

用語「シクロアルキル」は、3 ~ 10個の炭素原子、好ましくは3 ~ 6個の炭素原子の一価炭素環式ラジカル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを表す。

【 0 0 2 8 】

用語「フルオロ - 低級アルキル」は、はフッ素で一又は多置換されている低級アルキル基を表す。フルオロ - 低級アルキル基の例は、例えば、 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 CF_3CH_2 、 $CF_3(CH_2)_2$ 、 $(CF_3)_2CH$ 及び $CF_2H - CF_2$ である。

【 0 0 2 9 】

用語「アルコキシ」は、基 $R' - O -$ (ここで、 R' はアルキルである) を表す。用語「低級アルコキシ」は、基 $R' - O -$ (ここで、 R' は低級アルキルである) を表す。

20

【 0 0 3 0 】

用語「フルオロ - 低級アルコキシ」は、基 $R'' - O -$ (ここで、 R'' はフルオロ - 低級アルキルである) を表す。フルオロ - 低級アルコキシ基の例は、例えば、 $CFH_2 - O$ 、 $CF_2H - O$ 、 $CF_3 - O$ 、 $CF_3CH_2 - O$ 、 $CF_3(CH_2)_2 - O$ 、 $(CF_3)_2CH - O$ 、及び $CF_2H - CF_2 - O$ である。

【 0 0 3 1 】

用語「アリール」は、単独で又は組み合わせられて、他に特に述べない限り、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 NO_2 、低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、カルボキシ - 低級アルキル、 $H_2NC(O)$ 、 $(H, \text{低級アルキル})NC(O)$ 、 $(\text{低級アルキル})_2NC(O)$ 、フルオロ - 低級アルキル、低級アルキル - SO_2 、低級アルキル - SO_2O 、低級アルキル - $SO_2 - NH$ 、低級アルキル - $SO_2 - N(\text{低級アルキル})$ 、 H_2NSO_2 、 $(H, \text{低級アルキル})NSO_2$ 、 $(\text{低級アルキル})_2NSO_2$ 、シアノ、ヘテロアリール、シクロアルキル、フェニル及びフェニルオキシからなる群より独立して選択される1 ~ 5個、好ましくは1 ~ 3個の置換基により場合により置換されていることができるフェニル又はナフチル基、好ましくはフェニル基のことをいう。好ましい置換基は、ハロゲン、低級アルキル及び低級アルコキシとすることができる。更に、アリール基は、好ましくは、下記の明細書及び特許請求の範囲に記載のとおり置換することができる。アリール(ここで、アリールの隣接する位置にある2個の置換基は、互いに結合して、環を形成し、そして前記2個の結合置換基は、低級アルキレン、ジオキソ - 低級アルキレン、ジオキソ - フルオロ - 低級アルキレン、 $NH - \text{低級アルキレン}$ 、 $N(\text{低級アルキル}) - \text{低級アルキレン}$ 、低級アルキレン - $NH - \text{低級アルキレン}$ 、低級アルキレン - $N(\text{低級アルキル}) - \text{低級アルキレン}$ 、 $NH - C(O) - \text{低級アルキレン}$ 、 $N(\text{低級アルキル}) - C(O) - \text{低級アルキレン}$ 、低級アルキレン - $NH - C(O) - \text{低級アルキレン}$ 、低級アルキレン - $N(\text{低級アルキル}) - C(O) - \text{低級アルキレン}$ 、 $C(O) - NH - \text{低級アルキレン}$ 又は $C(O) - N(\text{低級アルキル}) - \text{低級アルキレン}$ である)の例は、例えば、テトラヒドロナフタリン、インダン、ベンゾシクロヘプテン、ベンゾ[1, 3]ジオキソール、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシン、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピン、2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ[1, 3]ジオキソール、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール、2, 3 - ジヒドロ - 1H

30

40

50

- イソインドール、1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン、1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - オン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン又は1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、好ましくはベンゾ[1, 3]ジオキソール、2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ[1, 3]ジオキソール又は2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシンである。

【0032】

用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素及びノ又は硫黄より選択される1、2又は3個の原子を含むことができる芳香族5～6員単環式環又は9～10員二環式環、例えば、フリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、キノリニル及びイソキノリニルを表す。好ましいヘテロアリール基は、ピリジニル、キノリニル及びイソキノリニルである。他に特に述べない限り、ヘテロアリール基は、場合により、用語「アリール」に関連して前に記載した置換パターンを有してもよい。更に、ヘテロアリール基は、好ましくは、下記の明細書及び特許請求の範囲に記載のとおり置換することができる。ヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールの隣接する位置にある2個の置換基は、互いに結合して、環を形成する）の好ましい例は、前記2個の結合置換基が、低級アルキレン、ジオキソ - 低級アルキレン又はジオキソ - フルオロ - 低級アルキレンであるもの、例えば、6, 7 - ジヒドロ - 5H - [2]ピリジン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン、[1, 3]ジオキソロ[4, 5 - c]ピリジン、2, 2 - ジフルオロ - [1, 3]ジオキソロ[4, 5 - c]ピリジン、2, 3 - ジヒドロ - [1, 4]ジオキシン[2, 3 - c]ピリジン、好ましくは5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリンである。

【0033】

式(I)の化合物は、薬学的に許容しうる酸付加塩を形成することができる。そのような薬学的に許容しうる塩の例は、生理学的に適合しうる鉱酸、例えば、塩酸、硫酸、亜硫酸又はリン酸との；あるいは有機酸、例えば、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、酢酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸又はサリチル酸との式(I)の化合物の塩である。用語「薬学的に許容しうる塩」は、そのような塩を表す。酸性基、例えば、COOH基を含む式(I)の化合物は更に、塩基との塩を形成することができる。そのような塩の例は、アルカリ塩、アルカリ土類塩及びアンモニウム塩、例えば、Na - 、K - 、Ca - 及びトリメチルアンモニウム塩である。用語「薬学的に許容しうる塩」は、そのような塩も表す。酸を加えることにより得られた塩が好ましい。

【0034】

用語「薬学的に許容しうるエステル」は、カルボキシル基がエステルに変換された式(I)の化合物の誘導体を包含する。低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、アミノ - 低級アルキル、モノ - 又はジ - 低級アルキル - アミノ - 低級アルキル、モルホリノ - 低級アルキル、ピロリジノ - 低級アルキル、ピペリジノ - 低級アルキル、ピペラジノ - 低級アルキル、低級アルキル - ピペラジノ - 低級アルキル及びアラキルエステルが、好適なエステルの例である。メチル、エチル、プロピル、ブチル及びベンジルエステルが、好ましいエステルである。用語「薬学的に許容しうるエステル」は更に、ヒドロキシ基が、無機又は有機酸、例えば、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸などで、対応するエステルに変換された式(I)の化合物を包含し、これらは、生体に対して非毒性である。

【0035】

詳細には、本発明は、式(I)：

10

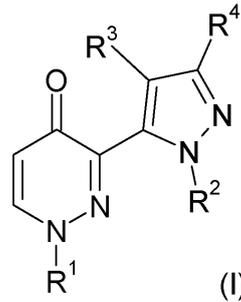
20

30

40

50

【化2】



10

[式中、

R¹ は、ヘテロアリール（これは、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルキル、フルオロ - 低級アルコキシ、低級アルキル - SO₂、フルオロ - 低級アルキル - SO₂、ハロゲン、低級アルコキシ - 低級アルキル、シアノ、NO₂、モルホリニル、NH₂ - SO₂、N（H，低級アルキル） - SO₂、N（低級アルキル）₂ - SO₂、ピロリジニル - SO₂、ピペリジニル - SO₂、モルホリニル - SO₂、ヒドロキシ、COOH、COO - 低級アルキル、低級アルキル - C（O）O、CO - 低級アルキル、CONH₂、CON（H，低級アルキル）、CON（低級アルキル）₂、低級アルキル - CO - NH、低級アルキル - CO - N（低級アルキル）、NH₂ - CO - 低級アルキル、NH（低級アルキル） - CO - 低級アルキル、N（低級アルキル）₂ - CO - 低級アルキル、NH₂、N（H，低級アルキル）、N（低級アルキル）₂、NH₂ - 低級アルキル、N（H，低級アルキル） - 低級アルキル、N（低級アルキル）₂ - 低級アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル及び（N - 低級アルキル） - ピペラジニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されていることができる）であり；

20

R² は、アリール又はヘテロアリール（このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルキル、低級アルキニル、低級アルキル - SO₂、COOH、CONH₂、NH₂ - SO₂、COO - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、CON（H，低級アルキル）、CON（低級アルキル）₂、N（H，低級アルキル） - SO₂、N（低級アルキル）₂ - SO₂、低級アルケニル、ヒドロキシ、NO₂、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、（N - 低級アルキル） - ピペラジニル、ピロリジニル、低級アルキル - C（O）O、低級アルキル - CO - NH、低級アルキル - CO - N（低級アルキル）、NH₂ - CO - 低級アルキル、NH（低級アルキル） - CO - 低級アルキル、N（低級アルキル）₂ - CO - 低級アルキル、CO - 低級アルキル、NH₂、N（H，低級アルキル）、N（低級アルキル）₂、NH₂ - 低級アルキル、N（H，低級アルキル） - 低級アルキル、N（低級アルキル）₂ - 低級アルキル、トリ（低級アルキル）シリル - 低級アルキニル及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されていることができる）であるが、

30

40

あるいは、上記において、アリール又はヘテロアリールの隣接する位置にある 2 個の置換基は互いに結合して、環を形成し、そして前記 2 個の結合置換基は、低級アルキレン、ジオキソ - 低級アルキレン、ジオキソ - フルオロ - 低級アルキレン、NH - 低級アルキレン、N（低級アルキル） - 低級アルキレン、低級アルキレン - NH - 低級アルキレン、低級アルキレン - N（低級アルキル） - 低級アルキレン、NH - C（O） - 低級アルキレン、N（低級アルキル） - C（O） - 低級アルキレン、低級アルキレン - NH - C（O） - 低級アルキレン、低級アルキレン - N（低級アルキル） - C（O） - 低級アルキレン、C（O） - NH - 低級アルキレン又は C（O） - N（低級アルキル） - 低級アルキレンであり；

R³ は、水素、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ -

50

低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ又はフェニルであり；

R⁴ は、水素、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ又はフェニルである] で示される化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩及びエステルに関する。

【 0 0 3 6 】

式 (I) の化合物は個々に好ましく、その生理学的に許容しうる塩は個々に好ましく、そしてその薬学的に許容しうるエステルは個々に好ましいが、式 (I) の化合物が特に好ましい。

【 0 0 3 7 】

式 (I) の化合物は 1 個以上の不斉 C 原子を有することができ、したがって鏡像異性体混合物、立体異性体の混合物又は光学的に純粋な化合物として存在することができる。

10

【 0 0 3 8 】

本発明の一つの実施態様は、R² が、アリール又はヘテロアリール (このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルキル、低級アルキニル、低級アルキル - SO₂、COOH、CONH₂、NH₂ - SO₂、COO - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキル、CON (H, 低級アルキル)、CON (低級アルキル)₂、N (H, 低級アルキル) - SO₂、N (低級アルキル)₂ - SO₂、低級アルケニル、ヒドロキシ、NO₂、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、(N - 低級アルキル) - ピペラジニル、ピロリジニル、低級アルキル - C (O) O、低級アルキル - CO - NH、低級アルキル - CO - N (低級アルキル)、NH₂ - CO - 低級アルキル、NH (低級アルキル) - CO - 低級アルキル、N (低級アルキル)₂ - CO - 低級アルキル、CO - 低級アルキル、NH₂、N (H, 低級アルキル)、N (低級アルキル)₂、NH₂ - 低級アルキル、N (H, 低級アルキル) - 低級アルキル、N (低級アルキル)₂ - 低級アルキル及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されていることができる) であるか、

20

あるいは、上記においてアリール又はヘテロアリールの隣接する位置にある 2 個の置換基が互いに結合して、環を形成し、そして前記 2 個の結合置換基が、低級アルキレン、ジオキソ - 低級アルキレン、ジオキソ - フルオロ - 低級アルキレン、NH - 低級アルキレン、N (低級アルキル) - 低級アルキレン、低級アルキレン - NH - 低級アルキレン、低級アルキレン - N (低級アルキル) - 低級アルキレン、NH - C (O) - 低級アルキレン、N (低級アルキル) - C (O) - 低級アルキレン、低級アルキレン - NH - C (O) - 低級アルキレン、低級アルキレン - N (低級アルキル) - C (O) - 低級アルキレン、C (O) - NH - 低級アルキレン又は C (O) - N (低級アルキル) - 低級アルキレンである、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。

30

【 0 0 3 9 】

本発明の好ましい実施態様は、R¹ が、ピリジニル、イソキノリニル及びキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリール (このヘテロアリールは、低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ - 低級アルキル、フルオロ - 低級アルコキシ、低級アルキル - SO₂、ハロゲン、シアノ、モルホリニル及びヒドロキシからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換されていることができる) である、上記の式 (I) の化合物に関する。好ましくは、R¹ は、ピリジニル及びキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリール (このヘテロアリールは、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、フルオロ - 低級アルコキシ、低級アルキル - SO₂、ハロゲン、モルホリニル及びヒドロキシからなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で場合により置換されていることができる) である。より好ましくは、R¹ は、ピリジン - 4 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル、2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル、ピリジン - 3 - イル、5 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル、2 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル、5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル、5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル、6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル、キノリン - 3 - イル又は 2 - メチル - ピリジン - 4

40

50

- イルである。

【0040】

本発明の他の好ましい化合物は、 R^2 が、フェニル及びナフチルからなる群より選択されるアリール、又はピリジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリール（このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、 $COOH$ 、 $NH_2 - SO_2$ 、 $COO -$ 低級アルキル、 N （低級アルキル） $_2 - SO_2$ 、ピペラジニル、（ $N -$ 低級アルキル） - ピペラジニル、低級アルキニル及びトリ（低級アルキル）シリル - 低級アルキニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換されていることができる）であるか、あるいは上記においてアリール又はヘテロアリールの隣接する位置にある 2 個の置換基が、互いに結合して、環を形成し、そして前記 2 個の結合置換基がジオキソ - 低級アルキレンである化合物である。本発明の他の好ましい化合物は、 R^2 が、フェニル及びナフチルからなる群より選択されるアリール、又はピリジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリール（このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、フルオロ - 低級アルキル、 $COOH$ 、 $NH_2 - SO_2$ 、 $COO -$ 低級アルキル、 N （低級アルキル） $_2 - SO_2$ 、ピペラジニル、（ $N -$ 低級アルキル） - ピペラジニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で場合により置換されていることができる）であるか、あるいは上記においてアリール又はヘテロアリールの隣接する位置にある 2 個の置換基が、互いに結合して、環を形成し、そして前記 2 個の結合置換基がジオキソ - 低級アルキレンである化合物である。

10

20

【0041】

好ましくは、 R^2 は、フェニル及びナフチルからなる群より選択されるアリール、又はキノリニル及びイソキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリール（このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲン及び低級アルキニルからなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で場合により置換されていることができる）であるか、あるいはアリール又はヘテロアリールの隣接する位置にある 2 個の置換基は、互いに結合して、環を形成し、そして前記 2 個の結合置換基はジオキソ - 低級アルキレンである。更に好ましくは、 R^2 は、フェニル及びナフチルからなる群より選択されるアリール、又はキノリニル及びイソキノリニルからなる群より選択されるヘテロアリール（このアリール又はヘテロアリールは、ハロゲンからなる群より独立して選択される 1 ~ 2 個の置換基で場合により置換されていることができる）であるか、あるいはアリール又はヘテロアリールの隣接する位置にある 2 個の置換基は、互いに結合して、環を形成し、そして前記 2 個の結合置換基はジオキソ - 低級アルキレンである。

30

【0042】

他の好ましい化合物は、 R^2 が、ナフタレン - 1 - イル、キノリン - 4 - イル、フェニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、3 - フルオロ - フェニル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル、3 - クロロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル、3 - ブロモ - フェニル、3 - エチニル - フェニル又はイソキノリン - 5 - イルである化合物、特に、 R^2 が、ナフタレン - 1 - イル、キノリン - 4 - イル、フェニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、3 - フルオロ - フェニル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル、3 - クロロ - フェニル、2 - フルオロ - フェニル又はイソキノリン - 5 - イルである化合物である。

40

【0043】

本発明の別の好ましい実施態様は、 R^3 が水素である、上記で定義された化合物を対象とする。本発明の他の好ましい化合物は、 R^4 が水素である化合物である。

【0044】

特に、好ましい化合物は、個々の化合物として実施例に記載の式 (I) の化合物ならびにその薬学的に許容しうる塩及び薬学的に許容しうるエステルである。更に、下記の実施例に見出される置換基は、本発明の別個の好ましい実施態様を個々に構成する。

【0045】

50

好ましい式 (I) の化合物は、以下：

- 3 - [2 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル、
- 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸、 10
- 3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 4 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゼンスルホンアミド、
- 3 - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸メチルエステル、 20
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 , 8 - ビス - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、 30
- 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、 40
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - { 2 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、 50

- 3 - [2 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 8 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - イソキノリン - 8 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- N, N - ジメチル - 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1, 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゼンスルホンアミド、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 3 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 4 - { 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル、
- 4 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシシ - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 -

10

20

30

40

50

- ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 3 - (2 - イソキノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 5 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル、
 - 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 1 - ピリジン - 3 - イル - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 - 5 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ニコチノニトリル、及び
 - 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- からなる群より選択される化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩及びエステルである。

【 0 0 4 6 】

特に好ましい式 (I) の化合物は、以下：

- 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - (2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
- 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピ

ラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H
- ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 6 - イル) - 2 H - ピ
ラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジ
ン - 4 - オン、

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピ
ラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - ク
ロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - ト
リフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ -
フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (6 -
トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリ
ン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピ
ラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、及び

3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - メチ
ル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

からなる群より選択される化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩及びエステルであ
る。

【 0 0 4 7 】

他の好ましい式 (I) の化合物は、以下 :

1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イ
ル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 -
メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1
- ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1
- ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 -
メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 -
トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - ト
リフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

4 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 -
オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル、

3 - [2 - (3 - プロモ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジ
ン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - [2 - (3 - トリメチルシラニルエチニル - フェニル)
- 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - エチニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジ
ン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキ
ノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキ

10

20

30

40

50

ノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、及び
 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、
 からなる群より選択される化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩及びエステルである。

【 0 0 4 8 】

他の特に好ましい式 (I) の化合物は、以下：

3 - [2 - (3 - ブロモ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、及び

3 - [2 - (3 - エチニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン、

からなる群より選択される化合物、ならびにその薬学的に許容しうる塩及びエステルである。

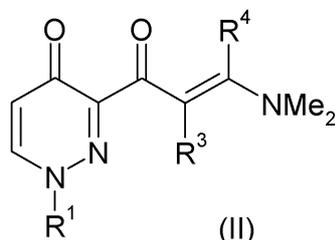
【 0 0 4 9 】

本発明の一般式 (I) の化合物を官能基において誘導体化して、インビボで再び親化合物に変換することができる誘導体を得てもよいことが理解される。

【 0 0 5 0 】

本発明は更に、式 (II) ；

【 化 3 】



で示される化合物を、式 $R^2 - NH - NH_2$ (ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は上記で定義されたとおりである) の化合物と反応させることを含む、上記で定義された式 (I) の化合物の製造方法に関する。

【 0 0 5 1 】

式 (II) の化合物の式 $R^2 - NH - NH_2$ の化合物との反応は、実施例に記載されるとおりの条件下で、あるいは当業者に周知の条件下で実施することができる。例えば、反応は、DMF、酢酸、エタノール、水、エタノールと塩酸の混合物などの溶媒中、高温、例えば、100 ~ 200 で、大気圧又は高圧にて行うことができる。反応は、各溶媒の還流温度で行うか、あるいは密閉管を利用し、マイクロ波照射条件を使用することにより、沸点を超えた温度で行うことができる。

【 0 0 5 2 】

本発明はまた、上記方法により調製される、上記で定義された式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 5 3 】

式 (II) の化合物及び $R^2 - NH - NH_2$ は、当技術分野で公知の方法により、あるいは下記のとおり又はそれと同様にして調製することができる。他に示さない限り、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は上記のとおりである。

【 0 0 5 4 】

一般式 (I) のピリダジノン は、式 2 のアニリン (下記スキーム 1 を参照) から出発して、調製することができる。アニリン 2 は市販であるか、あるいは市販の前駆体から、例えば、還元方法により、その対応するニトロ化合物から調製することができる。別の選択

10

20

30

40

50

肢は、市販のアニリンを、当技術分野において公知の標準的な方法により、所望のアニリン 2 に変換することである。アニリン 2 の、その対応する一般式 3 のジアゾニウム塩への変換は、当業者に公知の標準的な方法、例えば、鉍酸、例えば、塩酸、硫酸又はリン酸中で、亜硝酸ナトリウムを用いたアニリンの処理を用いて行うことができる。形成されたジアゾニウム塩 3 は、更に精製しないで、好適な 1, 3 - ジケトン 4 を用いる縮合に使用して、一般式 5 のジアゾ化合物を得ることができる。この反応は、優先的には、アルコール / 水混合物中、低温 (0 ~ 5) にて、ほとんど中性の pH 値 (pH 5 ~ 6) で行い、それは、好適な塩基性塩、例えば酢酸アンモニウムを加えることにより達成することができる。式 5 のジアゾ化合物を、対応するヒドラゾンに互変異性化することができる。

【 0 0 5 5 】

ピリダジン - 4 - オン環は、式 5 の中間体ジアゾ化合物を、C 1 同等物、例えば、ホルムアルデヒド、N, N - ジメチルホルムアミド又は N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることにより形成することができる。N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により、側鎖として 1, 3 - ジケトン同等物を有する一般式 6 のピリダジノン中間体を得る。

【 0 0 5 6 】

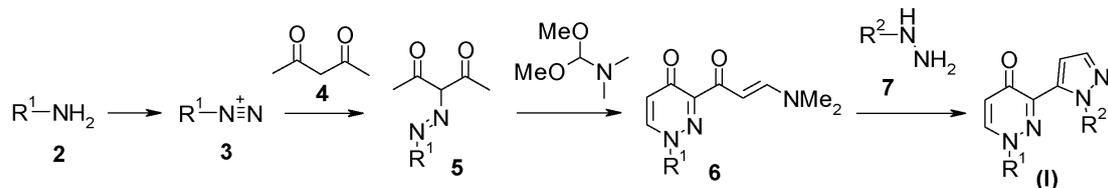
ピリダジノン 6 の側鎖 1, 3 - ジケトン同等物を使用して、ピリダジノン 6 を、一般式 7 の好適なヒドラジンと縮合させることにより、一般式 (I) の最終生成物を形成する。この反応は通常、DMF、酢酸、エタノール、水、エタノールと塩酸の混合物などの溶媒中、高温で行う。反応は、各溶媒の還流温度で行うか、あるいは密閉管を利用し、マイクロ波照射条件を使用することにより、沸点を超えた温度で行うことができる。

【 0 0 5 7 】

一般式 7 のヒドラジンは市販であるか、あるいは当業者に周知の方法により調製することができる。市販の前駆体から出発する直接的な合成方法は、対応するアニリンの亜硝酸ナトリウム及び塩化スズ (II) での変換、ならびにヒドラジン水和物の芳香族 / 複素環式芳香族ハロゲン化物での処置を含む。

【 0 0 5 8 】

【 化 4 】



【 0 0 5 9 】

一般式 (I) のピリダジノンはまた、スキーム 2 に従って、式 2 のアニリンから出発して調製することができる (下記参照) 。

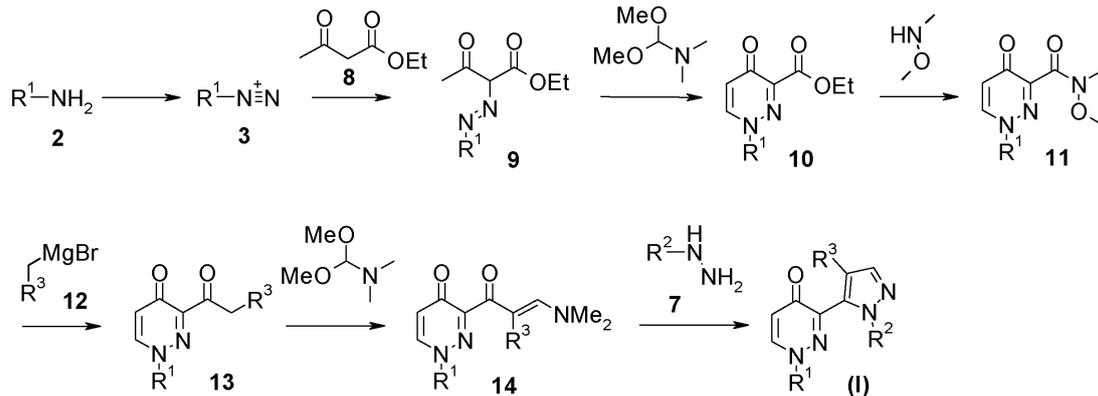
【 0 0 6 0 】

10

20

30

【化5】



10

【0061】

アニリン 2 の、その対応する一般式 3 のジアゾニウム塩への変換は、上記のとおり行うことができる。形成されたジアゾニウム塩 3 は、更に精製しないで、好適なケトエステル 8 を用いた縮合に使用して、一般式 9 のジアゾ化合物を得ることができる。この反応は、優先的には、アルコール/水混合物中、低温 (0 ~ 5) にて、ほとんど中性の pH 値 (pH 5 ~ 6) で行い、それは、好適な塩基性塩、例えば酢酸アンモニウムを加えることにより達成することができる。式 9 のジアゾ化合物を、対応するヒドラゾンに互変異性化することができる。

20

【0062】

ピリダジン - 4 - オン環は、式 9 の中間体ジアゾ化合物を、C 1 同等物、例えば、ホルムアルデヒド、N, N - ジメチルホルムアミド又は N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることにより形成することができる。N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により、側鎖としてエステル同等物を有する一般式 10 のピリダジノン中間体を得る。

【0063】

ピリダジノン 10 のエステル側鎖同等物は、ケトンに変換することができ、最も好都合には、官能化により、ワインレブ (Weinreb) アミド 11 などの活性種に変換することができ、その結果、例えば、THF 又はヘキサンなどの非プロトン性溶媒中で、有機金属種、最も一般的には、一般式 12 のグリニャール試薬を用いて置換して、対応するケトン 13 を得る傾向がある。これを再び、C₁ 同等物、例えば、ホルムアルデヒド、N, N - ジメチルホルムアミド又は N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることができる。N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により、一般式 14 のジケトン同等物を得て、それを使用し、一般式 7 の好適なヒドラジンと縮合させることにより、一般式 (I) の最終生成物を形成する。この反応は通常、DMF、酢酸、エタノール、水、エタノールと塩酸の混合物などの溶媒中、高温で行う。反応は、各溶媒の還流温度で行うか、あるいは密閉管を利用し、マイクロ波照射条件を使用することにより、沸点を超えた温度で行うことができる。

30

40

【0064】

一般式 7 のヒドラジンは市販であるか、あるいは当業者に公知の方法により調製することができる。市販の前駆体から出発する直接的な合成方法は、対応するアニリンの亜硝酸ナトリウム及び塩化スズ (II) での変換、ならびにヒドラジン水和物の芳香族/複素環式芳香族ハロゲン化物での処理を含む。基 R¹、R²、R³、及び R⁴ 上の一定の置換基は上記合成順序の条件に対して不活性でないかもしれず、当技術分野で公知の標準的な保護基による保護を必要とするかもしれない。例えば、アミノ又はヒドロキシル基は、アセチル又は tert. - ブトキシカルボニル誘導体として保護してもよい。代替的には、幾つかの置換基を、反応順序の最後で、他のものから誘導してもよい。例えば、ニトロ - 、エトキ

50

シカルボニル、エーテル、スルホン酸置換基を基 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 上に有する式 I の化合物を合成してもよく、その置換基は最終的に、アミノ - (例えば、ニトロ基の還元又は好適なアミノ保護基の開裂 (例えば、Boc 基の TFA での除去) により)、アルキルアミノ - (例えば、アミノ基の還元的アミノ化により)、ジアルキルアミノ - (例えば、アミノ基のアルキル化、適切なアシルアミノ基の水素化アルミニウムリチウムを用いた還元又は適切なアミノもしくはアルキルアミノ基を用いたエシュバイラー・クラーク反応により)、アシルアミノ - (アミノ基からの、例えば、CDI、EDC などを用いた活性化後の適切なハロゲン化アシル又は適切なカルボン酸を用いたアミド形成により)、アルキルスルホニルアミノ (例えば、アミノ基の塩化スルホニルとの反応により)、アリアルスルホニルアミノ置換基 (例えば、アミノ基の塩化スルホニルとの反応により)、ヒドロキシル - (好適なヒドロキシ保護基の開裂 (例えば、ベンジルエーテルの水素化分解による除去又は p - メトキシベンジルエーテルの酸化的開裂) により)、エーテル - (例えば、ヒドロキシル基からのウィリアムソンエーテル合成により)、又はカルボキサミド置換基 (例えば、CDI、EDC などを用いたカルボン酸基の活性化又は塩化アシルへの変換後の適切なアミンを用いたカルボン酸基からのアミド形成により) に、あるいは標準的な手順によりスルホンアミド置換基に変換する。

【0065】

酸との対応する塩は、当業者に公知の標準的な方法により、例えば、式 (I) の化合物を、例えば、ジオキサソ又は THF などの好適な溶媒に溶解し、適量の対応する酸を加えることにより得ることができる。生成物は通常、濾過又はクロマトグラフィーにより単離することができる。塩基を用いる式 (I) の化合物の薬学的に許容しうる塩への変換は、そのような化合物をそのような塩基で処理することにより実施することができる。そのような塩を形成する一つの可能な方法は、例えば、1/n 当量の塩基性塩、例えば、 $M(OH)_n$ (ここで、M = 金属又はアンモニウムカチオンであり、n = ヒドロキシドアニオンの数である) を、好適な溶媒 (例えば、エタノール、エタノール - 水混合物、テトラヒドロフラン - 水混合物) 中の化合物の溶液に加えて、溶媒を蒸発又は凍結乾燥により除去することである。

【0066】

式 (I) の化合物の薬学的に許容しうるエステルへの変換は、例えば、分子内に存在する好適なカルボキシ基を、好適なアルコールを用い、例えば、縮合試薬、例としては、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (BOP)、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI) 又は O - (1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) - N, N, N, N - テトラ - メチルウロニウム - テトラフルオロボラート (TPTU) を使用して処理することにより、あるいは好適なアルコールを用い、酸性条件下、例えば、塩酸、硫酸などの強酸の存在下で直接反応させることにより実施することができる。ヒドロキシル基を有する化合物は、類似の方法により、好適な酸を有するエステルに変換することができる。

【0067】

その調製が実施例において記載されない限り、式 (I) の化合物ならびに全ての中間体生成物は、類似の方法又は上述の方法に従って調製することができる。出発物質は当技術分野で公知の市販のものであるか、あるいは当技術分野で公知の方法又はそれと類似の方法により調製することができる。

【0068】

上述のとおり、本発明の新規化合物は PDE10A 活性を阻害することが見出されている。したがって、本発明の化合物は、単独で、又は他の薬物と組み合わせられて、PDE10A 阻害剤により調節される疾患の治療及び/又は予防に使用することができる。これらの疾患には、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び/もしくは認知症状、妄想性障害又は物質誘発性精神障害などの一定の精神障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害又は全般性不安障害などの不安障害、薬物中毒、パーキンソン病又は下肢

10

20

30

40

50

静止不能症候群などの運動障害、アルツハイマー病又は多発梗塞性認知症などの認知欠損障害、鬱病又は双極性障害などの気分障害、あるいは精神病、注意欠陥／多動性障害（ADHD）又は関連する注意障害などの神経精神病態が含まれるが、これらに限定されない。他の障害は、2型糖尿病などの糖尿病及び関連障害、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中又は脊髄損傷などの神経変性障害、固形腫瘍及び腎細胞癌又は乳癌などの血液学的悪性腫瘍である。

【0069】

したがって、本発明はまた、上記で定義された化合物及び薬学的に許容しうる担体及び／又は補助剤を含む医薬組成物に関する。

【0070】

本発明は同様に、治療活性物質として、とりわけPDE10A阻害剤により調節される疾患の治療及び／又は予防用の治療活性物質として、特に、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療及び／又は予防用の治療活性物質として使用するための上記化合物を包含する。

【0071】

別の好ましい実施態様において、本発明は、PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療及び／又は予防処置方法、特に、精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療及び／又は予防処置方法であって、上記で定義された化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。

【0072】

本発明はまた、PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療及び／又は予防処置のための、特に精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療及び／又は予防処置のための上記で定義された化合物の使用を包含する。

【0073】

本発明はまた、PDE10A阻害剤により調節される疾患の治療及び／又は予防処置用の、特に精神障害、統合失調症、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状、妄想性障害、物質誘発性精神障害、不安障害、パニック障害、強迫性障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、薬物中毒、運動障害、パーキンソン病、下肢静止不能症候群、認知欠損障害、アルツハイマー病、多発梗塞性認知症、気分障害、鬱病、双極性障害、神経精神病態、精神病、注意欠陥／多動性障害、注意障害、糖尿病及び関連障害、2型糖尿病、神経変性障害、ハンチントン病、多発性硬化症、脳卒中、脊髄損傷、固形腫瘍、血液学的悪性腫瘍、腎細胞癌及び乳癌の治療及び／又は予防処置用の医薬の調製のための上記化合物の使用に関する。そのような医薬は、上記化合物を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

統合失調症の予防及び／又は治療が好ましい適応症である。更に、統合失調症と関連する陽性、陰性及び／もしくは認知症状の予防及び／又は治療が好ましい。

【 0 0 7 5 】

本発明の化合物の活性を決定するために以下の試験を実施した。本発明の化合物の P D E 1 0 活性を、以前に記述された方法 (Fawcett, L. et al., Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707) に類似のシンチレーション近接アッセイ (S P A) に基づく方法を使用して決定する。

【 0 0 7 6 】

P D E 1 0 A 1 及び P D E 1 0 A 2 は、P D E 1 0 A の 2 つのサプライズ変異体である。タンパク質の N 末端部分が異なる、これら 2 つのサプライズ変異体は公知である。P D E 1 0 A 1 及び P D E 1 0 A 2 の触媒ドメインは同一である。したがって、下記の P D E 1 0 A 2 についてのアッセイはまた、P D E 1 0 A 1、更に、一般的な P D E 1 0 A を代表する。

【 0 0 7 7 】

P D E 1 0 A 2 アッセイを、96 ウェルマイクロタイタープレート中、2 工程手順で実施した。反応混合物 80 μ l は、特定の試験化合物の存在又は非存在下において 20 mM H E P E S / 10 mM M g C l ₂ / 緩衝液 0.05 mg/ml (pH 7.5)、50 nM c G M P (Sigma) 及び 50 nM [³ H] - c G M P (GE Healthcare)、0.25 nM P D E 1 0 A 2 を含有していた。様々な濃度の阻害剤候補を使用して、効果の 50% という結果をもたらす阻害剤の濃度 (例えば、I C ₅₀ (P D E 1 0 A 2 活性を 50% 阻害する競合剤の濃度)) を計算するためのデータを生成した。非特異的な活性を、酵素を用いずに試験した。反応は、基質溶液 (c G M P 及び [³ H] - c G M P) を加えることにより開始し、室温で 30 分間進行させた。反応は、反応混合物 50 μ l を、18 mM 硫酸亜鉛溶液 (停止試薬) 中の Ysi SPA シンチレーションビーズ (GE Healthcare) 25 μ l を含有する OptiPlate (Perkin Elmer) に移すことにより終了した。振とう下で 1 時間後、プレートを 1000 rpm で 1 分間遠心分離して、ビーズを沈降させた。その後、Perkin Elmer トップカウンティングシンチレーションプレートリーダーで放射能カウントを計測した。

【 0 0 7 8 】

ヒト P D E 1 0 A 2 の触媒ドメイン (残基セリン 449 からアスパラギン酸塩 789) を、c D N A (Origene) ならびに Gateway 組み換え部位を与える、オリゴヌクレオチド:

【 化 6 】

5'-GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTAGTACCTAGAGGATCAAGCATTTGTACTTC
AGAAG-3'

(ここで、A t t B 1 組み換え部位は太字体、トロンピンプロテアーゼ開裂部位は斜字体) 及び

【 化 7 】

5'-GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTCAATCTTCAGATGCAGCTG-3'

(ここで、A t t B 2 組み換え部位は太字体)

を使用する P C R により増幅した。P C R 生成物を、p D O N R 2 2 1 を用いる B P 組み換え反応に使用して、p E N T R T h m - P D E 1 0 A 2 (S 4 4 9 - D 7 8 9) を生成し、D N A 配列を実証し、次にそれを、Gateway 改変バージョンの p E T 1 1 a を用いた L R 組み換え反応に使用した。得られた発現ベクターである p l a c T 7 . 2 H 6 - (g w l) - T h m - P D E 1 0 A 2 (S 4 4 9 - D 7 8 9) の D N A 配列を確認し、E. coli 株 B L 2 1 (D E 3) p L y s S に形質転換し、組み換えタンパク質を、600 nm における光学密度 1.0 で 20 時間、最終 I P T G 濃度 0.5 mM に誘導することにより、2

10

20

30

40

50

0にてTB培地中で生成した。約30%のタンパクは、細胞ホモジネートの可溶性画分中に存在した。タンパク質を、Ni-NTA及びHiTrapQ/HiTrapS上での連続クロマトグラフィーを使用して精製した。室温でのトロンビン消化の後、HiTrapChelating/HiTrapベンズアミジックロマトグラフィーにより、不純物、未開裂タンパク質及びトロンビンを除去した。PDE10A2(S449-D789)の最終的な精製を、25mM HEPES pH 8.4、0.15M NaClで平衡化したSuperdex 75サイズ排除クロマトグラフィーで実施した。純粋なタンパク質の収率は2mg/リットルの培養量であり、比較的低い。SDS-PAGE、HPLC及び分析超遠心分離により示されるように、タンパク質の純度は、>95%で、単量体及び単分散であった。

【0079】

式(I)の化合物は、好ましくは10µM未満、好ましくは5µM未満、より好ましくは1µM未満のIC₅₀値を有する。好ましくは、IC₅₀値は0.01nM超、より好ましくは0.1nM超、より好ましくは1nM超である。以下の表は、幾つかの実施例についてのデータを示す。

【0080】

【表 1】

実施例	PDE10A2 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]	実施例	PDE10A2 阻害 IC ₅₀ [μmol/l]
1	8.098	52	0.177
2	10.000	53	0.065
3	0.319	54	0.066
4	0.115	55	0.122
5	0.899	56	0.050
6	0.188	57	1.544
7	0.183	58	0.089
8	6.333	59	0.220
9	10.000	60	0.078
10	0.048	61	0.220
11	0.103	62	0.154
12	0.228	63	0.078
13	0.011	64	0.148
14	10.000	65	0.144
15	0.080	66	0.100
16	0.015	67	0.056
17	0.096	68	0.178
18	0.140	69	0.057
19	0.417	70	0.253
20	0.009	71	0.056
21	0.028	72	0.078
22	0.035	73	0.188
23	1.211	74	0.027
24	10.000	75	0.120
25	10.000	76	0.619
26	0.806	77	0.183

10

20

30

40

27	0.126	78	0.038	
28	3.225	79	0.012	
29	0.219	80	0.072	
30	0.069	81	0.107	
31	0.811	82	0.102	
32	0.150	83	0.134	10
33	2.939	84	0.169	
34	0.081	85	0.046	
35	0.285	86	0.050	
36	0.071	87	0.477	
37	0.149	88	1.128	
38	0.437	89	0.046	20
39	2.556	90	0.090	
40	0.414	91	0.032	
41	0.082	93	0.206	
42	1.423	94	0.281	
43	0.663	95	0.073	
44	2.290	96	0.308	
45	0.259	97	0.017	30
46	0.057	99	0.018	
47	0.352	100	0.031	
48	0.025	101	0.041	
49	0.163	102	0.020	
50	0.087	103	0.007	
51	0.020			40

【 0 0 8 1 】

式 (I) の化合物及び / 又はそれらの薬学的に許容しうる塩は、医薬として、例えば、経腸、非経口又は局所投与の医薬製剤の形態で使用することができる。これらは、例えば、経口的に、例としては錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、直腸的に、例としては坐剤の剤形で、非経口的に、例としては注射液もしくは懸濁剤又は注入用液剤の剤形で、あるいは局所的に、例としては軟膏、クリーム剤又は油剤の剤形で投与することができる。経口投与が好ましい。

【 0 0 8 2 】

医薬製剤の製造は、記載された式 (I) の化合物及び / 又はそれらの薬学的に許容しう

る塩を、場合により他の治療上有用な物質と組み合わせて、適切であり、非毒性であり、不活性であり、治療上適合性のある固体又は液体担体材料、及び所望であれば通常の医薬佐剤と一緒にガレヌス製剤にする、当業者に周知であろう方法で実施することができる。

【0083】

適切な担体材料は、無機担体材料のみならず、有機担体材料でもある。したがって、例えば乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用の担体材料として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に好適な担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪ならびに半固形及び液体ポリオールである（ただし、軟ゼラチンカプセル剤の場合、有効成分の性質によっては、担体を必要としないこともある）。液剤及びシロップ剤の製造に好適な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖などである。注射液に好適な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。坐剤に好適な担体材料は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、及び半液体又は液体ポリオールである。局所用製剤に好適な担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、水素添加油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

10

【0084】

通常安定剤、防腐剤、湿潤剤及び乳化剤、稠度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変更する塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤、ならびに酸化防止剤が医薬佐剤として考慮される。

20

【0085】

式(I)の化合物の投薬量は、制御されるべき疾患、患者の年齢及び個別の状態、ならびに投与形態に応じて広範囲に変更することができ、当然それぞれの特定の事例における個別の要件に適合されるであろう。成人患者では、約0.1~2000mg、特に約1~500mgの1日投薬量が考慮される。疾患の重篤度及び正確な薬物動態学的プロファイルに応じて、化合物を、1つ又は幾つかの1日投薬量単位、例えば、1~3投薬量単位で投与することが可能である。

【0086】

医薬製剤は、好都合には、式(I)の化合物を約0.1~500mg、好ましくは1~2000mg含有する。

30

【0087】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明するために役立つ。しかし、それらはその範囲をいかにようにも制限することを意図しない。

【0088】

実施例

A. 出発物質及び中間体：

A-1. 3-(E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-ピリジン-4-イル-1H-ピリダジン-4-オンの調製

a) 3-(ピリジン-4-イルアゾ)-ペンタン-2,4-ジオン

85%リン酸(30ml)及び65%硝酸(20ml)中のピリジン-4-イルアミン(4.5g、47.81mmol)の溶液を-10℃に冷却し、固体亜硝酸ナトリウム(3.3g、47.8mmol)で20分かけて処理した。氷(50g)を加え、混合物を、EtOH(280ml)中の2,4-ペンタジオン(4.79g; 47.8mmol)及び酢酸カリウム(40g)の懸濁液に0℃で加えた。完了後、pHが7に達するまで、20%Na₂CO₃水溶液(300ml)を0℃で加え、溶液をジクロロメタン(3×400ml)で抽出し、乾燥させ、濃縮し、ジクロロメタン/メタノールを用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、生成物を黄色の固体として得た(5.3g、54%)。

40

MS: M = 206.1 (M + H)⁺

【0089】

b) 3-(E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-ピリジン-4-イル-1

50

H - ピリダジン - 4 - オン

3 - (ピリジン - 4 - イルアゾ) - ペンタン - 2 , 4 - ジオン (2 . 3 g ; 1 1 . 2 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1 6 ml) に溶解し、1 0 0 で 6 0 分間加熱した。濃縮後、油状粗生成物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール) により精製して、A - 1 1 . 6 8 g (5 5 %) を橙色の固体として得た。

MS : M = 2 7 1 . 2 (M + H) ⁺

【 0 0 9 0 】

A - 1 の合成について上述した方法と同様にして、以下の中間体を調製した :

【表 2】

中間体	中間体名称	アミン	MS (M+H) ⁺
A-2	1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1H-ピリダジン-4-オン	2-クロロ-ピリジン-4-イルアミン	305.1
A-3	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イル)-1H-ピリダジン-4-オン	2-メタンスルホニル-ピリジン-4-イルアミン	349.1
A-4	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-ピリジン-3-イル-1H-ピリダジン-4-オン	ピリジン-3-イルアミン	271.4
A-5	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-1H-ピリダジン-4-オン	5-メチル-ピリジン-3-イルアミン	285.3
A-6	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-1H-ピリダジン-4-オン	2-メチル-ピリジン-4-イルアミン	285.3
A-7	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-1H-ピリダジン-4-オン	2-メトキシ-ピリジン-4-イルアミン	301.3
A-8	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イル)-1H-ピリダジン-4-オン	2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミン	356.2
A-9	4-[3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-4-オキソ-4H-ピリダジン-1-イル]-ピリジン-2-カルボニトリル	4-アミノ-ピリジン-2-カルボニトリル	296.3
A-10	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-1H-ピリダジン-4-オン	5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルアミン	349.2
A-11	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1H-ピリダジン-4-オン	5-フルオロ-ピリジン-3-イルアミン	289.2
A-12	1-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1H-ピリダジン-4-オン	5-クロロ-ピリジン-3-イルアミン	305.1

10

20

30

40

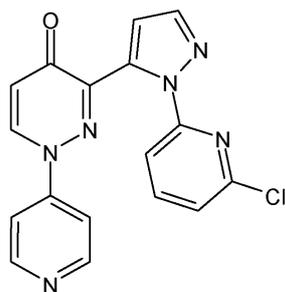
A-13	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1- イソキノリン-4-イル-1H-ピリダジン-4-オン	イソキノリン-4- イルアミン	321.2	
A-14	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1- (5-トリフルオロメチル-ピリジン-3- イル)-1H-ピリダジン-4-オン	5-トリフルオロメチル- ピリジン-3-イルアミン	339.3	
A-15	1-(5-ジフルオロメトキシ-ピリジン-3-イル)- 3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1H- ピリダジン-4-オン	5-ジフルオロメトキシ- ピリジン-3-イルアミン	337.3	10
A-16	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1- (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3- イル)-1H-ピリダジン-4-オン	6-トリフルオロメチル- ピリジン-3-イルアミン	339.1	
A-17	5-[3-((E)-3-ジメチルアミノ- アクリロイル)-4-オキソ-4H-ピリダジン-1- イル]-ピリジン-2-カルボニトリル	5-アミノ-ピリジン-2- カルボニトリル	296.2	
A-18	1-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-3-((E)-3- ジメチルアミノ-アクリロイル)-1H- ピリダジン-4-オン	6-クロロ-ピリジン-3- イルアミン	305.1	20
A-19	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1- キノリン-3-イル-1H-ピリダジン-4-オン	キノリン-3-イルアミン	321.2	
A-20	5-[3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)- 4-オキソ-4H-ピリダジン-1-イル]-ニコチノ ニトリル	5-アミノ- ニコチノニトリル	296.2	30
A-21	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1- (2-トリフルオロメチル-ピリジン-4- イル)-1H-ピリダジン-4-オン	2-トリフルオロメチル- ピリジン-4-イルアミン	339.3	
A-22	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1- イソキノリン-6-イル-1H-ピリダジン-4-オン	6-アミノイソキノリン	321.2	
A-23	3-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-1- キノリン-6-イル-1H-ピリダジン-4-オン	6-アミノキノリン	321.2	40

【 0 0 9 1 】

B . 最終生成物 :

実施例 1 : 3 - [2 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イ
ル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 8】



10

EtOH (2 ml) 中の 3 - ((E) - 3 - ジメチルアミノ - アクリロイル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン (A - 1 ; 0 . 0 7 5 g ; 0 . 3 mmol) の溶液を、密閉管中、(6 - クロロピリジン - 2 - イル) - ヒドラジン (0 . 0 4 8 g ; 0 . 3 mmol) で処理し、100 で 30 分間照射した。酢酸 (0 . 5 ml) を加え、混合物を再び 100 で 15 分間照射した。反応混合物の溶媒を除去し、粗生成物を、分取 HPLC により精製して、最終生成物 0 . 0 1 2 2 g (1 2 %) を得た。

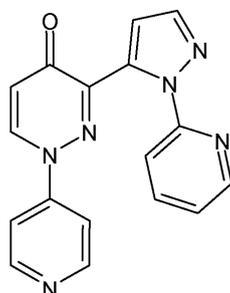
MS : M = 3 5 1 . 1 (M + H) ⁺

【 0 0 9 2 】

実施例 2 : 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

20

【化 9】



30

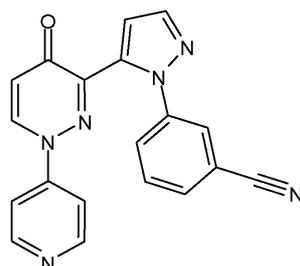
1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及びピリジン - 2 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 3 7 1 . 1 (M + H) ⁺

【 0 0 9 3 】

実施例 3 : 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル

【化 10】



40

3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリルを、実施例 1 の方法と同様にして

50

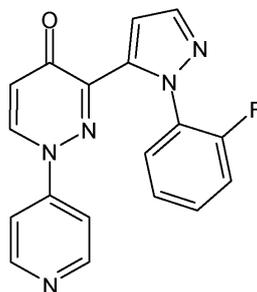
、中間体 A - 1 及び 3 - ヒドラジノ - ベンゾニトリルから得た。

MS : M = 341.1 (M + H)⁺

【0094】

実施例 4 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 -
- ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 1 1】



10

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジ
ン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A
- 1 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

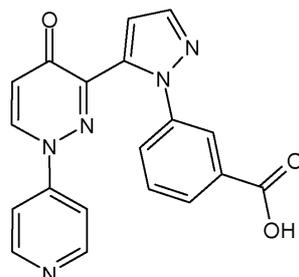
MS : M = 334.0 (M + H)⁺

20

【0095】

実施例 5 : 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリ
ダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸

【化 1 2】



30

3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン -
3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸を、実施例 1 の方法と同様にして、中間
体 A - 1 及び 3 - ヒドラジノ - 安息香酸から得た。

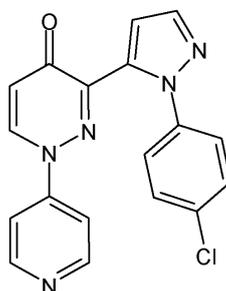
MS : M = 359.8 (M + H)⁺

【0096】

実施例 6 : 3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 -
ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

40

【化 1 3】



50

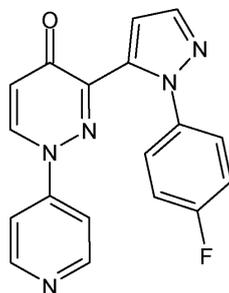
3 - [2 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 4 - クロロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 349 . 9 (M + H) ⁺

【 0097 】

実施例 7 : 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 14 】



10

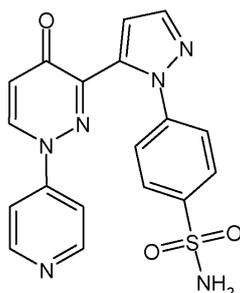
3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 4 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 334 . 0 (M + H) ⁺

【 0098 】

実施例 8 : 4 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

【 化 15 】



30

4 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゼンスルホンアミドを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 4 - ヒドラジノ - ベンゼンスルホンアミドから得た。

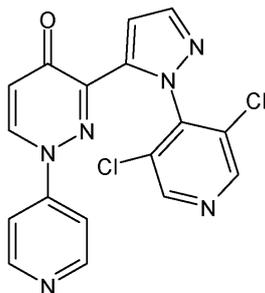
MS : M = 395 . 0 (M + H) ⁺

【 0099 】

実施例 9 : 3 - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

40

【化 16】



10

3 - [2 - (3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び (3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - ヒドラジンから得た。

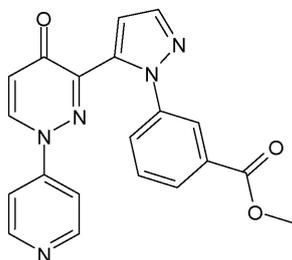
MS : M = 386.7 (M + H)⁺

【 0 1 0 0 】

実施例 10 : 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸メチルエステル

【化 17】

20



3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - 安息香酸メチルエステルを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 3 - ヒドラジノ - 安息香酸メチルエステルから得た。

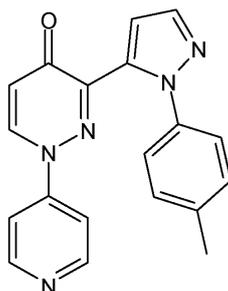
MS : M = 374.0 (M + H)⁺

【 0 1 0 1 】

実施例 11 : 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 18】

30



40

1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 4 - メチル - フェニルヒドラジンから得た。

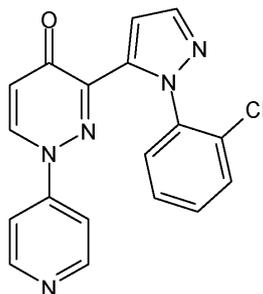
MS : M = 330.1 (M + H)⁺

50

【0102】

実施例12：3-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-1-ピリジン-4-イル-1H-ピリダジン-4-オン

【化19】



10

3-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-1-ピリジン-4-イル-1H-ピリダジン-4-オンを、実施例1の方法と同様にして、中間体A-1及び2-クロロ-フェニルヒドラジンから得た。

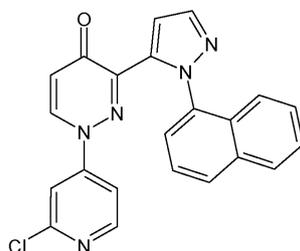
MS：M=349.9(M+H)⁺

【0103】

実施例13：1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-(2-ナフタレン-1-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピリダジン-4-オン

20

【化20】



30

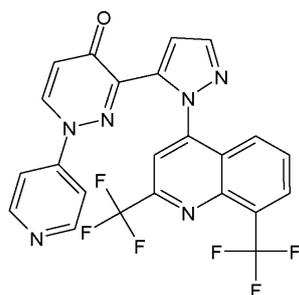
1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-(2-ナフタレン-1-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピリダジン-4-オンを、実施例1の方法と同様にして、中間体A-2及びナフタレン-1-イル-ヒドラジンから得た。

MS：M=400.1(M+H)⁺

【0104】

実施例14：3-[2-(2,8-ビス-トリフルオロメチル-キノリン-4-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-1-ピリジン-4-イル-1H-ピリダジン-4-オン

【化21】



40

3-[2-(2,8-ビス-トリフルオロメチル-キノリン-4-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-1-ピリジン-4-イル-1H-ピリダジン-4-オンを、実施例

50

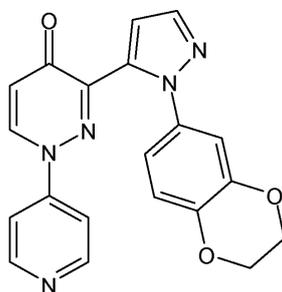
1の方法と同様にして、中間体A-1及び(2,8-ビス-トリフルオロメチル-キノリン-4-イル)-ヒドラジンから得た。

MS: $M = 502.8 (M + H)^+$

【0105】

実施例15: 3-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-1-ピリジン-4-イル-1H-ピリダジン-4-オン

【化22】



10

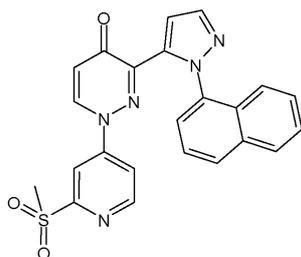
3-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-1-ピリジン-4-イル-1H-ピリダジン-4-オンを、実施例1の方法と同様にして、中間体A-1及び(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ヒドラジンから得た。

MS: $M = 374.0 (M + H)^+$

【0106】

実施例16: 1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-3-(2-ナフタレン-1-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピリダジン-4-オン

【化23】



30

1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-3-(2-ナフタレン-1-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピリダジン-4-オンを、実施例1の方法と同様にして、中間体A-3及びナフタレン-1-イル-ヒドラジンから得た。

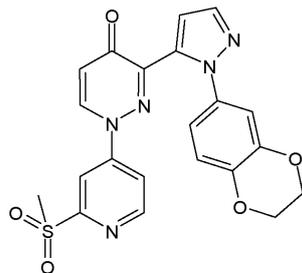
MS: $M = 443.9 (M + H)^+$

【0107】

実施例17: 3-[2-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-1-(2-メタンシルホニル-ピリジン-4-イル)-1H-ピリダジン-4-オン

40

【化 2 4】



10

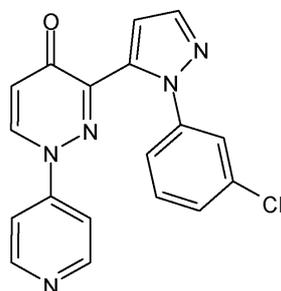
3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 3 及び (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - ヒドラジンから得た。

MS : M = 451 . 8 (M + H) ⁺

【 0 1 0 8 】

実施例 18 : 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 2 5】



20

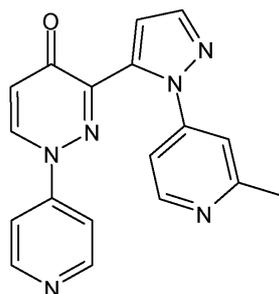
3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 3 - クロロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 350 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 0 9 】

実施例 19 : 3 - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 2 6】



40

3 - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - ヒドラジンから得た。

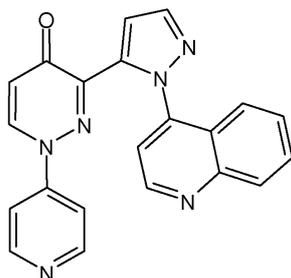
50

MS : M = 331 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 1 0 】

実施例 20 : 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 2 7 】



10

1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及びキノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

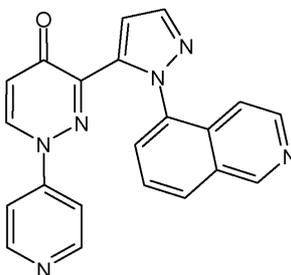
MS : M = 367 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 1 1 】

実施例 21 : 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

20

【 化 2 8 】



30

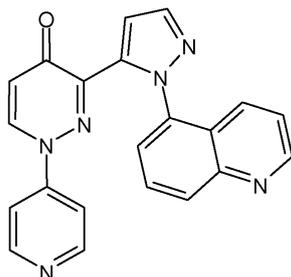
3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及びイソキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 367 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 1 2 】

実施例 22 : 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 2 9 】



40

1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び

50

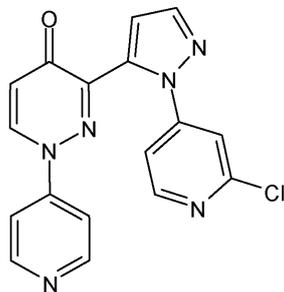
キノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 367.1 (M + H)⁺

【0113】

実施例 23 : 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化30】



10

3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ヒドラジンから得た。

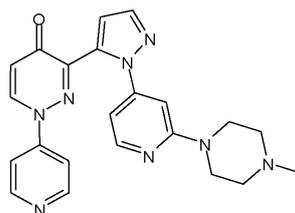
MS : M = 351.1 (M + H)⁺

20

【0114】

実施例 24 : 3 - { 2 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化31】



30

3 - { 2 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

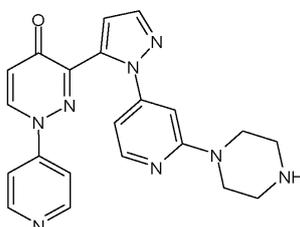
MS : M = 415.2 (M + H)⁺

【0115】

実施例 25 : 3 - [2 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

40

【化32】



50

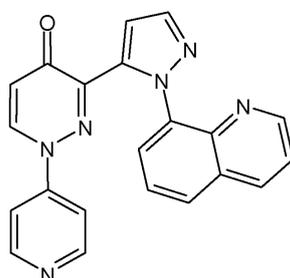
3 - [2 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 2 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 401 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 1 6 】

実施例 26 : 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 8 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 3 3 】



10

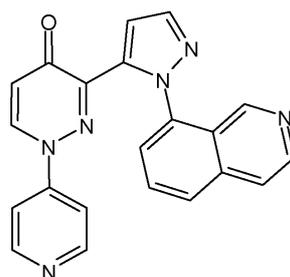
1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - キノリン - 8 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 20
キノリン - 8 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 367 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 1 7 】

実施例 27 : 3 - (2 - イソキノリン - 8 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 3 4 】



30

3 - (2 - イソキノリン - 8 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及びイソキノリン - 8 - イル - ヒドラジンから得た。

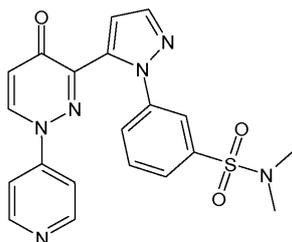
MS : M = 367 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 1 8 】

実施例 28 : N , N - ジメチル - 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

40

【化35】



10

N, N - ジメチル - 3 - [5 - (4 - オキソ - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゼンスルホンアミドを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 3 - ヒドラジノ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミドから得た。

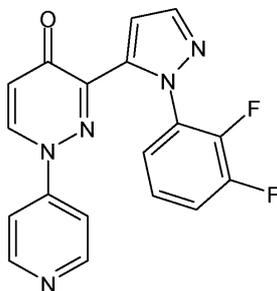
MS : M = 423 . 1 (M + H) ⁺

【0119】

実施例 29 : 3 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化36】

20



3 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 2 , 3 - ジフルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

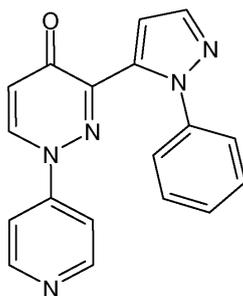
MS : M = 352 . 1 (M + H) ⁺

【0120】

実施例 30 : 3 - (2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化37】

30



40

3 - (2 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及びフェニルヒドラジンから得た。

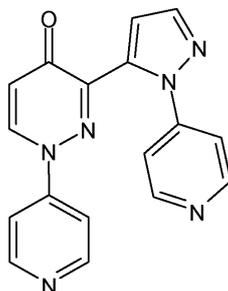
50

MS : M = 316 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 2 1 】

実施例 3 1 : 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 3 8 】



10

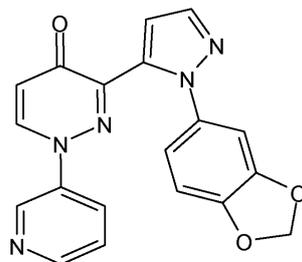
1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及びピリジン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 317 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 2 2 】

実施例 3 2 : 3 - (2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 3 9 】



30

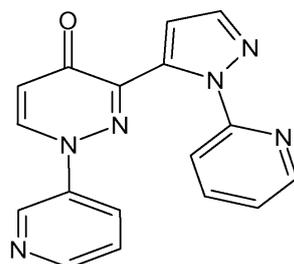
3 - (2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 4 及びベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 360 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 2 3 】

実施例 3 3 : 1 - ピリジン - 3 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 4 0 】



40

1 - ピリジン - 3 - イル - 3 - (2 - ピリジン - 2 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イ

50

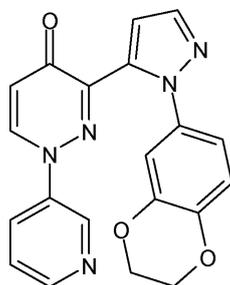
ル) - 1H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 4 及びピリジン - 2 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : $M = 317.2 (M + H)^+$

【0124】

実施例 34 : 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1H - ピリダジン - 4 - オン

【化 4 1】



10

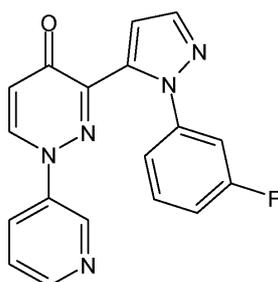
3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 4 及び (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - ヒドラジンから得た。

MS : $M = 374.1 (M + H)^+$

【0125】

実施例 35 : 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1H - ピリダジン - 4 - オン

【化 4 2】



30

3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 4 及び 3 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

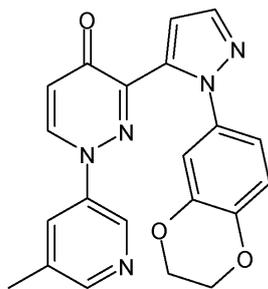
MS : $M = 334.3 (M + H)^+$

【0126】

実施例 36 : 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピリダジン - 4 - オン

40

【化 4 3】



10

3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 5 及び (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - ヒドラジンから得た。

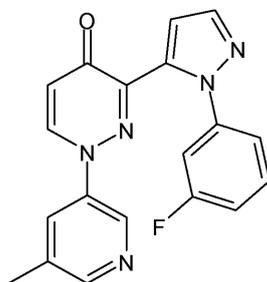
MS : M = 388 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 2 7 】

実施例 3 7 : 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 4 4】

20



3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 5 及び 3 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 348 . 2 (M + H) ⁺

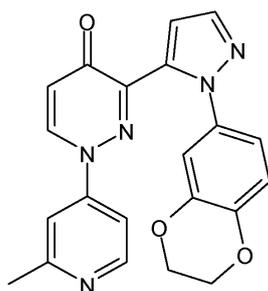
【 0 1 2 8 】

実施例 3 8 : 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 4 5】

30

40



3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 6 及び (2 , 3 - ジヒドロ - ベン

50

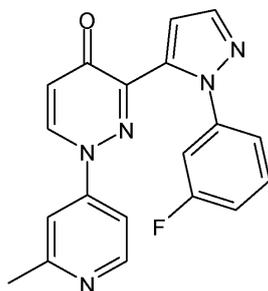
ゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - ヒドラジンから得た。

MS : M = 388 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 2 9 】

実施例 39 : 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 4 6 】



10

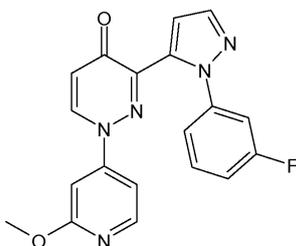
3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 6 及び 3 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 348 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 3 0 】

実施例 40 : 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 4 7 】



30

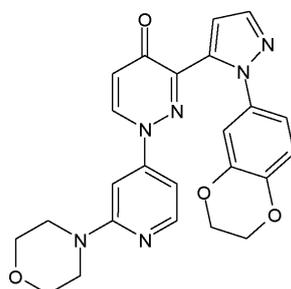
3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 7 及び 3 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 364 . 0 (M + H) ⁺

【 0 1 3 1 】

実施例 41 : 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 4 8 】



50

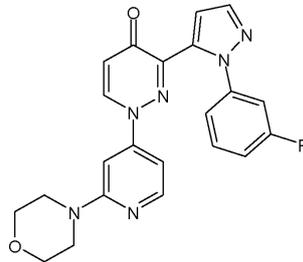
3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 8 及び (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - ヒドラジンから得た。

MS : M = 459 . 3 (M + H) ⁺

【 0 1 3 2 】

実施例 4 2 : 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【 化 4 9 】

10



3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 8 及び 3 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

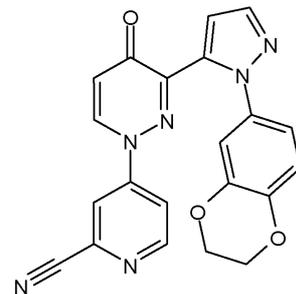
20

MS : M = 419 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 3 3 】

実施例 4 3 : 4 - { 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル

【 化 5 0 】



30

4 - { 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリルを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 9 及び (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - ヒドラジンから得た。

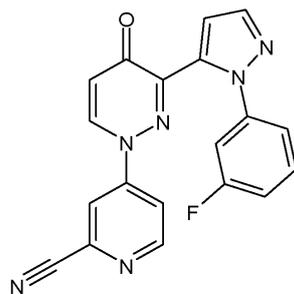
40

MS : M = 399 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 3 4 】

実施例 4 4 : 4 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル

【化 5 1】



10

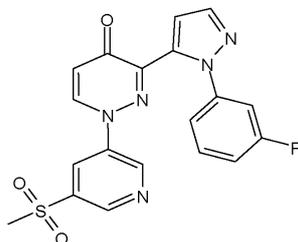
4 - { 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリルを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 9 及び 3 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 359 . 0 (M + H) ⁺

【 0 1 3 5 】

実施例 45 : 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メタンシルホニル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 5 2】



20

3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メタンシルホニル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 10 及び 3 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

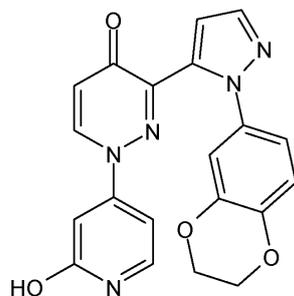
MS : M = 412 . 3 (M + H) ⁺

30

【 0 1 3 6 】

実施例 46 : 3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 5 3】



40

3 - [2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 7 及び (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) - ヒドラジンから得た。

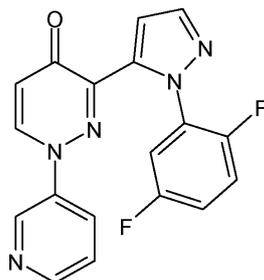
MS : M = 390 . 0 (M + H) ⁺

50

【 0 1 3 7 】

実施例 47 : 3 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 5 4 】



10

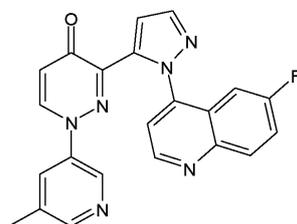
3 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 4 及び 2 , 5 - ジフルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 352 . 3 (M + H) ⁺

【 0 1 3 8 】

実施例 48 : 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 5 5 】



20

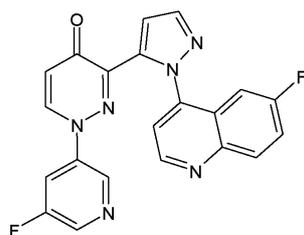
3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 5 及び 6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 399 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 3 9 】

実施例 49 : 1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 5 6 】



40

1 - (5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 11 及び 6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

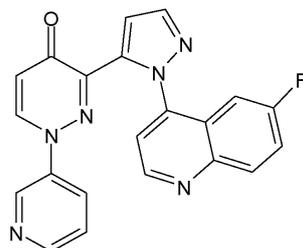
50

MS : M = 403 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 4 0 】

実施例 50 : 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 5 7 】



10

3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 4 及び 6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

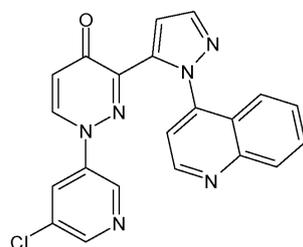
MS : M = 385 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 4 1 】

実施例 51 : 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

20

【 化 5 8 】



30

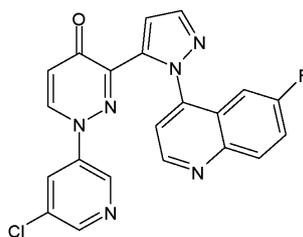
1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 2 及びキノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 401 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 4 2 】

実施例 52 : 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 5 9 】



40

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 2 及び 6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジン

50

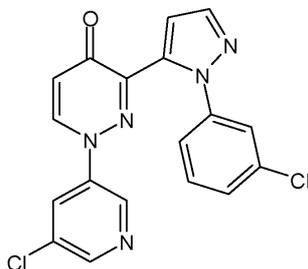
から得た。

MS : M = 419 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 4 3 】

実施例 5 3 : 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 6 0 】



10

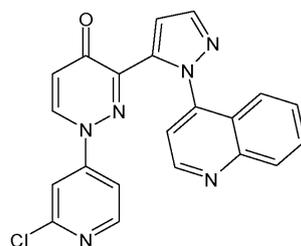
3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 2 及び 3 - クロロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 384 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 4 4 】

実施例 5 4 : 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 6 1 】



30

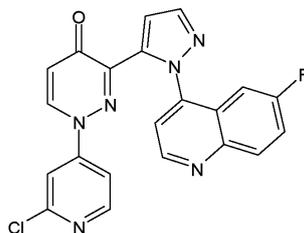
1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 及びキノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 401 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 4 5 】

実施例 5 5 : 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 6 2 】



40

1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の

50

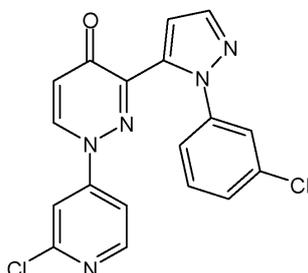
方法と同様にして、中間体 A - 2 及び 6 - フルオロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジン から得た。

MS : M = 419.2 (M + H)⁺

【0146】

実施例 56 : 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 63】



10

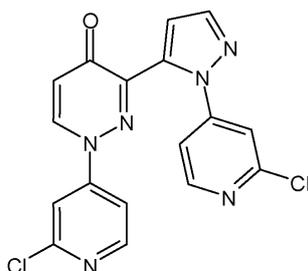
3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 及び 3 - クロロ - フェニルヒドラジン から得た。

MS : M = 384.8 (M + H)⁺

【0147】

実施例 57 : 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 64】



30

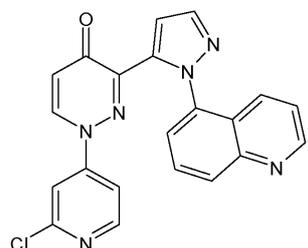
1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 及び 2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル - ヒドラジン から得た。

MS : M = 385.0 (M + H)⁺

【0148】

実施例 58 : 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 65】



50

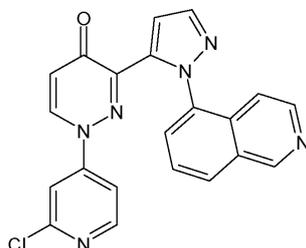
1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 及びキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 401.1 (M + H)⁺

【0149】

実施例 59 : 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化66】



10

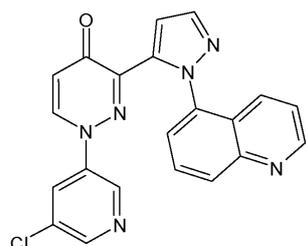
1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 及びイソキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 401.1 (M + H)⁺

【0150】

実施例 60 : 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化67】



30

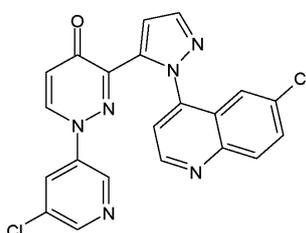
1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 12 及びキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 401.1 (M + H)⁺

【0151】

実施例 61 : 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化68】



50

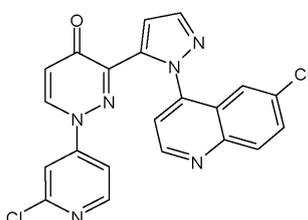
1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 2 及び 6 - クロロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 435 . 2 (M + H) ⁺

【 0152 】

実施例 6 2 : 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 6 9 】



10

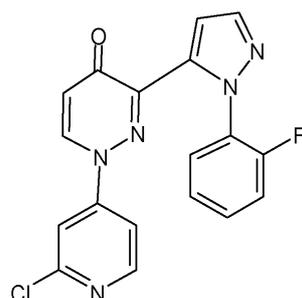
1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 及び 6 - クロロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 435 . 2 (M + H) ⁺

【 0153 】

実施例 6 3 : 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 7 0 】



30

1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

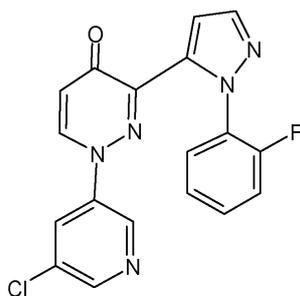
MS : M = 368 . 0 (M + H) ⁺

【 0154 】

実施例 6 4 : 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

40

【化 7 1】



10

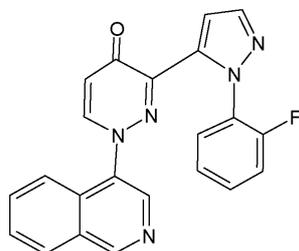
1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 2 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 368 . 0 (M + H)⁺

【0155】

実施例 65 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 7 2】



20

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 3 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

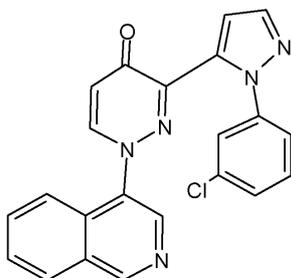
30

MS : M = 384 . 1 (M + H)⁺

【0156】

実施例 66 : 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 7 3】



40

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 3 及び 3 - クロロ - フェニルヒドラジンから得た。

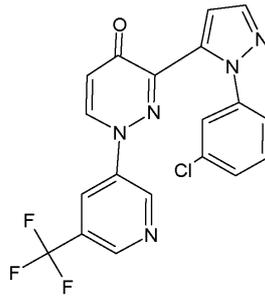
MS : M = 400 . 2 (M + H)⁺

【0157】

実施例 67 : 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1

50

- (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【化 7 4】



10

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 4 及び 3 - クロロ - フェニルヒドラジンから得た。

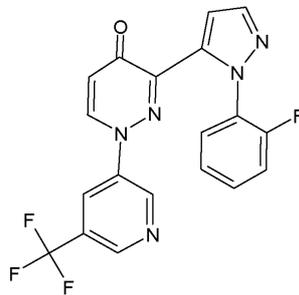
MS : M = 418 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 5 8 】

実施例 6 8 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 7 5】

20



30

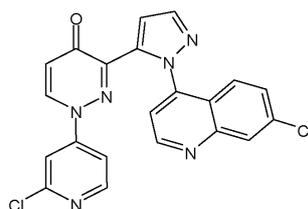
3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 4 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 402 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 5 9 】

実施例 6 9 : 1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 7 6】



40

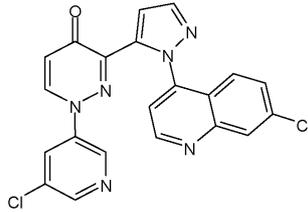
1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 及び 7 - クロロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

50

MS : M = 435 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 6 0 】

実施例 70 : 1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【 化 7 7 】



10

1 - (5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 2 及び 7 - クロロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

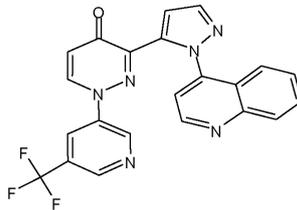
MS : M = 435 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 6 1 】

実施例 71 : 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

20

【 化 7 8 】



30

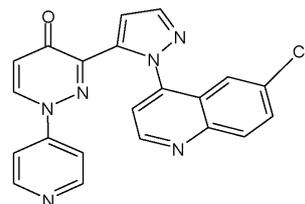
3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 4 及びキノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 435 . 3 (M + H) ⁺

【 0 1 6 2 】

実施例 72 : 3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 7 9 】



40

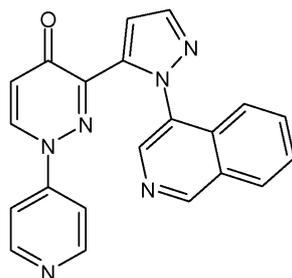
3 - [2 - (6 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 6 - クロロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 401 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 6 3 】

50

実施例 73 : 3 - (2 - イソキノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 -
 ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
 【化 80】



10

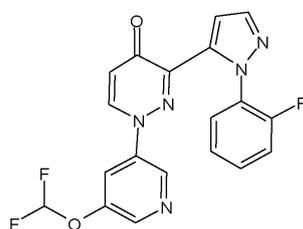
3 - (2 - イソキノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン -
 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1
 及びイソキノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 367.0 (M + H)⁺

【0164】

実施例 74 : 1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 -
 フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
 【化 81】

20



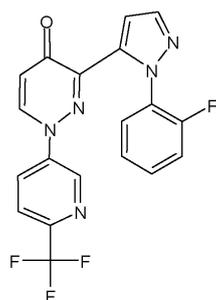
1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ -
 フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1
 の方法と同様にして、中間体 A - 15 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

30

MS : M = 400.1 (M + H)⁺

【0165】

実施例 75 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] -
 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
 【化 82】



40

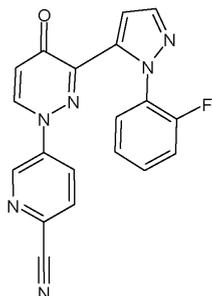
3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (6 -
 トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1
 の方法と同様にして、中間体 A - 16 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 402.2 (M + H)⁺

50

【0166】

実施例76：5 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル
【化83】



10

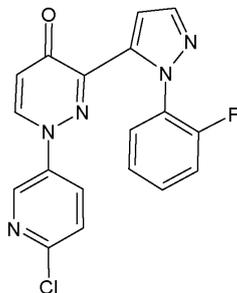
5 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリルを、実施例1の方法と同様にして、中間体A-17及び2-フルオロ-フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 359.1 (M + H)⁺

【0167】

実施例77：1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【化84】

20



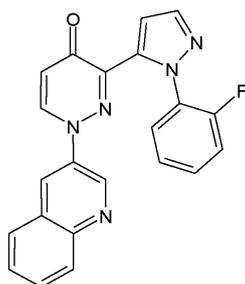
30

1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例1の方法と同様にして、中間体A-18及び2-フルオロ-フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 368.0 (M + H)⁺

【0168】

実施例78：3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【化85】



40

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例1の方法と同様にして、中間体A-19及び2-フルオロ-フェニルヒドラジンから得た。

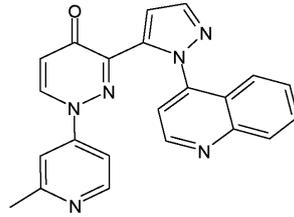
50

MS : M = 384 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 6 9 】

実施例 79 : 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 8 6 】



10

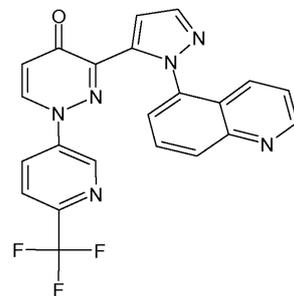
1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 4 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 6 及びキノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 381 . 3 (M + H) ⁺

【 0 1 7 0 】

実施例 80 : 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 8 7 】



20

30

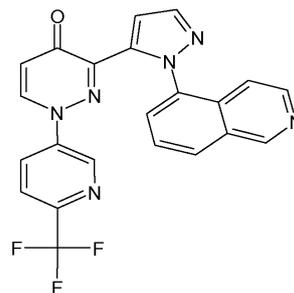
3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 16 及びキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 435 . 3 (M + H) ⁺

【 0 1 7 1 】

実施例 81 : 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 8 8 】



40

3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方

50

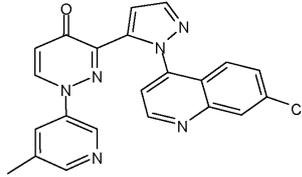
法と同様にして、中間体 A - 16 及びイソキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 435 . 3 (M + H)⁺

【0172】

実施例 82 : 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 89】



10

3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 5 及び 7 - クロロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

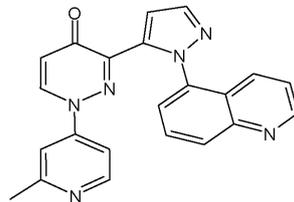
MS : M = 415 . 2 (M + H)⁺

【0173】

実施例 83 : 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

20

【化 90】



1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 6 及びキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

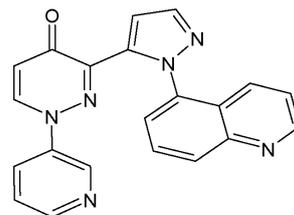
MS : M = 381 . 3 (M + H)⁺

【0174】

実施例 84 : 1 - ピリジン - 3 - イル - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

30

【化 91】



40

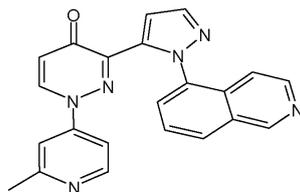
1 - ピリジン - 3 - イル - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 4 及びキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 367 . 1 (M + H)⁺

【0175】

50

実施例 85 : 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【化 9 2】



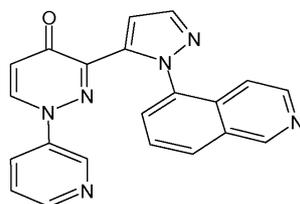
10

3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 6 及びイソキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 381.3 (M + H)⁺

【0176】

実施例 86 : 3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【化 9 3】



20

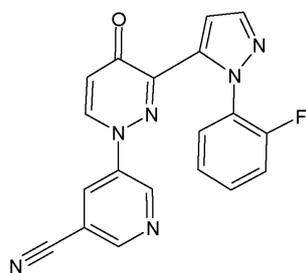
3 - (2 - イソキノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 4 及びイソキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 367.0 (M + H)⁺

【0177】

30

実施例 87 : 5 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ニコチノニトリル
【化 9 4】



40

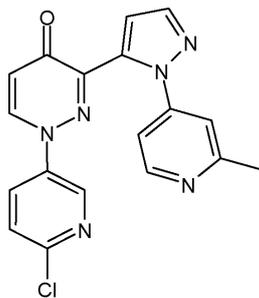
5 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ニコチノニトリルを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 20 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジンから得た。

MS : M = 359.1 (M + H)⁺

【0178】

実施例 88 : 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 9 5】



10

1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 8 及び 2 - メチル - ピリジン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

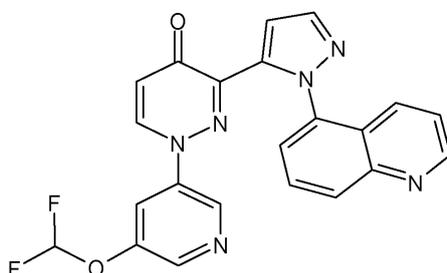
MS : M = 365 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 7 9 】

実施例 8 9 : 1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 9 6】

20



1 - (5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - キノリン - 5 - イル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 5 及びキノリン - 5 - イル - ヒドラジンから得た。

MS : M = 433 . 2 (M + H) ⁺

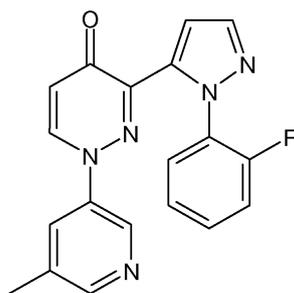
【 0 1 8 0 】

実施例 9 0 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 9 7】

30

40



3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 5 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジン HCl から得た。

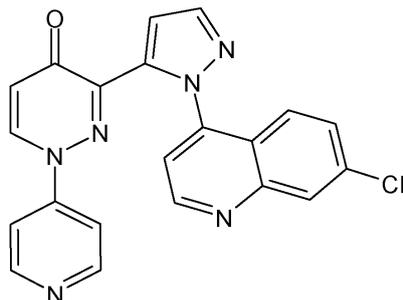
MS : M = 348 . 2 (M + H) ⁺

50

【0181】

実施例 91 : 3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 9 8】



10

3 - [2 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 7 - クロロ - キノリン - 4 - イル - ヒドラジンから得た。

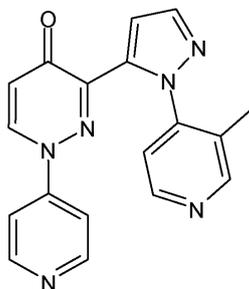
MS : M = 401.1 (M + H)⁺

【0182】

実施例 92 : 3 - [2 - (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

20

【化 9 9】



30

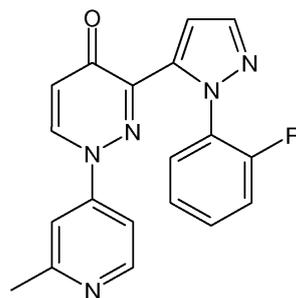
3 - [2 - (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び (3 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - ヒドラジンから得た。

MS : M = 331.1 (M + H)⁺

【0183】

実施例 93 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 1 0 0】



40

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 -

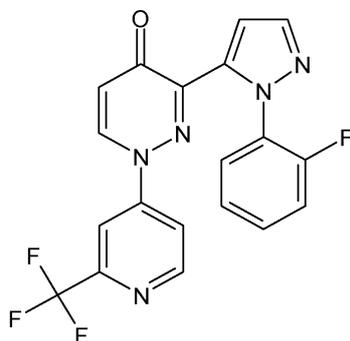
50

メチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 6 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジン H C l から得た。

MS : M = 348 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 8 4 】

実施例 9 4 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【 化 1 0 1 】



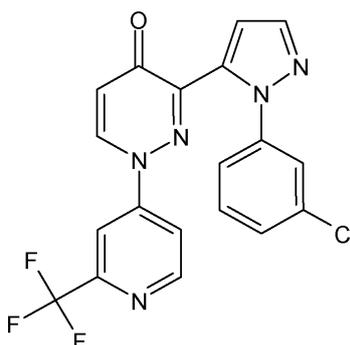
10

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 1 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジン H C l から得た。

MS : M = 402 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 8 5 】

実施例 9 5 : 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【 化 1 0 2 】



30

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 1 及び 3 - クロロ - フェニルヒドラジン H C l から得た。

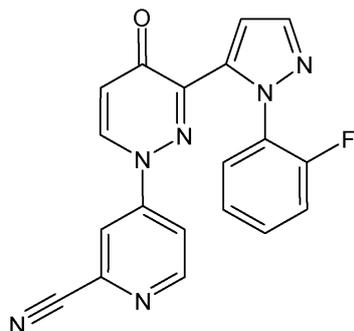
MS : M = 418 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 8 6 】

実施例 9 6 : 4 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル

40

【化103】



10

4 - { 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリルを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 9 及び 2 - フルオロ - フェニルヒドラジン H C 1 から得た。

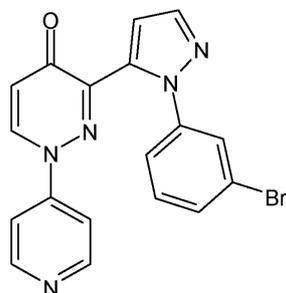
MS : M = 359 . 1 (M + H) ⁺

【0187】

実施例 97 : 3 - [2 - (3 - ブロモ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

20

【化104】



30

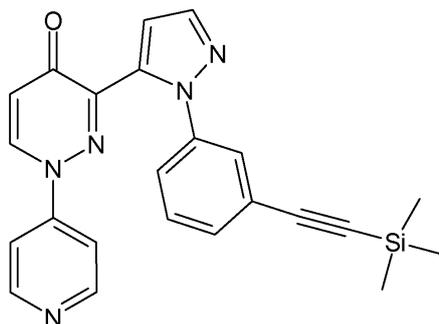
3 - [2 - (3 - ブロモ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 1 及び 3 - ブロモ - フェニルヒドラジン H C 1 から得た。

MS : M = 394 . 3 (M + H) ⁺

【0188】

実施例 98 : 1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - [2 - (3 - トリメチルシリルエチニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化105】



40

50

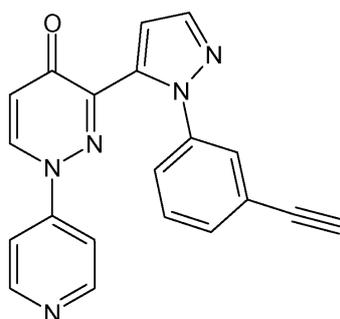
DMF (1.0 ml) 中の 3 - [2 - (3 - プロモ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン (実施例 97、81 mg、0.21 mmol)、エチルトリメチルシラン (44 μ l、0.31 mmol)、CuI (2 mg、0.01 mmol)、(PPh₃)₂PdCl₂ (9 mg、0.01 mmol)、PPh₃ (113 mg、0.41 mmol) 及びジメチルアミン (421 μ l、エタノール中の溶液 3.1 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、120 で 20 分間加熱する。分取 HPLC による粗生成物の精製後、生成物 33 mg (収率 39%) を固体物質として得る。

MS : M = 412.3 (M + H)⁺

【 0189 】

実施例 99 : 3 - [2 - (3 - エチニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 106 】



10

20

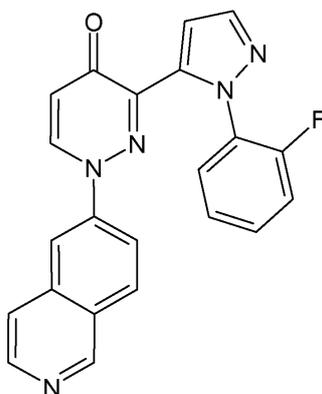
1 - ピリジン - 4 - イル - 3 - [2 - (3 - トリメチルシラニルエチニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピリダジン - 4 - オン (実施例 98、33 mg、0.08 mmol) の混合物を THF (1 ml) に溶解する。フッ化テトラブチルアンモニウム三水和物 (51 mg、0.16 mmol) を 0 で加え、反応混合物を 15 分以内で周囲温度に温める。攪拌を更に 1 時間続ける。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。溶媒を除去し、得られた粗生成物を、EtOAc / MeOH 勾配を使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、生成物 22 mg (収率 81%) を得る。

MS : M = 340.1 (M + H)⁺

【 0190 】

実施例 100 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【 化 107 】



30

40

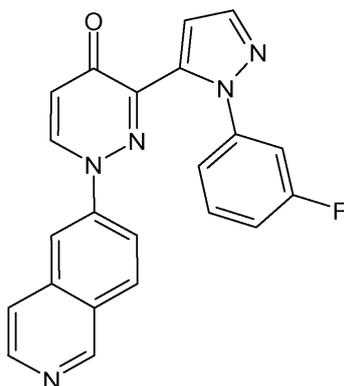
3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 22 及び 2 - フルオロフェニルヒドラジン HCl から得た。

50

MS : M = 384 . 2 (M + H) ⁺

【 0 1 9 1 】

実施例 1 0 1 : 3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル]
- 1 - イソキノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【 化 1 0 8 】



10

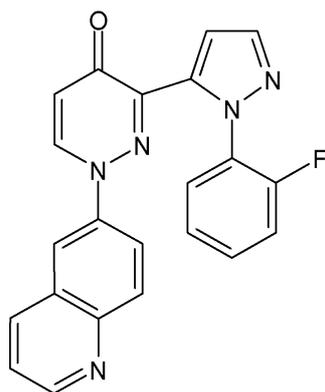
3 - [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - イソキノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 2 及び 3 - フルオロフェニルヒドラジンから得た。

20

MS : M = 384 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 9 2 】

実施例 1 0 2 : 3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル]
- 1 - キノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン
【 化 1 0 9 】



30

3 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 2 3 及び 2 - フルオロフェニルヒドラジン H C 1 から得た。

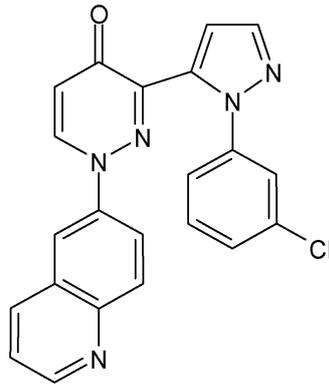
40

MS : M = 384 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 9 3 】

実施例 1 0 3 : 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オン

【化 1 1 0】



10

3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - キノリン - 6 - イル - 1 H - ピリダジン - 4 - オンを、実施例 1 の方法と同様にして、中間体 A - 23 及び 3 - クロロ - フェニルヒドラジン HCl から得た。

MS : M = 400 . 1 (M + H) ⁺

【 0 1 9 4 】

実施例 A

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠は常法により製造することができる：

20

成分	1 錠当たり	
核：		
式 (I) の化合物	10 . 0 mg	200 . 0 mg
微晶質セルロース	23 . 5 mg	43 . 5 mg
含水乳糖	60 . 0 mg	70 . 0 mg
ポビドンK30	12 . 5 mg	15 . 0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12 . 5 mg	17 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 mg	4 . 5 mg
(核重量)	120 . 0 mg	350 . 0 mg
フィルムコート：		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 . 5 mg	7 . 0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0 . 8 mg	1 . 6 mg
タルク	1 . 3 mg	2 . 6 mg
酸化鉄 (黄色)	0 . 8 mg	1 . 6 mg
二酸化チタン	0 . 8 mg	1 . 6 mg

30

【 0 1 9 5 】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、混合物をポリビニルピロリドンの水溶液と共に造粒する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ 120 又は 350 mg の核を得る。上記のフィルムコーティングの水溶液 / 懸濁液を核に塗布する。

40

【 0 1 9 6 】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造することができる：

成分	1 カプセル当たり
式 (I) の化合物	25 . 0 mg
乳糖	150 . 0 mg
トウモロコシデンプン	20 . 0 mg
タルク	5 . 0 mg

【 0 1 9 7 】

成分を篩にかけ、混合し、サイズ 2 のカプセルに充填する。

50

【 0 1 9 8 】

実施例 C

注射液は下記の組成を有することができる：

式 (I) の化合物	3 . 0 mg
ポリエチレングリコール400	1 5 0 . 0 mg
酢酸	p H 5 . 0 を得る適量
注射用水	1 . 0 ml にする量

【 0 1 9 9 】

活性成分を、ポリエチレングリコール400と注射用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸により、pHを5.0に調整する。水の残量を加えて、容量を1.0mLに調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、滅菌する。

10

【 0 2 0 0 】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤は常法により製造することができる：

カプセル内容物

式 (I) の化合物	5 . 0 mg
黄ろう	8 . 0 mg
硬化大豆油	8 . 0 mg
部分硬化植物油	3 4 . 0 mg
大豆油	1 1 0 . 0 mg
カプセル内容物の重量	1 6 5 . 0 mg

20

ゼラチンカプセル

ゼラチン	7 5 . 0 mg
グリセロール 8 5 %	3 2 . 0 mg
Karion 83	8 . 0 mg (乾物)
二酸化チタン	0 . 4 mg
酸化鉄黄	1 . 1 mg

【 0 2 0 1 】

活性成分を、温かく溶融している他の成分に溶解し、混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

30

【 0 2 0 2 】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェは常法により製造することができる：

式 (I) の化合物	5 0 . 0 mg
乳糖、微細粉末	1 0 1 5 . 0 mg
微晶質セルロース (AVICEL PH 102)	1 4 0 0 . 0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドンK 30	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 0 . 0 mg
風味添加剤	1 . 0 mg

40

【 0 2 0 3 】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び風味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

【 配列表 】

[0005518902000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	Z N A

- (72)発明者 コーナー, マティアス
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、コルピングシュトラッセ 1 0
- (72)発明者 クーン, ベルト
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ・ベーエル、ヒンターリンデンヴェーク 2 6 アー
- (72)発明者 ペーターズ, イェンス - ウーヴェ
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、ヴィンケルマッテン 8
- (72)発明者 ロドリゲス・サルミエント, ロサ・マリア
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 1 バーゼル、アウシュトラッセ 7 2
- (72)発明者 ロジャース - エバンス, マーク
スイス国、ツェーハー - 4 1 0 3 ボットミンゲン、ローゼンヴェーク 6
- (72)発明者 ルドルフ, マルクス
スイス国、ツェーハー - 4 0 5 9 バーゼル、レーヴェンベルクシュトラッセ 2 4

審査官 中西 聡

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 7 / 1 2 9 1 8 3 (W O , A 2)
欧州特許出願公開第0 1 5 5 3 0 9 6 (E P , A 1)
特表2 0 1 2 - 5 1 0 9 6 9 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
R E G I S T R Y (S T N)
C A p l u s (S T N)