(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-535027
(P2023-535027A)
(43)公表日　令和5年8月15日(2023.8.15)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/5025(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/5025 | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/519(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/519 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/506(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/506 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/5377(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/5377 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/551(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/551 | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全199頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-504298(P2023-504298)
(86)(22)出願日　令和3年7月21日(2021.7.21)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月20日(2023.3.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/042489
(87)国際公開番号　WO2022/020424
(87)国際公開日　令和4年1月27日(2022.1.27)
(31)優先権主張番号　63/054,478
(32)優先日　令和2年7月21日(2020.7.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　511000957
ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミシガン
ＴＨＥ ＲＥＧＥＮＴＳ ＯＦ ＴＨＥ ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ ＯＦ ＭＩＣＨＩＧＡＮ
アメリカ合衆国、４８１０９－２５９０　ミシガン州、アナーバー、ヒューロン・パークウェイ、１６００、オフィス・オブ・テクノロジー・トランスファー、セカンド・フロア
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ベシリ，チャウリ
アメリカ合衆国、ミシガン・４８１０９
最終頁に続く

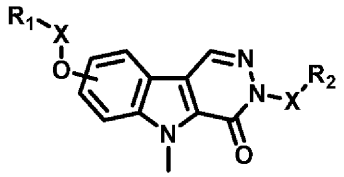
(54)【発明の名称】　ピルビン酸キナーゼを活性化するための組成物及び方法

(57)【要約】
本明細書において、ピルビン酸キナーゼ（例えば、対象者での）を活性化するための組成物及び方法が提供される。特に、本明細書においては、ピルビン酸キナーゼ活性化剤を用いて疾患又は状態（例えば、眼疾患、血液障害又はがん）を治療するための組成物及び方法が提供される。

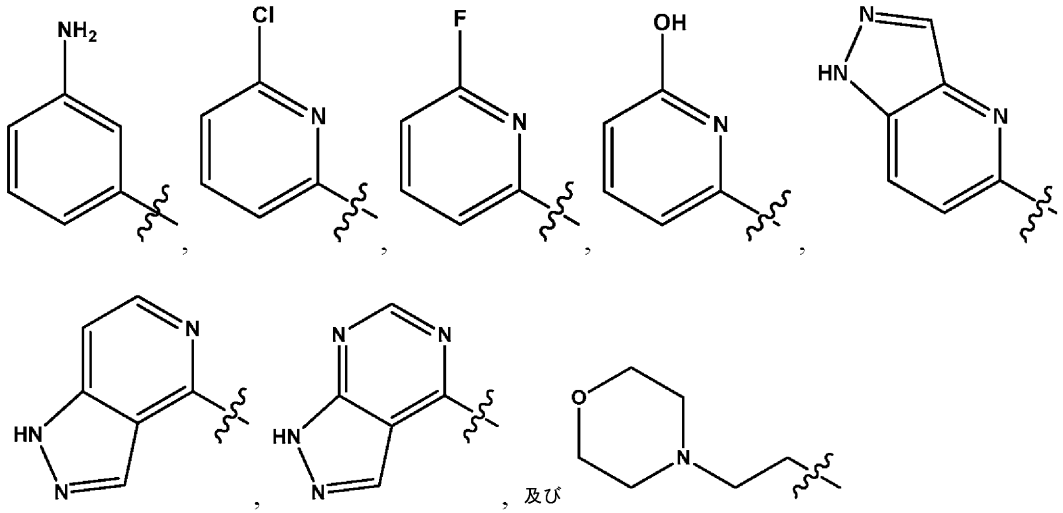
10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記化合物を含む組成物。
【化１】

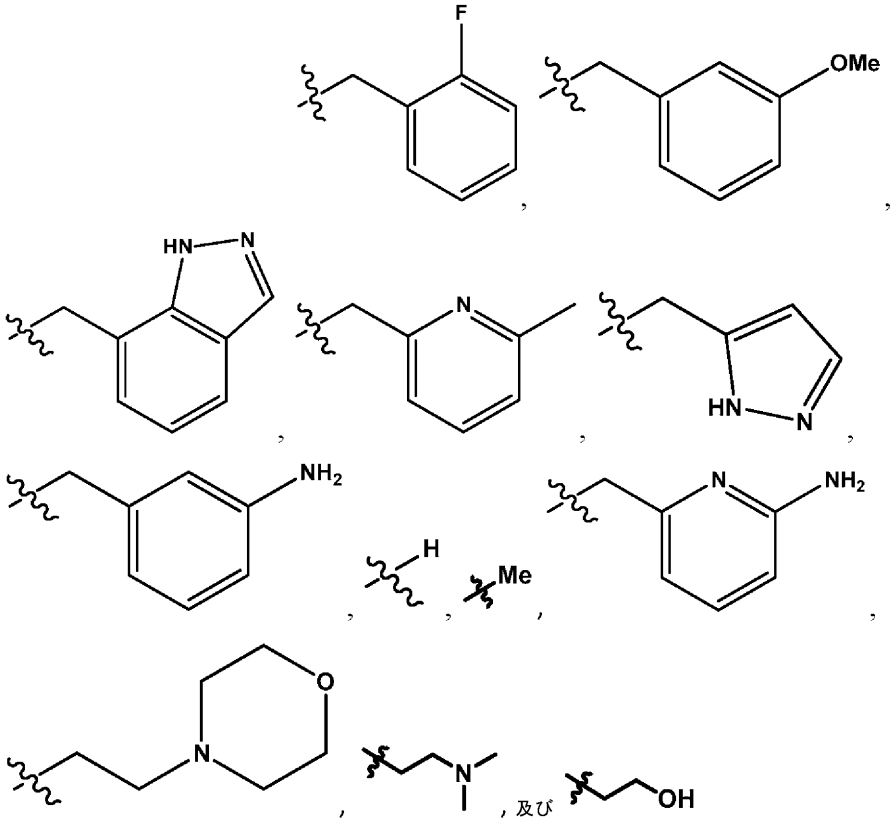


［式中、
Ｘは、非存在であるか、－Ｈ、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ$_3$－、－ＣＲ$_3$Ｒ$_4$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨＲ$_3$）$_n$－、－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_n$－から選択され、ｎは１～６であり；
Ｒ$_1$は、－Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_3$、ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＯＨ、ＯＲ$_3$、－ＳＯＲ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；
Ｒ$_2$は、－Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_3$、ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＯＨ、ＯＲ$_3$、－ＳＯＲ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；
Ｒ$_3$及びＲ$_4$はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択される。］
【請求項２】
Ｒ$_1$が、
【化２】



からなる群から選択され、
Ｒ$_2$が、

【化３】

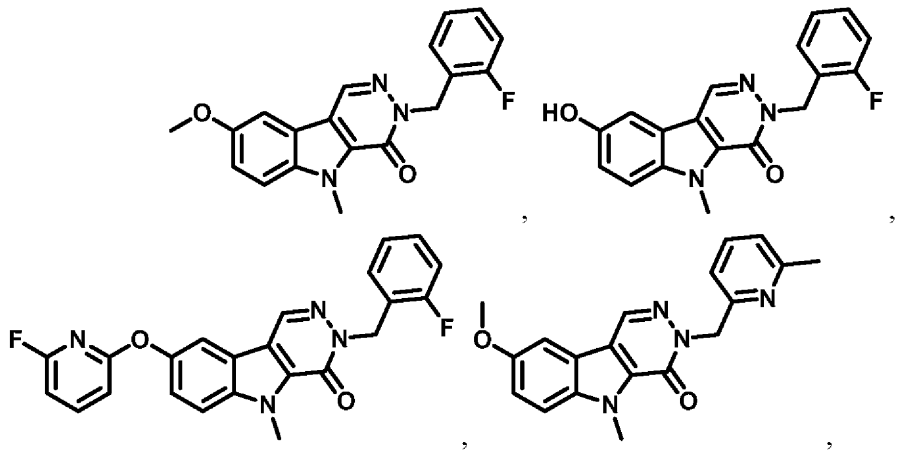


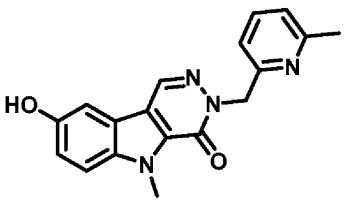
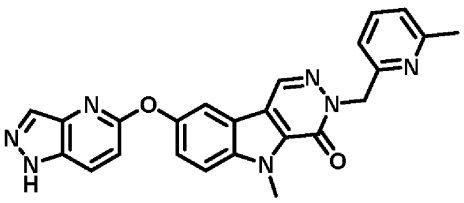
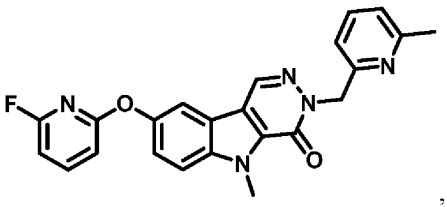
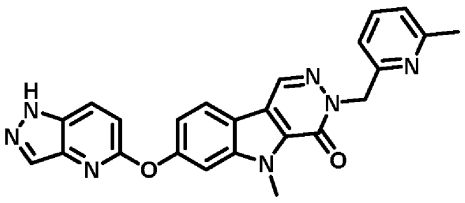
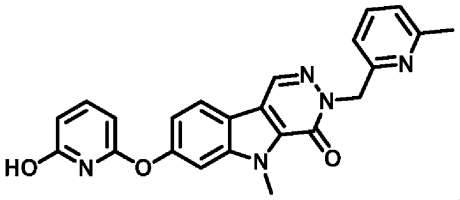
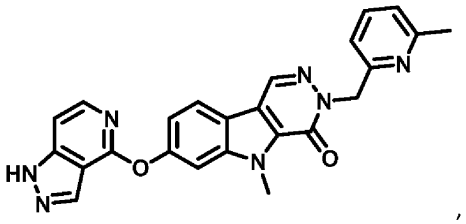
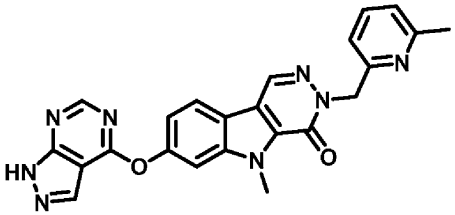
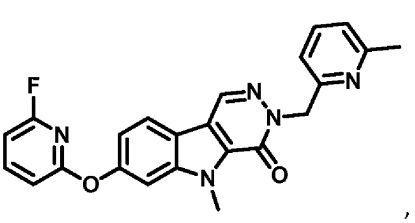
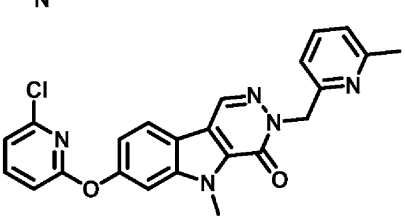
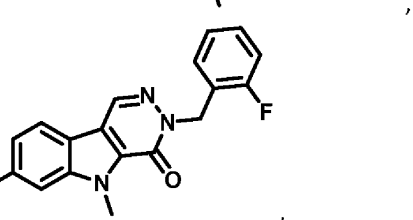
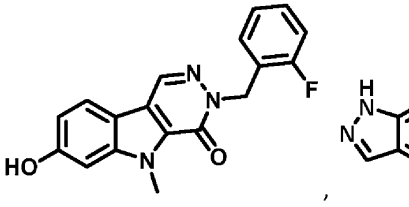
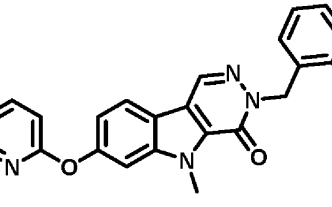
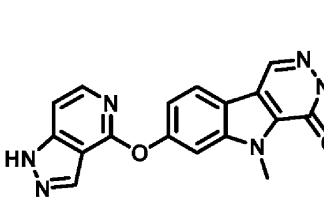
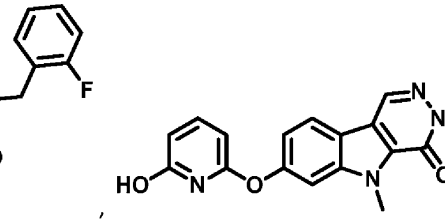
からなる群から選択される、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

前記化合物が、下記のものからなる群から選択される、請求項１又は２に記載の組成物。

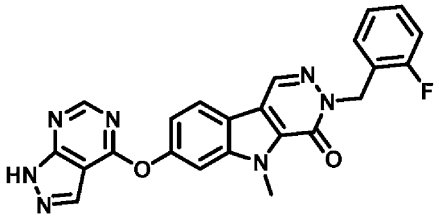
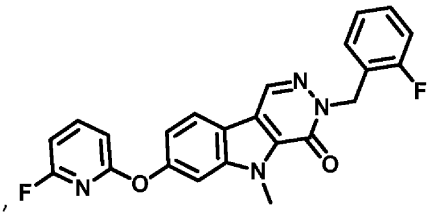
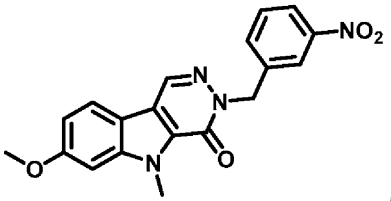
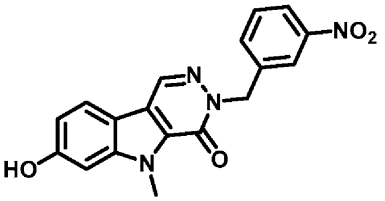
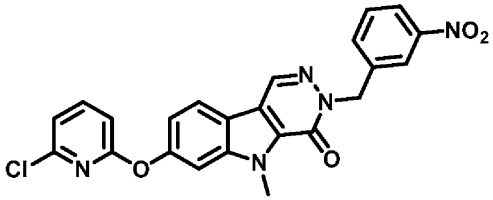
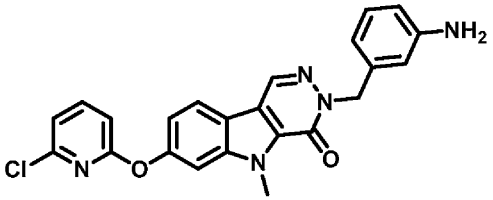
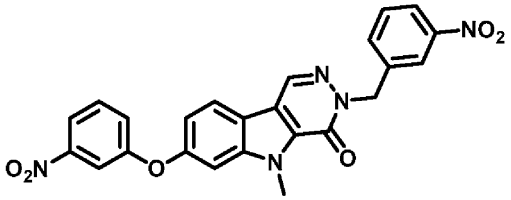
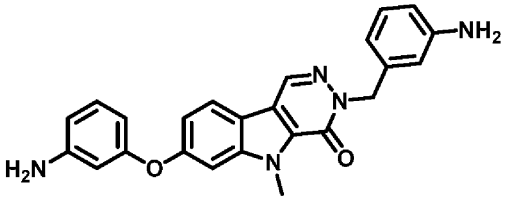
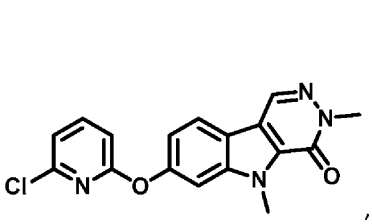
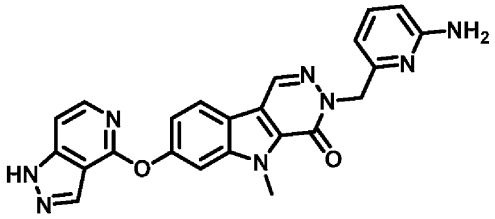
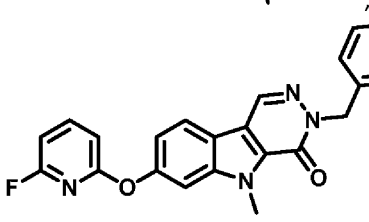
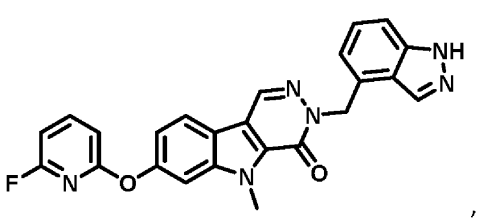
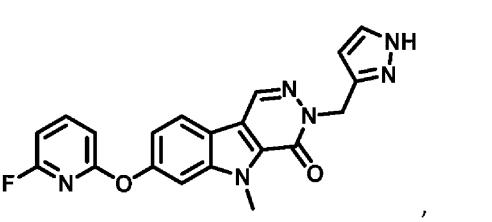
【化４】





50



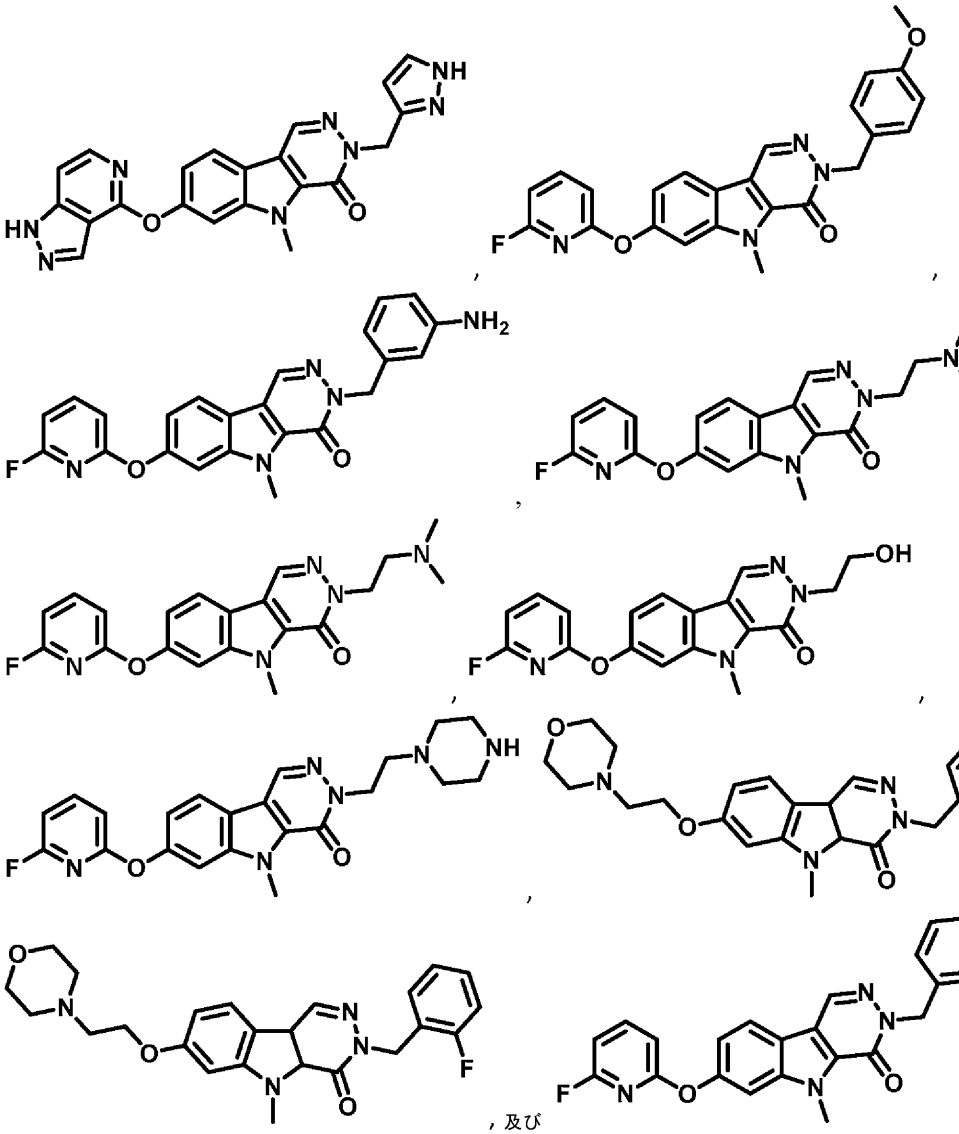
10

20

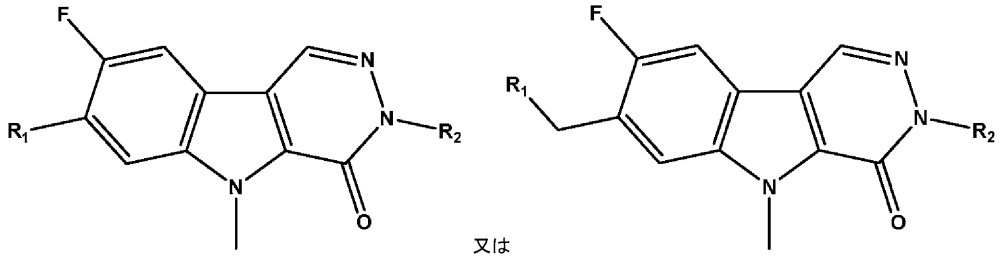
30

40

50



【請求項４】
下記のものを含む組成物。
【化５】



［式中、
$R_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_3$、－$NR_3R_4$、－ＯＨ、－$OR_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；
$R_2$は、－Ｈ、－$CH_3$、－（$CH_2$）$_n$－$R_5$、－（$CHR_3$）$_n$－$R_5$、－（$CR_3$

Ｒ４）ｎ－Ｒ５、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

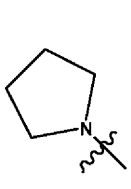
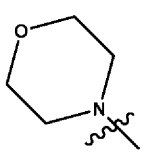
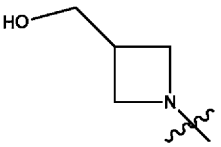
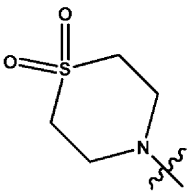
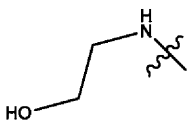
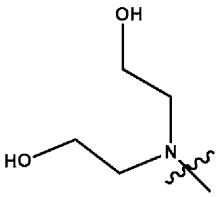
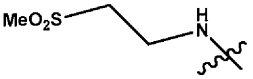
Ｒ３及びＲ４がそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ５は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ３、－ＮＲ３Ｒ４、－ＯＨ、－ＯＲ３、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択される。］

【請求項５】

Ｒ１が、ＯＣＨ３、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＣＨ３、Ｎ（ＣＨ３）２、

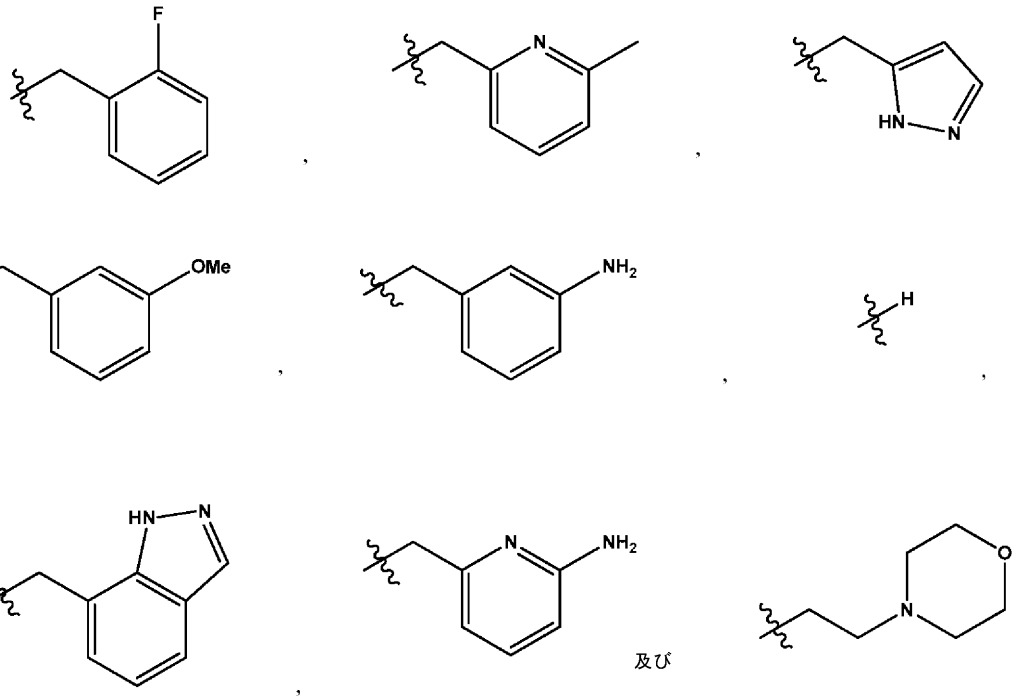
【化６】


、

、

、

、

、

及び


からなる群から選択され、

Ｒ２が、

【化７】

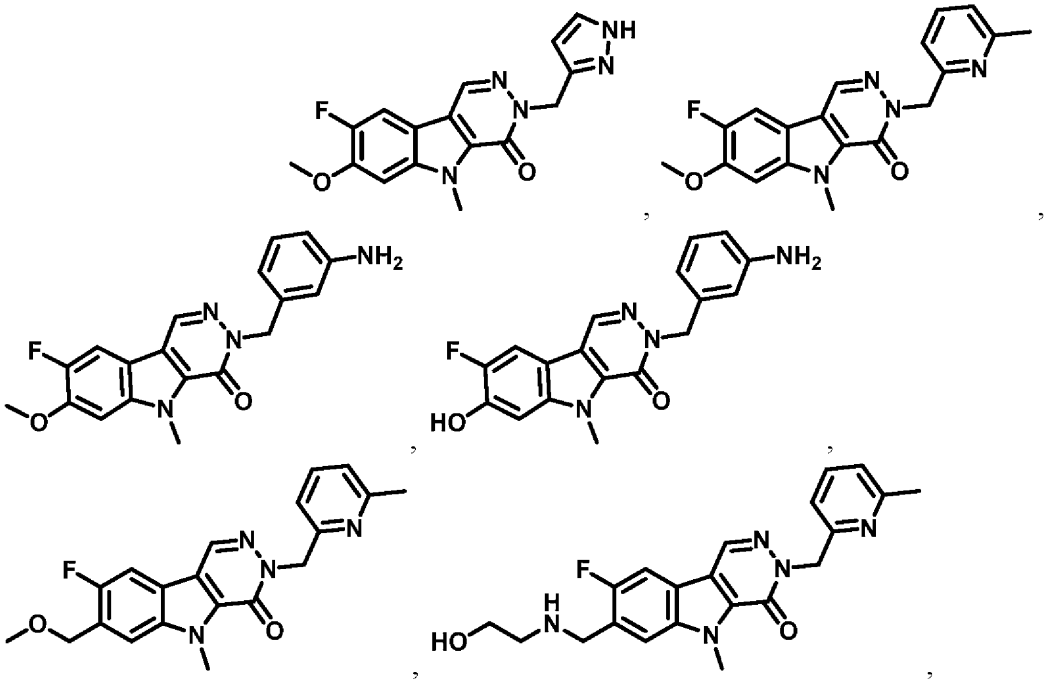


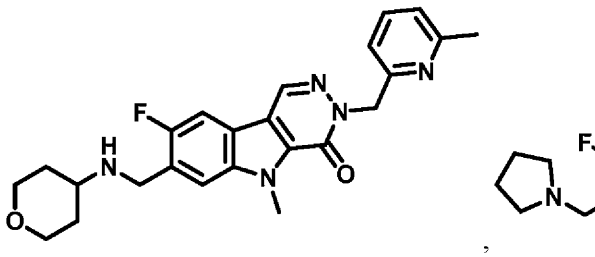
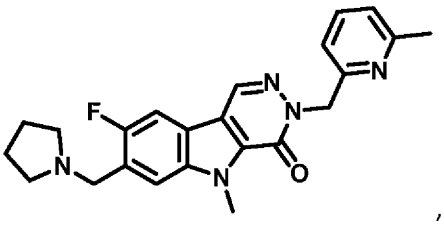
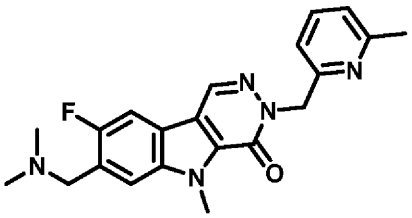
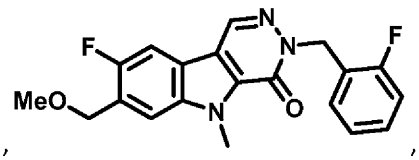
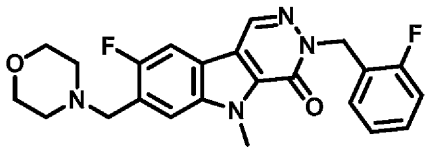
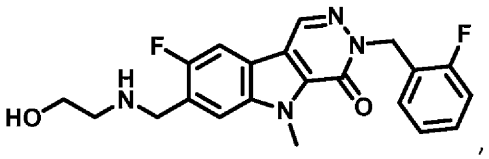
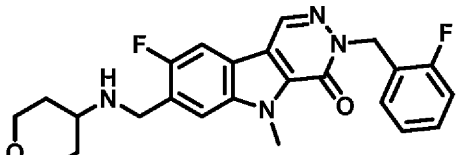
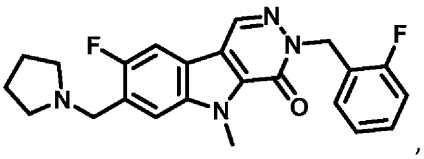
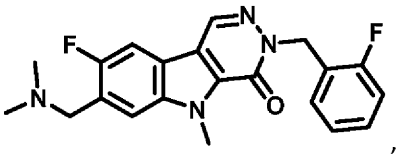
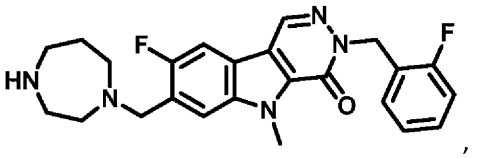
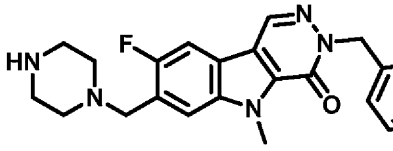
からなる群から選択される、請求項４に記載の組成物。

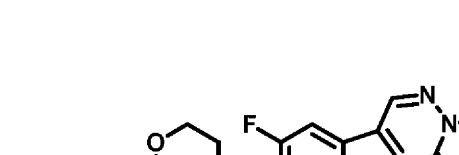
【請求項６】

前記化合物が、

【化８】




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及び


からなる群から選択される、請求項４又は５のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７】

前記化合物の少なくとも一つの水素が重水素で置き換わっている、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８】

前記組成物が医薬組成物である、請求項１～７のいずれか１項に記載の組成物。

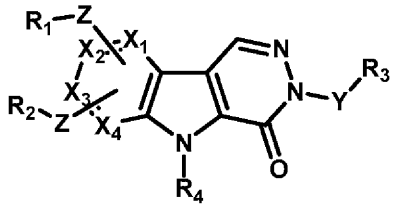
【請求項９】

前記組成物が注射用、経口送達用、又は点眼剤として製剤される、請求項１～８のいずれか１項に記載の組成物。

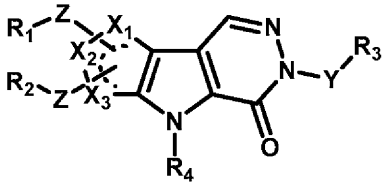
【請求項１０】

前記組成物が薬学的に許容される担体を含む、請求項１～９のいずれか１項に記載の組

成物。
【請求項１１】
前記組成物がピルビン酸キナーゼ活性化剤である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記ピルビン酸キナーゼがＰＫＭ１及びＰＫＭ２からなる群から選択される、請求項１６に記載の組成物。
【請求項１３】
対象者におけるピルビン酸キナーゼの活性化方法であって、
【化９】



式Ｉ又は
【化１０】



式ＩＩ：
から選択される化合物
［式中、
$X_1$、$X_2$、$X_3$、及び$X_4$は独立に、ＣＨ、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、及びＯからなる群から選択され；
Ｚは、非存在、結合、置換されていても良い$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ－、－Ｓ－、－$CH_2$－、－ＣＨ$R_5$－、－$CR_5R_6$－、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$、－$NR_5$－、－$NR_5$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）$NR_5$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－$NR_5$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5$Ｃ（＝Ｏ）$NR_5$－、－ＯＣ（$R_5$）$_2$－、－Ｃ（$R_5$）$_2$Ｏ－、－$NR_4$Ｃ（$R_5$）$_2$－、Ｃ（$R_6$）$_2NR_5$－、－Ｓ（＝Ｏ）－、Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_5$－、－$NR_5$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5$Ｓ（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5$Ｓ（＝Ｏ）Ｏ－、及び－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NR_5$）－からなる群から選択され、$R_1$又は$R_2$への結合箇所は左側であり；
$R_5$及び$R_6$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、Ｏ$R_7$、$NR_7R_8$、－Ｎ（$R_7$）Ｃ（＝Ｏ）$R_8$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R_7$）、－Ｃ（＝Ｏ）$R_7$、－ＣＯ$R_7$、－Ｓ$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_7$、いずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され；
$R_7$及び$R_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルからなる群から選択され；$R_7$及び$R_8$が一緒になって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；
Ｙは、非存在、－$CH_2$－、－ＣＨ$R_9$－、－$CR_9R_{10}$－、－（$CH_2$）$_n$－、－（ＣＨ$R_9$）$_n$－、－（$CR_9R_{10}$）$_n$－（ｎは１～６である）、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－及びＳ（＝Ｏ）$_2$－からなる群から選択され；
$R_9$及び$R_{10}$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、いずれか至適に置換され

た－Ｃ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され、Ｒ９及びＲ１０が一緒になって、置換されていても良いＣ１－Ｃ６単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｒ１は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、ＣＨ２－、－ＣＨＲ９－、－ＣＲ９Ｒ１０、－（ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨＲ９）ｎ－、－（ＣＲ９Ｒ１０）ｎ－、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ２は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ３は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ１１及びＲ１２はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ４は、水素、－ＣＨ３、－ＣＨＲ１３、－ＣＲ１３Ｒ１４、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ１３、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１３、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリール、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１５、及び窒素保護基からなる群から選択され；

Ｒ１３及びＲ１４はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ１５は、水素、－ＣＨ３、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、及び至適に置換されたアリールからなる群から選択される。］

を含む組成物を前記対象者に投与することを含み、

前記投与が前記対象者における前記ピルビン酸キナーゼを活性化する活性化方法。

【請求項１４】

前記ピルビン酸キナーゼが、ＰＫＭ１及びＰＫＭ２からなる群から選択される、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

前記活性化が前記対象者における疾患又は状態を治療又は症状を軽減する、請求項１３又は１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記疾患又は状態が眼障害、がん、及び血液障害からなる群から選択される、請求項１５に記載の方法。

【請求項１７】

前記眼障害が視力低下、網膜ジストロフィー、黄斑変性症、網膜変性症、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症及び網膜剥離からなる群から選択される、請求項１６に記載の方法。

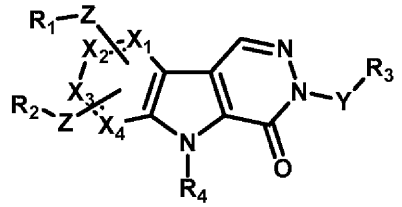
【請求項１８】

前記血液障害が貧血、溶血性貧血、鎌状赤血球症、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円球症、無βリポタンパク血症及びバッセン・コンツヴァイク症候群からなる群から選択される、請求項１６に記載の方法。

【請求項１９】

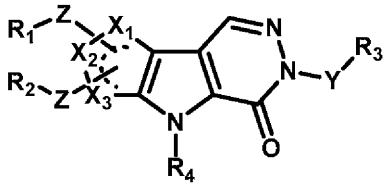
対象者の眼におけるＰＫＭ２の活性化方法であって、

【化１１】



式Ｉ又は

【化１２】



式ＩＩ：

から選択される化合物

［式中、

$X_1$、$X_2$、$X_3$、及び$X_4$は独立に、ＣＨ、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、又はＯから選択され；

Ｚは、非存在、結合、置換されていても良い$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ－、－Ｓ－、－$CH_2$－、－$CHR_5$－、－$CR_5R_6$－、－$(CH_2)_n$－、－$(CHR_5)_n$－、－$(CR_5R_6)_n$－、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、－$NR_5$－、－$NR_5C$（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）$NR_5$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－$NR_5C$（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5C$（＝Ｏ）$NR_5$－、－Ｏ$C(R_5)_2$－、－Ｃ$(R_5)_2$Ｏ－、－$NR_4C(R_5)_2$－、Ｃ$(R_6)_2NR_5$－、－Ｓ（＝Ｏ）－、Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）Ｏ－、又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NR_5$）－であり、$R_1$又は$R_2$への結合箇所は左側であり、ｎ＝１～６であり；

$R_5$及び$R_6$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、$OR_7$、$NR_7R_8$、－Ｎ（$R_7$）Ｃ（＝Ｏ）$R_8$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R_7$）、－Ｃ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R_7$、－Ｓ$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_7$、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；

$R_7$及び$R_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキル；或いは$R_7$及び$R_8$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｙは、非存在、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ$_9$－、－ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨＲ$_9$）$_n$－、－（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝１～６であり；

Ｒ$_9$及びＲ$_{10}$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、又はいずれか至適に置換された－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；或いはＲ$_9$及びＲ$_{10}$が一体となって、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

Ｒ$_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_2$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_3$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_{11}$及びＲ$_{12}$はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_4$は、水素、－ＣＨ$_3$、－ＣＨＲ$_{13}$、－ＣＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$_{13}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{13}$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリール、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{15}$、又は窒素保護基であり；

Ｒ$_{13}$及びＲ$_{14}$はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_{15}$は、水素、－ＣＨ$_3$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリールである。]

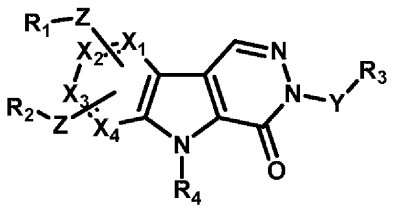
又はその薬学的に許容される塩

を含む組成物を対象者の眼に投与することを含み、前記投与は前記対象者の眼におけるＰＫＭ２を活性化する活性化方法。

【請求項２０】

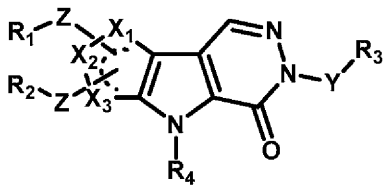
疾患又は状態の治療方法であって、

【化１３】



式Ｉ又は

【化１４】



式ＩＩ：

から選択される化合物

［式中、

$X_1$、$X_2$、$X_3$、及び$X_4$は独立に、ＣＨ、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、又はＯから選択され；

Ｚは、非存在、結合、置換されていても良い$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ－、－Ｓ－、－$CH_2$－、－ＣＨ$R_5$－、－$CR_5R_6$－、－（$CH_2$）$_n$－、－（ＣＨ$R_5$）$_n$－、－（$CR_5R_6$）$_n$－、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、－Ｎ$R_5$－、－Ｎ$R_5$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R_5$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｎ$R_5$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ$R_5$－、－Ｎ$R_5$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$R_5$－、－ＯＣ（$R_5$）$_2$－、－Ｃ（$R_5$）$_2$Ｏ－、－Ｎ$R_4$Ｃ（$R_5$）$_2$－、Ｃ（$R_6$）$_2$Ｎ$R_5$－、－Ｓ（＝Ｏ）－、Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ$R_5$－、－Ｎ$R_5$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）Ｎ$R_5$－、－Ｎ$R_5$Ｓ（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｎ$R_5$－、－Ｎ$R_5$Ｓ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝Ｎ$R_5$）－であり、$R_1$又は$R_2$への結合箇所は左側であり、ｎ＝１～６であり；

$R_5$及び$R_6$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、Ｏ$R_7$、Ｎ$R_7R_8$、－Ｎ（$R_7$）Ｃ（＝Ｏ）$R_8$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R_7$）、－Ｃ（＝Ｏ）$R_7$、－ＣＯ$R_7$、－Ｓ$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_7$、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；

$R_7$及び$R_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキル；或いは$R_7$及び$R_8$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｙは、非存在、－$CH_2$－、－ＣＨ$R_9$－、－$CR_9R_{10}$－、－（$CH_2$）$_n$－、－（ＣＨ$R_9$）$_n$－、－（$CR_9R_{10}$）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝１～６であり；

$R_9$及び$R_{10}$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_9$及び$R_{10}$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

$R_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NH_2$、－ＮＨ$R_{11}$、－Ｎ$R_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－Ｏ$R_{11}$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_2$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－ＮＨ$R_{11}$、－Ｎ$R_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－Ｏ$R_{11}$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_3$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－ＮＨ$R_{11}$、－Ｎ$R_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－Ｏ$R_{11}$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロ

アルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；
$R_{11}$及び$R_{12}$はそれぞれ独立に、置換されていても良い$C_1-C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；
$R_4$は、水素、$-CH_3$、$-CHR_{13}$、$-CR_{13}R_{14}$、$-S(=O)R_{13}$、$-S(=O)_2R_{13}$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリール、$-C(=O)R_{15}$、又は窒素保護基であり；
$R_{13}$及び$R_{14}$はそれぞれ独立に、置換されていても良い$C_1-C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；
$R_{15}$は、水素、$-CH_3$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリールである。]
又はその薬学的に許容される塩
を含むピルビン酸キナーゼ活性化剤を、処置を必要とする対象者に投与することを含み、前記投与が前記対象者における前記疾患若しくは状態の治療又は症状軽減を行う治療方法。

【請求項２１】
前記疾患又は状態が眼障害、がん、及び血液障害からなる群から選択される、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】
前記眼障害が視力低下、網膜ジストロフィー、黄斑変性症、網膜変性症、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症及び網膜剥離からなる群から選択される、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】
前記血液障害が貧血、溶血性貧血、鎌状赤血球症、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円球症、無βリポタンパク血症及びバッセン・コンツヴァイク症候群からなる群から選択される、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】
前記投与が塩基対象者の眼における光受容体死を予防及び$R_1-Z-s$又は軽減する、請求項１３～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２５】
前記活性化剤を注射用、経口送達用、又は点眼剤として製剤する、請求項１３～２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２６】
前記注射が硝子体内注射である、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】
$R_2-Z-$がHであり；
$R_1-Z$が、非存在、結合、置換されていても良い$C_{1-6}$アルキル、$-O-$、$-S-$、$-CH_2-$、$-CHR_5-$、$-CR_5R_6-$、$-(CH_2)_n-$、$-(CHR_5)_n-$、$-(CR_5R_6)_n-$、$-S(=O)CH_2$、$-NR_5-$、$-NR_5C(=O)-$、$-C(O)NR_5-$、$-C(=O)-$、$-S(=O)-$からなる群から選択され、$R_1$への結合箇所が左側であり、n＝１～６であり；
$R_5$及び$R_6$がそれぞれ独立に水素、$-CN$、$OR_7$、$NR_7R_8$、いずれか至適に置換された$-C_1-C_6$アルキルからなる群から選択され、及び$R_7$及び$R_8$が一体となっ

て、置換されていても良いＣ１－Ｃ６単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｒ７及びＲ８がそれぞれ独立に水素、いずれか至適に置換された－Ｃ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され；及びＲ７及びＲ８が一体となって、置換されていても良いＣ１－Ｃ６単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｙが、非存在、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ９－、－ＣＲ９Ｒ１０－、－（ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨＲ９）ｎ－、－（ＣＲ９Ｒ１０）ｎ－からなる群から選択され、ｎ＝１～３であり；

Ｒ９及びＲ１０がそれぞれ独立に水素、いずれか至適に置換された－Ｃ１－Ｃ６アルキルからなる群から選択され、及びＲ９及びＲ１０が一体となって、置換されていても良いＣ１－Ｃ６単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｒ１が、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ２が、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ３が、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

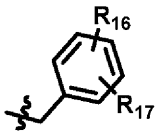
Ｒ１１及びＲ１２がそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ４が－ＣＨ３である、請求項１３～２６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２８】

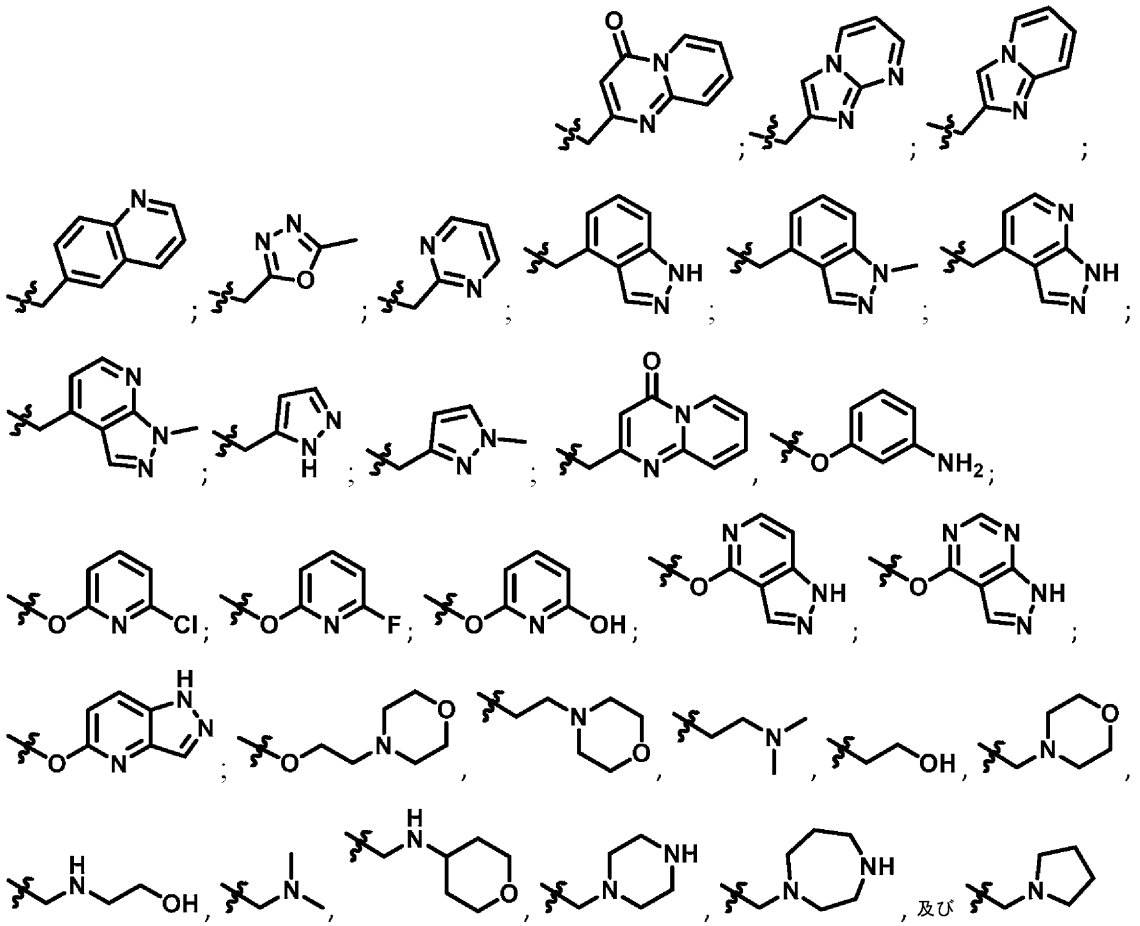
Ｚ－Ｒ１、Ｚ－Ｒ２、Ｚ－Ｒ３、及びＹ－Ｒ３が、個々に又は組み合わせて、

【化１５】




［式中、Ｒ１６及びＲ１７は、アリール環上のオルト、メタ若しくはパラ位にあり、Ｈ、－ＯＣＨ３、Ｃ１－Ｃ４アルキル、－ＮＨ２、－ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｍｅ、－ＣＨ２ＯＭｅ、及び－ＣＨ２ＮＲ１８Ｒ１９からなる群から選択され；Ｒ１８及びＲ１９は、－Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、至適に置換されたアリール若しくは複素環から選択され、又は一体となって、炭素環若しくは複素環を形成している。］；

【化１６】

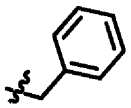


からなる群から選択される、請求項１３～２８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２９】

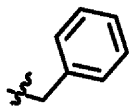
前記化合物が式Ｉの化合物であり、Ｚ－Ｒ$_2$がＨであり、Ｚ－Ｒ$_1$が８－ＯＣＨ$_3$ではなく、Ｒ$_4$が

【化１７】



ではなく、Ｙ－Ｒ$_3$が

【化１８】

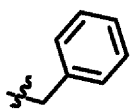


ではない、請求項１３～２８のいずれか１項に記載の方法。

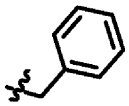
【請求項３０】

前記化合物が式Ｉの化合物であり、Ｚ－Ｒ$_2$がＨであり、Ｚ－Ｒ$_1$が８－Ｃｌではなく、Ｒ$_4$がＣＨ$_3$でも

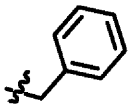
【化１９】



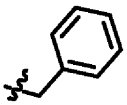
でもなく、Ｙ－Ｒ３がＣＨ３でも
【化２０】



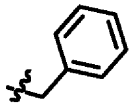
でもない、請求項１３～２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
前記化合物が式Ｉの化合物であり、Ｒ２が
【化２１】



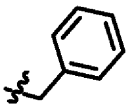
でもＣＨ３でもなく、Ｙ－Ｒ３が
【化２２】



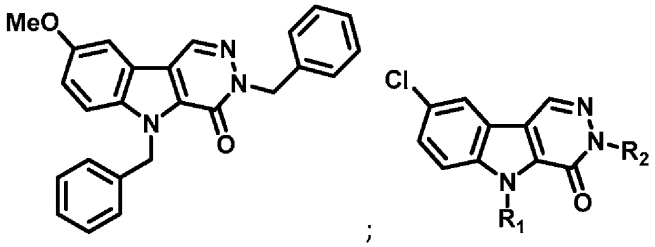
ではない、請求項１３～２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
前記化合物が式Ｉの化合物であり、Ｚ－Ｒ１が
【化２３】



ではなく、Ｘ１がＣＯではなく、Ｒ２がＣＨ３ではなく、Ｙ－Ｒ３が
【化２４】

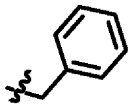


ではない、請求項１３～２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
前記化合物が、
【化２５】



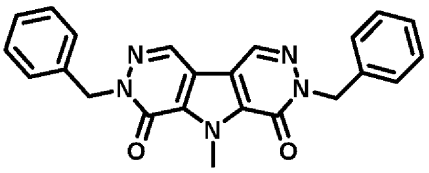
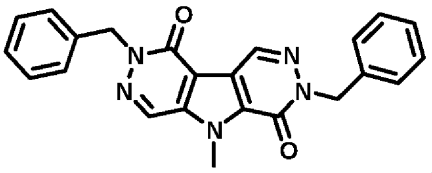

;

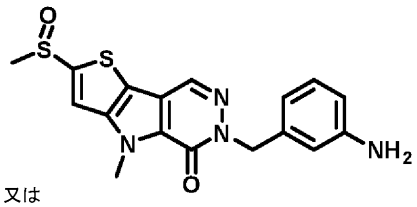
［式中、Ｒ１及びＲ２は独立にＣＨ３又は
【化２６】



である。］；

【化２７】


;

;



又は

ではない、請求項１３～３２のいずれか１項に記載の方法。

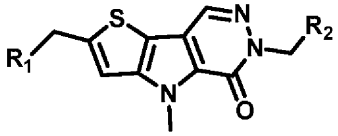
【請求項３４】

前記化合物が表２に記載の化合物から選択される、請求項１３～３３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３５】

前記化合物が

【化２８】

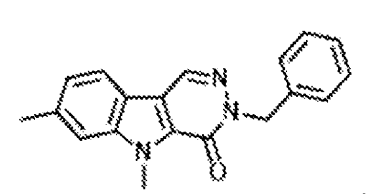
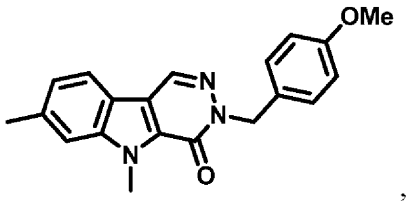
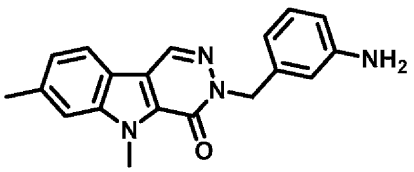
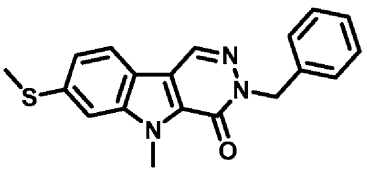
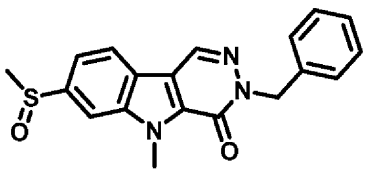
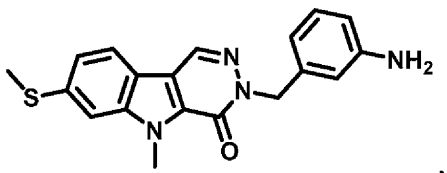


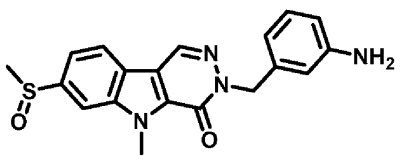
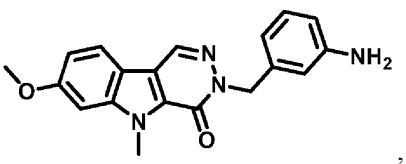
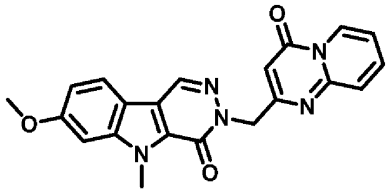
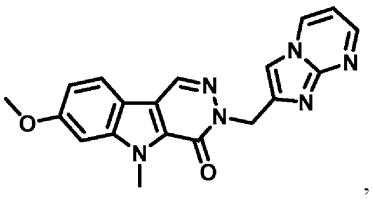
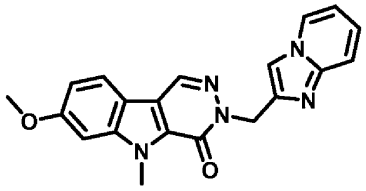
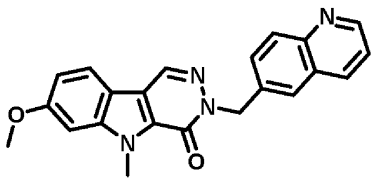
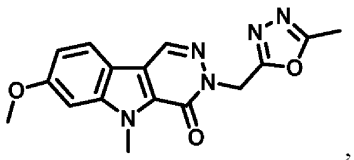
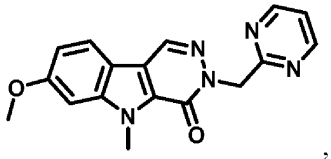
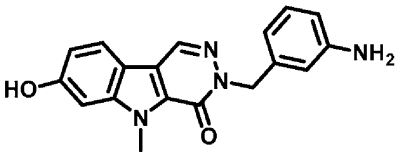
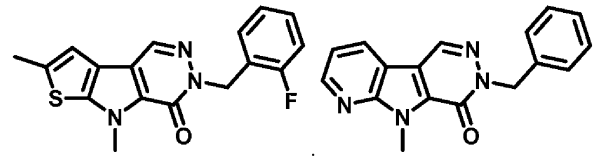
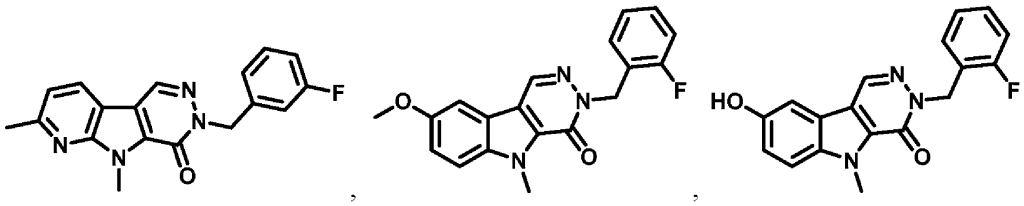
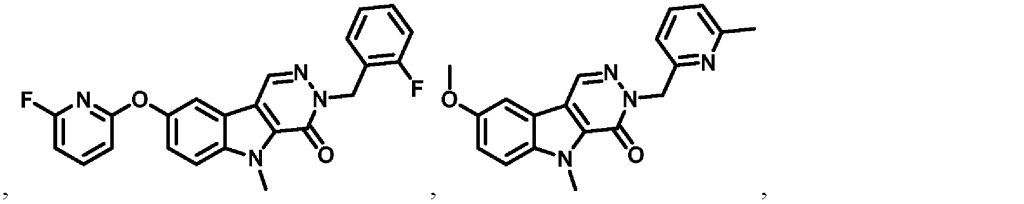
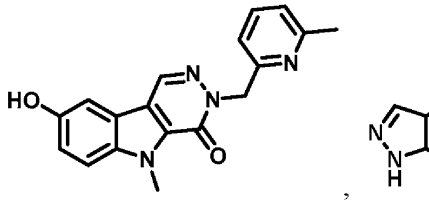
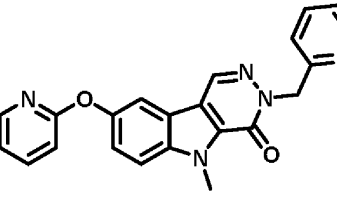
であり、$R_1$が置換された単環式若しくは二環式の炭素環若しくは複素環部分であり、$R_2$が置換された単環式若しくは二環式の複素環部分である、請求項１３～３４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３６】

前記化合物が

【化２９】


,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

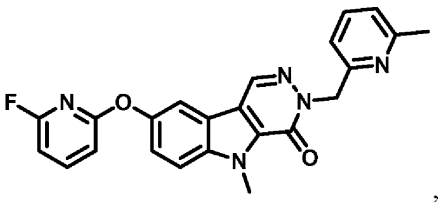
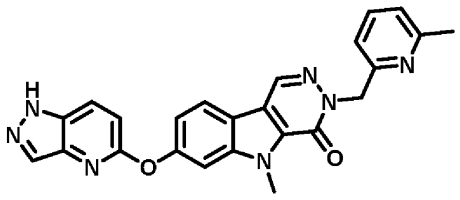
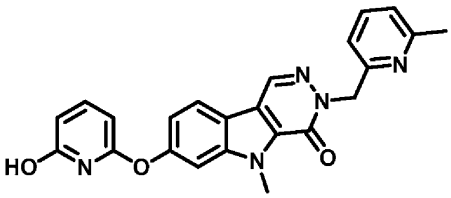
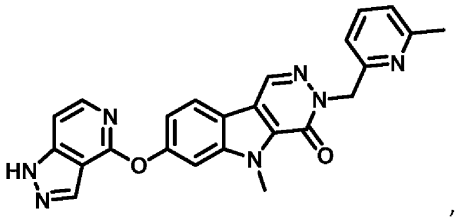
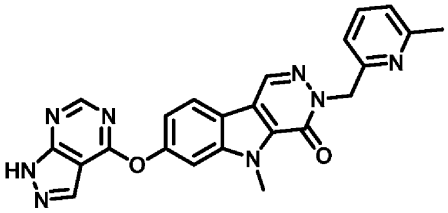
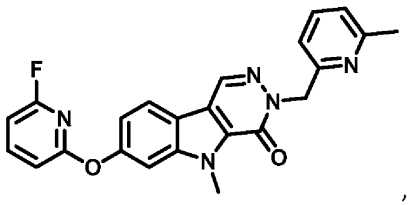
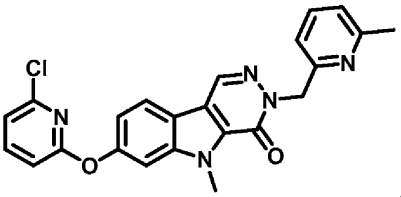
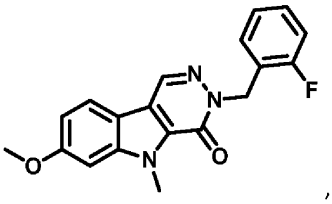
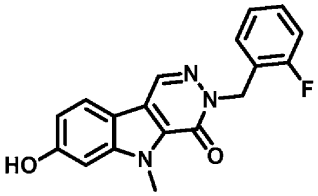
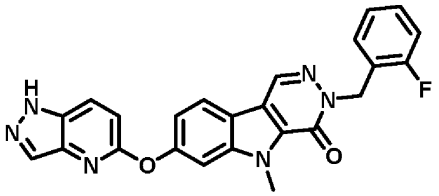
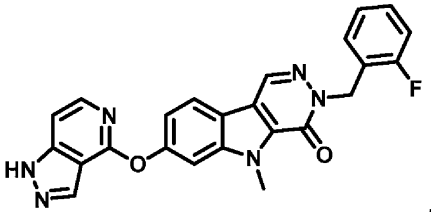
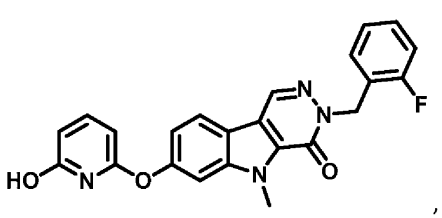
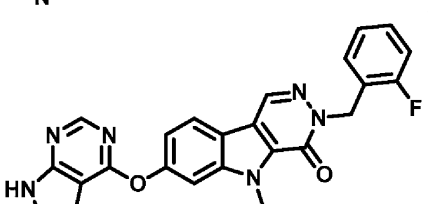
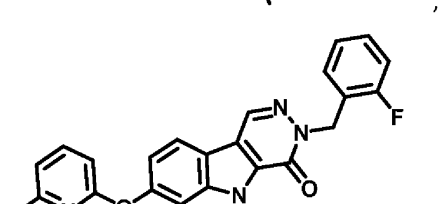
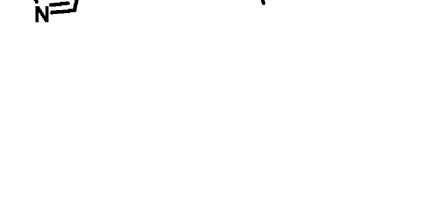
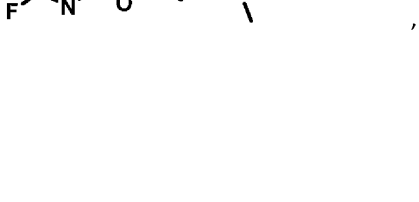
10

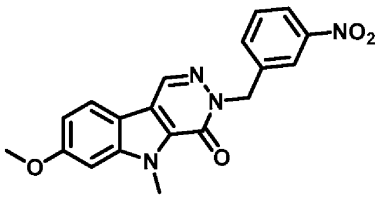
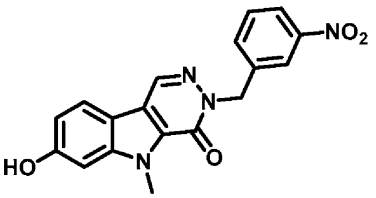
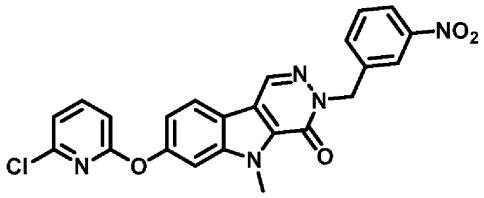
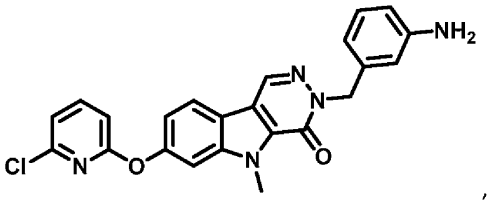
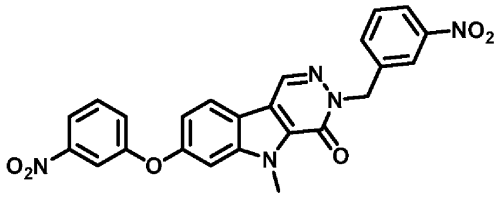
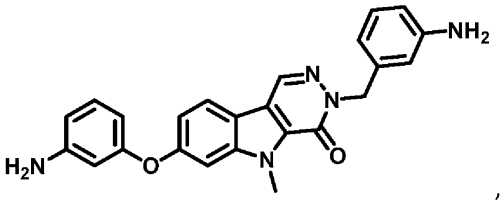
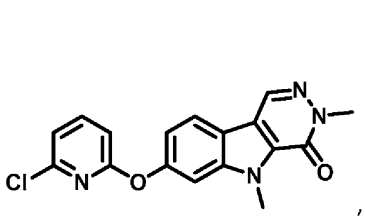
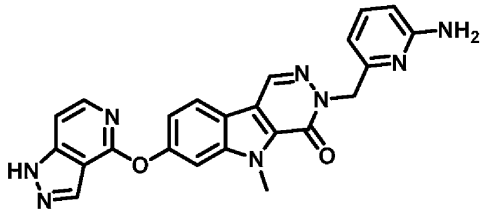
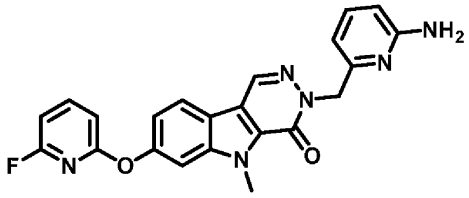
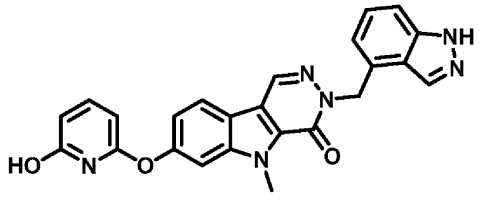
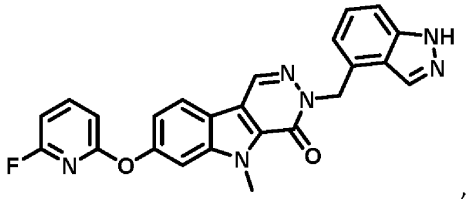
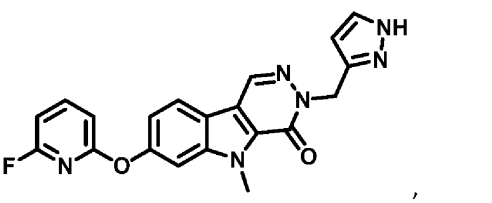
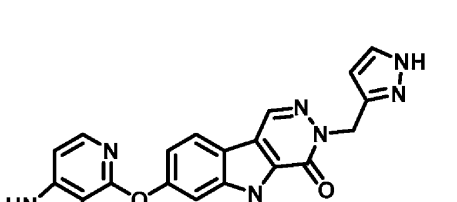
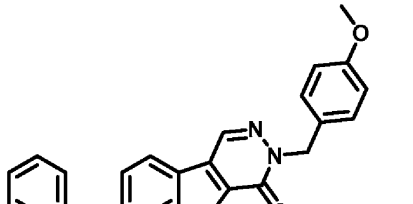
20

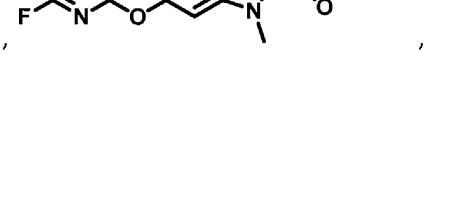
30

40

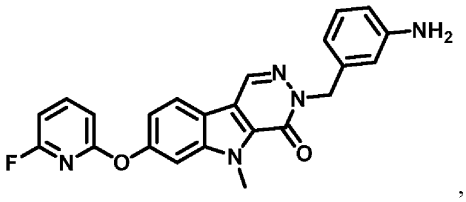
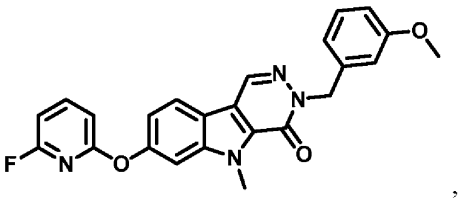
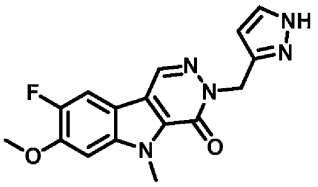
50

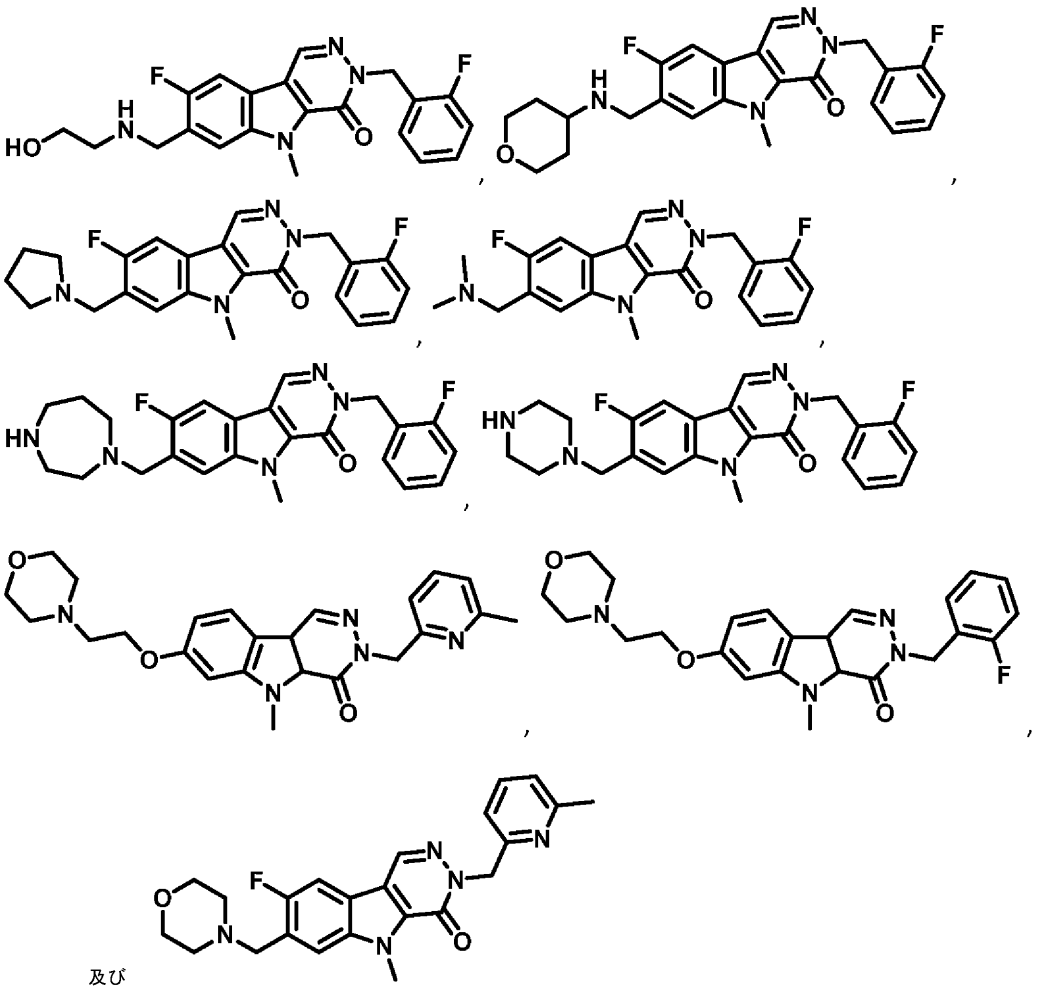

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



50


,

,

,



及び

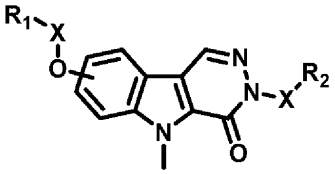


である、請求項１３～３５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３７】

塩基化合物が下記化合物である、請求項１３～２６のいずれか１項に記載の方法。

【化３０】



［式中、

Ｘは、非存在であるか、－Ｈ、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ$_3$－、－ＣＲ$_3$Ｒ$_4$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨＲ$_3$）$_n$－、－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_n$－から選択され、ｎは１～６であり；

Ｒ$_1$は、－Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_3$、ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＯＨ、ＯＲ$_3$、－ＳＯＲ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ$_2$は、－Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_3$、ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＯＨ、ＯＲ$_3$、－ＳＯＲ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換され

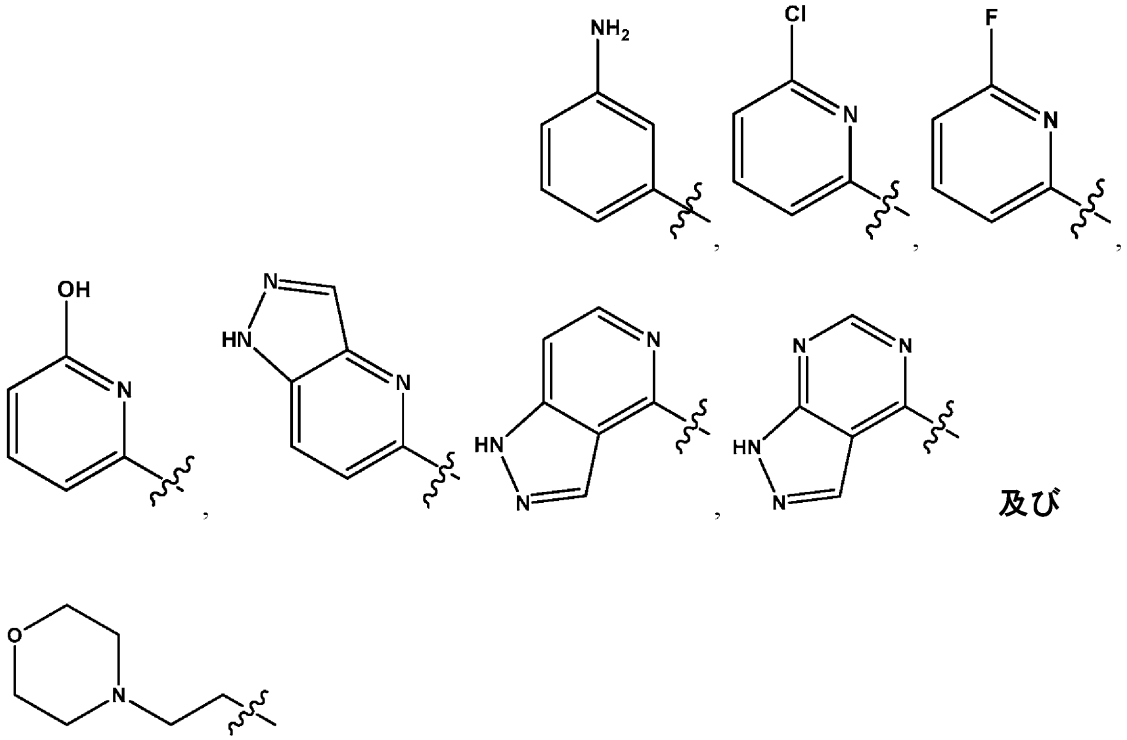
ていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

$R_3$及び$R_4$はそれぞれ独立に、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択される。]

【請求項３８】

$R_1$が、

【化３１】

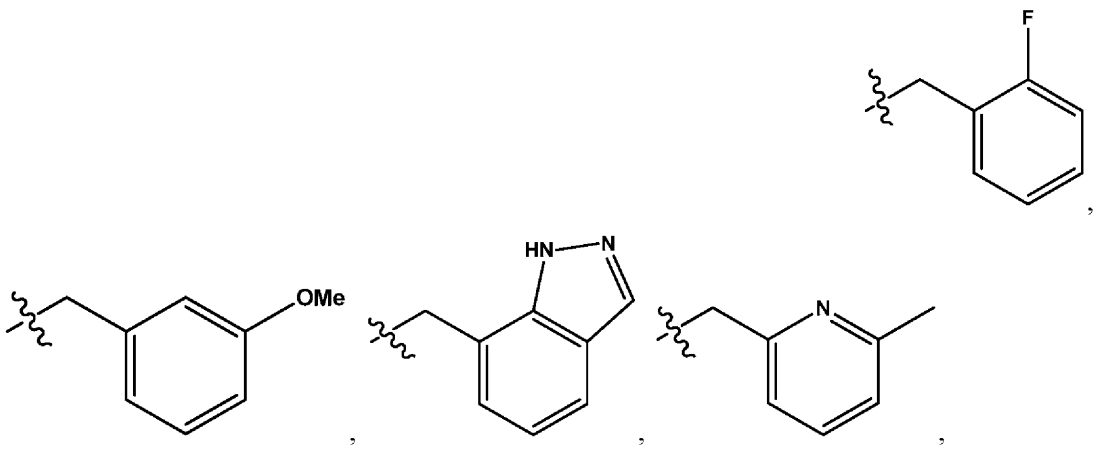


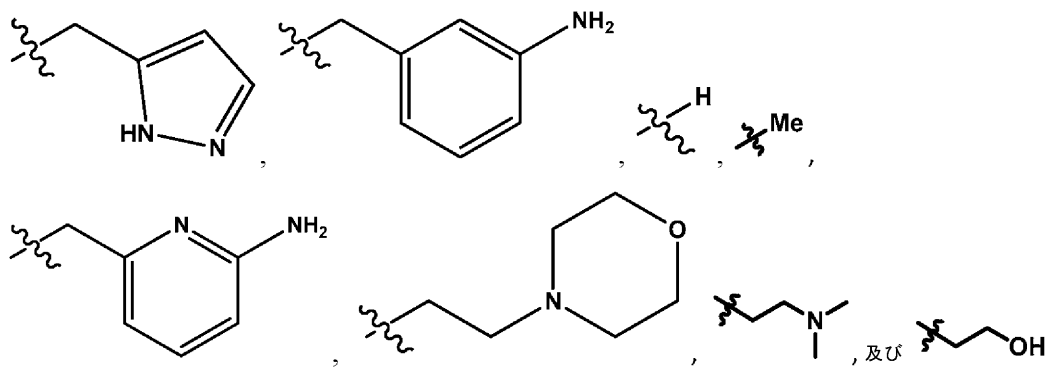
及び

からなる群から選択され、及び

$R_2$が、

【化３２】



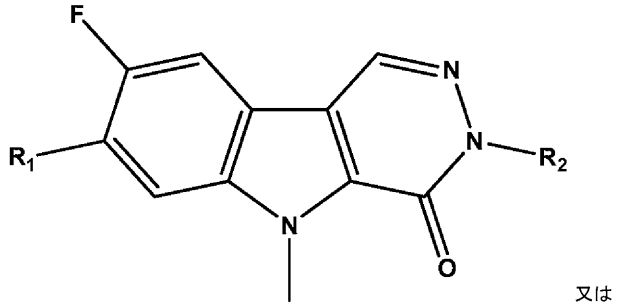



からなる群から選択される、請求項３７に記載の方法。

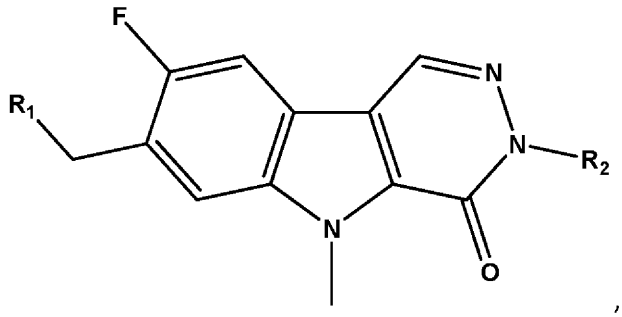
【請求項３９】

前記化合物が下記化合物である、請求項１３～２６のいずれか１項に記載の方法。

【化３３】




又は




［式中、

$R_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_3$、－$NR_3R_4$、－ＯＨ、－$OR_3$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

$R_2$は、－Ｈ、－$CH_3$、－$(CH_2)_n$－$R_5$、－$(CHR_3)_n$－$R_5$、－$(CR_3R_4)_n$－$R_5$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

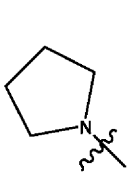
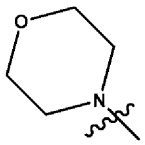
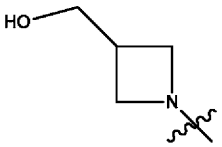
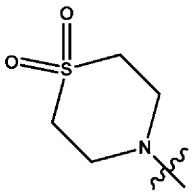
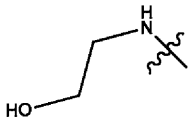
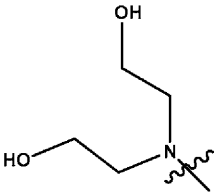
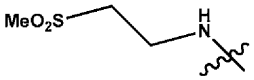
$R_3$及び$R_4$はそれぞれ独立に、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択され；

Ｒ５は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ３、－ＮＲ３Ｒ４、－ＯＨ、－ＯＲ３、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、及び置換されていても良い三環式複素環からなる群から選択される。]

【請求項４０】

Ｒ１が、ＯＣＨ３、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＣＨ３、Ｎ（ＣＨ３）２、

【化３４】

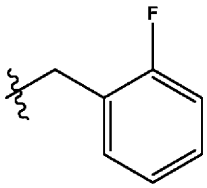
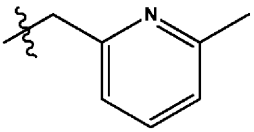
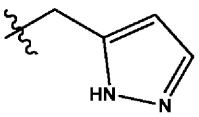
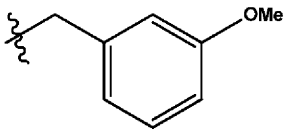
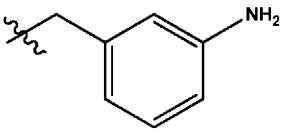

,

,

,

,

,

及び


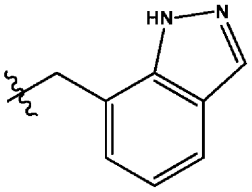
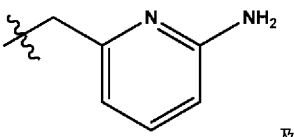
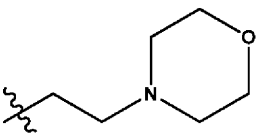
からなる群から選択される、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

Ｒ２が、

【化３５】


,

,

,

,

,

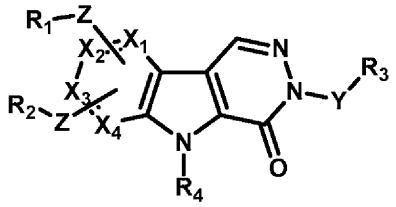
,

,

及び


からなる群から選択される、請求項３９に記載の方法。

【請求項４２】

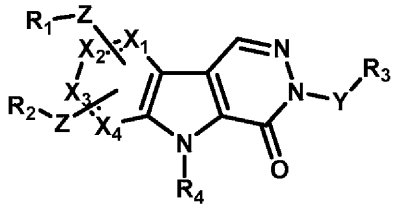
対象者における疾患若しくは状態を治療又は症状軽減するための、

【化３６】



式Ｉ又は

【化３７】



式ＩＩ

［式中、

$X_1$、$X_2$、$X_3$、及び$X_4$は独立に、ＣＨ、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、又はＯから選択され；

Ｚは、非存在、結合、置換されていても良い$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ－、－Ｓ－、－$CH_2$－、－$CHR_5$－、－$CR_5R_6$－、－$(CH_2)_n$－、－$(CHR_5)_n$－、－$(CR_5R_6)_n$－、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、－$NR_5$－、－$NR_5C$（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）$NR_5$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－$NR_5C$（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5C$（＝Ｏ）$NR_5$－、－ＯＣ（$R_5$）$_2$－、－Ｃ（$R_5$）$_2$Ｏ－、－$NR_4C(R_5)_2$－、Ｃ（$R_6$）$_2NR_5$－、－Ｓ（＝Ｏ）－、Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）Ｏ－、又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NR_5$）－であり、$R_1$又は$R_2$への結合箇所は左側であり、ｎ＝１～６であり；

$R_5$及び$R_6$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、$OR_7$、$NR_7R_8$、－Ｎ（$R_7$）Ｃ（＝Ｏ）$R_8$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R_7$）、－Ｃ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R_7$、－Ｓ$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_7$、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；

$R_7$及び$R_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_7$及び$R_8$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｙは、非存在、－$CH_2$－、－$CHR_9$－、－$CR_9R_{10}$－、－$(CH_2)_n$－、－$(CHR_9)_n$－、－$(CR_9R_{10})_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝１～６であり；

$R_9$及び$R_{10}$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_9$及び$R_{10}$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

$R_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－$OR_{11}$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_2$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－Ｎ

ＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ３は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ１１及びＲ１２はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ４は、水素、－ＣＨ３、－ＣＨＲ１３、－ＣＲ１３Ｒ１４、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ１３、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１３、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリール、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ１５、又は窒素保護基であり；

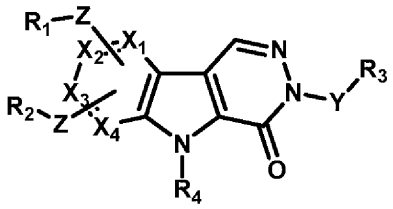
Ｒ１３及びＲ１４はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ１５は、水素、－ＣＨ３、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリールである。］から選択される化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩を含む組成物の使用。

【請求項４３】

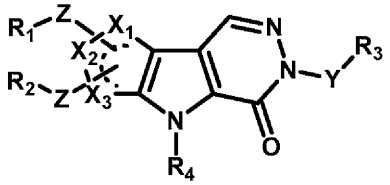
疾患又は状態の治療のための医薬の製造における、

【化３８】



式Ｉ又は

【化３９】



式ＩＩ

［式中、

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、及びＸ４は独立に、ＣＨ、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、又はＯから選択され；

Ｚは、非存在、結合、置換されていても良いＣ１－６アルキル、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ５－、－ＣＲ５Ｒ６－、－（ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨＲ５）ｎ－、－（Ｃ

$R_5R_6)_n$－、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$－、－ＮＲ$_5$－、－ＮＲ$_5$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_5$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ$_5$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$_5$－、－ＮＲ$_5$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_5$－、－ＯＣ（Ｒ$_5$）$_2$－、－Ｃ（Ｒ$_5$）$_2$Ｏ－、－ＮＲ$_4$Ｃ（Ｒ$_5$）$_2$－、Ｃ（Ｒ$_6$）$_2$ＮＲ$_5$－、－Ｓ（＝Ｏ）－、Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$_5$－、－ＮＲ$_5$Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）ＮＲ$_5$－、－ＮＲ$_5$Ｓ（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）ＮＲ$_5$－、－ＮＲ$_5$Ｓ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$_5$）－であり、Ｒ$_1$又はＲ$_2$への結合箇所は左側であり、ｎ＝１～６であり；

Ｒ$_5$及びＲ$_6$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、ＯＲ$_7$、ＮＲ$_7$Ｒ$_8$、－Ｎ（Ｒ$_7$）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_8$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ$_7$）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_7$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_7$、－ＳＲ$_7$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_7$、又はいずれか至適に置換された－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；

Ｒ$_7$及びＲ$_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；或いはＲ$_7$及びＲ$_8$が一体となって、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｙは、非存在、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ$_9$－、－ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨＲ$_9$）$_n$－、－（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝１～６であり；

Ｒ$_9$及びＲ$_{10}$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、又はいずれか至適に置換された－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；或いはＲ$_9$及びＲ$_{10}$が一体となって、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

Ｒ$_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_2$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_3$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_{11}$及びＲ$_{12}$はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_4$は、水素、－ＣＨ$_3$、－ＣＨＲ$_{13}$、－ＣＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$_{13}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{13}$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリール、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{15}$、又は窒素保護基であり；

Ｒ$_{13}$及びＲ$_{14}$はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ１５は、水素、－ＣＨ３、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリールである。］から選択される化合物又は該化合物の薬学的に許容される塩を含む組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本明細書では、（例えば、対象者において）ピルビン酸キナーゼを活性化するための組成物及び方法が提供される。特に、本明細書では、ピルビン酸キナーゼ活性化剤を用いて疾患又は状態（例えば、眼疾患、血液障害、又はがん）を治療するための組成物及び方法が提供される。

【背景技術】

【０００２】

光受容体死は、網膜剥離、網膜ジストロフィー及び加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）などの多くの網膜障害における視力低下の究極の原因である。ＡＭＤは、米国で１７００万人が罹患しており、潜在的な年間市場規模は４００億ドルである（Ｗｏｎｇ，Ｗ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ Ｇｌｏｂ．Ｈｅａｌｔｈ ２，ｅ１０６－１１６（２０１４））。網膜色素変性症（ＲＰ）などの網膜ジストロフィーは、米国で１０万人が罹患し、潜在的な年間市場規模は４億８千万ドルである。網膜剥離は世界で７５万人が罹患し、市場規模は１億５千万ドルである（Ｈａｉｍａｎｎ，Ｍ．Ｈ．，ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．Ｃｈｉｃ．Ｉｌｌ １９６０ １００，２８９－２９２（１９８２））。患者が経験する視覚機能の低下や失明は、生涯にわたる視覚サービス、患者と介護者にとっての生産性の損失、及び生活の質の低下につながる。米国では、弱視に起因する医療補完コストの価値は年間５５億ドル、失われた生活の質の価値は年間１０５億ドルとされている（Ｆｒｉｃｋ，Ｋ．Ｄ．，ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．Ｃｈｉｃ．Ｉｌｌ １９６０ １２５，５４４－５５０（２００７））。網膜疾患における光受容体死を防ぐための奏功した治療選択肢は存在しない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００３】

【非特許文献１】Ｗｏｎｇ，Ｗ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ Ｇｌｏｂ．Ｈｅａｌｔｈ ２，ｅ１０６－１１６（２０１４）

【非特許文献２】Ｈａｉｍａｎｎ，Ｍ．Ｈ．，ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．Ｃｈｉｃ．Ｉｌｌ １９６０ １００，２８９－２９２（１９８２）

【非特許文献３】Ｆｒｉｃｋ，Ｋ．Ｄ．，ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．Ｃｈｉｃ．Ｉｌｌ １９６０ １２５，５４４－５５０（２００７）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

光受容体の生存及び関連障害を改善するための神経保護方式が、緊急で満足されていないニーズとしてある。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本明細書では、（例えば、対象者において）ピルビン酸キナーゼを活性化するための組成物及び方法が提供される。特に、本明細書では、ピルビン酸キナーゼ活性化剤を用いて疾患又は状態（例えば、眼疾患、血液障害、又はがん）を治療するための組成物及び方法が提供される。

【０００６】

光受容体の代謝リプログラミングは、加齢性黄斑変性、網膜ジストロフィー、網膜変性

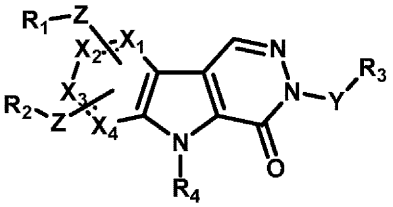
症、糖尿病性網膜症、及び網膜剥離に関連する視力低下の治療的解決法である（Ａｉｔ－Ａｌｉ，Ｎ．ｅｔａｌ．Ｃｅｌｌ１６１，８１７－８３２（２０１５）；Ｚｈａｎｇ，Ｌ．ｅｔａｌ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１２６，４６５９－４６７３（２０１６））。光受容体の好気性解糖及びエネルギー代謝の重要な制御因子であるＰＫＭ２を、ＭＬ－２６５などの低分子活性化剤で活性化すると、細胞における異化活性を促進することで代謝がリプログラムされ、エネルギー産生が促進される（Ａｎａｓｔａｓｉｏｕ，Ｄ．ｅｔａｌ．Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．８，８３９－８４７（２０１２；Ｗｕｂｂｅｎｅｔａｌ．ＳｃｉＲｅｐ．２０１７及びＷｕｂｂｅｎｅｔａｌ．ＳｃｉＲｅｐ．２０２０））。ＰＫＭ２発現及び好気性解糖を眼球の光受容体に限定することで、眼球送達後に起こりうるオフターゲット効果が低減され、治療の特異性が高まり、治療ウィンドウが広がる（Ｒａｊａｌａ，Ｒ．Ｖ．Ｓ．，ｅｔａｌ．Ｓｃｉ．Ｒｅｐ．６，３７７２７（２０１６）；Ｌｉｎｄｓａｙ，Ｋ．Ｊ．ｅｔａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．１１１，１５５７９－１５５８４（２０１４））。

【０００７】

したがって、一部の実施形態において、本明細書では、例えば、疾患又は状態（例えば、眼障害）の治療における使用のためのピルビン酸キナーゼ活性化剤が提供される。例えば、一部の実施形態において、下記のものから選択される化合物又はそれの薬学的に許容される塩を含む組成物が提供される。

【０００８】

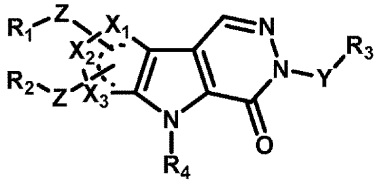
【化１】



式Ｉ又は

【０００９】

【化２】



式ＩＩ：

式中、

$X_1$、$X_2$、$X_3$、及び$X_4$は独立に、ＣＨ、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、又はＯから選択され；

Ｚは、非存在、結合、置換されていても良い$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ－、－Ｓ－、－$CH_2$－、－$CHR_5$－、－$CR_5R_6$－、－$(CH_2)_n$－、－$(CHR_5)_n$－、－$(CR_5R_6)_n$－、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、－$NR_5$－、－$NR_5C$（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）$NR_5$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－$NR_5C$（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5C$（＝Ｏ）$NR_5$－、－ＯＣ（$R_5$）$_2$－、－Ｃ（$R_5$）$_2$Ｏ－、－$NR_4C(R_5)_2$－、Ｃ（$R_6$）$_2NR_5$－、－Ｓ（＝Ｏ）－、Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）Ｏ－、又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NR_5$）－であり、$R_1$又は$R_2$への結合箇所は左側であり、ｎ＝１～６であり；

$R_5$及び$R_6$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、$OR_7$、$NR_7R_8$、－Ｎ（$R_7$）Ｃ（＝Ｏ）$R_8$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R_7$）、－Ｃ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$R_7$、－$SR_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_7$、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；

$R_7$及び$R_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_7$及び$R_8$が一体となって、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｙは、非存在、－$CH_2$－、－$CHR_9$－、－$CR_9R_{10}$－、－（$CH_2$）$_n$－、－（$CHR_9$）$_n$－、－（$CR_9R_{10}$）$_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝１～６であり；

$R_9$及び$R_{10}$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_9$及び$R_{10}$が一体となって、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

$R_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－$OR_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_2$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－$OR_{11}$であり、$R_2$は－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－$OR_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_3$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－$OR_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_{11}$及び$R_{12}$はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_4$は、水素、－$CH_3$、－$CHR_{13}$、－$CR_{13}R_{14}$、－Ｓ（＝Ｏ）$R_{13}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_{13}$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリール、－Ｃ（＝Ｏ）$R_{15}$、又は窒素保護基であり；

$R_{13}$及び$R_{14}$はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_{15}$は、水素、－$CH_3$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリールである。

【００１０】

一部の実施形態において、$R_2$－Ｚ－はＨであり、$R_1$－Ｚ－は、から選択され；

Ｚは、非存在、結合、置換されていても良いＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ

Ｈ$_2$－、－ＣＨＲ$_5$－、－ＣＲ$_5$Ｒ$_6$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨＲ$_5$）$_n$－、－（ＣＲ$_5$Ｒ$_6$）$_n$－、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$、－ＮＲ$_5$－、－ＮＲ$_5$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_5$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－であり、Ｒ$_1$への結合箇所は左側であり、ｎ＝１～６であり；

Ｒ$_5$及びＲ$_6$はそれぞれ独立に、水素、－ＣＮ、ＯＲ$_7$、ＮＲ$_7$Ｒ$_8$、又はいずれか至適に置換された－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル；或いはＲ$_7$及びＲ$_8$が一体となって、であることができ置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｒ$_7$及びＲ$_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；或いはＲ$_7$及びＲ$_8$が一体となって、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

Ｙは、非存在、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ$_9$－、－ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨＲ$_9$）$_n$－、－（ＣＲ$_9$Ｒ$_{10}$）$_n$－であり、ｎ＝１～３であり；

Ｒ$_9$及びＲ$_{10}$はそれぞれ独立に、水素、又はいずれか至適に置換された－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；或いはＲ$_9$及びＲ$_{10}$が一体となって、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

Ｒ$_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_2$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_3$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_{11}$、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－ＯＨ、－ＯＲ$_{11}$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ$_{11}$及びＲ$_{12}$はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

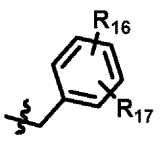
Ｒ$_4$は－ＣＨ$_3$である。

【００１１】

一部の例示的な実施形態において、Ｚ－Ｒ$_1$、Ｚ－Ｒ$_2$、Ｚ－Ｒ$_3$、及びＹ－Ｒ$_3$は個々に又は組み合わせて、例えば、下記のもの：

【００１２】

【化３】

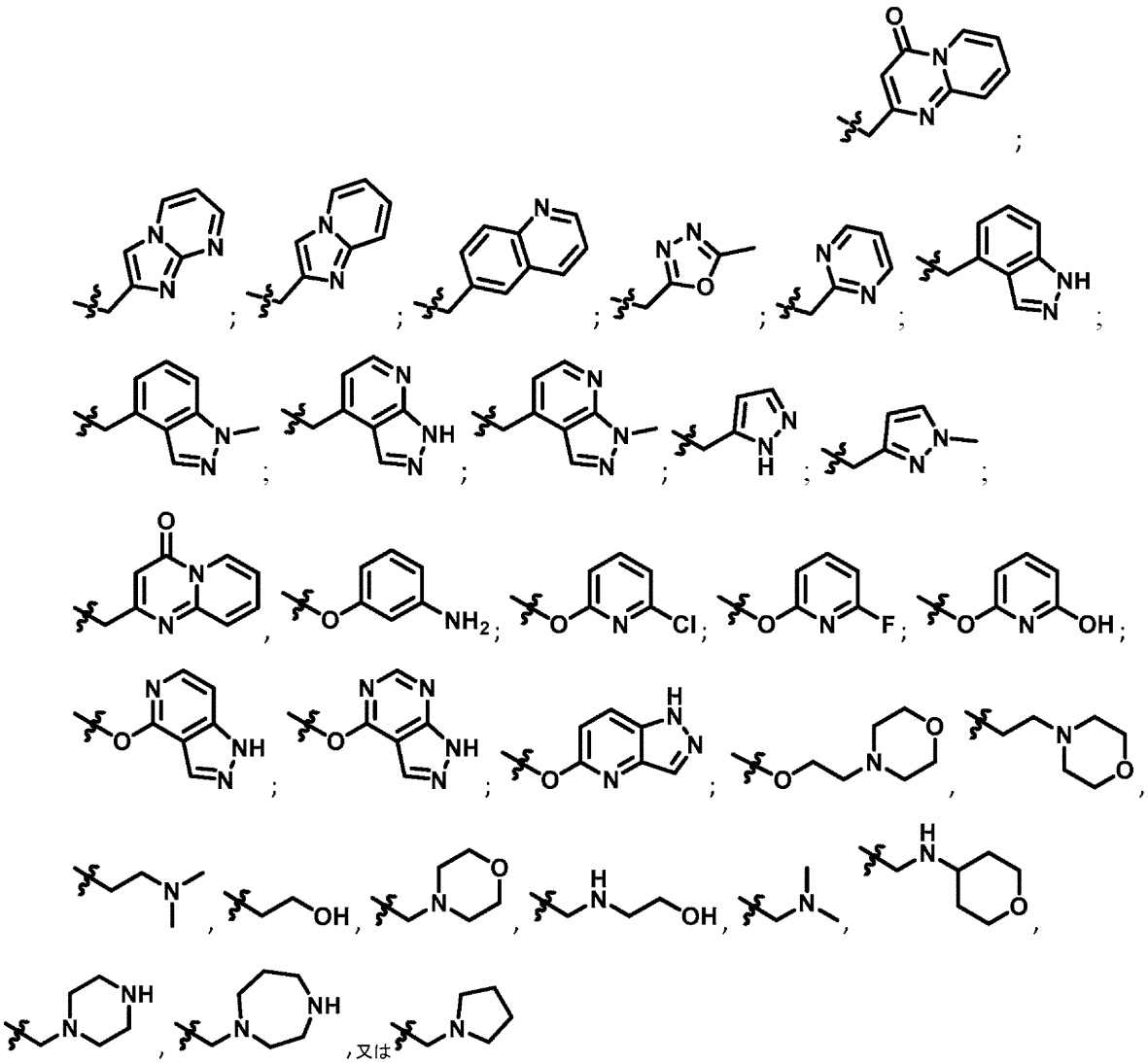



から選択され、Ｒ$_{16}$及びＲ$_{17}$は、アリール環上のオルト位、メタ位又はパラ位に位置することができ、Ｈ、－ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－ＮＨ$_2$、－ハロゲン、－ＣＮ

、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｍｅ、－ＣＨ$_2$ＯＭｅ、－ＣＨ$_2$ＮＲ$_{18}$Ｒ$_{19}$から選択され、Ｒ$_{18}$及びＲ$_{19}$は、－Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、至適に置換されたアリール若しくは複素環から選択され、又は一体となって、炭素環若しくは複素環：

【００１３】

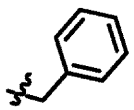
【化４】



を形成している。一部の実施形態において、当該化合物は、Ｚ－Ｒ$_2$がＨであり、Ｚ－Ｒ$_1$が８－ＯＣＨ$_3$ではなく、Ｒ$_4$が

【００１４】

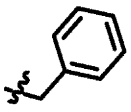
【化５】



ではなく、Ｙ－Ｒ$_3$が

【００１５】

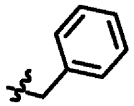
【化６】



ではない式Ｉの化合物である。一部の実施形態において、当該化合物は、Ｚ－Ｒ$_2$がＨであり、Ｚ－Ｒ$_1$が８－Ｃｌではなく、Ｒ$_4$がＣＨ$_3$又は

【００１６】

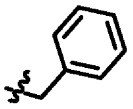
【化７】



ではなく、Ｙ－Ｒ$_3$がＣＨ$_3$又は

【００１７】

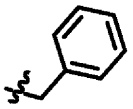
【化８】



ではない、式Ｉの化合物である。一部の実施形態において、当該化合物は、式Ｉの化合物であり、Ｒ$_2$は

【００１８】

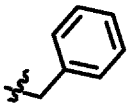
【化９】



又はＣＨ$_3$ではなく、Ｙ－Ｒ$_3$は

【００１９】

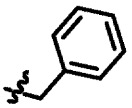
【化１０】



ではない。一部の実施形態において、当該化合物は式Ｉの化合物であり、Ｚ－Ｒ$_1$は

【００２０】

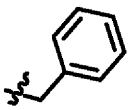
【化１１】



ではなく、Ｘ$_1$はＣＯではなく、Ｒ$_2$はＣＨ$_3$ではなく、Ｙ－Ｒ$_3$は

【００２１】

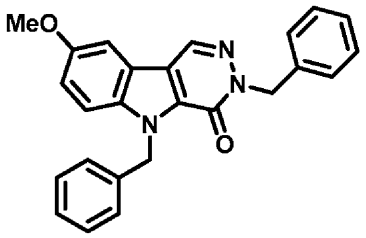
【化１２】



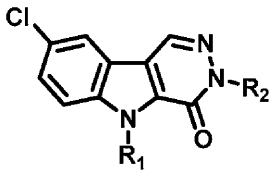
ではない。一部の実施形態において、当該化合物は

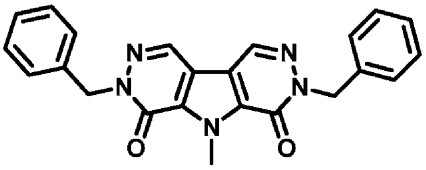
【００２２】

【化１３】

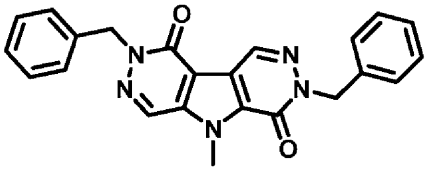



;

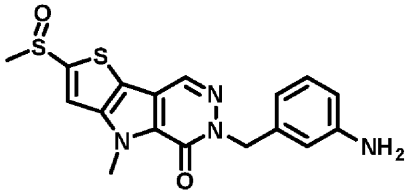



;



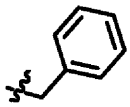

；又は




ではなく、$R_1$及び$R_2$は独立に$CH_3$又は

【００２３】

【化１４】

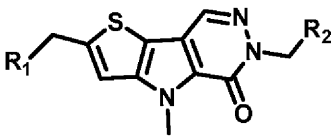


である。

一部の実施形態において、当該化合物は、表２に記載の化合物から選択される。一部の実施形態において、当該化合物は

【００２４】

【化１５】




であり、

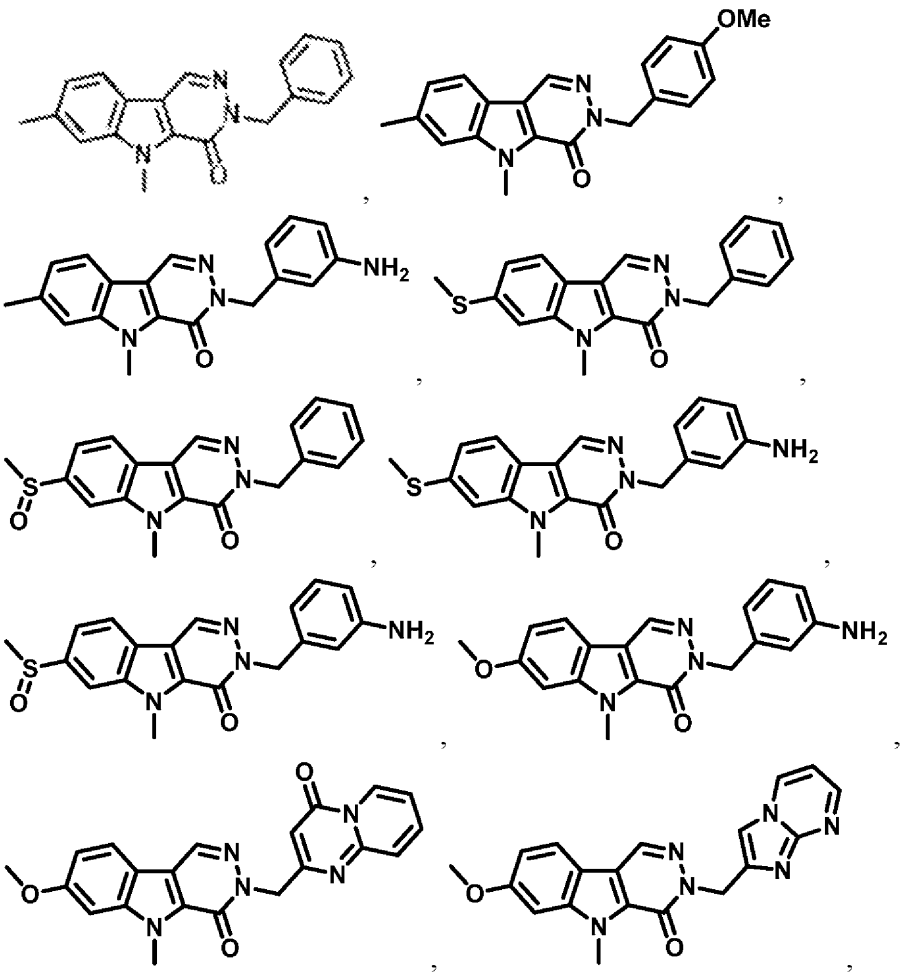
式中、$R_1$は、置換された単環式若しくは二環式の炭素環若しくは複素環部分であり、$R_2$は、置換された単環式若しくは二環式の複素環部分である。

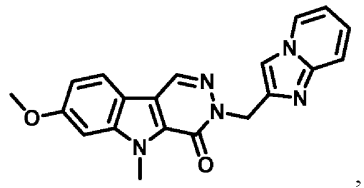
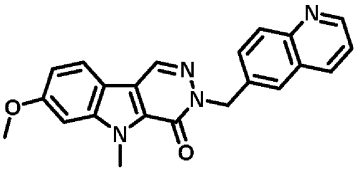
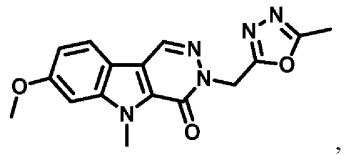
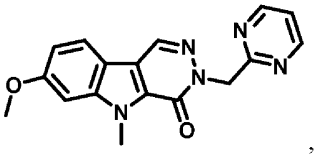
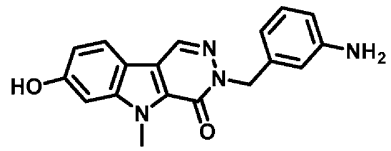
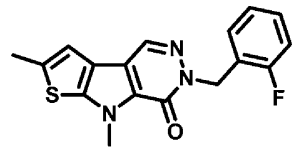
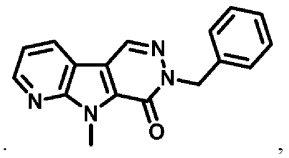
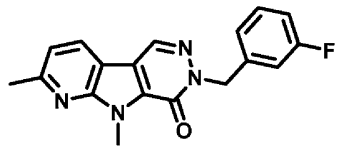
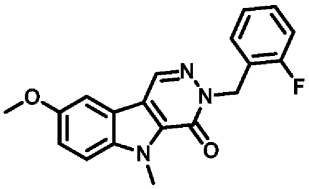
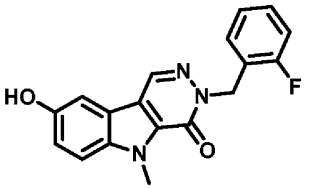
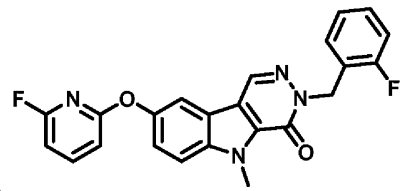
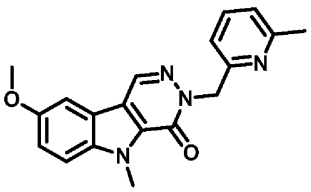
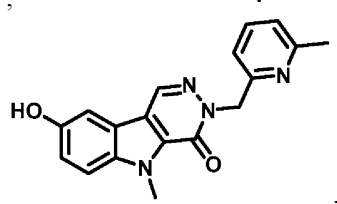
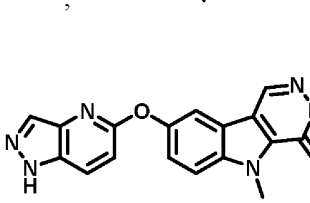
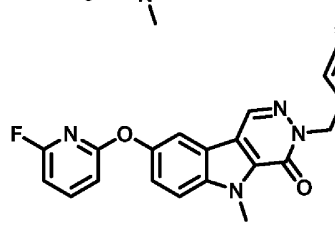
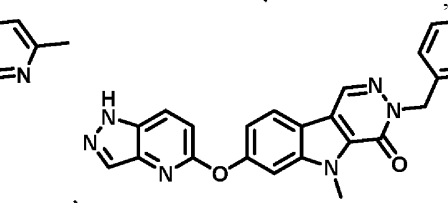
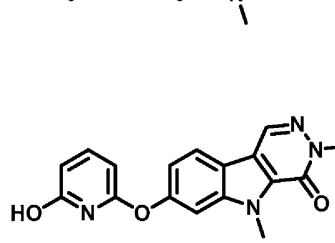
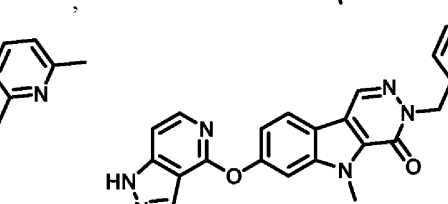
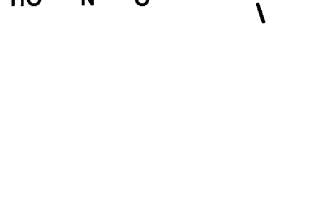
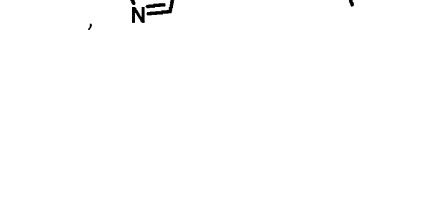
【００２５】

一部の例示的な実施形態において、当該化合物は下記のものである。

【００２６】

【化１６】



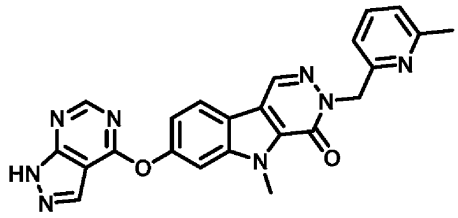
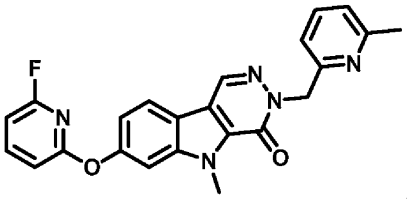
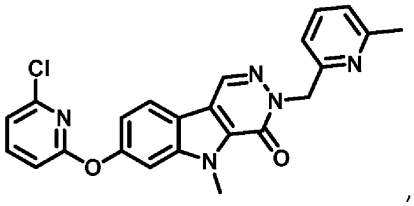
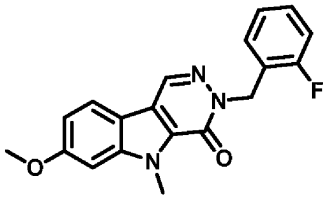
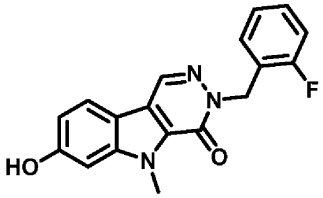
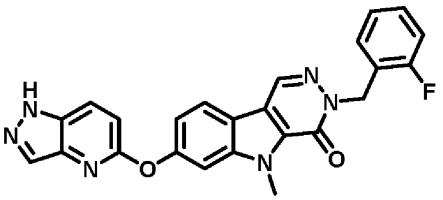
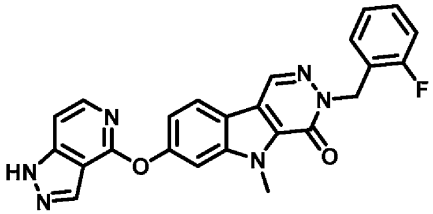
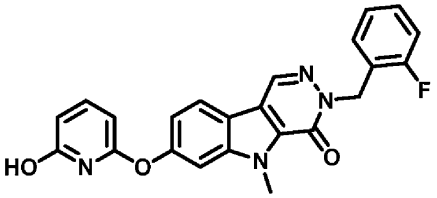
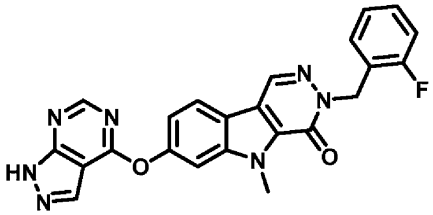
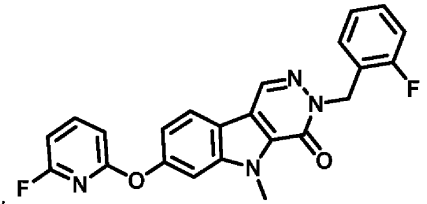
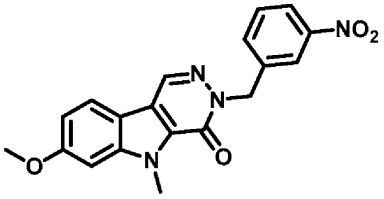
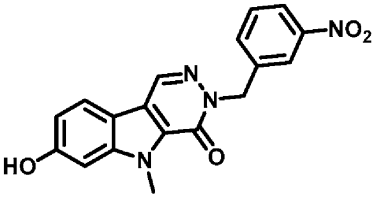
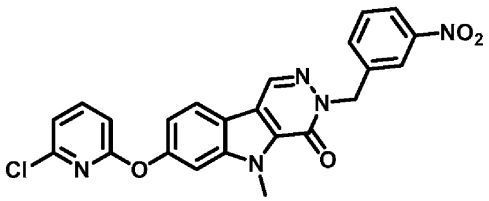
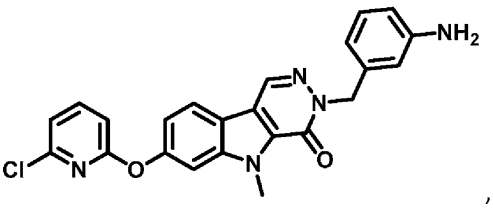

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

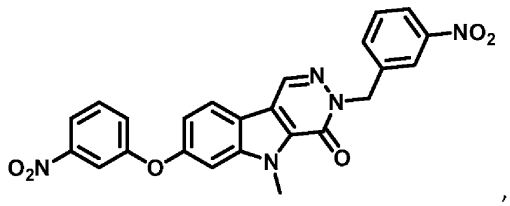
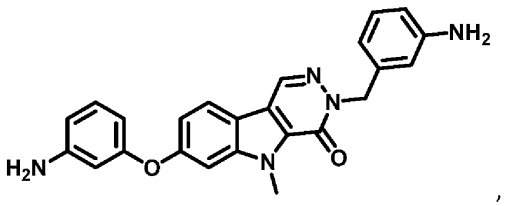
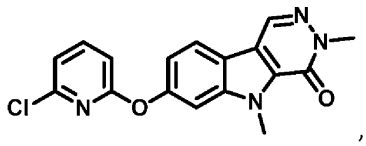
10

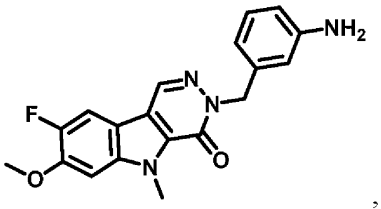
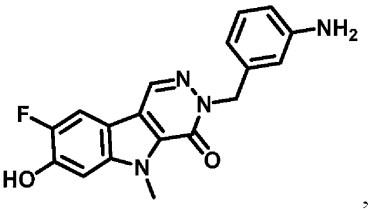
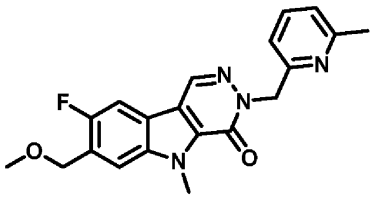
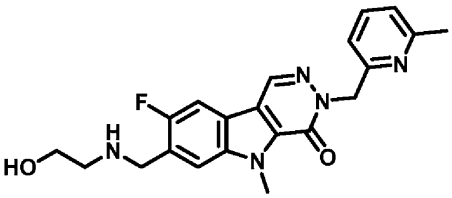
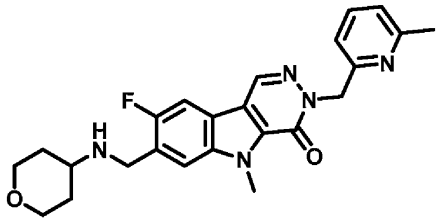
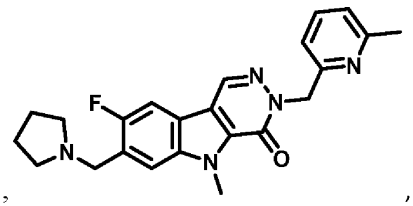
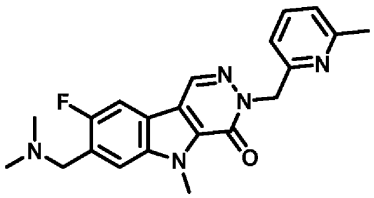
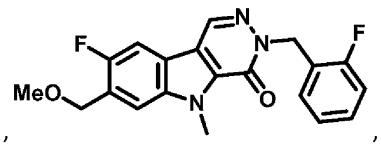
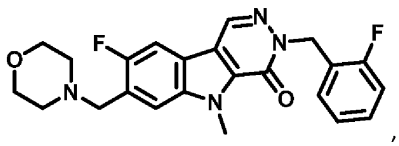
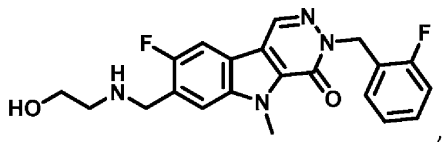
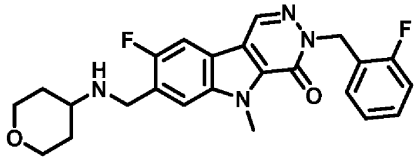
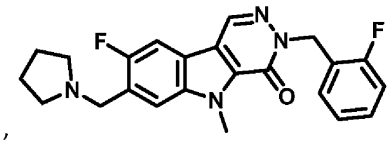
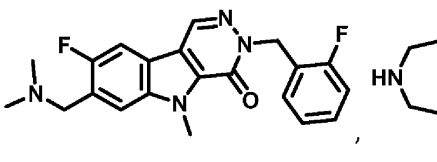
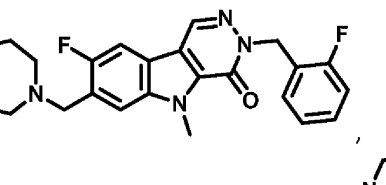
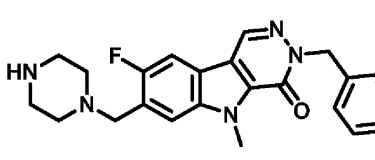
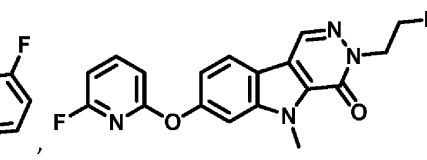
20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

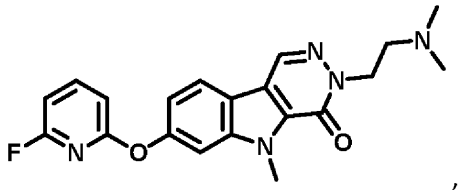
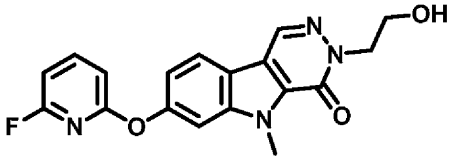
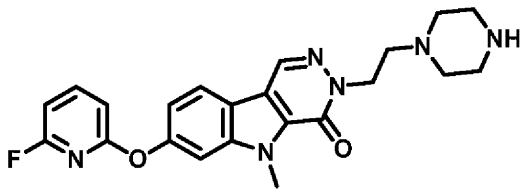
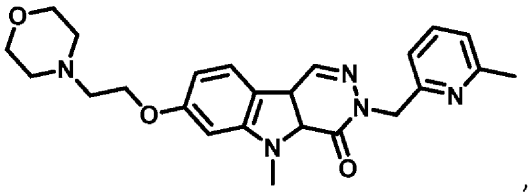
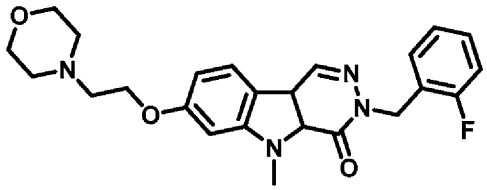
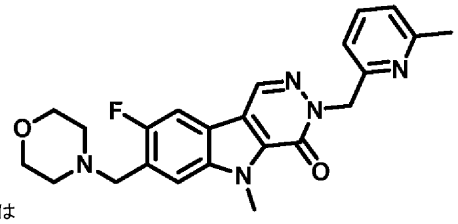
,

,

,

,

,

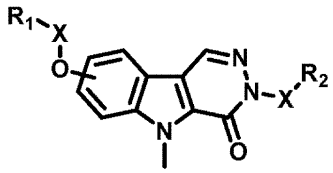

,

,

,

,

,又は


【００２７】

一部の実施形態において、当該化合物は、

【００２８】

【化１７】



であり、

式中、

Ｘは、非存在であるか、－Ｈ、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ$_3$－、－ＣＲ$_3$Ｒ$_4$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨＲ$_3$）$_n$－、－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_n$－から選択され、ｎ＝１～６であり；

Ｒ$_1$は、例えば、－Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_3$、ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＯＨ、ＯＲ$_3$、－ＳＯＲ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；

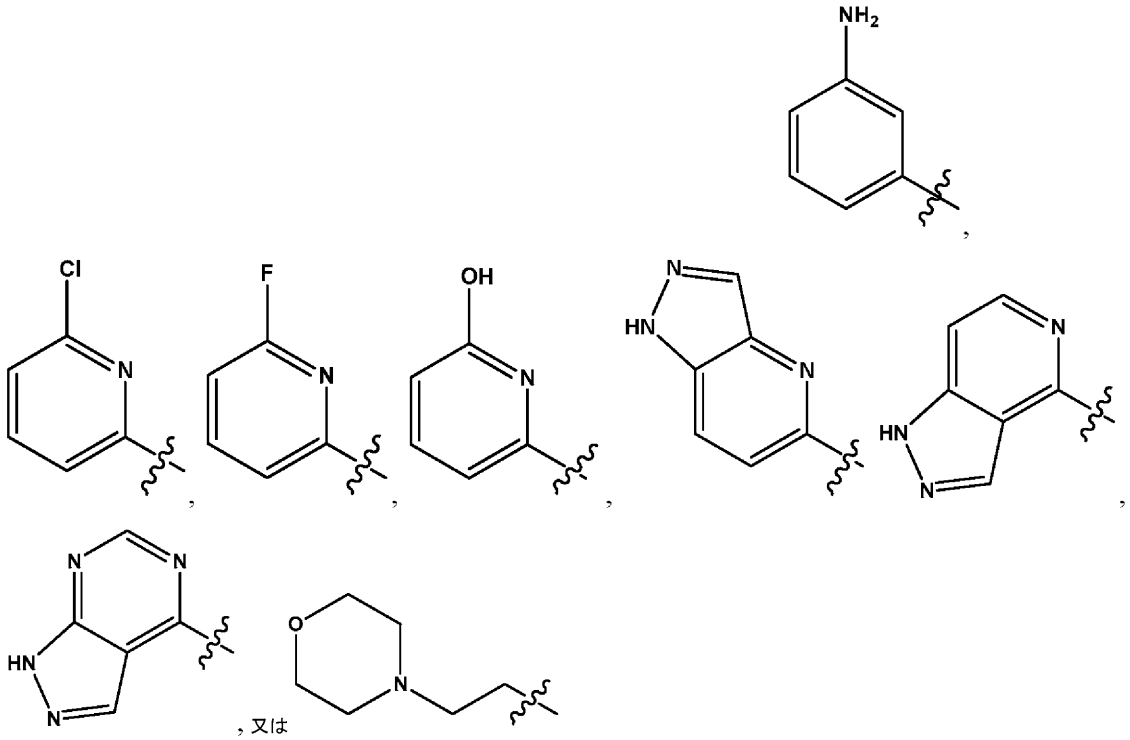
Ｒ$_2$は、例えば、－Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_3$、ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＯＨ、ＯＲ$_3$、－ＳＯＲ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；

Ｒ$_3$及びＲ$_4$がそれぞれ独立に、例えば、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環の群から選択される。

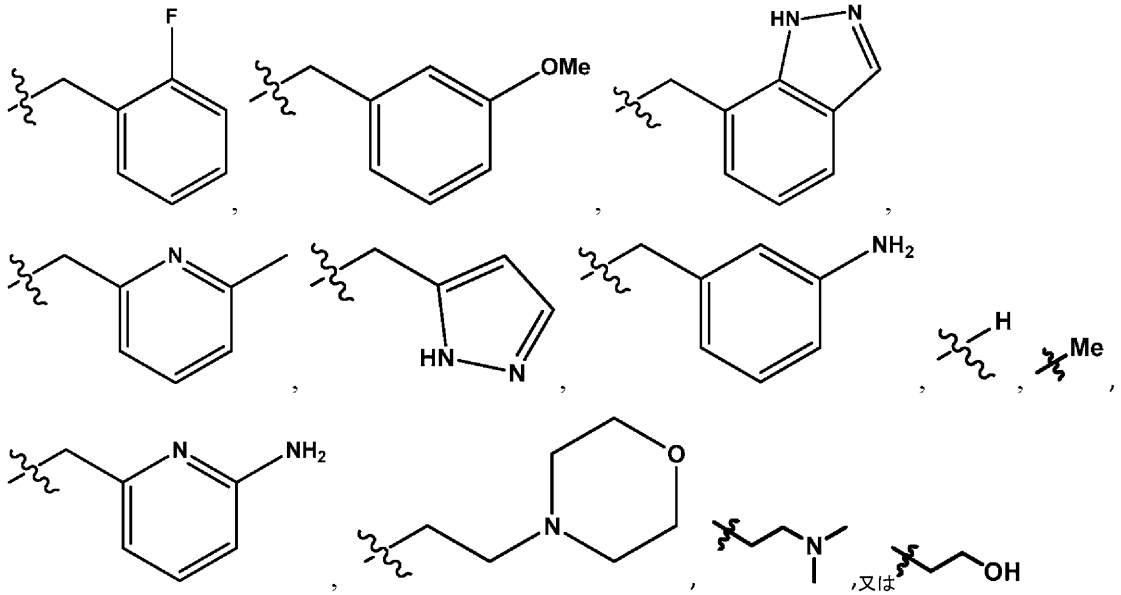
【００２９】

一部の実施形態において、Ｒ$_1$は、例えば、

【００３０】
【化１８】

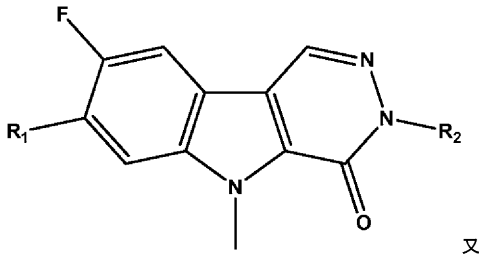



から選択され、
Ｒ２は、例えば、
【００３１】
【化１９】

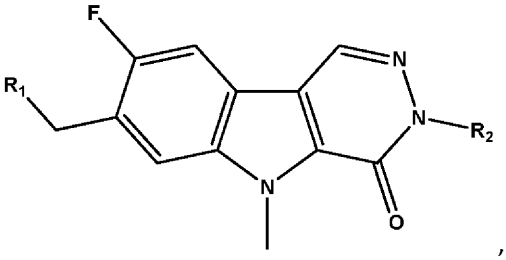



から選択される。
【００３２】
さらなる実施形態において、当該化合物は、
【００３３】

【化２０】




又は




,

であり、

式中、

$R_1$は、例えば－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_3$、－$NR_3R_4$、－ＯＨ、－$OR_3$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；

$R_2$は、例えば、－Ｈ、－$CH_3$、－$(CH_2)_n$－$R_5$－、－$(CHR_3)_n$－$R_5$－、－$(CR_3R_4)_n$－$R_5$－置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；

$R_3$及び$R_4$はそれぞれ独立に、例えば、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；

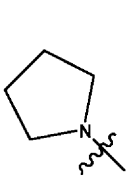
$R_5$は－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_3$、－$NR_3R_4$、－ＯＨ、－$OR_3$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環である。

【００３４】

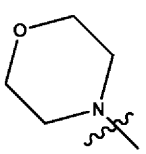
一部の実施形態において、$R_1$は、例えば、$OCH_3$、ＯＨ、$NH_2$、$NCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【００３５】

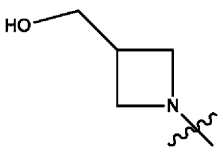
【化２１】



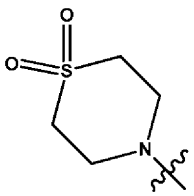

,



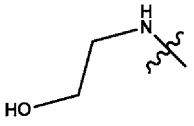

,



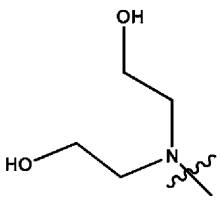

,



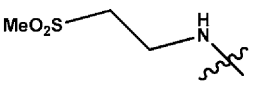

,




,



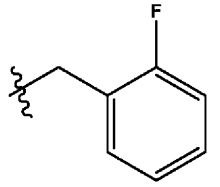
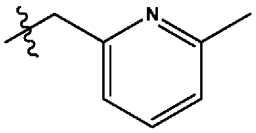
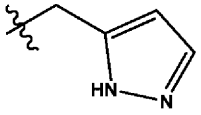
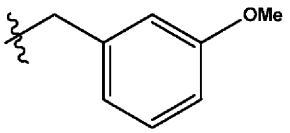
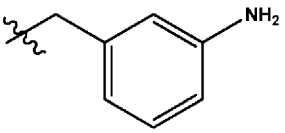

及び

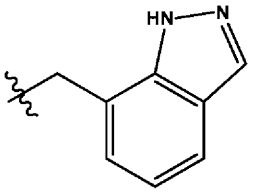
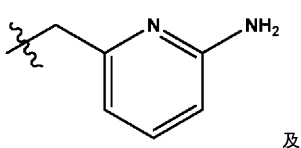
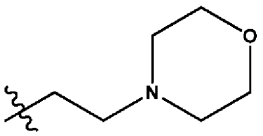


から選択され、$R_2$は、例えば、

【００３６】

【化２２】



及び


から選択される。

【００３７】

一部の実施形態において、上記化合物の１以上の水素が重水素によって置き換わっている。

【００３８】

一部の実施形態において、前記組成物は医薬組成物である。一部の実施形態において、前記組成物は、注射用、経口送達用、又は点眼剤として製剤される。一部の実施形態において、前記組成物は、薬学的に許容される担体を含む。一部の実施形態において、前記組成物は、ピルビン酸キナーゼ（例えば、ＰＫＭ１又はＰＫＭ２）活性化剤である。

【００３９】

さらなる実施形態では、本明細書において、対象者での（例えば、対象者の眼球での）ピルビン酸キナーゼの活性化方法であって、本明細書に記載の化合物を前記対象者に（例えば、前記対象者の眼球に）投与することを含み、前記投与が前記ピルビン酸キナーゼを活性化する方法が提供される。一部の実施形態において、活性化は、前記対象者における疾患又は状態（例えば、眼障害、がん、又は血液障害）を治療するか、その症状を軽減するものである。例示的な眼障害には、視力低下、網膜ジストロフィー、黄斑変性症、網膜変性症、糖尿病性網膜症、網膜剥離、又は増殖性硝子体網膜症などがある、これらに限定されるものではない。例示的な血液障害には、貧血、溶血性貧血、鎌状赤血球症、サラセミア、遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円球症、無βリポタンパク血症又はバッセン・コンツヴァイク症候群などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００４０】

追加の実施形態は、疾患又は状態を治療する方法であって、本明細書に記載のピルビン酸キナーゼ活性化剤を、処置を必要とする対象者に投与することを含み、前記投与が前記対象者における疾患又は状態を治療又は症状軽減する方法を提供する。

【００４１】

さらなる実施形態は、眼障害を治療する方法であって、本明細書に記載のピルビン酸キナーゼ活性化剤を、処置を必要とする対象者の眼に投与することを含み、前記投与が前記対象者における眼障害を治療又は症状軽減する方法を提供する。一部の実施形態において

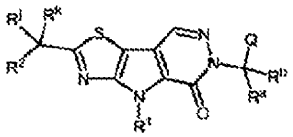
、前記投与は、対象者の眼における光受容体細胞死を予防又は低減する。一部の実施形態において、前記投与は、対象者の眼における増殖性硝子体網膜症を予防又は軽減する。一部の実施形態において、前記活性化剤は、注射（例えば、硝子体内注射）用、経口送達用、又は点眼剤として製剤される。

【００４２】

さらなる実施形態は、眼障害を治療する方法であって、下記のものから選択される化合物：

【００４３】

【化２３】



(I)

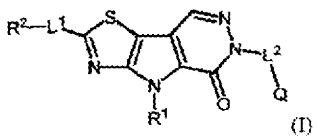
［式中、

$R^1$は、水素、置換されていても良いアルキル、置換されていても良いハロアルキル、置換されていても良いアルケニル、置換されていても良いアルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い複素環、置換されていても良いアリール、－$OR^{o1}$，－C（＝O）$R^{c1}$、又は窒素保護基であり；$R^{o1}$は、水素、置換されていても良いアルキル、又は酸素保護基であり；$R^{c1}$は、置換されていても良いアルキル又は－N（$R^{cn}$）$_2$であり、$R^{cn}$の各場合は独立に、水素、－$C_{1-6}$アルキル、又は窒素保護基であり；

$R^2$及びQはそれぞれ独立に、置換されていても良い５員若しくは６員単環式ヘテロアリールであり；$R^a$及び$R^b$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－CN、－$NO_2$、－$N_3$、置換されていても良いアルキル、－$OR^{o3}$－N（$R^{n1}$）$_2$、－C（＝O）N（$R^{n1}$）$_2$、又は－C（＝O）$R^{c2}$であり；或いは$R^a$及び$R^b$がそれらが結合している炭素原子と一緒になって、置換されていても良いシクロアルキル又は置換されていても良い複素環を形成していることができ；$R^{n1}$の各場合は独立に、水素、置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキル、又は窒素保護基であり；$R^{o3}$は、水素、置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキル、又は酸素保護基であり；$R^{c2}$は、置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキルであり；$R^j$及び$R^k$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－CN、－$OR^{o7}$、－N（$R^{n5}$）$_2$、－N（$R^{n5}$）C（＝O）$R^{c5}$、－C（＝O）N（$R^{n5}$）$_2$、－C（＝O）$R^{c5}$、－C（＝O）$OR^{o7}$、－$SR^{js}$、－S（＝O）$_2R^{js}$、－S（＝O）$R^{js}$又は置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R^j$及び$R^k$がそれらが結合している炭素原子と一緒になって、C＝O、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環、又は置換されていても良い$C_3$－$C_6$単環式複素環を形成していることができ；$R^{n5}$の各場合は独立に、水素、置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキル、－$OR^{o8}$、又は窒素保護基であり、$R^{o8}$は水素、置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキル、又は酸素保護基であり；$R^{o7}$の各場合は独立に、水素、置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキル、又は酸素保護基であり；$R^{c5}$の各場合は独立に、置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキルであり；$R^{js}$の各場合は独立に、置換されていても良い－$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い$C_{6-12}$アリール、置換されていても良いヘテロアリール、又は硫黄保護基である。］、又は下記式を含む化合物：

【００４４】

【化２４】



(I)

［式中、
Ｑは、水素、置換されていても良いアルキル、置換されていても良いアルケニル、置換されていても良いアルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い複素環、置換されていても良いアリール、又は置換されていても良いヘテロアリールであり；Ｒ$^{1}$は、水素、置換されていても良いアルキル、置換されていても良いハロアルキル、置換されていても良いアルケニル、置換されていても良いアルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い複素環、置換されていても良いアリール、－ＯＲ$^{o1}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{c1}$、又は窒素保護基であり；Ｌ$^{1}$は、結合、置換されていても良いアルキレン－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_{2}$－－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$－－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$－－ＮＲ$^{3}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{3}$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－－ＮＲ$^{3}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$^{3}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{3}$－、－ＯＣ（Ｒ）$_{2}$－、－Ｃ（Ｒ）$_{2}$Ｏ－、－ＮＲ$^{3}$Ｃ（Ｒ$^{4}$）$_{2}$－、－Ｃ（Ｒ$^{4}$）$_{2}$ＮＲ$^{3}$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－－Ｓ（＝Ｏ）－－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－－ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－－Ｓ（＝Ｏ）Ｏ－－ＯＳ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{3}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－－Ｓ（＝Ｏ）ＮＲ$^{3}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｓ（＝Ｏ）－、－ＮＲ$^{3}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{3}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｓ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）ＮＲ$^{3}$－、又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ$^{3}$）－であり、Ｒ$^{2}$への結合箇所は左側にあり；Ｌ$^{2}$は、結合、置換されていても良いアルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－又は－Ｓ（＝Ｏ）－であり、Ｑへの結合箇所は右側にあり；Ｒ$^{2}$は、水素、ハロゲン、置換されていても良いアルキル、置換されていても良いアルコキシ、置換されていても良いアルケニル、置換されていても良いアルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い複素環、置換されていても良いアリール、若しくは置換されていても良いヘテロアリールであり、又はＬ$^{1}$が－ＮＲ$^{3}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｃ（＝Ｏ）－、－ＮＲ$^{3}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ$^{3}$Ｃ（Ｒ）$_{2}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｓ（＝Ｏ）－、－ＮＲ$^{3}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{3}$－、－ＮＲ$^{3}$Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｏ－若しくは－ＮＲ$^{3}$Ｓ（＝Ｏ）Ｏ－の場合は窒素保護基であり、Ｌ$^{1}$が－Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$^{3}$－、－ＯＣ（Ｒ$^{4}$）$_{2}$－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{3}$－、－ＯＳ（＝Ｏ）ＮＲ$^{3}$－若しくは－ＯＳ（＝Ｏ）－である場合は酸素保護基、又はＬ$^{1}$が－Ｓ－である場合は硫黄保護基であり；Ｒ$^{3}$の各場合は独立に、水素、－ＯＲ$^{o2}$、置換されていても良いアルキル、置換されていても良いアルケニル、置換されていても良いアルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い複素環、置換されていても良いアリール、置換されていても良いヘテロアリール、又は窒素保護基であり；
Ｒ$^{o1}$及びＲ$^{o2}$の各場合は独立に、水素、置換されていても良いアルキル、又は酸素保護基であり；Ｒ$^{c1}$の各場合は独立に、置換されていても良いアルキル又は－Ｎ（Ｒ$^{cn}$）$_{2}$であり、Ｒ$^{cn}$の各場合は独立に、水素、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は窒素保護基であり；Ｒ$^{4}$の各場合は独立に、水素、置換されていても良いアルキル、置換されていても良いアルケニル、置換されていても良いアルキニル、置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い複素環、置換されていても良いアリール、又は置換されていても良いヘテロアリールであり；ただし、Ｌ$_{1}$及びＬ$_{2}$が置換されていても良いメチレンである場合に、Ｑ及びＲ$^{2}$が両方とも、置換されていても良い５員若しくは６員単環式ヘテロアリールであることはない。］を、処置を必要とする対象者の眼に投与することを含み、前記投与が前記対象者における眼障害を治療若しくは症状軽減する方法を提供する。

【００４５】

追加の実施形態は、本明細書に記載されている。

【００４６】
定義
本開示の理解を容易にするために、多数の用語及び語句を以下に定義する。
【００４７】
本明細書で使用される場合、「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式を含むが、これらに限定されるものではない基を表す。
【００４８】
「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素の任意の基を意味する。
【００４９】
本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、不飽和炭素鎖置換基を意味する。一般に、アルキルは、一般式$C_nH_{2n+1}$を有する。例示的なアルキルには、メチル（$CH_3$）、エチル（$C_2H_5$）、プロピル（$C_3H_7$）、ブチル（$C_4H_9$）、ペンチル（$C_5H_{11}$）などがあるが、これらに限定されるものではない。
【００５０】
「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子を含み、１以上の二重結合を有する１価の直鎖若しくは分岐の炭化水素鎖を指す。アルケニル基の例としては、アリル基、プロペニル基、２－ブテニル基、３－ヘキセニル基、３－オクテニル基などがあるが、これらに限定されるものではない。二重結合の炭素の一つは、任意に、アルケニル置換基の結合箇所であってよい。ある種の態様において、「アルケニル」という用語は、２～６個の炭素原子を含み、１以上の二重結合を有する１価の直鎖若しくは分岐の炭化水素鎖を指す。他の態様では、「アルケニルという用語」は、２～４個の炭素原子を含み、１以上の二重結合を有する１価の直鎖若しくは分岐の炭化水素鎖を指す。
【００５１】
「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子を含み、１以上の三重結合を有することを特徴とする１価の直鎖若しくは分岐の炭化水素鎖を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロパルギル、及び３－ヘキシニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。三重結合の炭素の一つは、アルキニル置換基の結合箇所であってもよい。
【００５２】
本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、フェニル環などの単一の芳香環、又は２以上の芳香環（例えば、ビスフェニル、ナフタレン、アントラセン）、又は芳香環と１以上の非芳香環を表す。アリール基は、低級脂肪族基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、又は脂環式）で置換されていても良い。さらに、脂肪族基及びアリール基は、Ｎ、Ｓ、Ｏ、－$NH_2$、－$NHCOCH_3$、－ＯＨ、低級アルコキシ（$C_1$－$C_4$）、及びハロ（－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ又は－Ｉ）を含む化学部分など（これらに限定されるものではない）の１以上の官能基によってさらに置換されていても良い。
【００５３】
本明細書で使用される場合、「置換された脂肪族」という用語は、脂肪族水素原子の少なくとも一つが、例えば、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、チオ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換された低級脂肪族、又は環（アリール、置換されたアリール、シクロ脂肪族、又は置換されたシクロ脂肪族など）によって置き換わっているアルカン、アルケン、アルキン、又は脂環部分を指す。その例としては、１－クロロエチルなどがあるが、これに限定されるものではない。
【００５４】
本明細書で使用される場合、「置換されたアリール」という用語は、少なくとも一つの芳香環からなる芳香環又は縮合芳香環系であって、環炭素上の水素原子の少なくとも一つが、例えば、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、チオ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換された低級脂肪族又は環（アリール、置換されたアリール、脂環式、又は置換された脂環式）により置き換わっているものを指す。その例としては、ヒドロキシフェニルなどがあるが、これに限定されるものではない。

【００５５】
本明細書で使用される場合、「脂環式」という用語は、縮合環系を含む脂肪族構造を指す。その例としては、デカリン等などがあるが、それらに限定されるものではない。
【００５６】
本明細書で使用される場合、「置換された脂環式」という用語は、脂肪族水素原子の少なくとも一つがハロゲン、ニトロ、チオ、アミノ、ヒドロキシ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換された低級脂肪族、又は環（アリール、置換されたアリール、脂環式、又は置換された脂環式）で置換されている脂環式構造を指す。そのようなものの例には、１－クロロデカリル、ビシクロヘプタン類、オクタン類、ノナン類（例えば、ノルボルニル）などがあるが、これらに限定されるものではない。
【００５７】
本明細書で使用される場合、「複素環」という用語は、例えば、１以上のヘテロ原子を含む芳香族又は非芳香族環を表す。ヘテロ原子は、互いに同じであっても異なっていてもよい。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素及び硫黄などがあるが、これらに限定されるものではない。芳香族及び非芳香族の複素環は、当業界で公知である。芳香族複素環のいくつかの非限定的な例には、ピリジン、ピリミジン、インドール、プリン、キノリン及びイソキノリンなどがある。非芳香族複素環化合物の非限定的な例としては、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロリジン及びピラゾリジンなどがある。酸素含有複素環の例には、フラン、オキシラン、２Ｈ－ピラン、４Ｈ－ピラン、２Ｈ－クロメン、及びベンゾフランなどがあるが、これらに限定されるものではない。硫黄含有複素環の例としては、チオフェン、ベンゾチオフェン及びパラチアジンなどがあるが、これらに限定されるものではない。窒素含有環の例としては、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、ピラゾリジン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピラジン、ピペラジン、ピリミジン、インドール、プリン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、トリアゾール、及びトリアジンなどがあるが、これらだけに限定されるものではない。二つの異なるヘテロ原子を含む複素環の例としては、フェノチアジン、モルホリン、パラチアジン、オキサジン、オキサゾール、チアジン、及びチアゾールなどがあるが、これらに限定されるものではない。当該複素環は、脂肪族基、ニトロ基、アセチル基（すなわち、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_3$）、又はアリール基から選択される１以上の基でさらに置換されていても良い。
【００５８】
本明細書で使用される場合、「置換された複素環」という用語は、環炭素原子の少なくとも一つが酸素、窒素又は硫黄で置換され、脂肪族水素原子の少なくとも一つがハロゲン、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、アミノ、ケトン、アルデヒド、エステル、アミド、低級脂肪族、置換された低級脂肪族又は環（アリール、置換されたアリール、脂環式、置換された脂環式）によって置き換わった複素環構造を指す。そのようなものの例としては、２－クロロピラニルなどがあるが、これに限定されるものではない。
【００５９】
本明細書で使用される場合、「リンカー」という用語は、分子の複数の官能性単位を連結する有機分子又は無機分子を指す。一部の実施形態において、リンカーは、二つの異なる構造部分を連結する８個以下の連続した原子を含む単一の部分又は鎖であり、ここでそのような原子は、例えば、炭素、窒素、酸素、又は硫黄である。
【００６０】
本明細書で使用される場合、「低級アルキル置換－アミノ」という用語は、脂肪族水素原子の一つがアミノ基によって置き換わっている、８個以下の炭素原子を含むアルキル単位を指す。そのようなものの例には、エチルアミノなどがあるが、それに限定されるものではない。
【００６１】
本明細書で使用される場合、化合物の「誘導体」という用語は、化学修飾が化合物の官能基又は骨格のいずれかで起こる、化学修飾された化合物を指す。

【００６２】
本明細書で使用される場合、「対象者」という用語は、本開示の方法によって処置される生物を指す。そのような生物には、好ましくは、哺乳動物（例えば、ネズミ、類人猿、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）などがあり、最も好ましくはヒトなどがあるが、それらに限定されるものではない。本開示の文脈において、「対象者」という用語は、一般に、眼障害を特徴とする状態のための治療（例えば、本開示の化合物及び任意に１以上の他の薬剤の投与）を受ける予定の個体又は受けたことのある個体を指す。
【００６３】
本明細書で使用される場合、「診断された」という用語は、その徴候及び症状（例えば、従来の療法に対する耐性）、又は遺伝子解析、病理学的解析、組織学的解析等によって疾患を認識することを指す。
【００６４】
本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、有益な又は所望の結果をもたらすのに十分な化合物（例えば、本開示の化合物）の量を指す。有効量は、１以上の投与、施用又は用量で投与することができ、特定の製剤又は投与経路に限定されることを意図するものではない。
【００６５】
本明細書で使用される場合、「共投与」という用語は、対象者への少なくとも二つの薬剤（例えば、本開示の化合物）又は療法の投与を指す。一部の実施形態において、２以上の薬剤／療法の共投与は同時である。一部の実施形態において、第１の薬剤／療法は、第２の薬剤／療法の前に投与される。当業者は、使用される各種の薬剤／療法の製剤及び／又は投与経路が変動し得ることを理解するものである。共投与のための適切な投与量は、当業者によって容易に決定され得る。一部の実施形態において、薬剤／療法が共投与される場合、それぞれの薬剤／療法は、それらの単独投与に適切な用量よりも低い用量で投与される。したがって、共投与は、薬剤／療法の共投与が、既知の潜在的に有害な（例えば、毒性）薬剤の必要な投与量を低下させる実施形態において、特に望ましい。
【００６６】
本明細書で使用される場合、「毒性」という用語は、毒性物質の投与前の同じ細胞又は組織と比較して、細胞又は組織に対するあらゆる不利益又は有害な効果を意味する。
【００６７】
本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、活性剤と不活性若しくは活性の担体との組み合わせであって、その組成物をイン・ビボ又はエクス・ビボで診断用途又は治療用途に特に適したものにする組み合わせを指す。
【００６８】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝生理食塩水、水、乳濁液（例えば、油／水又は水／油乳濁液など）、及び各種の湿潤剤などの標準的な医薬担体のいずれかを指す。当該組成物はまた、安定剤及び保存剤を含むことができる。担体、安定剤、及び補助剤の例については、例えば、Ｍａｒｔｉｎ，　Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，　１５ｔｈ　Ｅｄ．，　Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌ．　Ｃｏ．，　Ｅａｓｔｏｎ，　ＰＡ　［１９７５］を参照する。
【００６９】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、対象者への投与時に、本開示の化合物又はそれの活性代謝物若しくは残留物を提供することができる、本開示の化合物の任意の薬学的に許容される塩（例えば、酸又は塩基）を指す。当業者に知られているように、本開示の化合物の「塩」は、無機又は有機の酸及び塩基から誘導され得る。酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン－ｐ－スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などがあるが、それらに限定されるものではない。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容されないが、本開

示の化合物及びそれの薬学的に許容される酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製に用いることができる。

【００７０】

塩基の例としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）水酸化物、アンモニア、及び式$NW_4^+$の化合物などがあるが、これらに限定されるものではなく、Ｗは$C_{1-4}$アルキルである。

【００７１】

塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモエート（ｐａｌｍｏａｔｅ）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。塩の他の例には、$Na^+$、$NH_4^+$、及び$NW_4^+$（ここで、Ｗは$C_{1-4}$アルキル基である）などの好適なカチオンと化合した本開示の化合物のアニオンなどがある。

【００７２】

治療的使用のためには、本開示の化合物の塩は、薬学的に許容されるものが想定される。しかしながら、薬学的に許容されない酸及び塩基の塩も、例えば、薬学的に許容される化合物の調製又は精製において使用され得る。

【００７３】

本明細書で使用される場合、「サンプル」という用語は、その最も広い意味で使用される。ある意味において、それは、何らかの供給源から得られる試料若しくは培養物、並びに生体サンプル及び環境サンプルを含むことを意味する。生体サンプルは、動物（ヒトを含む）から得ることができ、流体、固体、組織及び気体を包含する。生体サンプルには、血漿、血清などの血液製剤が含まれる。環境サンプルには、表面物質、土壌、水及び工業サンプルなどの環境物質などがある。しかしながら、このような例は、本開示に適用可能なサンプルの種類を限定するものとして解釈されるものではない。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「精製された」又は「精製する」という用語は、サンプルから望ましくない成分を除去することを指す。本明細書で使用される場合、「実質的に精製された」という用語は、それらが通常関連する他の成分を少なくとも６０％含まない、好ましくは７５％含まない、最も好ましくは９０％以上含まない分子を指す。

【００７５】

「試験化合物」という用語は、疾患、疾病、病気又は身体機能の障害を治療又は予防するため、或いはサンプルの生理的状態又は細胞状態（例えば、ピルビン酸キナーゼレベル）を変えるのに使用できる任意の化学的実体、医薬、薬剤などを指す。試験化合物は、既知の治療化合物及び潜在的な治療化合物の両方を含む。試験化合物は、本開示のスクリーニング方法を用いることにより、治療薬であると決定され得る。「既知の治療化合物」とは、そのような治療又は予防に有効であることが（例えば、動物試験又はヒトへの投与による先行経験を通じて）示されている治療化合物を指す。

【発明を実施するための形態】

【００７６】

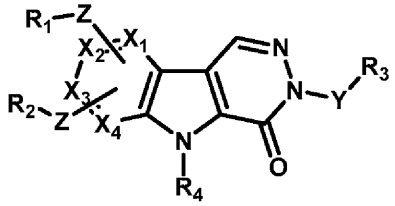
本明細書で提供されるのは、（例えば、対象者において）ピルビン酸キナーゼを活性化するための組成物及び方法である。特に、本明細書では、ピルビン酸キナーゼ活性化剤を用いて疾患又は状態（例えば、眼疾患、血液障害、又はがん）を治療するための組成物及び方法が提供される。

【００７７】
光受容体の代謝リプログラミングは、ＡＭＤ、網膜ジストロフィー及び網膜剥離に関連する視力低下の治療的解決法である（Ａｉｔ－Ａｌｉ，　Ｎ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｃｅｌｌ　１６１，　８１７－８３２　（２０１５）；　Ｚｈａｎｇ，　Ｌ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｉｎｖｅｓｔ．　１２６，　４６５９－４６７３　（２０１６）；Ｗｕｂｂｅｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｓｃｉ　Ｒｅｐ．　２０１７；　Ｗｕｂｂｅｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｓｃｉ　Ｒｅｐ．　２０２０を含む）。光受容体の好気性解糖及びエネルギー代謝の重要な制御因子であるＰＫＭ２を、低分子活性化剤（例えば、本明細書に記載のもの）で活性化すると、細胞における異化活性を促進することで代謝がリプログラムされ、エネルギー産生が促進される。ＰＫＭ２発現及び好気性解糖を眼球の光受容体に限定することで、眼球送達後に起こりうるオフターゲット効果が低減され、治療の特異性が高まり、治療ウィンドウが広がる。
【００７８】
腫瘍細胞などの代謝要求の高い細胞と同様に、光受容体はＰＫＭ２発現を維持する（Ｒａｊａｌａ　ｅｔ　ａｌ．，　ｓｕｐｒａ；　Ｌｉｎｄｓａｙ　ｅｔ　ａｌ．，　ｓｕｐｒａ；　Ｎｇ，　Ｓ．　Ｋ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｃｌｉｎ．　Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔ．　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．　４３，　３６７－３７６　（２０１５））。これは、構成的に活性なＰＫＭ１アイソフォームを専ら発現する他の最終分化したニューロンとは全く対照的である（Ｊｕｒｉｃａ，　Ｍ．　Ｓ．　ｅｔ　ａｌ．　Ｓｔｒｕｃｔ．　Ｌｏｎｄ．　Ｅｎｇｌ．　１９９３　６，　１９５－２１０　（１９９８））。ＰＫＭ１とは異なり、ＰＫＭ２活性は細胞において厳密に制御されている。四量体として、ＰＫＭ２は高い触媒活性を示し、ＡＴＰ合成や異化代謝に関連している。非四量体型は触媒活性が低く、同化代謝や代謝中間体の生合成経路へのシャトリングに関連している（Ｇｕｉ，　Ｄ．　Ｙ．，　ｅｔ　ａｌ．　Ｓｃｉ．　Ｓｉｇｎａｌ．　６，　ｐｅ７　（２０１３）；　Ｗｏｎｇ，　Ｎ．，　ｅｔ　ａｌ．　Ｃａｎｃｅｒ　Ｌｅｔｔ．　３５６，　１８４－１９１　（２０１５）；　Ｙａｎｇ，　Ｗ．　＆　Ｌｕ，　Ｚ．　Ｊ．　Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ．　１２８，　１６５５－１６６０　（２０１５））。光受容体におけるＰＫＭ２アイソフォームの選択的欠失を有するマウスモデルは、代償的ＰＫＭ１アイソフォームの発現及び網膜における全体的ＰＫＭ活性の純増を示した（例えば、ＷＯ２０１９／０７９５４１；参照により、その全体が本明細書に組み込まれる）。網膜剥離によって誘発される急性光受容体変性のもとで、このマウスモデルは、網膜における細胞死の減少を示した。そのモデルはまた、光受容体ストレス時の齧歯類の網膜において、四量体化及び酵素活性の増加を促進するＰＫＭ２のリン酸化の減少を示した。このように、光受容体特異的ＰＫＭ２ノックアウトマウスの網膜で観察される代謝リプログラミングは、急性アポトーシスストレスを回避するために構成的に活性なＰＫＭ１に代えることで栄養欠乏後のＰＫＭ２の活性化を模倣している（Ｗｕｂｂｅｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｓｃｉ　Ｒｅｐ．　２０１７）。さらに、ＭＬ－２６５によるＰＫＭ２の小分子活性化もまた、網膜外層ストレスのモデルにおいて、網膜に長期的に全く毒性効果なく光受容体アポトーシスを回避することが実証されている（Ｗｕｂｂｅｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｓｃｉ　Ｒｅｐ．　２０２０）。
【００７９】
したがって、本明細書では、ピルビン酸キナーゼ（例えば、ＰＫＭ１又はＰＫＭ２）を活性化して光受容体代謝をリプログラムし、アポトーシスを阻止し、したがって多くの網膜疾患における視力低下を防止し、他の疾患又は状態（例えば、血液障害又はがん）を治療するための組成物及び方法が提供される。
【００８０】
Ｉ．活性化剤
本明細書では、ピルビン酸キナーゼ（例えば、ＰＫＭ１又はＰＫＭ２）活性化剤が提供される。例示的な非限定的な例を以下に提供する。
【００８１】
一部の実施形態において、当該化合物は、下記のものから選択される化合物又はそれの

薬学的に許容される塩である。

【００８２】

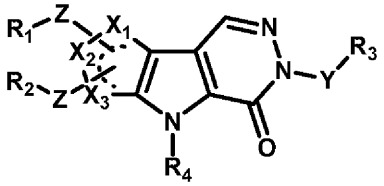
【化２５】



式Ｉ又は

【００８３】

【化２６】



式ＩＩ：

式中、

$X_1$、$X_2$、$X_3$、及び$X_4$は独立に、ＣＨ、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｓ、又はＯから選択され；

Ｚは、非存在、結合、置換されていても良い$C_{1-6}$アルキル、－Ｏ－、－Ｓ－、－$CH_2$－、－$CHR_5$－、－$CR_5R_6$－、－$(CH_2)_n$－、－$(CHR_5)_n$－、－$(CR_5R_6)_n$－、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、－$NR_5$－、－$NR_5C$（＝Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）$NR_5$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－$NR_5C$（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5C$（＝Ｏ）$NR_5$－、－ＯＣ（$R_5$）$_2$－、－Ｃ（$R_5$）$_2$Ｏ－、－$NR_4C(R_5)_2$－、Ｃ（$R_6$）$_2NR_5$－、－Ｓ（＝Ｏ）－、Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｏ－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）$NR_5$－、－$NR_5S$（＝Ｏ）Ｏ－、又は－Ｓ（＝Ｏ）（＝$NR_5$）－であり、$R_1$又は$R_2$への結合箇所は左側であり、ｎ＝１～６であり；

$R_5$及び$R_6$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、$OR_7$、$NR_7R_8$、－Ｎ（$R_7$）Ｃ（＝Ｏ）$R_8$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R_7$）、－Ｃ（＝Ｏ）$R_7$、－ＣＯ$R_7$、－Ｓ$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$R_7$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_7$、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；

$R_7$及び$R_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_7$及び$R_8$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

Ｙは、非存在、－$CH_2$－、－$CHR_9$－、－$CR_9R_{10}$－、－$(CH_2)_n$－、－$(CHR_9)_n$－、－$(CR_9R_{10})_n$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－であり、ｎ＝１～６であり；

$R_9$及び$R_{10}$はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、－ＣＮ、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_9$及び$R_{10}$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

$R_1$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－ＯＨ、－$OR_{11}$、－$CH_2$－、－$CHR_9$－、－$CR_9R_{10}$、－$(CH_2)_n$－、－$(CHR_9)_n$－、－$(CR_9R_{10})_n$－、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い

二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_2$は、－H、－F、－Cl、－Br、－$NO_2$、－CN、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－OH、－$OR_{11}$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_3$は、－H、－F、－Cl、－Br、－$NO_2$、－CN、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－OH、－$OR_{11}$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_{11}$及び$R_{12}$はそれぞれ独立に、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_4$は、水素、－$CH_3$、－$CHR_{13}$、－$CR_{13}R_{14}$、－S（＝O）$R_{13}$、－S（＝O）$_2R_{13}$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリール、－C（＝O）$R_{15}$、又は窒素保護基であり；

$R_{13}$及び$R_{14}$はそれぞれ独立に、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

$R_{15}$は、水素、－$CH_3$、置換されていても良いアルキル、至適に置換されたハロアルキル、至適に置換されたアルケニル、至適に置換されたアルキニル、至適に置換されたシクロアルキル、至適に置換された複素環、至適に置換されたアリールである。

【００８４】

一部の実施形態において、$R_2$－Z－はHであり、$R_1$－Z－は、から選択され；

Zは、非存在、結合、置換されていても良い$C_{1-6}$アルキル、－O－、－S－、－$CH_2$－、－$CHR_5$－、－$CR_5R_6$－、－（$CH_2$）$_n$－、－（$CHR_5$）$_n$－、－（$CR_5R_6$）$_n$－、－S（＝O）$CH_2$、－$NR_5$－、－$NR_5$C（＝O）－、－C（O）$NR_5$－、－C（＝O）－、－S（＝O）－であり、$R_1$への結合箇所は左側であり、n＝１～６であり；

$R_5$及び$R_6$はそれぞれ独立に、水素、－CN、$OR_7$、$NR_7R_8$、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキル；或いは$R_7$及び$R_8$が一体となって、であることができ置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であり；

$R_7$及び$R_8$はそれぞれ独立に、水素、いずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_7$及び$R_8$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

Yは、非存在、－$CH_2$－、－$CHR_9$－、－$CR_9R_{10}$－、－（$CH_2$）$_n$－、－（$CHR_9$）$_n$－、－（$CR_9R_{10}$）$_n$－であり、n＝１～３であり；

$R_9$及び$R_{10}$はそれぞれ独立に、水素、又はいずれか至適に置換された－$C_1$－$C_6$アルキルであり；或いは$R_9$及び$R_{10}$が一体となって、置換されていても良い$C_1$－$C_6$単環式シクロアルキル環又は置換されていても良い単環式複素環であることができ；

$R_1$は、－H、－F、－Cl、－Br、－$NO_2$、－CN、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_{11}$、－$NR_{11}R_{12}$、－OH、－$OR_{11}$、－$CH_2$－、－$CHR_9$－、－$CR_9$

Ｒ１０、－（ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨＲ９）ｎ－、－（ＣＲ９Ｒ１０）ｎ－、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ２は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ９－、－ＣＲ９Ｒ１０、－（ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨＲ９）ｎ－、－（ＣＲ９Ｒ１０）ｎ－、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ３は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＮＯ２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ＮＨ２、－ＮＨＲ１１、－ＮＲ１１Ｒ１２、－ＯＨ、－ＯＲ１１、－ＣＨ２－、－ＣＨＲ９－、－ＣＲ９Ｒ１０、－（ＣＨ２）ｎ－、－（ＣＨＲ９）ｎ－、－（ＣＲ９Ｒ１０）ｎ－、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環であり；

Ｒ１１及びＲ１２はそれぞれ独立に、置換されていても良いＣ１－Ｃ６アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環であり；

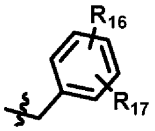
Ｒ４は－ＣＨ３である。

【００８５】

一部の例示的な実施形態において、Ｚ－Ｒ１、Ｚ－Ｒ２、Ｚ－Ｒ３、及びＹ－Ｒ３は個々に又は組み合わせて、例えば、下記のもの：

【００８６】

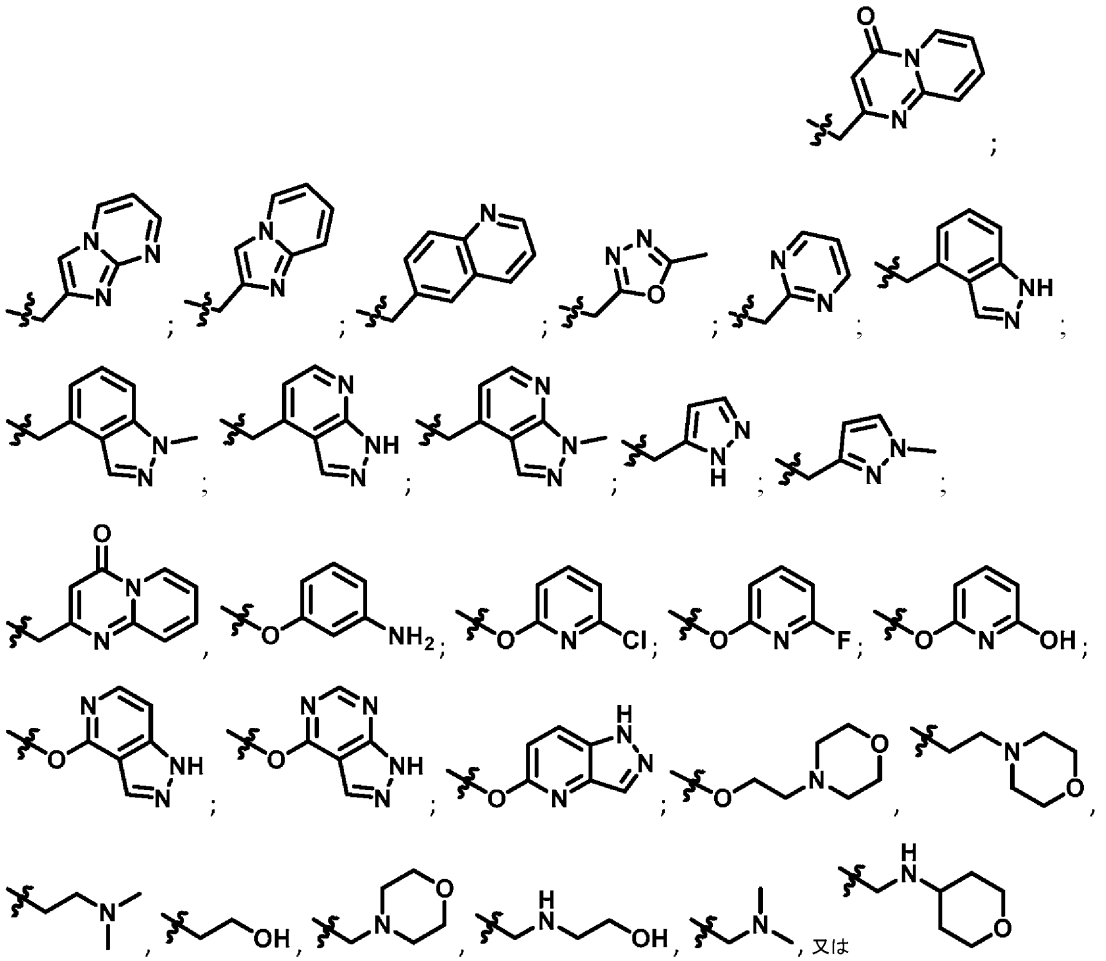
【化２７】




から選択され、Ｒ１６及びＲ１７は、アリール環上のオルト位、メタ位又はパラ位に位置することができ、Ｈ、－ＯＣＨ３、Ｃ１－Ｃ４アルキル、－ＮＨ２、－ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｍｅ、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｍｅ、－ＣＨ２ＯＭｅ、－ＣＨ２ＮＲ１８Ｒ１９から選択され、Ｒ１８及びＲ１９は、－Ｈ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、至適に置換されたアリール若しくは複素環から選択され、又は一体となって、炭素環若しくは複素環：

【００８７】

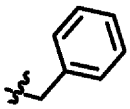
【化２８】



を形成している。一部の実施形態において、当該化合物は、Ｚ－Ｒ$_2$がＨであり、Ｚ－Ｒ$_1$が８－ＯＣＨ$_3$ではなく、Ｒ$_4$が

【００８８】

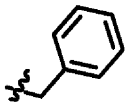
【化２９】



ではなく、Ｙ－Ｒ$_3$が

【００８９】

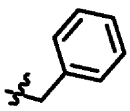
【化３０】



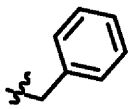
ではない式Ｉの化合物である。一部の実施形態において、当該化合物は、Ｚ－Ｒ$_2$がＨであり、Ｚ－Ｒ$_1$が８－Ｃｌではなく、Ｒ$_4$がＣＨ$_3$又は

【００９０】

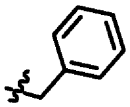
【化３１】



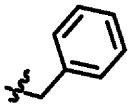
ではなく、Ｙ－Ｒ３がＣＨ３又は
【００９１】
【化３２】



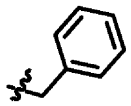
ではない、式Ｉの化合物である。一部の実施形態において、当該化合物は、式Ｉの化合物であり、Ｒ２は
【００９２】
【化３３】



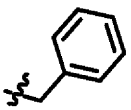
又はＣＨ３ではなく、Ｙ－Ｒ３は
【００９３】
【化３４】



ではない。一部の実施形態において、当該化合物は式Ｉの化合物であり、Ｚ－Ｒ１は
【００９４】
【化３５】

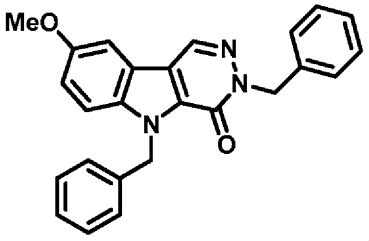


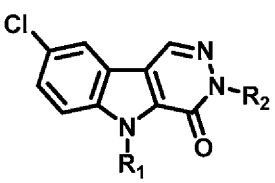
ではなく、Ｘ１はＣＯではなく、Ｒ２はＣＨ３ではなく、Ｙ－Ｒ３は
【００９５】
【化３６】



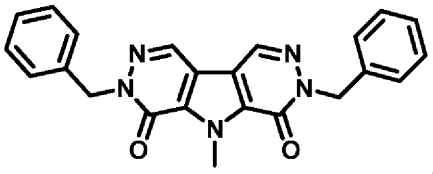
ではない。
一部の実施形態において、当該化合物は
【００９６】

【化３７】

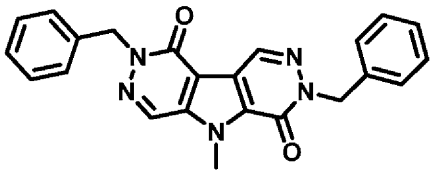


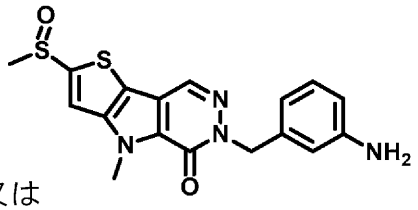




;




;



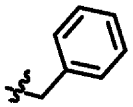




；又は

ではなく、Ｒ１及びＲ２は独立にＣＨ３又は

【００９７】

【化３８】

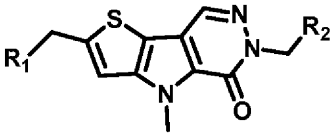


である。

一部の実施形態において、当該化合物は、表２に記載の化合物から選択される。一部の実施形態において、当該化合物は

【００９８】

【化３９】




であり、

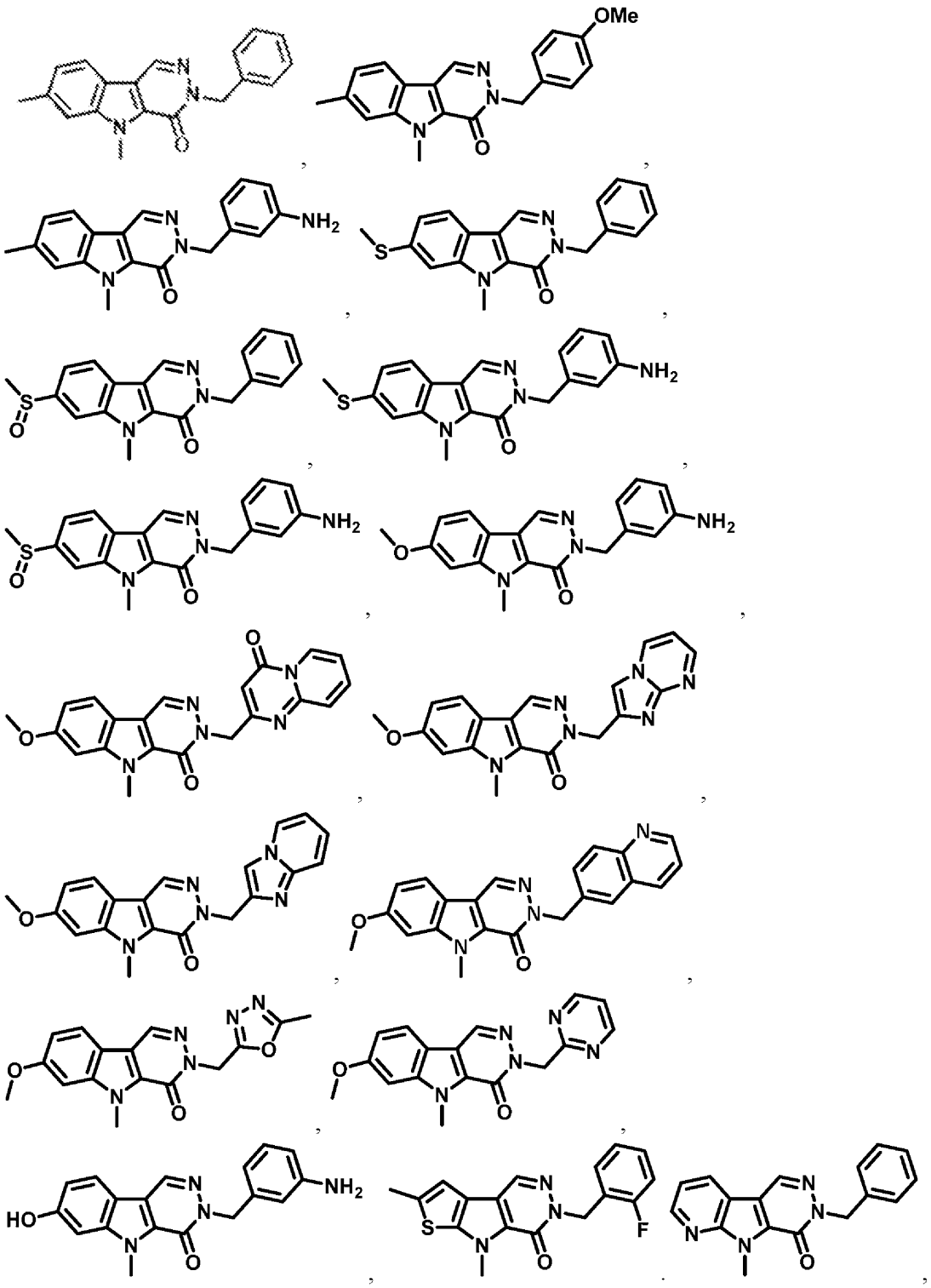
式中、Ｒ１は、置換された単環式若しくは二環式の炭素環若しくは複素環部分であり、Ｒ２は、置換された単環式若しくは二環式の複素環部分である。

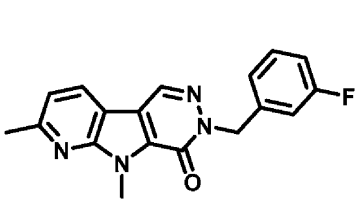
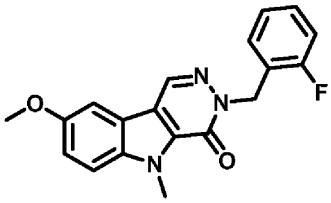
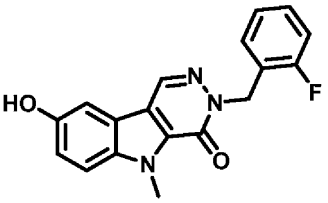
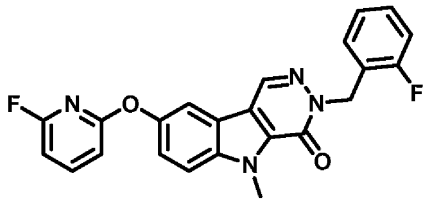
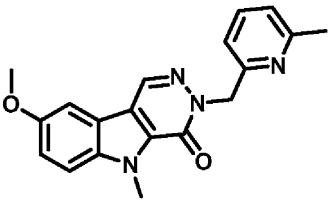
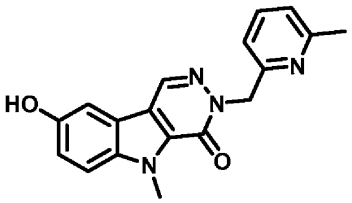
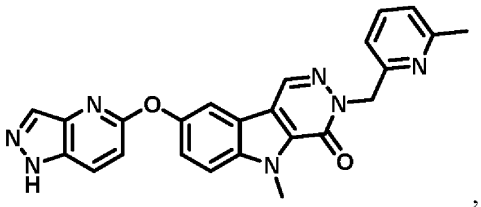
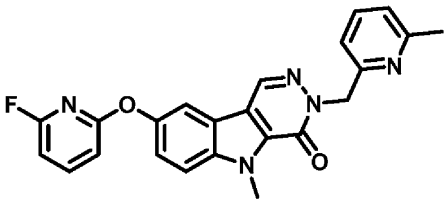
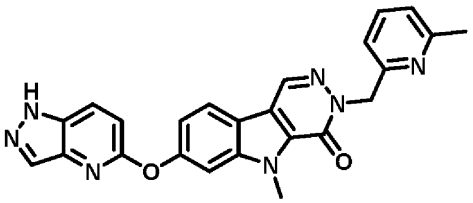
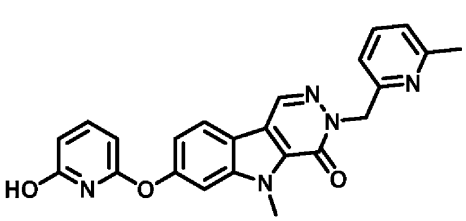
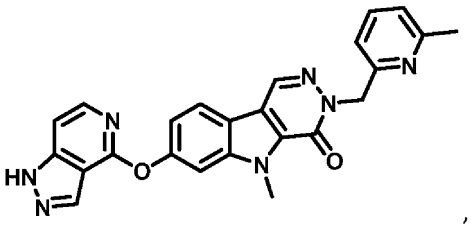
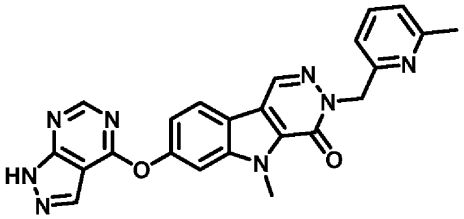
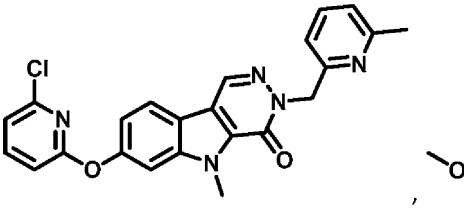
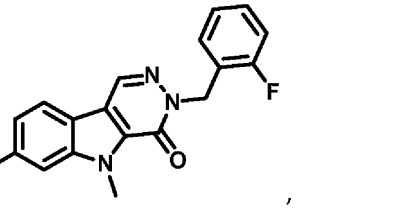
【００９９】

一部の例示的な実施形態において、当該化合物は下記のものである。

【０１００】

【化４０】




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

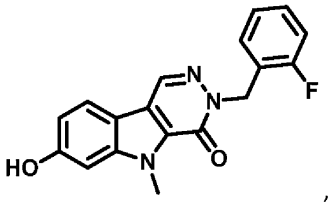
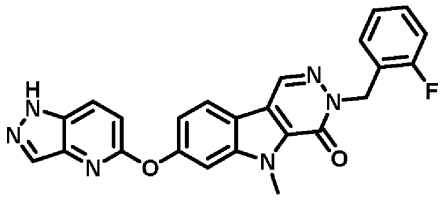
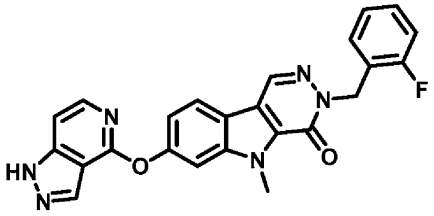
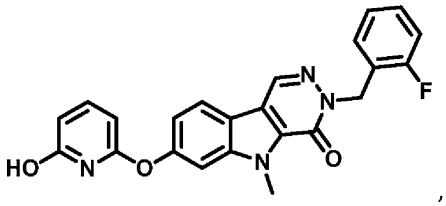
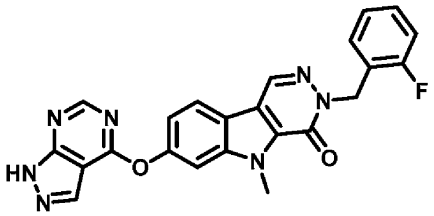
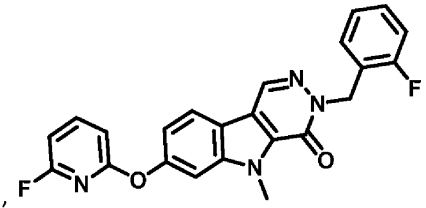
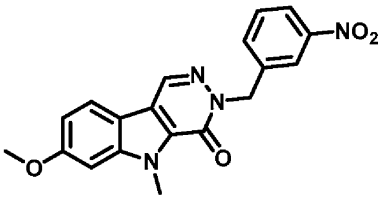
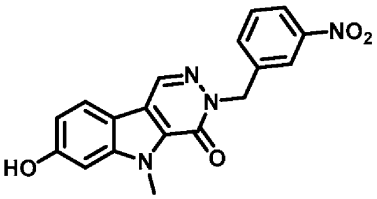
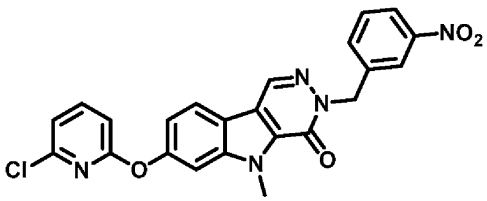
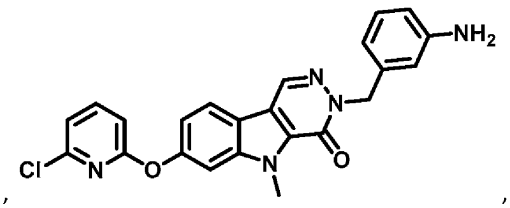
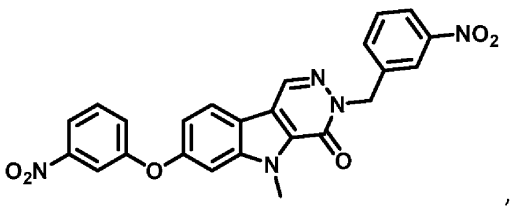
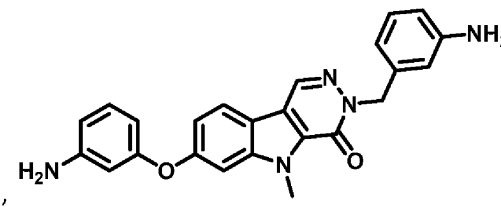
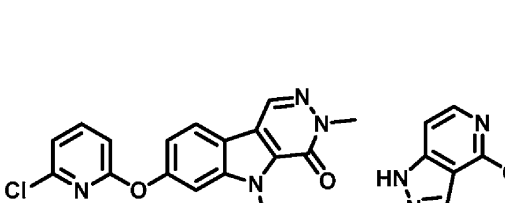
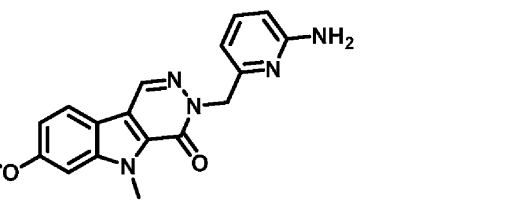
10

20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

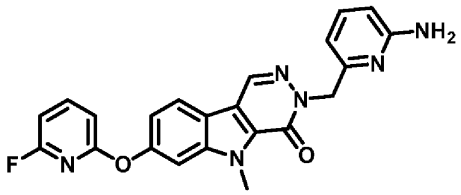
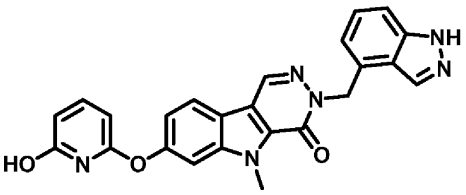
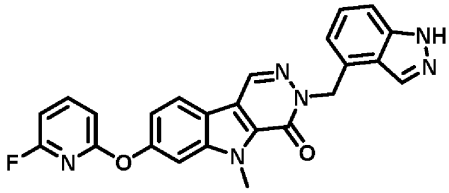
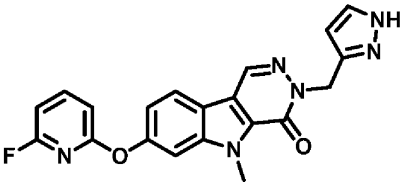
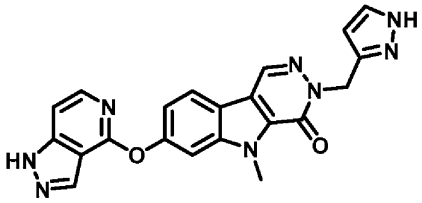
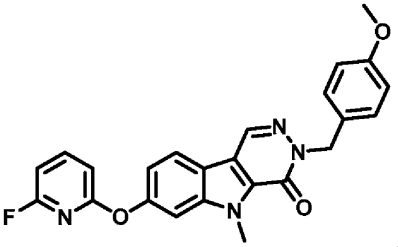
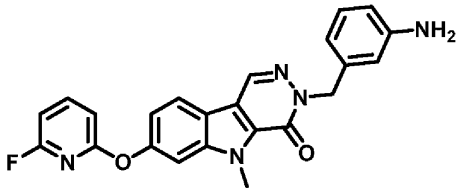
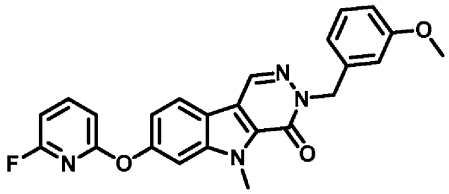
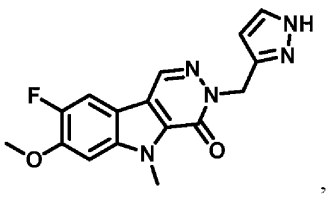
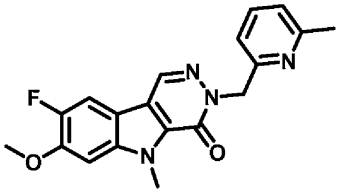
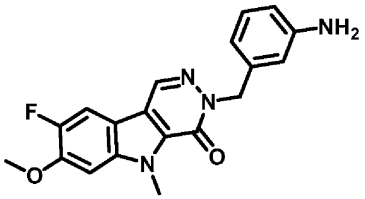
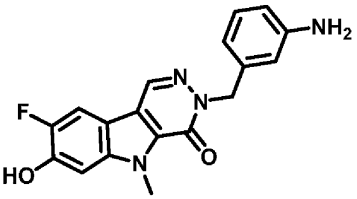
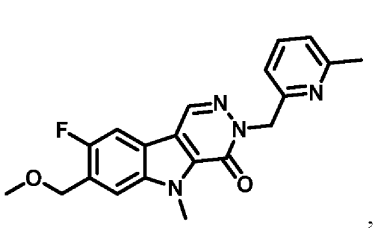
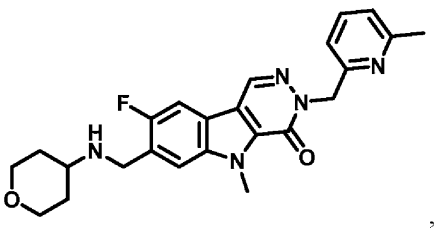
,

,

,

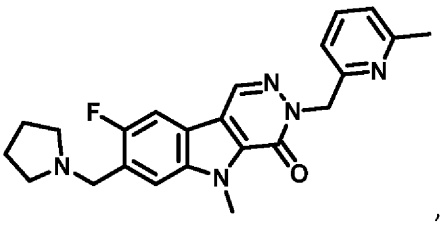
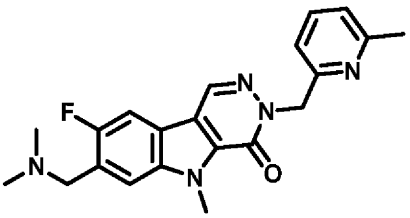
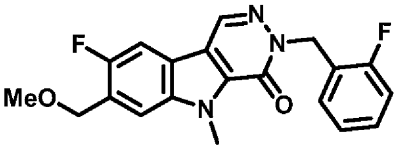
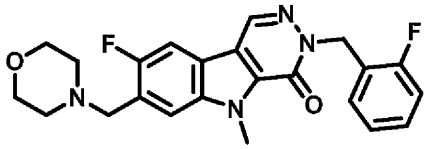
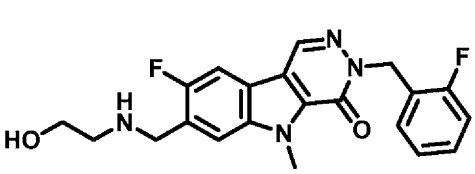
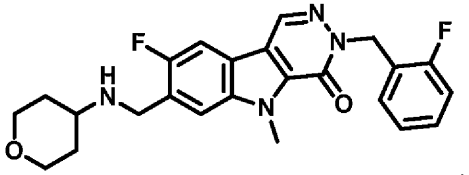
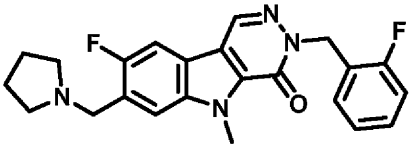
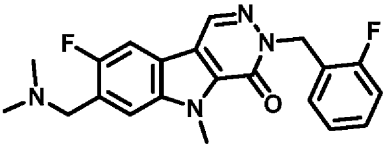
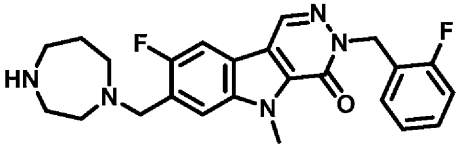
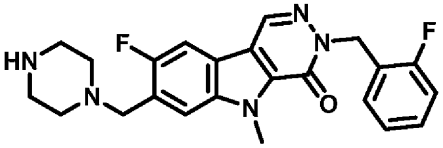
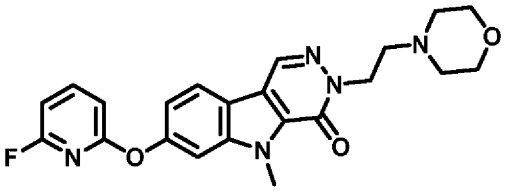
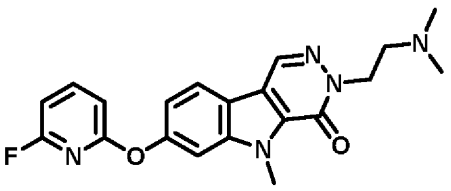
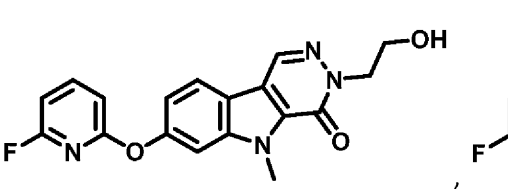
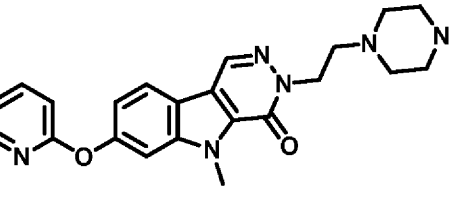
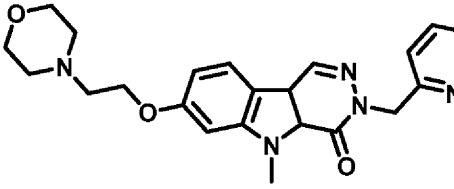
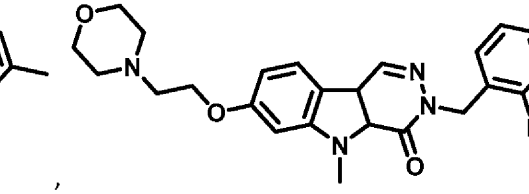
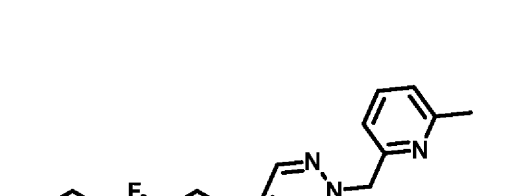
,

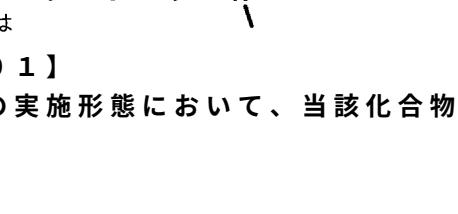
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

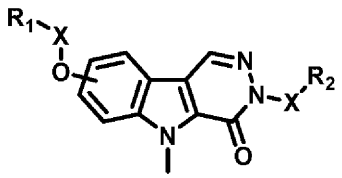

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

又は

【０１０１】

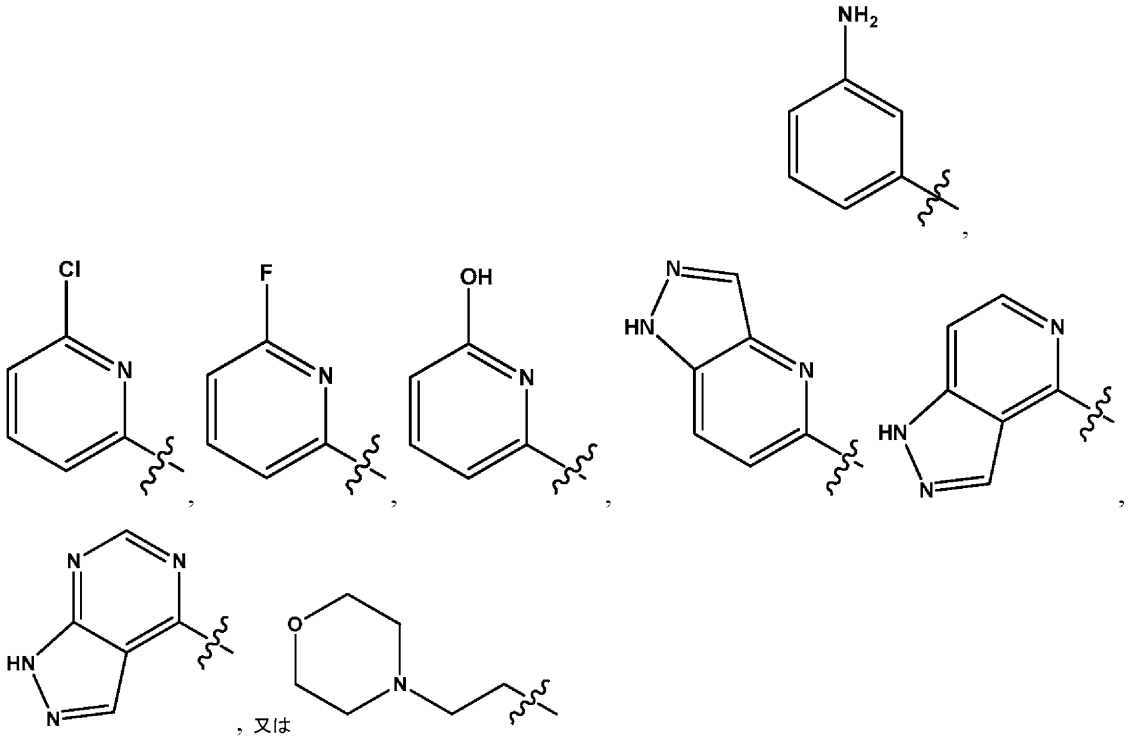
一部の実施形態において、当該化合物は、

【０１０２】
【化４１】



であり、
式中、
Ｘは、非存在であるか、－Ｈ、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ$_3$－、－ＣＲ$_3$Ｒ$_4$－、－（ＣＨ$_2$）$_n$－、－（ＣＨＲ$_3$）$_n$－、－（ＣＲ$_3$Ｒ$_4$）$_n$－から選択され、ｎ＝１～６であり；
Ｒ$_1$は、例えば、－Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_3$、ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＯＨ、ＯＲ$_3$、－ＳＯＲ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；
Ｒ$_2$は、例えば、－Ｈ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ$_3$、ＮＲ$_3$Ｒ$_4$、－ＯＨ、ＯＲ$_3$、－ＳＯＲ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_3$、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；
Ｒ$_3$及びＲ$_4$がそれぞれ独立に、例えば、置換されていても良いＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環の群から選択される。
【０１０３】
一部の実施形態において、Ｒ$_1$は、例えば、
【０１０４】

【化４２】

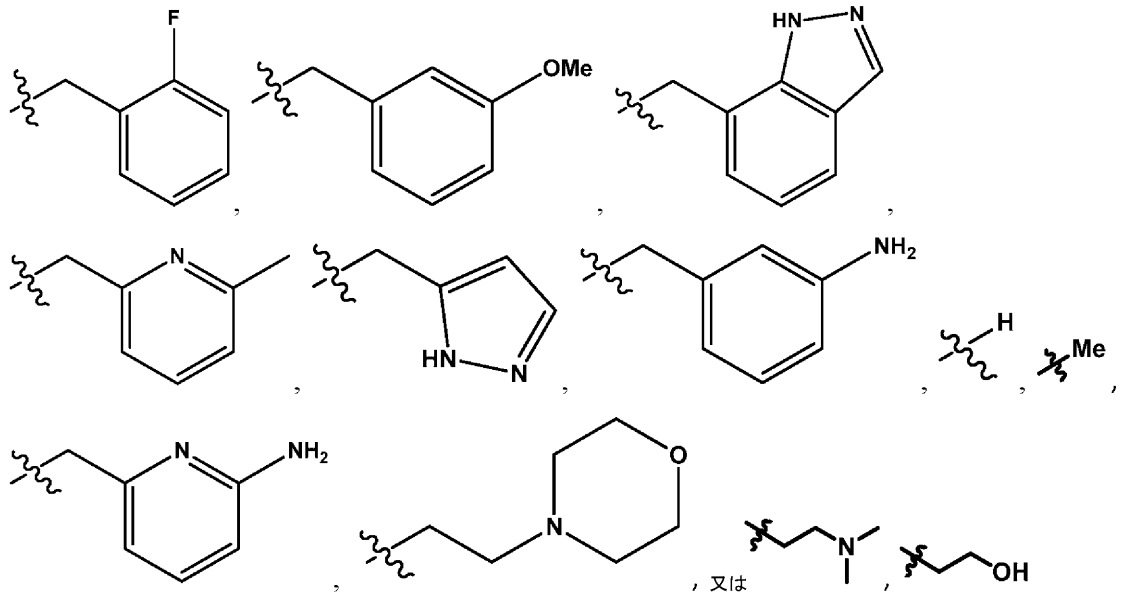



から選択され、

Ｒ$_2$は、例えば、

【０１０５】

【化４３】



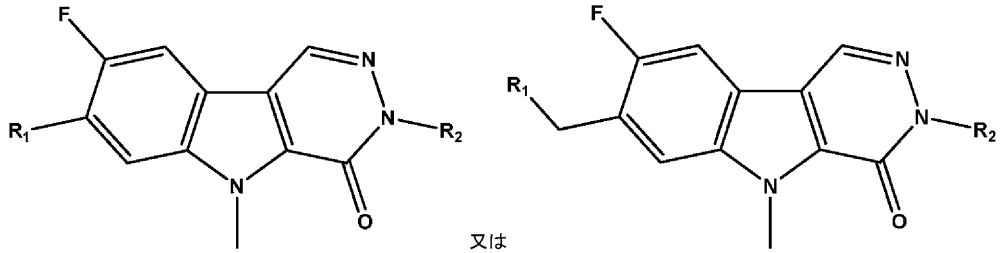

から選択される。

【０１０６】

さらなる実施形態において、当該化合物は、

【０１０７】

【化４４】




であり、

式中、

$R_1$は、例えば－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_3$、－$NR_3R_4$、－ＯＨ、－$OR_3$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；

$R_2$は、例えば、－Ｈ、－$CH_3$、－$(CH_2)_n$－$R_5$－、－$(CHR_3)_n$－$R_5$－、－$(CR_3R_4)_n$－$R_5$－置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され、；

$R_3$及び$R_4$はそれぞれ独立に、例えば、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、又は置換されていても良い三環式複素環から選択され；

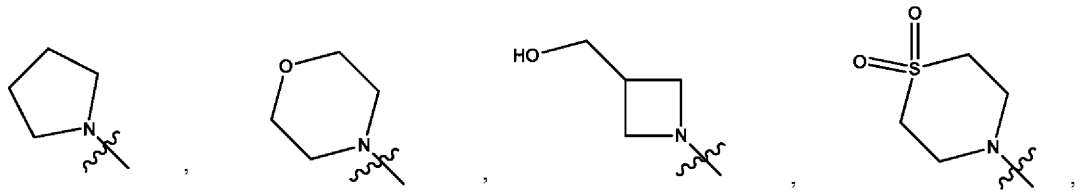
$R_5$は－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－$NO_2$、－ＣＮ、－$NO_2$、－$NH_2$、－$NHR_3$、－$NR_3R_4$、－ＯＨ、－$OR_3$、置換されていても良い$C_1$－$C_6$アルキル、置換されていても良い単環式シクロアルキル、置換されていても良い二環式シクロアルキル、置換されていても良い三環式シクロアルキル、置換されていても良い単環式複素環、置換されていても良い二環式複素環、置換されていても良い三環式複素環である。

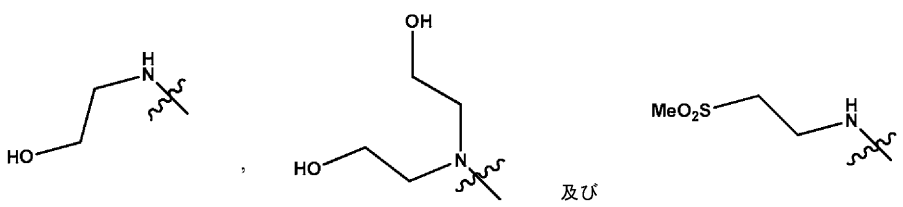
【０１０８】

一部の実施形態において、$R_1$は、例えば、$OCH_3$、ＯＨ、$NH_2$、$NCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【０１０９】

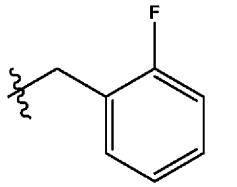
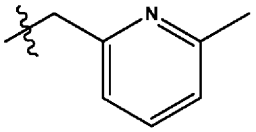
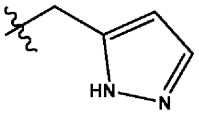
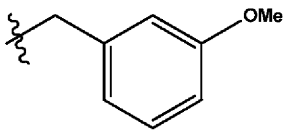
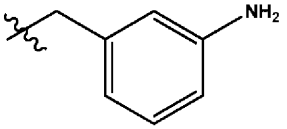
【化４５】

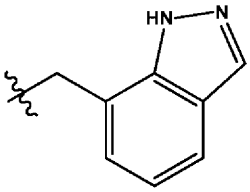
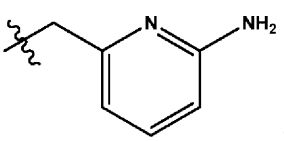
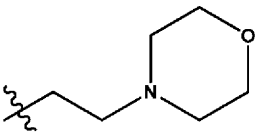



から選択され、$R_2$は、例えば、

【０１１０】
【化４６】



及び


から選択される。
【０１１１】
一部の実施形態において、１以上の水素又は前述の化合物のいずれかが重水素（Ｄ）で置き換わっている（例えば、Ｃａｒｇｎｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｆｕｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ；（２０１９） １１（１６），２０３９－２０４２）を参照）。Ｈと比較してＤが２倍高い質量のため、Ｃ－Ｄ結合は、例えばＣＹＰ４５０又は代謝に関与する他の酵素によって触媒される酸化的プロセスに対してはるかに耐性があるが、代表的には非常に類似した立体的特性を保持する。したがって、酸化可能なソフトスポットに対応するＨ－Ｄアイソステリック置換は、通常、薬力学を保持しながら、半減期及び／又は曲線下面積の値、ひいては用量及び／又は投与法に影響を及ぼす薬剤の薬物動態を向上させるものである。
【０１１２】
下記の実施例１では、記載された化合物の合成及び活性を説明する。
【０１１３】
ＩＩ．処置方法
１実施形態において、本明細書に記載の疾患、状態又は障害の治療（例えば、処置）方法であって、本明細書に記載の化合物、化合物の薬学的に許容される塩、又は化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。
【０１１４】
本明細書に記載の化合物及び組成物は、下記のものを含む各種障害を治療及び／又は診断するために、例えばイン・ビトロ若しくはエクス・ビボで培養中の細胞、又は例えばイン・ビボで対象者に投与することができる。
【０１１５】
一部の実施形態において、眼障害の治療における上述のピルビン酸キナーゼ（例えば、ＰＫＭ２）活性化剤の方法及び使用が提供される。一部の実施形態において、眼疾患は、例えば、網膜ジストロフィー、視力低下、黄斑変性、網膜剥離、又は増殖性硝子体網膜症である。一部の実施形態において、前記投与は、対象者の眼における光受容体細胞死を予防又は低減する。
【０１１６】

一部の実施形態において、本開示は、（例えば、処置を必要とするヒト対象者において）光受容体細胞死を予防、阻害、遮断、及び／又は低減する組成物、キット、システム、及び／又は方法を提供する。一部の実施形態において、前記活性化剤は、光受容体のアポトーシスを阻害する。一部の実施形態において、光受容体死及び／又はアポトーシスは、網膜剥離、加齢性黄斑変性、外傷、炎症、ブドウ膜炎、糖尿病、遺伝性網膜変性、及び／又は光受容体細胞に影響を与える疾患によって引き起こされる。一部の実施形態において、光受容体死及び／又はアポトーシスは、網膜剥離によって引き起こされる。一部の実施形態において、網膜剥離は、１以上の基礎疾患、障害、又は状態（例えば、加齢性黄斑変性、外傷、炎症、ブドウ膜炎、糖尿病、遺伝性網膜変性など）により引き起こされる。一部の実施形態において、本開示は、黄斑変性（例えば、乾性、湿性、非滲出性、又は滲出性／新生血管性）、遺伝性網膜変性（例えば、網膜色素変性、スタルガルト病、アッシャー症候群等）、眼炎症疾患（例えば、ぶどう膜炎）、眼感染（例えば、細菌感染、真菌感染、ウィルス感染）、自己免疫性網膜炎（例えば、感染によって誘発されるもの）、外傷、糖尿病性網膜症、脈絡膜血管新生、網膜虚血、網膜血管閉塞性疾患（例えば、網膜静脈分枝閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、網膜中心動脈閉塞症など）、病的近視、色素線条、黄斑浮腫（例えば、任意の病因の）、及び／又は中心性漿液性脈絡網膜症など（これらに限定されるものではない）の各種の状態及び／又は疾患において光受容体の生存率を高め及び／又は光受容体の死を抑制するのに有用性を見出すものである。

【０１１７】

一部の実施形態において、本開示は、そのような網膜剥離及び又は網膜障害に罹患し、処置を必要とする患者を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、本明細書に記載の少なくとも一つのＰＫＭ２活性化剤を含む医薬組成物が、障害又は疾患を治療するのに十分な量及び箇所で、そのような患者に送達される。一部の実施形態において、活性化剤（又はそれを含む医薬組成物）は、患者に全身的又は局所的に送達することができ、治療のための最も適切な送達経路、時間経過、及び投与量を確認することは、かかる患者を治療する医療専門家の通常の技能の範囲内であろう。患者を治療する方法の適用は、最も好ましくは、そのような症状を実質的に緩和又は排除さえすることが理解されよう。しかしながら、多くの医学的治療と同様に、当該方法の適用は、その方法の間、その後、又は他にそれの結果として、患者における疾患又は障害の症状が確認できる程度に沈静化すれば成功したと見なされる。

【０１１８】

一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、血液障害（例えば、本明細書に記載されるもの）の治療における使用を見出す。本開示の１実施形態では、有効量の本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物を血液と接触させることを含む、処置を必要としている赤血球（ＲＢＣ）の寿命を延ばす方法が提供される。

【０１１９】

さらなる実施形態では、当該化合物又は医薬組成物は、全血又は濃厚赤血球に直接（例えば、体外に）添加される。別の実施形態では、化合物又は医薬組成物は、処置を必要とする対象者に投与される。

【０１２０】

本開示の１実施形態において、処置を必要とする血液中の２，３－ジホスホグリセレートレベルを調整する方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物と血液を接触させることを含む方法が提供される。

【０１２１】

本開示の１実施形態において、有効量の本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物を、処置を必要とする対象者に投与するこ

とを含む鎌状赤血球病の治療方法が提供される。

【０１２２】

本明細書で使用される場合、鎌状赤血球症（ＳＣＤ）、ヘモグロビンＳＳ病、及び鎌状赤血球貧血は、互換的に使用される。鎌状赤血球症（ＳＣＤ）は、遺伝性の赤血球障害の一群を説明するものである。ある種の実施形態において、ＳＣＤを有する対象者は、ヘモグロビンＳ又は鎌状ヘモグロビンと呼ばれる異常なヘモグロビンを赤血球内に有する。ある種の実施形態において、ＳＣＤを有する対象者は、体にヘモグロビンＳを作らせる少なくとも一つの異常遺伝子を有する。ある種の実施形態において、ＳＣＤを有する対象者は、二つのヘモグロビンＳ遺伝子、ヘモグロビンＳＳを有する。

【０１２３】

本開示の１実施形態において、対象者におけるピルビン酸キナーゼ欠乏症（ＰＫＤ）を治療する方法であって、対象者に有効量の本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物を投与することを含む方法が提供される。

【０１２４】

本開示の１実施形態において、対象者における貧血の治療方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物を対象者に投与することを含む方法が提供される。ある種の実施形態において、前記貧血は、先天性赤血球形成異常性Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ又はＩＶ型などの赤血球形成異常性貧血である。ある種の実施形態において、貧血は、溶血性貧血である。ある種の実施形態において、溶血性貧血は、ＰＫＤ、鎌状赤血球症、サラセミア（例えば、α又はβ）、遺伝性球状赤血球症、遺伝性楕円球症）、発作性夜間血色素尿症、無β－リポタンパク血症（ｌｉｐｒｏｔｅｉｎｅｒｎｉａ）（バッセン・コーンツヴァイク症候群）などの先天性及び／又は遺伝性形態の溶血性貧血である。ある種の実施形態において、溶血性貧血は、自己免疫性溶血性貧血、薬物誘発溶血性貧血などの後天性溶血性貧血である。ある種の実施形態において、溶血性貧血は、先天性赤芽球性紫斑病、ファンコニ貧血、ダイアモンド・ブラックファン貧血など、多系統疾患の一部としての貧血である。

【０１２５】

本明細書で使用する場合、「貧血」という用語は、赤血球（ＲＢＣ）及び／又はヘモグロビンの欠乏を指す。本明細書で使用される場合、貧血は、あらゆる種類の臨床的貧血、例えば：小球性貧血、鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン異常症、ヘム合成欠乏、グロビン合成欠乏、鉄芽球性欠損、正球性貧血、慢性疾患性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血、大球性貧血、巨赤芽球性１０型貧血、悪性貧血、二型性貧血、未熟児貧血、ファンコニ貧血、遺伝性球状赤血球症、鎌状赤血球症、温式自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素溶血性貧血、骨粗鬆症、サラセミア、及び骨髄異形成症候群（これらに限定されるものではない）を含む。

【０１２６】

ある種の実施形態において、本明細書では、有効量の本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物を投与することによる、処置を必要とする対象者におけるヘモグロビンの量を増加させる方法が提供される。ある種の実施形態において、前記提供される方法は、対象者におけるヘモグロビン濃度を増加させる。

【０１２７】

本開示の１実施形態において、溶血性貧血の治療方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物を対象者に投与することを含む方法が提供される。さらなる実施形態では、溶血性貧血は、遺伝性及び／又は先天性溶血性貧血、後天性溶血性貧血、又は多系統疾患の一部としての貧血で

ある。ある種の実施形態において、溶血性貧血は、先天性貧血である。ある種の実施形態において、溶血性貧血は、遺伝性である（例えば、非球状溶血性貧血又は遺伝性球状赤血球症）。

【０１２８】

本開示の１実施形態では、サラセミア；遺伝性球状赤血球症；遺伝性楕円球症；無β－リポタンパク血症又はバッセン・コーンツヴァイク症候群；発作性夜間血色素尿症；後天的溶血性貧血（例えば、先天的貧血（例えば、酵素病））；鎌状赤血球症；又は慢性疾患の貧血の治療方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物を対象者に投与することを含む方法が提供される。１実施形態において、後天性溶血性貧血は、先天性貧血を含んでいる。ある種の実施形態において、前記提供される方法は、サラセミアを治療するためのものである。ある種の実施形態において、サラセミアは、β－サラセミアである。

【０１２９】

一部の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、増殖性障害（例えば、本明細書に記載のもの）の治療における使用を見出す。一部の実施形態において、増殖性疾患の治療方法であって、有効量の本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩；本明細書に記載の化合物又はそれの薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的に許容される組成物を対象者に投与することを含む方法が提供される。本明細書で使用される場合、「増殖性疾患」とは、細胞の増殖による異常な成長又は伸長に起因して発生する疾患を指す（Ｗａｌｋｅｒ，　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｙ；　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ：　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，　ＵＫ，　１９９０）。増殖性疾患には、１）通常休止している細胞の病的な増殖、２）正常な場所からの細胞の病的な移動（例えば、腫瘍細胞の転移）、３）マトリクス・メタロプロテイナーゼ（例えば、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、エラスターゼ）などのタンパク質分解酵素の病的発現、又は４）増殖性網膜症及び腫瘍転移でのような病的な血管新生が関連し得る。増殖性疾患の例には、がん（すなわち、「悪性新生物」）、良性新生物、血管新生、炎症性疾患、及び自己免疫疾患などがある。ある種の実施形態において、前記増殖性疾患は、がんである。ある種の実施形態において、前記増殖性疾患は、自己免疫疾患である。ある種の実施形態において、増殖性疾患は、増殖性硝子体網膜症である。

【０１３０】

「新生物」及び「腫瘍」という用語は、本明細書において互換的に使用され、組織の異常な塊を指し、その塊の成長は正常な組織の成長を上回り、調整されない。新生物又は腫瘍は、細胞分化の程度（形態及び機能性を含む）、増殖速度、局所浸潤及び転移などの特徴に応じて、「良性」又は「悪性」であり得る。良性新生物は、一般に分化度が高く、悪性新生物に比べて増殖速度が遅く、発生部位に限局しているのが特徴である。さらに、良性新生物は、遠位部位への浸潤、侵入又は転移の能力を有しない。良性新生物の例には、脂肪腫、軟骨腫、腺腫、軟性線維腫、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、及び皮脂腺過形成などがあるが、これらに限定されるものではない。場合によっては、ある種の「良性」腫瘍が後に悪性新生物を生じさせることがあり得るものであり、これは腫瘍の新生物細胞の亜集団における追加の遺伝子変化に起因することがあり、これらの腫瘍は「前癌性新生物」と称される。前癌性新生物の例は奇形腫である。

【０１３１】

対照的に、「悪性新生物」は、一般に低分化（未分化）であり、周囲組織の進行性の浸潤、侵入及び破壊を伴う急速な増殖を特徴とする。さらに、悪性新生物は一般に、遠位部位に転移する能力を有する。「転移」、「転移性」又は「転移する」という用語は、原発性若しくは元の腫瘍から別の臓器若しくは組織へのがん細胞の広がり又は移動を指し、代表的には、原発性若しくは元の腫瘍の組織型の「二次腫瘍」又は「二次細胞塊」の存在によって識別でき、二次（転移）腫瘍が位置する臓器又は組織の組織型のものでは識別でき

ない。例えば、骨に移行した前立腺がんは、転移性前立腺がんと言われ、骨組織で増殖しているがん性前立腺がん細胞を含む。

【０１３２】

「がん」という用語は、制御不能に増殖し、正常な身体組織に浸潤し破壊する能力を有する異常細胞の発生を特徴とする一群の疾患を指す。例えば、Ｓｔｅｄｍａｎ’ｓ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ，２５ｔｈ ｅｄ．；Ｈｅｎｓｙｌ ｅｄ．；Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９０を参照する。がんの例には、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、及びそれらの転移が含まれる。当該開示の方法は、非固形がんの治療でも有用である。固形腫瘍の例には、肺、乳房、リンパ、消化管（例えば、結腸）、及び尿生殖路（例えば、腎臓、尿路上皮、又は精巣腫瘍）、咽頭、前立腺、及び卵巣のものなど、種々の臓器系の悪性腫瘍（例えば、肉腫、腺がん、及び癌腫）などがある。腺癌の例には、結腸直腸がん、腎細胞がん、肝臓がん、肺の非小細胞がん、及び小腸のがんなどがある。他のがんの例には、急性リンパ芽球性白血病、成人；急性リンパ芽球性白血病、小児；急性骨髄性白血病、成人；副腎皮質癌；副腎皮質癌、小児；ＡＩＤＳ関連リンパ腫；ＡＩＤＳ関連悪性腫瘍；肛門がん；星細胞腫、小児小脳；星細胞腫、小児大脳；胆管がん、肝外；膀胱がん；膀胱がん、小児；骨がん、骨肉腫／悪性線維性組織球腫；脳幹グリオーマ、小児；脳腫瘍、成人；脳腫瘍、脳幹グリオーマ、小児；脳腫瘍、小脳性星細胞腫、小児；脳腫瘍、脳性星細胞腫／悪性グリオーマ、小児；脳腫瘍、上衣腫、小児；脳腫瘍、髄芽細胞腫、小児；脳腫瘍、テント上原始神経外胚葉腫瘍、小児；脳腫瘍、視覚路及び視床下部グリオーマ、小児；脳腫瘍、小児（その他）；乳がん；乳がん及び妊娠；乳がん、小児；乳がん、男性；気管支腺腫／カルチノイド、小児；カルチノイド腫瘍、小児；カルチノイド腫瘍、消化管；癌、副腎皮質；癌、膵島細胞；原発不明癌；中枢神経系リンパ腫、原発；小脳性星細胞腫、小児；脳性星細胞腫／悪性神経膠腫、小児；子宮頸がん；小児がん；慢性リンパ性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性骨髄増殖性障害；腱鞘透明細胞肉腫；結腸がん；結腸直腸がん、小児；皮膚Ｔ細胞リンパ腫；子宮内膜がん；上衣腫、小児；上皮がん、卵巣；食道がん；食道がん、小児；ユーイング腫瘍ファミリー；頭蓋外胚細胞腫瘍、小児；頭蓋外胚細胞腫瘍；肝外胆管がん；眼球がん、眼内黒色腫；眼球がん、網膜芽細胞腫；胆嚢がん；胃（ｓｔｏｍａｃｈ）がん；胃（ｓｔｏｍａｃｈ）がん、小児；消化管カルチノイド腫瘍；胚細胞腫瘍、頭蓋外、小児；胚細胞腫瘍、卵巣；妊娠性絨毛腫瘍；グリオーマ、小児脳幹；グリオーマ、小児視覚路及び視床下部；毛様細胞白血病；頭頸部がん；肝細胞（肝臓）がん、成人（原発）；肝細胞（肝臓）がん、小児（原発）；ホジキンリンパ腫、成人；ホジキンリンパ腫、小児；ホジキンリンパ腫、妊娠時；下咽頭がん；視床下部及び視覚路グリオーマ、小児；眼内黒色腫；膵島細胞癌（内分泌膵臓）；カポジ肉腫；腎がん；喉頭がん；喉頭がん、小児；白血病、急性リンパ芽球性、成人；白血病、急性リンパ芽球性、小児；白血病、急性骨髄性、成人；白血病、急性骨髄性、小児；白血病、慢性リンパ球性；白血病、慢性骨髄性；白血病、毛状細胞；唇及び口腔がん；肝臓がん、成人（原発）；肝臓がん、小児（原発）；肺がん、非小細胞；肺がん、小細胞；リンパ芽球性白血病、成人急性；リンパ芽球性白血病、小児急性；リンパ球性白血病、慢性；リンパ腫、ＡＩＤＳ－関連；リンパ腫、中枢神経系（原発）；リンパ腫、皮膚Ｔ細胞；リンパ腫、ホジキン病、成人；リンパ腫、ホジキン病、小児；リンパ腫、妊娠時ホジキン病；リンパ腫、非ホジキン病、成人；リンパ腫、非ホジキン病、小児；リンパ腫、妊娠時非ホジキン病；リンパ腫、原発性中枢神経系；マクログロブリン血症；ワルデンストレーム；男性乳がん；悪性中皮腫、成人；悪性中皮腫、小児；悪性胸腺腫；髄芽腫、小児；メラノーマ；メラノーマ、眼内；メルケル細胞癌；中皮腫、悪性；原発不明転移性扁平上皮頸部がん；多発内分泌腫瘍症候群、小児；多発性骨髄腫／形質細胞腫；菌状息肉腫；骨髄異形成症候群；骨髄性白血病、慢性；骨髄性白血病、小児急性；骨髄腫、多発性；骨髄増殖性障害、慢性；鼻腔及び副鼻腔がん；鼻咽頭がん；鼻咽頭がん、小児；神経芽腫；非ホジキンリンパ腫、成人；非ホジキンリンパ腫、小児；妊娠時の非ホジキンリンパ腫；非小細胞肺がん；口腔がん、小児；口腔及び口唇がん；中咽頭がん；骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫；卵巣がん、小児；卵巣上皮がん；卵巣胚細胞腫

瘍；卵巣低悪性度腫瘍；膵臓がん；膵臓がん、小児；膵臓がん、膵島細胞；副鼻腔及び鼻腔がん；副甲状腺がん；陰茎がん；褐色細胞腫；松果体及びテント上原性神経外胚葉腫瘍、小児；下垂体腫瘍；形質細胞新生物／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠及び乳がん；妊娠及びホジキンリンパ腫；妊娠及び非ホジキンリンパ腫；原発中枢神経系リンパ腫；原発肝臓がん、成人；原発肝臓がん、小児；前立腺がん；直腸がん；腎細胞（腎臓）がん；腎細胞がん、小児；腎盂尿管、移行細胞がん；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫、小児；唾液腺がん；唾液腺がん、小児；肉腫、ユーイング腫瘍ファミリー；肉腫、カポジ肉腫；肉腫（骨肉腫）／骨の悪性線維性組織球腫；肉腫、横紋筋肉腫、小児；肉腫、軟部組織、成人；肉腫、軟部組織、小児；セザリー症候群；皮膚がん；皮膚がん、小児；皮膚がん（メラノーマ）；皮膚癌、メルケル細胞；小細胞肺がん；小腸がん；軟組織肉腫、成人；軟組織肉腫、小児；原発不明の扁平上皮頸部がん、転移性；胃（胃）がん；胃（胃）がん、小児；テント上原性神経外胚葉腫瘍、小児；Ｔ細胞リンパ腫、皮膚；精巣がん；胸腺腫、小児；胸腺腫、悪性；甲状腺がん；甲状腺がん、小児；腎盂尿管の移行性細胞がん；絨毛腫瘍、妊娠；原発不明、小児がん；小児の異常がん；尿管及び腎盂、移行細胞がん；尿道がん；子宮肉腫；膣がん；視覚路及び視床下部グリオーマ、小児；外陰がん；ワルデンストレーム型マクログロブリン血症；及びウィルムス腫瘍などがある。上記がんの転移も、本明細書に記載の方法に従って治療又は予防することができる。

【０１３３】

組成物は、局所（例えば、眼；眼内腔など）、非経口、経口、又は局所投与用に製剤化することができる。例えば、非経口製剤は、即時放出性又は徐放性の液体製剤、乾燥粉剤、乳濁液、懸濁液、又は任意の他の標準的な製剤を含むかそれらからなることができると考えられる。医薬組成物の経口製剤は、例えば、希釈剤（例えば、水、生理食塩水、ジュースなど）に溶解した有効量の組成物などの液体溶液、適切な液体中の懸濁液、又は好適な乳濁液であり得る。経口製剤はまた、錠剤の形態で送達され得るものであり、賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、香味剤、及び薬学的に適合性の賦形剤を含み得る。局所製剤は、ジメチルスルホキシド及び関連する類縁体など、皮膚又は組織又は他の患部を通して有効成分の吸収又は浸透を促進する化合物を含み得る。医薬組成物はまた、貼付剤又はポンプなどの経皮機器を使用して局所的に送達させることが可能であり、それは、アクリル乳濁液などの接着系及びポリエステル貼付剤とともに、好適な溶媒系中の組成物を含み得る。組成物は、点眼剤又は他の局所眼球送達方法を介して送達され得る。組成物は、例えば、硝子体腔、前房などの眼球の任意の場所に、眼内送達することができる。組成物は、ルセンティス（ラニビズマブ）、アバスチン（ベバシズマブ）、トリアムシノロンアセトニド、抗生物質などの硝子体内注射で一般的に行われているように、硝子体内投与されてもよい。組成物は、眼球周囲に（例えば、眼球（球）の周囲であって骨性眼窩輪内の組織に）送達されてもよい。組成物は、眼内インプラント（例えば、ガンシクロビルインプラント、フルオシノロンインプラントなど）を介して送達されてもよい。眼内インプラント送達では、本開示の組成物を含む機器が外科的に移植され（例えば、硝子体腔内に）、薬剤が眼内に（例えば、所定の速度で）放出される。組成物は、遺伝子改変された細胞が本開示の組成物を産生及び分泌するように操作されるカプセル化細胞技術（例えば、Ｎｅｕｒｏｔｅｃｈによる）を使用して投与されてもよい。組成物は、薬物をゆっくりと溶出し、それが次いで眼球内に拡散すると考えられる、眼球の隣に縫合又は配置された機器を用いた経強膜薬物送達を介して送達されてもよい。

【０１３４】

一部の実施形態において、ＰＫＭ２活性化剤は、網膜剥離若しくは黄斑変性症（例えば、レーザー若しくは他の手術、ラニビズマブ、ビタミン類、又は栄養補助食品）、血液障害、又はがん（例えば、化学療法若しくは放射線）に対する別の治療と共投与される。

【０１３５】

一部の実施形態において、本開示は、本明細書に記載の２以上の抗アポトーシス組成物及び／又は光受容体保護組成物の共投与を提供する。一部の実施形態において、本開示は、本明細書に記載の状態（例えば、網膜剥離、血液障害、又はがん）の治療のための、本

明細書に記載の１以上の抗アポトーシス及び／又は光受容体保護組成物と１以上の別の医薬組成物との共投与を提供する。

【０１３６】

本医薬化合物は、薬局業務規範に従って、薬学的に許容される担体及び任意の賦形剤、補助剤等とともに製剤された組成物の形態で投与することができる。当該医薬組成物は、固体、半固体又は液体の剤形：例えば、粉剤、液剤、エリキシル剤、シロップ、懸濁液、クリーム、滴剤、ペースト及び噴霧剤の形態であることができる。当業者であれば認識するであろうように、選択された投与経路（例えば、点眼、注射など）に応じて、組成物の形態が決定される。一般に、活性医薬化合物の容易かつ正確な投与を達成するために、化合物又は薬剤の単位剤形を使用することが好ましい。一般に、治療上有効な医薬化合物は、全組成物の約０．５重量％～約９９重量％の範囲の濃度レベルでそのような剤形中に存在する。例えば、所望の単位用量を提供するのに十分な量である。一部の実施形態において、当該医薬組成物は、単回投与又は複数回投与で投与され得る。特定の投与経路及び投与法は、治療される個体の状態及び治療に対する前記個体の治療に対する応答に合わせて、当業者が決定することになる。一部の実施形態において、対象者に投与するための単位剤形の医薬組成物であって、医薬化合物及び１以上の無毒性の薬学的に許容される担体、補助剤又は媒体を含む医薬組成物が提供される。このような材料と組み合わせて単位剤形を生じ得る有効成分の量は、上記に示したように、様々な要因に応じて変動する。開示の組成物における担体、補助剤及び媒体として、医薬業界で利用可能な様々な材料を使用することができる。油性溶液、懸濁液又は乳濁液などの注射用製剤は、必要に応じて好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、当該技術分野で公知の方法に従って製剤することができる。無菌注射製剤は、無菌非パイロジェン水又は１，３－ブタンジオールなどの無毒性で非経口的に許容される希釈剤又は溶媒を採用することができる。採用され得る許容される媒体及び溶媒の中では、５％ブドウ糖注射液、リンゲル注射液及び等張塩化ナトリウム注射液（ＵＳＰ／ＮＦに記載のもの）がある。さらに、無菌の固定油を、溶媒又は懸濁媒体として従来のように採用することができる。それに関しては、合成モノ、ジ又はトリグリセリドを含む任意の当たり障りのない固定油が使用され得る。オレイン酸のような脂肪酸も、注射用組成物の調製に使用することができる。

【０１３７】

一部の実施形態において、本開示の組成物（例えば、小分子ＰＫＭ２活性化剤）は、例えば、本明細書に記載の技術、及び／又は他の技術（例えば、注射、局所投与など）を用いて、光学的に投与される（例えば、Ｊａｎｏｒｉａ ｅｔ ａｌ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ．Ｊｕｌｙ ２００７，Ｖｏｌ．４，Ｎｏ．４，Ｐａｇｅｓ ３７１－３８８；Ｇｈａｔｅ ＆ Ｅｄｅｌｈａｕｓｅｒ．Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ．２００６ Ｍａｒｃｈ；３（２）：２７５－８７；Ｂｏｕｒｇｅｓ ｅｔ ａｌ．Ａｄｖ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖ Ｒｅｖ．２００６ Ｎｏｖｅｍｂｅｒ １５；５８（１１）：１１８２－２０２．Ｅｐｕｂ ２００６ Ｓｅｐ．２２；Ｇｏｍｅｓ Ｄｏｓ Ｓａｎｔｏｓ ｅｔ ａｌ．Ｃｕｒｒ Ｐｈａｒｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５ Ｆｅｂｒｕａｒｙ；６（１）：７－１５を参照する；それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

【０１３８】

一部の実施形態において、組成物（例えば、小分子ＰＫＭ２活性化剤）は、キットの一部として提供される。一部の実施形態において、本開示のキットは、１以上の組成物及び／又は医薬組成物を含む。一部の実施形態において、組成物を含むキットは、１以上の追加の組成物（例えば、医薬組成物）と共投与するように構成される。一部の実施形態において、１以上の組成物を、光受容体の効果的な保護及び／又はアポトーシスの阻害又は血液障害若しくはがんの治療のための１以上の他薬剤と共投与する。

【０１３９】

実験の部

以下の実施例は、本開示の特定の好ましい実施形態及び態様を示し、さらに説明するた

めに提供され、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例】

【０１４０】

実施例１

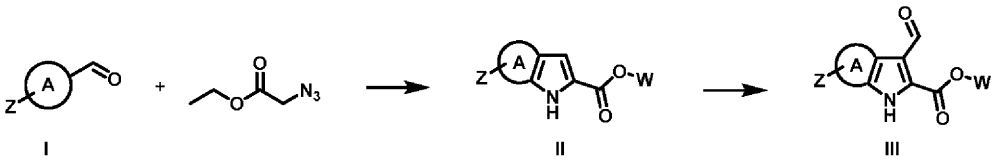
例示的な化合物について、以下のそれらの一般的な調製のための例示的な合成図式及びそれに続く具体的な実施例を参照することによって、以下で説明する。本明細書における様々な化合物を得るために、最終的に所望の置換基が、所望の生成物を得るために、適宜保護しながら又は保護せずに反応図式を通じて運ばれるように、出発材料を好適に選択し得ることは、当業者には明らかであろう。或いは、最終的に所望される置換基に代えて、反応図式を通じて運ばれ、適宜に所望の置換基で置き換えられ得る好適な基を採用することが必要又は望ましい場合がある。反応は、融点と溶媒の還流温度の間で行ってもよく、好ましくは０℃から溶媒の還流温度で行うことができる。反応物の加熱には、通常の加熱又はマイクロ波加熱を用いることができる。また、溶媒の通常の還流温度を超える温度で、密閉された圧力容器内で反応を行うことも可能である。

【０１４１】

図式１

【０１４２】

【化４７】




【０１４３】

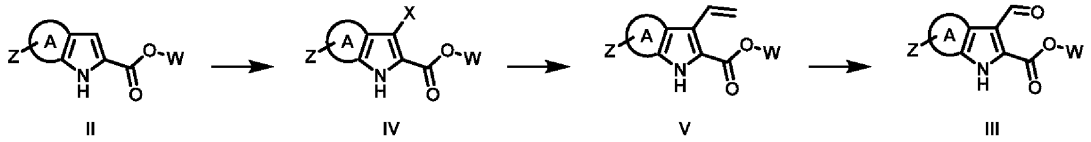
化合物ＩＩ（図式１）は、市販の供給源から購入するか、標準的なヘメツバーガー条件下でアジド酢酸エチルとの反応により市販の化合物Ｉから製造される。化合物ＩＩから化合物ＩＩＩへの変換は、ヴィルスマイヤー・ハック試薬を用いる標準的な条件を使用することで達成される。

【０１４４】

図式２

【０１４５】

【化４８】




【０１４６】

化合物ＩＩがヴィルスマイヤー・ハック反応条件に適合しない場合、図式２に示す合成順で化合物ＩＩＩを製造する。ここでは、化合物ＩＩをＮ－ブロモコハク酸イミド、Ｎ－クロロコハク酸イミド又はＮ－ヨードコハク酸イミドで処理して、ＸがＣｌ、Ｂｒ又はＩである化合物ＩＶを製造する。化合物ＩＶを、標準的なスティルクロスカップリング下にトリメチルビニルスズで処理することで化合物Ｖに変換する。化合物Ｖから化合物ＩＩＩへの変換は、オレフィン開裂を促進するためにオゾンガスで処理し、その後トリフェニルホスフィンで処理することにより、所望のアルデヒドを得ることで行われる。或いは、化合物Ｖは、オレフィンジヒドロキシル化及び金属介在の開裂によって化合物ＩＩＩに変換される。基質と適合する適切な試薬を選択することで、所望のジヒドロキシル化及び開裂が行われる。

【０１４７】

図式３

【０１４８】
【化４９】



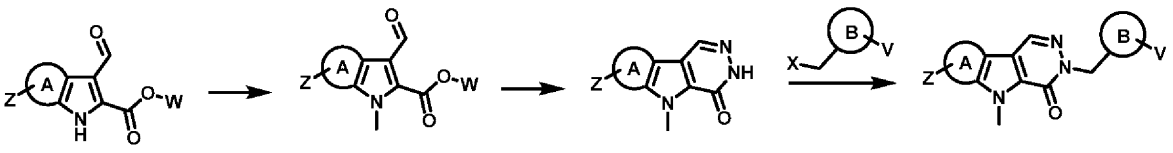
VI　　I

【０１４９】
所望の「Ｚ」部位を有する化合物Ｉが市販されていない場合、所望の前駆体である化合物ＶＩからＳｎＡＲ又は好適な金属介在交差カップリング反応を介して所望の化合物を生成させることができ、Ｘは所望の反応性及び官能基の組み込みを可能にする官能基又は保護官能基である。場合によっては、保護基は反応の前に除去される。
【０１５０】
図式４
【０１５１】
【化５０】



VII　　II

【０１５２】
所望の「Ｚ」部位を有する化合物ＩＩが市販されていない場合、所望の前駆体である化合物ＶＩからＳｎＡＲ又は好適な金属介在交差カップリング反応を介して所望の化合物を生成させることができ、Ｘは所望の反応性及び官能基の組み込みを可能にする官能基又は保護官能基である。場合によっては、保護基は反応の前に除去される。
【０１５３】
図式５
【０１５４】
【化５１】



III　　VI　　VII　　VIII

【０１５５】
化合物ＩＩＩは、ジメチルホルムアミド中、ヨウ化メチル及び炭酸カリウムで処理することにより、化合物ＶＩＩＩに変換される。炭酸セシウム、水素化ナトリウムなど他の塩基でも同じ結果が得られる。化合物ＶＩＩＩをエトキシエタノール中高温でヒドラジンによって処理することにより、化合物ＩＸが形成される。化合物Ｘの生成は、化合物ＩＸをカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド又は等価な塩基、及び所望のアルキル化剤で処理することにより達成される。アルキル化剤は、保護基でマスクされた所望の官能基を含むことで、所望の反応性を促進することができる。
【０１５６】
化学：
以下の実施例に記載された化合物及び対応する分析データを得るにあたり、別断の断りがない限り、以下の実験及び分析プロトコールに従った。
【０１５７】
別断の断りがない限り、反応混合物は窒素雰囲気下、室温（ｒｔ）で磁気撹拌した。
【０１５８】
溶液を「乾燥」させた場合は、一般に$Na_2SO_4$や$MgSO_4$のような乾燥剤で脱水

させた。混合物、溶液、抽出物が「濃縮」された場合、それらは代表的には、減圧下でロータリーエバポレーター上で濃縮した。

【０１５９】

順相フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＦＣＣ）は、予めパッケージされたカートリッジを使用してシリカゲル（$SiO_2$）上で行い、指定の溶媒で溶離した。

【０１６０】

ＮＭＲスペクトラムはＢｒｕｋｅｒ ４００ ＡｓｃｅｎｄＴＭスペクトル計で、$^{1}H$周波数４００ＭＨｚ及び$^{13}C$周波数１００ＭＨｚで取得した。化学シフト（δ）は内部標準に対する百万分率（ｐｐｍ）で報告されている。最終生成物は，ＳｕｎＦｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ ５μｍ ５０×１００ｍｍ逆相カラムを備えた分取ＨＰＬＣカラム（Ｗａｔｅｒｓ２５４５、Ｑｕａｔｅｒｎａｒｙ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｍｏｄｕｌｅ）で精製した。移動相は、溶媒Ａ（０．１％ＴＦＡ含有$H_2O$）と溶媒Ｂ（ＭｅＣＮ＋０．１％ＴＦＡ）の勾配であり、流量６０ｍＬ／分で、溶媒Ｂを１％／分で増加させた。最終化合物はすべて、逆相カラム（ＳｕｎＦｉｒｅ、Ｃ１８－５μｍ、４．６×１５０ｍｍ）及びＡ（０．１％のＴＦＡを含む$H_2O$）及び溶媒Ｂ（０．１％のＴＦＡを含む$CH_3CN$）の溶媒勾配を用いるＷａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣによる測定で、純度が≧９５％の純度を有する。ＥＳＩ質量分析は、Ｔｈｅｒｍｏ－ＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃＬＣＱ Ｆｌｅｅｔ質量分析計で行った。

【０１６１】

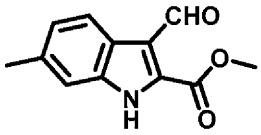
化学名は、ＣｈｅｍＤｒａｗ Ｕｌｔｒａ ６．０．２（ＣａｍｂｒｉｄｇｅＳｏｆｔ Ｃｏｒｐ．， Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ， ＭＡ）又はＡＣＤ／Ｎａｍｅ Ｖｅｒｓｉｏｎ９（Ａｄｖａｎｃｅｄ ５ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ， Ｔｏｒｏｎｔｏ， Ｏｎｔａｒｉｏ， Ｃａｎａｄａ）を使用して製造した。

【０１６２】

中間体Ａ．メチル３－ホルミル－６－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート。

【０１６３】

【化５２】




【０１６４】

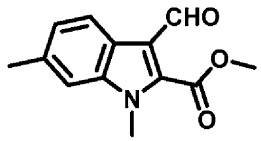
オキシ塩化リン（０．３０ｍＬ、３．１８ｍｍｏｌ）を０℃でＤＭＦ（６ｍＬ）に滴下した。得られた反応混合物を昇温させて室温とし、１０分間撹拌した。反応混合物を冷却して０℃とし、ＤＭＦ（３ｍＬ）中のメチル６－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート（５０３ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を８０℃に加熱し、１．５時間撹拌し、冷却して室温とし、氷水５０ｍＬに投入した。得られた沈殿を真空濾過で回収して、所望の生成物（４７８ｍｇ、８３％）を得た。$^{1}H$ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ１２．７６（ｓ、１Ｈ）、１０．５９（ｓ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７－７．３４（ｍ、１Ｈ）、７．１５（ｄｄ、Ｊ＝８．３、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）。

【０１６５】

中間体Ｂ：メチル３－ホルミル－１，６－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート。

【０１６６】

【化５３】



【０１６７】

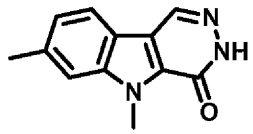
メチル３－ホルミル－６－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート（４７８ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中溶液に$K_2CO_3$（９１１ｍｇ、６．６０ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（０．１５ｍＬ、２．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、水（４０ｍＬ）に投入した。得られた沈澱を真空濾過によって回収して、所望の生成物を得た（４５１ｍｇ、８７％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ１０．４１（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８－７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．１７（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、４．００（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｓ、３Ｈ）。

【０１６８】

中間体Ｃ：５，７－ジメチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０１６９】

【化５４】



【０１７０】

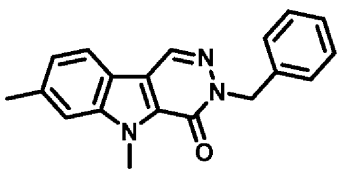
メチル３－ホルミル－１，６－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート（４５１ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）のエトキシエタノール（５ｍＬ）中溶液にヒドラジン（７．８１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を加熱して１３５℃として終夜経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、水を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（１０ｍＬで３回）。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物を得た（２３９ｍｇ、５８％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ１２．７５（ｓ、１Ｈ）、８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８－７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝８．１、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、３Ｈ）。

【０１７１】

実施例１：３－ベンジル－５，７－ジメチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０１７２】

【化５５】



【０１７３】

５，７－ジメチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン（５３ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＫＯｔＢｕ（３５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ

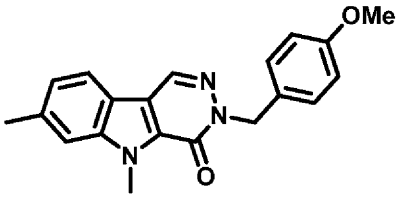
）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に０℃で、臭化ベンジル（５１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜撹拌した。水を加え、反応混合物をＤＣＭで抽出した（１０ｍＬで３回）。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（４５ｍｇ、６１％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．３６－７．３１（ｍ、４Ｈ）、７．３１－７．２２（ｍ、２Ｈ）、５．４１（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、３Ｈ）。

【０１７４】

実施例２：３－（４－メトキシベンジル）－５，７－ジメチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０１７５】

【化５６】




【０１７６】

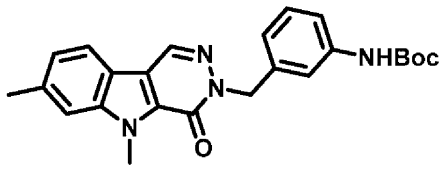
実施例１と同様の方法で、実施例２を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６（ｓ、１Ｈ）、７．３５－７．２８（ｍ、２Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝８．２、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３－６．８６（ｍ、２Ｈ）、５．３３（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、３Ｈ）。

【０１７７】

中間体Ｄ：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５，７－ジメチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート。

【０１７８】

【化５７】




【０１７９】

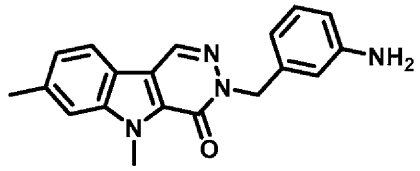
実施例１と同様の方法で、中間体Ｄを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．３１（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｓ、１Ｈ）、７．４４－７．３８（ｍ、１Ｈ）、７．３９－７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．２２－７．１６（ｍ、１Ｈ）、６．９５－６．８９（ｍ、１Ｈ）、５．３４（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、３Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【０１８０】

実施例３：３－（３－アミノベンジル）－５，７－ジメチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０１８１】

【化５８】



【０１８２】

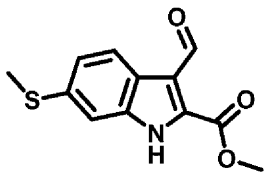
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５，７－ジメチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート（５３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液にＨＣｌ（１ｍＬ、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し（５ｍＬで２回）、脱水し、濃縮し、ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物を得た（２４ｍｇ、６０％）。

【０１８３】

中間体Ｅ：メチル３－ホルミル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート。

【０１８４】

【化５９】



【０１８５】

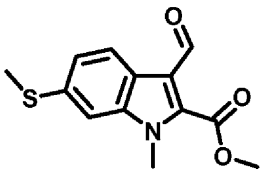
中間体Ａと同様にして、中間体Ｅを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ１２．７９（ｓ、１Ｈ）、１０．５８（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝８．６、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、２．５４（ｓ、３Ｈ）。

【０１８６】

中間体Ｆ：メチル３－ホルミル－１－メチル－６－（メチルチオ）－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート。

【０１８７】

【化６０】



【０１８８】

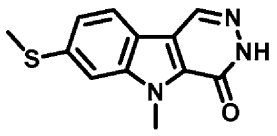
中間体Ｂと同様にして、中間体Ｆを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ１０．４１（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｄｄ、Ｊ＝８．５、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｄｄ、Ｊ＝８．５、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５（ｓ、３Ｈ）、４．００（ｓ、３Ｈ）、２．６０（ｓ、３Ｈ）。

【０１８９】

中間体Ｇ：５－メチル－７－（メチルチオ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０１９０】

【化６１】



【０１９１】

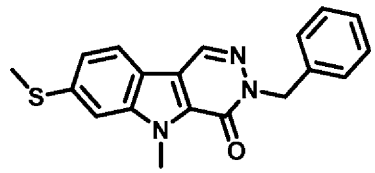
中間体Ｃと同様にして、中間体Ｇを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９０－１２．７１（ｍ、１Ｈ）、８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄｄ、Ｊ＝８．４、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｄｄ、Ｊ＝１．７、０．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９（ｄｄ、Ｊ＝８．４、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｓ、３Ｈ）、２．６３（ｓ、３Ｈ）。

【０１９２】

実施例４：３－ベンジル－５－メチル－７－（メチルチオ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０１９３】

【化６２】



【０１９４】

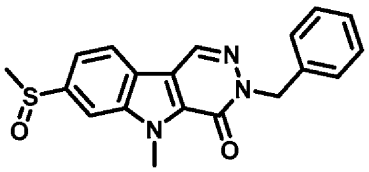
実施例１と同様の方法で、実施例４を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄｄ、Ｊ＝８．４、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｄｄ、Ｊ＝１．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６－７．２５（ｍ、６Ｈ）、５．４１（ｓ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、２．６３（ｓ、３Ｈ）。

【０１９５】

実施例５：３－ベンジル－５－メチル－７－（メチルスルフィニル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０１９６】

【化６３】



【０１９７】

３－ベンジル－５－メチル－７－（メチルチオ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン（２７．０ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中溶液に、３－クロロ過安息香酸（１３．９ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出し（１０ｍＬで３回）、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（１０ｍｇ、５３％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄｄ、Ｊ＝８．４、０．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１（ｄｄ、Ｊ＝１．４、０．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｄｄ、Ｊ＝８．３、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７－７．３１（ｍ、４Ｈ）、７．３１－７．２５（ｍ、１

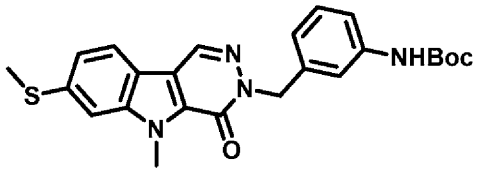
Ｈ）、５．４３（ｓ、２Ｈ）、４．３５（ｓ、３Ｈ）、２．８５（ｓ、３Ｈ）。

【０１９８】

中間体Ｈ：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５－メチル－７－（メチルチオ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート。

【０１９９】

【化６４】




【０２００】

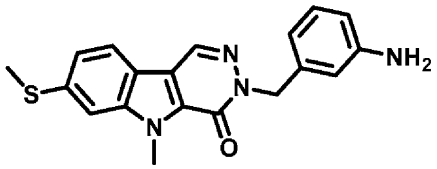
実施例１と同様にして、５－メチル－７－（メチルチオ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンから中間体Ｈを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．３１（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．１５－８．１０（ｍ、１Ｈ）、７．５９－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．４４－７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．３３－７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．２２－７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．１７－７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．９４－６．８９（ｍ、１Ｈ）、５．３４（ｓ、２Ｈ）、４．２７（ｓ、３Ｈ）、２．６３（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。

【０２０１】

実施例６：３－ベンジル－５－メチル－７－（メチルチオ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２０２】

【化６５】




【０２０３】

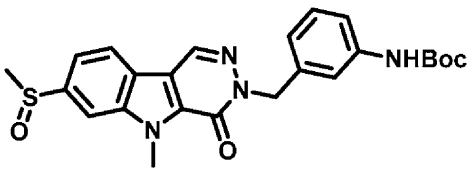
実施例３と同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５－メチル－７－（メチルチオ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメートから実施例６を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．１２（ｄｄ、Ｊ＝８．４、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．４、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３－６．９０（ｍ、１Ｈ）、６．５４－６．３９（ｍ、３Ｈ）、５．２４（ｓ、２Ｈ）、５．０５（ｓ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、２．６３（ｓ、３Ｈ）。

【０２０４】

中間体Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５－メチル－７－（メチルスルフィニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート。

【０２０５】

【化６６】




【０２０６】

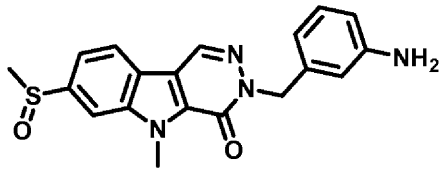
実施例５と同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５－メチル－７－（メチルチオ）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメートから中間体Ｉを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．３１（ｓ、１Ｈ）、８．９０（ｓ、１Ｈ）、８．４５－８．３９（ｍ、１Ｈ）、８．１４－８．０８（ｍ、１Ｈ）、７．７１－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．４４－７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．３９－７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２３－７．１７（ｍ、１Ｈ）、６．９６－６．８９（ｍ、１Ｈ）、５．３６（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｓ、３Ｈ）、２．８６（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。

【０２０７】

実施例７：３－（３－アミノベンジル）－５－メチル－７－（メチルスルフィニル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２０８】

【化６７】




【０２０９】

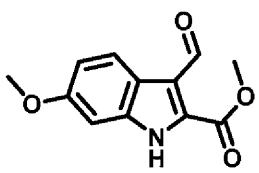
実施例３と同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５－メチル－７－（メチルスルフィニル）－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメートから実施例７を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９１（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝１．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．２８－７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．０３－６．９４（ｍ、１Ｈ）、６．９３－６．８３（ｍ、２Ｈ）、５．３８（ｓ、２Ｈ）、４．３５（ｓ、３Ｈ）、２．８５（ｓ、３Ｈ）。

【０２１０】

中間体Ｊ：メチル３－ホルミル－６－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート。

【０２１１】

【化６８】




【０２１２】

中間体Ａと同様にして、市販のメチル６－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレートから中間体Ｊを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１

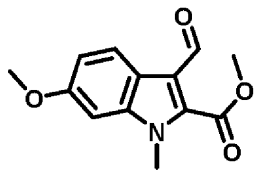
２．６７（ｓ、１Ｈ）、１０．５８（ｓ、１Ｈ）、８．１３－８．０８（ｍ、１Ｈ）、７．００－６．９３（ｍ、２Ｈ）、３．９８（ｓ、３Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）。

【０２１３】

中間体Ｋ：メチル３－ホルミル－６－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート。

【０２１４】

【化６９】



【０２１５】

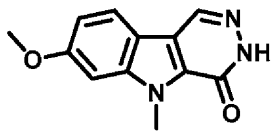
中間体Ｂと同様にして、メチル３－ホルミル－６－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレートから中間体Ｋを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４２（ｓ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７－７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．００（ｄｄ、Ｊ＝８．９、２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｄ、Ｊ＝１．４Ｈｚ、３Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）。

【０２１６】

中間体Ｌ：７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２１７】

【化７０】



【０２１８】

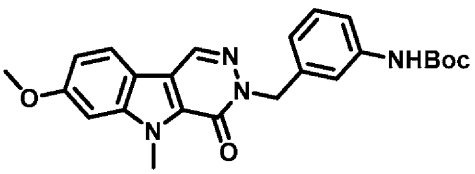
中間体Ｃと同様にして、メチル３－ホルミル－６－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレートから中間体Ｌを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６９（ｓ、１Ｈ）、８．６７（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）。

【０２１９】

中間体Ｍ：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（７－メトキシ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート。

【０２２０】

【化７１】



【０２２１】

実施例１と同様にして、７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンから中間体Ｍを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４０

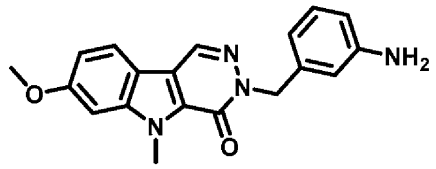
０ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．２９（ｓ、１Ｈ）、８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４－７．３１（ｍ、２Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２－７．１５（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６－６．８５（ｍ、１Ｈ）、５．３４（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【０２２２】

実施例８：３－（３－アミノベンジル）－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２２３】

【化７２】



【０２２４】

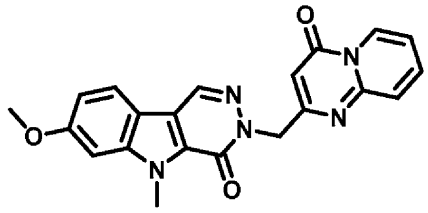
実施例３と同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（７－メトキシ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメートから実施例８を製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７３（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９－６．８９（ｍ、１Ｈ）、６．５１－６．４１（ｍ、３Ｈ）、５．２４（ｓ、２Ｈ）、５．０８（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。

【０２２５】

実施例９：７－メトキシ－５－メチル－３－（（４－オキソ－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２２６】

【化７３】



【０２２７】

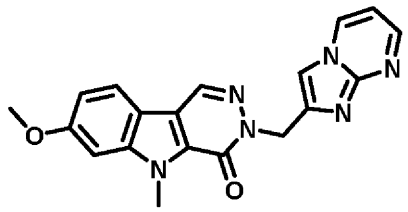
実施例３と同様にして、７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンから実施例９を製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．９６－８．９２（ｍ、１Ｈ）、８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２－７．９４（ｍ、１Ｈ）、７．７Ｏ－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．４Ｏ－７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２９－７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．０８－７．０２（ｍ、１Ｈ）、５．９４（ｓ、１Ｈ）、５．４４－５．３５（ｍ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）。

【０２２８】

実施例１０：３－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリミジン－２－イルメチル）－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２２９】

【化７４】



【０２３０】

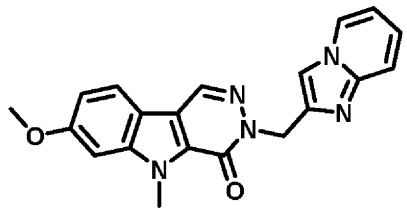
実施例３と同様にして、７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンから実施例１０を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８７（ｄｄ、Ｊ＝６．８、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．４９（ｄｄ、Ｊ＝４．１、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７－６．９９（ｍ、２Ｈ）、５．６０－５．５０（ｍ、２Ｈ）、４．２７（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。

【０２３１】

実施例１１：３－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イルメチル）－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２３２】

【化７５】



【０２３３】

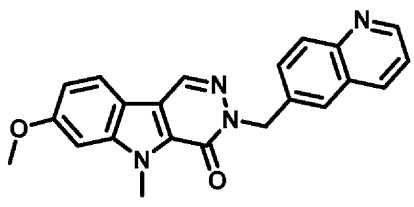
実施例３と同様にして、７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンから実施例１１を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７４（ｓ、１Ｈ）、８．４９－８．４３（ｍ、１Ｈ）、８．０８（ｄｄ、Ｊ＝８．８、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１－７．４４（ｍ、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄｄｄ、Ｊ＝９．１、６．７、１．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０－６．８１（ｍ、１Ｈ）、５．５０（ｓ、２Ｈ）、４．２７（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。

【０２３４】

実施例１２：７－メトキシ－５－メチル－３－（キノリン－６－イルメチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２３５】

【化７６】



【０２３６】

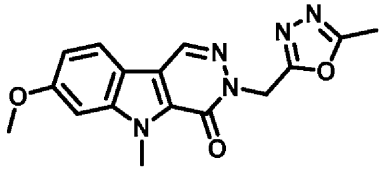
実施例３と同様にして、７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンから実施例１２を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８７（ｄｄ、Ｊ＝４．２、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．３７－８．３２（ｍ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９－７．８３（ｍ、１Ｈ）、７．７６（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｄｄ、Ｊ＝８．３、４．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．６１（ｓ、２Ｈ）、４．２７（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。

【０２３７】

実施例１３：７－メトキシ－５－メチル－３－（（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２３８】

【化７７】



【０２３９】

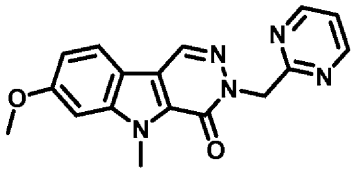
実施例３と同様にして、７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンから実施例１３を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．１３－８．０４（ｍ、１Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．６２（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、２．４７（ｓ、３Ｈ）。

【０２４０】

実施例１４：７－メトキシ－５－メチル－３－（ピリミジン－２－イルメチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２４１】

【化７８】



【０２４２】

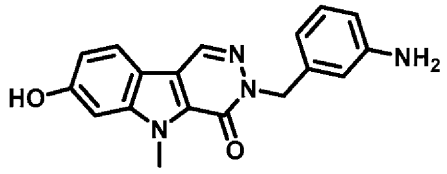
実施例３と同様にして、７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンから実施例１４を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８Ｏ－８．７１（ｍ、３Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１（ｔ、Ｊ＝４．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．６０（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。

【０２４３】

実施例１５：３－（３－アミノベンジル）－７－ヒドロキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン。

【０２４４】

【化７９】



【０２４５】

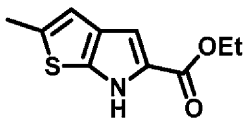
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（７－メトキシ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート（７６．４ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に０℃で、１Ｍトリブロモボラン／ＤＣＭ（１．００ｍＬ）を加え、反応混合物を昇温させて室温とし、３時間経過させた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、得られた反応混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物を得た（３２ｍｇ、５７％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９５（ｓ、１Ｈ）、８．６８（ｓ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．００－６．８５（ｍ、３Ｈ）、６．５０－６．３８（ｍ、２Ｈ）、５．２３（ｓ、２Ｈ）、５．０２（ｓ、２Ｈ）、４．１８（ｓ、３Ｈ）。

【０２４６】

中間体Ｎ：エチル２－メチル－６Ｈ－チエノ［２，３－ｂ］ピロール－５－カルボキシレート。

【０２４７】

【化８０】



【０２４８】

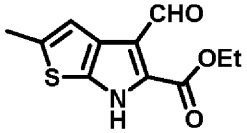
５－メチルチオフェン－３－カルボアルデヒド（１．００ｇ、７．９３ｍｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）中溶液に０℃で、エチル２－アジドアセテート（１．３３ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）を加え、次にナトリウムエトキシド／エタノール（１０．３ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、得られた反応混合物をＤＣＭで抽出した（２０ｍＬで３回）。有機層を脱水し、濃縮し、トルエンに溶かし、１．５時間還流させた。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．１０（ｓ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．７１（ｄｔ、Ｊ＝１．６、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．４５（ｄ、Ｊ＝１．３Ｈｚ、３Ｈ）、１．３０（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０２４９】

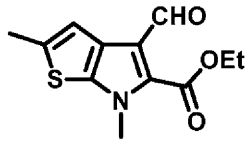
中間体Ｏ：エチル４－ホルミル－２－メチル－６Ｈ－チエノ［２，３－ｂ］ピロール－５－カルボキシレート。

【０２５０】

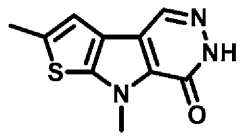
【化８１】



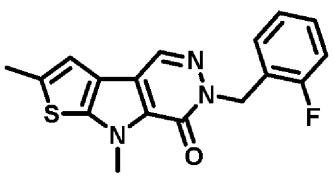
【０２５１】
中間体Ａと同様にして、エチル２－メチル－６Ｈ－チエノ［２，３－ｂ］ピロール－５－カルボキシレートから中間体Ｏを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９７（ｓ、１Ｈ）、１０．４２（ｓ、１Ｈ）、７．１１－６．９７（ｍ、１Ｈ）、４．３９（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、１．３７（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。
【０２５２】
中間体Ｐ：エチル４－ホルミル－２，６－ジメチル－６Ｈ－チエノ［２，３－ｂ］ピロール－５－カルボキシレート。
【０２５３】
【化８２】




【０２５４】
中間体Ｂと同様にして、エチル４－ホルミル－２－メチル－６Ｈ－チエノ［２，３－ｂ］ピロール－５－カルボキシレートから中間体Ｐを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３５（ｓ、１Ｈ）、７．１１－７．０７（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、２．５６－２．５３（ｍ、３Ｈ）、１．３７（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。
【０２５５】
中間体Ｑ：２，８－ジメチル－６，８－ジヒドロ－７Ｈ－チエノ［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－オン。
【０２５６】
【化８３】




【０２５７】
中間体Ｃと同様にして、エチル４－ホルミル－２，６－ジメチル－６Ｈ－チエノ［２，３－ｂ］ピロール－５－カルボキシレートから中間体Ｑを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．５２（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｓ、１Ｈ）、７．１５（ｓ、１Ｈ）、４．１８（ｓ、３Ｈ）、２．５７（ｓ、３Ｈ）。
【０２５８】
実施例１６：６－（２－フルオロベンジル）－２，８－ジメチル－６，８－ジヒドロ－７Ｈ－チエノ［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－オン。
【０２５９】
【化８４】




【０２６０】
実施例１と同様にして、２，８－ジメチル－６，８－ジヒドロ－７Ｈ－チエノ［３′，

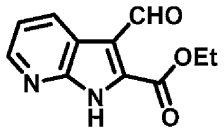
２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－７－オンから実施例１６を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．４９（ｓ、１Ｈ）、７．３８－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．１１（ｍ、４Ｈ）、５．４２（ｓ、２Ｈ）、４．２０（ｓ、３Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）。

【０２６１】

中間体Ｒ：エチル３－ホルミル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート。

【０２６２】

【化８５】




【０２６３】

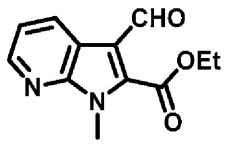
エチル１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（１．００ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）の酢酸（３ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中溶液に、ヘキサメチレンテトラミン（８１２ｍｇ、５．７８）を加え、得られた反応混合物を加熱して１２０℃として９時間経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、体積を減じて半量とした。反応混合物を冷却して０℃とし、得られた沈澱を濾過によって回収して、所望の生成物を得た（５２．２ｍｇ、５％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４４（ｓ、１Ｈ）、１０．５９（ｓ、１Ｈ）、８．５９（ｄｄ、Ｊ＝８．０、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．５５（ｄｄ、Ｊ＝４．６、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．０、４．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．４７（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．４１（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０２６４】

中間体Ｓ：エチル３－ホルミル－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート。

【０２６５】

【化８６】




【０２６６】

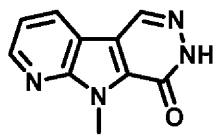
中間体Ｂと同様にして、エチル３－ホルミル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレートから中間体Ｓを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ１０．６４（ｓ、１Ｈ）、８．７８（ｄｄ、Ｊ＝８．０、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．５８（ｄｄ、Ｊ＝４．６、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｄｄ、Ｊ＝８．０、４．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．２２（ｓ、４Ｈ）、１．５１（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、４Ｈ）。

【０２６７】

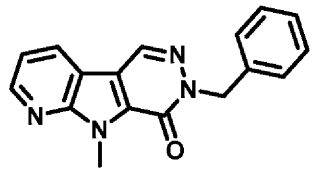
中間体Ｔ：９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン。

【０２６８】

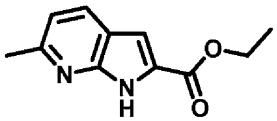
【化８７】



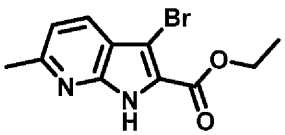
【０２６９】
中間体Ｃと同様にして、エチル３－ホルミル－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレートから中間体Ｔを製造した。
【０２７０】
実施例１７：７－（２－フルオロベンジル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン。
【０２７１】
【化８８】



【０２７２】
実施例１と同様にして、９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オンから実施例１７を製造した。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８６（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．７３－８．６４（ｍ、２Ｈ）、７．５５－７．４５（ｍ、１Ｈ）、７．４０－７．２４（ｍ、５Ｈ）、５．４４（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、３Ｈ）。
【０２７３】
中間体Ｕ：エチル６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート
【０２７４】
【化８９】



【０２７５】
中間体Ｎと同様にして、市販の３－ピリジンカルボキシアルデヒドから中間体Ｕを製造した。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．０１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｓ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．６３（ｓ、３Ｈ）、１．４３（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。
【０２７６】
中間体Ｖ：エチル３－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート。
【０２７７】
【化９０】



【０２７８】
エチル６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（１０２ｍｇ、５００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、Ｎ－ブロモコハク酸イミド（９４ｍｇ、５２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、得られた反応混合物をＤＣＭで抽出した（１０ｍＬで３回）。

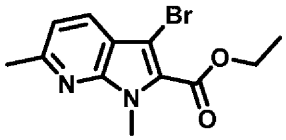
有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（９６ｍｇ、６８％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６７（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｄｄ、Ｊ＝８．２、０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．６０（ｓ、３Ｈ）、１．３７（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０２７９】

中間体Ｗ：エチル３－ブロモ－１，６－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート。

【０２８０】

【化９１】



【０２８１】

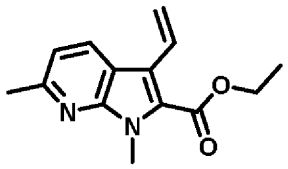
中間体Ｂと同様にして、エチル３－ブロモ－６－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレートから中間体Ｗを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ７．９１（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．４７（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．１０（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）、１．４７（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０２８２】

中間体Ｘ：エチル１，６－ジメチル－３－ビニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート。

【０２８３】

【化９２】



【０２８４】

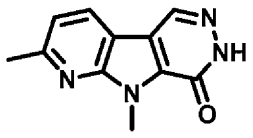
エチル３－ブロモ－１，６－ジメチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（７１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中溶液に、トリブチル（ビニル）スタンナン（８３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２７ｍｇ、２３ｍｍｏｌ）を加え、窒素を反応混合物に１５分間吹き込んだ。反応混合物を加熱して１００℃として終夜経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、水を加えた。得られた反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し（１５ｍＬで３回）、有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（５７ｍｇ、９９％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．２７（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｄｄ、Ｊ＝１８．０、１１．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．８３（ｄｄ、Ｊ＝１８．０、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．４３（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．０７（ｓ、３Ｈ）、１．４６（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０２８５】

中間体Ｙ：２，９－ジメチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン。

【０２８６】

【化９３】



【０２８７】

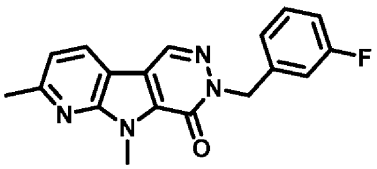
オゾン気流を、冷却して－７８℃としたエチル１，６－ジメチル－３－ビニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（７１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液にやさしく吹き込んだ。ＴＬＣによって原料が消費されたことが示されたら、トリフェニルホスフィン（３０３ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を昇温させて室温とし、４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、エトキシエタノール（５ｍＬ）に溶かし、ヒドラジン（１１６ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を加熱して１３５℃とし、終夜撹拌した。反応混合物を冷却して室温とし、水を加え、得られた反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（１０ｍＬで３回）。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（４５ｍｇ、７３％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．８７（ｓ、１Ｈ）、８．７３（ｓ、１Ｈ）、８．５２（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３（ｓ、３Ｈ）、２．６８（ｓ、３Ｈ）。

【０２８８】

実施例１８：７－（３－フルオロベンジル）－２，９－ジメチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン。

【０２８９】

【化９４】



【０２９０】

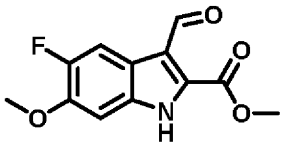
実施例１と同様にして、２，９－ジメチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オンから実施例１８を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４－７．３１（ｍ、２Ｈ）、７．２８－７．１９（ｍ、２Ｈ）、７．１５（ｔｄ、Ｊ＝７．４、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）、２．６９（ｓ、３Ｈ）。

【０２９１】

中間体Ｚ：メチル５－フルオロ－３－ホルミル－６－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０２９２】

【化９５】



【０２９３】

中間体Ａと同様にして、市販の原料から中間体Ｚを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．８５（ｓ、１Ｈ）、１０．５５（ｓ、１Ｈ）、７．８９

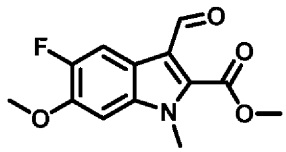
（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８（ｓ、３Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）。

【０２９４】

中間体ＡＡ：メチル５－フルオロ－３－ホルミル－６－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０２９５】

【化９６】



【０２９６】

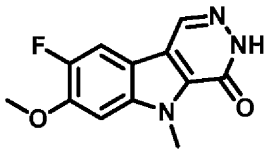
中間体Ｂと同様にして、中間体ＡＡを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３８（ｓ、１Ｈ）、７．９３（ｄ、Ｊ＝１１．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５（ｓ、３Ｈ）、３．９８（ｓ、３Ｈ）、３．９６（ｓ、３Ｈ）。

【０２９７】

中間体ＡＢ：８－フルオロ－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０２９８】

【化９７】



【０２９９】

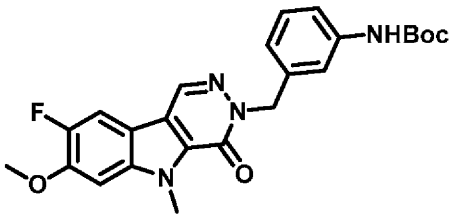
中間体Ｃと同様にして、中間体ＡＢを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７２（ｓ、１Ｈ）、８．６５（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、４．００（ｓ、３Ｈ）。

【０３００】

実施例１９：Ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（８－フルオロ－７－メトキシ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート

【０３０１】

【化９８】



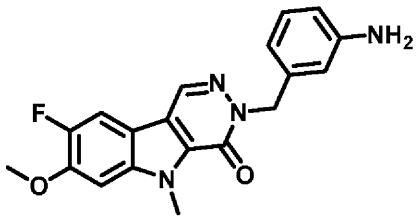
【０３０２】

中間体Ｄと同様にして、実施例１９を製造した。

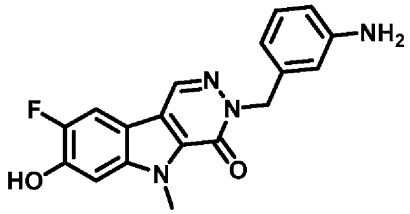
【０３０３】

実施例２０：３－（３－アミノベンジル）－８－フルオロ－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

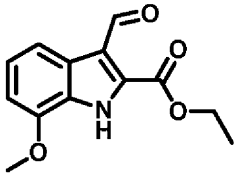
【０３０４】
【化９９】



【０３０５】
実施例３と同様にして、実施例２０を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．５０－６．４０（ｍ、３Ｈ）、５．２３（ｓ、２Ｈ）、５．０４（ｓ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、４．０１（ｓ、３Ｈ）。
【０３０６】
実施例２１：３－（３－アミノベンジル）－８－フルオロ－７－ヒドロキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０３０７】
【化１００】



【０３０８】
実施例１５と同様にして、実施例２１を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．５４（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１Ｏ－７．０２（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｄｔ、Ｊ＝８．７、１．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．６３（ｄｄｄ、Ｊ＝７．９、２．２、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．５１（ｓ、３Ｈ）、５．４Ｏ－５．３３（ｍ、２Ｈ）、４．２０（ｓ、２Ｈ）、３．３７（ｓ、１Ｈ）。
【０３０９】
中間体ＡＣ：エチル３－ホルミル－７－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート
【０３１０】
【化１０１】



【０３１１】
中間体Ａと同様にして、中間体ＡＣを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９２（ｓ、１Ｈ）、１０．５９（ｓ、１Ｈ）、７．８５－７．７４（ｍ、１Ｈ）、７．２３（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄｄ、Ｊ＝７．８、０．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．４３（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．９６（ｓ、３Ｈ）、１

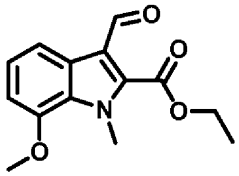
．４０（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３１２】

中間体ＡＤ：エチル３－ホルミル－７－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０３１３】

【化１０２】



【０３１４】

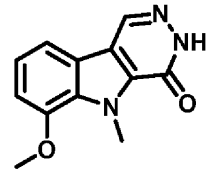
中間体Ｂと同様にして、中間体ＡＤを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．３６（ｓ、１Ｈ）、７．８９（ｄｄ、Ｊ＝８．１、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄｄ、Ｊ＝７．９、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．４７（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．２７（ｓ、３Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、１．４２－１．３６（ｍ、３Ｈ）。

【０３１５】

中間体ＡＥ：６－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３１６】

【化１０３】



【０３１７】

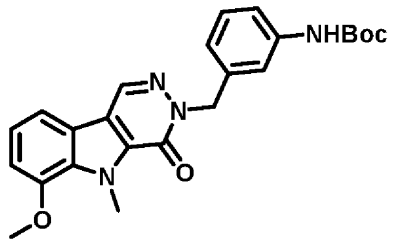
中間体Ｃと同様にして、中間体ＡＥを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７５（ｓ、１Ｈ）、８．７１（ｓ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ、Ｊ＝８．０、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄｄ、Ｊ＝７．９、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．５３（ｓ、３Ｈ）、３．９７（ｓ、３Ｈ）。

【０３１８】

実施例２２：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（６－メトキシ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート

【０３１９】

【化１０４】




【０３２０】

中間体Ｄと同様にして、実施例２２を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．３１（ｓ、１Ｈ）、８．７９（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｄｄ、Ｊ＝８．

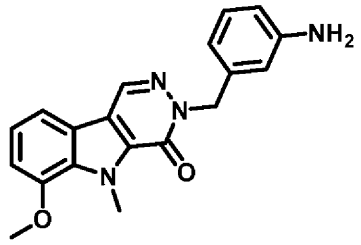
１、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２－７．０８（ｍ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３（ｓ、２Ｈ）、４．５４（ｓ、３Ｈ）、３．９７（ｓ、３Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【０３２１】

実施例２３：３－（３－アミノベンジル）－６－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３２２】

【化１０５】



【０３２３】

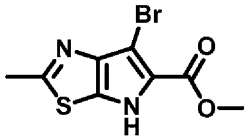
実施例３と同様にして、実施例２３を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７７（ｓ、１Ｈ）、７．７５（ｄｄ、Ｊ＝８．１、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄｄ、Ｊ＝７．９、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．５Ｏ－６．３９（ｍ、３Ｈ）、５．２４（ｓ、２Ｈ）、５．０５（ｓ、２Ｈ）、４．５５（ｓ、３Ｈ）、３．９７（ｓ、３Ｈ）。

【０３２４】

中間体ＡＦ：メチル６－ブロモ－２－メチル－４Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］チアゾール－５－カルボキシレート

【０３２５】

【化１０６】



【０３２６】

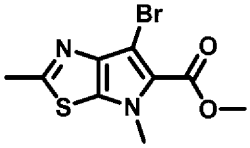
中間体Ｖと同様にして、中間体ＡＦを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６７（ｓ、１Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、２．７２（ｓ、３Ｈ）。

【０３２７】

中間体ＡＧ：メチル６－ブロモ－２，４－ジメチル－４Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］チアゾール－５－カルボキシレート

【０３２８】

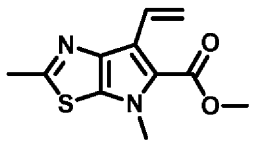
【化１０７】



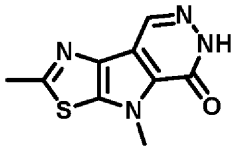
【０３２９】

中間体Ｗと同様にして、中間体ＡＧを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．９８（ｓ、３Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、２．７４（ｓ、３Ｈ）。

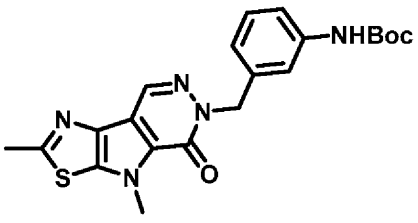
【０３３０】
中間体ＡＨ：メチル２，４－ジメチル－６－ビニル－４Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］チアゾール－５－カルボキシレート
【０３３１】
【化１０８】



【０３３２】
中間体Ｘと同様にして、中間体ＡＨを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３０（ｄｄ、Ｊ＝１７．６、１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．４３（ｄｄ、Ｊ＝１７．６、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．４３（ｄｄ、Ｊ＝１１．１、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、２．７６（ｓ、３Ｈ）。
【０３３３】
中間体ＡＩ：２，４－ジメチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン
【０３３４】
【化１０９】

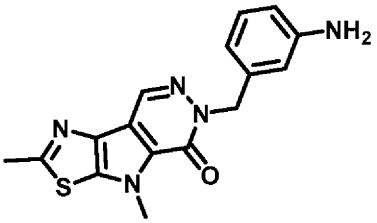


【０３３５】
中間体Ｃと同様にして、中間体ＡＩを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６５（ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｓ、１Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、２．８２（ｓ、３Ｈ）。
【０３３６】
実施例２４：Ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２，４－ジメチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－６Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－６－イル）メチル）フェニル）カーバメート
【０３３７】
【化１１０】




【０３３８】
中間体Ｄと同様にして、実施例２４を製造した。
【０３３９】
実施例２５：６－（３－アミノベンジル）－２，４－ジメチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン
【０３４０】

【化１１１】



【０３４１】

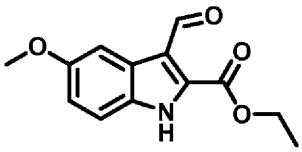
実施例３と同様にして、実施例２５を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５１（ｓ、１Ｈ）、６．９４（ｔ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．５１－６．３９（ｍ、３Ｈ）、５．２０（ｓ、２Ｈ）、５．０５（ｓ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、２．８２（ｓ、３Ｈ）。

【０３４２】

中間体ＡＪ：エチル３－ホルミル－５－メトキシ－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０３４３】

【化１１２】



【０３４４】

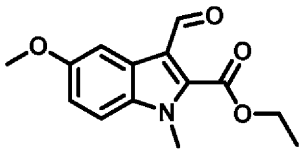
中間体Ａと同様にして、中間体ＡＪを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７７（ｓ、１Ｈ）、１０．６０（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｄｄ、Ｊ＝９．０、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄｄ、Ｊ＝９．０、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．８１（ｓ、３Ｈ）、１．４０（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３４５】

中間体ＡＫ：エチル３－ホルミル－５－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０３４６】

【化１１３】



【０３４７】

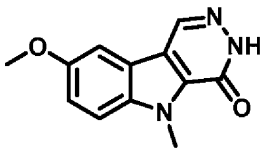
中間体Ｂと同様にして、中間体ＡＨを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４４（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄｄ、Ｊ＝９．１、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）、１．４０（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３４８】

中間体ＡＬ：８－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３４９】

【化１１４】



【０３５０】

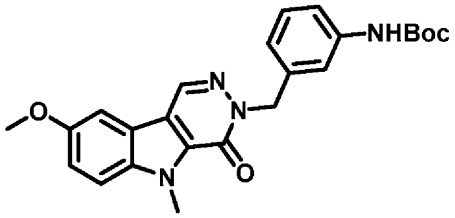
中間体Ｃと同様にして、中間体ＡＬを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７１（ｓ、１Ｈ）、８．７３（ｓ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１－７．６２（ｍ、１Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝９．０、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）。

【０３５１】

実施例２６：ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（８－メトキシ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート

【０３５２】

【化１１５】



【０３５３】

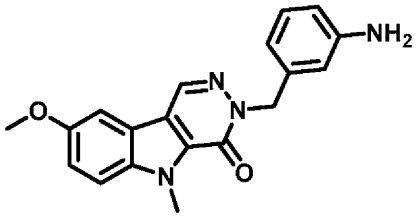
中間体Ｄと同様にして、実施例２６を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．３１（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｄｄ、Ｊ＝９．２、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｓ、１Ｈ）、７．３５（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝９．１、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【０３５４】

実施例２７：３－（３－アミノベンジル）－８－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３５５】

【化１１６】



【０３５６】

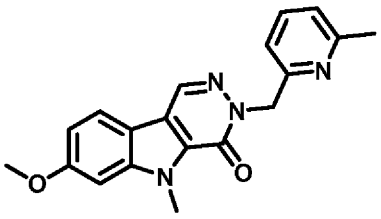
実施例３と同様にして、実施例２７を製造した。

【０３５７】

実施例２８：７－メトキシ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３５８】

【化１１７】



【０３５９】

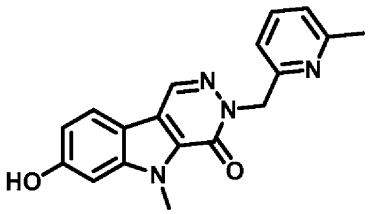
実施例１５と同様にして、実施例２８を製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．４５（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０３６０】

実施例２９：７－ヒドロキシ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３６１】

【化１１８】



【０３６２】

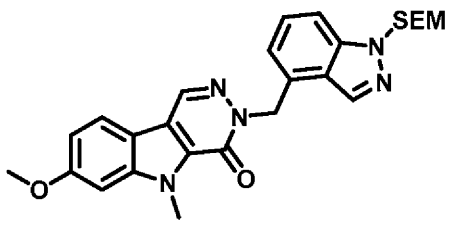
実施例１５と同様にして、実施例２９を製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．９７（ｓ、１Ｈ）、８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５９（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．４４（ｓ、２Ｈ）、４．１７（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０３６３】

中間体ＡＭ：７－メトキシ－５－メチル－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３６４】

【化１１９】



【０３６５】

中間体Ｄと同様にして、中間体ＡＭを製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝１．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７

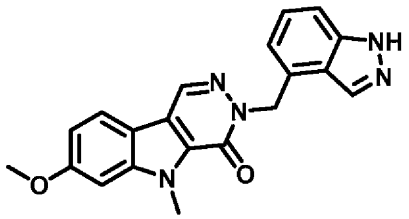
（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．５、７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７－６．９９（ｍ、２Ｈ）、５．７７－５．７０（ｍ、４Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．５６－３．４７（ｍ、２Ｈ）、０．８５－０．７２（ｍ、２Ｈ）、－０．０７－－０．１５（ｍ、９Ｈ）。

【０３６６】

実施例３０：３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３６７】

【化１２０】



【０３６８】

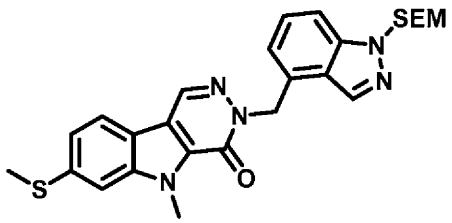
７－メトキシ－５－メチル－３－（（１－（（２（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン（３８．２ｍｇ、７８．０μｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で４時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し（５ｍＬで２回）、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製した。

【０３６９】

中間体ＡＮ：５－メチル－７－（メチルチオ）－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０３７０】

【化１２１】



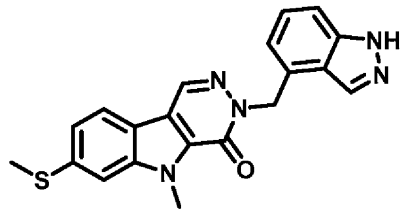
【０３７１】

実施例１と同様にして、中間体ＡＮを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、Ｊ＝０．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．４、７．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．４、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．７４（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、３．５６－３．４６（ｍ、３Ｈ）、２．６３（ｓ、２Ｈ）、０．７８（ｄｄ、Ｊ＝８．６、７．６Ｈｚ、２Ｈ）、－０．１２（ｓ、９Ｈ）。

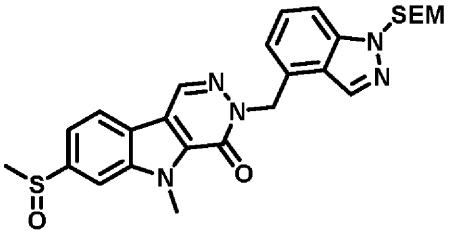
【０３７２】

実施例３１：３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－（メチルチオ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オ

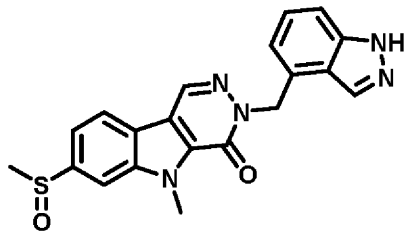
ン
【０３７３】
【化１２２】



【０３７４】
実施例ＡＮと同様にして、実施例３１を製造した。
【０３７５】
中間体ＡＯ：５－メチル－７－（メチルスルフィニル）－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０３７６】
【化１２３】

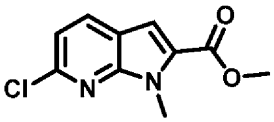


【０３７７】
実施例１と同様にして、中間体ＡＯを製造した。
【０３７８】
実施例３２：３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－（メチルスルフィニル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０３７９】
【化１２４】



【０３８０】
実施例３１と同様にして、実施例３２を製造した。
【０３８１】
中間体ＡＰ：メチル６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート
【０３８２】

【化１２５】



【０３８３】

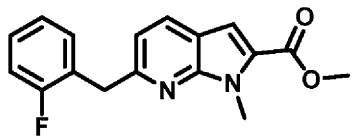
中間体Ｂと同様にして、市販の材料から中間体ＡＰを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２２（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｓ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）。

【０３８４】

中間体ＡＱ：メチル６－（２－フルオロベンジル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート．

【０３８５】

【化１２６】



【０３８６】

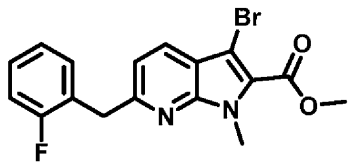
密閉管中のメチル６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（１０５．９ｍｇ、４７１．４μｍｏｌ）の溶液に窒素雰囲気下で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９．６０２ｍｇ、８．３０９μｍｏｌ）と次にＴＨＦ中の（２－フルオロベンジル）亜鉛（ＩＩ）クロライド（１１１．５ｍｇ、５３０．９μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を加熱して１００℃として２時間経過させた。反応混合物を冷却し、水を加えた（３０ｍＬ）。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３０ｍＬで３回）。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（４２．１ｍｇ、３０．６％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．０６（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｔｄ、Ｊ＝７．７、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．２５（ｓ、１Ｈ）、７．２２－７．１３（ｍ、２Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｓ、２Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）。

【０３８７】

中間体ＡＲ：メチル３－ブロモ－６－（２－フルオロベンジル）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０３８８】

【化１２７】



【０３８９】

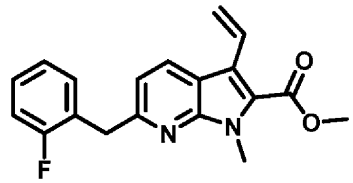
中間体Ｖと同様にして、中間体ＡＲを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９６（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｔｄ、Ｊ＝７．６、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２２－７．１３（ｍ、３Ｈ）、４．３Ｏ－４．２７（ｍ、２Ｈ）、４．００（ｓ、３Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）。

【０３９０】

中間体ＡＳ：メチル６－（２－フルオロベンジル）－１－メチル－３－ビニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０３９１】

【化１２８】



【０３９２】

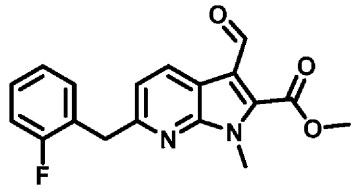
中間体ＡＲと同様にして、中間体ＡＳを製造した。

【０３９３】

中間体ＡＴ：メチル６－（２－フルオロベンジル）－３－ホルミル－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０３９４】

【化１２９】



【０３９５】

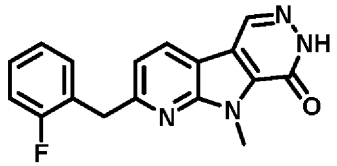
中間体Ｙと同様にして、中間体ＡＴを製造した。

【０３９６】

中間体ＡＵ：２－（２－フルオロベンジル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン

【０３９７】

【化１３０】



【０３９８】

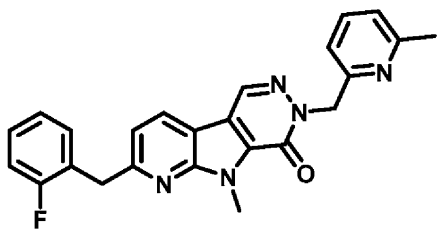
中間体Ｃと同様にして、中間体ＡＵを製造した。

【０３９９】

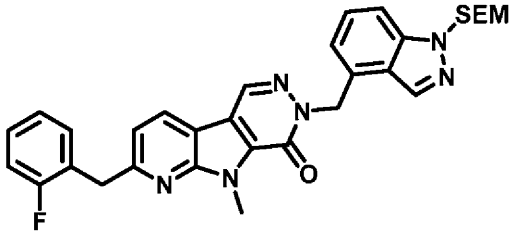
実施例３３：２－（２－フルオロベンジル）－９－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン

【０４００】

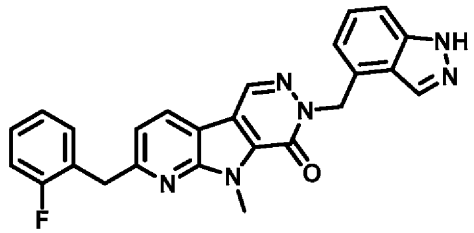
【化１３１】



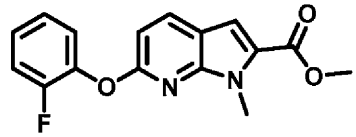
【０４０１】
実施例１と同様にして、実施例３３を製造した。
【０４０２】
中間体ＡＶ：２－（２－フルオロベンジル）－９－メチル－７－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン
【０４０３】
【化１３２】




【０４０４】
実施例１と同様にして、中間体ＡＶを製造した。
【０４０５】
実施例３４：７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（２－フルオロベンジル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン
【０４０６】
【化１３３】




【０４０７】
実施例３１と同様にして、実施例３４を製造した。
【０４０８】
中間体ＡＷ：メチル６－（２－フルオロフェノキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート．
【０４０９】
【化１３４】




【０４１０】
密閉管中のメチル６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（１０５．９ｍｇ、４７１．４μｍｏｌ）の溶液に窒素雰囲気下で、トルエン中の１－フルオロ－２－ヒドロキシベンゼン（６８．７０ｍｇ、５４．７０μｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（３４．５４ｍｇ、３７．７１μｍｏｌ）、２－（ジシクロヘキシルホスファニル）－２′，４′，６′－トリス（イソプロピル）ビフェニル（３５．９６ｍｇ、７５．４３μｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１４

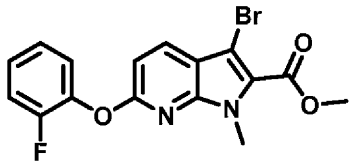
３．３ｍｇ、１．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を加熱して１１０℃とし、終夜撹拌した。反応混合物を冷却し、水を加えた（３０ｍＬ）。反応混合物をエチルＥｔＯＡｃで抽出した（３０ｍＬで３回）。有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（９５．２ｍｇ、６７．２％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．２１（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７－７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．３７－７．２９（ｍ、２Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝５．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、３．７５（ｓ、３Ｈ）。

【０４１１】

中間体ＡＸ：メチル３－ブロモ－６－（２－フルオロフェノキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０４１２】

【化１３５】



【０４１３】

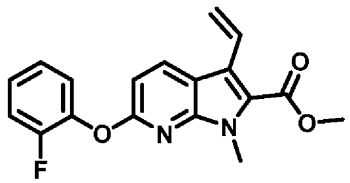
中間体Ｖと同様にして、中間体ＡＸを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．１０（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６－７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３９－７．２７（ｍ、２Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）。

【０４１４】

中間体ＡＹ：メチル６－（２－フルオロフェノキシ）－１－メチル－３－ビニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０４１５】

【化１３６】



【０４１６】

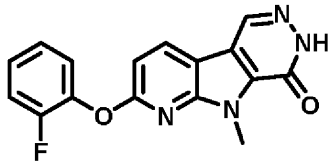
中間体Ｘと同様にして、中間体ＡＹを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．５０（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６－７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．４２－７．３８（ｍ、１Ｈ）、７．３８－７．２７（ｍ、３Ｈ）、６．９８（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．９１（ｄｄ、Ｊ＝１８．１、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｄｄ、Ｊ＝１１．５、１．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．７１（ｓ、３Ｈ）。

【０４１７】

中間体ＡＺ：２－（２－フルオロフェノキシ）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン

【０４１８】

【化１３７】



【０４１９】

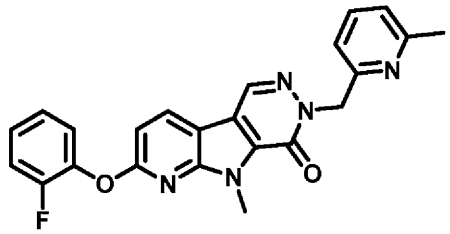
中間体Ｃと同様にして、中間体ＡＺを製造した。

【０４２０】

実施例３５：２－（２－フルオロフェノキシ）－９－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン

【０４２１】

【化１３８】



【０４２２】

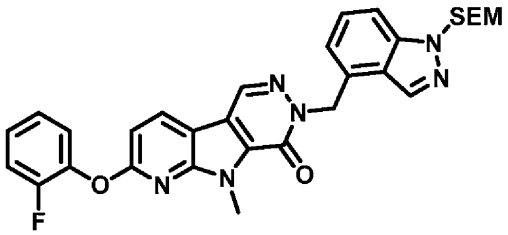
実施例１と同様にして、実施例３５を製造した。

【０４２３】

中間体ＢＡ：２－（２－フルオロフェノキシ）－９－メチル－７－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン

【０４２４】

【化１３９】



【０４２５】

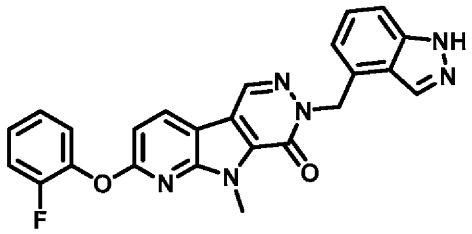
実施例１と同様にして、中間体ＢＡを製造した。

【０４２６】

実施例３６：２－（２－フルオロフェノキシ）－９－メチル－７－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン

【０４２７】

【化１４０】



【０４２８】

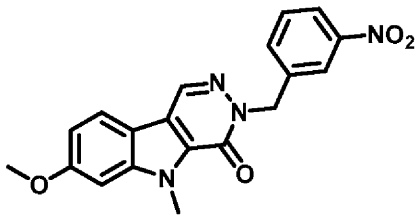
中間体３１と同様にして、実施例３６を製造した。ＮＭＲが必要。Ｒｘｎを計画。

【０４２９】

実施例３７：７－メトキシ－５－メチル－３－（３－ニトロベンジル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４３０】

【化１４１】



【０４３１】

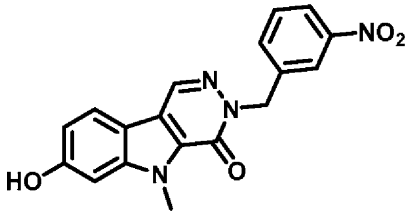
実施例１と同様にして、実施例３７を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２０－８．１４（ｍ、２Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄｔ、Ｊ＝７．６、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．５５（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。

【０４３２】

実施例３８：７－ヒドロキシ－５－メチル－３－（３－ニトロベンジル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４３３】

【化１４２】



【０４３４】

実施例１５と同様にして、実施例３８を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．００（ｓ、１Ｈ）、８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．２１－８．１３（ｍ、２Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄｔ、Ｊ＝７．７、１．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｔｄ、Ｊ＝７．７、０．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．５４（ｓ、２Ｈ）、４．１７（ｓ、３Ｈ）。

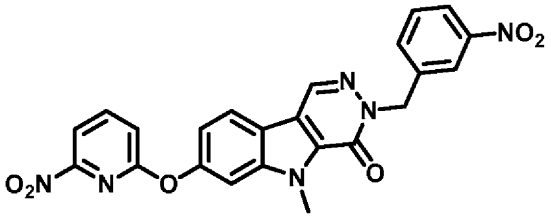
【０４３５】

実施例３９：５－メチル－３－（３－ニトロベンジル）－７－（（６－ニトロピリジン

－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４３６】

【化１４３】



【０４３７】

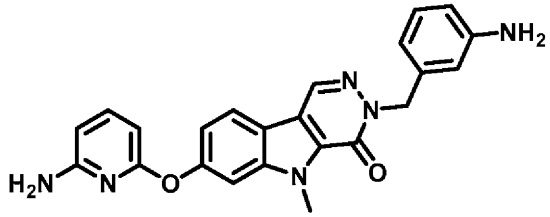
中間体ＸＸＸ２と同様にして、実施例３９を製造した。

【０４３８】

実施例４０：５－メチル－３－（３－ニトロベンジル）－７－（（６－ニトロピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４３９】

【化１４４】



【０４４０】

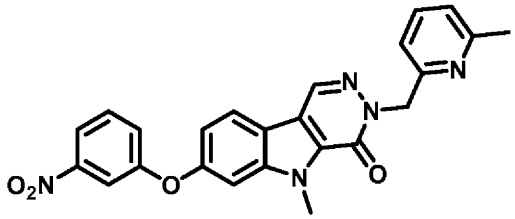
実施例ＸＸＸ３と同様にして、実施例４０を製造した。

【０４４１】

実施例４１：５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（３－ニトロフェノキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４４２】

【化１４５】

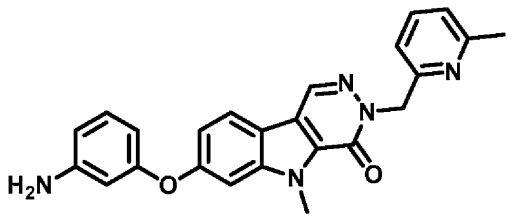


【０４４３】

実施例４２：７－（３－アミノフェノキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４４４】

【化１４６】

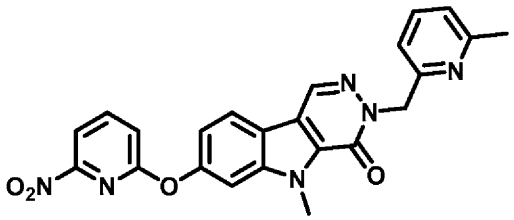


【０４４５】

実施例４３：５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（（６－ニトロピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４４６】

【化１４７】

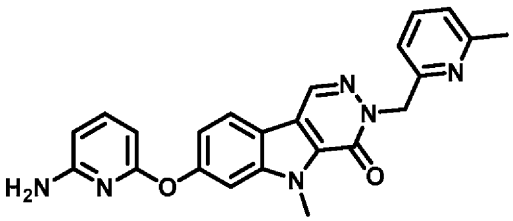


【０４４７】

実施例４４：７－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４４８】

【化１４８】

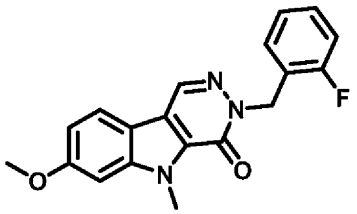


【０４４９】

実施例４５：３－（２－フルオロベンジル）－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４５０】

【化１４９】

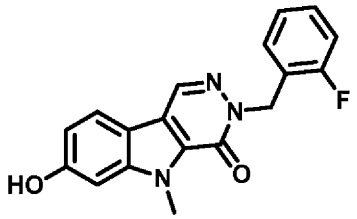


【０４５１】

実施例４６：３－（２－フルオロベンジル）－７－ヒドロキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４５２】

【化１５０】

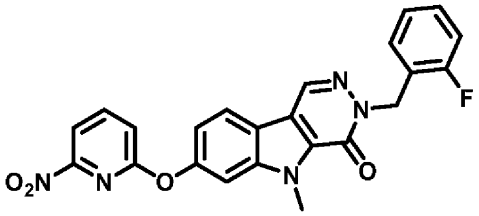


【０４５３】

実施例４７：３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（（６－ニトロピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４５４】

【化１５１】

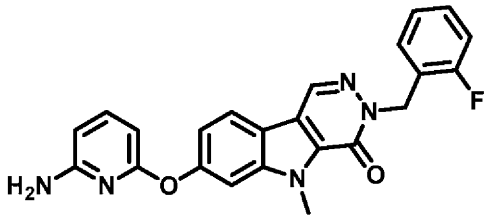


【０４５５】

実施例４８：７－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４５６】

【化１５２】

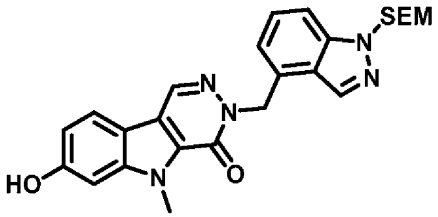


【０４５７】

中間体ＡＣ：７－ヒドロキシ－５－メチル－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４５８】

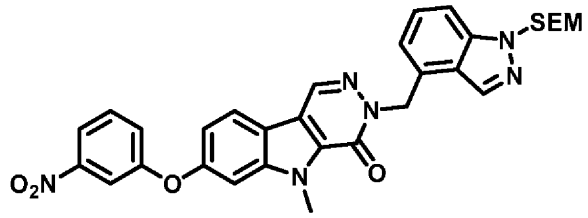
【化１５３】



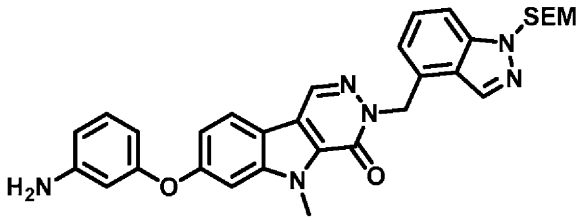
【０４５９】

中間体ＡＤ：５－メチル－７－（３－ニトロフェノキシ）－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，

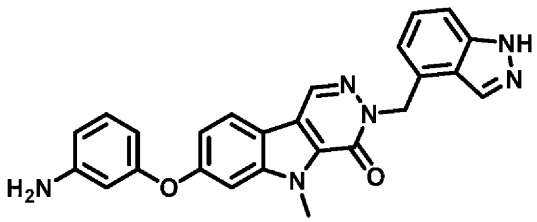
５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４６０】
【化１５４】



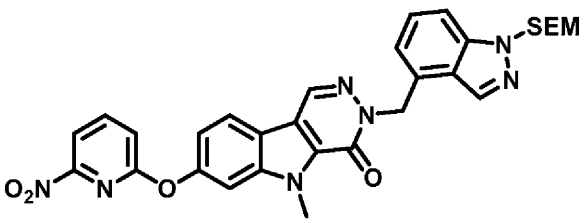

【０４６１】
中間体ＡＥ：７－（３－アミノフェノキシ）－５－メチル－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４６２】
【化１５５】



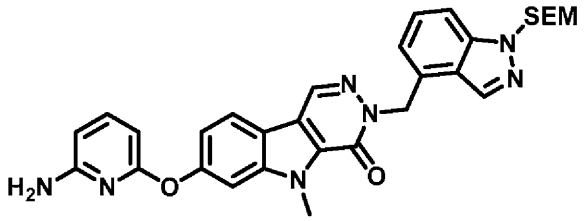

【０４６３】
実施例４９：３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（３－アミノフェノキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４６４】
【化１５６】



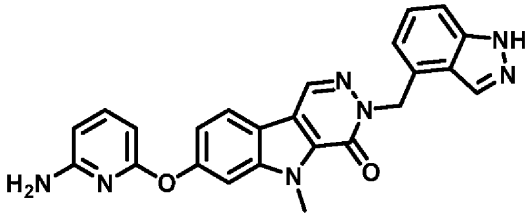

【０４６５】
中間体ＡＦ：５－メチル－７－（（６－ニトロピリジン－２－イル）オキシ）－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４６６】
【化１５７】



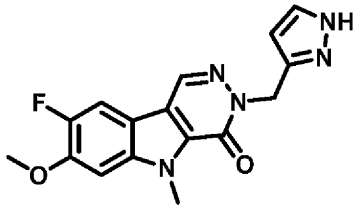
【０４６７】
中間体ＡＧ：７－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４６８】
【化１５８】




【０４６９】
実施例５０：３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４７０】
【化１５９】




【０４７１】
実施例５１：３－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－８－フルオロ－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４７２】
【化１６０】




【０４７３】
中間体ＡＢ（３０ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の$CsCO_3$（１１９ｍｇ、．３６４ｍｍｏｌ）及び（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルメタンスルホネート（３１．６ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）で処理することで、実施例５１を製造した。反応混合物を４８時間撹拌し、水を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し（５ｍＬで３回）、有機層を脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、８－フルオロ－７－メトキシ－５－メチル－３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンを得た。次に、８－フルオロ－７－メトキシ－５－メチル－

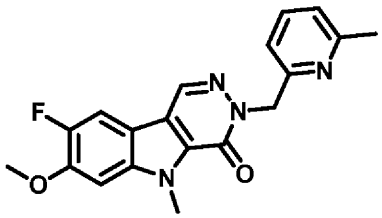
３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オンをメタノール（３ｍＬ）に溶かし、４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン０．４ｍＬで処理した。得られた反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６３（ｓ、１Ｈ）、８．６８（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、５．３９（ｄ、Ｊ＝１９．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、４．００（ｓ、３Ｈ）。

【０４７４】

実施例５２：８－フルオロ－７－メトキシ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４７５】

【化１６１】



【０４７６】

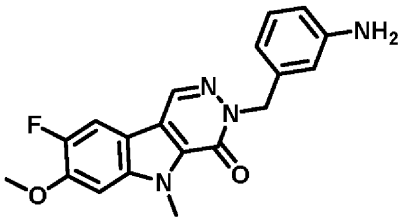
実施例１と同様にして、中間体ＡＢ及び市販の２－（クロロメチル）－６－メチルピリジンから実施例５２を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６３（ｓ、１Ｈ）、８．６８（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｓ、１Ｈ）、５．３９（ｄ、Ｊ＝１９．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、４．００（ｓ、３Ｈ）。

【０４７７】

実施例５３：３－（３－アミノベンジル）－８－フルオロ－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４７８】

【化１６２】



【０４７９】

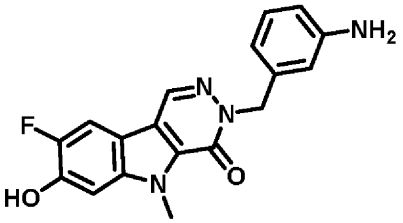
実施例３の製造について説明したものと類似の試薬及び手順を用いることで、中間体ＡＢから実施例５３を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝１１．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｄｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．５４－６．３０（ｍ、４Ｈ）、５．２３（ｓ、２Ｈ）、５．０４（ｓ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、４．０１（ｓ、３Ｈ）。

【０４８０】

実施例５４：３－（３－アミノベンジル）－８－フルオロ－７－ヒドロキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４８１】

【化１６３】



【０４８２】

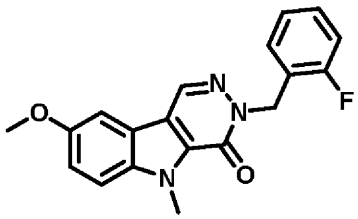
実施例１５を製造するのに用いたものと類似の手順を用いて、実施例５３から実施例５４を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．５４（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０－７．０１（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．７５－６．５８（ｍ、３Ｈ）、５．７４－５．７０（ｍ、１Ｈ）、５．５１（ｓ、３Ｈ）、５．４４－５．３２（ｍ、２Ｈ）、４．２０（ｓ、３Ｈ）。

【０４８３】

実施例５５：３－（２－フルオロベンジル）－８－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４８４】

【化１６４】



【０４８５】

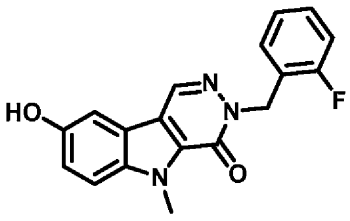
中間体ＡＬ（２０３ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ中のＫＯｔＢｕ（１９９ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）及び１－（クロロメチル）－２－フルオロベンゼン（１４１ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）で処理することで、実施例５５を製造した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、水を加えた。得られた沈澱を濾過して、所望の生成物を得た（２０５ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｄｄ、Ｊ＝９．１、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄｄｄｄ、Ｊ＝８．９、７．３、５．４、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０－７．０９（ｍ、４Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）。

【０４８６】

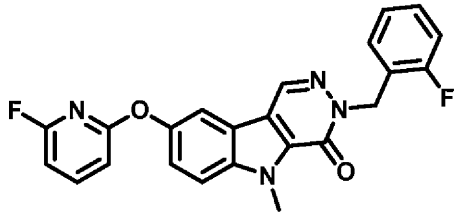
実施例５６：３－（２－フルオロベンジル）－８－ヒドロキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４８７】

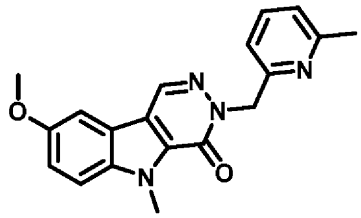
【化１６５】



【０４８８】
実施例１５を製造するのに用いたものと類似の手順を用いて、実施例５３から実施例５６を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．４６（ｓ、１Ｈ）、８．７３（ｓ、１Ｈ）、７．５９（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｄｄ、Ｊ＝２．４、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．０６（ｍ、４Ｈ）、５．４５（ｓ、２Ｈ）、４．２３（ｓ、３Ｈ）。
【０４８９】
実施例５７：３－（２－フルオロベンジル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４９０】
【化１６６】

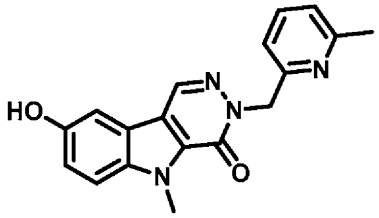


【０４９１】
実施例５６を、ＤＭＦ中の２，６－ジフルオロピリジン（１１．７ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）及びＫＯｔＢｕ（３２ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）で処理することにより、実施例５７を製造した。反応混合物を１００℃で終夜撹拌し、冷却して室温とし、反応混合物に水を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＤＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（３６ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．４６（ｓ、１Ｈ）、８．７３（ｓ、１Ｈ）、７．５９（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｄｄ、Ｊ＝２．４、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．０６（ｍ、４Ｈ）、５．４５（ｓ、２Ｈ）、４．２３（ｓ、３Ｈ）。
【０４９２】
実施例５８：８－メトキシ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４９３】
【化１６７】

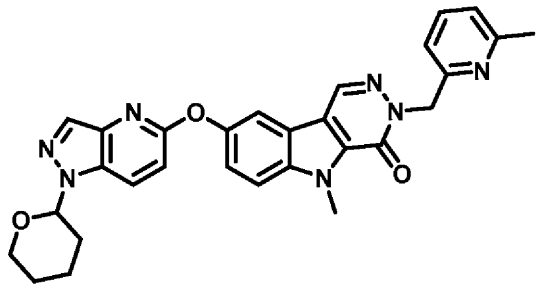


【０４９４】
市販の２－（クロロメチル）－６－メチルピリジンを用い、実施例５５を製造するのに用いたものと類似の手順により、実施例５８を製造して、所望の生成物を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．４４（ｓ、１Ｈ）、８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．８Ｏ－６．６６（ｍ、６Ｈ）、５．４４（ｓ、２Ｈ）、４．２３（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。
【０４９５】
実施例５９：８－ヒドロキシ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０４９６】
【化１６８】

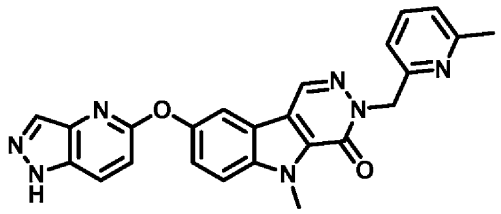


【０４９７】
実施例１５を製造するのに用いたものと類似の手順を用いて、実施例５９を実施例５３から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．４４（ｓ、１Ｈ）、８．７４（ｓ、１Ｈ）、７．８Ｏ－６．６６（ｍ、６Ｈ）、５．４４（ｓ、２Ｈ）、４．２３（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。
【０４９８】
中間体ＡＨ：５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－８－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０４９９】
【化１６９】



【０５００】
実施例５９（１５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（１６ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及び$CsCO_3$（３１ｍｇ、９４ｍｍｏｌ）で処理することで、実施例ＡＨを製造した。反応混合物を加熱して１２０℃として終夜経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＤＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物（５ｍｇ）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５２（ｓ、１Ｈ）、８．１４－８．０６（ｍ、２Ｈ）、７．８８（ｄｄ、Ｊ＝２．３、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５９（ｄｄ、Ｊ＝９．０、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．１２－７．０２（ｍ、２Ｈ）、６．９４－６．８７（ｍ、１Ｈ）、５．６６（ｓ、２Ｈ）、５．６３（ｄｄ、Ｊ＝８．５、３．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１（ｓ、３Ｈ）、４．１８－４．０６（ｍ、１Ｈ）、３．８２－３．７１（ｍ、１Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）、２．２９－２．１４（ｍ、２Ｈ）、１．８７－１．５６（ｍ、４Ｈ）。
【０５０１】
実施例６０：８－（（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０５０２】

【化１７０】



【０５０３】

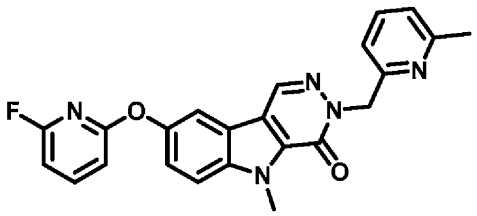
メタノール（１ｍＬ）中の中間体ＡＨ（５ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）を４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（０．２ｍＬ）で処理することにより、実施例６０を製造した。反応混合物を終夜撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５２（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝８．９、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄｄ、Ｊ＝２．２、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｄｄ、Ｊ＝９．０、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７－７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．６７（ｓ、２Ｈ）、４．４１（ｓ、３Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）。

【０５０４】

実施例６１：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５０５】

【化１７１】



【０５０６】

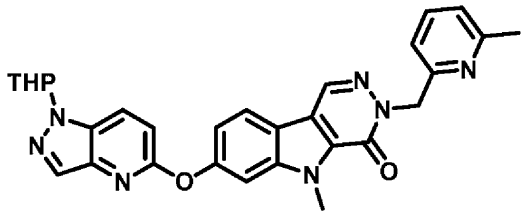
実施例５７の製造と同様にして、実施例６１を実施例５９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８３（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄｄ、Ｊ＝２．３、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｄｔ、Ｊ＝８．６、７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄｄ、Ｊ＝９．０、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄｄ、Ｊ＝９．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１－６．９４（ｍ、１Ｈ）、６．９２－６．８７（ｍ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．３２（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０５０７】

中間体ＡＩ：５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５０８】

【化１７２】



【０５０９】

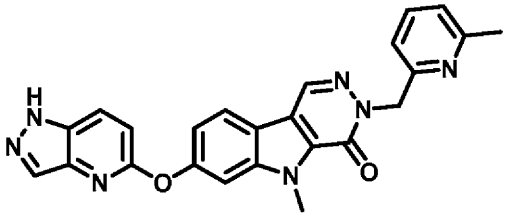
中間体ＡＨの製造についてのものと類似の手順により、中間体ＡＩを実施例２９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、８．４４（ｄ、Ｊ＝０．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．３Ｏ－８．２１（ｍ、２Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｔ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９（ｄｄ、Ｊ＝９．６、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．９６（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．７０（ｄｔ、Ｊ＝１１．６、６．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ、１Ｈ）、１．９９（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．８１－１．６５（ｍ、１Ｈ）、１．５８（ｄｑ、Ｊ＝９．８、５．７、４．８Ｈｚ、２Ｈ）。

【０５１０】

実施例６２：７－（（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５１１】

【化１７３】



【０５１２】

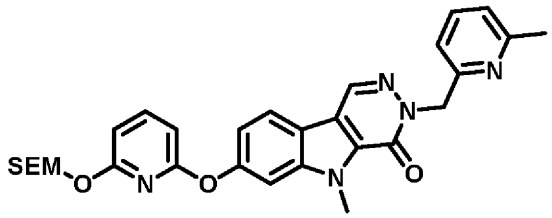
実施例６０の製造についてのものと同様の手順により、実施例６２を中間体ＡＩから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３２（ｓ、１Ｈ）、８．８５（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄｄ、Ｊ＝８．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４（ｄｄ、Ｊ＝８．９、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３－７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．６６－７．５５（ｍ、２Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）。

【０５１３】

中間体ＡＪ：５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５１４】

【化１７４】



【０５１５】

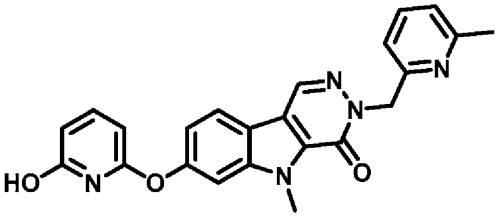
２－クロロ－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジンで処理し、実施例５７の製造で使用したものと類似の反応条件を用いることで、中間体ＡＪを実施例２９から製造した。

【０５１６】

実施例６３：７－（（６－ヒドロキシピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５１７】

【化１７５】



【０５１８】

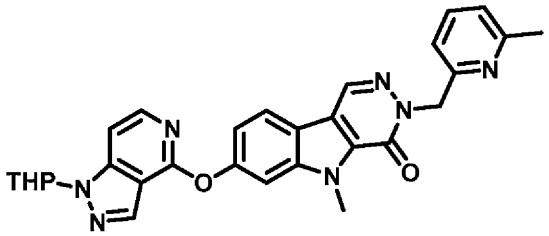
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の中間体ＡＪ（２８．９ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１．０ｍＬ）で処理することで、実施例６３を製造した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。水及び$K_2CO_3$（５０ｍｇ）を加え、反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（７．３ｍｇ）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．４６（ｓ、１Ｈ）、７．９７（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．４９（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．４８（ｄｄ、Ｊ＝８．３、０．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．１３（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．５９（ｓ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）。

【０５１９】

中間体ＡＫ：５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５２０】

【化１７６】



【０５２１】

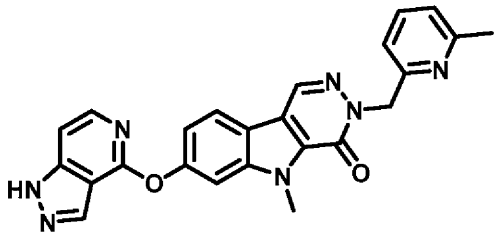
中間体ＡＩを製造するのに用いた手順と同様の手順を用いて、中間体ＡＫを実施例２９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．３５（ｄ、Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｄｄ、Ｊ＝８．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８－７．７３（ｍ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｄｄ、Ｊ＝６．１、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．９５－５．８９（ｍ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、３．９２（ｄ、Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６－３．７１（ｍ、１Ｈ）、２．５５（ｄ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．４３－２．３０（ｍ、１Ｈ）、２．０１（ｄ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．７７（ｓ、１Ｈ）、１．６１（ｓ、０Ｈ）。

【０５２２】

実施例６４：７－（（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５２３】

【化１７７】



【０５２４】

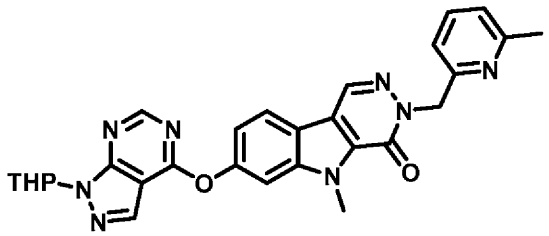
実施例６０の製造で用いた手順と同様にして、実施例６４を中間体ＡＫから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ１０．５５（ｓ、１Ｈ）、８．５８（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８（ｄｄ、Ｊ＝２．０、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｓ、２Ｈ）、４．３５（ｓ、３Ｈ）、２．５８（ｓ、３Ｈ）。

【０５２５】

中間体ＡＬ：５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５２６】

【化１７８】



【０５２７】

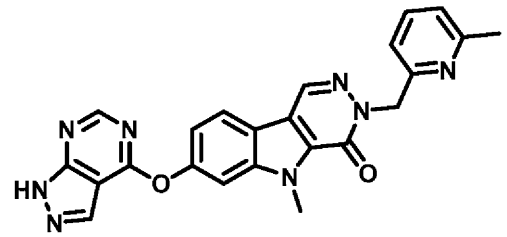
中間体ＡＩを製造するのに用いた手順と同様の手順で、４－クロロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンによって処理することで、中間体ＡＬを実施例２９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９０（ｓ、１Ｈ）、８．６０（ｓ、１Ｈ）、８．３８－８．３０（ｍ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、Ｊ＝０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２－７．８５（ｍ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．０１（ｄ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９８（ｄ、Ｊ＝１１．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｄ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．７１－２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．５８－２．５４（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）、２．３５－２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．１３－１．４１（ｍ、２Ｈ）。

【０５２８】

実施例６５：７－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５２９】

【化１７９】



【０５３０】

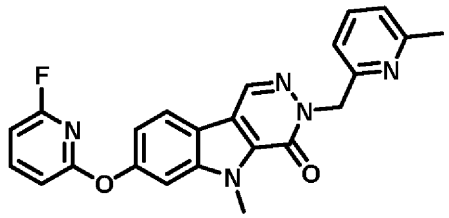
実施例６０の製造で用いた手順と同様にして、実施例６５を中間体ＡＬから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１４．２０（ｓ、１Ｈ）、８．８９（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、Ｊ＝１．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０５３１】

実施例６６：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５３２】

【化１８０】



【０５３３】

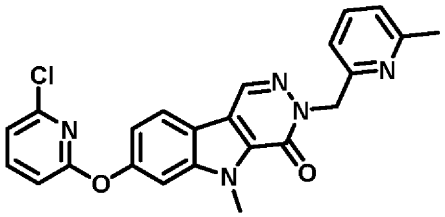
実施例５７の製造で用いたものと同様の手順を用いて、実施例６６を実施例２９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｑ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．９、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０５３４】

実施例６７：７－（（６－クロロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５３５】

【化１８１】



【０５３６】

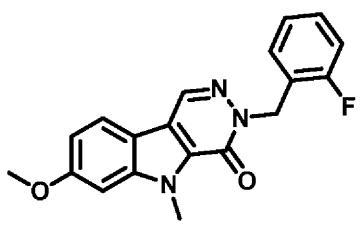
実施例５７の製造で用いた手順と同様の手順で、実施例２９を２－クロロ－６－ニトロピリジンで処理することによって、実施例６７を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８８（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．００－７．９２（ｍ、１Ｈ）、７．７３（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５－７．２０（ｍ、３Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｓ、１Ｈ）、５．５２（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０５３７】

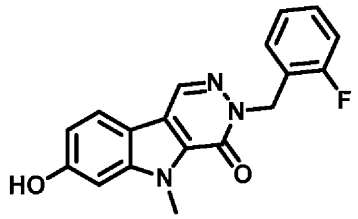
実施例６８：３－（２－フルオロベンジル）－７－メトキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５３８】

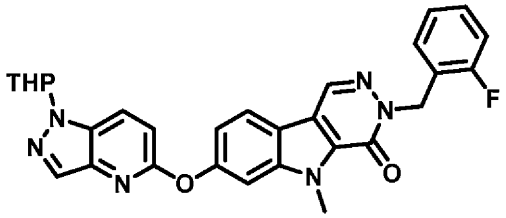
【化１８２】



【０５３９】
中間体ＬをＤＭＦ中の１－（クロロメチル）－２－フルオロベンゼン及びＫＯｔＢｕで処理することから、実施例６８を製造した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、水を加え、得られた沈澱を濾過によって回収して、所望の生成物を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄｄ、Ｊ＝８．８、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２７－７．１０（ｍ、５Ｈ）、７．０３（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。
【０５４０】
実施例６９：３－（２－フルオロベンジル）－７－ヒドロキシ－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０５４１】
【化１８３】

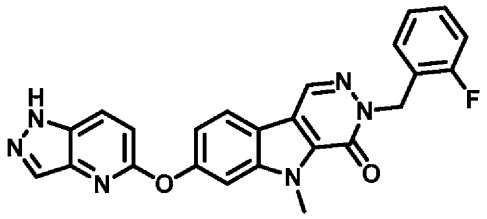



【０５４２】
実施例１５を製造するのに用いたものと類似の手順を用いて、実施例６９を実施例６８から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９９（ｓ、１Ｈ）、８．７１（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９５（ｍ、１Ｈ）、７．３９－７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．２７－７．１０（ｍ、３Ｈ）、６．９６（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．４５（ｓ、２Ｈ）、４．１７（ｓ、３Ｈ）。
【０５４３】
中間体ＡＭ：３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０５４４】
【化１８４】




【０５４５】
中間体ＡＩの製造と同様の手順により、中間体ＡＭを実施例６９から製造した。
【０５４６】
実施例７０：７－（（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－５－イル）オキシ）－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０５４７】

【化１８５】



【０５４８】

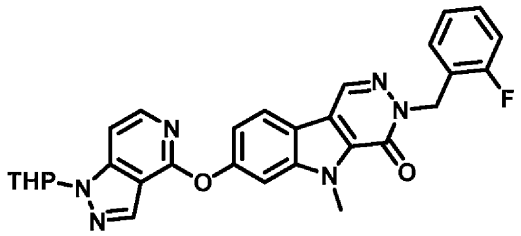
実施例６０の製造で用いた手順と同様にして、実施例７０を中間体ＡＭから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３２（ｓ、１Ｈ）、８．８４（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４（ｄｄ、Ｊ＝８．９、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１（ｔ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４－７．５８（ｍ、１Ｈ）、７．４０－７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２８－７．０９（ｍ、５Ｈ）、５．４９（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）。

【０５４９】

中間体ＡＮ：３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５５０】

【化１８６】



【０５５１】

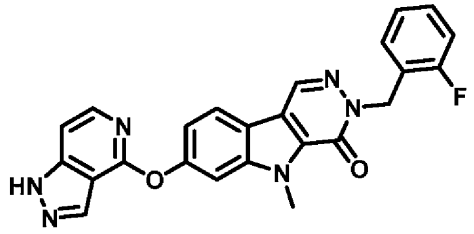
中間体ＡＩの製造で用いたものと同様の手順により、実施例６９を５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンで処理することにより、中間体ＡＮを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、Ｊ＝０．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｄｄ、Ｊ＝６．１、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１－７．１１（ｍ、５Ｈ）、５．９６－５．８８（ｍ、１Ｈ）、５．４９（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｄ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．８２（ｄ、Ｊ＝２８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．７０－２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．５５（ｄ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、０Ｈ）、２．３７－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．０３（ｓ、２Ｈ）、１．６１（ｓ、１Ｈ）。

【０５５２】

実施例７１：７－（（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５５３】

【化１８７】



【０５５４】

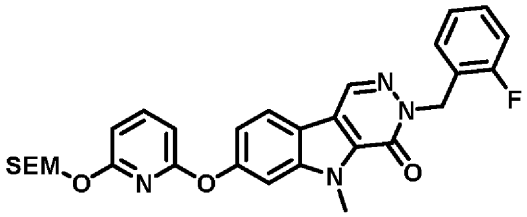
実施例６０と同様にして、実施例７１を中間体ＡＮから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ１０．７２（ｓ、１Ｈ）、８．５４（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、Ｊ＝１．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９４（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６－７．２３（ｍ、３Ｈ）、７．１７－７．０４（ｍ、３Ｈ）、５．６２（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｓ、３Ｈ）。

【０５５５】

中間体ＡＯ：３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５５６】

【化１８８】



【０５５７】

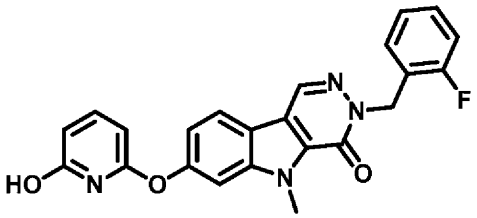
中間体ＡＪを製造するのに用いた手順により、中間体ＡＯを実施例６９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８７（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０－７．１１（ｍ、６Ｈ）、６．１６（ｄｄ、Ｊ＝９．２、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．５８（ｓ、２Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、５．３３（ｄｄ、Ｊ＝７．６、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．７２（ｄｄ、Ｊ＝８．５、７．５Ｈｚ、２Ｈ）、０．９１（ｄｄ、Ｊ＝８．４、７．６Ｈｚ、２Ｈ）、－０．０２（ｓ、９Ｈ）。

【０５５８】

実施例７２：３－（２－フルオロベンジル）－７－（（６－ヒドロキシピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５５９】

【化１８９】



【０５６０】

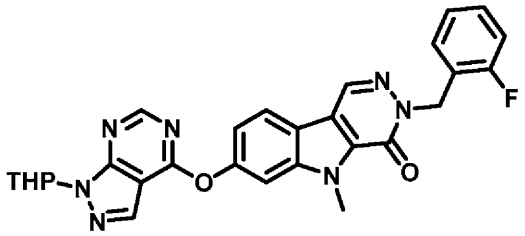
実施例６３の製造で用いたものと同様の手順により、実施例７２を中間体ＡＯから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．７９（ｓ、１Ｈ）、８．８３（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｓ、１Ｈ）、７．４３－７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．２８－７．１０（ｍ、４Ｈ）、６．５５－６．３１（ｍ、２Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）。

【０５６１】

中間体ＡＰ：３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５６２】

【化１９０】




【０５６３】

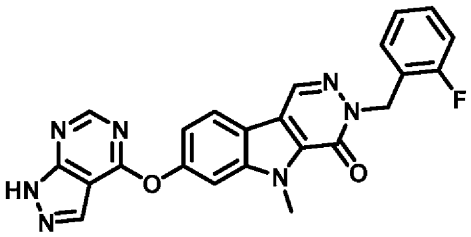
中間体ＡＮの製造に用いたものと同様の手順により、中間体ＡＰを実施例６９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、８．６０（ｓ、１Ｈ）、８．３３（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３－７．３２（ｍ、２Ｈ）、７．２９－７．１１（ｍ、３Ｈ）、６．０１（ｄｄ、Ｊ＝１０．２、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．４９（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９８（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２（ｔ、Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．７Ｏ－２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．５８－２．５４（ｍ、１Ｈ）、２．３６－２．３０（ｍ、１Ｈ）、２．０５（ｄ、Ｊ＝１３．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．９４（ｄ、Ｊ＝１７．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．６０（ｓ、１Ｈ）。

【０５６４】

実施例７３：７－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５６５】

【化１９１】



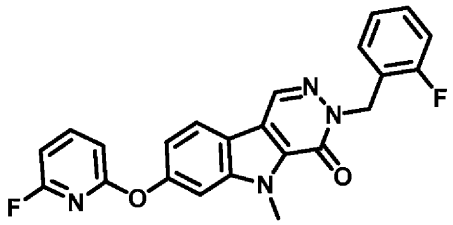

【０５６６】

実施例７１の製造で用いたものと同様の手順により、実施例７３を中間体ＡＰから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ１１．３８（ｓ、１Ｈ）、８．６３（ｓ、１Ｈ）、８．５７（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｔ、Ｊ＝４．３Ｈｚ、２Ｈ）、７．４８（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６－７．２４（ｍ、３Ｈ）、７．１７－７．０６（ｍ、２Ｈ）、５．６３（ｓ、２Ｈ）、４．３８（ｓ、３Ｈ）。

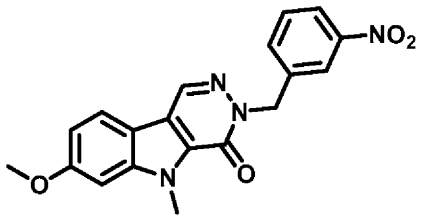
【０５６７】

実施例７４：３－（２－フルオロベンジル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インド

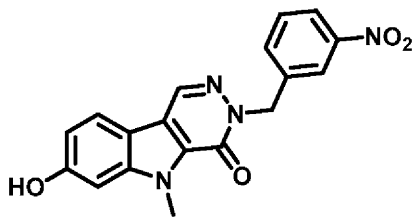
ール－４－オン
【０５６８】
【化１９２】



【０５６９】
実施例５７の製造で用いたものと同様の手順を用いて、実施例７４を実施例６９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８６（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｑ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１－７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．２９－７．１０（ｍ、４Ｈ）、７．００（ｄｄ、Ｊ＝８．０、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．８、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）。
【０５７０】
実施例７５：７－メトキシ－５－メチル－３－（３－ニトロベンジル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０５７１】
【化１９３】



【０５７２】
実施例６９の製造で用いたものと同様のプロトコールにより、中間体Ｌを１－（クロロメチル）－３－ニトロベンゼンで処理することによって、実施例７５を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２１－８．１３（ｍ、２Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２－７．７５（ｍ、１Ｈ）、７．６９－７．５９（ｍ、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．５５（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。
【０５７３】
実施例７６：７－ヒドロキシ－５－メチル－３－（３－ニトロベンジル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０５７４】
【化１９４】



【０５７５】

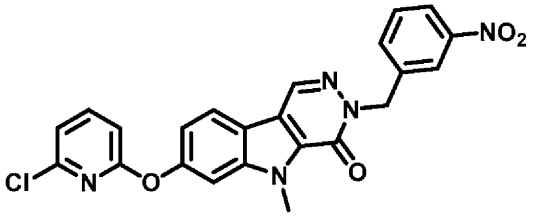
実施例１５を製造するのに用いたものと類似の手順を用いて、実施例７６を実施例７５から製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．００（ｓ、１Ｈ）、８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．２０－８．１２（ｍ、２Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２－７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．７１－７．５９（ｍ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４－６．８７（ｍ、１Ｈ）、５．５４（ｓ、２Ｈ）、４．１７（ｓ、３Ｈ）。

【０５７６】

実施例７７：７－（（６－クロロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（３－ニトロベンジル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５７７】

【化１９５】




【０５７８】

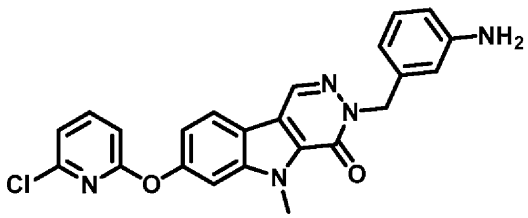
実施例５７の製造で用いた手順と同様の手順で、実施例７６を２－クロロ－６－ニトロピリジンで処理することにより、実施例７７を製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．８９（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｄｄ、Ｊ＝８．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２－８．１２（ｍ、２Ｈ）、７．９４（ｄｄ、Ｊ＝８．１、７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０－７．６１（ｍ、２Ｈ）、７．２９（ｄｄ、Ｊ＝７．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄｄ、Ｊ＝８．２、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．５７（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）。

【０５７９】

実施例７８：３－（３－アミノベンジル）－７－（（６－クロロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５８０】

【化１９６】




【０５８１】

実施例７７（２３．５ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を塩化スズ・２水和物（５７．４ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）、エタノール（３ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）で処理することで、実施例７８を製造した。反応混合物を加熱して１００℃として５時間経過させ、冷却して室温とした。反応混合物を濾過し、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸塩水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物を得た（１１ｍｇ）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．８３（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｄｄ、Ｊ＝８．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９－７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１

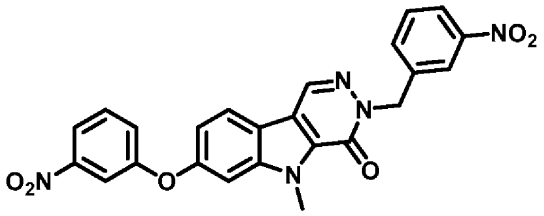
Ｈ）、７．２８（ｄｄ、Ｊ＝７．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄｄ、Ｊ＝８．２、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．００－６．８９（ｍ、１Ｈ）、６．５２－６．３７（ｍ、３Ｈ）、５．２７（ｓ、２Ｈ）、５．０３（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）。

【０５８２】

実施例７９：５－メチル－３－（３－ニトロベンジル）－７－（３－ニトロフェノキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５８３】

【化１９７】



【０５８４】

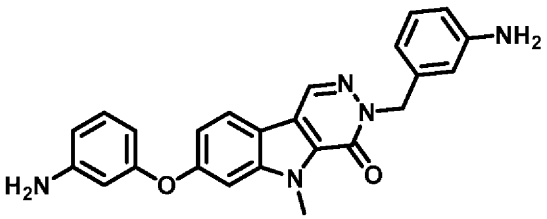
５７の製造と同様の条件下で、実施例７６をｍ－ニトロベンゾフルオリドで処理することにより、実施例７９を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５５（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｔ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．１７（ｄｄｄ、Ｊ＝８．２、２．３、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｄｄ、Ｊ＝８．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄｄｄ、Ｊ＝８．２、２．２、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｔ、Ｊ＝２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄｄｄ、Ｊ＝７．７、１．８、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｔｄ、Ｊ＝８．１、７．３Ｈｚ、２Ｈ）、７．４１（ｄｄｄ、Ｊ＝８．３、２．５、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２－７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．１５（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）。

【０５８５】

実施例８０：３－（３－アミノベンジル）－７－（３－アミノフェノキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５８６】

【化１９８】



【０５８７】

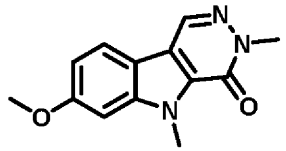
実施例７８を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例８０を実施例７９から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．４８（ｓ、１Ｈ）、７．９７－７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．２３－７．０３（ｍ、４Ｈ）、６．９６－６．７４（ｍ、２Ｈ）、６．６７－６．５６（ｍ、１Ｈ）、６．５５－６．３０（ｍ、３Ｈ）、５．４３（ｓ、２Ｈ）、４．２７（ｓ、３Ｈ）。

【０５８８】

中間体ＡＯ：７－メトキシ－３，５－ジメチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５８９】

【化１９９】



【０５９０】

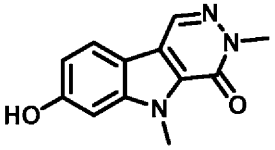
中間体Ｉ（１１０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中のヨードメタン（７５．６ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びＫＯｔＢｕ（１０９ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）で処理することから、中間体ＡＯを製造した。反応混合物を加熱して６０℃として７時間経過させ、冷却して室温とし、水を加えた。得られた反応混合物をＤＣＭで抽出し、有機層を合わせ、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物を得た（６４ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．６８（ｄ、Ｊ＝０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７８（ｓ、３Ｈ）。

【０５９１】

中間体ＡＱ：７－ヒドロキシ－３，５－ジメチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５９２】

【化２００】



【０５９３】

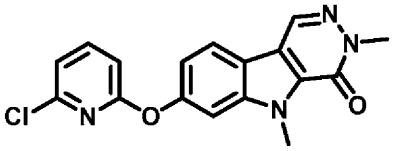
実施例１５を製造するのに用いたものと類似の手順を用いて、中間体ＡＱを中間体ＡＯから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９４（ｓ、１Ｈ）、８．６３（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９１（ｍ、１Ｈ）、６．９７－６．９２（ｍ、１Ｈ）、６．９２－６．８５（ｍ、１Ｈ）、４．１７（ｓ、３Ｈ）、３．７７（ｓ、３Ｈ）。

【０５９４】

実施例８１：７－（（６－クロロピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジメチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０５９５】

【化２０１】



【０５９６】

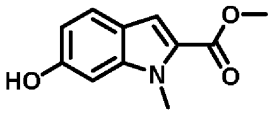
実施例５７の製造で用いた手順と同様の手順で中間体ＡＱを２－クロロ－６－ニトロピリジンで処理することで、実施例８１を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８－７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４－７．１９（ｍ、１Ｈ）、７．１１－７．０５（ｍ、１Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．８１（ｓ、３Ｈ）。

【０５９７】

中間体ＡＲ：メチル６－ヒドロキシ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０５９８】

【化２０２】



【０５９９】

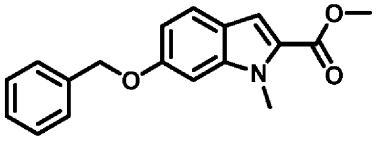
実施例１５を製造するのに用いたものと類似の手順を用いることで、中間体ＡＱを市販のメチル６－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレートから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．５６（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝０．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．７９（ｄｔ、Ｊ＝２．１、０．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）。

【０６００】

中間体ＡＳ：メチル６－（ベンジルオキシ）－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０６０１】

【化２０３】



【０６０２】

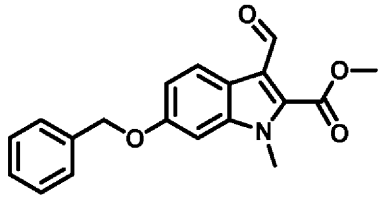
中間体ＡＲ（１．１２ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中で水素化ナトリウム（３２７ｍｇ、８．１８ｍｍｏｌ）で処理し、次に臭化ベンジル（１．１２ｇ、６．５５ｍｍｏｌ）で処理することで、中間体ＡＳを製造した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、水を加えた。得られた反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を合わせ、脱水し、ＦＣＣ（０％から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（１．３７ｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．５７（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．４６－７．２８（ｍ、３Ｈ）、７．２５－７．１７（ｍ、２Ｈ）、６．８６（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０（ｓ、２Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）。

【０６０３】

中間体ＡＴ：メチル６－（ベンジルオキシ）－３－ホルミル－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０６０４】

【化２０４】



【０６０５】

中間体Ｂの製造で用いたものと同様のプロトコールにより、中間体ＡＴを中間体ＡＳから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４２（ｓ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８－７．３１（ｍ、６Ｈ）、７．０８

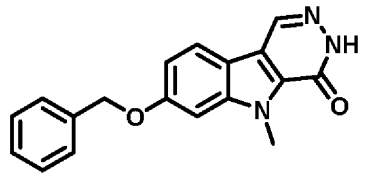
（ｄｄ、Ｊ＝８．９、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２２（ｓ、２Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）。

【０６０６】

中間体ＡＵ：７－（ベンジルオキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６０７】

【化２０５】



【０６０８】

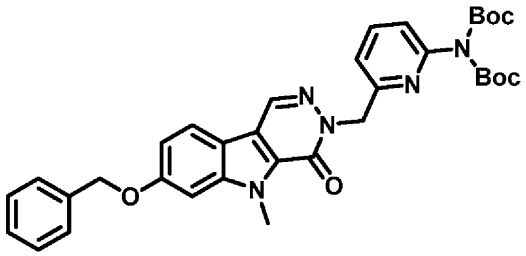
中間体Ｃの製造で用いたものと同様のプロトコールにより、中間体ＡＵを中間体ＡＴから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７２（ｓ、１Ｈ）、８．６９（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８－７．２８（ｍ、６Ｈ）、７．０９（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）。

【０６０９】

中間体ＡＶ：ビス－ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（７－（ベンジルオキシ）－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）ピリジン－２－イル）カーバメート

【０６１０】

【化２０６】



【０６１１】

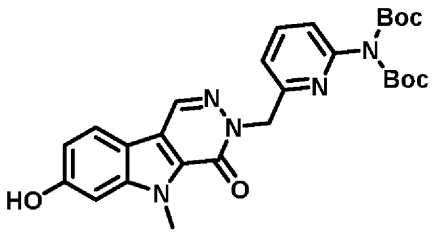
実施例１の製造で用いたものと同様の反応条件下に、中間体ＡＵを２－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－６－（ブロモメチル）ピリジンで処理することで、中間体ＡＶを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．５０（ｍ、２Ｈ）、７．４８－７．３３（ｍ、４Ｈ）、７．２５（ｄｄ、Ｊ＝７．９、０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５－７．０８（ｍ、２Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、５．２７（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）、１．３１（ｓ、１８Ｈ）。

【０６１２】

中間体ＡＷ：ビス－ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（７－ヒドロキシ－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）ピリジン－２－イル）カーバメート

【０６１３】

【化２０７】



【０６１４】

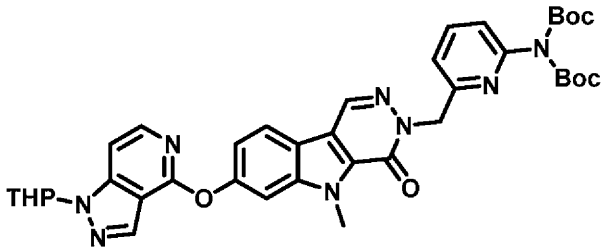
水素雰囲気下に１２時間にわたり、中間体ＡＶ（４０８ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）をエタノール中の１０％Ｐｄ／Ｃ（４１ｍｇ）で処理することで、中間体ＡＷを製造した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮して所望の生成物を得て、それを精製せずに用いた。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８５（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２４（ｍ、２Ｈ）、７．９１－７．７８（ｍ、２Ｈ）、７．７７－７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．５１（ｄｄ、Ｊ＝６．１、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４－７．２４（ｍ、２Ｈ）、７．１７－７．１２（ｍ、１Ｈ）、５．９７－５．８９（ｍ、１Ｈ）、５．４９（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）、３．９８－３．８６（ｍ、１Ｈ）、３．８４－３．７０（ｍ、１Ｈ）、２．１４－１．５７（ｍ、６Ｈ）、１．３２（ｓ、１８Ｈ）。

【０６１５】

中間体ＡＸ：ビス－ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（５－メチル－４－オキソ－７－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）ピリジン－２－イル）カーバメート

【０６１６】

【化２０８】



【０６１７】

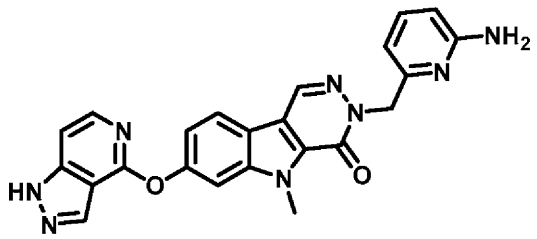
中間体ＡＩの製造で用いたものと同様の手順により、中間体ＡＷを５－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジンで処理することで、中間体ＡＸを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８５（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２４（ｍ、２Ｈ）、７．９１－７．７８（ｍ、２Ｈ）、７．７７－７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．５１（ｄｄ、Ｊ＝６．１、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４－７．２４（ｍ、２Ｈ）、７．１７－７．１２（ｍ、１Ｈ）、５．９７－５．８９（ｍ、１Ｈ）、５．４９（ｓ、２Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）、３．９８－３．８６（ｍ、１Ｈ）、３．８４－３．７０（ｍ、１Ｈ）、２．１４－１．５７（ｍ、６Ｈ）、１．３２（ｓ、１８Ｈ）。

【０６１８】

実施例８２：７－（（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６１９】

【化２０９】



【０６２０】

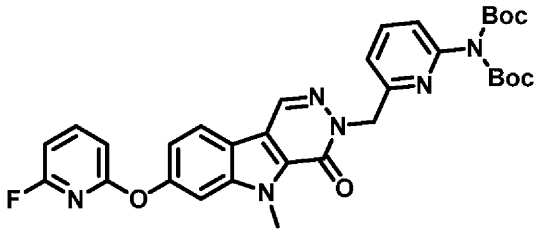
メタノール（２ｍＬ）中の中間体ＡＸ（１６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（０．３ｍＬ）で処理することで実施例８２を製造し、反応混合物を室温で８時間撹拌した。反応混合物をＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物を得た（３．２ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｓ、１Ｈ）、７．８４（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｄｄ、Ｊ＝８．３、７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４－７．２７（ｍ、２Ｈ）、６．４８（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．３４（ｄ、Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．４２（ｓ、２Ｈ）、４．３３（ｓ、３Ｈ）。

【０６２１】

中間体ＡＹ：ビス－ｔｅｒｔ－ブチル（６－（（７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）ピリジン－２－イル）カーバメート

【０６２２】

【化２１０】



【０６２３】

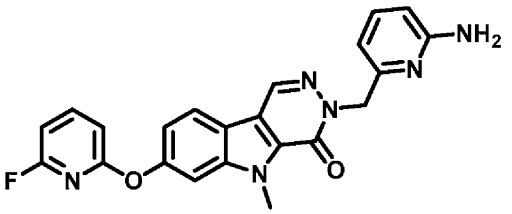
実施例５７の製造で用いたものと同様の手順を用いて、中間体ＡＹを中間体ＡＷから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５５（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｑ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．２、７．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄｄｄ、Ｊ＝７．９、１．５、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．６８（ｄｄｄ、Ｊ＝７．８、２．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．５２（ｄｑ、Ｊ＝７．４、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．４０（ｄｄ、Ｊ＝８．２、０．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．５０（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｓ、３Ｈ）。

【０６２４】

実施例８３：３－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６２５】

【化２１１】



【０６２６】

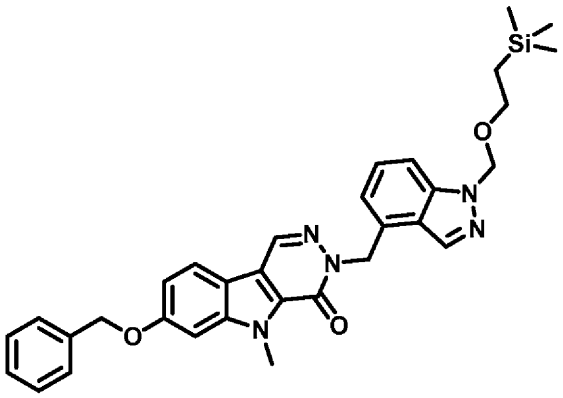
実施例８２の製造で用いたものと同様の手順を用いて、実施例８３を中間体ＡＹから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５５（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｑ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．２、７．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄｄｄ、Ｊ＝７．９、１．５、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．６８（ｄｄｄ、Ｊ＝７．８、２．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．５２（ｄｑ、Ｊ＝７．４、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．４０（ｄｄ、Ｊ＝８．２、０．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．５０（ｓ、２Ｈ）、４．４６（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｓ、３Ｈ）。

【０６２７】

中間体ＡＺ：７－（ベンジルオキシ）－５－メチル－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６２８】

【化２１２】



【０６２９】

中間体ＡＵ（２１５ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中の４－（ブロモメチル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール（２８９ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及び$K_2CO_3$（２４３ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）で処理することで、中間体ＡＺを製造した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、水を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸塩水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（２２０ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、Ｊ＝０．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．３３（ｍ、７Ｈ）、７．１４－７．００（ｍ、２Ｈ）、５．７５（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、２Ｈ）、５．７２（ｓ、２Ｈ）、５．２６（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．５６－３．４６（ｍ、２Ｈ）、０．８５－０．６６（ｍ、２Ｈ）、－０．１２（ｓ、９Ｈ）。

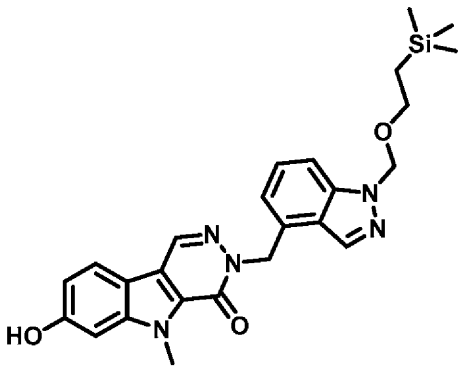
【０６３０】

中間体ＢＡ：７－ヒドロキシ－５－メチル－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル

）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６３１】

【化２１３】



【０６３２】

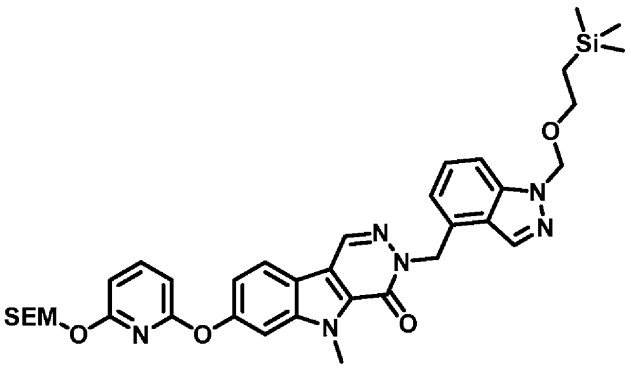
中間体ＡＷを製造するのに用いたものと同様の手順によって、中間体ＢＡを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９８（ｓ、１Ｈ）、８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．５、７．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７－７．００（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．７４（ｓ、２Ｈ）、５．７１（ｓ、２Ｈ）、４．１８（ｓ、３Ｈ）、３．５７－３．４６（ｍ、２Ｈ）、０．８４－０．７２（ｍ、２Ｈ）、－０．１２（ｓ、９Ｈ）。

【０６３３】

中間体ＢＢ：５－メチル－７－（（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メトキシ）ピリジン－２－イル）オキシ）－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６３４】

【化２１４】



【０６３５】

中間体ＡＪを製造するのに用いたものと同様の手順により、中間体ＢＢを中間体ＢＡから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８５（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｄ、Ｊ＝１．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．３２（ｄｄ、Ｊ＝８．７、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｄｄ、Ｊ＝９．１、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９－７．２０（ｍ、２Ｈ）、６．９５（ｄｄ、Ｊ＝６．８、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．１５（ｄｄ、Ｊ＝９．１、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．７４（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、２Ｈ）、５．６５（ｓ、２Ｈ）、

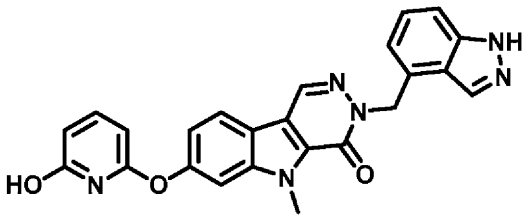
５．５７（ｓ、２Ｈ）、５．３０（ｄｄ、Ｊ＝７．６、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｓ、３Ｈ）、３．７６－３．６８（ｍ、２Ｈ）、３．５９－３．５０（ｍ、２Ｈ）、０．９７－０．８７（ｍ、２Ｈ）、０．８４－０．７４（ｍ、２Ｈ）、－０．０２（ｓ、９Ｈ）、－０．１７（ｓ、９Ｈ）。

【０６３６】

実施例８４：３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（６－ヒドロキシピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６３７】

【化２１５】



【０６３８】

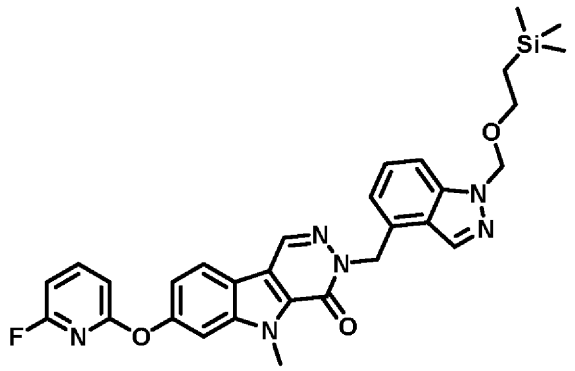
メタノール（２ｍＬ）中の中間体ＢＢ（２１．２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を４ＭＨＣｌ／ジオキサン（０．５ｍＬ）で処理することで、実施例８４を製造した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物を得た（４．２ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１３．１２（ｓ、１Ｈ）、１０．７７（ｓ、１Ｈ）、８．８４（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１９－８．１３（ｍ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．４、７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６－６．９３（ｍ、１Ｈ）、６．５７－６．２９（ｍ、２Ｈ）、５．７２（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）。

【０６３９】

中間体ＢＣ：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６４０】

【化２１６】



【０６４１】

実施例８２の製造で用いたものと同様の手順を用いて、中間体ＢＣを中間体ＢＡから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５２（ｓ、１Ｈ）、８

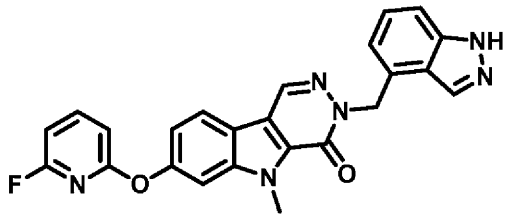
．４４（ｄ、Ｊ＝１．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７－７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．７４－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．３５－７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．２５－７．２０（ｍ、１Ｈ）、７．１８（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８－６．８２（ｍ、１Ｈ）、６．６９－６．６５（ｍ、１Ｈ）、５．７４（ｓ、２Ｈ）、５．７３（ｓ、２Ｈ）、４．３４（ｓ、３Ｈ）、３．６８－３．５９（ｍ、２Ｈ）、０．９９－０．９０（ｍ、２Ｈ）、０．０３（ｓ、９Ｈ）。

【０６４２】

実施例８５：３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６４３】

【化２１７】



【０６４４】

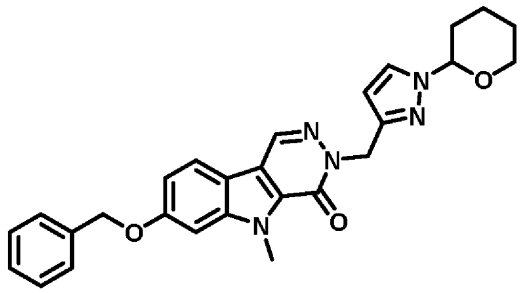
実施例８４を製造するのに用いたプロトコールと同様の手順を用いることで、実施例８５を製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．１２（ｓ、１Ｈ）、８．８６（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．１９－８．１４（ｍ、１Ｈ）、８．１１－８．０１（ｍ、１Ｈ）、７．６６（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．４、７．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６－６．９６（ｍ、２Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．８、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．７３（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）。

【０６４５】

中間体ＢＤ：７－（ベンジルオキシ）－５－メチル－３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６４６】

【化２１８】



【０６４７】

中間体ＡＵ（６３７ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８ｍＬ）中のＣｓＣＯ$_{3}$（１．７０ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）及び（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルメタンスルホネート（６５２ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）で処理することで、中間体ＢＤを製造した。反応混合物を４８時間撹拌し、水を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出し（５ｍＬで３回）、有機層を脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た。

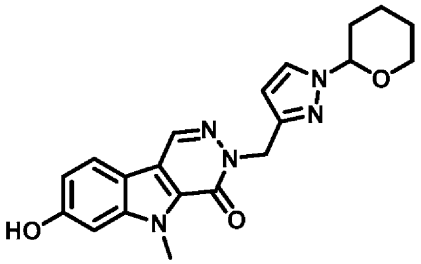
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、Ｊ＝３．３、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７－７．５１（ｍ、２Ｈ）、７．４７－７．３１（ｍ、３Ｈ）、７．１５－７．０７（ｍ、１Ｈ）、６．２３（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１６（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．３４－５．２９（ｍ、１Ｈ）、５．２６（ｓ、２Ｈ）、４．４０（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．９８－３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．６８－３．５３（ｍ、１Ｈ）、２．１６－１．４０（ｍ、６Ｈ）。

【０６４８】

中間体ＢＥ：７－ヒドロキシ－５－メチル－３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６４９】

【化２１９】



【０６５０】

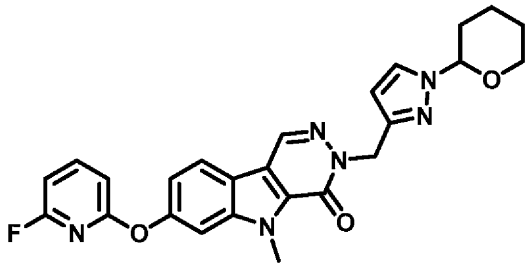
中間体ＡＷを製造するのに用いたものと同様の手順によって、中間体ＢＥを製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．９５（ｓ、１Ｈ）、８．６６（ｓ、１Ｈ）、８．０３－７．９４（ｍ、１Ｈ）、６．９５（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．２３（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１５（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．１８（ｓ、３Ｈ）、３．９８－３．８５（ｍ、１Ｈ）、３．６７－３．４９（ｍ、１Ｈ）、２．１６－１．３９（ｍ、６Ｈ）。

【０６５１】

中間体ＢＦ：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６５２】

【化２２０】



【０６５３】

実施例８２の製造で用いたものと同様の手順を用いて、中間体ＢＦを中間体ＢＥから製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｄｄ、Ｊ＝８．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｄｔ、Ｊ＝８．６、７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３－６．９６（ｍ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．９、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１７（ｄ、

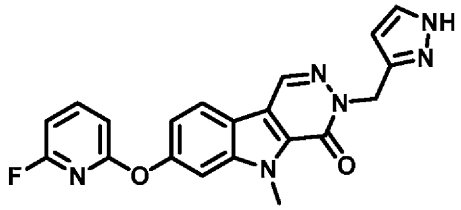
Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．７６（ｓ、２Ｈ）、５．３９－５．２７（ｍ、１Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．９１（ｄ、Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４－３．５３（ｍ、１Ｈ）、２．１９－１．４５（ｍ、６Ｈ）。

【０６５４】

実施例８６：３－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６５５】

【化２２１】



【０６５６】

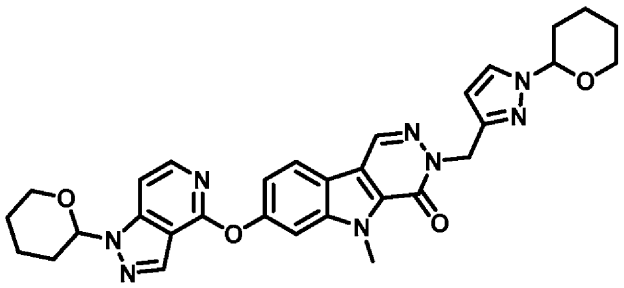
実施例６０の製造で用いた手順と同様にして、実施例８６を中間体ＢＦから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６５（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４－７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．７Ｏ－７．５６（ｍ、２Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．９、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．１４（ｓ、１Ｈ）、５．４０（ｓ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）。

【０６５７】

中間体ＢＧ：５－メチル－３－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－７－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６５８】

【化２２２】



【０６５９】

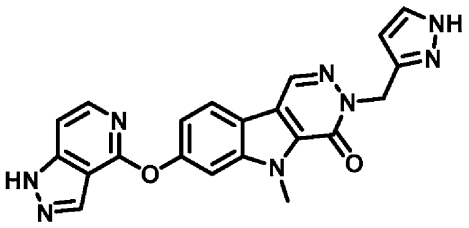
中間体ＡＸの製造で用いた手順と同様にして、中間体ＢＧを中間体ＢＥから製造した。

【０６６０】

実施例８７：３－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－７－（（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６６１】

【化２２３】



【０６６２】

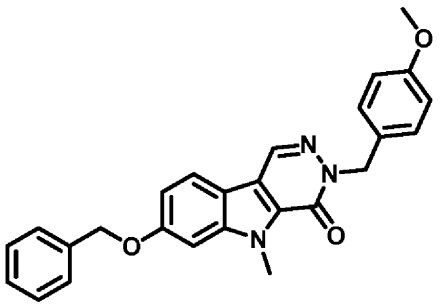
実施例６０の製造で用いた手順と同様にして、実施例８７を中間体ＢＧから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６３（ｓ、１Ｈ）、１２．６５（ｓ、１Ｈ）、８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．８４－７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．７６－７．７０（ｍ、１Ｈ）、７．６４（ｓ、１Ｈ）、７．３３－７．２４（ｍ、３Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝２１．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）。

【０６６３】

中間体ＢＨ：７－（ベンジルオキシ）－３－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６６４】

【化２２４】



【０６６５】

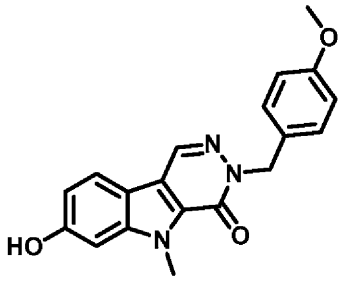
ＤＭＦ（６ｍＬ）中の中間体ＡＵ（２６０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を１－（クロロメチル）－４－メトキシベンゼン（１３４ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及び$K_2CO_3$（２９４ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）で処理することで、中間体ＢＨを製造した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製し、所望の生成物を得た（２７０ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７３（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．４９（ｍ、２Ｈ）、７．４７－７．４０（ｍ、１Ｈ）、７．４０－７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．３３－７．２５（ｍ、２Ｈ）、７．２７－７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．０９（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２－６．８４（ｍ、２Ｈ）、５．３２（ｓ、２Ｈ）、５．２６（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）。

【０６６６】

中間体ＢＩ：７－ヒドロキシ－３－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６６７】

【化２２５】



【０６６８】

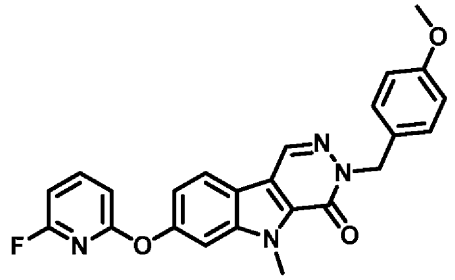
中間体ＡＷを製造するのに用いた手順と同様の手順によって、中間体ＢＩを製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．９７（ｓ、１Ｈ）、８．６８（ｓ、１Ｈ）、７．９７（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２－７．２３（ｍ、２Ｈ）、６．９３－６．８２（ｍ、４Ｈ）、５．３１（ｓ、２Ｈ）、４．１７（ｓ、３Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）。

【０６６９】

実施例８８：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－３－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６７０】

【化２２６】



【０６７１】

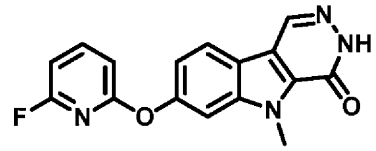
実施例８２の製造で用いたものと同様の手順を用いて、実施例８８を中間体ＢＩから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８３（ｄ、Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．２６（ｄｄ、Ｊ＝８．５、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｑ、Ｊ＝８．５、７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｓ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．２２（ｄ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｄ、Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６－６．８６（ｍ、３Ｈ）、５．３５（ｄ、Ｊ＝３．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．２５（ｄ、Ｊ＝２．９Ｈｚ、３Ｈ）、３．７３（ｄ、Ｊ＝２．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０６７２】

中間体ＢＪ：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６７３】

【化２２７】



【０６７４】

実施例８８（７５．２ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸（３ｍＬ）に溶

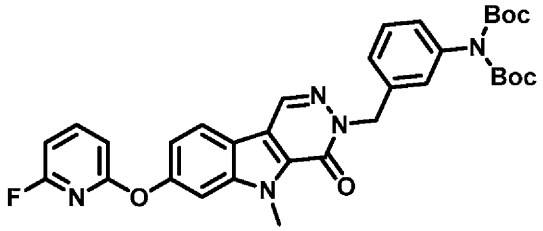
かし、得られた反応混合物を加熱して６０℃として５時間経過させることで、中間体ＢＪを製造した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭに溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（４３ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．８２（ｓ、１Ｈ）、８．７７（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｄｔ、Ｊ＝８．６、７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄｄｄ、Ｊ＝８．１、１．８、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄｄ、Ｊ＝８．０、２．５、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｓ、３Ｈ）。

【０６７５】

中間体ＢＫ：ビス－ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）メチル）フェニル）カーバメート

【０６７６】

【化２２８】




【０６７７】

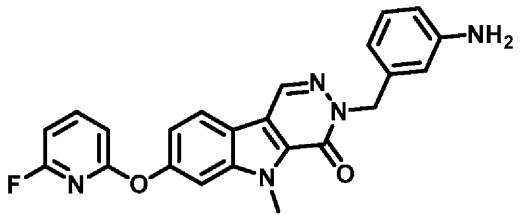
中間体ＡＶを製造するのに用いたものと同様の手順によって、中間体ＢＫを製造した。

【０６７８】

実施例８９：３－（３－アミノベンジル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６７９】

【化２２９】




【０６８０】

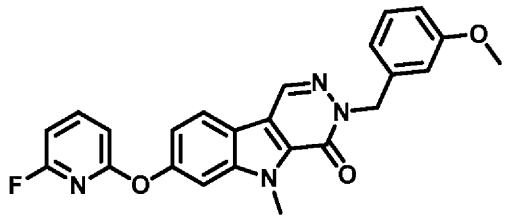
実施例８２の製造で用いたものと同様の手順を用いて、実施例８９を中間体ＢＫから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ８．５０（ｓ、１Ｈ）、８．０４－７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．８６－７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．３４－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２１－７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．１６－７．０９（ｍ、１Ｈ）、６．８９－６．８１（ｍ、２Ｈ）、６．８１－６．７７（ｍ、１Ｈ）、６．７１－６．６５（ｍ、１Ｈ）、６．６４－６．５９（ｍ、１Ｈ）、５．４３（ｓ、２Ｈ）、４．３３（ｓ、３Ｈ）。

【０６８１】

実施例９０：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－３－（３－メトキシベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０６８２】

【化２３０】



【０６８３】

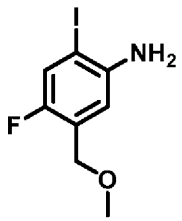
中間体ＢＨの製造で用いたものと同様の手順を用いて、実施例９０を中間体ＢＪから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８４（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２４（ｍ、１Ｈ）、８．０６（ｄｔ、Ｊ＝８．６、７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８－７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．００（ｄｄ、Ｊ＝８．０、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４－６．７６（ｍ、４Ｈ）、５．３９（ｓ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．７３（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０６８４】

中間体ＢＬ：４－フルオロ－２－ヨード－５－（メトキシメチル）アニリン

【０６８５】

【化２３１】



【０６８６】

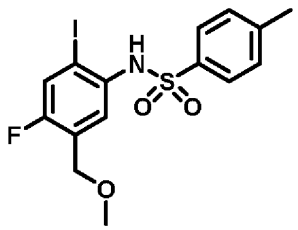
酢酸中の４－フルオロ－３－（メトキシメチル）アニリン（１．８４ｇ、１１．８９ｍｍｏｌ）を１－ヨードピロリジン－２，５－ジオン（３．０８ｇ、１３．７８ｍｍｏｌ）で処理することで中間体ＢＬを製造し、反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、ＦＣＣ（０％から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．３９（ｄ、Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３－６．７５（ｍ、１Ｈ）、５．０８（ｓ、２Ｈ）、４．３６－４．２６（ｍ、２Ｈ）、３．２９（ｓ、３Ｈ）。

【０６８７】

中間体ＢＭ：Ｎ－（４－フルオロ－２－ヨード－５－（メトキシメチル）フェニル）－４－メチルベンゼンスルホンアミド

【０６８８】

【化２３２】



【０６８９】

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の中間体ＢＬ（２．３０ｇ、８．１８ｍｍｏｌ）をピリジン（１．００ｍＬ、１２．２７ｍｍｏｌ）及び４－メチルベンゼンスルホニルクロライド（１．

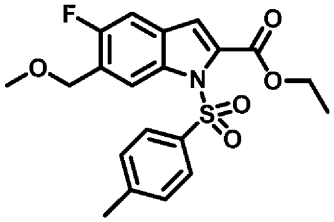
５６ｇ、８．１８ｍｍｏｌ）で処理することで中間体ＢＭを製造し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６９（ｓ、１Ｈ）、７．７３－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．６２－７．５３（ｍ、２Ｈ）、７．４３－７．３４（ｍ、２Ｈ）、７．０２－６．９６（ｍ、１Ｈ）、４．３６－４．２７（ｍ、２Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、２．３８（ｓ、３Ｈ）。

【０６９０】

中間体ＢＮ：エチル５－フルオロ－６－（メトキシメチル）－１－トシル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０６９１】

【化２３３】



【０６９２】

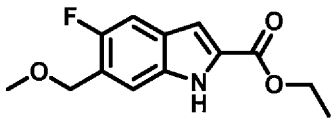
脱気ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の中間体ＢＭ（３．１１ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）をＰｄ（Ｐ（Ｐｈ$_{3}$）$_{4}$）（４１３ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、エチルプロピオレート（２．１０ｇ、２１．４４ｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４．６２ｇ、３５．７３ｍｍｏｌ）及びＺｎＢｒ$_{2}$（４．８３ｇ、２１．４４ｍｍｏｌ）で処理することで、中間体ＢＮを製造した。反応混合物を加熱して８０℃として終夜経過させ、冷却して室温とし、セライトで濾過した。濾液を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（１．７６ｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．０７－８．０２（ｍ、１Ｈ）、７．８５－７．８１（ｍ、２Ｈ）、７．５１（ｄ、Ｊ＝９．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６－７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｄ、Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．３６（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．３５（ｓ、３Ｈ）、２．３６（ｓ、３Ｈ）、１．３２（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０６９３】

中間体ＢＯ：エチル５－フルオロ－６－（メトキシメチル）－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０６９４】

【化２３４】



【０６９５】

エタノール（２５ｍＬ）及びＴＨＦ（２５ｍＬ）中の中間体ＢＮ（２．３０ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）を水酸化カリウム（７９６ｍｇ、１４．１９ｍｍｏｌ）で処理することで、中間体ＢＯを製造した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物を得た（４．６２ｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．００（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｄｄ、Ｊ＝６．２、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｄ、Ｊ＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄｄ、Ｊ＝２．２、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．５８－４．５１（ｍ、２Ｈ）、４．３５（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ

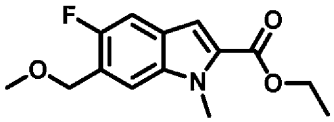
）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、１．３５（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０６９６】

中間体ＢＰ：エチル５－フルオロ－６－（メトキシメチル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０６９７】

【化２３５】



【０６９８】

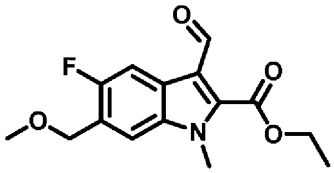
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体ＢＯ（５０．４ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を$K_2CO_3$（６９．３ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＭｅＩ（３１．３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）で処理することで、中間体ＢＰを製造した。得られた反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ７．６４（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ、Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｓ、２Ｈ）、４．３３（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．０４（ｓ、３Ｈ）、３．３６（ｓ、３Ｈ）、１．３４（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０６９９】

中間体ＢＱ：エチル５－フルオロ－３－ホルミル－６－（メトキシメチル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキシレート

【０７００】

【化２３６】



【０７０１】

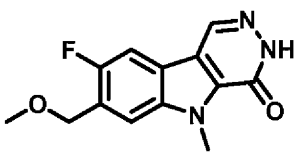
中間体Ａを製造するのに用いてものと同様の手順によって、中間体ＢＱを中間体ＢＰから製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ１０．４２（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０（ｔ、Ｊ＝０．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．４８（ｑｄ、Ｊ＝７．１、１．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．０７（ｓ、３Ｈ）、３．３８（ｓ、３Ｈ）、１．４１（ｔｄ、Ｊ＝７．１、１．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【０７０２】

中間体ＢＲ：８－フルオロ－７－（メトキシメチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７０３】

【化２３７】



【０７０４】

中間体Ｃを製造するのに用いたものと同様の手順により、中間体ＢＲを中間体ＢＱから

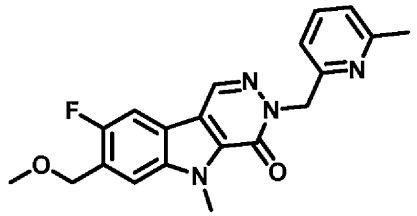
製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．８０（ｓ、１Ｈ）、８．７２（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．６５（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．４０（ｓ、３Ｈ）。

【０７０５】

実施例９１：８－フルオロ－７－（メトキシメチル）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７０６】

【化２３８】



【０７０７】

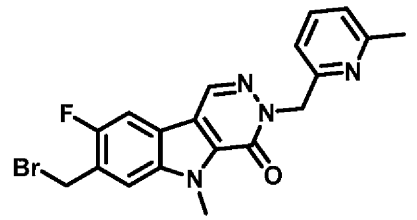
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体ＢＲ（２５．２ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）を２－（ブロモメチル）－６－メチル－ピリジン（１９．７ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（７８．６ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）で処理することで、実施例９１を製造した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（２３ｍｇ）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．６６（ｄ、Ｊ＝１．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．３０（ｓ、３Ｈ）、３．３９（ｄ、Ｊ＝１３．３Ｈｚ、３Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０７０８】

中間体ＢＳ：７－（ブロモメチル）－８－フルオロ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７０９】

【化２３９】



【０７１０】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の実施例９１（１５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）をＢＢｒ$_3$（４６１ｍｇ、１．８４３ｍｍｏｌ）で処理することで中間体ＢＳを製造し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（１２０ｍｇ）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．８２（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７

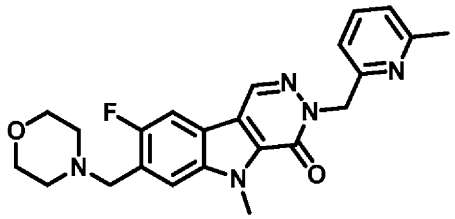
．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．９２（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）。

【０７１１】

実施例９２：８－フルオロ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（モルホリノメチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７１２】

【化２４０】



【０７１３】

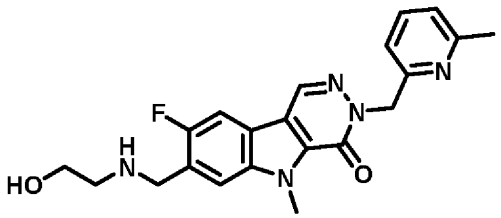
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の中間体ＢＳ（３８．１ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）をトリエチルアミン（２７．４ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）及びモルホリン（１１．８ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）で処理することで実施例９２を製造し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物を得た（２３ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．７５－３．６９（ｍ、２Ｈ）、３．６５－３．５７（ｍ、６Ｈ）、２．４７（ｔ、Ｊ＝４．６Ｈｚ、４Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）。

【０７１４】

実施例９３：８－フルオロ－７－（（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７１５】

【化２４１】



【０７１６】

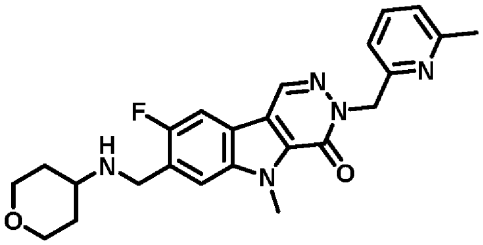
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例９３を中間体ＢＳから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝１０．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．５２（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．９５（ｓ、２Ｈ）、３．５２（ｑ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．６７（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．５３－２．５１（ｍ、１Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０７１７】

実施例９４：８－フルオロ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７１８】

【化２４２】



【０７１９】

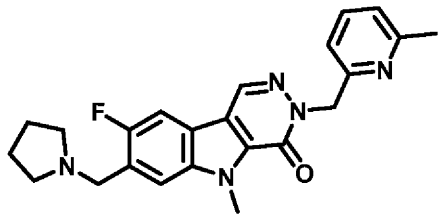
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例９４を中間体ＢＳから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、メタノール－ｄ４）δ７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝１０．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．８１（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．３６（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．１１（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｓ、２Ｈ）、３．５２（ｓ、３Ｈ）、３．３６－３．２８（ｍ、２Ｈ）、３．１７（ｄｄ、Ｊ＝１１．４、４．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．６７－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．５１（ｓ、１Ｈ）、２．１６－２．０４（ｍ、１Ｈ）、１．７２（ｓ、３Ｈ）、１．２３－１．１３（ｍ、２Ｈ）、０．８４－０．６７（ｍ、２Ｈ）。

【０７２０】

実施例９５：８－フルオロ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（ピロリジン－１－イルメチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７２１】

【化２４３】



【０７２２】

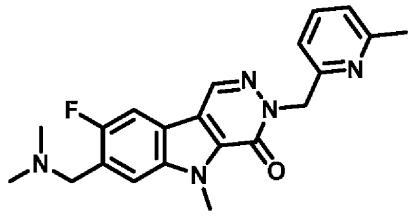
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例９５を中間体ＢＳから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．８２（ｓ、２Ｈ）、２．５４（ｓ、４Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、１．７３（ｓ、４Ｈ）。

【０７２３】

実施例９６：７－（（ジメチルアミノ）メチル）－８－フルオロ－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７２４】

【化２４４】



【０７２５】

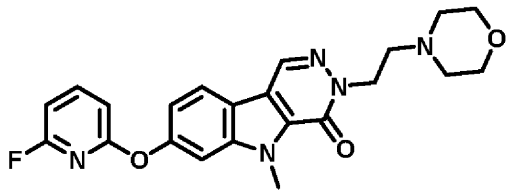
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例９６を中間体ＢＳから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．６８－３．６０（ｍ、２Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．２３（ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ、６Ｈ）。

【０７２６】

実施例９７：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（２－モルホリノエチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７２７】

【化２４５】



【０７２８】

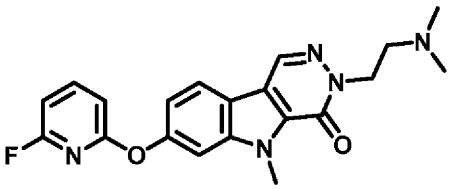
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の中間体ＢＪ（１０．１ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を炭酸カリウム（１１．２ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）及び４－（２－クロロエチル）モルホリン（４．９ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）で処理することで実施例９７を製造し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から３０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、所望の生成物を得た（９．３ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２４（ｍ、１Ｈ）、８．１２－８．０２（ｍ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．８、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．５８－３．５１（ｍ、４Ｈ）、２．７９－２．６７（ｍ、２Ｈ）、２．４７（ｔ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、４Ｈ）。

【０７２９】

実施例９８：３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７３０】

【化２４６】



【０７３１】

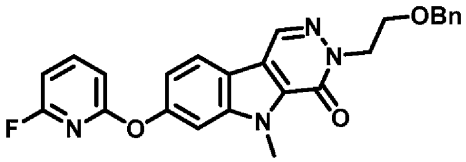
実施例９７を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例９８を中間体ＢＪから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．１２－７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．６７－７．６１（ｍ、１Ｈ）、７．２１（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．８、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８－４．２９（ｍ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、２．７４－２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．２２（ｓ、６Ｈ）。

【０７３２】

中間体ＢＴ：３－（２－（ベンジルオキシ）エチル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７３３】

【化２４７】



【０７３４】

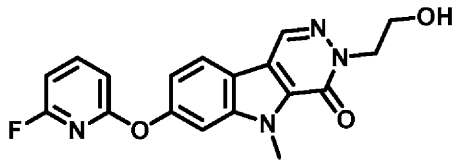
実施例９７を製造するのに用いたものと同様の手順により、中間体ＢＴを中間体ＢＪから製造した。

【０７３５】

実施例９９：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－３－（２－ヒドロキシエチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７３６】

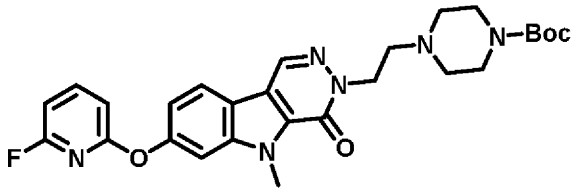
【化２４８】



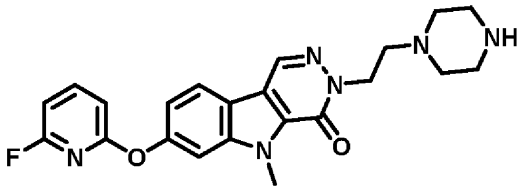
【０７３７】

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の中間体ＢＳ（２０．２ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を１０％Ｐｄ／Ｃ（５．０ｍｇ）で処理することで実施例９９を製造し、反応混合物を水素雰囲気下に置き、反応混合物を終夜撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濃縮して、所望の生成物を得た（１２ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄｄ、Ｊ＝８．７、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０－８．０２（ｍ、１Ｈ）、７．６８－７．６３（ｍ、１Ｈ）、７．２１（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｄｄ、Ｊ＝７．８、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．９、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．８６－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．３３－４．２７（ｍ、２Ｈ）、４．２６（ｓ、３Ｈ）、３．８３－３．７３（ｍ、２Ｈ）。

【０７３８】
中間体ＢＵ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－３－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート
【０７３９】
【化２４９】

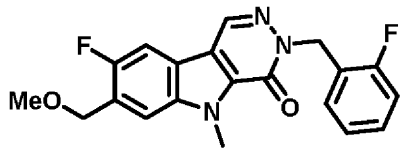



【０７４０】
実施例９７を製造するのに用いたものと同様の手順により、中間体ＢＵを中間体ＢＪから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄｄ、Ｊ＝８．６、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．６４（ｄｄ、Ｊ＝２．１、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄｄ、Ｊ＝８．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄｄ、Ｊ＝８．０、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄｄ、Ｊ＝７．９、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２－４．３０（ｍ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、３．３２－３．２３（ｍ、４Ｈ）、２．８２－２．７２（ｍ、２Ｈ）、２．４８－２．３９（ｍ、５Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）。
【０７４１】
実施例１００：７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）オキシ）－５－メチル－３－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０７４２】
【化２５０】




【０７４３】
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体ＢＵ（２３．１ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を４Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（１３８ｍｇ、１．１１ｍｏｌ）で処理することで実施例１００を製造し、反応混合物を室温で５時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、メタノール（５ｍＬ）に溶かし、塩基性カラムに通して、所望の化合物を得た（１５．１ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｄ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１－８．０１（ｍ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝８．７、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．９、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．４Ｏ－４．２９（ｍ、２Ｈ）、４．２５（ｓ、３Ｈ）、２．７６－２．６３（ｍ、４Ｈ）、２．５６（ｐ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．４７－２．３９（ｍ、４Ｈ）、２．３３（ｐ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、１Ｈ）。
【０７４４】
実施例１０１：８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－７－（メトキシメチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０７４５】

【化２５１】



【０７４６】

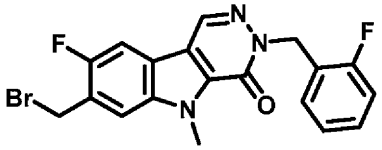
実施例９１を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例１０１を中間体ＢＲから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｔｄｄ、Ｊ＝７．４、５．４、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９－７．０９（ｍ、３Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．６８－４．６０（ｍ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．４０（ｓ、３Ｈ）。

【０７４７】

中間体ＢＵ：７－（ブロモメチル）－８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７４８】

【化２５２】



【０７４９】

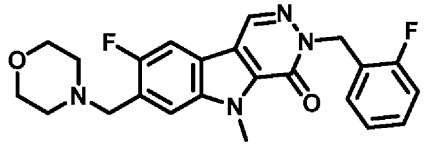
実施例ＢＳを製造するのに用いたものと同様の手順により、中間体ＢＵを実施例１０１から製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８０（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｄ、Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．３Ｏ－７．０７（ｍ、３Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．９１（ｄ、Ｊ＝１．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）。

【０７５０】

実施例１０２：８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（モルホリノメチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７５１】

【化２５３】



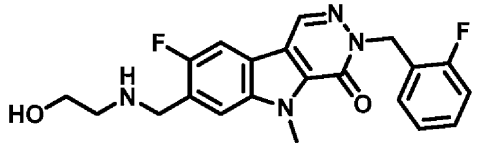
【０７５２】

実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例１０２を中間体ＢＵから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１－７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．３Ｏ－７．１０（ｍ、３Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．７１（ｓ、２Ｈ）、３．６４－３．５５（ｍ、４Ｈ）、２．４９－２．４２（ｍ、４Ｈ）。

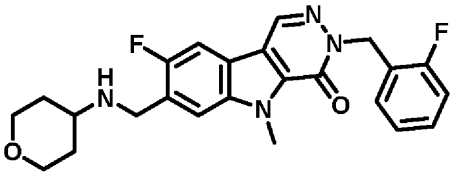
【０７５３】

実施例１０３：８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－７－（（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４

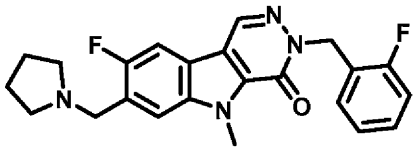
，５－ｂ］インドール－４－オン
【０７５４】
【化２５４】



【０７５５】
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例１０３を中間体ＢＵから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２－７．３２（ｍ、１Ｈ）、７．２８－７．１７（ｍ、２Ｈ）、７．１４（ｔｄ、Ｊ＝７．４、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．６３（ｓ、１Ｈ）、４．４８－２．０４（ｂｓ、１Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、４．０１（ｓ、２Ｈ）、３．５４（ｑ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．７７－２．７０（ｍ、２Ｈ）。
【０７５６】
実施例１０４：８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０７５７】
【化２５５】



【０７５８】
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例１０４を中間体ＢＵから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７８（ｓ、１Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０－７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．２７－７．１０（ｍ、３Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．２８（ｓ、３Ｈ）、３．９６（ｓ、２Ｈ）、３．９１－３．７９（ｍ、２Ｈ）、３．３０－３．２３（ｍ、２Ｈ）、２．７４－２．６３（ｍ、１Ｈ）、２．１８（ｓ、１Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１３．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．３２（ｔｔ、Ｊ＝２０．４、１０．３Ｈｚ、２Ｈ）。
【０７５９】
実施例１０５：８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（ピロリジン－１－イルメチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン
【０７６０】
【化２５６】



【０７６１】
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例１０５を中間体ＢＵ

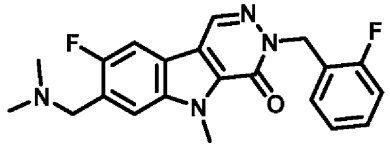
から製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．０４（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０－７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．２８－７．０８（ｍ、３Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．８７－３．７７（ｍ、２Ｈ）、２．５９－２．５２（ｍ、４Ｈ）、１．８０－１．６６（ｍ、４Ｈ）。

【０７６２】

実施例１０６：７－（（ジメチルアミノ）メチル）－８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７６３】

【化２５７】



【０７６４】

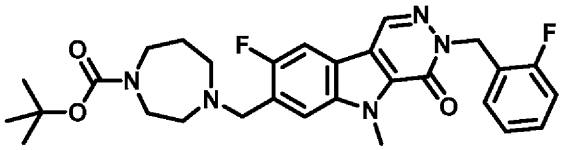
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例１０６を中間体ＢＵから製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．０９（ｍ、３Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．６３（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．２３（ｓ、６Ｈ）。

【０７６５】

中間体ＢＶ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－７－イル）メチル）－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート

【０７６６】

【化２５８】



【０７６７】

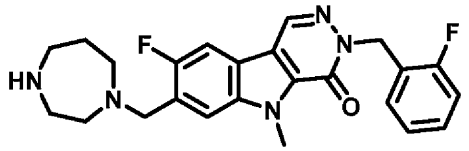
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、中間体ＢＶを中間体ＢＵから製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０－７．２６（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．０６（ｍ、３Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．８５（ｓ、２Ｈ）、３．４６－３．３５（ｍ、４Ｈ）、２．７６－２．５９（ｍ、４Ｈ）、１．７６（ｓ、２Ｈ）、１．４０（ｄ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、９Ｈ）。

【０７６８】

実施例１０７：７－（（１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）－８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７６９】

【化２５９】



【０７７０】

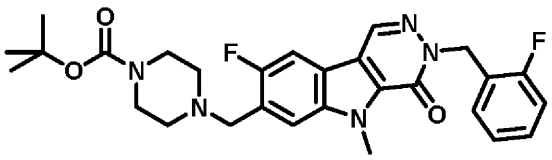
中間体ＢＶ（４３．８ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸（３ｍＬ）に溶かすことにより、実施例１０７を製造した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、濃縮して、所望の生成物を得た（３５ｍｇ）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．９７（ｓ、２Ｈ）、８．８５（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２０（ｍ、１Ｈ）、８．０７－８．０１（ｍ、１Ｈ）、７．４０－７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２９－７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．１８－７．１０（ｍ、１Ｈ）、５．４８（ｓ、２Ｈ）、４．５５（ｓ、２Ｈ）、４．３１（ｓ、３Ｈ）、３．７２－３．０７（ｍ、９Ｈ）、２．２４－２．０４（ｍ、２Ｈ）。

【０７７１】

中間体ＢＷ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

【０７７２】

【化２６０】



【０７７３】

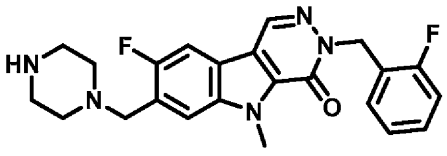
実施例９２を製造するのに用いたものと同様の手順により、中間体ＢＷを中間体ＢＵから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７９（ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０－７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．２８－７．１０（ｍ、３Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｓ、３Ｈ）、３．７３（ｓ、２Ｈ）、３．４１－３．３２（ｍ、４Ｈ）、２．４６－２．３９（ｍ、４Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）。

【０７７４】

実施例１０８：８－フルオロ－３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（ピペラジン－１－イルメチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７７５】

【化２６１】



【０７７６】

実施例１０７を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例１０８を中間体ＢＷから製造した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．８１（ｓ、１Ｈ）、８．６６（ｓ、２Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝１０．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１－７．３０（ｍ、１Ｈ）、７．２６－７．０８（ｍ、３Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．３０（ｓ、３Ｈ）、４．００（ｓ、２Ｈ）、３．２

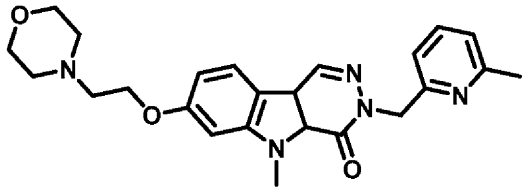
４－３．１５（ｍ、４Ｈ）、２．９５－２．７９（ｍ、４Ｈ）。

【０７７７】

実施例１０９：５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７－（２－モルホリノエトキシ）－３，４ａ，５，９ｂ－テトラヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７７８】

【化２６２】



【０７７９】

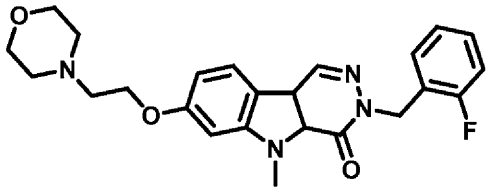
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の実施例２９（３０．３ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）を$Cs_2CO_3$（９２．５ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）及び４－（２－クロロエチル）－モルホリン塩酸塩（１７．６ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）で処理することで実施例１０９を製造し、得られた反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、脱水し、濃縮し、ＦＣＣ（０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、所望の生成物を得た（３２ｍｇ）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４－７．５３（ｍ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．４５（ｓ、２Ｈ）、４．２９－４．２２（ｍ、５Ｈ）、３．６６－３．５６（ｍ、４Ｈ）、２．８１－２．７３（ｍ、２Ｈ）、２．５１（ｑ、Ｊ＝１．９Ｈｚ、４Ｈ）、２．４５（ｓ、３Ｈ）。

【０７８０】

実施例１１０：３－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－７－（２－モルホリノエトキシ）－３，４ａ，５，９ｂ－テトラヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン

【０７８１】

【化２６３】



【０７８２】

実施例１０９を製造するのに用いたものと同様の手順により、実施例１１０を実施例４６から製造した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$d_6$）δ８．７５（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８－７．３１（ｍ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７－７．０９（ｍ、３Ｈ）、７．０３（ｄｄ、Ｊ＝８．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．４６（ｓ、２Ｈ）、４．２９－４．１９（ｍ、５Ｈ）、３．６５－３．５７（ｍ、４Ｈ）、２．８１－２．７４（ｍ、２Ｈ）、２．５６－２．５０（ｍ、４Ｈ）。

【０７８３】

実施例２

薬理試験例

ピルビン酸キナーゼ活性酵素アッセイ。組換え酵素。乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）

を使用し、３４０ｎｍでの吸光度を介してＮＡＤＨの枯渇を測定する、連続酵素結合アッセイを用いて、ピルビン酸キナーゼ活性を測定した。５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）、１００ｍＭ　ＫＣｌ及び５ｍＭ　$MgCl_2$のアッセイ緩衝液中の最終濃度の２０ｎＭヒト組換えＰＫＭ２（Ｓｉｇｍａ、ＳＡＥ００２１）、異なる濃度のＭＬ－２６５、０．５ｍＭ　ＰＥＰ、１ｍＭ　ＡＤＰ、０．２ｍＭ　ＮＡＤＨ、及び８Ｕの乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）を含む２００μＬ／ウェルアッセイ容量を用いる９６ウェル形式でアッセイを行った。３４０ｎｍでの吸光度の低下を、ＳＰＥＣＴＲＯｓｔａｒ　Ｏｍｅｇａプレート読取装置（ＢＭＧ　ＬＡＢＴＥＣＨ　Ｉｎｃ．，　Ｃａｒｙ，　ＮＣ，　ＵＳＡ）を用いてモニタリングした。ＭＡＲＳソフトウェアにより、初期速度を計算した。データは、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）処理ＰＫＭ２活性に対して正規化した。

【０７８４】

細胞培養。６６１Ｗ細胞系実験のため、ＤＭＳＯ又はＭＬ－２６５による処理開始前に培地を交換した。細胞を、ＤＭＳＯ又は異なる濃度のＭＬ－２６５と共に２時間インキュベートした。細胞を、プロテアーゼ阻害剤（Ｃｏｍｐｌｅｔｅ－Ｍｉｎｉ，　Ｒｏｃｈｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，　Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，　ＩＮ）を含むＲＩＰＡ溶解及び抽出緩衝液（カタログ番号：８９９００、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，　Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，　ＮＹ）中で溶解及び均質化し、細胞残屑を１０，０００ｒｐｍで１０分間遠心することによって除去した。上清１０μＬを用いてピルビン酸キナーゼ活性の評価を行い、活性は前述のように総タンパク含有量に対して正規化した。

【０７８５】

結果を下記の表１に示す。

【０７８６】

【表１】
表１

| 実施例 | ＥＣ５０　（nM） | 最大活性化（%） | 細胞ＥＣ５０　（nM） | 最大活性化（%） |
|---|---|---|---|---|
| １ | １１７ | ２１２ | １５ | ４３１ |
| ２ | １０６ | ９０ | | |
| ３ | ４２８ | １９３ | ２８ | ３１０ |
| ４ | ５２７ | ２６７ | ２２ | ３０９ |
| ５ | １９２ | ２２６ | １３ | ２９５ |
| ６ | | | | |
| ７ | ６３ | ２２２ | １８ | ３５５ |
| ８ | １１７ | ２７１ | ２５ | ３２４ |
| ９ | | | | |
| １０ | | | | |
| １１ | １１０ | １７０ | | |
| １２ | １３１ | １２３ | | |
| １３ | | | | |
| １４ | ＮＡ | ＮＡ | | |
| １５ | ４０ | ２５４ | １２４ | ２９６ |
| １６ | ４０ | ２３１ | ５８ | ２７９ |
| １７ | ７４ | １５７ | １７ | ２８１ |
| １８ | ４１ | ２６４ | ２３ | ２９２ |
| ２０ | １５ | １９９ | ６７ | ２２９ |
| ２１ | ２５ | ２９９ | ７５ | ２７３ |
| ２３ | ２２ | １９６ | ３３ | ２８８ |
| ２７ | ２６ | ３０７ | | |
| ５２ | ９７ | ２２５ | ６６ | ３０５ |
| ５３ | １５ | １９９ | ３７ | ２２９ |
| ５４ | ５３ | ２９９ | ７５ | ２７３ |
| ５７ | ６２ | ２３４ | ８１ | ３７０ |
| ６０ | ６７ | ２４３ | ５４ | ３３４ |
| ６１ | ７６ | ２９３ | １２０ | ２２３ |
| ６２ | ８２ | ２２１ | １３４ | ３７６ |
| ６３ | ３１ | ２１９ | ７８ | ３０２ |
| ６４ | ６９ | １６５ | ７３ | ２７２ |
| ６５ | ４３ | １９１ | １１５ | ２６２ |
| ６６ | ３６ | １５４ | １２１ | ３２３ |
| ６７ | ４９ | ２７７ | １４７ | ２９０ |
| ７０ | ８２ | １９１ | １６２ | ２１０ |
| ７１ | ２８ | １６５ | ６９ | ２７８ |
| ７２ | ５５ | ２０６ | ７２ | ２２２ |
| ７３ | ２２ | ２３２ | １０４ | １８９ |
| ７４ | ６２ | ２３４ | ８１ | ３７０ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ７８ | ３５ | １９５ | ４７ | ２４７ |
| ８０ | ４５ | ２８６ | ２３５ | ３２５ |
| ８１ | ４９ | ３３６ | ２５９ | ２５９ |
| ８５ | ６３ | ３３０ | ７６ | ３１５ |
| ８６ | ６３ | １９５ | １７２ | ３５２ |
| ８７ | ５０ | ２７０ | ９５ | ３１７ |
| ９０ | ７２ | ２１８ | ６０ | ２０２ |

【０７８７】

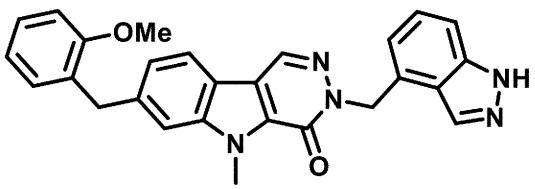
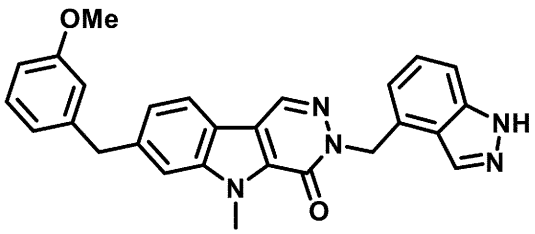
実施例３

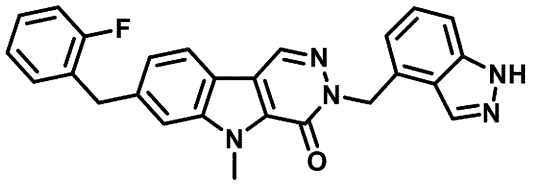
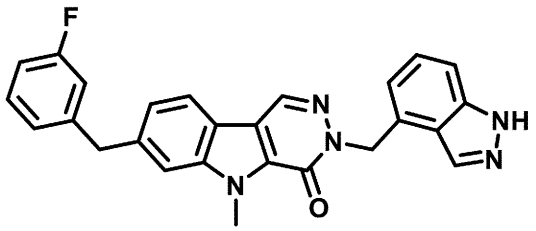
表２に追加の化合物を示す。化合物は、本明細書に記載の方法又は他の好適な合成図式を使用して合成される。

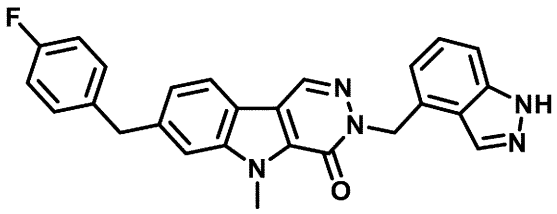
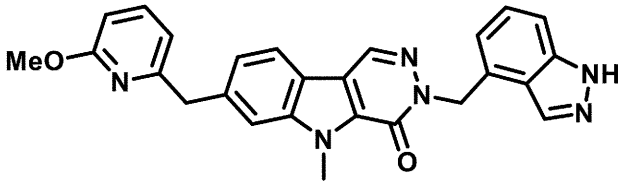
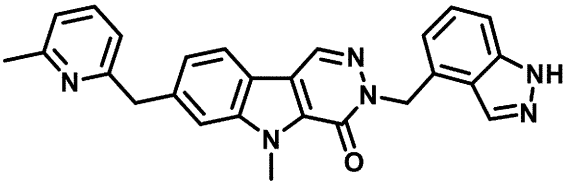
【０７８８】

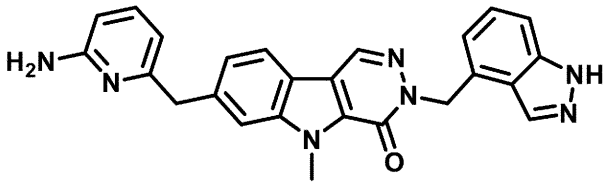
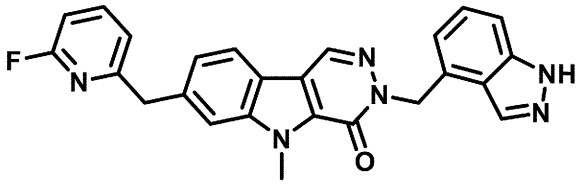
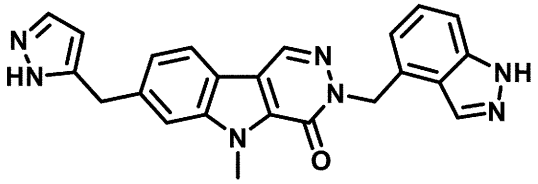
【表２】

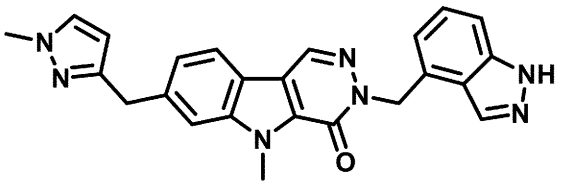
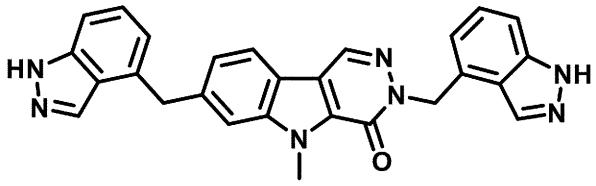
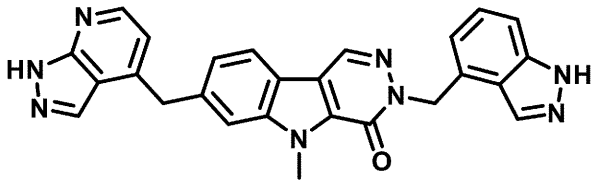
表２

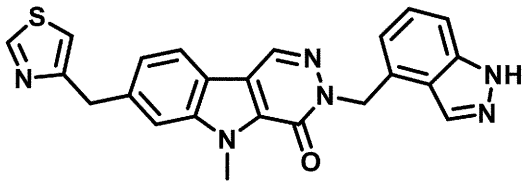
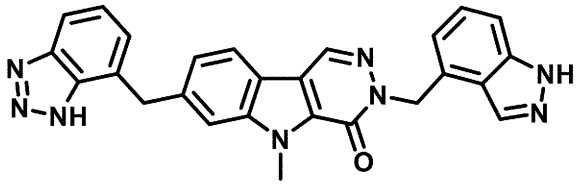
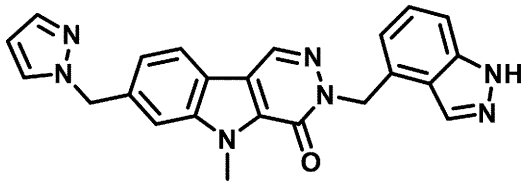
| 化合物番号 | 構造 | 名称 |
|---|---|---|
| １ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（２－メトキシベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ２ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（３－メトキシベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

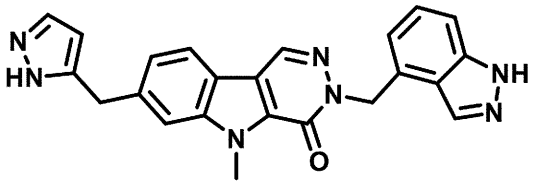
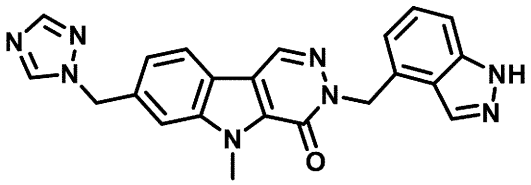
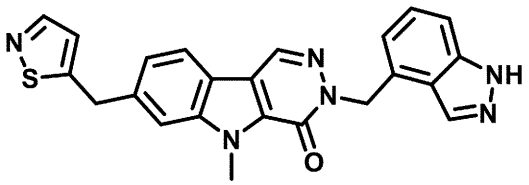
| | | |
|---|---|---|
| 3 |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| 4 |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| 5 |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（３－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

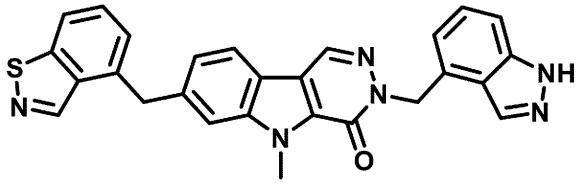
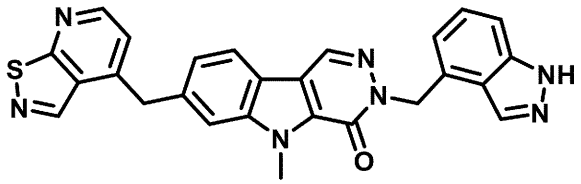
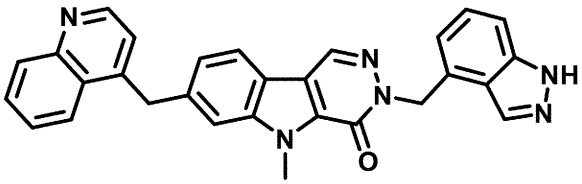
| | | |
|---|---|---|
| 6 |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（４－フルオロベンジル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| 7 |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| 8 |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

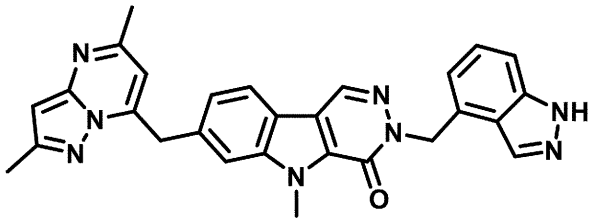
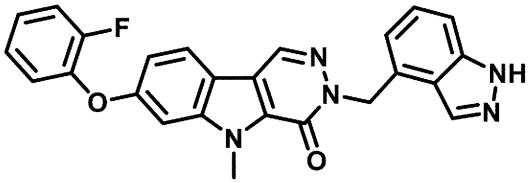
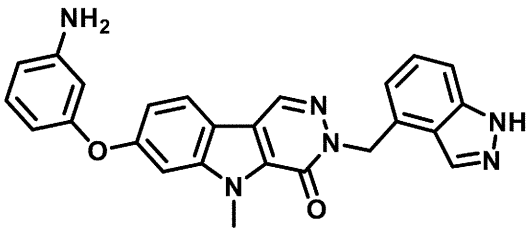
| | | |
|---|---|---|
| ９ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| １０ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| １１ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

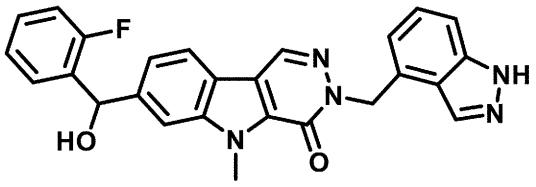
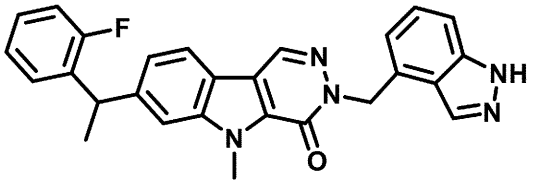
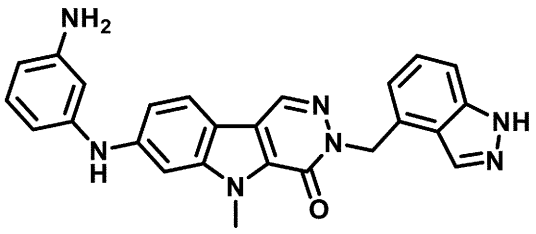
| | | |
|---|---|---|
| １２ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| １３ |  | ３，７－ビス（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| １４ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

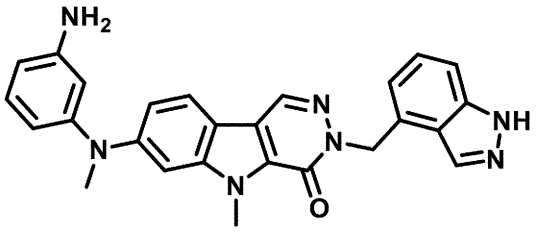
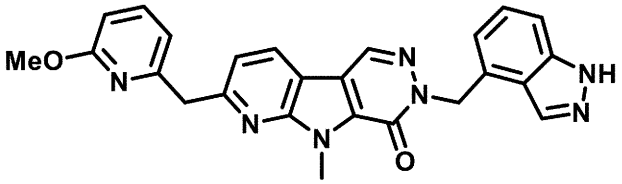
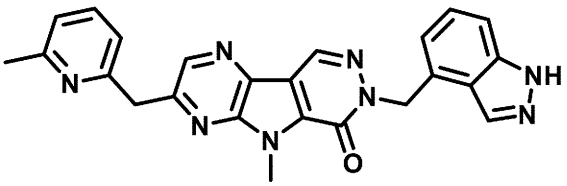
| | | |
|---|---|---|
| １５ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－（チアゾール－４－イルメチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| １６ |  | ７－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－７－イル）メチル）－３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| １７ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

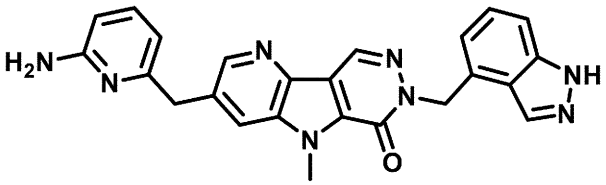
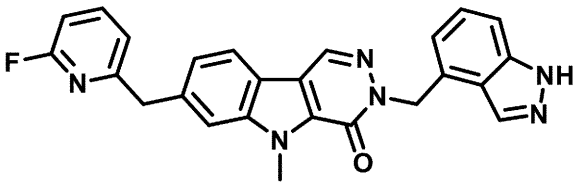
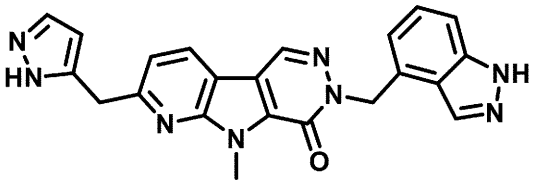
| | | |
|---|---|---|
| １８ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| １９ |  | ７－（（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル）－３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ２０ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（イソチアゾール－５－イルメチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

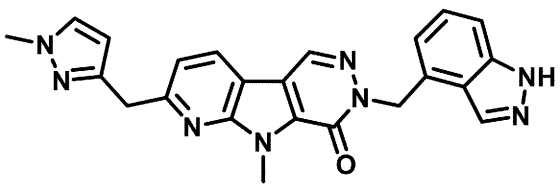
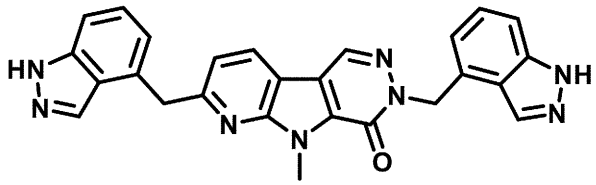
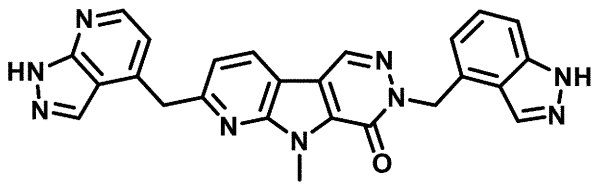
| | | |
|---|---|---|
| ２１ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－４－イルメチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ２２ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（イソチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－４－イルメチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ２３ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－(キノリン－４－イルメチル)－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

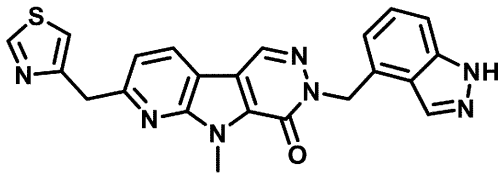
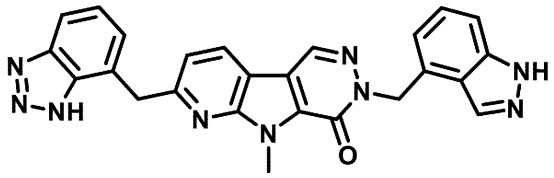
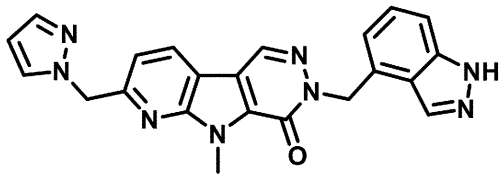
| | | |
|---|---|---|
| ２４ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（２，５－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ２５ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（２－フルオロフェノキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ２６ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（３－アミノフェノキシ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

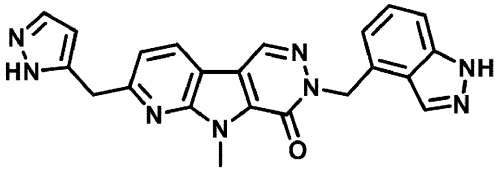
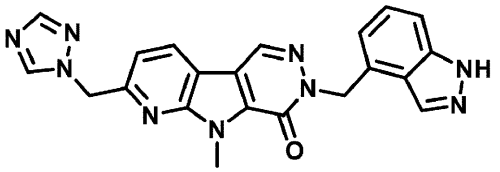
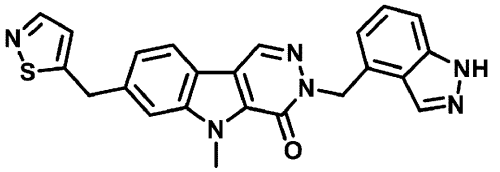
| | | |
|---|---|---|
| ２７ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（２－フルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ２８ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（１－（２－フルオロフェニル）エチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ２９ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（３－アミノフェニル）アミノ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

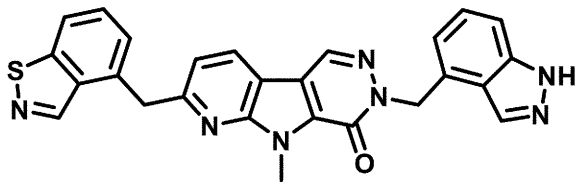
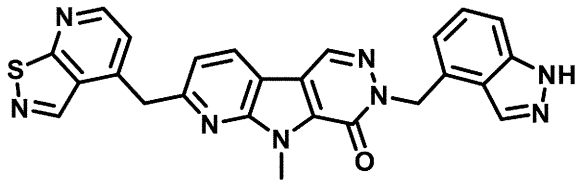
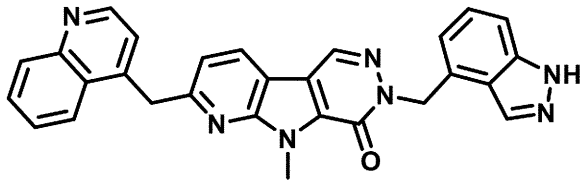
| | | |
|---|---|---|
| ３０ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（３－アミノフェニル）（メチル）アミノ）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ３１ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ３２ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－３－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピラジノ［２′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－６－オン |

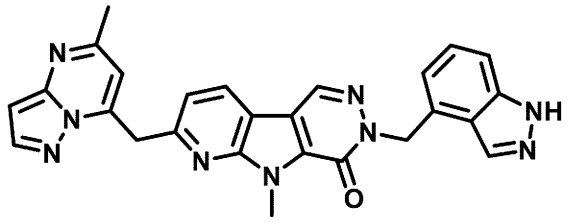
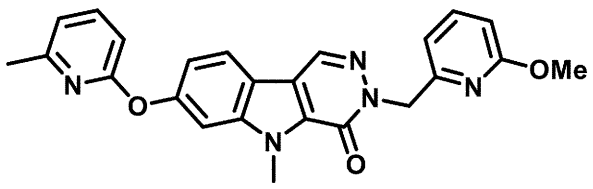
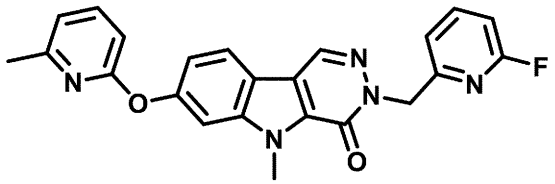
| | | |
|---|---|---|
| ３３ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－３－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－６Ｈ－ピリド［２′，３′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－６－オン |
| ３４ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ３５ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |

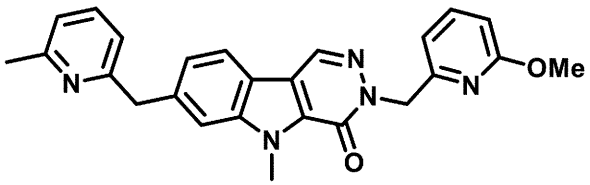
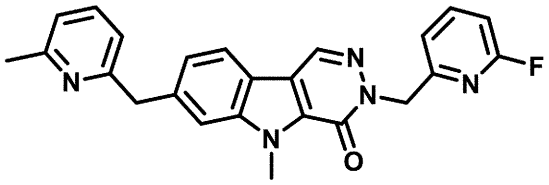
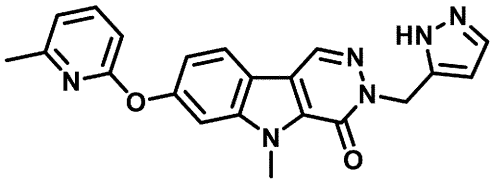
| | | |
|---|---|---|
| ３６ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ３７ |  | ２，７－ビス（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ３８ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）メチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |

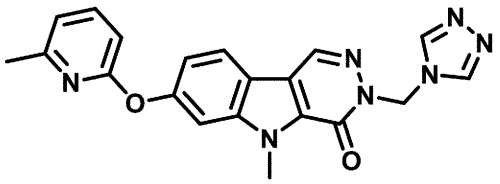
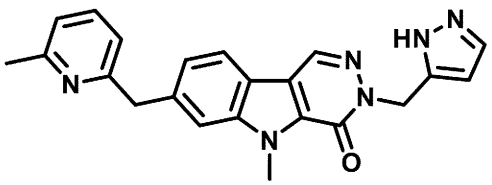
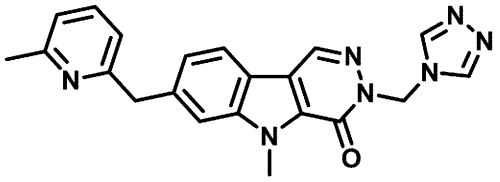
| | | |
|---|---|---|
| ３９ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－２－（チアゾール－４－イルメチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ４０ |  | ２－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－７－イル）メチル）－７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ４１ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |

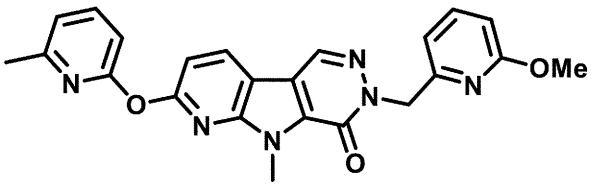
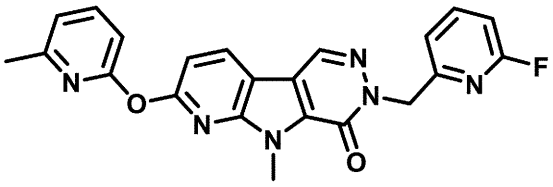
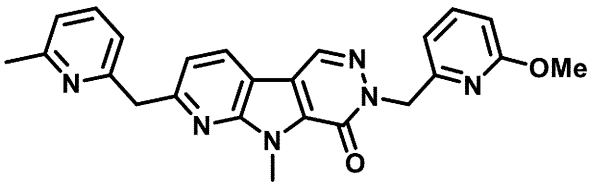
| | | |
|---|---|---|
| ４２ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ４３ |  | ２－（（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル）－７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ４４ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（イソチアゾール－５－イルメチル）－５－メチル－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

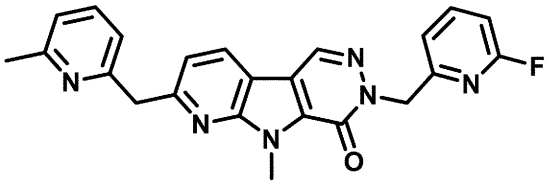
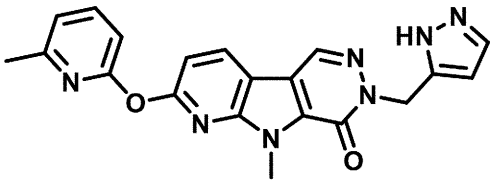
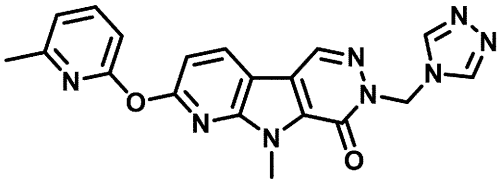
| | | |
|---|---|---|
| ４５ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－４－イルメチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ４６ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（イソチアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－４－イルメチル）－９－メチル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ４７ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－２－（キノリン－４－イルメチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |

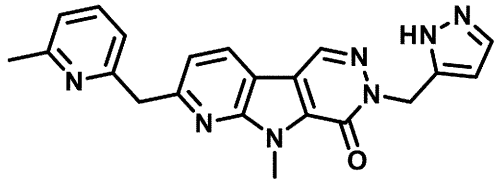
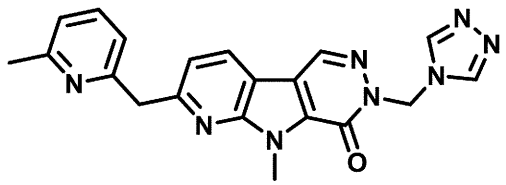
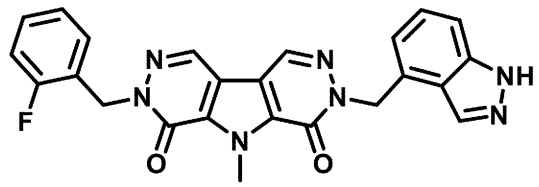
| | | |
|---|---|---|
| ４８ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－２－（（５－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ４９ |  | ３－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ５０ |  | ３－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

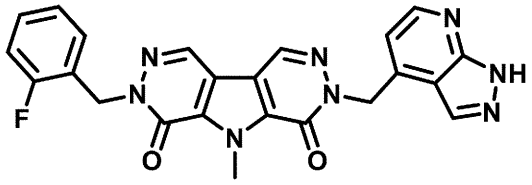
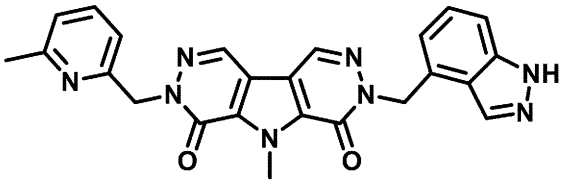
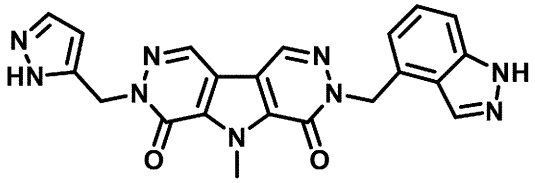
| | | |
|---|---|---|
| ５１ |  | ３－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ５２ |  | ３－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ５３ |  | ３－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

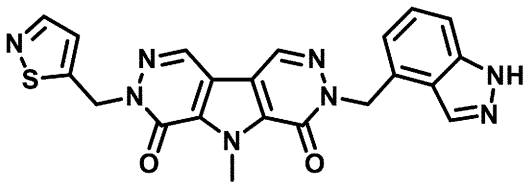
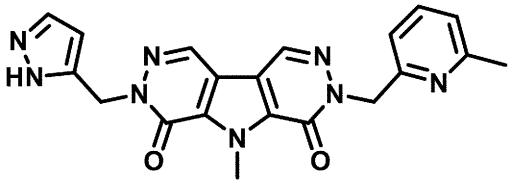
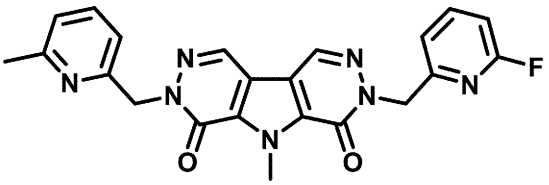
| | | |
|---|---|---|
| ５４ |  | ３－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ５５ |  | ３－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |
| ５６ |  | ３－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－３，５－ジヒドロ－４Ｈ－ピリダジノ［４，５－ｂ］インドール－４－オン |

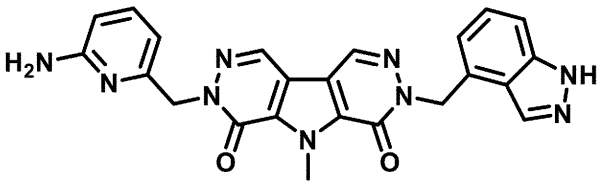
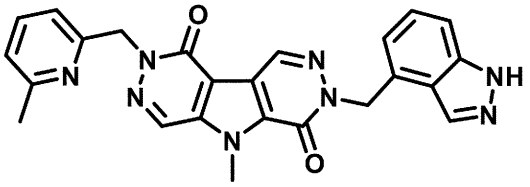
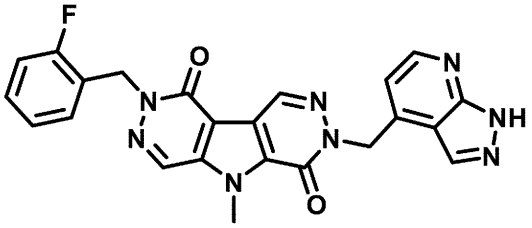
| | | |
|---|---|---|
| ５７ |  | ７－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－９－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ５８ |  | ７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－９－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ５９ |  | ７－（（６－メトキシピリジン－２－イル）メチル）－９－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |

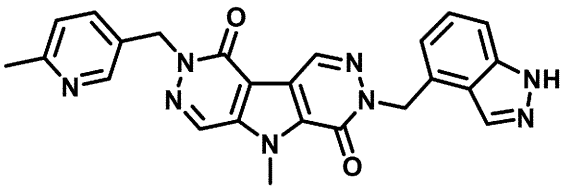
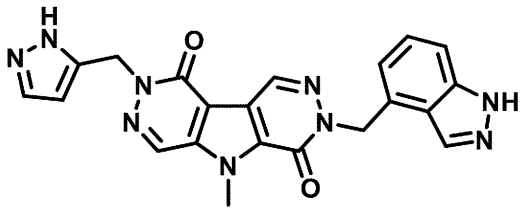
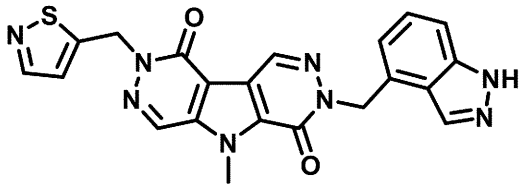
| | | |
|---|---|---|
| ６０ |  | ７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－９－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ６１ |  | ７－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－９－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ６２ |  | ７－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |

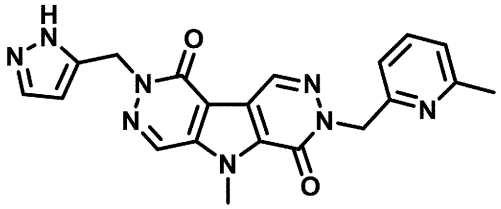
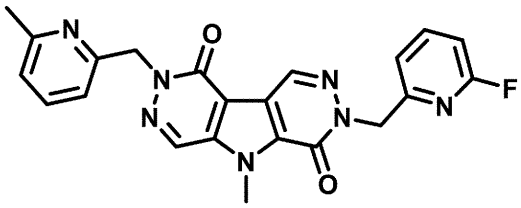
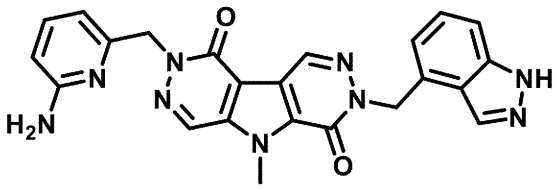
| | | |
|---|---|---|
| ６３ |  | ７－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－９－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ６４ |  | ７－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）メチル）－９－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－ピリド［３′，２′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－８－オン |
| ６５ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－４，６－ジオン |

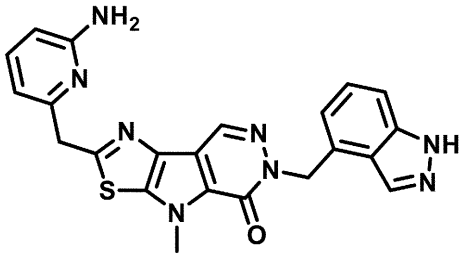
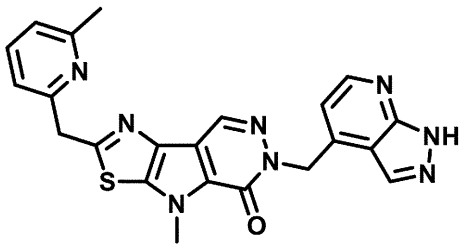
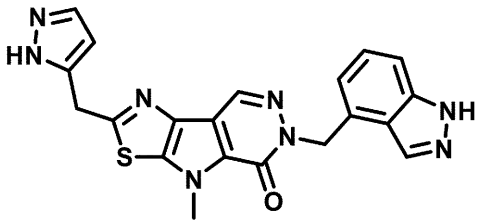
| | | |
|---|---|---|
| ６６ |  | ３－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）メチル）－７－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－４，６－ジオン |
| ６７ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－４，６－ジオン |
| ６８ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－４，６－ジオン |

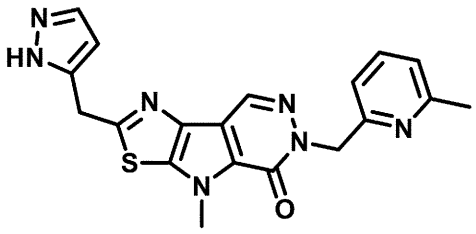
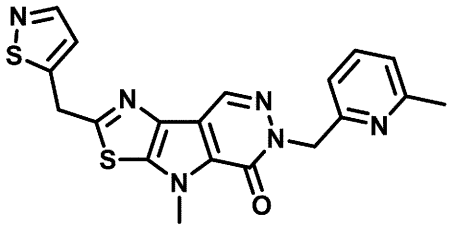
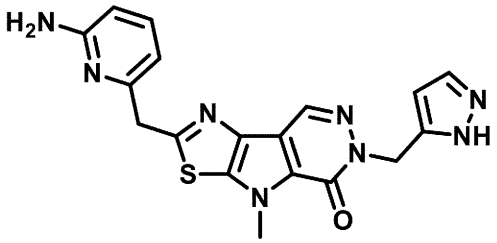
| | | |
|---|---|---|
| ６９ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（イソチアゾール－５－イルメチル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－４，６－ジオン |
| ７０ |  | ３－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－４，６－ジオン |
| ７１ |  | ３－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－４，６－ジオン |

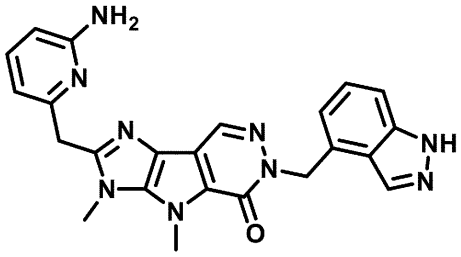
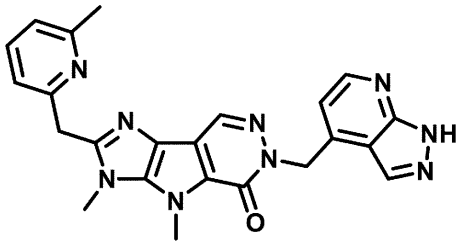
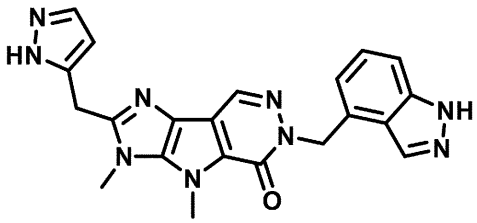
| | | |
|---|---|---|
| ７２ |  | ３－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－７－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－４，６－ジオン |
| ７３ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－５，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－１，６（２Ｈ）－ジオン |
| ７４ |  | ７－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）メチル）－２－（２－フルオロベンジル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－１，６（２Ｈ）－ジオン |

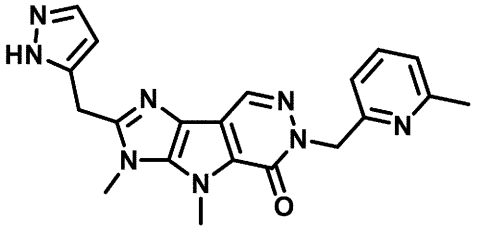
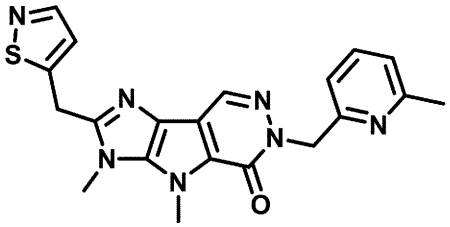
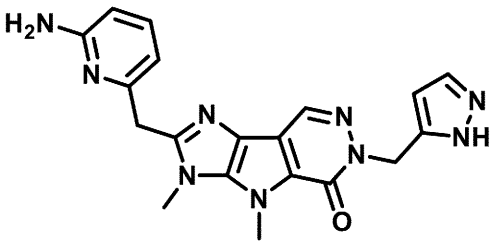
| | | |
|---|---|---|
| ７５ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－５－メチル－２－（（６－メチルピリジン－３－イル）メチル）－５，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－１，６（２Ｈ）－ジオン |
| ７６ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－１，６（２Ｈ）－ジオン |
| ７７ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（イソチアゾール－５－イルメチル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－１，６（２Ｈ）－ジオン |

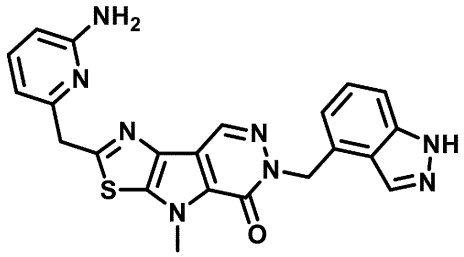
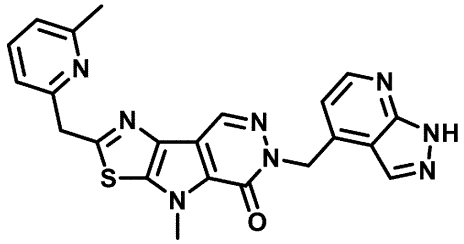
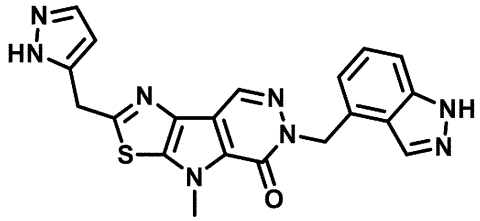
| | | |
|---|---|---|
| ７８ |  | ２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－５－メチル－７－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－５，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－１，６（２Ｈ）－ジオン |
| ７９ |  | ７－（（６－フルオロピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－５，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－１，６（２Ｈ）－ジオン |
| ８０ |  | ７－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－５－メチル－５，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ：４，５－ｄ′］ジピリダジン－１，６（２Ｈ）－ジオン |

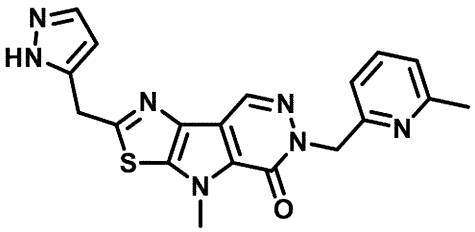
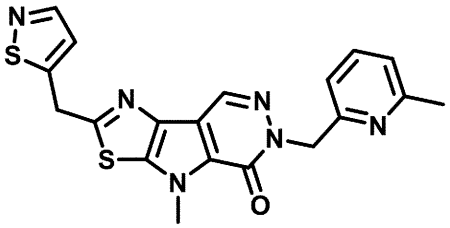
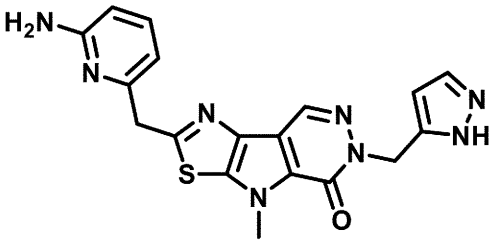
| | | |
|---|---|---|
| ８１ |  | ６－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| ８２ |  | ６－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）メチル）－４－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| ８３ |  | ６－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |

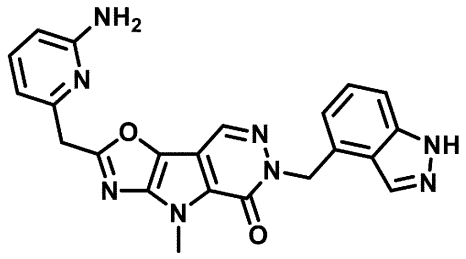
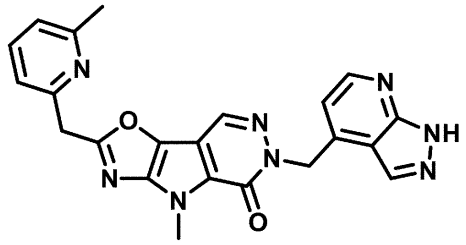
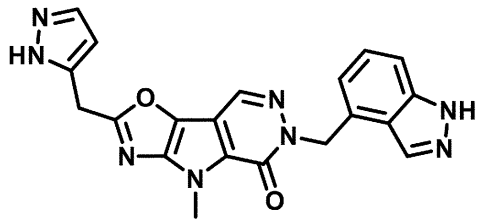
| | | |
|---|---|---|
| ８４ |  | ２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－４－メチル－６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| ８５ |  | ２－（イソチアゾール－５－イルメチル）－４－メチル－６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| ８６ |  | ６－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル)メチル)－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |

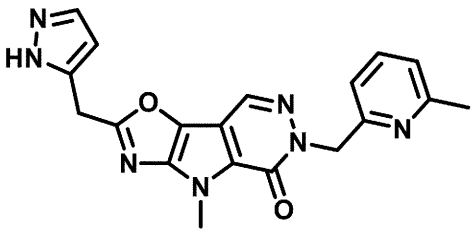
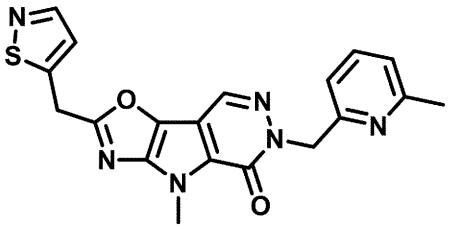
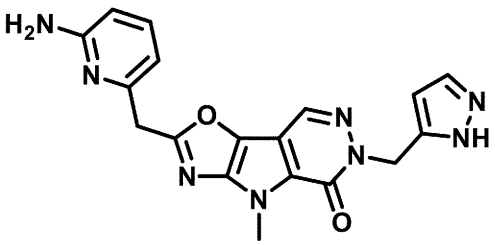
| | | |
|---|---|---|
| ８７ |  | ６－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－３，４－ジメチル－４，６－ジヒドロイミダゾ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５（３Ｈ）－オン |
| ８８ |  | ６－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）メチル）－３，４－ジメチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロイミダゾ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５（３Ｈ）－オン |
| ８９ |  | ６－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－３，４－ジメチル－４，６－ジヒドロイミダゾ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５（３Ｈ）－オン |

| | | |
|---|---|---|
| ９０ |  | ２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－３，４－ジメチル－６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロイミダゾ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５（３Ｈ）－オン |
| ９１ |  | ２－（イソチアゾール－５－イルメチル）－３，４－ジメチル－６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロイミダゾ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５（３Ｈ）－オン |
| ９２ |  | ６－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル)メチル）－３，４－ジメチル－４，６－ジヒドロイミダゾ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５（３Ｈ）－オン |

| | | |
|---|---|---|
| ９３ |  | ６－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| ９４ |  | ６－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）メチル）－４－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| ９５ |  | ６－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |

| | | |
|---|---|---|
| ９６ |  | ２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－４－メチル－６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| ９７ |  | ２－（イソチアゾール－５－イルメチル）－４－メチル－６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| ９８ |  | ６－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－チアゾロ［４′，５′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |

| | | |
|---|---|---|
| ９９ |  | ６－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－オキサゾロ［５′，４′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| １００ |  | ６－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）メチル）－４－メチル－２－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－オキサゾロ［５′，４′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| １０１ |  | ６－（（１Ｈ－インダゾール－４－イル）メチル）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－オキサゾロ［５′，４′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |

| | | |
|---|---|---|
| 102 |  | ２－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－４－メチル－６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－オキサゾロ［５′，４′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| 103 |  | ２－（イソチアゾール－５－イルメチル）－４－メチル－６－（（６－メチルピリジン－２－イル）メチル）－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－オキサゾロ［５′，４′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |
| 104 |  | ６－（（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メチル）－２－（（６－アミノピリジン－２－イル）メチル）－４－メチル－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－オキサゾロ［５′，４′：４，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリダジン－５－オン |

【０７８９】

上記明細書で言及された全ての刊行物及び特許は、参照により本明細書に組み込まれる。本開示の記載された方法及びシステムの様々な改変及び変更型は、本開示の範囲及び精神から逸脱しない限りにおいて、当業者には明らかであろう。以上、具体的な好ましい実施形態に関連して本開示を説明したが、特許請求される開示は、そのような具体的な実施形態に不当に限定されるべきではないことは理解されるべきである。実際、関連分野の当業者にとって明白である本開示の実施のための記載の形態の各種改変型は、添付の特許請求の範囲内にあることが意図される。

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US21/42489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/5025; A61P 27/02; A61P 7/06 (2021.01)
CPC - A61K 31/5025; A61P 27/02; A61P 7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>—<br>Y<br>—<br>A | US 8,841,305 B2 (THOMAS, CJ et al.) 23 September 2014; abstract; column 9, lines 30-35; column 10, lines 50-55; column 16, lines 50-55; column 21, lines 63-67; column 30, lines 15-30; column 50, lines 50-60 | 12-16, 18, 20-21, 23, 42-43<br>—<br>17, 19, 22<br>—<br>1-6 |
| X | US 2010/0137320 A1 (HUANG, X et al.) 3 June 2010; paragraphs [0026], [0040], [0634], [0645]-[0646] | 20, 42-43 |
| Y | WO 2019/079541 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 25 April 2019; page 2, lines 15-25; page 4, lines 1-5 | 17, 19, 22 |
| A | US 2018/0093976 A1 (FLATLEY DISCOVERY LAB, LLC) 5 April 2018; paragraph [0211] | 1-6 |
| A | US 2014/0038962 A1 (PADMANABHAN, R et al.) 6 February 2014; paragraph [0050] | 1-6 |
| A | US 2020/0207785 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS , INC.) 2 July 2020; entire publication | 1 |
| P,X | WO 2020/167976 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.) 20 August 2020; entire publication | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 27 September 2021 (27.09.2021) | NOV 17 2021 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Shane Thomas<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US21/42489

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: **7-11, 24-41**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １１１ | |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *27/02* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 27/02 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *7/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 7/00 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *27/10* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 27/10 | | |
| *Ａ６１Ｐ* | *7/06* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 7/06 | | |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

－２５９０、アナーバー、セカンド・フロア、ヒューロン・パークウェイ・１６００、ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミシガン気付

(72)発明者　レック，ジェイソン
アメリカ合衆国、ミシガン・４８１０９－２５９０、アナーバー、セカンド・フロア、ヒューロン・パークウェイ・１６００、ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミシガン気付

(72)発明者　ウーベン，トーマス
アメリカ合衆国、ミシガン・４８１０９－２５９０、アナーバー、セカンド・フロア、ヒューロン・パークウェイ・１６００、ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミシガン気付

(72)発明者　ウォッチ，ブレナン
アメリカ合衆国、ミシガン・４８１０９－２５９０、アナーバー、セカンド・フロア、ヒューロン・パークウェイ・１６００、ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミシガン気付

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 CB05 CB09 CB27 MA01 MA04 MA52 MA58 MA66
NA14 ZA33 ZA51 ZA55 ZB26 ZC19 ZC54