

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-540802

(P2016-540802A)

(43) 公表日 平成28年12月28日 (2016. 12. 28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04	1 O 4 H 4 C O 6 5
A61P 43/00 (2006.01)	C O 7 D 471/04	C S P 4 C O 8 5
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 O 5 4 C O 8 6
A61P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A61P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 159 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-540530 (P2016-540530)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月17日 (2014. 12. 17)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年8月15日 (2016. 8. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/SG2014/000601
 (87) 国際公開番号 W02015/094118
 (87) 国際公開日 平成27年6月25日 (2015. 6. 25)
 (31) 優先権主張番号 1322334.2
 (32) 優先日 平成25年12月17日 (2013. 12. 17)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

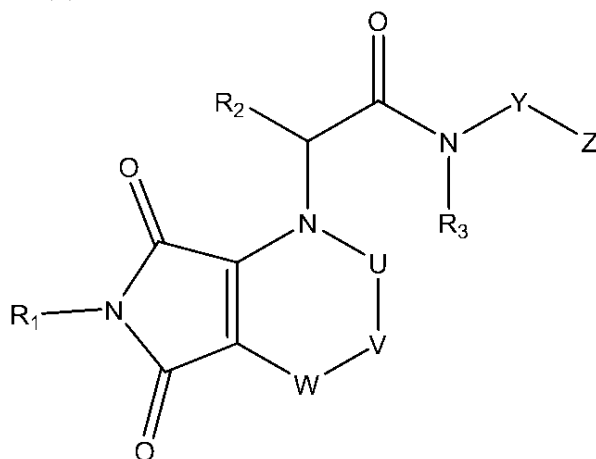
(71) 出願人 503231882
 エージェンシー フォー サイエンス、テ
 クノロジー アンド リサーチ
 シンガポール、 シンガポール 1 3 8 6
 3 2, ナンバー20-10 コネクシス
 , フージョノポリス ウエイ 1
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100156122
 弁理士 佐藤 剛

最終頁に続く

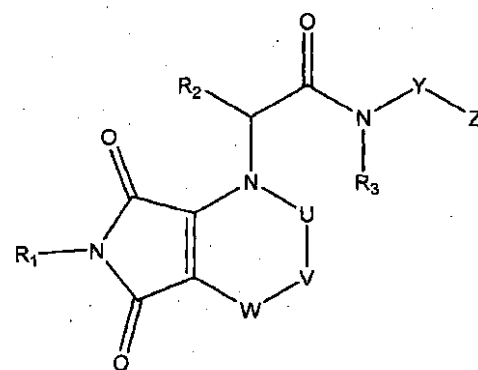
(54) 【発明の名称】 W N T 経路のモジュレーターとしてのマレイミド誘導体

(57) 【要約】

本発明は全ての互変異性体および立体異性体を含む、
 式 (I)、



(I)



(I)

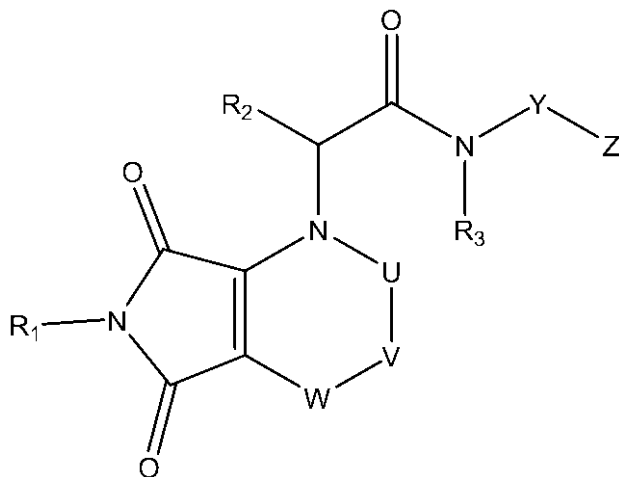
[式中:]

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

全ての互変異性体および立体異性体を含む、式 (I)

【化 1】



10

(I)

[式中:]

20

R₁ は任意に置換されたアルキル (ここで任意の置換基は C₁₋₆アルコキシから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む); 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基は C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む); または -アルキルアリールを表し;

R₂ は H; またはアルキルを表し;

R₃ は H; またはアルキルを表し;

U、V および W は -(CH₂)- を表し; または U および V は同時に -CH=CH- を表しかつ W は C=O を表し;

Y はアリール; ヘテロアリール; 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基は C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む); または任意に置換されたヘテロシクリル (ここで任意の置換基は C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-C(=O)OC₁₋₆アルキル、-C(=O)C₁₋₆アルキルおよび -C(=O)NHC₁₋₆アルキルから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む) を表し; かつ

30

Z はアリール; ヘテロアリール; 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基は C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む); または任意に置換されたヘテロシクリル (ここで任意の置換基は C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-C(=O)OC₁₋₆アルキル、-C(=O)C₁₋₆アルキルおよび -C(=O)NHC₁₋₆アルキルから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む) を表す]

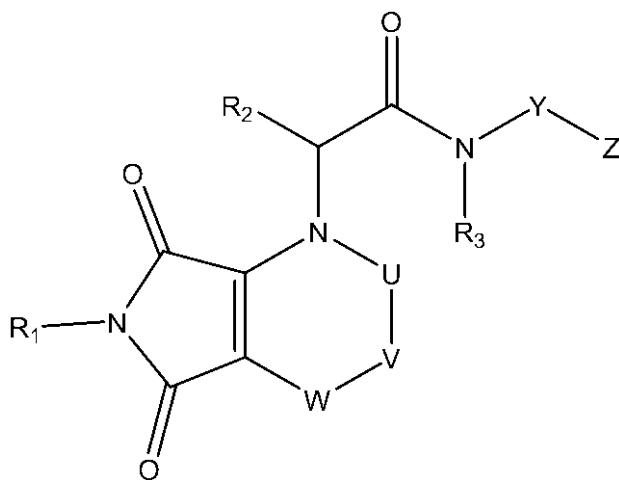
40

の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項 2】

全ての互変異性体および立体異性体を含む、請求項 1 に記載の式 (I)

【化 2】



(I)

〔式中：

R_1 は C_{1-6} アルコキシから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたアルキル； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル；または-アルキルアールを表し；

R_2 はH；またはアルキルを表し；

R_3 はH；またはアルキルを表し；

U、VおよびW それぞれは $-(CH_2)-$ を表し；またはUおよびV は同時に $-CH=CH-$ を表しかつW は $C=O$ を表し；

Y はアール；ヘテロアール； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル（例えばフルオロメチル）、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル；または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(0)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(0)C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(0)NHC_{1-6}$ アルキルから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたヘテロシクリルを表し；かつ

Z はアール；ヘテロアール； C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル（例えばフルオロメチル）、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル；または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(0)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(0)C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(0)NHC_{1-6}$ アルキルから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたヘテロシクリルを表す]

の、化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物または多形体。

【請求項 3】

R_1 は C_{1-3} アルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルを表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 はメチルを表す、請求項1～3のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 はシクロプロピルを表す、請求項1～3のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 は Hを表す、請求項1～5のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_3 は Hを表す、請求項1～6のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

U、VおよびW のそれぞれは $-(CH_2)-$ を表す、請求項1～7のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

Y はフェニルを表す、請求項1～8のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

Y は単環式 1または2の窒素環原子を含むヘテロアリールを表す、請求項1～78のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

Y は 6-員ヘテロアリールを表す、請求項1～8または10のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 12】

Zおよび $-NR_3$ は環 Yにおいて互いに対して1-および4位に位置している、請求項9または請求項11に記載の化合物。

【請求項 13】

Yは未置換である、請求項1～12のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

Yは一置換である、請求項1～12のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

Z はフェニルである、請求項1～14のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

Z は 1 または 2 の窒素原子を含む単環式ヘテロアリールである、請求項1～14のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 17】

Z は未置換である、請求項1～16のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

Z はフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、フルオロメチルまたはハロアルコキシにより任意に置換されたフェニルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項 19】

Z はメチル、フルオロメチル、フルオロまたはクロロにより任意に置換された単環式ヘテロアリールである、請求項16に記載の化合物。

30

【請求項 20】

Z は一置換である、請求項1～16のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

Zはメチル、フルオロメチル、フルオロまたはクロロにより一置換されている、請求項20に記載の化合物。

【請求項 22】

例 1 から158のいずれか 1 において定義される化合物。

【請求項 23】

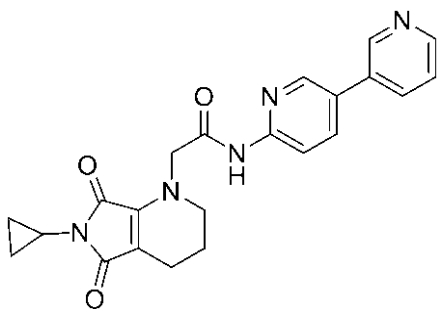
R_1 はシクロプロピルであり、U、VおよびW は全て CH_2 であり、 R_2 および R_3 はともにHであり、ならびに、YおよびZ はともにCおよびN 以外の環原子を有さない6-員ヘテロアリール基であり、かつYおよびZはともに、独立して、1または2の環 窒素原子を有している、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 24】

化合物は N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド:

【化 3】



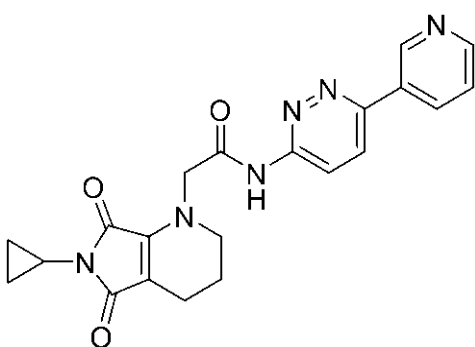
である、請求項1または請求項2で定義される化合物。

10

【請求項 2 5】

化合物は 2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド:

【化 4】



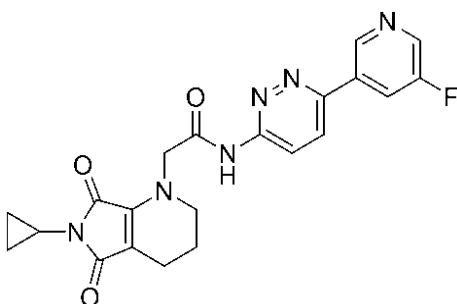
である、請求項1または請求項2で定義される化合物。

20

【請求項 2 6】

化合物は2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド:

【化 5】



である請求項1または請求項2で定義される化合物。

30

【請求項 2 7】

HEK293-STF3A細胞に対する 10 マイクロモラーまたはそれ以上の IC_{50} を有する化合物は除外される、例 1 から158のいずれか 1 において定義される化合物。

40

【請求項 2 8】

薬剤としての使用のための請求項1~27のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

HEK293-STF3A細胞に対する約10マイクロモラー未満の IC_{50} を有する、請求項1から28のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

1 または複数の治療上許容されるアジュバント、希釈液またはキャリアと組み合わせた請求項1~29のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 3 1】

50

WNT経路の調節における使用のための請求項1から29のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項32】

WNTタンパク質またはWNT受容体を請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物に暴露することを含む、WNT活性の調節の方法。

【請求項33】

方法がインビボの方法である、請求項29に記載の方法。

【請求項34】

WNT活性を調節するための、請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項35】

WNT経路活性に関連した疾患または症状の治療における使用のための、請求項1から29のいずれか1項に記載の化合物。 10

【請求項36】

治療の必要がある被検体に対して治療上有効量の請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む、WNT経路活性に関連した疾患または症状の治療方法。

【請求項37】

WNT経路活性に関連した疾患または症状の治療のための請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項38】

WNT経路活性に関連した疾患または症状の治療のための薬剤の製造における、請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物の使用。 20

【請求項39】

疾患または症状は癌、線維症、幹細胞および糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎、乾癬および心筋梗塞からなる群から選択される、請求項35に記載の化合物、請求項36に記載の方法、請求項37または請求項38に記載の使用。

【請求項40】

癌は高いWNT活性により特徴付けられる癌である、請求項39に記載の化合物、方法または使用。

【請求項41】

疾患または症状は頸部、結腸、胸、膀胱、頭および首、胃、肺、卵巣、前立腺、甲状腺、非小細胞性肺といった癌、慢性リンパ球性白血病、中皮腫、黒色腫、膵臓腺癌、基底細胞癌腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、ウィルムの腫瘍または髄芽腫、または肺線維症、肝臓線維症、皮膚線維症または腎臓線維症といった線維症疾患、または消耗性疾患、または糖尿病性網膜症といった代謝疾患である、請求項39に記載の化合物、方法または使用。 30

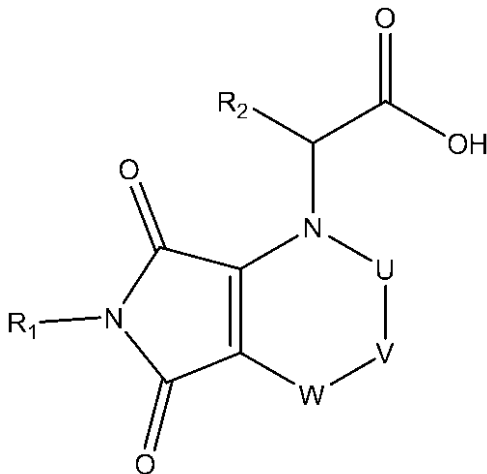
【請求項42】

診断における、請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項43】

工程が式 (II)

【化 6】



10

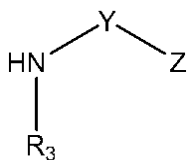
(II)

(式中、 R_1 、 R_2 、 U 、 V および W は請求項1～24のいずれか1項において定義する通りである)

の化合物またはその保護誘導体と式(III)

【化 7】

20



(III)

(式中、 R_3 、 Y および Z は請求項1～29のいずれか1項において定義する通りである)
 の化合物またはその保護誘導体との反応を含む、請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物またはその保護誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、WNT経路モジュレーター、それを製造するための工程、およびそれを使用するための方法に関する。

【0002】

優先権

本出願は、2013年12月17日付け英国特許出願GB1322334.2からの優先権を主張する。その全ての内容は、相互参照によって本明細書に援用される。

【背景技術】

【0003】

40

Wntタンパク質は、 β -カテニン依存および非依存の経路を含む、多数の細胞内のシグナルカスケードを活性化することにより、増殖、分化、死、移動および極性を含む様々な細胞の機能を調節する成長因子として作用する、分泌糖タンパク質である。人間およびマウスにおいて発見された19のWntメンバーが存在し、かつ、それらは発生において特徴的な発現パターンおよび別個の機能を示す。人間とマウスにおいて、フリッツルド(Frizzled)(Fz)ファミリーの10のメンバーは、Wnt受容体であると特定された一連の7回膜貫通型受容体を含む。Fzタンパク質に加えて、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質5(LRP5)、LRP6、受容体チロシンキナーゼ(RTK)様オーファン受容体1(Ror1)、Ror2および受容体様チロシンキナーゼ(Ryk)のような、1回膜貫通型タンパク質はWntシグナリングのための副受容体として機能すると示されている。したがって、異なるWntのそれらの特定の受容体

50

への結合が、別個の細胞内の経路を経て、選択的に異なる結果を引き起こすと伝統的に考えられている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

多種のWnts、Wnt受容体および下流の経路全てがWntの役割に寄与する。これらの経路は全て発生、幹細胞の維持、癌および転移において一定の役割を果たす。

【0005】

Wntシグナリングの非存在下、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3(GSK3)およびカゼインキナーゼI(CKI)と同様に、大腸腺腫症(APC)およびアキシタンパク質を含む、「分解複合体」とβ-カテニンは結合してリン酸化される。リン酸化されたβ-カテニンは、Fボックスタンパク質Slimb/β-TrCPと結合し、ポリユビキチン化され、プロテアソーム分解をもたらす。さらに、複合体はβカテニンの核局在化を防ぐために作用する。Wntの、フリッツルド(Fz)および低密度レポータータンパク質関連タンパク質5および6(LRP5/6)への結合に際して、GSK3、アキシタンパク質および他の分解複合体成分は受容体複合体にリクルートされる。分解複合体の機能は阻害され、かつ非リン酸化β-カテニンは細胞質に蓄積し、最終的に核に移る。そこにてそれがTCFタンパク質と相関して、TCFをリプレッサーからWnt-応答性遺伝子転写のアクチベーターへと変換する。

【0006】

癌及び幹細胞中におけるWnt：

【0007】

Wnt/β-カテニンシグナリングの成分の調節解除は、慢性リンパ球性白血病、中皮腫、黒色腫、膵臓の腺癌、基底細胞癌、骨肉腫、肝細胞癌、ウィルムの腫瘍および髄芽細胞腫に加えて、消耗性疾患、代謝病および頸部、結腸、胸、膀胱、頭および首、胃、肺、卵巣、前立腺、甲状腺、非小細胞性肺のような多くの癌を含む広い範囲の疾病に関与する。

【0008】

Wntシグナリングは発生において、および成体における幹細胞ニッチにおいて、役割を果たす。これは、皮膚、造血幹細胞、乳腺、および腸の増殖において最も確立される。例えば、DKK1(Wntシグナリングの阻害剤)の高レベルの発現はマウス腸の中の正常な幹細胞増殖を阻害し、Wntシグナリングのための本質的な役割が消化管における幹細胞のメンテナンスにあることを示唆している。胚および神経幹細胞のための幹細胞の自己再生および膨張におけるWntの役割も明らかにされており、Wntシグナリングが幹細胞メンテナンスの一般的な要求であり得ることを示唆している。例えば、アキシタンパク質または細胞外のWnt結合タンパク質(sFRP)の過剰発現によって、Wntシグナリングの阻害が、インビトロでの造血幹細胞(HSC)の成長およびインビボでのHSCを再構成する能力を減少させる。特に、活性化β-カテニンの過剰発現は長期間培養下のHSC集団を拡大することができる一方、2のグループがβ-カテニンはHSC生存および累代移植に必要ではないと報告し、幹細胞生存においてβ-カテニンの安定化よりWntシグナリングに多くの意味があるという意見を支持している。種々のWntは幹細胞増殖を調節することができる：Wnt 1、5aおよび10bは、HSC集団の拡大を刺激することができ、かつ、HSCの自己複製を拡張し促進するために、Wnt5aは幹細胞因子(SCF)と相乗的に作用する。Wnt5aがβ-カテニンから独立してしばしば作用するので、HSC自己複製におけるWnt5aの役割および幹細胞因子と協同するその能力の実証は、特に興味深い。Wntシグナリングが幹細胞メンテナンスにとって重要であるために、したがって、それはβ-カテニン経路と異なるまたは平行した伝達経路を介したものであってよい。

【0009】

線維症：

【0010】

Wnt/β-カテニンのシグナリング経路は、一般の胚発育および器官形態形成にとって必要であり、したがって、成体のこの経路の調節異常が線維芽細胞生物学および線維症に

10

20

30

40

50

関連していることは驚くべきことではない。Wnt/ β -カテニンシグナリングは、肺線維症、肝臓線維症、皮膚線維症および腎臓部の線維症のような重篤な線維症の疾病に役割を果たすことが実証されている。

【0011】

他：

【0012】

Wnt/ β -カテニンシグナリングの調節異常は、網膜の炎症、血管漏出および新血管新生を引き起こすことによって糖尿病性網膜症の進行にも寄与する。

【0013】

間葉細胞上の細胞形質膜受容体へのWntタンパク質の結合は、これらの細胞の骨芽細胞系列への分化を引き起こし、かつ、骨形成を支持する。Wntはジョイントリモデリング過程における重要なシグナリングタンパク質である。活性なWntシグナリングは骨増殖体形成に寄与し、強直性脊椎炎と骨関節症で観察される、間接リモデリングの同化のパターンにおける本質的な役割を有してよい。対照的に、Wntシグナリングの遮断は骨浸食を促進し、異化の間接リモデリング、リウマチ性関節炎で観察されるプロセスに寄与する。

【0014】

したがって、Wnt活性に関連した疾病を治療するために、Wnt活性を調節するまたは阻害する化合物が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0015】

定義

酵素への阻害剤の結合および引き続く酵素からの放出の基準は、与えられた基質濃度が50%の酵素活性をもたらす、阻害剤の濃度を反映する、"IC₅₀"値である。

【0016】

本明細書中において使用される"被検体"という用語は、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくは、治療、観察または治験の対象であるヒトである。ある実施形態において、被検体はヒトではない。被検体は例えば非ヒト哺乳類であってよい。

【0017】

本明細書中において使用される"治療上有効量"という用語は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって求められる、組織系、動物またはヒトにおいて生物学的または薬理的応答を引き出す活性化合物または医薬品の量であって、疾患の症状または治療される障害の軽減を含む。

【0018】

本明細書中において使用される、"医薬的に許容される"という用語は、ヒトおよび獣医学的使用を包含する：例えば"医薬的に許容される"という用語は獣医学的に許容される化合物またはヒト用医薬品およびヘルスケアに許容される化合物を包含する。ある実施態様において、ヒト用医薬品およびヘルスケアは除外される。

【0019】

本記載および請求項を通して、"アルキル"という表現は、明示的に限定されない限り、C₁₋₁₂アルキル基を示し、好ましくはC₁₋₆アルキル基、例えばC₁₋₄アルキル基を示す。アルキル基は直鎖または分岐状であってよい。好ましいアルキル基は、例えばメチル、エチル、プロピル（例えばn-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル）、ペンチル（例えばn-ペンチル）、ヘキシル（例えばn-ヘキシル）、ヘプチル（例えばn-ヘプチル）およびオクチル（例えばn-オクチル）を含む。

例えば表現"アルコキシ"、"ハロアルキル"および"チオアルキル"における、表現"アルク(alk)"はアルキルの定義に沿って解釈されるべきである。例示的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えばn-プロポキシ）、ブトキシ（例えばn-ブトキシ）、ペントキシ（例えばn-ペントキシ）、ヘキソキシ（例えばn-ヘキソキシ）、ヘプトキシ（例えばn-ヘプトキシ）およびオクトキシ（例えばn-オクトキシ）を含む。例示的チオア

10

20

30

40

50

ルキル基はメチルチオ-を含む。例示的ハロアルキル基は、フルオロアルキル基例えば C_3F_3 を含む。

【0020】

"アルケニル"という表現は、明示的に限定されない限り、 C_{2-12} アルケニル基、好ましくは C_{2-6} アルケニル基、例えば C_{2-4} アルケニル基を示し、少なくとも1の二重結合を所望の位置に含み、かつ三重結合を含まない。アルケニル基は直鎖または分岐状であってよい。1の二重結合を含む、例示的アルケニル基はプロペニルおよびブテニルを含む。2の二重結合を含む、例示的アルケニル基はペンタジエニル、例えば (1E、3E)-ペンタジエニルを含む。

【0021】

"アルキニル"という表現は、明示的に限定されない限り、 C_{2-12} アルキニル基、好ましくは C_{2-6} アルキニル基、例えば C_{2-4} アルキニル基を示し、少なくとも1の三重結合を所望の位置に含み、1または複数の二重結合を含んでいても含んでいなくてもよい。アルキニル基は直鎖または分岐状であってよい。例示的アルキニル基はプロピニルおよびブチニルを含む。

【0022】

"アルキレン"という表現は、明示的に限定されない限り、式 $-(\text{CH}_2)_n-$ の鎖を示し、 n は例えば1-12、1-6、2-6または2-5の整数(例えば 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12)である。

【0023】

"シクロアルキル"という表現は、明示的に限定されない限り、 C_{3-10} シクロアルキル基(すなわち 3 から10 の環炭素原子)、より好ましくは a C_{3-8} シクロアルキル基、例えば a C_{3-6} シクロアルキル基を示す。例示的シクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。最も好ましい環炭素原子の数は3から6、または4 から 8または5から7であるが3、4、5、6、7、8、9または10であってよい。

【0024】

"シクロアルケニル"という表現は、明示的に限定されない限り、 C_{3-10} シクロアルケニル基(すなわち 3 から10 の環炭素原子)、好ましくは a C_{5-10} シクロアルケニル基(すなわち 5 から10 の環炭素原子)、より好ましくは a C_{5-8} シクロアルケニル基を示し、例えば C_{5-6} シクロアルケニル基である。例示的シクロアルケニル基はシクロプロペニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルを含む。最も好ましい環炭素原子の数は5から6である。

【0025】

"カルボシクリル"という表現は、明示的に限定されない限り、全ての環原子が炭素であってかつ、3から12の環炭素原子、好ましくは3から10の炭素原子、より好ましくは3から8の炭素原子を含む、任意の環系を示す。カルボシクリル基は飽和または部分的不飽和であるが芳香環を含まなくてよい。カルボシクリル基の例は単環式、二環式、および三環式環系、特に単環式および二環式環系を含む。他のカルボシクリル基橋架け環系(例えばビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル)を含む。カルボシクリル基の具体例はシクロアルキル基である。更なるカルボシクリル基の例はシクロアルケニル基である。

【0026】

"ヘテロシクリル"という表現は、明示的に限定されない限り、1または複数の(例えば1、2または3)環原子がヘテロ原子により置き換えられているカルボシクリル基を指す。ヘテロ原子は通常、N、SおよびOから選択される。ヘテロシクリル基の具体例は、1または複数の(例えば1、2または3、特別に1または2、特に1)環原子がN、SまたはOから選択されるヘテロ原子に置き換えられている、シクロアルキル基(例えばシクロペンチルまたはより具体的にシクロヘキシル)である。1のヘテロ原子を含む例示的ヘテロシクリル基はピロリジン、テトラヒドロフランおよびピペリジンを含み、かつ2のヘテロ原子を含む例示的ヘテロシクリル基モルホリンおよびピペラジンを含む。ヘテロシクリル基のさら

10

20

30

40

50

なる具体例は、1または複数の(例えば 1、2または3、特に 1または2、特に 1) 環原子が N、Sまたは0から選択されるヘテロ原子に置換されたシクロアルケニル基(例えばシクロヘキセニル基)である。そのような基の例はジヒドロピラニル(例えば 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル-)である。ヘテロシクリル基は該分子の他の部分または複数の部分に炭素環原子または窒素環原子によって結合していても良い。

【0027】

"アリール"という表現は、明示的に限定されない限り、 C_{6-12} アリール基、好ましくは C_{6-10} アリール基、より好ましくは C_{6-8} アリール基を示す。アリール基は少なくとも1の芳香環(例えば 1、2または3の環)を含む。複数の芳香環を有するアリール基は縮合芳香環および互いが1の単結合で繋がった芳香環を含む。1の芳香環を有する典型的なアリール基の例はフェニルである。2の縮合芳香環を有する典型的なアリール基の例はナフチルである。2の直接結合した芳香環を有する芳香族性基の例はビフェニルである。

10

【0028】

"ヘテロアリール"という表現は、明示的に限定されない限り、1または複数の(例えば 1、2、3、または4、好ましくは 1、2または3) 環原子がヘテロ原子により置き換えられており、前記ヘテロ原子は通常N、Sおよび0から選択されているアリール残基、もしくは1または複数の(例えば 1、2、3、または4、好ましくは 1、2または3) 環原子を含み、前記ヘテロ原子は通常N、Sおよび0から選択されている他の5-員芳香環を示す。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は窒素以外の環ヘテロ原子を有さない。1のヘテロ原子を有する例示的単環式ヘテロアリール基は、五員環(例えばピロール、フラン、チオフェン);および六員環(例えばピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルといったピリジン)を含む。2のヘテロ原子を有する例示的単環式ヘテロアリール基は五員環(例えばピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イルイミダゾール-4-イルといったイミダゾール);および六員環(例えばピリダジン、ピリミジン、ピラジン)を含む。3のヘテロ原子を有する例示的単環式ヘテロアリール基1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、1,2,3-オキサジアゾールおよび1,2,4-オキサジアゾールを含む。4のヘテロ原子を有する例示的単環式ヘテロアリール基はテトラゾールを含む。例示的二環式ヘテロアリール基はインドール(例えばインドール-6-イル)、ベンゾフラン、ベンズチオフェン、キノリン、イソキノリン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンズチアゾール、キナゾリンおよびプリンを含む。ヘテロアリール基は該分子の他の部分または複数の部分に炭素環原子または窒素環原子によって結合していても良い。

20

30

【0029】

前述のアリールおよびヘテロアリール基は、必要に応じて、任意に、独立して一価または多価(すなわち1より大きい価数を有する)の官能基から選択された1または複数の(例えば 1、2または3、好ましくは 1または2)基により置換されていてよい。好ましい置換基アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、-アルコキシ(例えば OMe)、シクロアルキル、アルケニルオキシ-、アルキニルオキシ-、アルコキシアルキル-、ニトロ、ハロゲン(例えばフルオロ、クロロおよびブromo)、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、-C(O)-アルキル(例えば COMe)、C(O)OH、-C(O)Oアルキル(例えば -C(O)OMe)、-OC(O)アルキル(例えば -OC(O)Me)、-NH₂、-NHアルキル(例えば -NHMe)、-N(アルキル)₂(例えば ジメチルアミノ-)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(アルキル)(例えば -C(O)NHMe)、-NHC(O)アルキル(例えば -NHC(O)Me)、-C(NH)NH₂、チオアルキル(例えば -チオメチル)、-SO₂アルキル(例えば SO₂Me)、-SOアルキル(例えば -SOMe)、-SO₂シクロアルキルおよび-SOシクロアルキルを含む。より典型的には、置換基アルキル(例えば Me)、フルオロアルキル(例えば CF₃およびCHF₂)、アルコキシ(例えば OMe)、ハロゲンおよびヒドロキシルから選択される。

40

【0030】

"-アルキルアリール"という表現は、明示的に限定されない限り、アルキレン部分例えば C_{1-4} アルキレン部分を介して結合している、アリール残基を示す。そのような基の例は

50

ベンジル： PhCH_2 -である。

【0031】

"ハロゲン"または"ハロ"という用語はフッ素 (F)、塩素 (Cl) および臭素 (Br) を含む。

【0032】

"アミノ"という用語は基- NH_2 を指す。

【0033】

"オキソ"という用語はそれが置換している炭素原子とともにカルボニル基 $\text{C}=\text{O}$ を形成する酸素原子を指す。

【0034】

立体異性体：

10

【0035】

主張される化合物の全ての可能な立体異性体は本発明に含まれる。

【0036】

本発明に記載の化合物が少なくとも1のキラル中心を有する場合、したがってそれらはエナンチオマーとして存在してもよい。化合物が2つまたはそれ以上のキラル中心を持つ場合、それらは追加的にジアステレオマーとして存在してもよい。そのような異性体およびそれらの混合物は全ての本発明の範囲内に包含されると理解されるべきである。

【0037】

立体異性体の製造および単離

【0038】

20

本発明に記載の化合物の製造のための方法が、立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、調製用クロマトグラフィー等の従来技術によって分離され得る。該化合物は、ラセミ形態で製造され得、または個々のエナンチオマーは、エナンチオ特異的合成によってまたは分割によってのいずれかで製造され得る。例えば、該化合物は、(-)-ジ-p-トルオイル-d-酒石酸及び／又は(+)-ジ-p-トルオイル-l-酒石酸等の光学的に活性のある酸を使用した塩形成によるジアステレオマー対の形成後の遊離塩基の画分の結晶化及び再生などの標準的な技術によって、該化合物の構成要素の鏡像異性体へと分割され得る。また、該化合物は、ジアステレオマーのエステル又はアミドの形成後のキラル補助物のクロマトグラフィーによる分離及び除去によって分割され得る。或いは、該化合物は、キラルHPLCカラムを使用して分割され得る。

30

【0039】

医薬的に許容される塩類：

【0040】

前記遊離化合物と該化合物の塩又は溶媒和物の形態にある該化合物との密接な関係の観点から、化合物が本脈絡において言及される場合にはいつでも、これらは状況下で可能または適切であるならば、対応する塩、溶媒和物又は多形体も企図される。

【0041】

式(I)の化合物の塩及び溶媒和物および医療において使用するのに適した該化合物の生理学的機能誘導体は、該対イオン又は関連溶媒が医薬的に許容される。しかしながら、医薬的に許容されない対イオン又は関連溶媒を有する塩及び溶媒和物は、例えば、他の化合物並びにその医薬として許容し得る塩及び溶媒和物の製造における中間体としての使用について、本発明の範囲内である。

40

【0042】

本発明に記載の好ましい塩は、有機及び無機の両方の酸又は塩基で形成されるものが含まれる。医薬的に許容される酸付加塩類には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフェニル酢酸、スルファミン酸、スルファニル酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アリールスルホン酸（例えば、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸又はナフタレンジスルホン酸）、サリチル酸、グルタル酸、グ

50

ルコン酸、トリカルバリル酸、ケイ皮酸、置換ケイ皮酸（例えば、フェニル、メチル、メトキシ又はハロで置換されたケイ皮酸であり、4-メチル及び4-メトキシケイ皮酸を含む。）、アスコルビン酸、オレイン酸、ナフトエ酸、ヒドロキシナフトエ酸（例えば、1-又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸）、ナフタレンアクリル酸（例えば、ナフタレン-2-アクリル酸）、安息香酸、4-メトキシ安息香酸、2-又は4-ヒドロキシ安息香酸、4-クロロ安息香酸、4-フェニル安息香酸、ベンゼンアクリル酸（例えば、1, 4-ベンゼンジアクリル酸）、イセチオン酸、過塩素酸、プロピオン酸、グリコール酸、ヒドロキシアタンスルホン酸、パモ酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸（saccharinic）およびトリフルオロ酢酸から形成されるものが含まれる。医薬として許容し得る塩基の塩には、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウムの塩等のアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウムの塩等のアルカリ土類金属塩ならびにジシクロヘキシルアミン及びN-メチル-D-グルカミン等の有機塩基を有する塩が含まれる。本発明の化合物のすべての医薬として許容し得る酸付加塩形態は、本発明の範囲によって包含されるよう企図される。

10

【0043】

本発明の化合物のすべての医薬として許容し得る酸付加塩形態は、本発明の範囲によって包含されるよう企図される。

【0044】

多形体結晶形態：

【0045】

さらに、化合物の結晶形態のいくつかは、多形体として存在してもよく、それらも本発明に含まれることが企図される。加えて、化合物のいくつかは、水（すなわち水和物となる）または通常の有機溶媒と溶媒和物を形成してよく、溶媒和物が本発明の範囲に包含されることが企図される。その塩類を含む化合物はそれらの水和物の形態で得ることも可能であり、またそれらの結晶化のために使用される他の溶媒を含むことも可能である。

20

【0046】

プロドラッグ：

【0047】

本発明はさらに、本発明の化合物のプロドラッグを本発明の範囲内に含む。一般に、このようなプロドラッグは、所望の治療的に活性のある化合物へとインビボで容易に変換可能な化合物の機能的誘導体であるだろう。したがって、これらの場合、本発明の治療の方法、「投与すること」という用語は、前記主張される化合物の1または複数のプロドラッグ版を使用する記載された多様な障害の治療を包含するであろうが、該化合物は対象への投与後に先に明記された化合物へとインビボで変換する。適切なプロドラッグ誘導体の選択及び製造についての従来手法は、例えばH. Bundgaardの文献「プロドラッグの設計（Design of Prodrugs）」（Elsevier, 1985）に記載されている。

30

【0048】

保護基：

【0049】

本発明の化合物の製造のための工程のいずれかの間、関係する分子のいずれかにおける感応（sensitive）基または反応基を保護することは必要であり得および／または望ましくあり得る。このことは、引用により本明細書中に完全に組み込まれているJ. F. W. McOmieの文献「有機化学における保護基（Protective Groups in Organic Chemistry）」（Plenum Press, 1973）；並びにT. W. Greene及びP. G. M. Wuts「有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」（John Wiley & Sons, 1991）に記載されているものなど、従来の保護基によって達成され得る。保護基は、簡便なその後の段階で、当技術分野で公知の方法を使用して除去され得る。

40

【0050】

本明細書で使用されるように、「組成物」という用語は、治療的に効果のある量の主張される化合物を含む製品、および主張される化合物の組み合わせから直接的にまたは間接的に結果として生じるいずれかの製品を包含するよう企図される。

50

【0051】

ガレスス製剤用キャリアおよび添加剤：

【0052】

混合物に添加され得るキャリアには、制限はないが、適切な結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、香料、甘味料、保存料、コーティング剤、崩壊剤、染料、及び着色剤を含む、必須かつ不活性の医薬賦形剤を含む。

【0053】

したがって、例えば、懸濁液、エリキシル、及び溶液のような、液体の経口用製剤に対して適切なキャリア、及び添加剤は、有利に、水、グリコール、オイル、アルコール、香料、保存料、及び着色剤などを含み得る；例えば、粉末、カプセル、ジェルキャップ、及び錠剤のような、個体の経口用製剤に対して適切なキャリア、及び添加剤は、デンプン、糖類、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤などを含む。

【0054】

標的を定めることができる薬剤キャリアとしての可溶性ポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミド-フェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含み得る。さらに、本発明の化合物を、薬剤の制御放出の実現に有用な生分解性ポリマー類と結合することができ、例えば、ポリ乳酸、ポリエプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート(ポリシアノアクリル酸塩またはエステル)、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性コポリマーがある。

【0055】

適切な結合剤には、制限はないが、デンプン、ゼラチン、グルコース、又はベータラクトースのような天然糖類、コーン甘味料、アカシア、トラガカント、又はオレイン酸ナトリウムのような天然、及び合成ゴム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、及び塩化ナトリウムなどがある。

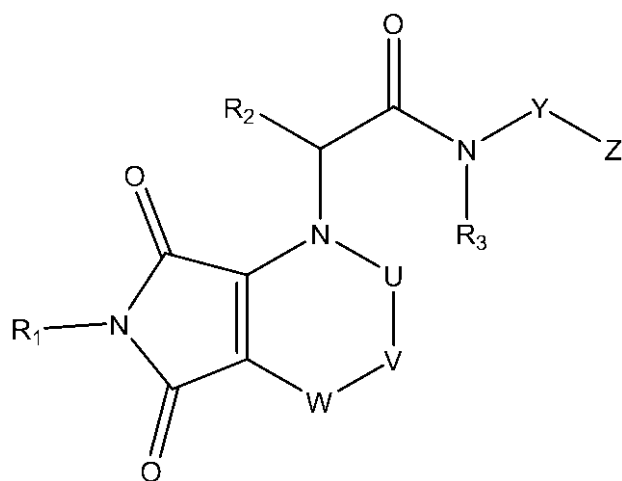
【0056】

崩壊剤には、制限はないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、及びキサンタンガムなどがある。

【0057】

本発明によれば、全ての互変異性体および立体異性体を含む、式(I)

【化1】



(I)

の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体が提供され、ここで：

【0058】

R_1 は C_{1-6} アルコキシから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたアルキル; C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル; または-アルキルアリアルを表し;

【0059】

R_2 はH; またはアルキルを表し;

【0060】

R_3 はH; またはアルキルを表し;

【0061】

U、VおよびW それぞれは-(CH₂)-を表し; またはUおよびV は同時に-CH=CH-を表しかつW はC=Oを表し;

10

【0062】

Y はアリアル; ヘテロアリアル; C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル; または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、-C(0)OC C_{1-6} アルキル、-C(0)C C_{1-6} アルキルおよび-C(0)NHC C_{1-6} アルキルから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたヘテロシクリルを表し; かつ

【0063】

Z はアリアル; ヘテロアリアル; C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル; または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、-C(0)OC C_{1-6} アルキル、-C(0)C C_{1-6} アルキルおよび-C(0)NHC C_{1-6} アルキルから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたヘテロシクリルを表す。

20

【図面の簡単な説明】

【0064】

図面の簡単な説明

図 1: 2 種の化合物、化合物 13および43による哺乳類のポーキュパイン(porcupine)の活性の阻害を図示する棒グラフである。

【0065】

図 2: MMTV-Wnt1 マウスモデルに対する化合物43の効能を図示する図である。

30

【0066】

図 3: MMTV-Wnt1 マウスモデルにおける化合物 52の効能を図示するグラフである。

【0067】

図 4: 化合物 43による Wnt3a のパルミトイル化の阻害を図示する画像である。

【0068】

図5-7: 軟寒天分析の結果を示す画像およびグラフである。図 5は化合物43で処理された細胞株 AsPC-1の結果を示す。図 6は化合物43で処理された細胞株HPAF-IIの結果を示す。図 7は化合物43で処理された細胞株CFPAC-1の結果を示す。

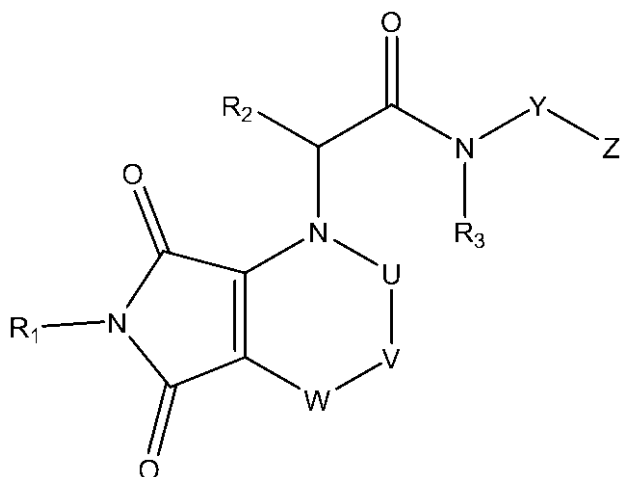
【0069】

詳細な説明

40

本発明によれば、全ての互変異性体および立体異性体を含む、式 (I)

【化 2】



10

(I)

の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体が提供され、ここで

【0070】

R_1 は任意に置換されたアルキル (ここで任意の置換基は C_{1-6} アルコキシから各々が独立して選択される1または複数の置換基を含む); 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される1または複数の置換基を含む); または-アルキルアリールを表し;

20

【0071】

R_2 はH;またはアルキルを表し;

【0072】

R_3 はH;またはアルキルを表し;

【0073】

U、VおよびW は $-(CH_2)-$ を表し;またはUおよびVは同時に $-CH=CH-$ を表しかつWはC=Oを表し;

30

【0074】

Y はアリール; ヘテロアリール; 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される1または複数の置換基を含む); または任意に置換されたヘテロシクリル (ここで任意の置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(0)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(0)C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(0)NHC_{1-6}$ アルキルから各々が独立して選択される1または複数の置換基を含む)を表し;かつ

【0075】

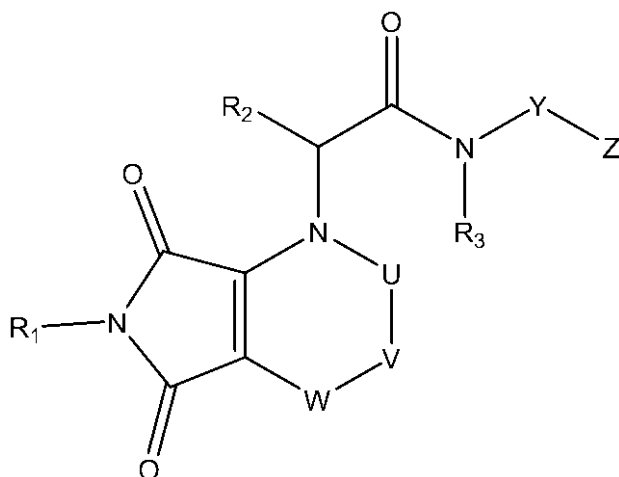
Z はアリール; ヘテロアリール; 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される1または複数の置換基を含む); または任意に置換されたヘテロシクリル (ここで任意の置換基は C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(0)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(0)C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(0)NHC_{1-6}$ アルキルから各々が独立して選択される1または複数の置換基を含む)を表す。

40

【0076】

本発明によれば、全ての互変異性体および立体異性体を含む、式 (I)

【化 3】



10

(I)

の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは多形体が提供され、ここで

【0077】

R_1 は C_{1-6} アルコキシから各々が独立して選択される1または複数の置換基により任意に置換されたアルキル; C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される1または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル;または-アルキルアリールを表し;

20

【0078】

R_2 はH;またはアルキルを表し;

【0079】

R_3 はH;またはアルキルを表し;

【0080】

U、VおよびW は $-(CH_2)-$ を表し;またはUおよびVは同時に $-CH=CH-$ を表しかつWはC=Oを表し;

30

【0081】

Y はアリール; ヘテロアリール; C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される1または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル;または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(=O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(=O)NHC_{1-6}$ アルキルから各々が独立して選択される1または複数の置換基により任意に置換されたヘテロシクリルを表し;かつ

【0082】

Z はアリール; ヘテロアリール; C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される1または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリル;または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(=O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)C_{1-6}$ アルキルおよび $-C(=O)NHC_{1-6}$ アルキルから各々が独立して選択される1または複数の置換基により任意に置換されたヘテロシクリルを表す。

40

【0083】

可変的なYの脈絡において、Yは(アミド窒素原子をZ基と結合させるという点で)結合基であって末端基ではないため、用語"アリール"は"アリレン"を意味すると理解される。(例えば"フェニル"は"フェニレン"(すなわち C_6H_4)を意味すると理解される)。他のYの環(例えばヘテロアリール)における用語も同様に解釈される。Yが未置換であるとして言及される場合、これは、Zおよび NR_3 以外の他の置換基がないことを意味すると理解される。Yが1置換であるとして言及される場合、これはZおよび NR_3 以外の1の置換基を意味すると理解される。

50

【0084】

R_1 が C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ) から各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたアルキルを表す場合、例はメチル、エチル、プロピル (例えば *n*-プロピル、イソプロピル)、ブチル (例えば *n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル)、ペンチル (例えば *n*-ペンチル) およびヘキシル (例えば *n*-ヘキシル) といった C_{1-6} アルキル (例えば未置換 C_{1-6} アルキル) を含む。例示的 C_{1-6} アルキル基はメチル、エチルおよびイソプロピル、特にメチルおよびイソプロピル、より具体的にはメチルである。

【0085】

R_1 が C_{1-6} アルキル (例えばメチル)、 C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ)、 C_{1-6} ハロアルキル (例えばフルオロメチル)、 C_{1-6} ハロアルコキシ (例えばフルオロメトキシ) およびハロ (例えばフルオロ、例えばクロロ) から各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリルを表す場合、例は C_{3-10} シクロアルキル (例えば C_{3-4} シクロアルキル といった C_{3-6} シクロアルキル) といったシクロアルキルを含む。例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル およびシクロヘキシルを含む。例示的 C_{3-4} シクロアルキル基はシクロプロピル およびシクロブチル、特にシクロプロピルである。

【0086】

R_1 が β -アルキルアリールを表す場合、例はベンジルを含む。

【0087】

R_2 がアルキルを表す場合、例はメチル、エチル、プロピル (例えば *n*-プロピル、イソプロピル)、ブチル (例えば *n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル)、ペンチル (例えば *n*-ペンチル) およびヘキシル (例えば *n*-ヘキシル) といった C_{1-6} アルキルを含む。例示的 C_{1-6} アルキル基はメチル およびエチル、特にメチルである。 R_2 がアルキル (例えばメチル) を表す場合、 R_2 に隣接する立体中心は "S" または "R" の立体化学を有してよい。

【0088】

R_3 がアルキルを表す場合、例は C_{1-6} メチル、エチル、プロピル (例えば *n*-プロピル、イソプロピル)、ブチル (例えば *n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル)、ペンチル (例えば *n*-ペンチル) およびヘキシル (例えば *n*-ヘキシル) といったアルキルを含む。例示的 C_{1-6} アルキル基はメチル およびエチル、特にメチルである。

【0089】

ある実施態様において U 、 V および W それぞれは $-(CH_2)-$ を表す。他のある実施態様において U および V は同時に $-C=C-$ を表しかつ W は $C=O$ を表す。

【0090】

Y がアリールを表す場合、例は任意に置換されたフェニルを含む。例示的置換基は C_{1-6} アルキル (例えばメチル)、 C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ)、ハロ (例えばフルオロ、例えばクロロ)、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル (例えばトリフルオロメチル といったフルオロメチル) および $-C_{1-6}$ ハロアルコキシ (例えばトリフルオロメトキシ) から各々独立して選択される 1 または複数 (例えば 1 または 2、特に 1) の置換基を含む。具体例はフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル および 3-メトキシフェニルを含む。 Z および NR_3 はフェニル環において互いに対して 1- および 4 位 (すなわち Z および NR_3 はパラの関係性を有する) で位置してよい。

【0091】

Y がヘテロアリールを表す場合、例は単環式 (例えば 5 および 6 員) および二環式 (例えば 9 および 10 員) ヘテロアリール環系、特に単環式環系を含む。前述のヘテロアリール基は未置換または 1 もしくは複数 (例えば 1 または 2、特に 1) の置換基により置換されていてもよい。例示的置換基は 独立して C_{1-6} アルキル (例えばメチル)、 C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ)、ハロ (例えばフルオロ、例えばクロロ)、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル (例えばトリフルオロメチル といったフルオロメチル) および $-C_{1-6}$ ハロアルコキシ (例えばト

10

20

30

40

50

リフルオロメトキシ)、特にメチルおよびフルオロから選択される。Yが5-員単環式ヘテロアリアルである場合、ZおよびNR₃該環における隣接しない環原子に位置してよい。Yが6-員単環式ヘテロアリアルである場合、ZおよびNR₃が環上において、互いに対して1-および4位(すなわちZおよびNR₃はパラの関係性を有する)で位置してよい。未置換6-員単環式ヘテロアリアル例はピリジニル、ピリダジニル、ピラジニルおよびピリミジニルを含む。未置換5-員単環式ヘテロアリアル例はイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリルおよびイソチアゾリルを含む。未置換単環式ヘテロアリアル具体例はピリジニル、ピリダジニル、ピラジニルおよびイソオキサゾリル、特にピリジニル、ピリダジニルおよびピラジニルを含む。置換された単環式ヘテロアリアル例はメチルピリジニル、メチルピリダジニル、メチルピラジニル、メチルピリミジニル、フルオロピリジニル、フルオロピリダジニル、フルオロピラジニルおよびフルオロピリミジニルを含む。置換された単環式ヘテロアリアル具体例はメチルピリダジニル、メチルピリジニルおよびフルオロピリジニルを含む。

10

【0092】

YがC₁₋₆アルキル(例えばメチル)、C₁₋₆アルコキシ(例えばメトキシ)、C₁₋₆ハロアルキル(例えばフルオロメチル)、C₁₋₆ハロアルコキシ(例えばフルオロメトキシ)およびハロ(例えばフルオロ、例えばクロロ)から各々が独立して選択される1または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリルを表す場合、YはC₁₋₆アルキルにより任意に置換されたカルボシクリルを表してよい。例は(メチルといった)C₁₋₆アルキルにより任意に置換された単環式カルボシクリルを含む。カルボシクリル例はC₃₋₈シクロアルキル(例えばシクロヘキシル)およびC₅₋₈シクロアルケニル(例えばシクロヘキセニル)を含む。カルボシクリル(carbocycyl)環は任意に1、2または3の置換基(例えば1または2の、特に1、例えば1のメチル基)により置換されている。Yがカルボシクリルを表す場合、YはC₃₋₈シクロアルキル、例えばC₅₋₆シクロアルキルを表してよい。具体例はシクロヘキシルである。Yがシクロヘキシルの場合、Zおよび-NR₃は環Y上において互いに対して1-および4位に位置してよい。

20

【0093】

YがC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-C(0)OC₁₋₆アルキル、-C(0)C₁₋₆アルキルおよび-C(0)NHC₁₋₆アルキルから各々が独立して選択される1または複数の置換基により任意に置換されたヘテロシクリルを表す場合、Yは(メチルといった)C₁₋₆アルキルにより任意に置換されたヘテロシクリルを表してよい。例は単環式ヘテロシクリルを含む。該ヘテロシクリル基は未置換であってよくまたは例えば1または2の(例えば1の)置換基(例えば1のメチル基)を有してよい。例はピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4,5-ジヒドロピラゾリル、4,5-ジヒドロイソオキサゾリルおよび4,5-ジヒドロイソチアゾリルを含む。

30

【0094】

Zがアリアルを表す場合、例示的置換基はC₁₋₆アルキル(例えばメチル)、C₁₋₆アルコキシ(例えばメトキシ)、ハロ(例えばフルオロ、例えばクロロ)、-C₁₋₆ハロアルキル(例えばジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルといったフルオロメチル)および-C₁₋₆ハロアルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)を含む。例は置換または非置換フェニル、例えばフェニル、クロロフェニル(例えば2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル)、フルオロフェニル(例えば2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル)、メチルフェニル(2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル)、メトキシフェニル(例えば2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル)、ハロアルキルフェニル(例えば2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-ジフルオロメトキシフェニル、3-ジフルオロメチルフェニルおよび4-ジフルオロメチルフェニル)、ハロアルコキシフェニル(例えば3-トリフルオロメチルオキシフェニル、4-トリフルオロメチルオキシフェニル)といった単環式アリアルを含む。

40

【0095】

50

Z がヘテロアリールを表す場合、例は単環式 (例えば 5 および 6 員) および二環式 (例えば 9 および 10 員) ヘテロアリール環系、特に単環式環系を含む。前述のヘテロアリール基は未置換または 1 もしくは複数 (例えば 1 または 2、特に 1) の置換基により置換されていてよい。例示的置換基は 独立して C_{1-6} アルキル (例えばメチル)、 C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ)、ハロ (例えばフルオロ、例えばクロロ)、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル (例えばトリフルオロメチルといったフルオロメチル) および $-C_{1-6}$ ハロアルコキシ (例えばトリフルオロメトキシ) から選択される。未置換の例はピリジニル (例えば 2-ピリジニル、3-ピリジニルおよび 4-ピリジニル)、ピリミジニル (例えば 2-ピリミジニル、4-ピリミジニルおよび 5-ピリミジニル)、ピリダジニル (例えば 3-ピリダ(pyrada)ジニル) およびチアゾリル (例えば 2-チアゾリル) を含む。ヘテロアリールが 1 の環ヘテロ原子を含む置換された例はメチルピリジニル (例えば 2-メチル-5-ピリジニル、2-メチル-6-ピリジニル、3-メチル-5-ピリジニル)、フルオロメチルピリジニル (例えば 2-トリフルオロメチル-5-ピリジニルおよび 3-トリフルオロメチル-5-ピリジニルおよび 3-ジフルオロメチル-5-ピリジニルといったジフルオロメチルピリジニルといったトリフルオロメチルピリジニル)、フルオロピリジニル (例えば 2-フルオロ-5-ピリジニル、3-フルオロ-5-ピリジニルおよび 2-フルオロ-3-ピリジニル) およびクロロピリジニル (例えば 3-クロロ-5-ピリジニル) を含む。ヘテロアリールが 2 の環ヘテロ原子を含む置換された例はメチルチアゾリル (例えば 2-メチル-4-チアゾリル) を含む。

10

【0096】

Z が C_{1-6} アルキル (例えばメチル)、 C_{1-6} アルコキシ (例えばメトキシ)、 C_{1-6} ハロアルキル (例えばフルオロメチル)、 C_{1-6} ハロアルコキシ (例えばフルオロメトキシ) およびハロ (例えばフルオロ、例えばクロロ) から各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたカルボシクリルを表す場合、Z は C_{1-6} アルキルにより任意に置換されたカルボシクリルを表してよい。例は (メチルといった) C_{1-6} アルキルにより任意に置換された単環式カルボシクリルを含む。カルボシクリルの例は C_{3-8} シクロアルキル (例えばシクロヘキシル) および C_{5-8} シクロアルケニル (例えばシクロヘキセニル) を含む。該カルボシクリル(carbocycyl) 環は 任意に 1、2 または 3 の置換基 (例えば 1 または 2 の、特に 1、例えば 1 のメチル基) により置換されている。Z がカルボシクリルを表す場合、Z は C_{5-6} シクロアルキルといった C_{3-8} シクロアルキルを表してよい。具体例は シクロヘキシルである。

20

30

【0097】

Z が C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(0)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(0)C_{1-6}$ アルキル および $-C(0)NHC_{1-6}$ アルキル から各々が独立して選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されたヘテロシクリルを表す場合、Z は (メチルといった) C_{1-6} アルキルにより任意に置換されたヘテロシクリルを表してよい。例は単環式ヘテロシクリルを含む。該ヘテロシクリル基は未置換であってよくまたは例えば 1 または 2 の (例えば 1 の) 置換基 (例えば 1 のメチル基) を有してよい。例はピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、4,5-ジヒドロピラゾリルおよび 4,5-ジヒドロイソオキサゾリルを含む。

【0098】

好ましくは R_1 は任意に C_{1-4} アルキル (例えばメチル) により置換されているアルキルまたはシクロアルキルを表す。より好ましくは、 R_1 は C_{1-3} アルキルまたは C_{3-4} シクロアルキルを表す。最も好ましくは、 R_1 はメチル、シクロプロピル、シクロブチルまたはイソプロピル、特にメチルまたはシクロプロピル、最も特にはシクロプロピルを表す。

40

【0099】

好ましくは R_2 は H または C_{1-3} アルキルを表す。より好ましくは、 R_2 は H またはメチル、特に H を表す。

【0100】

好ましくは R_3 は H または C_{1-3} アルキルを表す。より好ましくは、 R_3 は H またはメチル、特に H を表す。

【0101】

50

好ましくは、U、VおよびW それぞれは-(CH₂)-を表す。

【0102】

好ましくは Y はアリール (特にフェニル) またはヘテロアリール (特に単環式ヘテロアリール) を表す。より好ましくは Y はC₁₋₆ アルキル (特にメチル)、C₁₋₆ アルコキシ (特にメトキシ) またはフルオロから選択される 1 または複数の基 (特に 1 の基) により任意に置換されたフェニル; または任意に C₁₋₆ アルキル (特にメチル) またはハロ (特にフルオロ) により任意に置換された単環式ヘテロアリール (特にピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニルまたはイソオキサゾリル、例えばピリジニル、ピリダジニルまたはピラジニルといった1または2の窒素環原子を含む単環式ヘテロアリール) を表す。好ましくは Y はフェニルまたは6-員ヘテロアリールである。ある実施態様において Y はフェニルである。ある実施態様において Y は 1 または 2 の窒素環原子を含む6-員ヘテロアリールである。ある実施態様において Y は未置換である。ある実施態様において、Y は未置換フェニルである。ある実施態様において Y は未置換ヘテロアリールである。ある実施態様において Y は例えばメチルまたはフルオロの一置換である。ある実施態様において Y は一置換フェニルである。ある実施態様において Y は一置換ヘテロアリールである。Y が 6-員アリールまたは6-員ヘテロアリールである場合、Z および -NR₃ は好ましくは環 Y において互いに対して1-および4位 (つまりY および -NR₃ はパラの関係性を有する) で位置してよい。

10

【0103】

好ましくは Z はアリール (特にフェニル) またはヘテロアリール (特に単環式ヘテロアリール) を表す。より好ましくは Z はフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、フルオロメチル (例えばジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル)、またはハロアルコキシ (例えば -OCF₃) により任意に置換されたフェニル; またはメチル、フルオロメチル (例えばジフルオロメチルまたはトリフルオロメチル)、フルオロまたはクロロにより任意に置換された単環式ヘテロアリール (特にピリジニル、ピリジジニル(pyridiziny), ピラジニル、ピリミジニル、オキサゾリルまたはチアゾリルといった1または2の窒素環原子を含む単環式ヘテロアリール) を表す。ある実施態様において Z は未置換である。ある実施態様において、Z は未置換フェニルである。ある実施態様において Z は未置換単環式ヘテロアリールである。ある実施態様において Z は、例えばメチル、フルオロメチル、フルオロまたはクロロにより一置換である。

20

30

【0104】

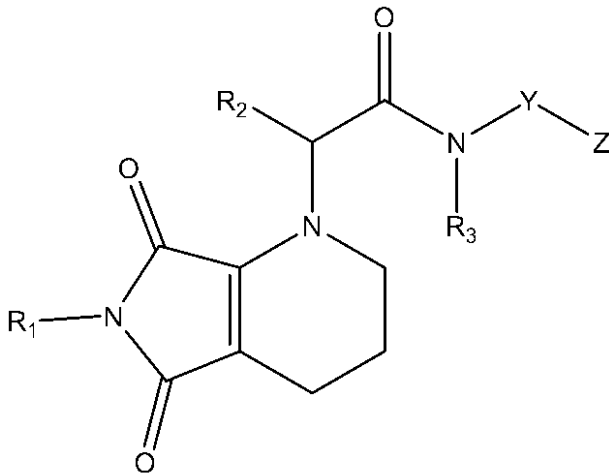
ある実施態様において、R₁ はメチルまたはシクロプロピルを表し; R₂ はHを表し; R₃ はHを表し; U、VおよびW それぞれは-CH₂-を表し; Y はフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニルまたはピリミジニルを表し、ここでY は任意にメチルおよびフルオロから選択される 1 の基により置換されており; およびZ はフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニルまたはピリミジニルを表し、ここで Z は任意にメチル、フルオロ、クロロ、メトキシおよびフルオロメチルから選択される 1 の基により置換されている。

【0105】

ある実施態様において、全ての互変異性体および立体異性体を含む、式 (IA),

40

【化 4】



10

(IA)

の化合物である式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物または多形体が提供され、ここで：

【0106】

R₁ はアルキル、またはシクロアルキルを表し；

20

【0107】

R₂ はHまたはアルキルを表し；

【0108】

R₃ はHまたはアルキルを表し；

【0109】

Y はアリールまたはヘテロアリールを表し； かつ

【0110】

Z はアリールまたはヘテロアリールを表す。

【0111】

ある実施態様において、式 (I) の化合物はHEK293-STF3A細胞に対する約10マイクロモラー未満のIC₅₀を有する。 30

【0112】

いくつかの実施態様において R₁ はメチルでありかつR₂およびR₃ はともにHである。ほかの実施態様において R₁ はシクロプロピルでありかつR₂およびR₃ はともにHである。さらなる実施態様において R₁およびR₂ はともにメチルでありかつR₃ はHである。

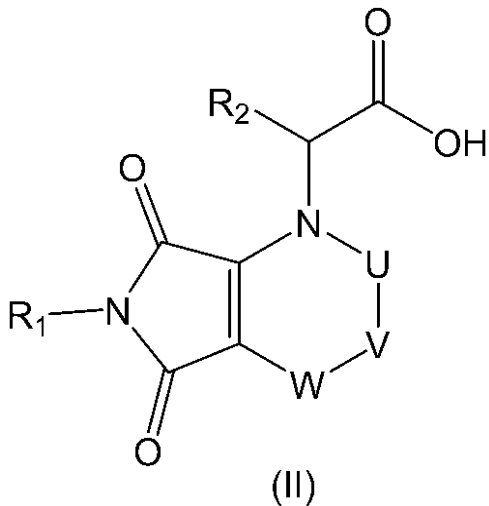
【0113】

工程

本発明はさらに

式 (II)

【化 5】

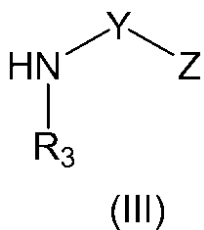


10

(式中、 R_1 、 R_2 、 U 、 V および W は上記で定義した通りである)
 の化合物またはその保護誘導体と、

、式(III)

【化 6】



20

(式中、 R_3 、 Y および Z は上記で定義した通りである)

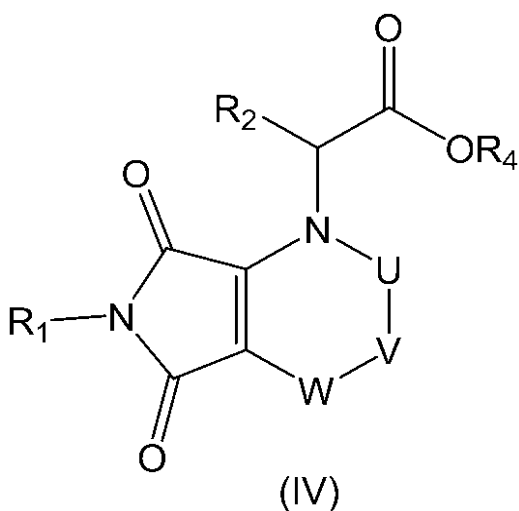
の化合物またはその保護誘導体の反応を含む、式 (I)の化合物またはその保護誘導体の製造方法を提供する。

【0114】

式 (II)の化合物は 式 (IV)

30

【化 7】



40

(式中、 R_1 、 R_2 、 U 、 V および W は上記で定義した通りであり、かつ R_4 は C_{1-6} アルキルである)

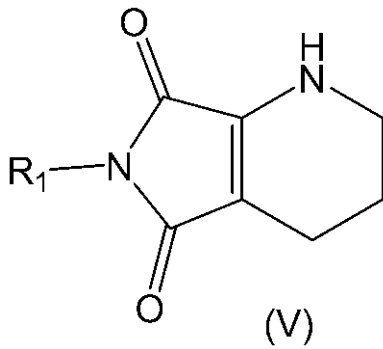
の化合物のエステル加水分解により製造されてよい。

【0115】

U 、 V および W それぞれが $-(CH_2)-$ を表す場合、式 (IV)の化合物は式 (V)

50

【化 8】

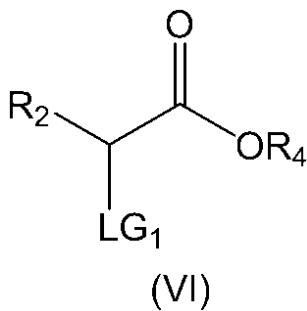


10

(式中、 R_1 、上記で定義した通りである)
の化合物と、

式 (VI)

【化 9】



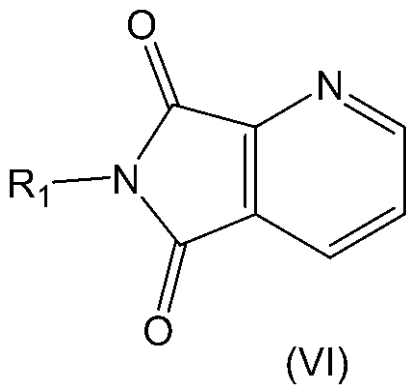
20

(式中、 R_2 および R_4 は上記で定義した通りであり、かつ LG_1 は Brといった脱離基である)
の化合物の反応により製造されてよい。

【0 1 1 6】

式 (V)の化合物は 式 (VI)

【化 1 0】



30

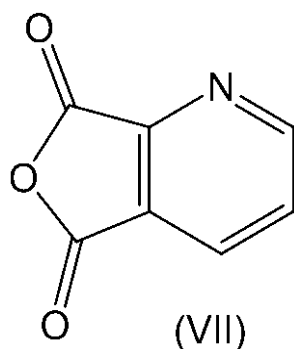
(式中、 R_1 は上記で定義した通りである)
の化合物から、例えば触媒的水素化反応により製造されてよい。

40

【0 1 1 7】

式 (VI)の化合物は式 (VII)

【化 1 1】



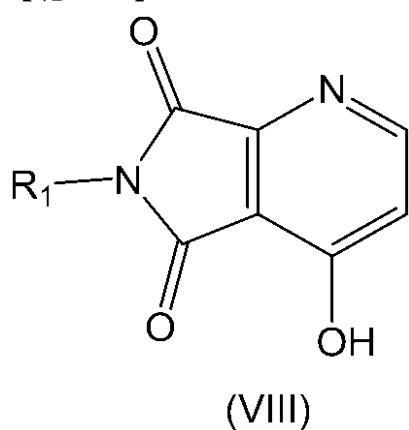
10

の化合物および対応するアミン、 R_1-NH_2 から製造されることが可能である。化合物 (VII) は市販されている。

【0 1 1 8】

UおよびV は同時に $-CH=CH-$ を表しかつW は $C=O$ を表す式 (IV) の化合物は式 (VIII)

【化 1 2】



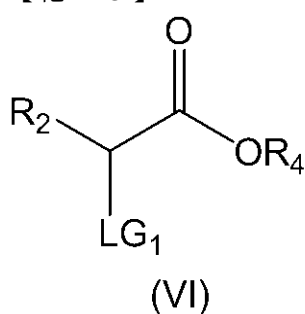
20

(式中、 R_1 は上記で定義したとおりである)

の化合物と

式 (VI)

【化 1 3】



30

(式中、 R_2 、 R_4 および LG_1 は上記で定義した通りである)

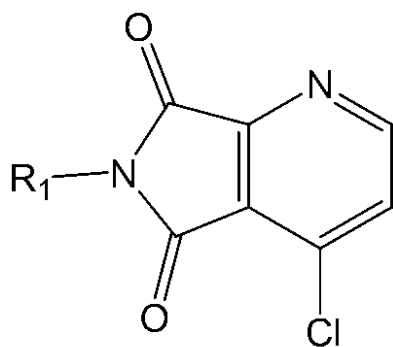
の化合物との反応により製造されてよい。

40

【0 1 1 9】

式 (VIII)の化合物は式 (IX)

【化 1 4】



(IX)

10

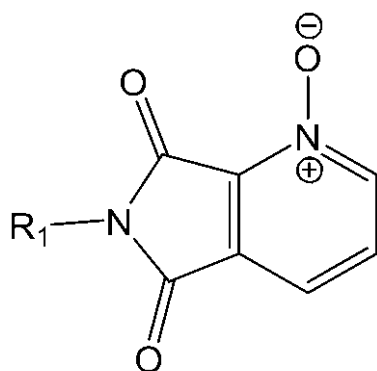
(式中、 R_1 は上記で定義したとおりである)

の化合物から、CsOAcといったヒドロキシ化剤を用いて製造されてよい。

【0 1 2 0】

式 (IX) の化合物は式 (X)

【化 1 5】



(X)

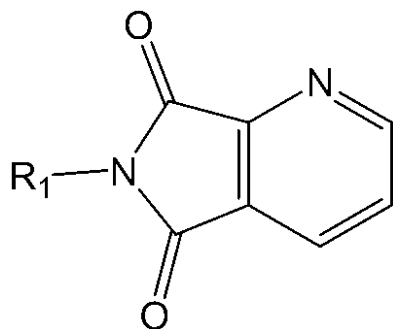
20

(式中、 R_1 は上記で定義したとおりである)の化合物から例えばPOCl₃といった塩素化剤を使用することで製造されてよい。

【0 1 2 1】

式 (X) の化合物は式 (XI)

【化 1 6】



(XI)

40

(式中、 R_1 は上記で定義したとおりである)

の化合物からメタクロロペル安息香酸(mCPBA)といった酸化剤を使用することにより製造されてよい。

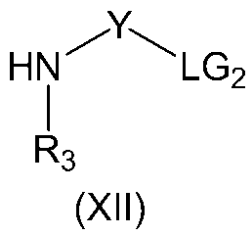
【0 1 2 2】

式(III)の化合物は鈴木カップリングといったカップリング反応により製造されてよい

50

。例えば、式(III)の化合物は式 (XII)

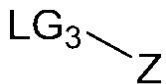
【化 1 7】



(式中、YおよびR₃ は上記で定義した通りであり、かつLG₂はボロン酸またはボロン酸エステルまたはBrまたはClといった脱離基である)

の化合物と式 (XIII)

【化 1 8】



(XIII)

(式中、Zは上記で定義した通りであり、かつLG₃ はボロン酸またはボロン酸エステルまたはBrまたはClといった脱離基である)

の化合物とのカップリング反応により製造されてよい。

【0 1 2 3】

治療的使用

【0 1 2 4】

本発明は式 (I)の化合物を薬剤としての使用のために提供する。

【0 1 2 5】

本発明の化合物 20 マイクロモラー未満、例えば10 マイクロモラー未満のSTF3A に対するIC₅₀を有してよい。IC₅₀ 5、2、1、0.5、0.2または0.1 マイクロモラー未満であってよい。それは約 0.01~約 10 マイクロモラー、または約 0.01~5、0.01~1、0.01~0.5、0.01~0.1、0.01~0.05、0.1~5、0.1~1、0.1~0.5、0.1~10、0.5~10、1~10、5~10、1~5または0.1~0.5、例えば約 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10 マイクロモラーであってよい。

【0 1 2 6】

本発明はWNT経路の調節における使用のための式 (I)の化合物を提供する。

【0 1 2 7】

本発明はまたWNT タンパク質または WNT 受容体を式 (I)の化合物に暴露することを含む、WNT活性の調節の方法を提供する。

【0 1 2 8】

さらに、本発明はWNT活性を調節するための式 (I)の化合物の使用を提供する。

【0 1 2 9】

本発明は付加的に WNT経路活性に関連した疾患または症状の治療における使用のための式 (I)の化合物を提供する。

【0 1 3 0】

本発明により、治療の必要がある被検体に対して治療上有効量の式 (I)の化合物を投与することを含む、WNT経路活性に関連した疾患または症状の治療方法もまた提供される。

【0 1 3 1】

本発明はさらにWNT経路活性に関連した疾患または症状の治療のための式 (I)の化合物の使用を提供する。

【0 1 3 2】

10

20

30

40

50

また、本発明により、WNT経路活性に関連した疾患または症状の治療のための薬剤の製造における式 (I) の化合物の使用が提供される。

【0133】

前述の疾患または症状は好ましくは癌、線維症、幹細胞および糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎、乾癬および心筋梗塞からなる群から選択される。

【0134】

癌は高いWNT活性に特徴づけられる癌であってよい。

【0135】

疾患または症状は、頸部、結腸、胸、膀胱、頭および首、胃、肺、卵巣、前立腺、甲状腺、非小細胞性肺といった癌、ならびに慢性リンパ球性白血病、中皮腫、黒色腫、膵臓腺癌、基底細胞癌腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、ウィルムの腫瘍または髄芽腫、または肺線維症、肝臓線維症、皮膚線維症または腎臓線維症といった線維症疾患、または消耗性疾患、または糖尿病性網膜症といった代謝疾患であってよい。

【0136】

本発明はさらに診断における式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0137】

医薬組成物

本発明の医薬組成物を調製するために、式(I)の化合物の少なくとも1を、他の前述の作用物質の少なくとも1と任意に組み合わせて、活性成分(類)として使用することができる。この活性成分(類)は、通常の医薬配合技術に従い、医薬担体と密に混合され、この担体は、例えば経口投与又は筋肉内などの非経口投与に望ましい調製物の形に応じ多種多様な形をとることができる。経口剤形での組成物の調製において、通常の医薬媒体のいずれかを使用してよい。従って、例えば懸濁剤、エリキシル剤及び液剤などの液体経口調製物に関して、好適な担体及び添加剤は、水、グリコール、油類、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを含み；例えば散剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤及び錠剤などの固形経口調製物に関しては、好適な担体及び添加剤は、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを含む。錠剤及びカプセル剤が、それらの投与の容易さのために、最も有利な経口単位剤形であり、この場合固形医薬担体が明らかに使用される。望ましいならば、錠剤は、標準の技術により、糖衣されるか、又は腸溶性にコーティングされてよい。非経口に関して、担体は通常、滅菌水を含むが、例えば溶解を補助するか又は保存のためなどの他の成分を含んでよい。

【0138】

注射用懸濁剤も調製されてよく、この場合、適当な液体担体、懸濁化剤などが使用されてよい。本明細書の医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、茶さじ量などの単位用量あたり、先に説明したような有効量を送達するために必要な活性成分(類)の量を含有するであろう。本明細書の医薬組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、坐剤、茶さじ量などの単位用量あたり、約0.03mg~100mg/kg(好ましくは0.1~30mg/kg)を含有し、かつ各活性成分又はそれらの組み合わせが約0.1~300mg/kg/日(好ましくは1~50mg/kg/日)の用量で与えられ得る。しかしこれらの用量は、患者の必要要件、治療される状態の重症度及び使用される化合物に応じて変動してよい。毎日の投与又は定期的(post-periodic)投薬のいずれかの使用を、利用することができる。

【0139】

好ましくはこれらの組成物は、経口、非経口、鼻腔内、舌下もしくは直腸投与に関して、又は吸入もしくは吸引による投与に関して；錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、無菌の非経口液剤又は懸濁剤、計量式エアロゾル又は液体スプレー、ドロップ、アンプル、自動噴霧装置又は坐剤などの、単位剤形である。あるいは、本組成物は、毎週1回又は毎月1回の投与に適した形で提供されてよく；例えば、デカン酸塩などの活性化合物の不溶性塩は、筋肉内注射のためのデポ剤を提供するために適合している。錠剤などの固形組成物を調製するために、主要な活性成分は、医薬担体、例えば通常の打錠成分、例えばトウモロコシデンプン、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン

酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム又はガム類など、並びに他の医薬希釈剤、例えば水と混合され、本発明の化合物、又はその医薬的に許容される塩の均質な混合物を含む、固形の予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物に関して均質であるという場合、これは、活性成分が、組成物全体に均等に分散され、その結果組成物は、同等の有効な剤形、例えば錠剤、丸剤及びカプセル剤などに、容易に分割することができることを意味する。この固形予備製剤組成物は次に、本発明の各活性成分又はそれらの組み合わせを0.1～約500mg含有する、先に説明された種類の単位剤形に再分割される。

【0140】

本発明の組成物の錠剤又は丸剤は、コーティングされるか、又はそうでなければ延長された作用の利点をもたらす剤形を提供するように配合され得る。例えばこの錠剤又は丸剤は、内側用量構成要素及び外側用量構成要素を含むことができ、外側用量構成要素は、内側用量構成要素の周りを包む形である。これら2つの構成要素は、胃内での崩壊に抵抗し、かつ内側構成要素が無傷のまま十二指腸へ通過することを可能にし、放出を遅延するような、腸溶性の層により分離することができる。そのような腸溶性の層又はコーティングのために、様々な材料を使用することができ、そのような材料は、セラック、アセチルアルコール及び酢酸セルロースなどである。

【0141】

本発明の組成物が経口投与又は注射のために混合されているこの液体剤形は、水性溶液、好適には香味シロップ剤、水性又は油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナツ油もしくはピーナツ油などの食用油による香味乳剤、更にはエリキシル剤及び同様の医薬ビヒクルを含む。水性懸濁剤のための好適な分散剤又は懸濁化剤は、合成及び天然のゴム、例えばトラガカントゴム、アカシアゴム、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンを含む。

【0142】

本医薬組成物は、各化合物を約0.01mg～100mg、好ましくは約5～50mg含有してよく、かつ選択された投与様式に適した任意の剤形に構成されてよい。担体は、結合剤、懸濁化剤、滑沢剤、香味料、甘味料、保存剤、色素、及びコーティングを含むが、これらに限定されるものではない、必要かつ不活性の医薬賦形剤を含む。経口投与に適した組成物は、丸剤、錠剤、カプレット、カプセル剤(各々、即時放出製剤、間欠放出製剤及び持続放出製剤を含む)、顆粒剤、散剤などの固形剤形、並びに液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤及び懸濁剤などの液体剤形を含む。非経口的投与に有用な剤形は、無菌の液剤、乳剤及び懸濁剤を含む。

【0143】

有利なことに、本発明の化合物は、1日1回投与量で投与することができるか、又は総1日量を、1日2、3又は4回の分割量にわけて投与することができる。更に本発明の化合物は、好適な鼻腔内ビヒクルの局所的使用による鼻腔内剤形か、又は当業者に周知の経皮的皮膚貼付剤により、投与することができる。経皮送達システムの剤形で投与されるためには、この用量投与は当然、その投薬計画を通じて間欠的であるよりもむしろ連続的となる。

【0144】

例えば錠剤又はカプセル剤の剤形での経口投与に関して、活性薬物構成要素は、経口用の無毒の医薬的に許容される不活性担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと組み合わせることができる。更に望ましいかもしくは必要な場合は、好適な結合剤；滑沢剤、崩壊剤及び着色剤も、この混合物へ混合することができる。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、ブドウ糖又はβ乳糖のような天然の糖、トウモロコシ甘味料、例えばアカシアゴム、トラガカントゴムのような天然及び合成ゴム、又はオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含むが、これらに限定されるものではない。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0145】

好適な香味懸濁剤又は分散剤の液体剤形は、例えばアカシアゴム、トラガカントゴムのような天然及び合成ゴム、メチル-セルロースなどを含む。非経口的投与に関して、無菌の懸濁剤及び液剤が望ましい。静脈内投与が望ましい場合は、一般に好適な保存剤を含有する等張調製物が利用される。

【0146】

本発明の化合物又は組み合わせは同じく、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクル、及び多層ベシクルなどの、リポソーム送達システムの剤形においても投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンなどの、様々なリン脂質から形成することができる。

【0147】

本発明の化合物又は組み合わせは、化合物分子が結合されている個々の担体としてのモノクローナル抗体の使用により送達されてもよい。本発明の化合物は、ターゲティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと組み合わせられてもよい。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド-フェノール、又はパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。更に本発明の化合物は、薬物の制御放出の実行に有用である生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸(polyactic acid)、ポリε-シロネプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋した又は両親媒性ブロックコポリマーと組み合わせることができる。

【0148】

本発明の化合物又は組み合わせは、前述の組成物のいずれかにおいて、及び対処される障害の治療に必要な限りは、当該技術分野において確立された投薬計画に従い、投与することができる。

【0149】

本製品の1日量は、哺乳類1匹あたり1日に0.01~1.000mgの広範な範囲にわたり変動してよい。経口投与に関して、本組成物は好ましくは、治療される患者への症状による用量調節のために、各活性成分又はそれらの組み合わせを0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250及び500mgを含有する錠剤の剤形で提供される。この薬物の有効量は、約0.1mg/kg~約300mg/kg体重/日の用量レベルで通常供給される。好ましくは、この範囲は、約1~約50mg/kg体重/日である。本化合物又は組み合わせは、1日1~4回の投薬計画で投与されてよい。

【0150】

投与されるべき適量は、当業者により容易に決定され、かつ使用される特定の化合物、その投与様式、調製物の強度、その投与様式、及び病態の進行度により変動するであろう。加えて、患者の年齢、体重、食事及び投与回数を含む治療される特定の患者に関連した要因は、用量調節を必要とするであろう。

【0151】

更なる態様において、本発明は、式(I)の化合物の少なくとも1を、少なくとも1のその他の前述の作用物質及び医薬的に許容されるキャリアと任意に組み合わせる含有する医薬組成物の調製プロセスも提供する。

【0152】

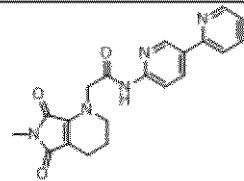
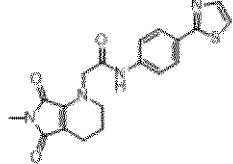
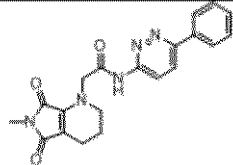
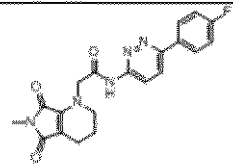
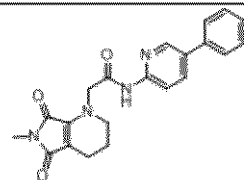
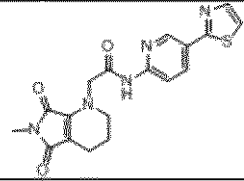
本組成物は好ましくは、関連する1日投与量に適した量の単位剤形である。

【0153】

本発明の化合物の、特に単位用量を含む、好適な用量は、「英国及び米国薬局方(British and US Pharmacopoeias)」、「レミントン薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」(Mack Publishing社)、「マルチンダーレ薬局方(Martindale The Extra Pharmacopoeia)」(ロンドン、The Pharmaceutical Press社)(例えば、第31版の341頁及びそこに引用された頁を参照されたい)又は前述の刊行物などの参考文献に説明または言及されたこれらの化合物に関する単位用量を含む、既知の用量を含む。

例

【表 1】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
1		N-((2,3'-ビピリジン-6'-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
2		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(チアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド	<0.1
3		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
4		N-(6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
5		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フェニルピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
6		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1

10

20

30

【表 2】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
7		N-(5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
8		N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
9		N-(2,3'-ビピリジン-6'-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
10		N-([2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
11		N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<0.1
12		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フェニルピラジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
13		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)プロパンアミド	<0.1
14		N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1

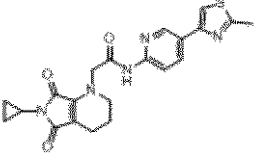
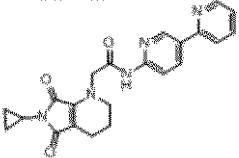
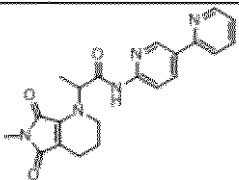
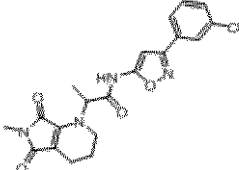
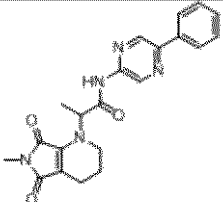
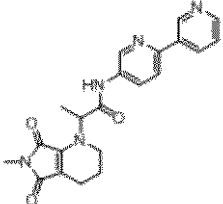
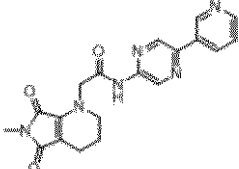
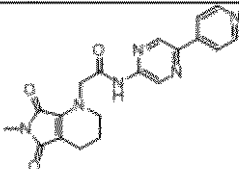
10

20

30

40

【表 3】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
15		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
16		N-([2,3'-ビピリジン]-6'-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
17		N-([2,3'-ビピリジン]-6'-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<0.1
18		N-(3-(3-クロロフェニル)イソキサゾール-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<5
19		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フェニルピラジン-2-イル)プロパンアミド	<0.1
20		N-([2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<0.1
21		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
22		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミド	>10

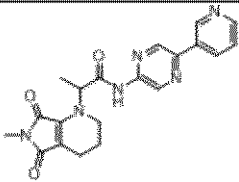
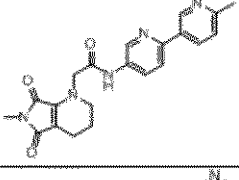
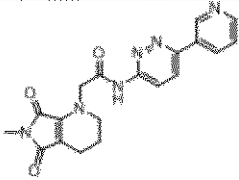
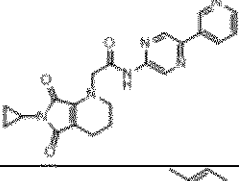
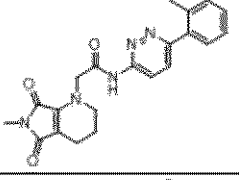
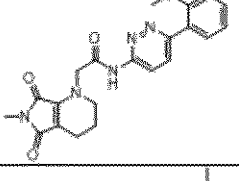
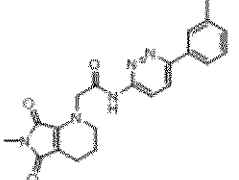
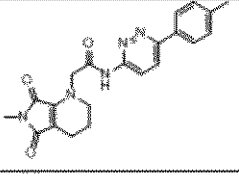
10

20

30

40

【表 4】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
23		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)プロパンアミド	<0.1
24		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミド	<0.1
25		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
26		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
27		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(o-トリル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<1
28		N-(6-(2-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	>10
29		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(m-トリル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
30		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(p-トリル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1

10

20

30

40

【表 5】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
31		N-(6-(4-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
32		N-(6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
33		2-(6-イソプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
34		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-メチル-2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミド	<0.1
35		N-(6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<1.0
36		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フェニルピリミジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
37		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
38		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
39		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メチル-3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<0.1

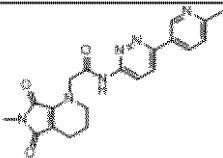
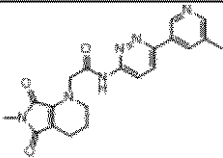
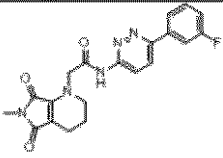
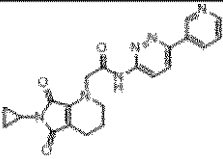
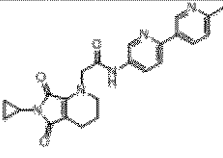
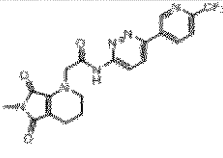
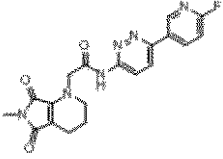
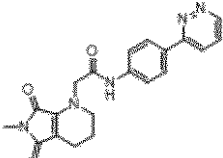
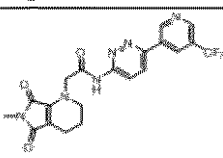
10

20

30

40

【表 6】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
40		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
41		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
42		N-(6-(3-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
43		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
44		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミド	<0.1
45		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<5
46		N-(6-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
47		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリダジン-3-イル)フェニル)アセトアミド	<1
48		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1

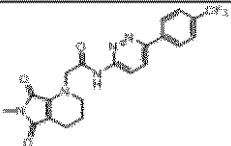
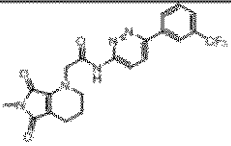
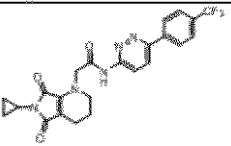
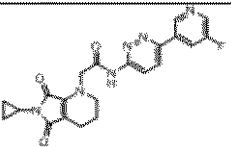
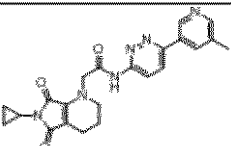
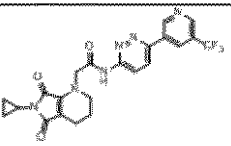
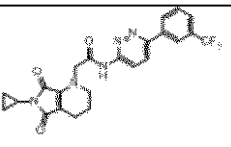
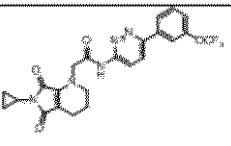
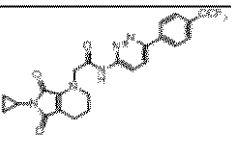
10

20

30

40

【表 7】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
49		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<10
50		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
51		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<1
52		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-フルオロピリダジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
53		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチルピリダジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
54		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
55		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
56		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<1
57		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<1

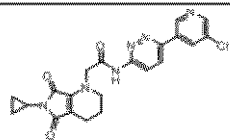
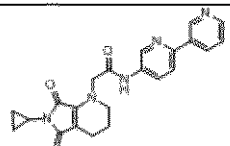
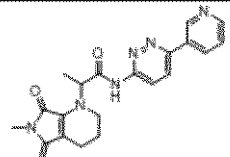
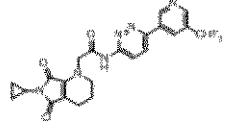
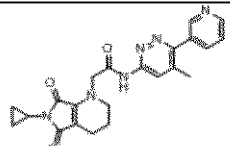
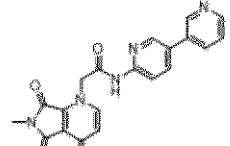
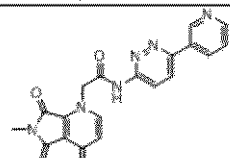
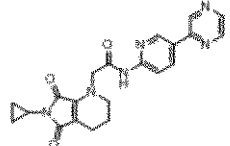
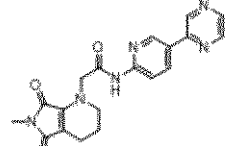
10

20

30

40

【表 8】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
58		N-(6-(5-クロロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
59		N-(2,3'-ビピリジン-5-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
60		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)プロパンアミド	<0.1
61		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
62		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-メチル-6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<5
63		N-(3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-4,5,7-トリオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<1
64		2-(6-メチル-4,5,7-トリオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<1
65		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
66		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	<0.1

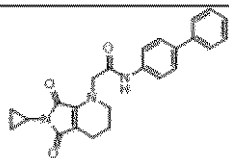
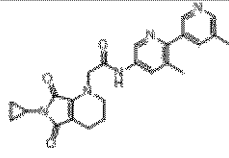
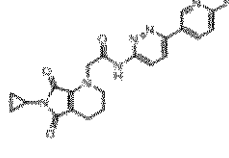
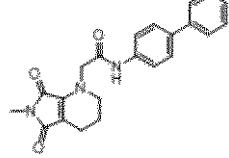
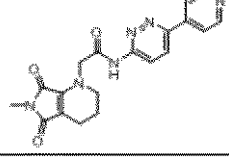
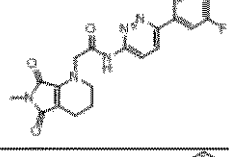
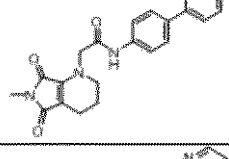
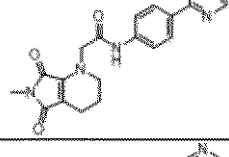
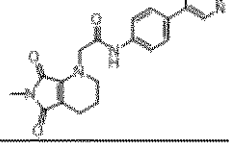
10

20

30

40

【表 9】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
67		N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
68		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(3,5'-ジメチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミド	<0.1
69		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
70		N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
71		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<1
72		N-(6-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
73		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)アセトアミド	>10
74		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アセトアミド	<1.0
75		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)アセトアミド	<0.1

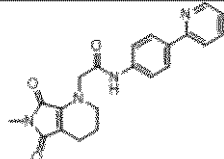
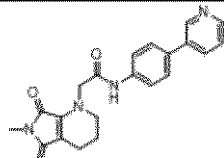
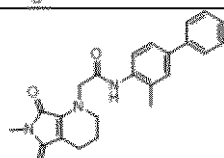
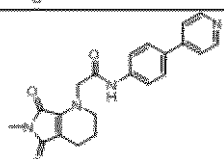
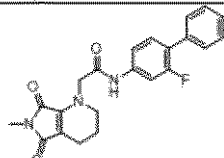
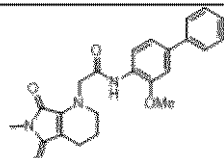
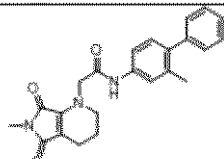
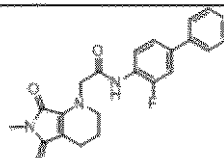
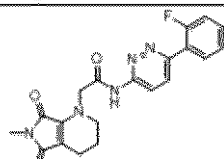
10

20

30

40

【表 10】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
76		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)アセトアミド	<0.1
77		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミド	<0.1
78		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アセトアミド	>10
79		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミド	<0.1
80		N-(2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
81		N-(3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	>10
82		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アセトアミド	<0.1
83		N-(3-フルオロビフェニル-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
84		N-(6-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1

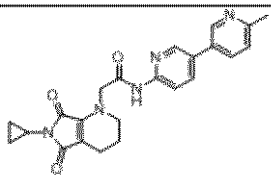
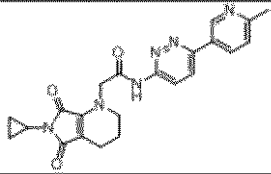
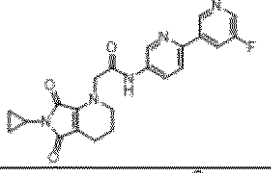
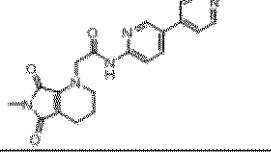
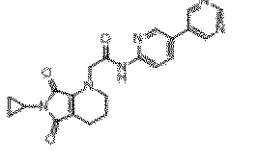
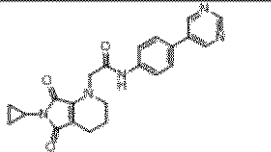
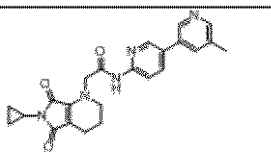
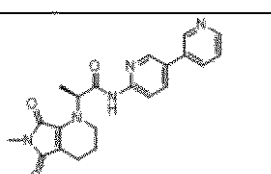
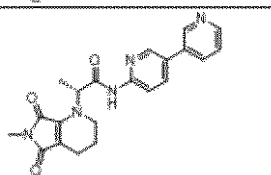
10

20

30

40

【表 1 1】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
85		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<0.1
86		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
87		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミド	<0.1
88		N-([3,4'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<1
89		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
90		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)アセトアミド	<0.1
91		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	<0.1
92		(S)-N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<0.1
93		(R)-N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<1

10

20

30

40

【表 1 2】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
94		(S)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)プロパンアミド	<0.1
95		(R)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)プロパンアミド	>10
96		N-(6'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<1
97		N-(2'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<0.1
99		N-(2-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<10
100		N-(5'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
101		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
102		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
103		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	<1

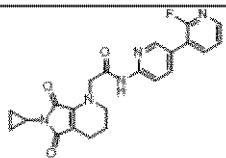
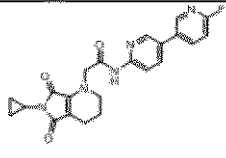
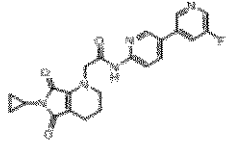
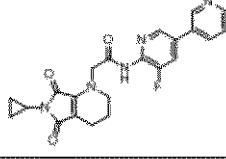
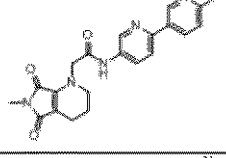
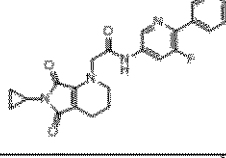
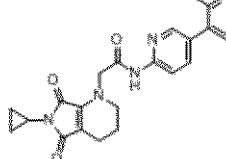
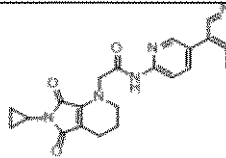
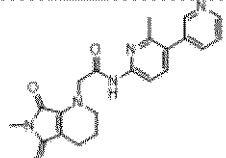
10

20

30

40

【表 1 3】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
104		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<0.1
105		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<0.1
106		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<0.1
107		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<1
108		N-(6'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<1
109		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<0.1
110		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<1
111		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<1
112		N-(6'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<10

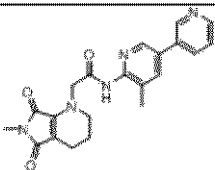
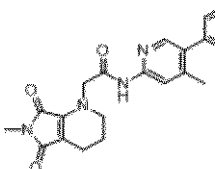
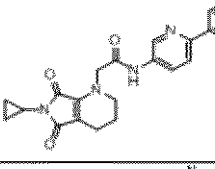
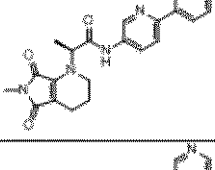
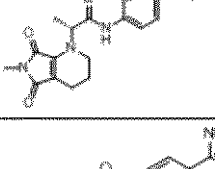
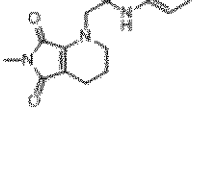
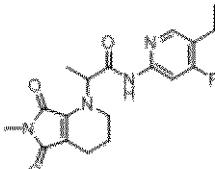
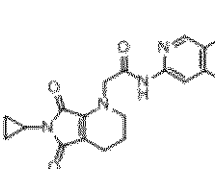
10

20

30

40

【表 1 4】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
113		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	>10
114		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<5
115		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<0.1
116		(S)-N-([2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<0.1
117		(R)-N-([2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<1
118		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミド	<0.1
119		N-(4-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<0.1
120		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<1

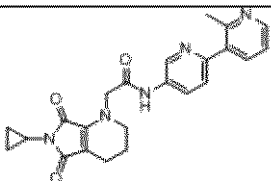
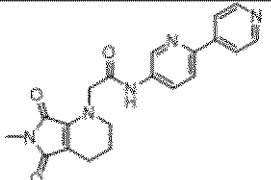
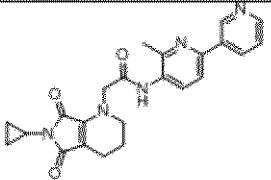
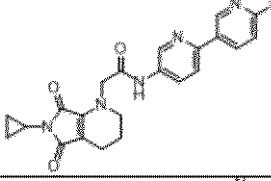
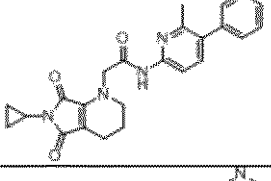
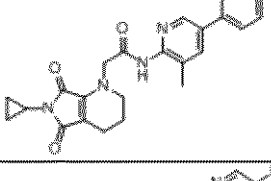
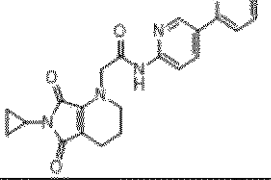
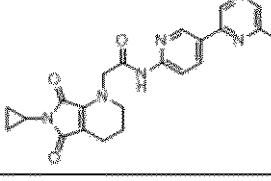
10

20

30

40

【表 15】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
121		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	<0.1
122		N-(2,4'-ビピリジン-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<1
123		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	>10
124		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミド	<0.1
125		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<1
126		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	>10
127		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミド	<0.1
128		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(6-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1

10

20

30

40

【表 16】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
129		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(6-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
130		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(6-メトキシ-2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミド	<0.1
131		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(m-トリル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
132		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
133		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(3-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	<1
134		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(2-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<5
135		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	<0.1
136		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<5

10

20

30

40

【表 17】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
137		N-(6-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
138		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	<1
139		N-(5'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド	<0.1
140		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	<10
141		N-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
142		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
143		N-(5'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
144		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	<0.1

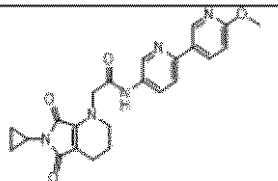
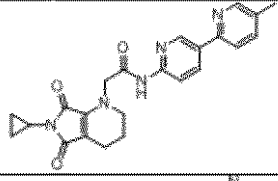
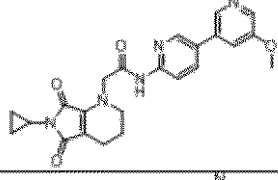
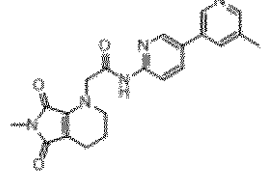
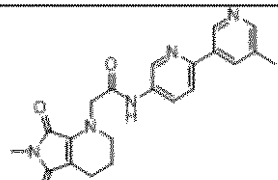
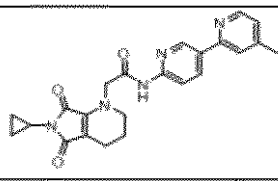
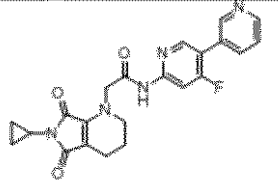
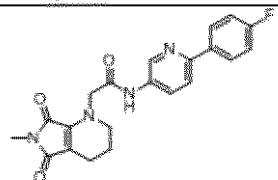
10

20

30

40

【表 18】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
145		2-(6-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミド	<0.1
146		2-(6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-2,3'-ビピリジン-6'-イル)アセトアミド	<1
147		2-(6-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メトキシ-3,3'-ビピリジン-6-イル)アセトアミド	<0.1
148		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミド	<0.1
149		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミド	<0.1
150		2-(6-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミド	<0.1
151		2-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)アセトアミド	<0.1
152		N-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1

10

20

30

40

【表 19】

Cpd ID	構造	IUPAC名称	STF3a IC ₅₀ μM
153		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミド	<0.1
154		N-(6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
155		N-(4-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド	<0.1
156		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミド	<0.1
157		2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	<0.1
158		2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(p-トリル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	<0.1

【0154】

ある実施態様において、10 マイクロモラーまたはそれ以上のSTF3A 細胞に対するIC₅₀を有する、例1から158より選択される化合物は除外される。

【0155】

合成例：

【0156】

式 (I) の化合物を概略的合成スキーム1：

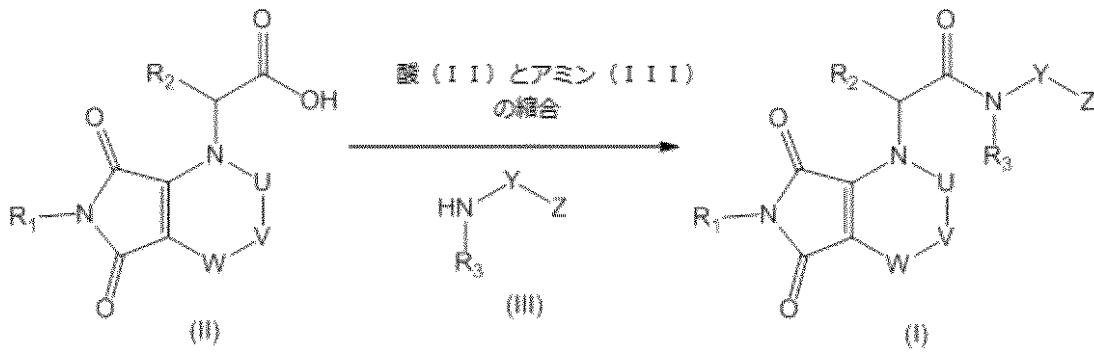
10

20

30

40

【化 19】



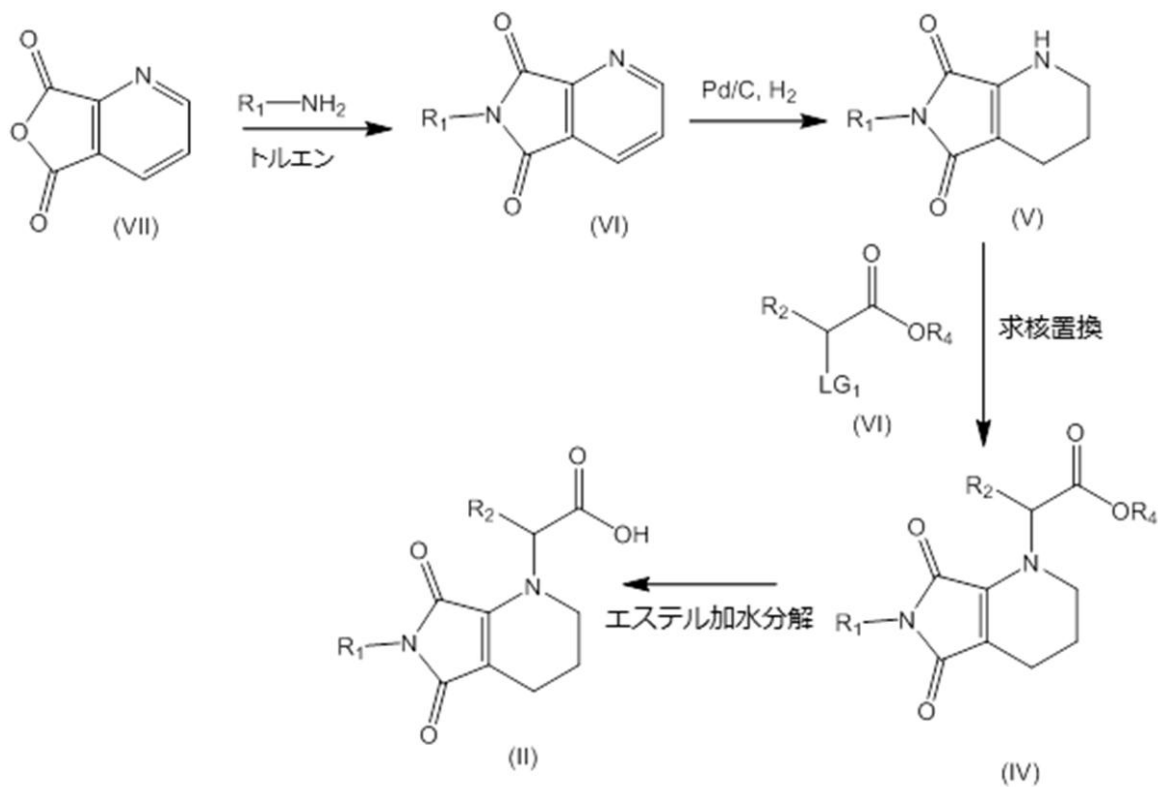
10

に従って合成した。

【0157】

U、VおよびW がそれぞれ-CH₂-である場合、式 (II) の化合物を合成スキーム 2：

【化 20】



20

30

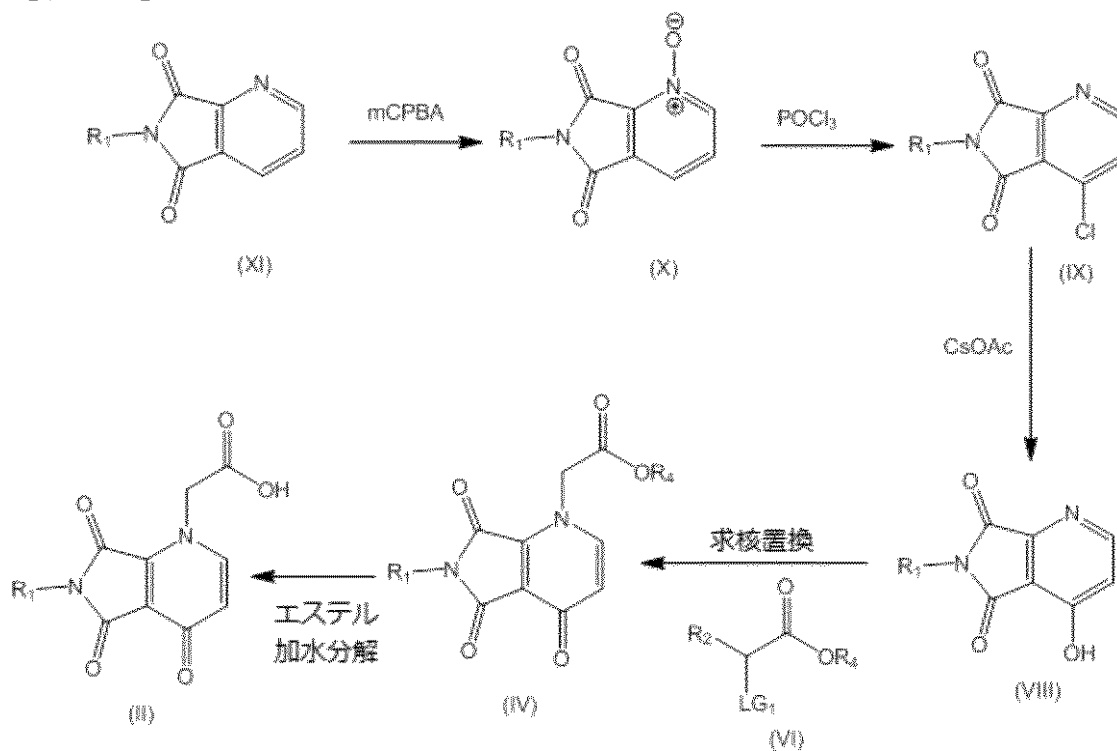
に従って合成することが可能である。

【0158】

UおよびV は同時に-CH=CH-を表しかつW はC=Oを表す場合、式 (II) の化合物を合成スキーム 3：

40

【化 2 1】

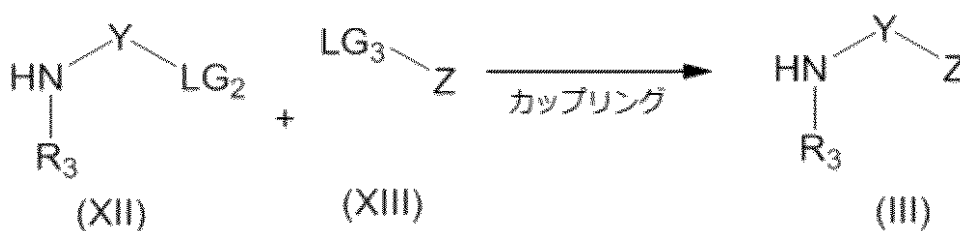


に従って合成することが可能である。

【0159】

式(III)の化合物を 合成スキーム 4:

【化 2 2】



に従って合成することが可能である。

【0160】

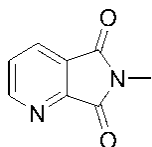
酸の合成

酸-中間体、2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸の合成。

【0161】

ステップ 1: 6-メチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオンの製造。

【化 2 3】



【0162】

フロ[3,4-b]ピリジン-5,7-ジオン (5 g, 33.55 mmol) のトルエン溶液(100 mL) に対し
てメチルアミン (33.5 mL, 67.11, 2M THF 溶液) を加え、ディーン・スターク装置を
装着し、130℃で16時間加熱した。終了後、反応混合物を室温に冷却し、トルエンをデカ

10

20

30

40

50

ントし、固体をトルエンで洗浄し、合わせたトルエン層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して 2.5 g (46%) の所望の化合物を白色固体として得た。

【0163】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 8.98-8.96 (m, 1H)、8.19-8.17 (m, 1H)、7.65-7.62 (m, 1H)、3.26 (s, 3H)。

【0164】

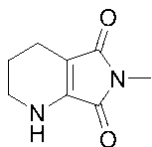
LC-MS : m/z 163 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 99.35 %。

【0165】

ステップ 2 : 6-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(2H,6H)-ジオンの製造。

10

【化24】



【0166】

化合物 6-メチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオン、(3 g、18.51 mmol) の THF 溶液(60 mL) に対して 300 mg の 10% Pd/C を加え、室温、水素気球下で 16 時間攪拌して反応させた。終了後、反応混合物セライトベッドを通して濾過し、ろ液を減圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 900 mg (29%) の所望の化合物を黄色固体として得た。

20

【0167】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 7.69 (brs, 1H)、3.22 (t, $J = 6$ Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)、1.73-1.67 (m, 2H)。

【0168】

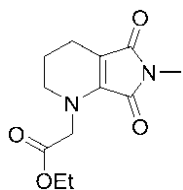
LC-MS : m/z 167 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 86.4%。

【0169】

ステップ 3 : エチル 2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセテートの製造。

30

【化25】



【0170】

化合物 6-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(2H,6H)-ジオン、(500 mg、3.012 mmol) のアセトニトリル溶液(25 mL) に対して、 K_2CO_3 (623 mg、4.518 mmol) およびメチルプロモアセテート (817 mg、4.89 mmol) を加え、得られた反応混合物を 70°C で 16 時間加熱した。終了後、反応混合物を濃縮し、水 (30 mL) を加え、EtOAc (2x30 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 層を食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 280 mg (35%) の所望の化合物を黄色固体として得た。

40

【0171】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 5.83 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H)、4.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)、3.25-3.24 (m, 2H)、2.92 (s, 3H)、2.35-2.29 (m, 2H)、1.90-1.85 (m, 2H)、1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0172】

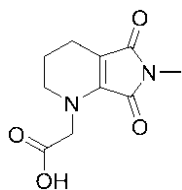
LC-MS : m/z 267.10 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 93.53 %。

【0173】

50

ステップ 4：2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸の製造。

【化 2 6】



【0 1 7 4】

2：1 THFおよび水のエチル 2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセテートの溶液 (0.1 M)をLiOH・H₂Oおよび3-5 滴のメタノールで処理した。室温大気雰囲気下で 16時間攪拌して反応させた。出発物質の消費後、反応混合物を1N HCl (pH 1)で酸性化し、逆相クロマトグラフィーにより精製して 280 mg (35%) の精製した酸を得た。

10

【0 1 7 5】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.38 (s、2H)、3.39 (t、J = 6.0 Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.18 (t、J = 6.0 Hz、2H)、1.80 (q、J = 6.0 Hz、2H)。

【0 1 7 6】

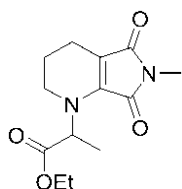
酸-中間体、2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパン酸の合成。

20

【0 1 7 7】

ステップ 1：エチル 2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパノエートの製造。

【化 2 7】



【0 1 7 8】

化合物 6-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(2H,6H)-ジオン、(500 mg、3.012 mmol) のアセトニトリル溶液(25 mL)に対してK₂CO₃ (623 mg、4.518 mmol)およびエチルプロモアセテート (817 mg、4.518 mmol)を加え、得られた反応混合物を70℃で16時間加熱した。終了後、反応混合物を濃縮し、水 (30 mL) を加え、EtOAc (2x30 mL)で抽出した。合わせたEtOAc層を食塩水溶液 (30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 280 mg (35%) の所望の化合物を黄色固体として得た。

30

【0 1 7 9】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ (ppm) : 5.83 (q、J = 7.6 Hz、1H)、4.18 (t、J = 7.6 Hz、2H)、3.25-3.24 (m、2H)、2.92 (s、3H)、2.35-2.29 (m、2H)、1.90-1.85 (m、2H)、1.47 (d、J = 6.8 Hz、3H)、1.27 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

40

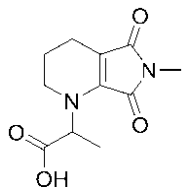
【0 1 8 0】

LC-MS：m/z 267.10 [M+H⁺]、純度 93.53 %。

【0 1 8 1】

ステップ 2：2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパン酸の製造。

【化 2 8】



【0 1 8 2】

THF (20 mL)、MeOH (10 mL) および水 (5 mL) の、エチル 2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパノエート (280 mg、1.052 mmol) の攪拌溶液に LiOH·H₂O (66 mg、1.578 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。S. M の消費後、反応混合物を濃縮し、水 (30 mL) に残渣を溶解し、EtOAc (30 mL) で洗浄し、aq. KHSO₄ で酸性化し、水性層を減圧濃縮し、残渣の THF 洗浄により生成物を再生した。THF を濃縮し、150 mg の所望の化合物 (60%) を黄色固体として得た。

10

【0 1 8 3】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 5.57 (q、J = 7.2 Hz、1H)、3.32-3.26 (m、1H)、3.25-3.16 (m、1H)、2.81 (s、3H)、2.23-2.12 (m、2H)、1.80-1.74 (m、2H)、1.38 (d、J = 7.6 Hz、3H)。

【0 1 8 4】

LC-MS : m/z 239.0 [M+H⁺]、純度 92.34%。

【0 1 8 5】

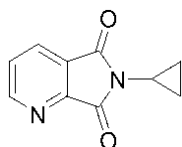
20

酸-中間体、2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸の合成。

【0 1 8 6】

ステップ 1 : 6-シクロプロピル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオンの製造。

【化 2 9】



【0 1 8 7】

30

フロ[3,4-b]ピリジン-5,7-ジオン (5 g、33.55 mmol) のトルエン溶液 (100 mL) に対しシクロプロピルアミン (3.82 g、67.11) を加えディーン・スターク装置を装着し、130 °C で16時間加熱した。終了後、反応混合物を室温に冷却し、トルエンをデカントし、固体をトルエンで洗浄し、合わせたトルエン層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して 1.7 g (27%) の所望の化合物を白色固体として得た。

【0 1 8 8】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ (ppm) : 8.97 (dd、J₁ = 1.2 Hz、J₂ = 3.6 Hz、1H)、8.15 (dd、J₁ = 1.2 Hz、J₂ = 6.4 Hz、1H)、7.63-7.60 (m、1H)、2.80-2.75 (m、1H)、1.12-1.01 (m、4H)。

【0 1 8 9】

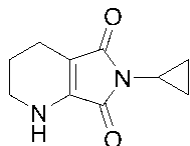
40

LC-MS : m/z 189.10 [M+H⁺]、純度 97.22 %。

【0 1 9 0】

ステップ 2 : 6-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(2H,6H)-ジオンの製造。

【化 3 0】



【0 1 9 1】

50

化合物 6-シクロプロピル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオン (1.6 g、8.510 mmol) の THF 溶液(40 mL) に対して200 mg の 10% Pd/Cを加え、室温、水素気球下で16 時間攪拌して反応させた。終了後、反応混合物セライトベッドを通して濾過し、ろ液を減 圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 400 mg (24.5%) の所望の化合物を黄色固体として得た。

【0192】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 4.94 (brs、1H)、3.38-3.35 (m、2H)、2.45-2.42 (m、1H)、2.31 (t、 $J = 6.0$ Hz、2H)、1.89-1.83 (m、2H)、0.91-0.80 (m、4H)。

【0193】

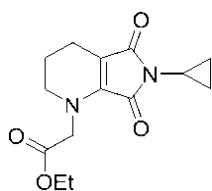
LC-MS : m/z 193.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 98.14%。

10

【0194】

ステップ 3 : エチル 2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセテートの製造。

【化31】



【0195】

20

化合物 6-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(2H,6H)-ジオン、(400 mg、2.083 mmol) のアセトニトリル溶液(40 mL) に対して、 K_2CO_3 (431 mg、3.124 mmol) およびエチルプロモアセテート (522 mg、3.124 mmol) を加え、得られた反応混合物を70℃で16時間加熱した。反応混合物の消費後、濃縮し、水 (30 mL) を加え、EtOAc (2x30 mL) で抽出した。合わせたEtOAc層を食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 400 mg (69%) の所望の化合物を黄色固体として得た。

【0196】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 4.45 (s、2H)、4.27-4.19 (m、2H)、3.27 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.42-2.39 (m、1H)、2.30 (t、 $J = 6$ Hz、2H)、1.95-1.89 (m、2H)、1.31-1.26 (m、3H) 0.89-0.78 (m、4H)。

30

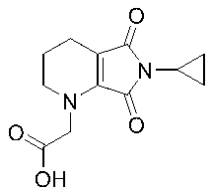
【0197】

LC-MS : m/z 279.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 95.44 %。

【0198】

ステップ 4 : 2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸の製造。

【化32】



【0199】

40

THF (20 mL)、MeOH (20 mL) および水 (10 mL) の、2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセテート (400 mg、1.438 mmol) の攪拌溶液に $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (91 mg、2.158 mmol) を加え、r.t 2時間攪拌した。S.Mの消費後、反応混合物を濃縮し、水 (30 mL) に残渣を溶解し、EtOAc (30 mL) で洗浄し、aq.KHSO₄ で酸性化し、生成物をEtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮して、210 mg の所望の化合物 (58%) を黄色固体として得た。

【0200】

50

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 12.60 (brs、1H)、4.36 (s、2H)、3.26 (t、 $J = 5.2$ Hz、2H)、2.39-2.35 (m、1H)、2.15 (t、 $J = 6$ Hz、2H)、1.82-1.76 (m、2H)、0.78-0.73 (m、2H)、0.68-0.64 (m、2H)。

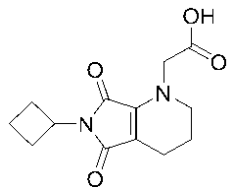
【0201】

LC-MS : m/z 251.00 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 99.14%。

【0202】

酸-中間体、2-(6-シクロブチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸の合成。

【化33】



10

【0203】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 4.31 - 4.40 (m、3H)、3.16 (s、2H)、2.56 - 2.66 (m、2H)、2.14 - 2.18 (m、2H)、2.02 - 2.09 (m、2H)、1.76 - 1.82 (m、2H)、1.60 - 1.71 (m、2H)。

【0204】

LC-MS : m/z 265 ($\text{M}+\text{H}$)。

20

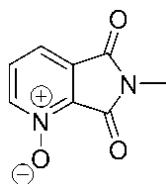
【0205】

酸-中間体、2-(6-メチル-4,5,7-トリオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸の合成。

【0206】

ステップ 1 : 6-メチル-5,7-ジオキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン 1-オキシド。

【化34】



30

【0207】

化合物 6-メチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオン (300 mg、1.85 mmol) の DCM 溶液 (30 mL) に MCPBA (638 mg、3.70 mmol) を 0 °C で加え、室温で 16 時間攪拌して反応させた。終了後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して 200 mg (61%) の所望の化合物を明褐色固体として得た。

【0208】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.47-8.45 (t、 $J = 3.6$ Hz、1H)、7.71-7.70 (d、 $J = 3.2$ Hz、2H)、3.00 (s、3H)。

40

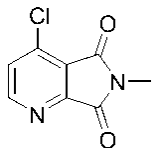
【0209】

LC-MS : m/z 178.97 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 99.64%。

【0210】

ステップ 2 : 4-クロロ-6-メチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオン。

【化35】



【0211】

50

POCl₃ (1 mL) 中、化合物 6-メチル-5,7-ジオキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン 1-オキシド (100 mg、0.56 mmol) 100℃で3時間加熱した。S.Mの消費後、反応混合物を濃縮し；残渣をNaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc (2x20 mL)で抽出した。合わせたEtOAc 層を食塩水溶液 (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 40 mg (36%) の所望の化合物を薄いピンクの固体として得た。

【0212】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.11-8.09 (d、J = 8 Hz、1H)、7.64-7.62 (d、J = 8 Hz、1H)、3.25 (s、3H)。

【0213】

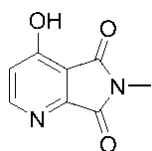
10

LC-MS : m/z 197.05 (M+H⁺)、199.06 (M+3H)、純度 95.21 %。

【0214】

ステップ 3 : 4-ヒドロキシ-6-メチル-5H-ピロロ [3、4-b] ピリジン-5,7(6H)-ジオン。

【化36】



【0215】

4-クロロ-6-メチル-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5,7(6H)-ジオン (50 mg、0.253 mmol) の攪拌 DMF 溶液 (2 mL) に CsOAc (122 mg、0.634 mmol) を加え 80℃で6時間加熱した。S.Mの消費後、反応混合物にNH₄Cl 水溶液を加え、化合物をEtOAc (2 x 20 mL)で抽出した。合わせたEtOAc層を食塩水溶液 (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 25 mg (55%) の所望の化合物を灰白色固体として得た。

20

【0216】

¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 12.76 (brs、1H)、7.96-7.94 (m、1H)、6.79 (m、1H)、2.98 (s、3H)。

【0217】

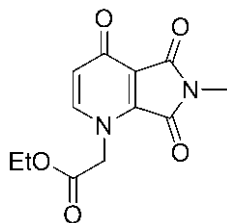
LC-MS : m/z 179.09 (M+H⁺)、純度 98.45%。

30

【0218】

ステップ 4 : エチル 2-(6-メチル-4,5,7-トリオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセテート。

【化37】



40

【0219】

A 4-ヒドロキシ-6-メチル-5H-ピロロ [3、4-b] ピリジン-5,7(6H)-ジオン (150 mg、0.842 mmol) の攪拌 DMF 溶液 (3 mL) を K₂CO₃ (140 mg、1.011 mmol)、続けてエチルブROMアセテート (163 mg、1.011 mmol) 室温で処理し、得られた反応混合物を60℃で2時間加熱した。S.Mの消費後、水 (20 mL) を反応混合物に加え、EtOAc (2x20 mL)で抽出した。合わせたEtOAc層を食塩水溶液 (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して 60 mg (27%) の所望の化合物を白色固体として得た。

【0220】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.69-7.67 (d、J = 9.2 Hz、1H)、6.80-6.77 (d、J = 9.2

50

Hz、1H)、5.23 (s、2H)、4.29-4.23 (q、J = 7.2 Hz、2H)、1.31-1.28 (t、J = 7.2 Hz、3H)。

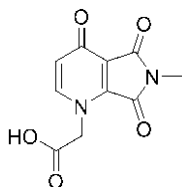
【0 2 2 1】

LC-MS：m/z 265.14 (M+H⁺)、純度 94.10%。

【0 2 2 2】

ステップ 5：2-(6-メチル-4,5,7-トリオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸。

【化 3 8】



10

【0 2 2 3】

化合物エチル 2-(6-メチル-4,5,7-トリオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセテートをaq. 4N HCl中、50℃で6時間加熱した。S.Mの消費後、反応混合物を濃縮し、減圧乾燥して40 mg の所望の化合物を 灰白色固体として得た。

【0 2 2 4】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：13.0 (brs、1H)、8.20-8.18 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.25-7.23 (d、J = 7.2 Hz、1H)、5.00 (s、2H)、2.02 (s、3H)。

20

【0 2 2 5】

LC-MS：m/z 237.13 (M+H⁺)、純度 93.29%。

アミンsの合成

【0 2 2 6】

鈴木反応の概略的工程：

【0 2 2 7】

方法 A：

【0 2 2 8】

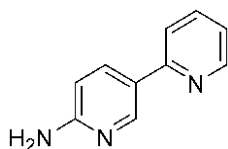
4：1 1,4-ジオキサンおよび水の、アリールハライド (1 equiv.)、ボロン酸 (1.5 equiv.)および2 M 炭酸カリウム (2.5 equiv.)の攪拌溶液を15分間アルゴンで脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.05 equiv.)を反応混合物に加え、反応混合物を3-18 時間加熱還流した。出発物質の消費後、反応混合物を濃縮し水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。クルード化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して精製物を得た。

30

【0 2 2 9】

[2,3'-ビピリジン]-6'-アミンの製造。

【化 3 9】



40

【0 2 3 0】

¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ (ppm)：8.55 - 8.56 (m、1H)、8.50 - 8.51 (m、1H)、8.14 - 8.16 (m、1H)、7.83 - 7.87 (m、1H)、7.75-7.77 (m、1H)、7.28-7.32 (m、1H)、6.75-6.77 (m、1H)。

【0 2 3 1】

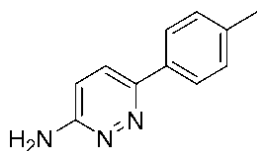
LC-MS：m/z 172.0 [M+H⁺]。

【0 2 3 2】

6-(p-トリル)ピリダジン-3-アミンの製造。

50

【化 4 0】



【 0 2 3 3】

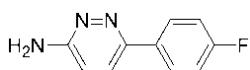
^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ (ppm) : 7.84 (d、 J = 8.0 Hz、2H)、7.61 (d、 J = 9.2 Hz、1H)、7.27 (d、 J = 8.0 Hz、2H)、6.81 (d、 J = 9.2 Hz、1H)、4.73 (br s、2H)、2.40 (s、3H)。

【 0 2 3 4】

6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

10

【化 4 1】



【 0 2 3 5】

^1H -NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.02-7.98 (m、2H)、7.82 (d、 J = 9.2 Hz、1H)、7.29 (t、 J = 9.2 Hz、2H)、6.84 (d、 J = 9.6 Hz、1H)、6.5 (s、2H)。

【 0 2 3 6】

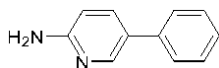
LC-MS : m/z 190 [$M+H^+$]。

【 0 2 3 7】

5-フェニルピリジン-2-アミンの製造。

20

【化 4 2】



【 0 2 3 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.23 (s、1H)、7.69 (d、 J = 8.0 Hz、1H)、7.55 (d、 J = 8.0 Hz、2H)、7.39 (t、 J = 8.0 Hz、2H)、7.26 (t、 J = 8.0 Hz、1H)、6.52 (d、 J = 8.0 Hz、2H)、6.0 (brs、2H)。

【 0 2 3 9】

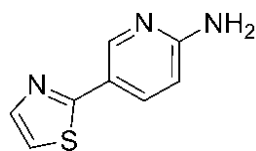
LC-MS : m/z 171.12 [$M+H^+$]。

30

【 0 2 4 0】

5-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミンの製造。

【化 4 3】



【 0 2 4 1】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.48 (s、1H)、7.95 - 7.98 (m、1H)、7.77 (d、 J = 3.6 Hz、1H)、7.48 (d、 J = 3.6 Hz、1H)、6.64 - 6.66 (m、1H)。

40

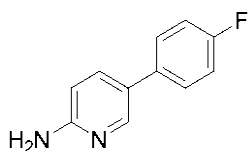
【 0 2 4 2】

LC-MS : m/z 178 [$M+H^+$]。

【 0 2 4 3】

5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-アミンの製造。

【化 4 4】



【 0 2 4 4】

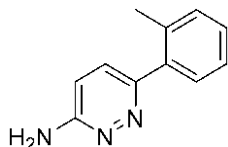
50

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.20 (s, 1H)、8.09 - 8.10 (m, 1H)、7.87 - 7.90 (m, 1H)、7.54 - 7.57 (m, 2H)、7.14 - 7.18 (m, 2H)、6.80 - 6.82 (m, 1H)。

【0245】

6-(*o*-トリル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化45】



10

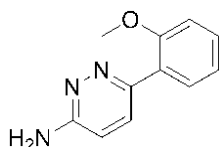
【0246】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.19 (s, 1H)、7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.27 - 7.36 (m, 4H)、7.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、2.31 (s, 3H)。

【0247】

6-(2-メトキシフェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化46】



20

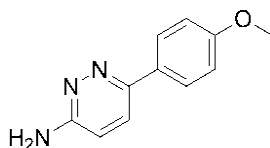
【0248】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 8.14 (s, 1H)、7.62-7.58 (m, 2H)、7.40-7.35 (m, 1H)、7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、6.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、6.35 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)。

【0249】

6-(4-メトキシフェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化47】



30

【0250】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 8.17 (s, 1H)、7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、5.85 (br s, 1H)、3.86 (s, 3H)。

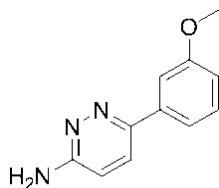
【0251】

LC-MS : m/z 202 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0252】

6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化48】



40

【0253】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 8.14 (s, 1H)、7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.52-7.50 (m, 2H)、7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、6.97-6.94 (m, 1H)、6.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、6.46 (s, 2H)、3.79 (s, 3H)。

【0254】

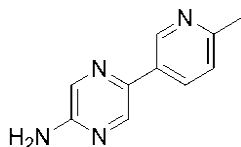
50

LC-MS : m/z 202 [M+H⁺].

【0255】

5-(6-メチルピリジン-3-イル)ピラジン-2-アミンの製造。

【化49】



【0256】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)。

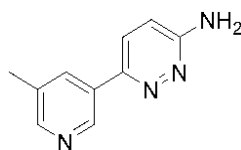
【0257】

LC-MS : m/z 187 [M + H⁺].

【0258】

6-(5-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化50】



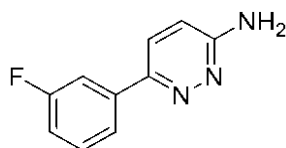
【0259】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)。

【0260】

6-(3-フルオロフェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化51】



【0261】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.86-7.76 (m, 3H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H)。

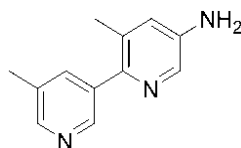
【0262】

LC-MS : m/z 190 [M + H⁺].

【0263】

3,5'-ジメチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンの製造。

【化52】



【0264】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。

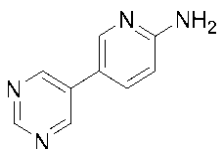
【0265】

LC-MS : m/z 200 [M + H⁺].

【0266】

5-(ピリジン-5-イル)ピリジン-2-アミンの製造。

【化53】



【0267】

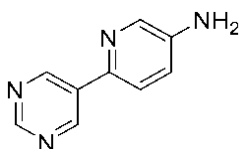
^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 9.16 (s, 1H)、8.88 (s, 2H)、8.32 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、7.67-7.64 (m, 1H)、6.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、4.65 (s, 2H)。

10

【0268】

6-(ピリジン-5-イル)ピリジン-3-アミンの製造。

【化54】



【0269】

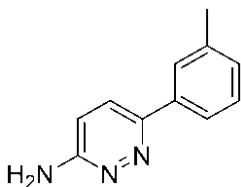
^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 9.26 (s, 2H)、9.19 (s, 1H)、8.24 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.12-7.09 (m, 1H)、3.92 (s, 2H)。

20

【0270】

6-(*m*-トリル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化55】



【0271】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.20 (s, 1H)、7.89 - 7.91 (m, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.66 - 7.68 (m, 1H)、7.35 - 7.38 (m, 1H)、7.26 - 7.28 (m, 1H)、7.14 - 7.16 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)。

30

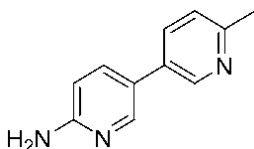
【0272】

LC-MS : m/z 186 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0273】

6'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-アミンの製造。

【化56】



40

【0274】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 8.64 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.83 - 7.85 (m, 1H)、7.70 - 7.72 (m, 1H)、7.25 - 7.27 (m, 1H)、6.52 - 6.54 (m, 1H)、6.09 (b s, 2H)、2.33 (s, 3H)。

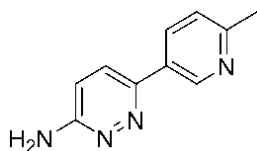
【0275】

LC-MS : m/z 186 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

【0276】

6-(6-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 5 7】



【 0 2 7 7】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.99 - 9.00 (m, 1H)、8.19 - 8.21 (m, 1H)、7.83 - 7.85 (m, 1H)、7.32 - 7.34 (m, 1H)、6.84 - 6.87 (m, 1H)、6.52 (brs, 2H)、2.32 (s, 3H)。

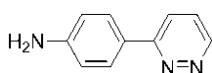
【 0 2 7 8】

LC-MS : m/z 187 [M+H⁺]。

【 0 2 7 9】

4-(ピリダジン-3-イル) アニリンの製造。

【化 5 8】



【 0 2 8 0】

^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 9.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H)、7.62-7.60 (m, 1H)、6.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、5.61 (s, 2H)。

【 0 2 8 1】

方法 B:

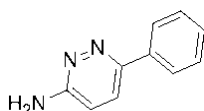
【 0 2 8 2】

3 mL の1,4-ジオキサンおよび水の、アリールハライド (1 equiv.)、ボロン酸 (1.11 equiv.) および炭酸ナトリウム (3.33 equiv.、2 mL の水に事前に溶解してあった) の攪拌溶液を15分間窒素で脱気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.06 equiv.) を反応混合物に加え、反応混合物を100 °Cで3-18 h加熱還流した。出発物質の消費後、反応混合物を濃縮し、水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。クルード化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して精製アミンを得た。

【 0 2 8 3】

6-フェニルピリダジン-3-アミン (3、化合物 3、9、13、33、38、94および95 アミン) の製造

【化 5 9】



【 0 2 8 4】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.80 (d, J = 10 Hz, 1H)、7.47 (m, 2H)、7.40-7.36 (m, 1H)、6.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、6.46 (brs, 2H)。

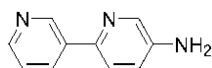
【 0 2 8 5】

LC-MS : m/z 172.08 [M+H⁺]。

【 0 2 8 6】

2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化 6 0】



【 0 2 8 7】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 9.11 (s, 1H)、8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H)

、8.24 (d、J = 8 Hz、1H)、8.07 (s、1H)、7.71 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.41-7.38 (m、1H)、7.04-7.01 (m、1H)、5.57 (brs、2H)。

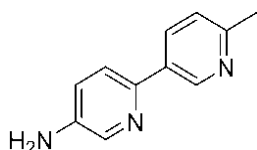
【0288】

LC-MS：m/z 172.15 [M+H⁺]。

【0289】

6'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンの製造。

【化61】



10

【0290】

ステップ1：6'-メチル-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの製造。

【0291】

¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ (ppm)：9.46 - 9.47 (m、1H)、9.19 - 9.20 (m、1H)、8.65 - 8.68 (m、1H)、8.47 - 8.50 (m、1H)、8.18 - 8.21 (m、1H)、7.47 - 7.49 (m、1H)、2.62 (s、3H)。

【0292】

LC-MS：m/z 216 [M+H⁺]。

【0293】

ステップ2：6'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-アミンの製造。

【0294】

6'-メチル-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの2：1 エタノールおよび水溶液 (0.1M) に対して鉄粉 (5 equiv.) および酢酸 (5 equiv.) を加えた。激しく攪拌して室温大気雰囲気下で1時間反応させた。出発物質の消費後、反応混合物を1N NaOHで塩基性化(pH 8 - 10)し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。クルード化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して精製アミンを得た。

【0295】

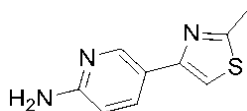
¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ (ppm)：8.84 (s、1H)、8.11 - 8.14 (m、1H)、8.06 - 8.07 (m、1H)、7.57 - 7.59 (m、1H)、7.33 - 7.35 (m、1H)、7.14 - 7.16 (m、1H)、2.55 (s、3H)。

30

【0296】

エチル 5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ピリジン-2-アミンの製造。

【化62】



【0297】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm)：8.49 (d、J = 1.6 Hz、1H)、7.86 (dd、J₁ = 2 Hz、J₂ = 8.4 Hz、1H)、7.60 (s、1H)、6.48 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.08 (brs、2H)、2.68 (s、3H)。

40

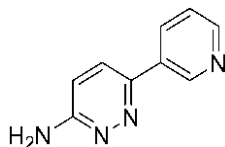
【0298】

LC-MS：m/z 192.13 [M+H⁺]。

【0299】

6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化63】



50

【0300】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 9.13 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、8.58 (dd、 $J = 4.8$ Hz、1.6 Hz、1H)、8.33-8.30 (m、1H)、7.88 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、7.47 (dd、 $J = 8.4$ Hz、8.0 Hz 1H)、6.87 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.57 (brs、2H)。

【0301】

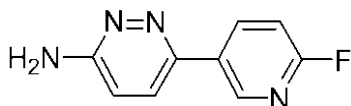
LC-MS : m/z 173 [$M+H^+$]。

【0302】

6-(6-フルオロピリジン-3-イル) ピリダジン-3-アミンの製造。

【化64】

10



【0303】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.78 (s、1H)、8.55-8.50 (m、1H)、7.88 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、7.29-7.26 (m、1H)、6.87 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.58 (brs、2H)。

【0304】

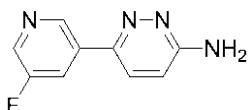
LC-MS : m/z 191.13 [$M+H^+$]。

【0305】

6-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

20

【化65】



【0306】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.04 (s、1H)、8.59-8.58 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、8.24-8.21 (m、1H)、7.95-7.93 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、6.89-6.86 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.68 (brs、2H)。

【0307】

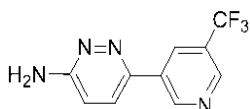
LC-MS : m/z 191.04 ($M+H^+$)、純度 88.20%。

30

【0308】

6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化66】



【0309】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 9.45 (s、1H)、8.98 (s、1H)、8.67 (s、1H)、8.04 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.90 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.73 (br s、2H)。

【0310】

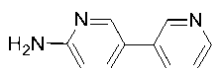
LC-MS : m/z 241.15 [$M+H^+$]。

40

【0311】

3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化67】



【0312】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.80 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.47-8.45 (m、1H)、8.30 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.96 (t、 $J = 8$ Hz、1H)、7.77-7.74 (m、1H)、7.41 (t、 $J = 7.6$ Hz、1H)、6.55 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、6.14 (brs、2H)。

50

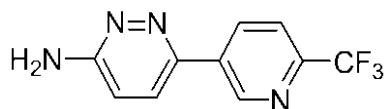
【 0 3 1 3 】

LC-MS : m/z 172.0 [M+H⁺]、純度 99.63%。

【 0 3 1 4 】

6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 6 8】



【 0 3 1 5 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 9.33 (s、1H)、8.61.-8.59 (d、J = 7.9 Hz、1H)、8.00-7.97 (dd、J = 3.5 Hz、J = 2.6 Hz、2H)、6.91-6.89 (d、J = 9.2 Hz、1H)、6.75 (brs、2H)。

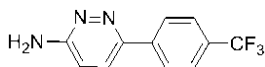
【 0 3 1 6 】

LC-MS : m/z 241.13 (M+H⁺)、純度 99.50 %。

【 0 3 1 7 】

6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-アミン (3、化合物 49 アミン)の製造

【化 6 9】



【 0 3 1 8 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : δ 8.19 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.90 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.81 (d、J = 7.6 Hz、2H)、6.88 (d、J = 10 Hz、1H)、6.63 (brs、2H)。

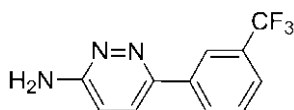
【 0 3 1 9 】

LC-MS : m/z 240.15 [M+H⁺]、純度 99.94%。

【 0 3 2 0 】

6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 7 0】



【 0 3 2 1 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : δ 8.30 (s、1H)、8.25 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.94 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.75-7.68 (m、2H)、6.87 (d、J = 9.2 Hz、1H)、6.60 (brs、2H)。

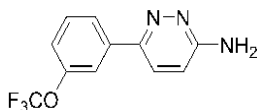
【 0 3 2 2 】

LC-MS : m/z 240.15 [M+H⁺]、純度 99.68%。

【 0 3 2 3 】

6-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 7 1】



【 0 3 2 4 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.99-7.95 (m、2H)、7.88 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.6 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.37 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.86 (d、J = 9.6 Hz、1H)、6.59 (s、2H)、

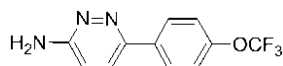
【 0 3 2 5 】

LC-MS : m/z 254.05 [M+H⁺]、純度 95.07%。

【 0 3 2 6 】

6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 7 2】



【 0 3 2 7 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.08 (dd、 $J_1 = 2$ Hz、 $J_2 = 4.8$ Hz、2H)、7.83 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、7.44 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、6.86 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.53 (brs、2H)。

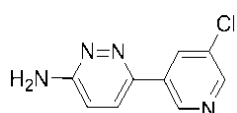
【 0 3 2 8 】

LC-MS : m/z 256.21 [$M+H^+$]、純度 95.19%。

【 0 3 2 9 】

6-(5-クロロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 7 3】



【 0 3 3 0 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 9.11 (s、1H)、8.63 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.42 (s、1H)、7.94 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.89-6.86 (dd、 $J_1 = 9.2$ Hz、 $J_2 = 0.8$ Hz、1H)、6.66 (brs、2H)。

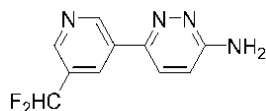
【 0 3 3 1 】

LC-MS : m/z 207.11 [$M+2H^+$]、純度 98.58%。

【 0 3 3 2 】

6-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 7 4】



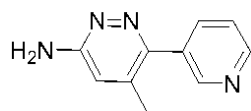
【 0 3 3 3 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 9.29 (s、1H)、8.80 (d、 $J = 1.2$ Hz、1H)、8.54 (s、1H)、7.98 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、7.37-7.09 (m、1H)、6.89 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.67 (brs、2H)。

【 0 3 3 4 】

5-メチル-6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 7 5】



【 0 3 3 5 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.71 (s、1H)、8.60 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、7.93 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.49-7.46 (m、1H)、6.68 (s、1H)、6.36 (brs、2H)、2.18 (s、3H)。

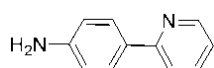
【 0 3 3 6 】

LC-MS : m/z 187.0 [$M+H^+$]、純度 96.33%。

【 0 3 3 7 】

4-(ピリジン-2-イル)アニリンの製造。

【化 7 6】



10

20

30

40

50

【 0 3 3 8 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.51 (d、 $J = 4.4$ Hz、1H)、7.79 (d、 $J = 8$ Hz、2H)、7.73 (d、 $J = 3.2$ Hz、2H)、7.15-7.12 (m、1H)、6.63 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、5.38 (brs、2H)。

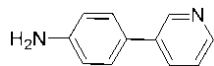
【 0 3 3 9 】

LC-MS : m/z 171.0 [$M+H^+$]、純度 97.74%。

【 0 3 4 0 】

4-(ピリジン-3-イル)アニリンの製造。

【 化 7 7 】



10

【 0 3 4 1 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.77 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、8.40 (dd、 $J = 1.6$ Hz、 $J = 4.4$ Hz、1H)、7.92-7.89 (m、1H)、7.42-7.35 (m、3H)、6.68-6.65 (m、2H)、5.31 (brs、2H)。

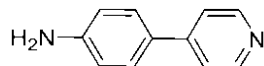
【 0 3 4 2 】

LC-MS : m/z 171.0 [$M+H^+$]、純度 99.37%。

【 0 3 4 3 】

4-(ピリジン-3-イル) アニリンの製造。

【 化 7 8 】



20

【 0 3 4 4 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.47 (dd、 $J = 1.6$ Hz、 $J = 4.8$ Hz、2H)、7.55-7.51 (m、4H)、6.66 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、5.48 (brs、2H)。

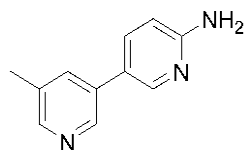
【 0 3 4 5 】

LC-MS : m/z 171.0 [$M+H^+$]、純度 99.79%。

【 0 3 4 6 】

5'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-アミンの製造。

【 化 7 9 】



30

【 0 3 4 7 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm : 8.58 (s、1H)、8.30 - 8.29 (m、1H)、8.27 - 8.26 (m、1H)、7.78 (br s、1H)、7.74 (dd、 $J = 9.2$ Hz、 $J = 2.6$ Hz、1H)、6.54 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、6.12 (s、2H)、2.33 (s、3H)。

【 0 3 4 8 】

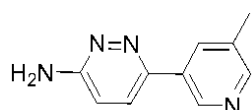
LC-MS : m/z 186 [$M+H^+$]。

40

【 0 3 4 9 】

6-(5-メチルピリジン-3-イル) ピリダジン-3-アミンの製造。

【 化 8 0 】



【 0 3 5 0 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ ppm : 8.93 (s、1H)、8.42 (s、1H)、8.15 (s、1H)、7.87 - 7.85 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.88-6.86 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.56 (brs、2H)、2.37 (s、3H)。

50

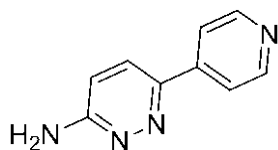
【 0 3 5 1 】

LC-MS : m/z 240.15 [M+H⁺]、純度 98.49%。

【 0 3 5 2 】

6-(ピリジン-4-イル) ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 8 1】



【 0 3 5 3 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.96-7.94 (d、J=8 Hz、2H)、7.82-7.80 (d、J=9.2 Hz、1H)、7.48-7.35 (m、3H)、6.86-6.84 (m、1H)、6.64(br s、2H)。

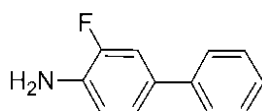
【 0 3 5 4 】

LC-MS : m/z 172.0 [M+H⁺]。

【 0 3 5 5 】

3-フルオロビフェニル-4-アミンの製造。

【化 8 2】



【 0 3 5 6 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 7.57-7.55 (d、J = 7.6 Hz、2H)、7.39-7.31 (m、3H)、7.26-7.22 (m、2H)、6.86-6.82 (t、J = 8.8 Hz、1H)、5.25 (brs、2H)。

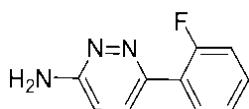
【 0 3 5 7 】

LC-MS : m/z 187.94 (M+H)、純度 99.96%。

【 0 3 5 8 】

6-(2-フルオロフェニル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 8 3】



【 0 3 5 9 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 7.87-7.83 (m、1H)、7.61-7.58 (dd、J₁ = 2.4 Hz、J₂ = 9.2 Hz、1H)、7.48-7.42 (m、1H)、7.33-7.28 (m、2H)、6.86-6.84 (d、J = 9.2 Hz、1H)、6.54 (brs、2H)。

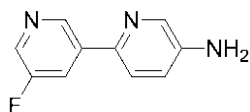
【 0 3 6 0 】

LC-MS : m/z 190.22 (M+H)、純度 99.74%。

【 0 3 6 1 】

5'-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化 8 4】



【 0 3 6 2 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 9.0 (s、1H)、8.45-8.44 (d、J = 2.8 Hz、1H)、8.12-8.10 (m、1H)、8.06-8.05 (d、J = 2.8、1H)、7.79-7.77 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.03-7.0 (dd、J₁ = 2.4 Hz、J₂ = 6.4 Hz、1H)、5.68 (brs、2H)。

【 0 3 6 3 】

LC-MS : m/z 189.98 (M+H⁺)、純度 99.73%。

【 0 3 6 4 】

10

20

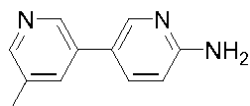
30

40

50

5'-メチル-3,3'-ビピリジン-6-アミン (化合物 91 アミン) の製造。

【化 8 5】



【 0 3 6 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.59 (s、1H)、8.30-8.28 (d、 J = 9.6 Hz、2H)、7.78-7.72 (m、2H)、6.55-6.52 (d、 J = 8.8 Hz、1H)、6.13 (brs、2H)、2.33 (s、3H)。

【 0 3 6 6】

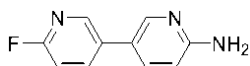
LC-MS : m/z 185.9 (M+H)、純度 93.09%。

10

【 0 3 6 7】

6'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化 8 6】



【 0 3 6 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.436-8.432 (d、 J = 1.6 Hz、1H)、8.28-8.27 (d、 J = 2 Hz、1H)、8.19-8.14 (m、1H)、7.75-7.72 (dd、 J_1 = 2.8 Hz、 J_2 = 8.4 Hz、1H)、7.21-7.18 (dd、 J_1 = 2.8 Hz、 J_2 = 8.4 Hz、1H)、6.55-6.52 (d、 J = 8.8 Hz、1H)、6.15 (brs、2H)。

20

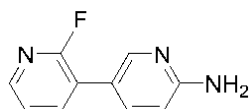
【 0 3 6 9】

LC-MS : m/z 190.0 (M+H)、純度 99.71%。

【 0 3 7 0】

2'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化 8 7】



【 0 3 7 1】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.17 (s、1H)、8.14-8.13 (m、1H)、8.07-8.02 (m、1H)、7.65-7.62 (m、1H)、7.42-7.38 (m、1H)、6.55-6.53 (d、 J = 8.8 Hz、1H)、6.23 (brs、2H)。

30

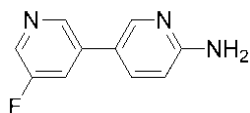
【 0 3 7 2】

LC-MS : m/z 190.0 (M+H)、純度 98.07%。

【 0 3 7 3】

5'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化 8 8】



【 0 3 7 4】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.71 (s、1H)、8.50-8.44 (d、 J = 2.8 Hz、1H)、8.376-8.37 (d、 J = 2.4 Hz、1H)、7.97-7.93 (m、1H)、7.83-7.80 (m、1H)、6.55-6.53 (d、 J = 8.4 Hz、1H)、6.25 (brs、2H)。

40

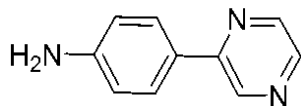
【 0 3 7 5】

LC-MS : m/z 189.97 (M+H)、純度 99.66%。

【 0 3 7 6】

4-(ピラジン-2-イル)アニリンの製造。

【化 8 9】



【0 3 7 7】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.401-9.037 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、8.53-8.52 (m、1H)、8.376-8.37 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.85-7.83 (m、2H)、6.67-6.65 (dd、 $J_1 = 2$ Hz、 $J_2 = 6.8$ Hz、2H)、5.57 (brs、2H)。

【0 3 7 8】

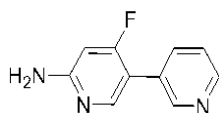
LC-MS : m/z 171.94 (M+H)、純度 96.58%。

10

【0 3 7 9】

4-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化 9 0】



【0 3 8 0】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.67 (s、1H)、8.52-8.51 (m、1H)、8.13-8.10 (d、 $J = 12$ Hz、1H)、7.89-7.86 (m、1H)、7.46-7.43 (m、1H)、6.46 (brs、2H)、6.33-6.30 (d、 $J = 12.8$ Hz、1H)。

20

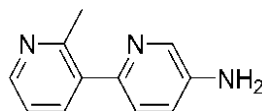
【0 3 8 1】

HPLC : 254 nmにて、純度 99.59%。

【0 3 8 2】

2'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化 9 1】



【0 3 8 3】

ステップ 1 : 2'-メチル-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの製造。

30

【0 3 8 4】

HPLC : 254 nmにて、純度 83.07%

【0 3 8 5】

ステップ 2 : 2'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

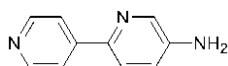
【0 3 8 6】

分析データを用いずにさらなる作業を進めた。

【0 3 8 7】

2、4'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化 9 2】



40

【0 3 8 8】

ステップ 1 : 5-ニトロ-2,4'-ビピリジンの製造。

【0 3 8 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.50-9.50 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.80-8.78 (m、2H)、8.76-8.73 (m、1H)、8.43-8.41 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、8.15-8.13 (dd、 $J_1 = 2$ Hz、 $J_2 = 4.8$ Hz、2H)。

【0 3 9 0】

LC-MS : m/z 202.03 [M+H $^+$]、純度 98.80%。

【0 3 9 1】

50

ステップ 2：2,4'-ビピリジン-5-アミンの製造

【0392】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.54-8.53 (d、 J = 6 Hz、2H)、8.07-8.06 (d、 J = 3.2 Hz、1H)、7.88-7.86 (m、2H)、7.80-7.78 (d、 J = 8.4 Hz、1H)、7.02-6.99 (dd、 J_1 = 2.8 Hz、 J_2 = 8.4 Hz、1H)、5.76 (brs、2H)。

【0393】

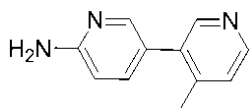
LC-MS : m/z 172.03 [$M+H^+$]、純度 98.34%。

【0394】

4'-メチル-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化93】

10



【0395】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.37-8.35 (d、 J = 5.6 Hz、1H)、8.32 (s、1H)、7.92-7.91 (d、 J = 2 Hz、1H)、7.46-7.43 (dd、 J_1 = 2.4 Hz、 J_2 = 8.4 Hz、1H)、7.29-7.27 (d、 J = 4.8 Hz、1H)、6.54-6.52 (d、 J = 8.4 Hz、1H)、6.07 (brs、2H)、2.27 (s、3H)。

【0396】

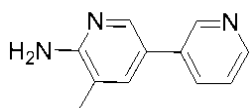
HPLC : 254 nmにて、純度 96.49%。

20

【0397】

5-メチル-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化94】



【0398】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.80 (s、1H)、8.46-8.45 (d、 J = 4.8 Hz、1H)、8.18-8.175 (d、 J = 2 Hz、1H)、7.97-7.95 (d、 J = 8 Hz、1H)、7.63 (s、1H)、7.41-7.38 (m、1H)、5.93 (brs、2H)、2.11 (s、3H)。

30

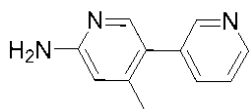
【0399】

LC-MS : m/z 186.0 ($M+H^+$)、純度 98.13%。

【0400】

4-メチル-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化95】



【0401】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.52 (s、2H)、7.76-7.73 (m、2H)、7.43-7.40 (m、1H)、6.38 (s、1H)、5.38 (brs、2H)、2.12 (s、3H)。

40

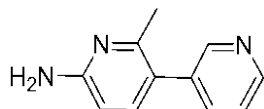
【0402】

LC-MS : m/z 186.0 ($M+H^+$)、純度 98.01%。

【0403】

2-メチル-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化96】



【0404】

50

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.51-8.48 (m、2H)、7.73-7.71 (d、 $J = 8$ Hz、1H)、7.43-7.39 (m、1H)、7.29-7.26 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、6.39-6.37 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、5.99 (brs、2H)、2.23 (s、3H)。

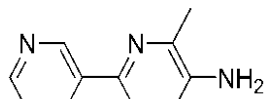
【0405】

LC-MS : m/z 186.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 99.44%。

【0406】

6-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化97】



10

【0407】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.11 (s、1H)、8.458-8.45 (d、 $J = 3.2$ Hz、1H)、8.25-8.23 (d、 $J = 8$ Hz、1H)、7.60-7.58 (d、 $J = 8$ Hz、1H)、7.40-7.37 (m、1H)、7.01-6.99 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、5.29 (brs、2H)、2.35 (s、3H)。

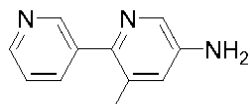
【0408】

LC-MS : m/z 186.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 74.47%。

【0409】

3-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化98】



20

【0410】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 8.75 (s、1H)、8.59-8.58 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、8.059-8.054 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、7.85-7.83 (d、 $J = 8$ Hz、1H)、7.37-7.34 (m、1H)、6.92-6.91 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、4.0 (brs、2H)、2.30 (s、3H)。

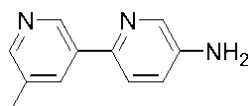
【0411】

LC-MS : m/z 186.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 93.98%。

【0412】

5'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化99】



30

【0413】

ステップ 2 : 5'-メチル-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの製造。

【0414】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.47-9.46 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、9.17 (s、1H)、8.71-8.68 (dd、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、8.58 (s、1H)、8.39-8.34 (m、2H)、2.42 (s、3H)。

40

【0415】

LC-MS : m/z 216.03 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 90.92%。

【0416】

ステップ 2 : 5'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【0417】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.896-8.891 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、8.307-8.303 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、8.07 (s、1H)、8.046-8.040 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.69-7.67 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.01-6.99 (dd、 $J_1 = 2.8$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、5.54 (brs、2H)、2.34 (s、3H)。

50

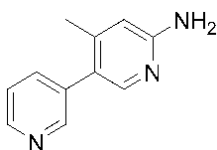
【0418】

LC-MS : m/z 186.0 (M+H⁺)、純度 99.78%。

【0419】

4-メチル-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化100】



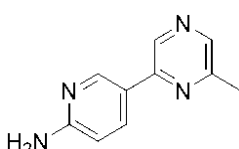
【0420】

LC-MS : m/z 186.0 [M+H⁺].

【0421】

5-(6-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-アミンの製造。

【化101】



【0422】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.72 (s、2H)、8.32 (s、1H)、8.13-8.11 (dd、J₁ = 2 Hz、J₂ = 8 Hz、1H)、6.62-6.60 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.67 (s、2H)、2.59 (s、3H)。

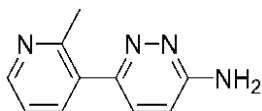
【0423】

LC-MS : m/z 187.0 (M+H⁺)、純度 99.39 %。

【0424】

6-(2-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化102】



【0425】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.57-8.55 (dd、J₁ = 1.6 Hz、J₂ = 4.8 Hz、1H)、7.76-7.73 (dd、J₁ = 2 Hz、J₂ = 8 Hz、1H)、7.36-7.34 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.24-7.22 (m、1H)、6.85-6.82 (d、J = 8.8 Hz、1H)、4.80 (brs、2H)、2.60 (s、3H)。

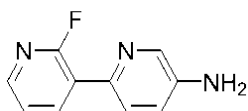
【0426】

LC-MS : m/z 187.0 (M+H⁺)、純度 73.36 %。

【0427】

2'-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化103】



【0428】

ステップ 1 : 2'-フルオロ-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの製造。

【0429】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 9.51-9.50 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.76-8.73 (dd、J₁ = 2 Hz、J₂ = 8 Hz、1H)、8.61-8.57 (m、1H)、8.43-8.41 (d、J = 4.8 Hz、1H)、7.61-7.58 (m、1H)、8.19-8.16 (dd、J₁ = 1.6 Hz、J₂ = 8.8 Hz、1H)。

【0430】

LC-MS : m/z 219.92 (M+H⁺)、純度 97.88%。

【0431】

10

20

30

40

50

ステップ 2：2'-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【0432】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.43-8.38 (m、1H)、8.14-8.08 (m、2H)、7.58-7.55 (dd、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、7.43-7.39 (m、1H)、7.02-6.99 (dd、 $J_1 = 2.8$ Hz、 $J_2 = 7.6$ Hz、1H)、5.66 (brs、2H)。

【0433】

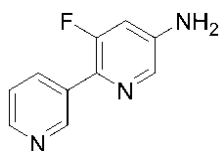
LC-MS : m/z 189.97 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 92.44%。

【0434】

3-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化104】

10



【0435】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.96 (s、1H)、8.51 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、8.14 (d、 $J = 3.6$ Hz、1H)、7.95 (t、 $J = 2.0$ Hz、1H)、7.46-7.43 (m、1H)、6.85 (d、 $J = 2.4$ Hz、14.4 Hz、1H) 5.95 (bs、2H)。

【0436】

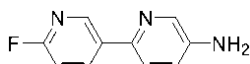
LC-MS : m/z 190.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

【0437】

6'-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化105】



【0438】

ステップ 1：6'-フルオロ-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの製造。

【0439】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.47-9.46 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、9.068-9.062 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.78-8.70 (m、2H)、8.38-8.35 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.41-7.38 (dd、 $J_1 = 2.8$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)。

30

【0440】

LC-MS : m/z 219.94 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 97.14%。

【0441】

ステップ 2：6'-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【0442】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.72 (s、1H)、8.46-8.41 (m、1H)、8.04-8.03 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、7.70-7.68 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.20-7.17 (dd、 $J_1 = 2.8$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、7.02-7.00 (dd、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、5.56 (brs、2H)。

【0443】

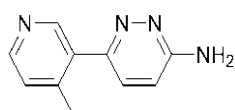
40

LC-MS : m/z 190.0 ($\text{M}+\text{H}$)、純度 98.88%。

【0444】

6-(4-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化106】



【0445】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.50 (s、1H)、8.45-8.43 (d、 $J = 5.6$ Hz、1H)、7.50-7.48 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.33-7.32 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、6.87-6.85 (d、 $J = 9.2$ Hz

50

、1H)、6.49 (brs、2H)、3.29 (s、3H)。

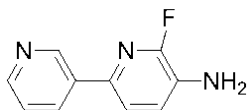
【0446】

LC-MS：m/z 187.0 [M+H⁺]、純度 99.69%。

【0447】

6-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化107】



【0448】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：9.098-9.090 (d、J = 2 Hz、1H)、8.56-8.55 (d、J = 4 Hz、1H)、8.22-8.19 (m、1H)、7.49-7.47 (d、J = 8 Hz、1H)、7.35-7.32 (m、1H)、7.20-7.15 (m、1H)、3.90 (brs、2H)。

【0449】

6'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【0450】

ステップ 1：6'-メチル-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの製造。

【0451】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)：9.55-9.55 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.16 (s、1H)、8.61-8.56 (m、2H)、7.68-7.66 (d、J = 7.6 Hz 1H)、7.27-7.26 (m、1H)、2.46 (s、3H)。

【0452】

LC-MS：m/z 216.03 (M+H⁺)、純度 91.08%。

【0453】

ステップ 2：6'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【0454】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)：8.56 (s、1H)、8.44-8.43 (d、J = 5.2 Hz、1H)、8.21-8.20 (d、J = 6.8 Hz、1H)、7.26-7.20 (m、2H)、7.10-7.07 (m、1H)、3.81 (brs、2H)、2.41 (s、3H)。

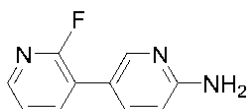
【0455】

LC-MS：m/z 186.0 (M+H⁺)、純度 90.22%。

【0456】

2'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化108】



【0457】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：8.17 (s、1H)、8.14-8.13 (m、1H)、8.07-8.02 (m、1H)、7.65-7.62 (m、1H)、7.42-7.38 (m、1H)、6.55-6.53 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.23 (brs、2H)。

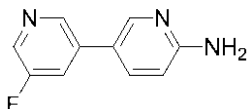
【0458】

LC-MS：m/z 190.0 (M+H⁺)、純度 98.07%。

【0459】

5'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化109】



【0460】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：8.71 (s、1H)、8.50-8.44 (d、J = 2.8 Hz、1H)、8.376-

10

20

30

40

50

8.37 (d, $J = 2.4$ Hz、1H)、7.97-7.93 (m、1H)、7.83-7.80 (m、1H)、6.55-6.53 (d, $J = 8.4$ Hz、1H)、6.25 (brs、2H)。

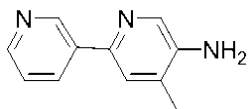
【0461】

LC-MS : m/z 189.97 ($M+H^+$)、純度 99.66%。

【0462】

4-メチル-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化110】



10

【0463】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.11-9.10 (d, $J = 2$ Hz、1H)、8.46-8.44 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz、 $J_2 = 4.8$ Hz、1H)、8.26-8.23 (m、1H)、8.01 (s、1H)、7.63 (s、1H)、7.40-7.37 (m、1H)、5.33 (brs、2H)、2.14 (s、3H)。

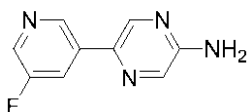
【0464】

LC-MS : m/z 186.0 [$M+H^+$]、純度 78.41%。

【0465】

5-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピラジン-2-アミンの製造。

【化111】



20

【0466】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.01 (s、1H)、8.65 (s、1H)、8.50-8.49 (d, $J = 2.4$ Hz、1H)、8.15-8.12 (m、1H)、7.99 (s、1H)、6.79 (brs、2H)。

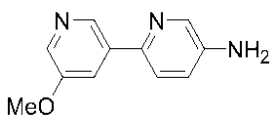
【0467】

LC-MS : m/z 191.0 ($M+H^+$)、純度 95.15%。

【0468】

5'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化112】



30

【0469】

ステップ 1 : 5'-メトキシ-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの製造。

【0470】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.52-9.51 (d, $J = 2.8$ Hz、1H)、8.855-8.551 (d, $J = 1.6$ Hz、1H)、8.59-8.56 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、8.457-8.45 (d, $J = 2.8$ Hz、1H)、7.99-7.96 (m、2H)、3.97 (s、3H)。

【0471】

40

LC-MS : m/z 231.88 ($M+H^+$)、純度 96.05%。

【0472】

ステップ 2 : 5'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【0473】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.705-8.701 (d, $J = 1.6$ Hz、1H)、8.18-8.17 (d, $J = 3.2$ Hz、1H)、8.05-8.04 (d, $J = 2.4$ Hz、1H)、7.81-7.80 (t, $J = 2$ Hz、1H)、7.74-7.72 (d, $J = 8.8$ Hz、1H)、7.02-6.99 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、5.57 (brs、2H)、3.88 (s、3H)。

【0474】

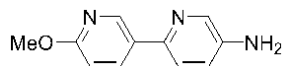
LC-MS : m/z 201.90 ($M+H^+$)、純度 97.13%。

50

【0475】

6'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【化113】



【0476】

ステップ 1: 6'-メトキシ-5-ニトロ-2,3'-ビピリジンの製造。

【0477】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.47-9.47 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.889-8.883 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.53-8.50 (dd、 $J_1 = 2.8$ Hz、 $J = 8.8$ Hz、1H)、8.35-8.32 (dd、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.85-7.83 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、6.90-6.87 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、4.02 (s、3H)。 10

【0478】

LC-MS : m/z 231.91 ($M+H^+$)、純度 97.91%。

【0479】

ステップ 2: 6'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5-アミンの製造。

【0480】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.67-8.66 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.20-8.18 (d、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、8.01-8.00 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.60-7.58 (d、 $J = 5.2$ Hz、1H)、7.00-6.97 (dd、 $J_1 = 2.8$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、6.84-6.82 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、5.41 (brs、2H)、3.87 (s、3H)。 20

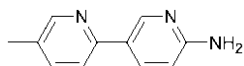
【0481】

LC-MS : m/z 201.9 ($M+H^+$)、純度 98.28%。

【0482】

5-メチル-2,3'-ビピリジン-6'-アミンの製造。

【化114】



【0483】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.65 (s、1H)、8.46 (s、1H)、8.12-8.09 (dd、 $J_1 = 3.2$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、7.52-7.51 (d、 $J = 1.6$ Hz、2H)、6.61-6.59 (d、 $J = 8$ Hz、1H)、4.63 (brs、2H)、2.35 (s、3H)。 30

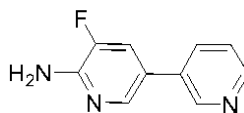
【0484】

LC-MS : m/z 186.08 ($M+H$)、純度 83.26%。

【0485】

5-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化115】



【0486】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.857-8.85 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.49-8.48 (m、1H)、8.19 (m、1H)、8.04-8.01 (m、1H)、7.83-7.79 (dd、 $J_1 = 1.6$ Hz、 $J_2 = 10.8$ Hz、1H)、7.43-7.40 (m、1H)、6.43 (brs、2H)。 40

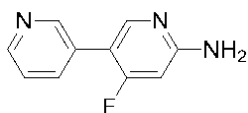
【0487】

HPLC : 254 nmにて、純度 99.66%。

【0488】

4-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-アミンの製造。

【化 1 1 6】



【0 4 8 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.67 (s、1H)、8.55-8.51 (dd、 $J_1 = 1.6$ Hz、 $J_2 = 4.4$ Hz、1H)、8.14-8.11 (d、 $J = 11.6$ Hz、1H)、7.89-7.86 (dd、 $J_1 = 1.6$ Hz、 $J_2 = 8$ Hz、1H)、7.46-7.43 (m、1H)、6.47 (brs、2H)。6.34-6.31 (d、 $J = 13.6$ Hz、1H)。

【0 4 9 0】

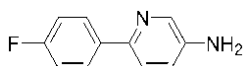
LC-MS : m/z 189.93 ($M+H^+$)、純度 92.32%。

10

【0 4 9 1】

6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンの製造。

【化 1 1 7】



【0 4 9 2】

ステップ 1 : 2-(4-フルオロフェニル)-5-ニトロピリジンの製造。

【0 4 9 3】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 9.48-9.47 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.54-8.51 (dd、 $J_1 = 6.4$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、8.12-8.09 (m、2H)、7.87-7.85 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.25-7.19 (m、2H)。

20

【0 4 9 4】

LC-MS : m/z 218.88 ($M+H^+$)、純度 99.55%。

【0 4 9 5】

ステップ 2 : 6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンの製造。

【0 4 9 6】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.008-8.001 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、7.95-7.91 (m、2H)、7.61-7.59 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.21-7.17 (m、2H)、7.08-6.98 (m、1H)、5.43 (brs、2H)。

【0 4 9 7】

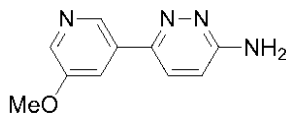
LC-MS : m/z 188.92 ($M+H^+$)、純度 96.28%。

30

【0 4 9 8】

6-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミンの製造。

【化 1 1 8】



【0 4 9 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.74-8.73 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.31-8.30 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、7.92-7.85 (m、2H)、6.88-6.86 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、6.59 (brs、2H)、3.91 (s、3H)。

40

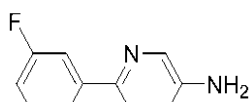
【0 5 0 0】

LC-MS : m/z 202.96 ($M+H^+$)、純度 83.80%。

【0 5 0 1】

6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンの製造。

【化 1 1 9】



【0 5 0 2】

50

ステップ 1: 2-(3-フルオロフェニル)-5-ニトロピリジンの製造。

【0503】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.50-9.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.56-8.53 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H)、7.91-7.82 (m, 3H)、7.53-7.47 (m, 1H)、7.25-7.19 (m, 1H)。

【0504】

LC-MS: m/z 218.88 ($M+H^+$)、純度 99.25%。

【0505】

ステップ 2: 6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンの製造。

【0506】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.03-8.023 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.76-7.66 (m, 3H)、7.44-7.38 (m, 1H)、7.09-7.05 (m, 1H)、7.01-6.98 (m, 1H)、5.55 (brs, 2H)。

【0507】

LC-MS: m/z 189.22 ($M+H^+$)、純度 95.86 %。

【0508】

方法 C:

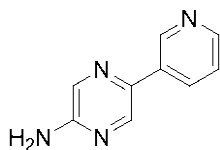
【0509】

3 mL の1,4-ジオキサンおよび水の、アリールハライド (1 equiv.)、ボロン酸 (1.11 equiv.) および炭酸ナトリウム (3.33 equiv., 2 mL の水に事前に溶解してあった) の攪拌溶液を15分間窒素で脱気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロライド (0.06 equiv.) を反応混合物に加え、反応混合物をで3-18 時間加熱還流した。出発物質の消費後、反応混合物を濃縮し、水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。クルード化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して精製アミンを得た。

【0510】

5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-アミンの製造。

【化120】



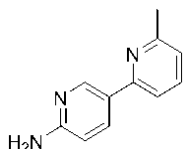
【0511】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.10 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.49 - 8.51 (m, 1H)、8.23 - 8.26 (m, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.41 - 7.44 (m, 1H)、6.67 (brs, 2H)。

【0512】

6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6'-アミンの製造。

【化121】



【0513】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ (ppm): 8.47 (s, 1H)、8.22 (brs, 1H)、8.15 - 8.18 (m, 1H)、7.72 - 7.76 (m, 1H)、7.52 - 7.54 (m, 1H)、7.18 - 7.20 (m, 1H)、6.78 - 6.81 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)。

【0514】

方法 D:

【0515】

ジオキサン (0.02 M) および水 (0.05 M) のボロン酸 (1 equiv.) の攪拌溶液にアリールハ

10

20

30

40

50

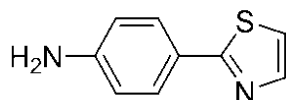
ライド (1.1 equiv.), PCy₃ (102 mg, 0.36 mmol) および K₃PO₄ (9 equiv.) を加え、15 分間窒素で脱気した。Pd₂(dba)₃ (167 mg, 0.18 mmol) を反応混合物に加え、さらに 15 分間脱気した。反応混合物を 100℃ で 10 時間加熱還流した。終了後、反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた酢酸エチル層食塩水溶液 (1 x 10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮し、真空乾燥してクルード生成物を得た。クルード生成物をシリカゲル (100-200 メッシュ) を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0516】

4-(チアゾール-2-イル) アニリンの製造。

【化122】

10



【0517】

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ (ppm) : 7.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、6.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H)、3.8 (brs, 2H)。

【0518】

LC-MS : m/z 175 [M-H⁻]、純度 61.9%。

【0519】

最終目的物の合成

20

【0520】

アミド結合反応の概略的工程

【0521】

アミドカップリング手法 A :

【0522】

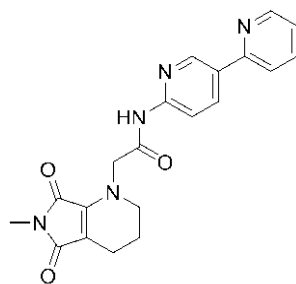
2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸、1 (1.3 equiv.) および無水 TEA (2.0 equiv.) の無水 DCM 溶液 (0.05 M) を 0℃ に窒素雰囲気下冷却し、イソブチルクロロホルメート (1.5 equiv.) で処理した。反応混合物を 1 時間攪拌し、ビアリールアミン、2 (1.0 equiv.) で処理し、2 時間かけて徐々に室温に戻した。出発物質の消費後、DCM および飽和 NaHCO₃ 間で分離した。有機相を取り出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して、減圧濃縮した。逆相クロマトグラフィーを使用して、残渣を精製して所望の生成物を得た。

30

【0523】

N-([2,3'-ビピリジン]-6'-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 1)。

【化123】



化合物 1

40

【0524】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 10.87 (s, 1H)、9.03 - 9.04 (m, 1H)、8.66 - 8.67 (m, 1H)、8.44 - 8.46 (m, 1H)、8.11 - 8.13 (m, 1H)、8.00 - 8.02 (m, 1H)、7.87 - 7.91 (m, 1H)、7.35 - 7.38 (m, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、1.84 (q, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0525】

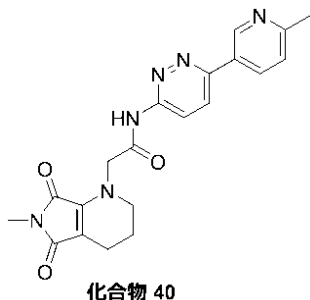
50

LC-MS : m/z 378 [M + H⁺]、純度 95.85%。

【0526】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 40)。

【化124】



10

【0527】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 11.45 (s, 1H)、9.13 - 9.14 (m, 1H)、8.33 - 8.37 (m, 2H)、8.27 - 8.29 (m, 1H)、7.41 - 7.43 (m, 1H)、4.67 (s, 2H)、3.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.55 (s, 3H)、2.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、1.85 (q, J = 6.0 Hz, 2H)。

【0528】

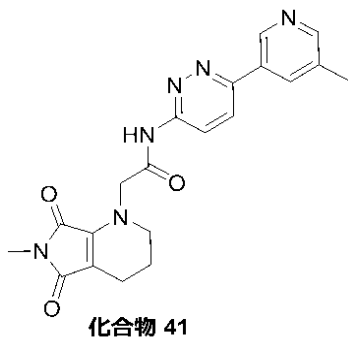
20

LC-MS : m/z 393 [M + H⁺]、純度 98.68%。

【0529】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 41)。

【化125】



30

【0530】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 11.47 (s, 1H)、9.07 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.53 (d, J=1.2 Hz, 1H)、8.37-8.29 (m, 3H)、4.67 (s, 2H)、3.33-3.31 (brs, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, J=5.6 Hz, 2H)、1.88-1.84 (m, 2H)。

【0531】

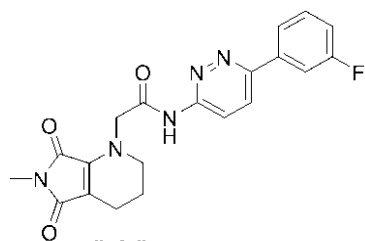
40

LC-MS : m/z 393 [M + H⁺]、純度 98.35%。

【0532】

N-(6-(3-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 42)。

【化 1 2 6】



化合物 42

【 0 5 3 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.46 (s, 1H)、8.36-8.28 (m, 2H)、7.98-7.92 (m, 2H)、7.62-7.56 (m, 1H)、7.36-7.32 (m, 1H)、4.67 (s, 2H)、3.33-3.31 (brs, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.88-1.82 (m, 2H)。 10

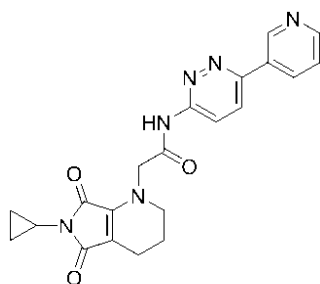
【 0 5 3 4】

LC-MS : m/z 396 [$M + H^+$]、純度 98.66%。

【 0 5 3 5】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 43)。

【化 1 2 7】



化合物 43

【 0 5 3 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.45 (s, 1H)、9.27 (s, 1H)、8.68 - 8.70 (m, 1H)、8.46 - 8.49 (m, 1H)、8.31 - 8.38 (m, 2H)、7.55 - 7.58 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、3.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.35 - 2.40 (m, 1H)、2.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、1.83 (q, J = 5.2 Hz, 2H)、0.66 - 0.77 (m, 4H)。 30

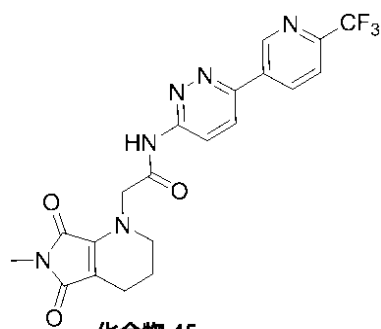
【 0 5 3 7】

LC-MS : m/z 405 [$M + H^+$]、純度 97.33%。

【 0 5 3 8】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 45)。

【化 1 2 8】



化合物 45

【 0 5 3 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.56 (br s, 1H)、9.46 (d, J = 2.0 Hz、 50

20

40

1H)、8.77-8.75 (m、1H)、8.45-8.40 (m、2H)、8.08 (d、J = 8.4 Hz、2H)、4.68 (s、2H)、3.37-3.31 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、J = 6.0 Hz、2H)、1.88-1.84 (m、2H)。

【0540】

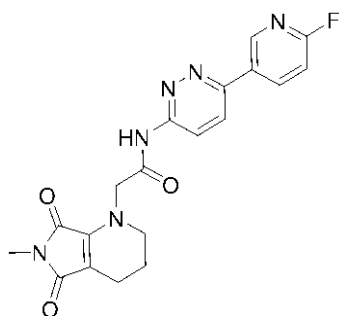
LC-MS：m/z 447 [M + H⁺]、純度 97.81%。

【0541】

N-(6-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 46)。

【化129】

10



化合物 46

【0542】

20

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 11.47 (s、1H)、8.94 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.71-8.66 (m、1H)、8.38-8.31 (m、2H)、7.38-7.36 (m、1H)、4.67 (s、2H)、3.33-3.31 (brs、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、J = 6.0 Hz、2H)、1.88-1.82 (m、2H)。

【0543】

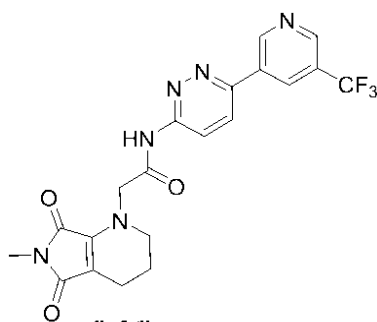
LC-MS：m/z 397 [M + H⁺]、純度 98.57%。

【0544】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 48)。

【化130】

30



化合物48

【0545】

40

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 11.52 (br s、1H)、9.58 (d、J = 2.0 Hz、1H)、9.10 (d、J = 1.2 Hz、1H)、8.83 (s、1H)、8.51-8.48 (m、1H)、8.42-8.39 (m、1H)、4.68 (s、2H)、3.37-3.34 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、J = 6.0 Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

【0546】

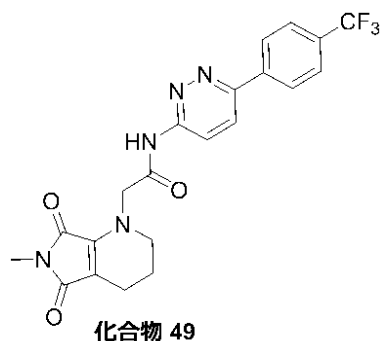
LC-MS：m/z 447 [M + H⁺]、純度 98.04%。

【0547】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 49)。

50

【化 1 3 1】



10

【 0 5 4 8 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.51 (br s、1H)、8.40-8.33 (m、4H)、7.92-7.89 (m、1H)、4.67 (s、2H)、3.37-3.34 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、 $J = 6.0$ Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)

【 0 5 4 9 】

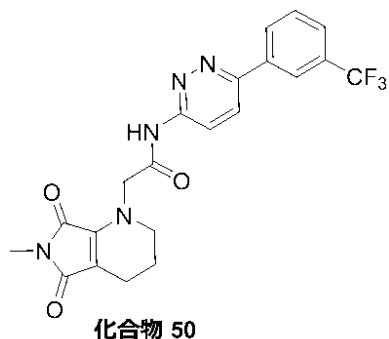
LC-MS : m/z 446 [$M + H^+$]、純度 98.25%。

【 0 5 5 0 】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 50)。

20

【化 1 3 2】



30

【 0 5 5 1 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.50 (br s、1H)、8.45-8.38 (m、4H)、7.88-7.86 (m、1H)、7.81-7.77 (m、1H)、4.67 (s、2H)、3.37-3.34 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、 $J = 6.0$ Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

【 0 5 5 2 】

LC-MS : m/z 446 [$M + H^+$]、純度 97.15%。

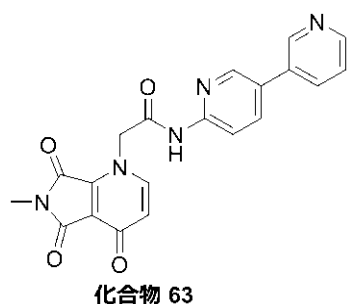
【 0 5 5 3 】

N-(3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-4,5,7-トリオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 63)。

40

【 0 5 5 4 】

【化 1 3 3】



【 0 5 5 5 】

50

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.96 (s, 1H)、8.965-8.96 (d、 J = 2 Hz、1H)、8.76-8.75 (d、 J = 2Hz、1H)、8.60-8.59 (d、 J = 3.6 Hz、1H)、8.21-8.09 (m、4H)、7.54-7.51 (m、1H)、7.30-7.28 (d、 J = 8.4 Hz、1H)、5.23 (s、2H)、3.0 (s、3H)。

【0556】

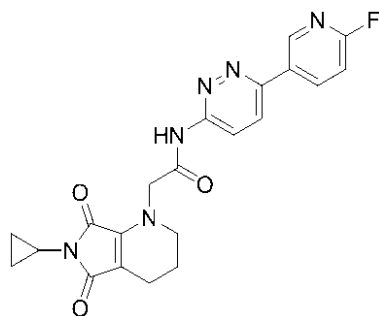
LC-MS : m/z 390.0 [$M+H^+$]、純度 94.26%。

【0557】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 69)。

【化134】

10



化合物 69

【0558】

20

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.46 (s, 1H)、8.94 (s, 1H)、8.66 - 8.71 (m, 1H)、8.32 - 8.38 (m, 2H)、7.36 - 7.39 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、3.33 (t、 J = 5.2 Hz、2H)、2.35 - 2.39 (m, 1H)、2.19 (t、 J = 5.2 Hz、2H)、1.83 (q、 J = 5.2 Hz、2H)、0.72 - 0.77 (m, 2H)、0.65 - 0.68 (m, 2H)。

【0559】

LC-MS : m/z 423 [$M + H^+$]、純度 98.25%。

【0560】

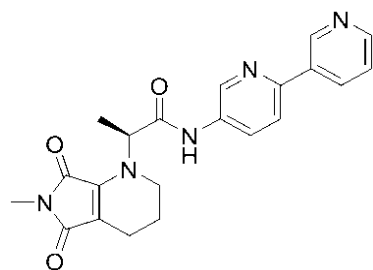
(S)-N-([2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 116)。

【0561】

30

2の異性体をキラル精製により分離して、ピーク1 (化合物 116)およびピーク2 (化合物 117)を得た。

【化135】



化合物 116

40

【0562】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.27 (s, 1H)、9.22-9.21 (d、 J = 1.6 Hz、1H)、8.88-8.87 (d、 J = 2.4 Hz、1H)、8.59-8.58 (d、 J = 3.2 Hz、1H)、8.39-8.37 (d、 J = 8.4 Hz、1H)、8.18-8.15 (d、 J_1 = 2 Hz、 J_2 = 8.8 Hz、1H)、8.04-8.02 (d、 J = 8 Hz、1H)、7.50-7.47 (m, 1H)、5.72-5.70 (q、 J = 7.2 Hz、1H)、3.33-3.29 (m, 2H)、2.81 (s、3H)、2.23-2.18 (m, 2H)、1.83-1.79 (m, 2H)、1.47-1.45 (d、 J = 7.2 Hz、3H)。

【0563】

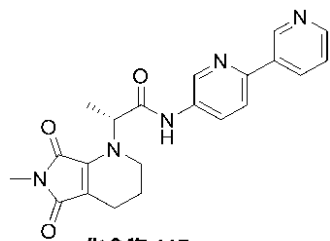
LC-MS : m/z 391.95 ($M+H$)、純度 99.60%。ee : 254 nmにて 98.9%。

【0564】

50

(R)-N-([2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 117)。

【化 1 3 6】



化合物 117

10

【 0 5 6 5 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.27 (s、1H)、9.22-9.21 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、8.88-8.87 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.59-8.58 (d、 $J = 3.2$ Hz、1H)、8.39-8.37 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、8.18-8.15 (d、 $J_1 = 2$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、8.04-8.02 (d、 $J = 8$ Hz、1H)、7.50-7.47 (m、1H)、5.72-5.70 (q、 $J = 7.2$ Hz、1H)、3.33-3.29 (m、2H)、2.81 (s、3H)、2.23-2.18 (m、2H)、1.83-1.79 (m、2H)、1.47-1.45 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

【 0 5 6 6 】

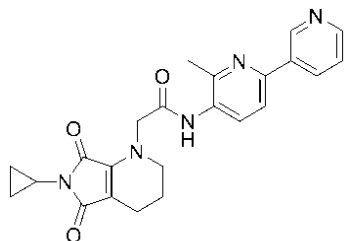
LC-MS : m/z 392.09 (M+H)、純度 99.38%。ee : 254 nmにて 94.50%。

【 0 5 6 7 】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 123)。

20

【化 1 3 7】



化合物 123

30

【 0 5 6 8 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 9.69 (s、1H)、9.22 (s、1H)、8.60-8.59 (d、 $J = 4$ Hz、1H)、8.40-7.38 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.96-7.94 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.89-7.87 (d、 $J = 8$ Hz、1H)、7.51-7.48 (m、1H)、4.58 (s、2H)、3.36-3.29 (m、2H)、2.52 (s、3H)、2.49-2.39 (m、1H)、2.19-2.16 (t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、1.85-1.82 (m、2H)、0.79-0.66 (m、4H)。

【 0 5 6 9 】

LC-MS : m/z 418.14 (M+H)、純度 99.62%。

【 0 5 7 0 】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(3-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 133)。

40

C1CC2C(=O)N(C1)C(=O)C2C3CCCCN3CC(=O)NC4=CC=C(C)C=C4C5=CC=CC=C5

化合物 109

化合物 133

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 10.37 (s、1H)、8.73 (s、1H)、8.65-8.645 (d、J = 2 Hz、1H)、8.60-8.58 (m、1H)、8.03 (s、1H)、7.96-7.94 (m、1H)、7.49-7.46 (m、1H)、4.55 (s、2H)、3.34-3.31 (t、J = 4.8 Hz、2H)、2.39-2.36 (m、1H)、2.34 (s、3H)、1.85-1.82 (t、J = 5.6 Hz、2H)、1.85-1.82 (m、2H)、0.76-0.73 (m、2H)、0.69-0.66 (m、2H)。

LC-MS : m/z 418.14 (M+H)、純度 99.08%。

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 135)。

O=C1C(=O)N2C(=O)N(C1)CCN2CCNC(=O)c3ccc4c(c3)c5cccnc5F4

化合物 135

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.758-8.752 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.54-8.49 (m, 1H)、8.26-8.18 (m, 3H)、7.90-7.88(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H)、4.41 (s, 2H)、3.48-3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.49-2.44 (m, 1H)、2.36-2.33 (t, J = 6 Hz, 2H)、1.98-1.92 (m, 2H)、0.93-0.84 (m, 4H)。

LC-MS : m/z 421.90 (M+H)、純度 97.36%。

N-(6-フルオロ-2,3'-ビピリジン-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 137)。

O=C1C(=O)N2C(=O)C3CC4CC(C3)CC4N2CC1C(=O)Nc1cc(C2=CC=CC=N2)c(F)n1

化合物 137

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 9.16 (s, 1H), 8.67-8.63 (m, 1H), 8.56-8.55 (d, J = 4. 50

4 Hz、1H)、8.44-8.42(d、J = 8 Hz、1H)、7.88-7.86 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.55-7.52 (m、1H)、4.79 (s、2H)、3.34-3.33 (t、J = 5.6 Hz、2H)、2.41-2.36 (m、1H)、2.30-2.27 (t、J = 6.4 Hz、2H)、1.98-1.92 (m、2H)、0.91-0.74 (m、4H)。

【0578】

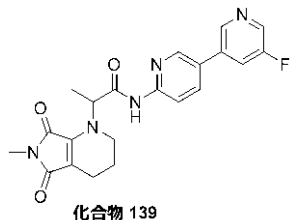
LC-MS：m/z 422.18 (M+H)、純度 95.03%。

【0579】

N-(5'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 139)。

【化141】

10



【0580】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：10.80 (s、1H)、8.85(s、1H)、8.79-8.78 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.59-8.58 (d、J = 2.8 Hz、1H)、8.25-8.22 (dd、J₁ = 2 Hz、J₂ = 8.4 Hz、1H)、8.16-8.13 (m、2H)、5.73-5.68 (q、J = 6.8 Hz、1H)、3.32-3.31 (m、2H)、2.76 (s、3H)、2.22-2.14 (m、2H)、1.81-1.80 (m、2H)、1.47-1.45 (d、J = 7.2 Hz、3H)。

20

【0581】

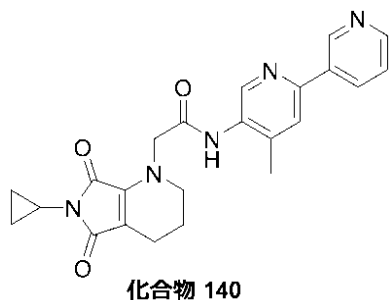
LC-MS：m/z 410.12 (M+H)、純度 99.41%。

【0582】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 140)。

【化142】

30



【0583】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：9.75 (s、1H)、9.23 (s、1H)、8.63 (s、1H)、8.61-8.60 (m、1H)、8.41-8.39 (d、J = 8 Hz、1H)、7.97 (s、1H)、7.51-7.48 (m、1H)、4.58 (s、2H)、3.34-3.32 (m、2H)、2.41-2.37 (m、1H)、2.31 (s、3H)、2.19-2.16 (t、J = 6 Hz、2H)、1.84 (m、2H)、0.80-0.75 (m、2H)、0.70-0.68 (m、2H)。

40

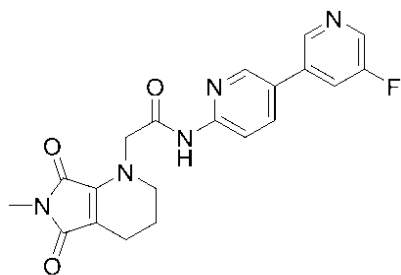
【0584】

LC-MS：m/z 418.14 (M+H)、純度 96.62%。

【0585】

N-(5'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 143)。

【化 1 4 3】



化合物 143

【 0 5 8 6】

10

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.87 (s、1H)、8.86 (s、1H)、8.80-8.79 (d、 J = 2 Hz、1H)、8.59-8.58 (d、 J = 2.8 Hz、1H)、8.25-8.22 (m、1H)、8.17-8.11 (m、2H)、4.61 (s、2H)、3.36-3.32 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.23-2.20 (t、 J = 5.6 Hz、2H)、1.86-1.83 (m、2H)。

【 0 5 8 7】

LC-MS : m/z 396.11 (M+H)、純度 98.40 %。

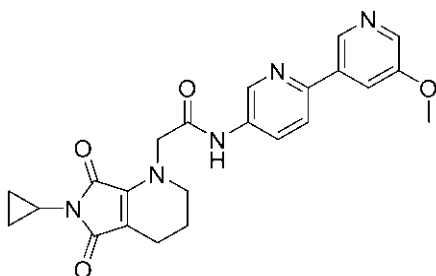
【 0 5 8 8】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 144)。

20

【 0 5 8 9】

【化 1 4 4】



化合物 144

30

【 0 5 9 0】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.46 (s、1H)、8.83-8.82 (d、 J = 2 Hz、2H)、8.31-8.30 (d、 J = 2.8 Hz、1H)、8.18-8.15 (m、1H)、8.07-8.05 (d、 J = 8.8 Hz、1H)、7.94-7.93 (m、1H)、4.56 (s、2H)、3.91 (s、3H)、3.35-3.32 (t、 J = 5.2 Hz、2H)、2.39-2.36 (m、1H)、2.20-2.18 (t、 J = 6 Hz、2H)、1.85-1.83 (m、2H)、0.78-0.73 (m、2H)、0.69-0.66 (m、2H)。

【 0 5 9 1】

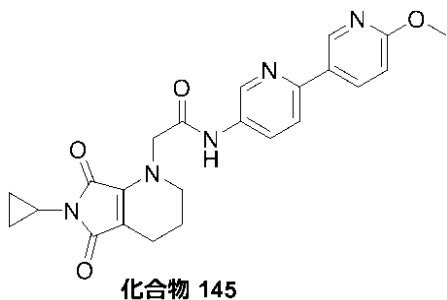
LC-MS : m/z 434.17 (M+H)、純度 97.21%。

【 0 5 9 2】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メトキシ-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 145)。

40

【化 1 4 5】



【 0 5 9 3 】

10

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.39 (s, 1H)、8.82-8.81 (d, $J = 2$ Hz、1H)、8.786-8.780 (d, $J = 2.4$ Hz、1H)、8.34-8.31 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、8.11-8.09 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、7.93-7.91 (d, $J = 8.8$ Hz、1H)、6.92-6.89 (d, $J = 8.4$ Hz、1H)、4.55 (s, 2H)、3.90 (s, 3H)、3.34-3.31 (m, 2H)、2.40-2.35 (m, 1H)、2.20-2.17 (t, $J = 6$ Hz、2H)、1.85-1.82 (m, 2H)、0.76-0.71 (m, 2H)、0.69-0.65 (m, 2H)。

【 0 5 9 4 】

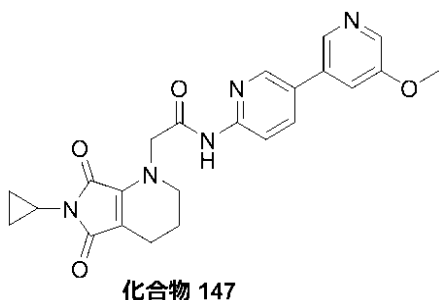
LC-MS : m/z 434.13 ($M+H$)、純度 98.82%。

【 0 5 9 5 】

20

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メトキシ-3,3'-ビピリジン-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 147)。

【化 1 4 6】



30

【 0 5 9 6 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.82 (s, 1H)、8.76-8.75 (d, $J = 2$ Hz、1H)、8.538-8.534 (d, $J = 1.6$ Hz、1H)、8.30-8.29 (d, $J = 3.6$ Hz、1H)、8.22-8.19 (m, 1H)、8.12-8.10 (d, $J = 8.8$ Hz、1H)、7.70 (s, 1H)、4.59 (s, 2H)、3.91 (s, 3H)、3.31-3.29 (m, 2H)、2.39-2.37 (m, 1H)、2.20-2.17 (t, $J = 6$ Hz、2H)、1.84-1.82 (m, 2H)、0.77-0.71 (m, 2H)、0.69-0.65 (m, 2H)。

【 0 5 9 7 】

LC-MS : m/z 434.13 ($M+H^+$)、純度 96.03%。

【 0 5 9 8 】

40

アミドカップリング手法 B :

【 0 5 9 9 】

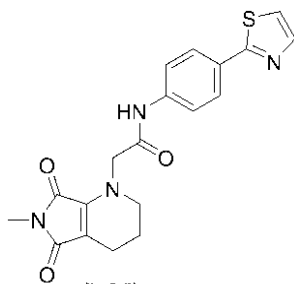
2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸、1 (1.0 equiv.) および無水 N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (1.5 equiv.)、の無水 N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (DMF) (0.1 M) を N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロライド (EDC) (1.5 equiv.)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (1.5 equiv.) およびピアリアルアミン、2 (1.1 equiv.) で処理した。混合物を18時間、室温、窒素雰囲気下で攪拌し、DCMおよび水間で分離した。有機相を取り出し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。逆相クロマトグラフィーを使用して、残渣を精製して所望の生成物を得た。

50

【0600】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(チアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 2)。

【化147】



化合物 2

10

【0601】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.83 (d, J = 3.6 Hz, 2H)、7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.55 (d, J = 3.6 Hz, 2H)、4.60 (s, 2H)、4.55 (bs, 2H)、3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.97 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0602】

LC-MS : m/z 383 [$M + H^+$]、純度 95.50%。

【0603】

アミドカップリング手法 C :

20

【0604】

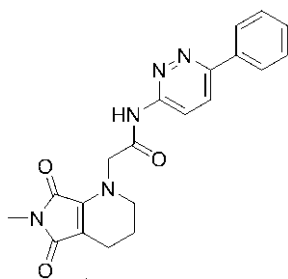
ビアリアルアミン、2 (1 equiv.) および 2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)酢酸、1 (1.1 equiv.) のピリジン溶液 (0.1 M) を窒素雰囲気下、0 °C に冷却し、 POCl_3 (3 equiv.) で処理した。反応混合物を45分間攪拌した。出発物質の消費後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチして、DCM で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。クルード化合物を逆相クロマトグラフィーにより精製して所望の生成物を得た。

【0605】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 3)。

30

【化148】



化合物 3

40

【0606】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.47 - 8.49 (m, 1H)、8.10 - 8.13 (m, 1H)、8.00 - 8.02 (m, 2H)、7.49 - 7.55 (m, 3H)、4.70 (s, 2H)、4.55 (s, 1H)、3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.98 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0607】

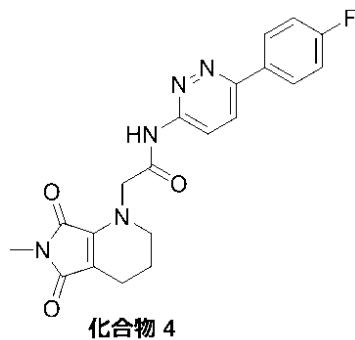
LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 96.77%。

【0608】

N-(6-(4-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 4)。

50

【化 1 4 9】



10

【0 6 0 9】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.46 - 8.48 (m, 1H)、8.09 - 8.11 (m, 1H)、8.05 - 8.08 (m, 2H)、7.24 - 7.29 (m, 2H)、4.70 (s, 2H)、4.55 (s, 1H)、3.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.98 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【0 6 1 0】

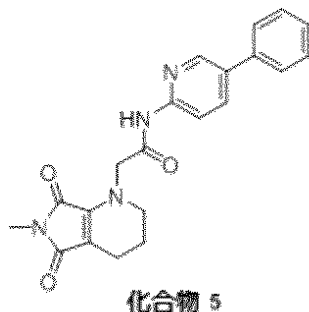
LC-MS : m/z 396 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 98.38%。

【0 6 1 1】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フェニルピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 5)。

20

【化 1 5 0】



30

【0 6 1 2】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 10.77 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.09 (bs, 2H)、7.69 - 7.71 (m, 2H)、7.46 - 7.49 (m, 2H)、7.36 - 7.40 (m, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、1.84 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

【0 6 1 3】

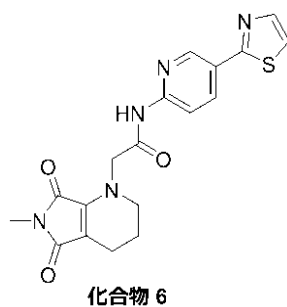
LC-MS : m/z 377 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 98.85%。

【0 6 1 4】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 6)。

40

【化 1 5 1】



【0 6 1 5】

50

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.88 - 8.89 (m, 1H)、8.27 - 8.29 (m, 1H)、8.18 - 8.20 (m, 1H)、7.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、7.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、4.64 (s, 2H)、3.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.97 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

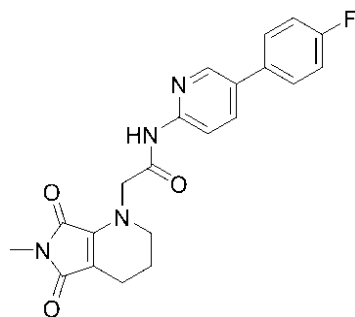
【0616】

LC-MS : m/z 384 [$M + H^+$]、純度 98.65%。

【0617】

N-(5-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 7)。

【化152】



化合物 7

【0618】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.53 - 8.54 (m, 1H)、8.11 - 8.14 (m, 1H)、7.98 - 8.01 (m, 1H)、7.63 - 7.66 (m, 2H)、7.18 - 7.22 (m, 2H)、4.64 (s, 2H)、3.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.97 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

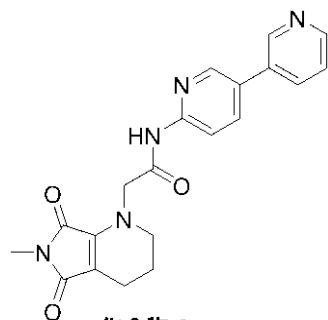
【0619】

LC-MS : m/z 395 [$M + H^+$]、純度 98.05%。

【0620】

N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 8)。

【化153】



化合物 8

【0621】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.83 - 8.84 (m, 1H)、8.62 - 8.63 (m, 1H)、8.55 - 8.56 (m, 1H)、8.19 - 8.21 (m, 1H)、8.08 - 8.14 (m, 2H)、7.53 - 7.56 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、3.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.98 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【0622】

LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 98.39%。

【0623】

N-([2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 10)。

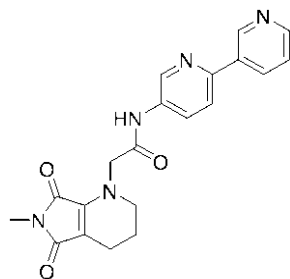
10

20

30

40

【化 1 5 4】



化合物 10

【 0 6 2 4】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 9.14 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.55 - 8.57 (m, 1H)、8.39 - 8.42 (m, 1H)、8.21 - 8.24 (m, 1H)、7.92 - 7.94 (m, 1H)、7.52 - 7.56 (m, 1H)、4.63 (s, 2H)、3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.98 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

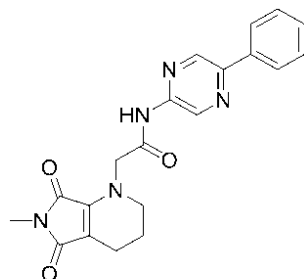
【 0 6 2 5】

LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 97.32%。

【 0 6 2 6】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フェニルピラジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 12)。

【化 1 5 5】



化合物 12

【 0 6 2 7】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 9.37 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.00 - 8.02 (m, 2H)、7.42 - 7.52 (m, 3H)、4.67 (s, 2H)、3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.98 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

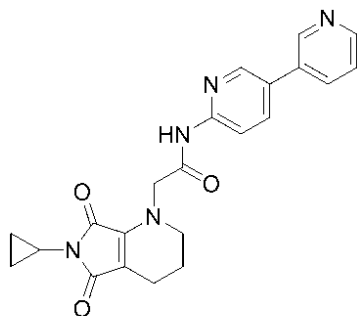
【 0 6 2 8】

LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 99.58%。

【 0 6 2 9】

N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 14)。

【化 1 5 6】



化合物 14

【 0 6 3 0】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.83 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.54 - 8.56 (m, 1H)、8.19 - 8.21 (m, 1H)、8.08 - 8.14 (m, 2H)、7.53 - 7.56 (m, 1H)、4

10

20

30

40

50

.63 (s, 2H)、3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.36 - 2.42 (m, 1H)、2.29 (t, J = 5.6 Hz、2H)、1.96 (q, J = 5.6 Hz, 2H)、0.76 - 0.82 (m, 4H)。

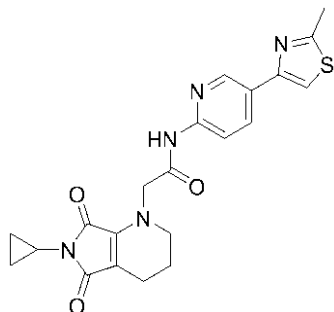
【0631】

LC-MS : m/z 404 [M + H⁺]、純度 98.50%。

【0632】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 15)。

【化157】



化合物 15

【0633】

¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ (ppm) : 8.83 (s, 1H)、8.21 - 8.24 (m, 1H)、8.10 - 8.12 (m, 1H)、7.70 (s, 1H)、4.62 (s, 2H)、3.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.36 - 2.42 (m, 1H)、2.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.96 (q, J = 5.6 Hz, 2H)、0.77 - 0.81 (m, 4H)。

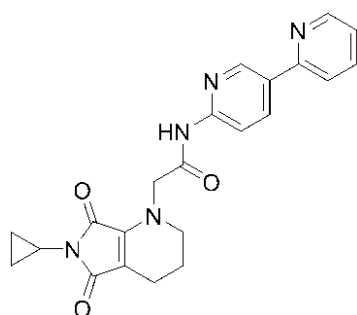
【0634】

LC-MS : m/z 424 [M + H⁺]、純度 98.63%。

【0635】

N-([2,3'-ビピリジン]-6'-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 16)。

【化158】



化合物 16

【0636】

¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ (ppm) : 8.89 - 8.90 (m, 1H)、8.62 - 8.64 (m, 1H)、8.33 - 8.36 (m, 1H)、8.17 - 8.19 (m, 1H)、7.87 - 7.93 (m, 2H)、7.36 - 7.39 (m, 1H)、4.63 (s, 2H)、3.39 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.36 - 2.42 (m, 1H)、2.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.96 (q, J = 5.6 Hz, 2H)、0.76 - 0.82 (m, 4H)。

【0637】

LC-MS : m/z 404 [M + H⁺]、純度 98.81%。

【0638】

N-(3-(3-クロロフェニル)イソキサゾール-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 18)。

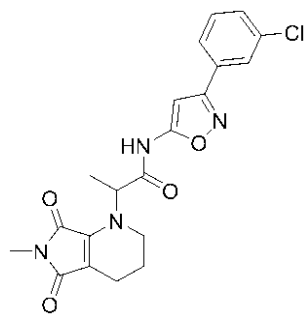
10

20

30

40

【化 1 5 9】



化合物 18

10

【 0 6 3 9】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 7.83 (brs, 1H)、7.72 - 7.75 (m, 1H)、7.47 - 7.48 (m, 2H)、6.74 (s, 1H)、5.83 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H)、2.88 (s, 3H)、2.27 - 2.32 (m, 2H)、1.90 - 1.93 (m, 2H)、1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【 0 6 4 0】

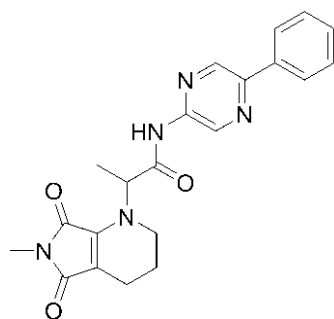
LC-MS : m/z 415 [$M + H^+$]、純度 98.63%。

【 0 6 4 1】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フェニルピラジン-2-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 19)。

【化 1 6 0】

20



化合物 19

【 0 6 4 2】

30

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 9.38 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.00 - 8.02 (m, 2H)、7.44 - 7.52 (m, 3H)、5.83 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H)、3.43 - 3.48 (m, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.23 - 2.38 (m, 2H)、1.89 - 1.97 (m, 2H)、1.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【 0 6 4 3】

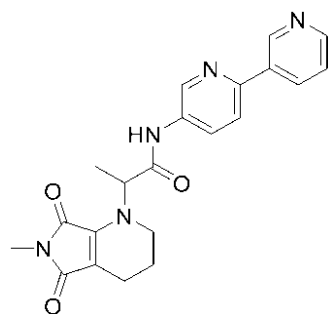
LC-MS : m/z 392 [$M + H^+$]、純度 98.60%。

【 0 6 4 4】

N-([2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 20)。

【化 1 6 1】

40



化合物 20

【 0 6 4 5】

50

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 9.13 - 9.14 (m, 1H)、8.86 - 8.87 (m, 1H)、8.55 - 8.57 (m, 1H)、8.39 - 8.42 (m, 1H)、8.22 - 8.25 (m, 1H)、7.91 - 7.94 (m, 1H)、7.52 - 7.56 (m, 1H)、5.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H)、3.41 - 3.44 (m, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.25 - 2.37 (m, 2H)、1.89 - 1.94 (m, 2H)、1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0646】

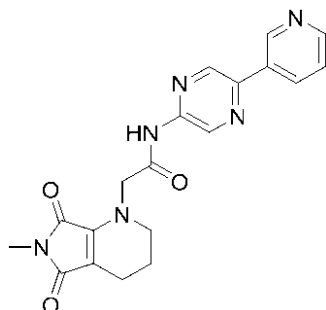
LC-MS : m/z 392 [$M + H^+$]、純度 98.21%。

【0647】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 21)。

10

【化162】



化合物 21

20

【0648】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 11.15 (brs, 1H)、9.35 (s, 1H)、9.26 - 9.27 (m, 1H)、9.09 - 9.10 (m, 1H)、8.64 - 8.65 (m, 1H)、8.42 - 8.45 (m, 1H)、7.52 - 7.55 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、3.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.85 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【0649】

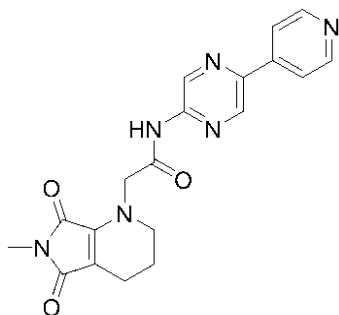
LC-MS : m/z 379 [$M + H^+$]、純度 98.20%。

【0650】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリジン-4-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 22)。

30

【化163】



化合物 22

40

【0651】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 9.38 (s, 1H)、9.16 (s, 1H)、8.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)、8.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)、8.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)、4.65 (s, 2H)、3.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.85 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【0652】

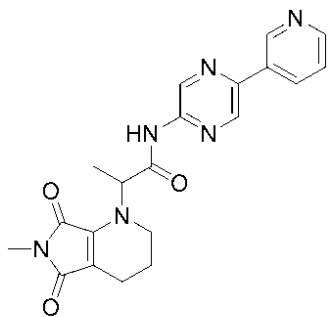
LC-MS : m/z 379 [$M + H^+$]、純度 97.74%。

【0653】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 23)。

50

【化 1 6 4】



化合物 23

10

【 0 6 5 4】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 9.45 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)、8.92 (s, 1H)、8.59 - 8.61 (m, 1H)、8.47 - 8.50 (m, 1H)、7.55 - 7.59 (m, 1H)、5.83 (q、 $J = 7.2$ Hz, 1H)、3.44 - 3.48 (m, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.23 - 2.36 (m, 2H)、1.90 - 1.97 (m, 2H)、1.56 (d、 $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【 0 6 5 5】

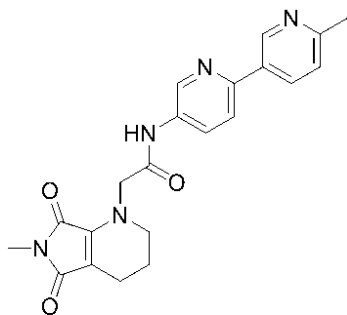
LC-MS : m/z 393 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 98.93%。

【 0 6 5 6】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 24)。

20

【化 1 6 5】



化合物 24

30

【 0 6 5 7】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 10.46 (s, 1H)、9.08 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.25 - 8.28 (m, 1H)、8.12 - 8.15 (m, 1H)、7.96 - 7.99 (m, 1H)、7.33 - 7.35 (m, 1H)、4.58 (s, 2H)、3.31 (t、 $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t、 $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.85 (q、 $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【 0 6 5 8】

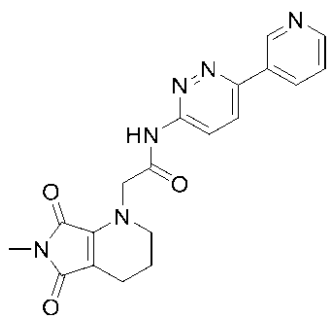
LC-MS : m/z 393 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 96.99%。

【 0 6 5 9】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 25)。

40

【化 1 6 6】



化合物 25

50

【 0 6 6 0 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.47 (brs、1H)、9.27 (s、1H)、8.68 - 8.70 (m、1H)、8.46 - 8.49 (m、1H)、8.31 - 8.38 (m、2H)、7.55 - 7.59 (m、1H)、4.67 (s、2H)、3.31 (t、 J = 5.6 Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、 J = 5.6 Hz、2H)、1.85 (q、 J = 5.6 Hz、2H)。

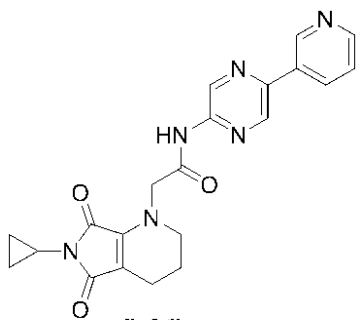
【 0 6 6 1 】

LC-MS : m/z 379 [$M + H^+$]、純度 96.37%。

【 0 6 6 2 】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 2 10 6)。

【化 1 6 7】



20

【 0 6 6 3 】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 9.43 (s、1H)、9.19 - 9.20 (m、1H)、8.92 (s、1H)、8.59 - 8.61 (m、1H)、8.46 - 8.49 (m、1H)、7.56 - 7.59 (m、1H)、4.66 (s、2H)、3.40 (t、 J = 5.6 Hz、2H)、2.36 - 2.41 (m、1H)、2.30 (t、 J = 5.6 Hz、2H)、1.97 (q、 J = 5.6 Hz、2H)、0.79 - 0.82 (m、2H)、0.73 - 0.77 (m、2H)。

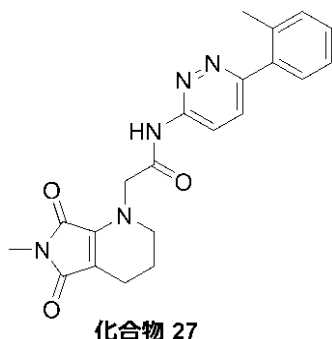
【 0 6 6 4 】

LC-MS : m/z 405 [$M + H^+$]、純度 96.05%。

【 0 6 6 5 】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(*o*-トリル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 27)。

【化 1 6 8】



40

【 0 6 6 6 】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.48 (d、 J = 9.2 Hz、1H)、7.78 (d、 J = 9.2 Hz、1H)、7.30 - 7.40 (m、4H)、4.70 (s、2H)、3.42 (t、 J = 5.6 Hz、2H)、2.87 (s、3H)、2.32 (s、3H)、2.32 (t、 J = 5.6 Hz、2H)、1.98 (q、 J = 5.6 Hz、2H)。

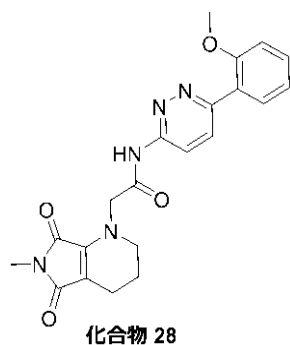
【 0 6 6 7 】

LC-MS : m/z 393 [$M + H^+$]、純度 96.06%。

【 0 6 6 8 】

N-(6-(2-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 28) 50

。【化 1 6 9】



10

【 0 6 6 9】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 10.06 (s、1H)、8.48 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、8.06 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、7.89-7.87 (m、1H)、7.46-7.42 (m、1H)、7.10 (t、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.03 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H) 4.78 (s、2H)、3.87 (s、3H)、3.39 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.93 (s、3H)、2.38 (t、 $J = 6.0$ Hz、2H)、1.97 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)

【 0 6 7 0】

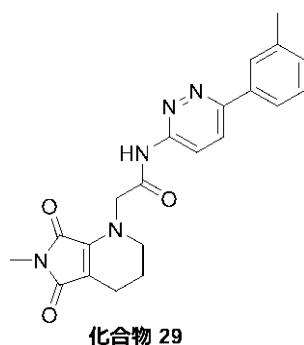
LC-MS : m/z 408 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 95.60%。

【 0 6 7 1】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(*m*-トリル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 29)。

20

【化 1 7 0】



30

【 0 6 7 2】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.45 - 8.47 (m、1H)、8.09 - 8.11 (m、1H)、7.83 (bs、1H)、7.77 - 7.79 (m、1H)、7.39 - 7.43 (m、1H)、7.32 - 7.33 (m、1H)、4.70 (s、2H)、3.42 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.86 (s、3H)、2.44 (s、3H)、2.32 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.98 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)。

【 0 6 7 3】

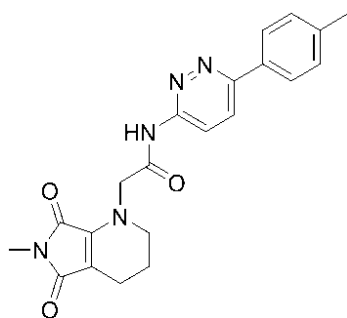
LC-MS : m/z 393 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 96.42%。

【 0 6 7 4】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(*p*-トリル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 30)。

40

【化 1 7 1】



化合物 30

10

【 0 6 7 5】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.44 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、8.09 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、7.90 (d、 $J = 8.0$ Hz、2H)、7.35 (d、 $J = 8.0$ Hz、2H)、4.69 (s、2H)、3.41 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.86 (s、3H)、2.41 (s、3H)、2.32 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.98 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)。

【 0 6 7 6】

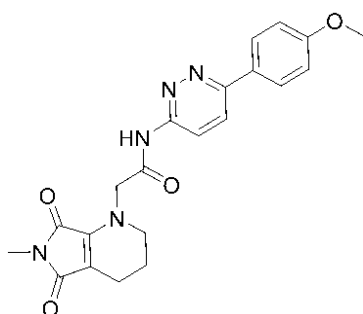
LC-MS : m/z 393 [$M + H^+$]、純度 96.81%。

【 0 6 7 7】

N-(6-(4-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 31)

20

【化 1 7 2】



化合物 31

30

【 0 6 7 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.34 (s、1H)、8.29-8.27 (m、1H)、8.18-8.15 (m、1H)、8.06 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、7.09 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、4.65 (s、2H)、3.83 (s、3H)、3.36-3.33 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.21 (t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、1.87-1.83 (m、2H)

【 0 6 7 9】

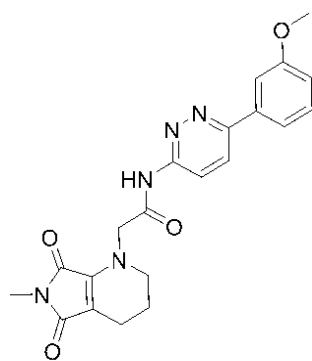
LC-MS : m/z 408 [$M + H^+$]、純度 97.22%。

【 0 6 8 0】

N-(6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 32)

40

【化 1 7 3】



化合物 32

10

【 0 6 8 1】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.40 (s、1H)、8.33-8.31 (m、1H)、8.25-8.23 (m、1H)、7.68-7.66 (m、2H)、7.45 (t、 J = 8.0 Hz、1H)、7.08-7.05 (m、1H)、4.67 (s、2H)、3.85 (s、3H)、3.36-3.34 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、 J = 6.0 Hz、2H)、1.88-1.82 (m、2H)

【 0 6 8 2】

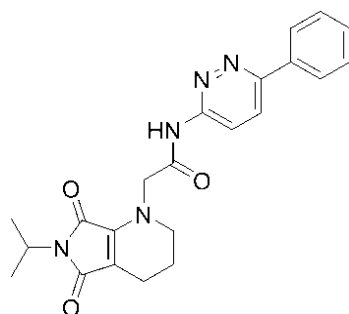
LC-MS : m/z 408 [$M + H^+$]、純度 97.23%。

【 0 6 8 3】

2-(6-イソプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 33)。

20

【化 1 7 4】



化合物 33

30

【 0 6 8 4】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.49 (d、 J = 9.2 Hz、1H)、8.12 (d、 J = 9.2 Hz、1H)、8.00 - 8.02 (m、2H)、7.49 - 7.55 (m、3H)、4.69 (s、2H)、4.21 (q、 J = 6.8 Hz、1H)、3.40 (t、 J = 6.0 Hz、2H)、2.30 (t、 J = 6.0 Hz、2H)、1.97 (q、 J = 6.0 Hz、2H)、1.32 (d、 J = 6.8 Hz、6H)。

【 0 6 8 5】

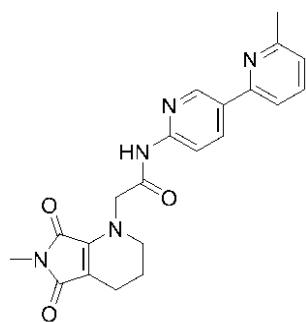
LC-MS : m/z 407 [$M + H^+$]、純度 98.67%。

【 0 6 8 6】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミドの合成、(化合物 34)。

40

【化 1 7 5】



化合物 34

10

【 0 6 8 7 】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.86 - 8.87 (m, 1H)、8.30 - 8.33 (m, 1H)、8.14 - 8.16 (m, 1H)、7.76 - 7.80 (m, 1H)、7.63 - 7.65 (m, 1H)、7.24 - 7.26 (m, 1H)、4.65 (s, 2H)、3.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.59 (s, 3H)、2.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.98 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【 0 6 8 8 】

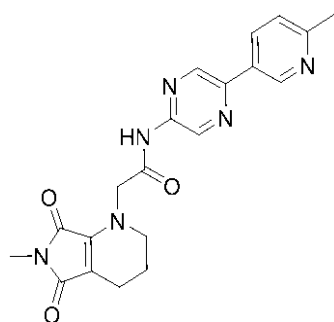
LC-MS : m/z 392 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 96.66%。

【 0 6 8 9 】

N-(6-(3-メトキシフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 35)

20

【化 1 7 6】



化合物 35

30

【 0 6 9 0 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.12 (s, 1H)、9.33 (s, 1H)、9.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、9.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、8.34-8.31 (m, 1H)、7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、4.64 (s, 2H)、3.37-3.34 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.53 (s, 3H)、2.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、1.86-1.84 (m, 2H)

【 0 6 9 1 】

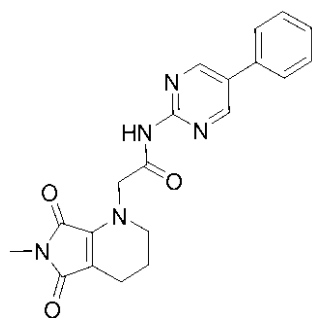
LC-MS : m/z 393 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 95.59%。

【 0 6 9 2 】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フェニルピリミジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 36)。

40

【化 1 7 7】



化合物 36

10

【 0 6 9 3】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.91 (s, 1H)、8.99 (s, 2H)、7.78-7.76 (m, 2H)、7.53-7.50 (m, 2H)、7.45-7.42 (m, 1H)、4.79 (s, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.84 (t, J = 5.2 Hz, 2H)

【 0 6 9 4】

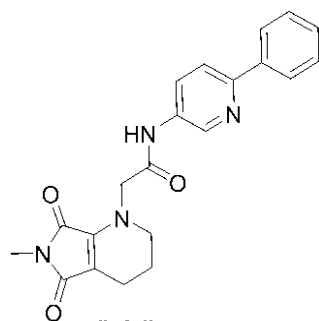
LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 97.25%。

【 0 6 9 5】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 37)。

【化 1 7 8】

20



化合物 37

【 0 6 9 6】

30

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.43 (s, 1H)、8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.13-8.10 (m, 1H)、8.04-8.02 (m, 2H)、7.94-7.92 (m, 1H)、7.48-7.45 (m, 2H)、7.41-7.37 (m, 1H)、4.58 (s, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、1.88-1.82 (m, 2H)

【 0 6 9 7】

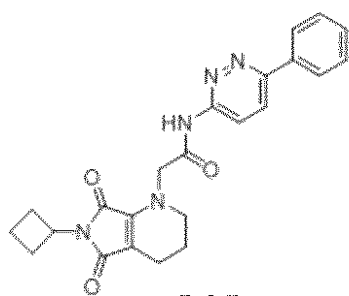
LC-MS : m/z 377 [$M + H^+$]、純度 97.41%。

【 0 6 9 8】

2-(6-シクロブチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 38)。

【化 1 7 9】

40



化合物 38

【 0 6 9 9】

50

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)、8.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)、8.00 - 8.03 (m, 2H)、7.49 - 7.55 (m, 3H)、4.69 (s, 2H)、4.41 - 4.50 (m, 1H)、3.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、2.70 - 2.81 (m, 2H)、2.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、2.09 - 2.15 (m, 2H)、1.97 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H)、1.65 - 1.79 (m, 2H)。

【0700】

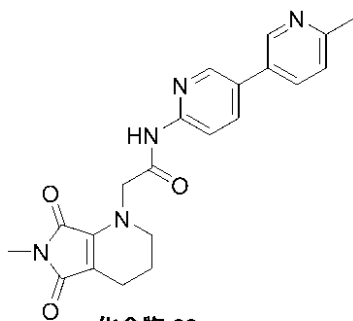
LC-MS : m/z 418 [$M + H^+$]、純度 97.40%。

【0701】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 39)。

【化180】

10



化合物 39

【0702】

20

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.80 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.08 - 8.15 (m, 2H)、8.00 - 8.03 (m, 1H)、7.34 - 7.36 (m, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、2.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.84 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【0703】

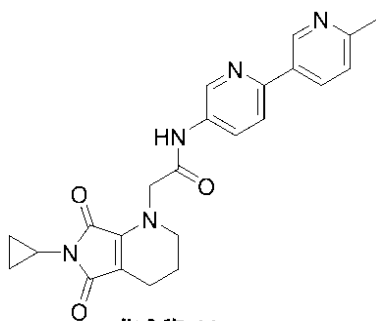
LC-MS : m/z 392 [$M + H^+$]、純度 95.03%。

【0704】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 44)。

30

【化181】



化合物 44

【0705】

40

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 8.99 (bs, 1H)、8.81 - 8.82 (m, 1H)、8.27 - 8.29 (m, 1H)、8.18 - 8.21 (m, 1H)、7.87 - 7.89 (m, 1H)、7.39 - 7.41 (m, 1H)、4.60 (s, 2H)、3.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.58 (s, 3H)、2.36 - 2.42 (m, 1H)、2.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.96 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)、0.76 - 0.82 (m, 4H)。

【0706】

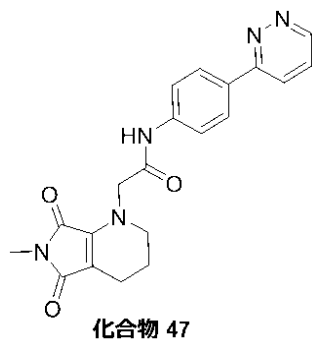
LC-MS : m/z 418 [$M + H^+$]、純度 97.43%。

【0707】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリダジン-3-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 47)。

50

【化 1 8 2】



10

【 0 7 0 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.34 (s, 1H)、9.17-9.15 (m, 1H)、8.19-8.12 (m, 3H)、7.77-7.72 (m, 3H)、4.57 (s, 2H)、3.36-3.33 (m, 2H)、2.78 (s, 3H)、2.22 (t, J = 6.0 Hz、2H)、1.88-1.84 (m, 2H)。

【 0 7 0 9】

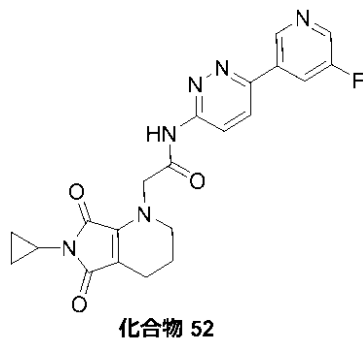
LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 97.86%。

【 0 7 1 0】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 52)。

20

【化 1 8 3】



30

【 0 7 1 1】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.50 (br s, 1H)、9.18 (t, J = 2.4 Hz、1H)、8.71 (d, J = 2.8 Hz、1H)、8.42-8.38 (m, 3H)、4.65 (s, 2H)、3.31-3.30 (m, 2H)、2.40-2.34 (m, 1H)、2.19 (t, J = 5.6 Hz、2H)、1.85-1.82 (m, 2H)、0.75-0.72 (m, 2H)、0.67-0.66 (m, 2H)。

【 0 7 1 2】

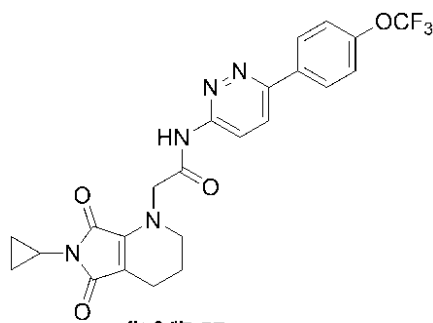
LC-MS : m/z 423 [$M + H^+$]、純度 95.22%。

【 0 7 1 3】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 57)。

40

【化 1 8 4】



化合物 57

10

【 0 7 1 4】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.43 (s、1H)、8.34 - 8.36 (m、1H)、8.23 - 8.29 (m、3H)、7.52 - 7.54 (m、2H)、4.65 (s、2H)、3.33 (t、J = 5.2 Hz、2H)、2.34 - 2.40 (m、1H)、2.19 (t、J = 5.2 Hz、2H)、1.83 (q、J = 5.2 Hz、2H)、0.72 - 0.77 (m、2H)、0.66 - 0.68 (m、2H)。

【 0 7 1 5】

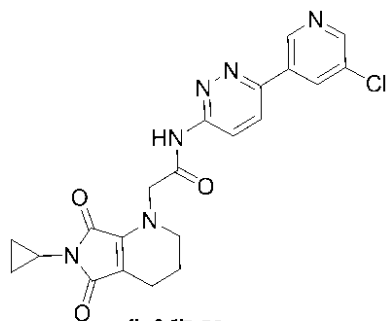
LC-MS : m/z 488 [M + H⁺]、純度 96.93%。

【 0 7 1 6】

N-(6-(5-クロロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 58)。

20

【化 1 8 5】



化合物 58

30

【 0 7 1 7】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.51 (br s、1H)、9.25 (d、J = 1.6 Hz、1H)、8.76 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.60 (t、J = 2.4 Hz、1H)、8.42-8.36 (m、2H)、4.65 (s、2H)、3.31-3.30 (m、2H)、2.40-2.34 (m、1H)、2.19 (t、J = 6.0 Hz、2H)、1.85-1.82 (m、2H)、0.77-0.72 (m、2H)、0.67-0.64 (m、2H)。

【 0 7 1 8】

LC-MS : m/z 439 [M + H⁺]、純度 97.76%。

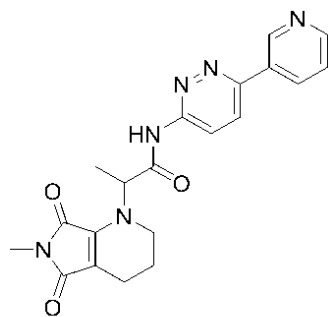
【 0 7 1 9】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 60)

40

。

【化 1 8 6】



化合物 60

10

【 0 7 2 0】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ (ppm) : 9.21 - 9.22 (m, 1H)、8.65 - 8.67 (m, 1H)、8.53 - 8.55 (m, 1H)、8.47 - 8.50 (m, 1H)、8.20 - 8.23 (m, 1H)、7.59 - 7.62 (m, 1H)、5.85 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H)、3.45 - 3.47 (m, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.23 - 2.38 (m, 2H)、1.88 - 2.00 (m, 2H)、1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【 0 7 2 1】

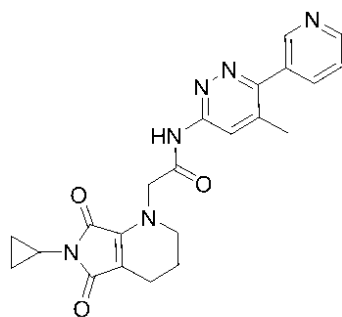
LC-MS : m/z 393 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 92.47%。

【 0 7 2 2】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-メチル-6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 62)。

20

【化 1 8 7】



化合物 62

30

【 0 7 2 3】

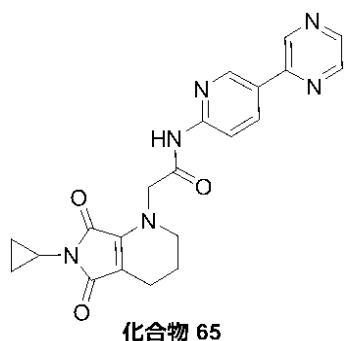
^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ (ppm) : 11.36 (br s, 1H)、8.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)、8.69-8.68 (m, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.06-8.04 (m, 1H)、7.57-7.54 (m, 1H)、4.63 (s, 2H)、3.31-3.30 (m, 2H)、2.39-2.32 (m, 4H)、2.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.85-1.82 (m, 2H)、0.78-0.73 (m, 2H)、0.71-0.65 (m, 2H)。LC-MS : m/z 419 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 96.01%。

【 0 7 2 4】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 65)。

40

【化 1 8 8】



化合物 65

10

【 0 7 2 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.93 (br s、1H)、9.30 (d、 J = 1.2 Hz、1H)、9.10 (d、 J = 1.6 Hz、1H)、8.72-8.71 (m、1H)、8.62 (d、 J = 2.4 Hz、1H)、8.53-8.50 (m、1H)、8.16 (d、 J = 8.8 Hz、1H)、4.60 (s、2H)、3.31-3.30 (m、2H)、2.40-2.34 (m、1H)、2.18 (t、 J = 6.4 Hz、2H)、1.84-1.82 (m、2H)、0.75-0.72 (m、2H)、0.68-0.65 (m、2H)

【 0 7 2 6】

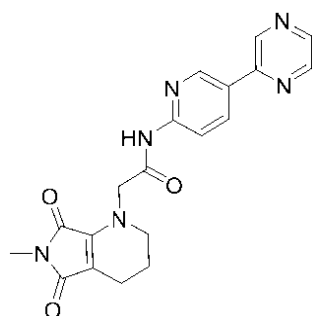
LC-MS : m/z 405 [$M + H^+$]、純度 96.75%。

【 0 7 2 7】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 66)。

20

【化 1 8 9】



化合物 66

30

【 0 7 2 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.95 (br s、1H)、9.30 (d、 J = 0.9 Hz、1H)、9.10 (d、 J = 2.0 Hz、1H)、8.72-8.71 (m、1H)、8.62 (d、 J = 2.4 Hz、1H)、8.53-8.50 (m、1H)、8.16 (d、 J = 8.4 Hz、1H)、4.62 (s、2H)、3.31-3.30 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、 J = 6.0 Hz、2H)、1.86-1.83 (m、2H)。

【 0 7 2 9】

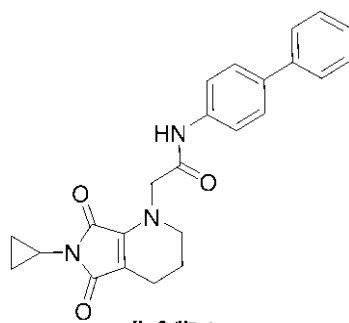
LC-MS : m/z 379 [$M + H^+$]、純度 95.59%。

【 0 7 3 0】

N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 67)。

40

【化 1 9 0】



化合物 67

10

【 0 7 3 1】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.18 (s、1H)、7.67-7.61 (m、6H)、7.44 (t、 J = 7.2 Hz、2H)、7.32 (t、 J = 7.2 Hz、2H)、4.52 (s、2H)、3.31-3.30 (m、2H)、2.40-2.35 (m、1H)、2.18 (t、 J = 6.0 Hz、2H)、1.85-1.82 (m、2H)、0.78-0.71 (m、2H)、0.69-0.65 (m、2H)。

【 0 7 3 2】

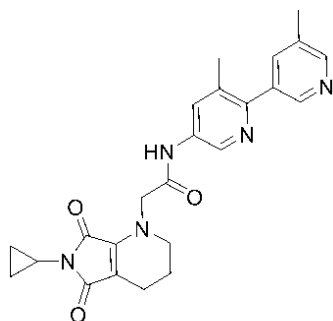
LC-MS : m/z 402 [$M + H^+$]、純度 98.05%。

【 0 7 3 3】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(3,5'-ジメチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 68)。

20

【化 1 9 1】



化合物 68

30

【 0 7 3 4】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.39 (s、1H)、8.63 (d、 J = 2.4 Hz、1H)、8.52 (d、 J = 2.0 Hz、1H)、8.43 (d、 J = 1.6 Hz、1H)、8.02 (d、 J = 2.0 Hz、1H)、7.576 (s、1H)、4.55 (s、2H)、3.31-3.30 (m、2H)、2.40-2.33 (m、7H)、2.19 (t、 J = 6.0 Hz、2H)、1.85-1.82 (m、2H)、0.78-0.73 (m、2H)、0.69-0.67 (m、2H)。

【 0 7 3 5】

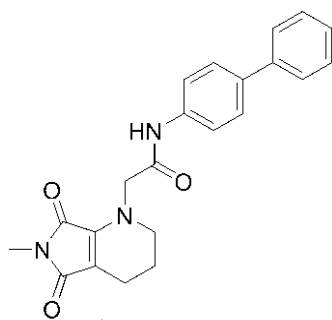
LC-MS : m/z 432 [$M + H^+$]、純度 97.05%。

【 0 7 3 6】

N-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 70)。

40

【化 1 9 2】



化合物 70

10

【 0 7 3 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.19 (s, 1H)、7.61 - 7.67 (m, 6H)、7.42 - 7.45 (m, 2H)、7.30 - 7.34 (m, 1H)、4.54 (s, 2H)、3.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.85 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【 0 7 3 8】

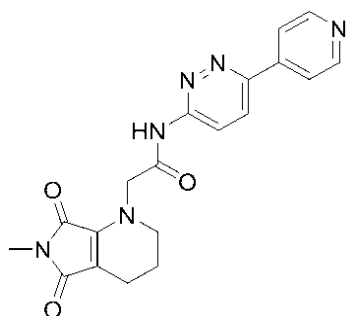
LC-MS : m/z 376 [$M + H^+$]、純度 96.59%。

【 0 7 3 9】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-4-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 71)。

【化 1 9 3】

20



化合物 71

【 0 7 4 0】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11.55 (s, 1H)、8.74 - 8.75 (m, 2H)、8.36 - 8.41 (m, 2H)、8.08 - 8.10 (m, 2H)、4.68 (s, 2H)、3.35 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.85 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H)。

【 0 7 4 1】

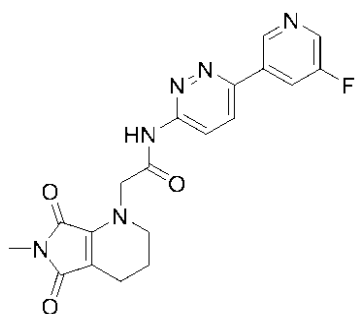
LC-MS : m/z 379 [$M + H^+$]、純度 95.91%。

【 0 7 4 2】

N-(6-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 72)。

【化 1 9 4】

40



化合物 72

【 0 7 4 3】

50

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.52 (s, 1H)、9.18 - 9.19 (m, 1H)、8.71 - 8.72 (m, 1H)、8.39 - 8.42 (m, 3H)、4.68 (s, 2H)、3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.85 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0744】

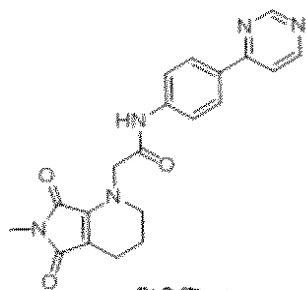
LC-MS : 397 m/z [$M + H^+$]、純度 96.15%。

【0745】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリミジン-4-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 73)。

【化195】

10



化合物 73

【0746】

20

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.39 (s, 1H)、9.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、8.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H)、8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、8.04-8.02 (m, 1H)、7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、4.56 (s, 2H)、3.31-3.30 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、1.86-1.84 (m, 2H)。

【0747】

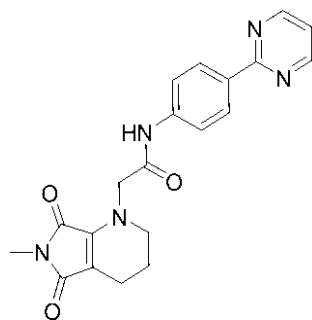
LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 98.60%。

【0748】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリミジン-2-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 74)。

【化196】

30



化合物 74

【0749】

40

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.35 (s, 1H)、8.85 (d, J = 5.2 Hz, 2H)、8.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、4.56 (s, 2H)、3.31-3.30 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、1.87-1.84 (m, 2H)。

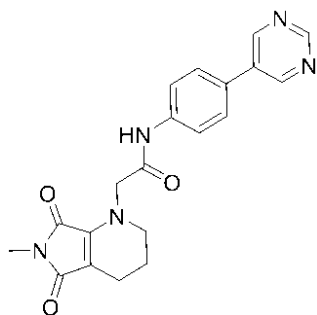
【0750】

LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 95.40%。

【0751】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 75)。

【化 1 9 7】



化合物 75

10

【 0 7 5 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.30 (s, 1H)、9.14-9.12 (m, 3H)、7.80-7.72 (m, 4H)、4.56 (s, 2H)、3.31-3.30 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, $J = 6.0$ Hz、2H)、1.88-1.82 (m, 2H)。

【 0 7 5 3】

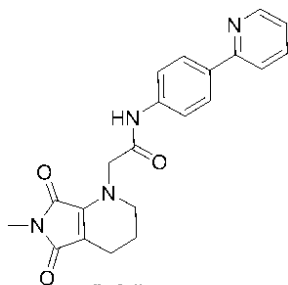
LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 96.33%。

【 0 7 5 4】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 76)。

【化 1 9 8】

20



化合物 76

【 0 7 5 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.26 (s, 1H)、8.62 (d, $J = 4.4$ Hz、1H)、8.05 (d, $J = 8.8$ Hz、2H)、7.92-7.90 (m, 1H)、7.86-7.82 (m, 1H)、7.69 (d, $J = 8.8$ Hz、2H)、7.31-7.28 (m, 4H)、4.55 (s, 2H)、3.31-3.30 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, $J = 6.0$ Hz、2H)、1.86-1.84 (m, 2H)。

30

【 0 7 5 6】

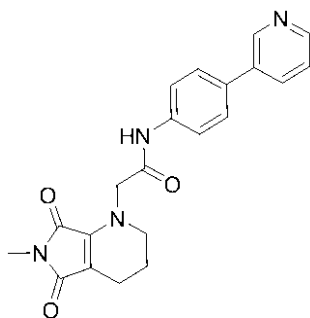
LC-MS : m/z 377 [$M + H^+$]、純度 97.71%。

【 0 7 5 7】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 77)。

【化 1 9 9】

40



化合物 77

【 0 7 5 8】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.25 (s, 1H)、8.87 (d, $J = 1.6$ Hz、1H)

50

、8.53-8.52 (m、1H)、8.06-8.03 (m、1H)、7.70 (s、4H)、7.47-7.44 (m、1H)、4.55 (s、2H)、3.35-3.31 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、J = 6.0 Hz、2H)、1.88-1.84 (m、2H)。

【0759】

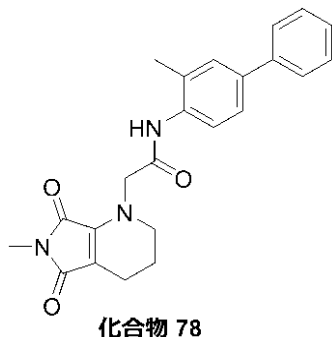
LC-MS：m/z 377 [M + H⁺]、純度 97.57%。

【0760】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(3-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アセトアミドの合成、(化合物 78)。

【化200】

10



化合物 78

【0761】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.48 (brs、1H)、7.63 - 7.65 (m、2H)、7.42 - 7.52 (m、5H)、7.32 - 7.35 (m、1H)、4.57 (s、2H)、3.35 (t、J = 5.6 Hz、2H)、2.78 (s、3H)、2.28 (s、3H)、2.19 (t、J = 5.6 Hz、2H)、1.85 (q、J = 5.6 Hz、2H)。

20

【0762】

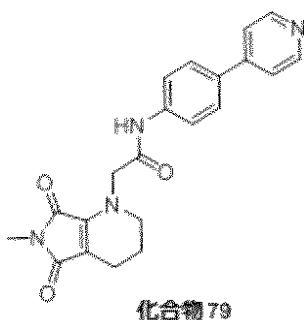
LC-MS：m/z 390 [M + H⁺]、純度 99.13%。

【0763】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 79)。

【化201】

30



化合物 79

【0764】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ (ppm) : 10.30 (s、1H)、8.59 (d、J = 6.0 Hz、1H)、7.81-7.78 (m、2H)、7.73-7.67 (m、4H)、4.55 (s、2H)、3.35-3.31 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.22 (t、J = 6.0 Hz、2H)、1.86-1.84 (m、2H)。

40

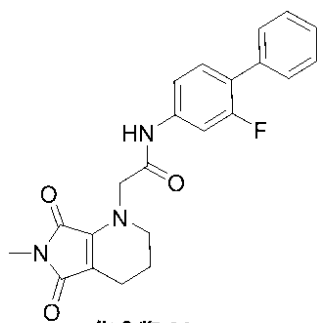
【0765】

LC-MS：m/z 377 [M + H⁺]、純度 98.06%。

【0766】

N-(2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 80)。

【化 2 0 2】



化合物 80

10

【 0 7 6 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.41 (s, 1H)、7.67-7.64 (m, 1H)、7.53-7.44 (m, 5H)、7.39-7.35 (m, 2H)、4.55 (s, 2H)、3.35-3.31 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、1.86-1.82 (m, 2H)。

【 0 7 6 8】

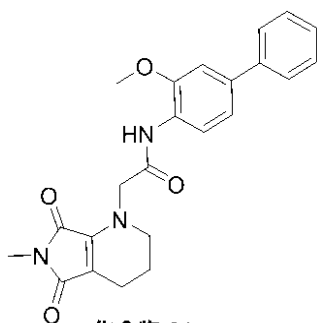
LC-MS : m/z 394 [$M + H^+$]、純度 96.95%。

【 0 7 6 9】

N-(3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 81)。

【化 2 0 3】

20



化合物 81

【 0 7 7 0】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 9.38 (s, 1H)、8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.69-7.67 (m, 2H)、7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)、7.36-7.30 (m, 2H)、7.22-7.19 (m, 1H)、4.59 (s, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.29-3.27 (s, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.21 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)、1.86-1.83 (m, 2H)。

【 0 7 7 1】

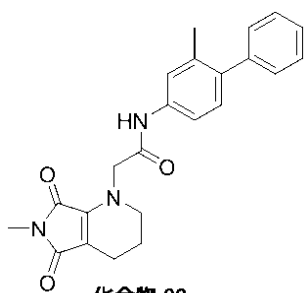
LC-MS : m/z 406 [$M + H^+$]、純度 96.93%。

【 0 7 7 2】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アセトアミドの合成、(化合物 82)。

【化 2 0 4】

40



化合物 82

【 0 7 7 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 10.11 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.40 - 7.4

50

4 (m, 3H)、7.29 - 7.35 (m, 3H)、7.12 - 7.14 (m, 1H)、4.53 (s, 2H)、3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.20 (s, 3H)、1.85 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0774】

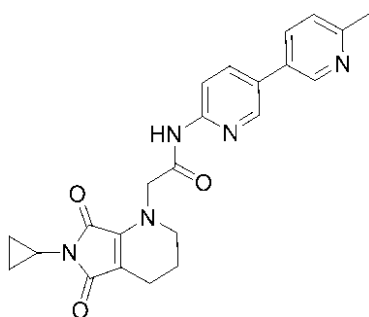
LC-MS: m/z 390 [M + H⁺]、純度 97.53%。

【0775】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 85)。

【化205】

10



化合物 85

【0776】

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.41 (s, 1H)、8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.91-7.88 (m, 1H)、7.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.52 (s, 2H)、3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.65 (s, 3H)、2.47-2.41 (m, 1H)、2.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.00-1.95 (m, 2H)、0.91-0.80 (m, 4H)。

【0777】

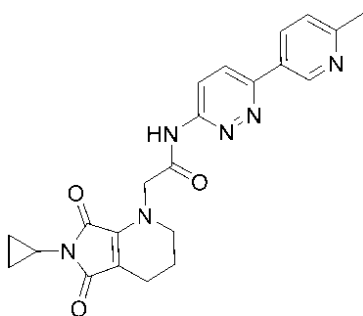
LC-MS: m/z 418 [M + H⁺]、純度 98.02%。

【0778】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(6-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 86)。

30

【化206】



化合物 86

40

【0779】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.68 (s, 1H)、9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.69 (s, 2H)、3.40 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.68 (s, 3H)、2.46-2.41 (m, 1H)、2.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.02-1.96 (m, 2H)、0.88-0.82 (m, 4H)。

【0780】

LC-MS: m/z 419 [M + H⁺]、純度 96.91%。

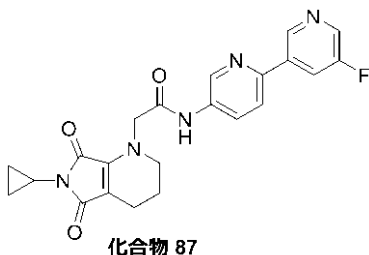
【0781】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリ

50

ジン-1-イル)-N-(5'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 87)。

【化 2 0 7】



10

【0 7 8 2】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.54 (s, 1H)、9.13 (s, 1H)、8.84 - 8.85 (m, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.27 - 8.30 (m, 1H)、8.17 - 8.20 (m, 1H)、8.10 - 8.12 (m, 1H)、4.57 (s, 2H)、3.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.34 - 2.40 (m, 1H)、2.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、1.84 (q, J = 5.2 Hz, 2H)、0.73 - 0.78 (m, 2H)、0.64 - 0.69 (m, 2H)。

【0 7 8 3】

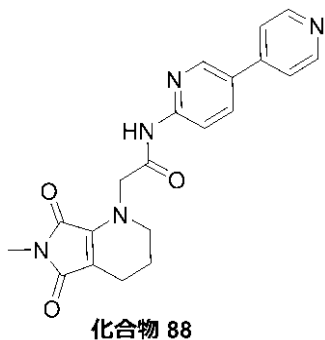
LC-MS : m/z 422 [$M + H^+$]、純度 98.01%。

【0 7 8 4】

N-([3,4'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 88)。

20

【化 2 0 8】



30

【0 7 8 5】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ (ppm) : 8.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、8.58-8.57 (m, 1H)、8.41 (s, 1H)、8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.98-7.95 (m, 1H)、7.48-7.47 (m, 2H)、4.53 (s, 2H)、3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.38 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.02-1.96 (m, 2H)。

【0 7 8 6】

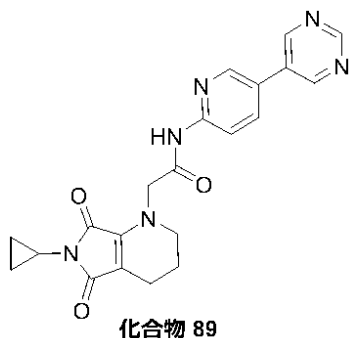
LC-MS : m/z 378 [$M + H^+$]、純度 97.34%。

【0 7 8 7】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 89)。

40

【化 2 0 9】



10

【 0 7 8 8】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 9.24 (s, 1H)、8.94 (s, 2H)、8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.40-8.33 (m, 2H)、7.94-7.91 (m, 1H)、4.52 (s, 2H)、3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.47-2.42 (m, 1H)、2.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.01-1.95 (m, 2H)、0.91-0.81 (m, 4H)。

【 0 7 8 9】

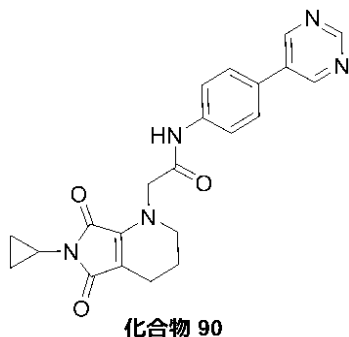
LC-MS : m/z 405 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 97.02%。

【 0 7 9 0】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 90)。

20

【化 2 1 0】



30

【 0 7 9 1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 9.19 (s, 1H)、8.93 (s, 2H)、8.12 (s, 1H)、7.71-7.68 (m, 2H)、7.57-7.55 (m, 2H)、4.40 (s, 2H)、3.46 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、2.49-2.43 (m, 1H)、2.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、1.98-1.92 (m, 2H)、0.94-0.82 (m, 4H)。

【 0 7 9 2】

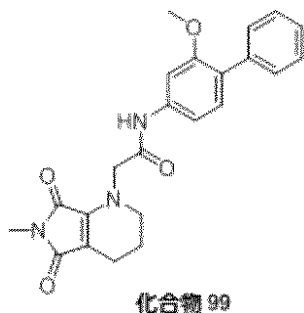
LC-MS : m/z 404 [$\text{M} + \text{H}^+$]、純度 97.97%。

【 0 7 9 3】

N-(2-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 99)。

40

【化 2 1 1】



【 0 7 9 4】

50

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 7.44 - 7.48 (m, 3H)、7.32 - 7.36 (m, 2H)、7.21 - 7.27 (m, 2H)、7.09 - 7.12 (m, 1H)、4.60 (s, 2H)、4.56 (bs, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、2.87 (s, 3H)、2.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.97 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

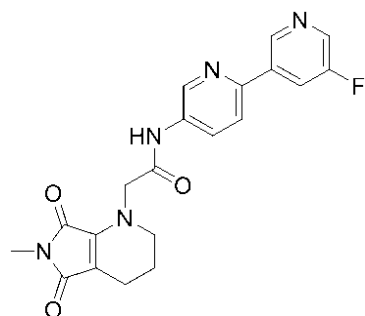
【0795】

LC-MS: m/z 406 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 97.22%。

【0796】

N-(5'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 100)。

【化212】



化合物 100

【0797】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 9.03 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.48 - 8.49 (m, 1H)、8.21 - 8.25 (m, 2H)、7.96 - 7.98 (m, 1H)、4.63 (s, 2H)、3.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、3.34 (s, 3H)、2.86 (s, 3H)、2.32 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.98 (q, J = 5.6 Hz, 2H)。

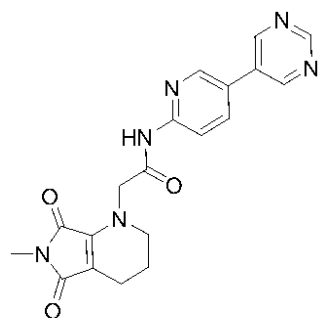
【0798】

LC-MS: m/z 396 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 96.89%。

【0799】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 101)。

【化213】



化合物 101

【0800】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H)、8.94 (s, 2H)、8.52 (d, J =2.0 Hz, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.34 (d, J =8.8 Hz, 1H)、7.94-7.91 (m, 1H)、4.53 (s, 2H)、3.42 (t, J =5.2 Hz, 2H)、2.95 (s, 3H)、2.39 (t, J =6.0 Hz, 2H)、2.02-1.96 (m, 2H)。

【0801】

LC-MS: m/z 379 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 96.17%。

【0802】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 102)。

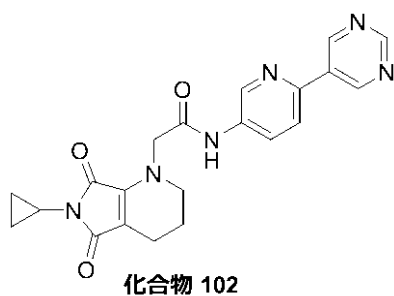
10

20

30

40

【化 2 1 4】



【 0 8 0 3】

10

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 9.30 (s、2H)、9.23 (s、1H)、8.70 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.34-8.31 (m、2H)、7.75 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、4.41 (s、2H)、3.47 (t、 $J=5.6$ Hz、2H)、2.49-2.44 (m、1H)、2.35 (t、 $J=6.4$ Hz、2H)、1.99-1.93 (m、2H)、0.94-0.82 (m、4H)。

【 0 8 0 4】

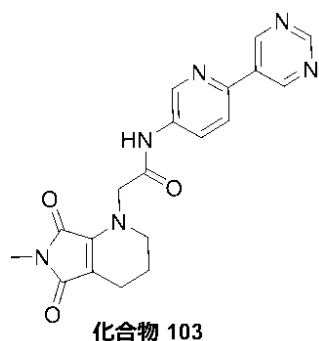
LC-MS：m/z 405 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 95.90%。

【 0 8 0 5】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 103)。

【化 2 1 5】

20



【 0 8 0 6】

30

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 9.30 (s、2H)、9.23 (s、1H)、8.70 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.33-8.31 (m、2H)、7.75 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、4.43 (s、2H)、3.48 (t、 $J=5.2$ Hz、2H)、2.97 (s、3H)、2.37 (t、 $J=6.0$ Hz、2H)、2.00-1.94 (m、2H)。

【 0 8 0 7】

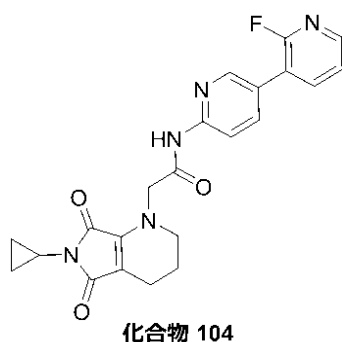
LC-MS：m/z 379 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 97.77%。

【 0 8 0 8】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 104)。

【化 2 1 6】

40



【 0 8 0 9】

50

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H)、8.35-8.23 (m, 3H)、7.94-7.84 (m, 2H)、7.33-7.29 (m, 1H)、4.51 (s, 2H)、3.40 (t, $J=5.2$ Hz, 2H)、2.47-2.42 (m, 1H)、2.36 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、2.00-1.95 (m, 2H)、0.91-0.81 (m, 4H)。

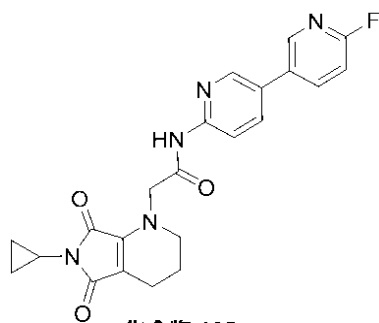
【0810】

LC-MS: m/z 422 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 96.21%。

【0811】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 105)。

【化217】



【0812】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.47-8.28 (m, 4H)、7.97-7.92 (m, 1H)、7.88-7.86 (m, 1H)、7.06-7.03 (m, 1H)、4.51 (s, 2H)、3.40 (t, $J=5.2$ Hz, 2H)、2.47-2.42 (m, 1H)、2.36 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)、2.00-1.95 (m, 2H)、0.91-0.80 (m, 4H)。

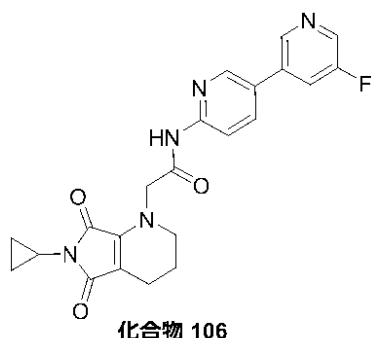
【0813】

LC-MS: m/z 422 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 96.14%。

【0814】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 106)。

【化218】



【0815】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.65-8.64 (m, 1H)、8.52-8.49 (m, 2H)、8.39 (s, 1H)、8.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.93-7.90 (m, 1H)、7.59-7.55 (m, 1H)、4.51 (s, 2H)、3.40 (t, $J=5.2$ Hz, 2H)、2.47-2.42 (m, 1H)、2.36 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)、2.01-1.95 (m, 2H)、0.91-0.81 (m, 4H)。

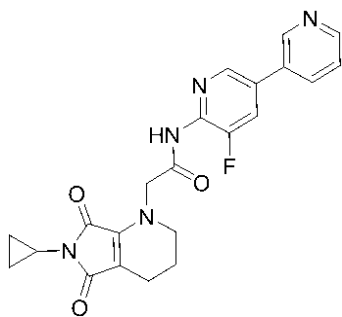
【0816】

LC-MS: m/z 422 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 96.31%。

【0817】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 107)。

【化 2 1 9】



化合物 107

10

【 0 8 1 8 】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.82-8.81 (m、1H)、8.68-8.66 (m、1H)、8.41 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、8.06 (s、1H)、7.85-7.82 (m、1H)、7.67-7.64 (m、1H)、7.44-7.40 (m、1H)、4.85 (s、2H)、3.42 (t、 $J=5.6$ Hz、2H)、2.45-2.40 (m、1H)、2.35 (t、 $J=6.0$ Hz、2H)、1.99-1.93 (m、2H)、0.87-0.81 (m、4H)。

【 0 8 1 9 】

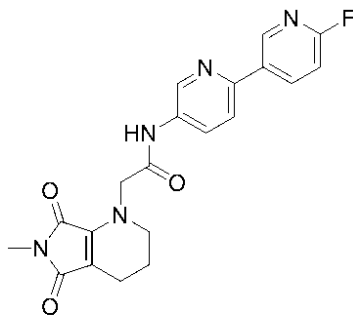
LC-MS : m/z 422 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 96.57%。

【 0 8 2 0 】

N-(6'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 108)。

20

【化 2 2 0】



化合物 108

30

【 0 8 2 1 】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.78 - 8.82 (m、2H)、8.49 - 8.54 (m、1H)、8.19 - 8.22 (m、1H)、7.88 - 7.90 (m、1H)、7.16 - 7.18 (m、1H)、4.62 (s、2H)、3.41 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.87 (s、3H)、2.32 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.97 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)。

【 0 8 2 2 】

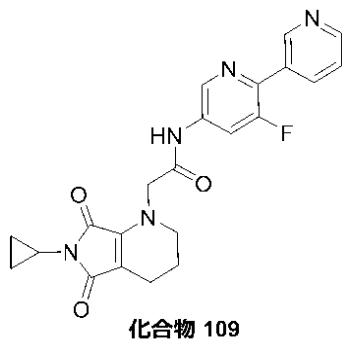
LC-MS : m/z 396 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 97.21%。

【 0 8 2 3 】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-フルオロ-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 109)。

40

【化 2 2 1】



10

【 0 8 2 4】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 9.19 (s、1H)、8.65-8.63 (m、1H)、8.50 (s、1H)、8.44-8.43 (m、1H)、8.27-8.24 (m、1H)、7.41-7.38 (m、1H)、4.40 (s、2H)、3.46 (t、 $J=5.2$ Hz、2H)、2.49-2.44 (m、1H)、2.35 (t、 $J=6.0$ Hz、2H)、1.99-1.93 (m、2H)、0.94-0.82 (m、4H)。

【 0 8 2 5】

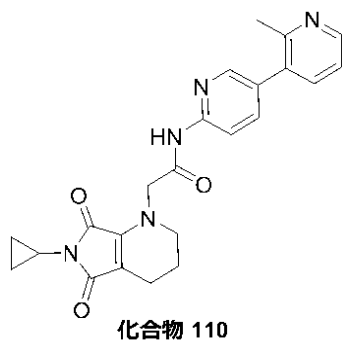
LC-MS：m/z 422 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 98.16%。

【 0 8 2 6】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 1

20

【化 2 2 2】



30

【 0 8 2 7】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.55-8.53 (m、1H)、8.36 (s、1H)、8.27-8.26 (m、2H)、7.71-7.68 (m、1H)、7.51-7.49 (m、1H)、7.23-7.20 (m、1H)、4.52 (s、2H)、3.40 (t、 $J=5.2$ Hz、2H)、2.51 (s、3H)、2.47-2.42 (m、1H)、2.36 (t、 $J=6.0$ Hz、2H)、2.01-1.95 (m、2H)、0.91-0.81 (m、4H)。

【 0 8 2 8】

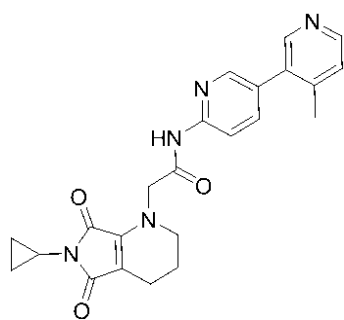
LC-MS：m/z 418 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 96.76%。

【 0 8 2 9】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 1

40

【化 2 2 3】



化合物 111

10

【0 8 3 0】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.49-8.48 (m、1H)、8.42 (s、1H)、8.36 (s、1H)、8.28-8.26 (m、2H)、7.71-7.68 (m、1H)、7.22-7.21 (m、1H)、7.23-7.20 (m、1H)、4.52 (s、2H)、3.40 (t、 $J=5.2$ Hz、2H)、2.47-2.42 (m、1H)、2.36 (t、 $J=6.0$ Hz、2H)、2.01-1.95 (m、2H)、1.56 (s、3H)、0.91-0.81 (m、4H)

【0 8 3 1】

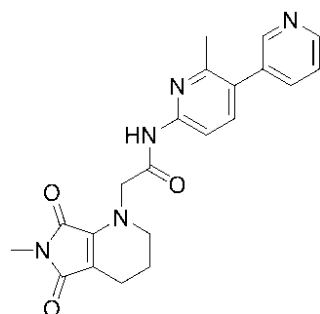
LC-MS: m/z 418 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 99.28%。

【0 8 3 2】

N-(6'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 112)。

20

【化 2 2 4】



化合物 112

30

【0 8 3 3】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.55 (bs、2H)、7.99 - 8.01 (m、1H)、7.86 - 7.89 (m、1H)、7.63 - 7.65 (m、1H)、7.52 - 7.55 (m、1H)、4.63 (s、2H)、3.40 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.87 (s、3H)、2.42 (s、3H)、2.32 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.98 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)。

【0 8 3 4】

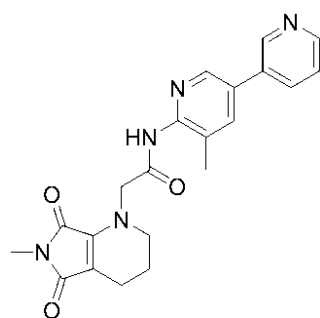
LC-MS: m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 98.62%。

【0 8 3 5】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 113)。

40

【化 2 2 5】



化合物 113

50

【 0 8 3 6 】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.86 (bs、1H)、8.55 - 8.58 (m、2H)、8.14 - 8.17 (m、1H)、8.04 - 8.05 (m、1H)、7.54 - 7.57 (m、1H)、4.69 (s、2H)、3.43 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.87 (s、3H)、2.36 (s、3H)、2.31 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.97 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)。

【 0 8 3 7 】

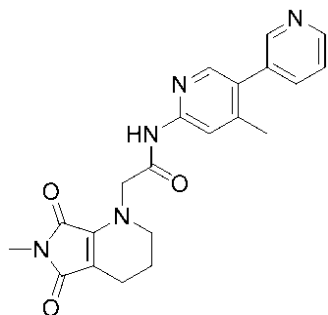
LC-MS： m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 96.35%。

【 0 8 3 8 】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 114)。

10

【化 2 2 6】



化合物 114

20

【 0 8 3 9 】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.57 - 8.59 (m、1H)、8.55 (s、1H)、8.14 (s、1H)、8.07 (bs、1H)、7.87 - 7.90 (m、1H)、7.53 - 7.56 (m、1H)、4.64 (s、2H)、3.40 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.87 (s、3H)、2.32 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.31 (s、3H)、1.98 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)。

【 0 8 4 0 】

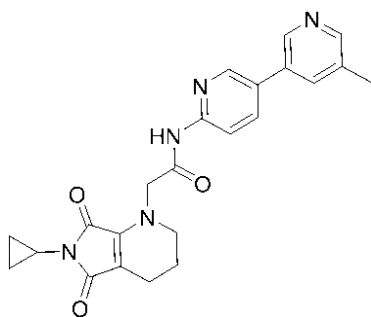
LC-MS： m/z 392 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 96.96%。

【 0 8 4 1 】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 115)。

30

【化 2 2 7】



化合物 115

40

【 0 8 4 2 】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.97 (s、1H)、8.69 (d、 $J=2.4$ Hz、1H)、8.49 (s、1H)、8.29-8.26 (m、2H)、8.13 (s、1H)、7.76 (d、 $J=8.8$ Hz、1H)、4.44 (s、2H)、3.49 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.51-2.46 (m、1H)、2.44 (s、3H)、2.37 (t、 $J=6.4$ Hz、2H)、2.01-1.95 (m、2H)、1.56 (s、3H)、0.96-0.84 (m、4H)。

【 0 8 4 3 】

LC-MS： m/z 418 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 98.20%。

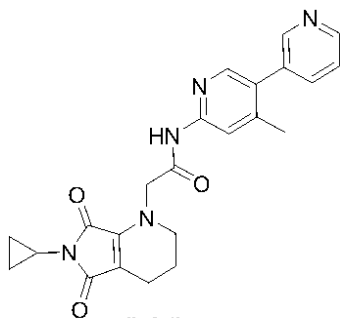
【 0 8 4 4 】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリ

50

ジン-1-イル)-N-(4-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 120)。

【化 2 2 8】



化合物 120

10

【 0 8 4 5】

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.65-8.63 (m, 1H)、8.58 (d、 $J=1.6$ Hz、1H)、8.28 (s、1H)、8.15 (s、1H)、8.11 (s、1H)、7.65-7.62 (m、1H)、7.40-7.37 (m、1H)、4.51 (s、2H)、3.39 (t、 $J=5.2$ Hz、2H)、2.47-2.41 (m、1H)、2.35 (t、 $J=6.0$ Hz、2H)、2.31 (s、3H)、2.00-1.95 (m、2H)、0.90-0.80 (m、4H)

【 0 8 4 6】

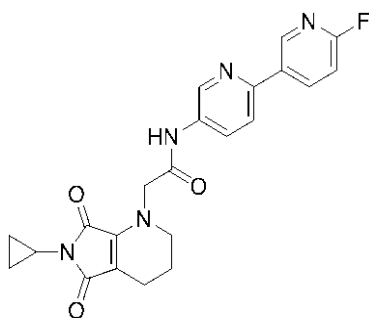
LC-MS : m/z 418 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 98.51%。

【 0 8 4 7】

20

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6'-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 124)。

【化 2 2 9】



化合物 124

30

【 0 8 4 8】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.78 - 8.82 (m、2H)、8.49 - 8.54 (m、1H)、8.19 - 8.22 (m、1H)、7.88 - 7.90 (m、1H)、7.16 - 7.18 (m、1H)、4.61 (s、2H)、3.39 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.36 - 2.42 (m、1H)、2.29 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.96 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)、0.76 - 0.82 (m、4H)。

【 0 8 4 9】

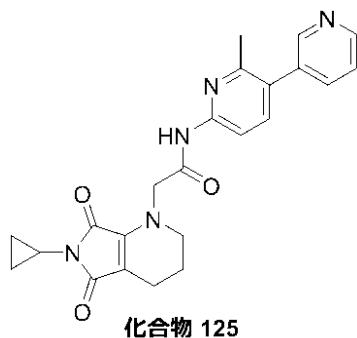
LC-MS : m/z 422 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 97.91%。

40

【 0 8 5 0】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 125)。

【化 2 3 0】



10

【 0 8 5 1】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.55 - 8.56 (m、2H)、7.99 - 8.01 (bs、1H)、7.86 - 7.89 (m、1H)、7.64 - 7.66 (m、1H)、7.52 - 7.55 (m、1H)、4.61 (s、2H)、3.38 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.42 (s、3H)、2.36 - 2.41 (m、1H)、2.29 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.96 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)、0.76 - 0.82 (m、4H)。

【 0 8 5 2】

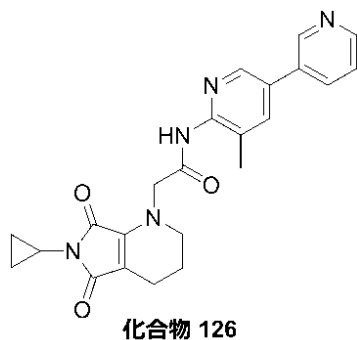
LC-MS： m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 96.20%。

【 0 8 5 3】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 126)。

20

【化 2 3 1】



30

【 0 8 5 4】

^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.85 - 8.86 (m、1H)、8.57 - 8.58 (m、1H)、8.55 - 8.56 (m、1H)、8.14 - 8.17 (m、1H)、8.05 (bs、1H)、7.54 - 7.57 (m、1H)、4.67 (s、2H)、3.41 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、2.38 - 2.42 (m、1H)、2.36 (s、3H)、2.28 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.96 (q、 $J = 5.6$ Hz、2H)、0.74 - 0.83 (m、4H)。

【 0 8 5 5】

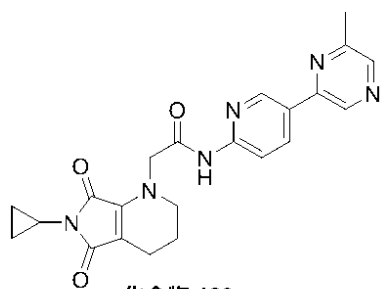
LC-MS： m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 96.26%。

【 0 8 5 6】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(6-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 128)。

40

【化 2 3 2】



化合物 128

【 0 8 5 7 】

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.37-8.34 (m, 2H)、8.31-8.29 (m, 1H)、4.52 (s, 2H)、3.40 (t, $J=5.2$ Hz, 2H)、2.63 (s, 3H)、2.47-2.42 (m, 1H)、2.36 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)、2.01-1.95 (m, 2H)、0.91-0.82 (m, 4H)。

【 0 8 5 8 】

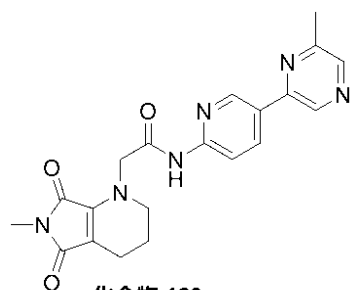
LC-MS : m/z 419 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 96.37%。

【 0 8 5 9 】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(6-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 129)。

20

【化 2 3 3】



化合物 129

【 0 8 6 0 】

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.42-8.29 (m, 4H)、4.54 (s, 2H)、3.41 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、2.94 (s, 3H)、2.63 (s, 3H)、2.39 (t, $J=5.6$ Hz, 2H)、2.00-1.98 (m, 2H)。

【 0 8 6 1 】

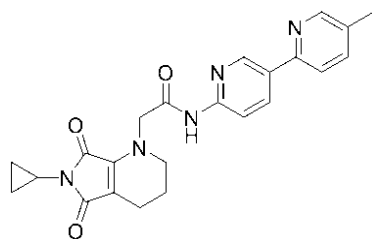
LC-MS : m/z 393 [$\text{M}+\text{H}^+$]、純度 99.05%。

【 0 8 6 2 】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-メチル-2,3'-ビピリジン-6'-イル)アセトアミドの合成、(化合物 146)。

【化 2 3 4】

40



化合物 146

【 0 8 6 3 】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 10.82 (s, 1H)、9.015-9.01 (d, $J = 2$ Hz, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.43-8.40 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H)、8.11-8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1

50

H)、7.92-7.90 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.72-7.70 (m、1H)、4.58 (s、2H)、3.34-3.29 (m、2H)、2.44-2.38 (m、1H)、2.33 (s、3H)、2.20-2.17 (t、J = 6 Hz、2H)、1.84-1.81 (m、2H)、0.77-0.74 (m、2H)、0.69-0.64 (m、2H)。

【0864】

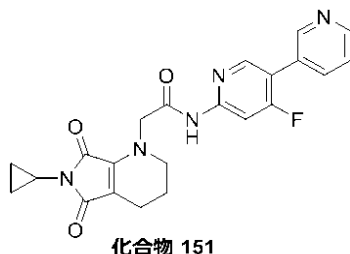
LC-MS：m/z 418.14 (M+H⁺)、純度 99.06%。

【0865】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 151)。

【化235】

10



【0866】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：11.11 (s、1H)、8.80 (s、1H)、8.63-8.58 (m、2H)、8.04-7.95 (m、2H)、7.55-7.51 (m、1H)、4.60 (s、2H)、3.33-3.29 (m、2H)、2.40-2.34 (m、1H)、2.20-2.14 (m、2H)、1.86-1.82 (m、2H)、0.75-0.71 (m、2H)、0.69-0.64 (m、2H)。

20

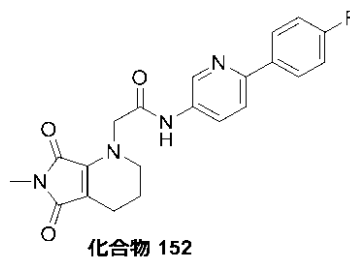
【0867】

LC-MS：m/z 422.07 (M+H⁺)、純度 99.06%。

【0868】

N-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 152)。

【化236】



30

【0869】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：10.40 (s、1H)、8.788-8.782 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.12-8.06 (m、3H)、7.93-7.91 (J = 8.8 Hz、1H)、7.30-7.26 (m、2H)、4.57 (s、2H)、3.34-3.33 (t、J = 4.8 Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.23-2.20 (t、J = 6 Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

40

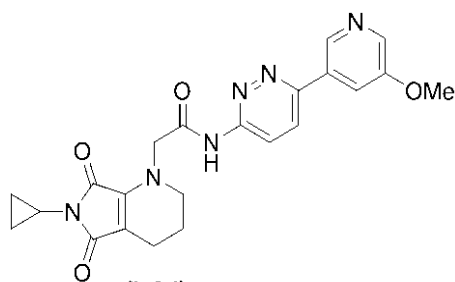
【0870】

LC-MS：m/z 395.07 (M+H⁺)、純度 98.98%。

【0871】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 153)。

【化 2 3 7】



化合物 153

【 0 8 7 2】

10

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.44 (s, 1H)、8.879-8.875 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、8.417-8.410 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.36 (s、2H)、8.03-8.02 (m、1H)、4.66 (s、2H)、3.94 (s、3H)、3.35-3.33 (m、2H)、2.40-2.34 (m、1H)、2.20-2.17 (t、 $J = 6$ Hz、2H)、1.85-1.82 (m、2H)、0.77-0.71 (m、2H)、0.69-0.65 (m、2H)。

【 0 8 7 3】

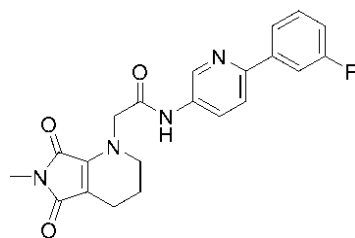
LC-MS : m/z 435.10 ($M+H^+$)、純度 98.35%。

【 0 8 7 4】

N-(6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 154)。

【化 2 3 8】

20



化合物 154

【 0 8 7 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.43 (s, 1H)、8.81-8.80 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.15-8.12 (dd、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、8.00-7.98 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.90-7.82 (m、2H)、7.53-7.48 (m、1H)、7.24-7.19 (m、1H)、4.58 (s、2H)、3.36-3.34 (t、 $J = 5.2$ Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.23-2.20 (t、 $J = 6$ Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

30

【 0 8 7 6】

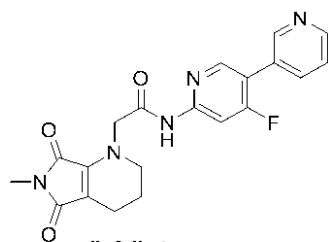
LC-MS : m/z 395.10 ($M+H^+$)、純度 97.37%。

【 0 8 7 7】

N-(4-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 155)。

【化 2 3 9】

40



化合物 155

【 0 8 7 8】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.12 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.63-8.58 (m、2H)、8.03-7.95 (m、2H)、7.55-7.51 (m、1H)、4.62 (s、2H)、3.35-3.32 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.23-2.20 (t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、1.86-1.83 (m、2H)。

【 0 8 7 9】

50

LC-MS : m/z 396.08 ($M+H^+$)、純度 98.79%。

【0880】

方法 D :

【0881】

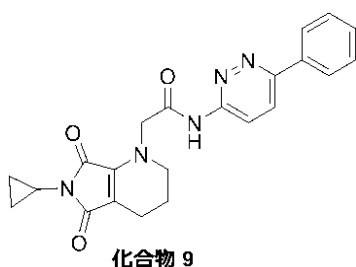
2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパン酸、1 (1.0 equiv.) の攪拌 DCM 溶液(0.05 M)を HATU (1.2 equiv.)、TEA (2.0 equiv.)およびビアリールアミン、2 (1.0 equiv.)で処理し、室温で 16時間攪拌した。終了後、水を反応混合物に加え、DCMで抽出した。合わせたDCM層を Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。クールド化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物を得た。

10

【0882】

N-(2,3'-ビピリジン-6'-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 9)。

【化240】



20

【0883】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.84 (s, 1H)、9.05 (d, $J = 1.6$ Hz、1H)、8.67 (d, $J = 4.4$ Hz、1H)、8.45 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 6.4$ Hz、1H)、8.12 (d, $J = 8.8$ Hz、1H)、8.01 (d, $J = 8$ Hz、1H)、7.89 (t, $J = 6.4$ Hz、1H)、7.38-7.35 (m、1H)、4.95 (s, 2H)、3.29 (m, 2H)、2.50-2.35 (m, 1H)、2.20-2.17 (m, 2H)、1.84-1.82 (m, 2H)、0.77-0.70 (m, 2H)、0.69-0.67 (m, 2H)。

【0884】

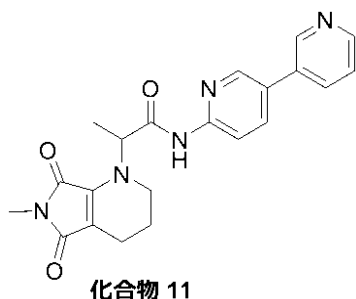
LC-MS : 404.07 [$M+H^+$]、純度 97.02%。

30

【0885】

N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 11)。

【化241】



40

【0886】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.82 (s, 1H)、8.95 (d, $J = 2$ Hz、1H)、8.74 (d, $J = 2$ Hz、1H)、8.60-8.58 (m, 1H)、8.20-8.13 (m, 3H)、7.52-7.49 (m, 1H)、5.72 (q, $J = 6.8$ Hz、1H)、3.35-3.30 (m, 2H)、2.79 (s, 3H)、2.22-2.17 (m, 2H)、2.07 (m, 2H)、1.46 (d, $J = 7.2$ Hz、3H)。

【0887】

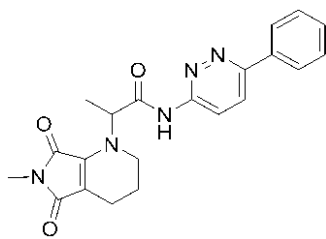
LC-MS : m/z 392.20 [$M+H^+$]、純度 96.00%。

【0888】

50

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 13)。

【化 2 4 2】



化合物 13

10

【0 8 8 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.41 (s、1H)、8.35 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、8.24 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、8.10 (d、 $J = 7.2$ Hz、2H)、7.56-7.49 (m、3H)、5.77 (q、 $J = 7.2$ Hz、1H)、3.39-3.34 (m、2H)、2.80 (s、3H)、2.33-2.15 (m、2H)、1.81-1.80 (m、2H)、1.49 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

【0 8 9 0】

LC-MS : m/z 391.54 [$M+H^+$]、純度 95.88%。

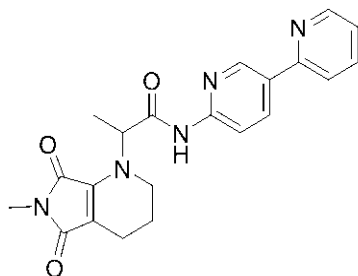
【0 8 9 1】

N-([2,3'-ビピリジン]-6'-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 17)。

20

【0 8 9 2】

【化 2 4 3】



化合物 17

30

【0 8 9 3】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.78 (s、1H)、9.04 (s、1H)、8.67 (d、 $J = 4.4$ Hz、1H)、8.46 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、8.15 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、8.01 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.89 (t、 $J = 6.8$ Hz、1H)、7.37 (t、 $J = 4.8$ Hz、1H)、5.72 (q、 $J = 7.2$ Hz、1H)、3.37 (m、2H)、2.79 (s、3H)、2.25-2.14 (m、2H)、1.82-1.80 (m、2H)、1.46 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

【0 8 9 4】

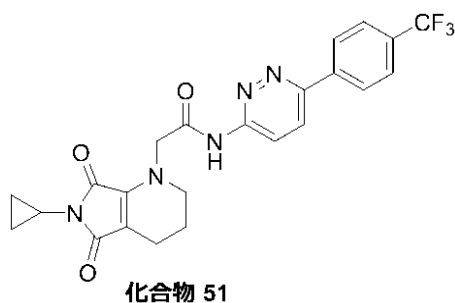
LC-MS : m/z 392.20 [$M+H^+$]、純度 99.81%。

【0 8 9 5】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 51)。

40

【化 2 4 4】



【 0 8 9 6】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11.46 (s, 1H)、8.39-8.32 (m, 3H)、7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)、4.66 (s, 2H)、3.37-3.35 (m, 2H)、2.39-2.37 (m, 1H)、2.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、1.84 (m, 2H)、0.75-0.73 (m, 2H)、0.69-0.67 (m, 2H)。

【 0 8 9 7】

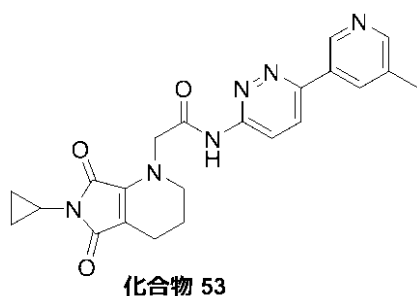
LC-MS : m/z 472.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 89.12%。

【 0 8 9 8】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 53)。

【化 2 4 5】

20



【 0 8 9 9】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11.47(s, 1H)、9.08 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)、8.53(s, 1H)、8.37-8.29 (m, 3H)、4.65 (s, 2H)、3.34-3.33 (m, 2H)、2.39-2.35 (m, 4H)、2.18 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H)、1.83 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)、0.77-0.71 (m, 2H)、0.69-0.65 (m, 2H)。

【 0 9 0 0】

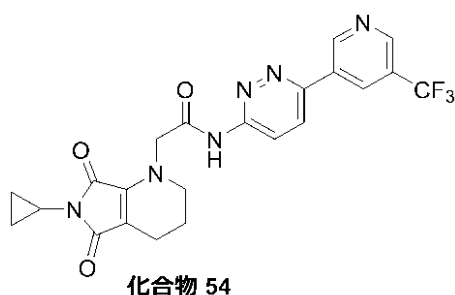
LC-MS : m/z 472.31 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 、純度 98.02%。

【 0 9 0 1】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 54)。

【化 2 4 6】

40



【 0 9 0 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11.53 (s, 1H)、9.58 (s, 1H)、9.10 (s, 1H)

50

, 8.83 (s, 1H)、8.51-8.39 (m, 2H)、4.66 (s, 2H)、3.34-3.24 (m, 2H)、2.37-2.32 (m, 1H)、2.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H)、1.83 (t, J = 5.3 Hz, 2H)、0.75-0.67 (m, 4H)。

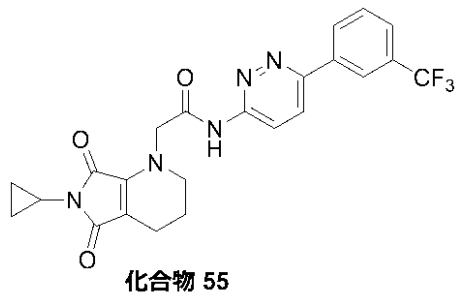
【0903】

LC-MS : m/z 473.39 [M+H⁺]、純度 96.44%。

【0904】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 55)。

【化247】



10

【0905】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 11.47 (s, 1H)、8.45-8.36 (m, 4H)、7.87 (d, J = 8 Hz, 1H)、7.79 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、4.66 (s, 2H)、3.35-3.32 (m, 2H)、2.39-2.35 (m, 1H)、2.18 (t, J = 6 Hz, 2H)、1.86-1.82 (m, 2H)、0.77-0.71 (m, 2H)、0.69-0.65 (m, 2H)。

20

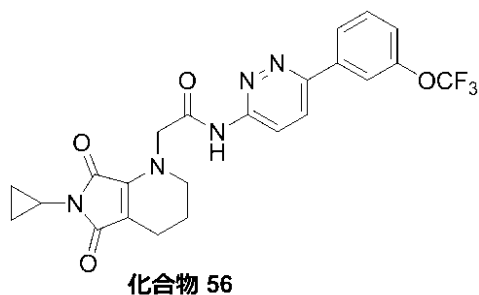
【0906】

LC-MS : m/z 472.31 [M+H⁺]、純度 99.75%。

【0907】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 56)。

【化248】



30

【0908】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 10.42 (s, 1H)、8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.25 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、7.56-7.48 (m, 3H)、4.69 (s, 2H)、3.39-3.25 (m, 2H)、2.36-2.35 (m, 1H)、2.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H)、1.83 (m, 2H)、0.77-0.74 (m, 2H)、0.68-0.66 (m, 2H)。

40

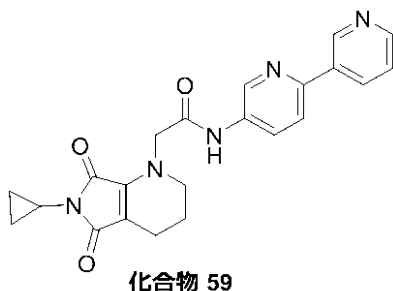
【0909】

LC-MS : m/z 39.20 [M+H⁺]、純度 96.00%。

【0910】

N-(2,3'-ビピリジン-5-イル)-2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 59)。

【化 2 4 9】



化合物 59

【 0 9 1 1】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 10.45 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.38 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.857-1.83 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H), 0.68-0.65 (m, 2H)。

【 0 9 1 2】

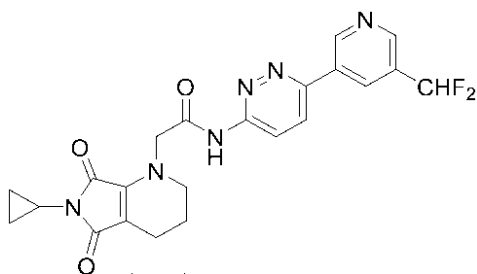
LC-MS : m/z 404.1 [$M+H^+$]、純度 99.52%。

【 0 9 1 3】

20

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 61)。

【化 2 5 0】



化合物 61

30

【 0 9 1 4】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.51 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 7.41-7.13 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.853-1.827 (m, 2H), 0.77-0.69 (m, 2H), 0.68-0.65 (m, 2H)。

【 0 9 1 5】

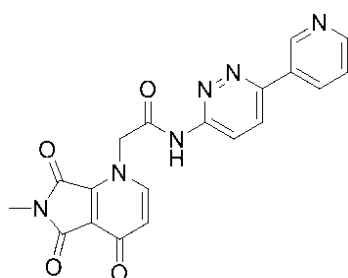
LC-MS : m/z 455.32 [$M+H^+$]、純度 98.68%。

【 0 9 1 6】

40

2-(6-メチル-4,5,7-トリオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 64)。

【化 2 5 1】



化合物 64

【 0 9 1 7】

50

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ (ppm) : 11.61 (s、1H)、9.27 (s、1H)、8.69 (s、1H)、8.46-8.43 (m、1H)、8.34-8.33 (m、2H)、8.21 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.58 (m、1H)、7.30 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、5.29 (s、2H)、3.0 (s、3H)。

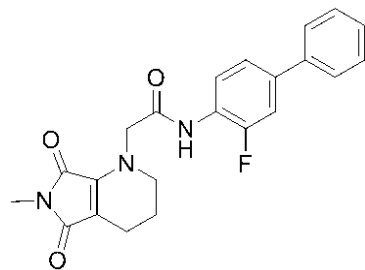
【0918】

LC-MS : m/z 391.0 [$M+H^+$]、純度 95.80%。

【0919】

N-(3-フルオロビフェニル-4-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 83)。

【化252】



化合物 83

【0920】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.0 (s、1H)、8.02-7.98 (t、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.69-7.68 (d、 $J = 7.6$ Hz、2H)、7.62-7.58 (dd、 $J_1 = 2$ Hz、 $J_2 = 10.4$ Hz、1H)、7.50-7.45 (m、3H)、7.38-7.34 (t、 $J = 7.2$ Hz、1H)、4.60 (s、2H)、3.34-3.29 (m、2H)、2.78 (s、3H)、2.22-2.19 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.86-1.83 (m、2H)。

【0921】

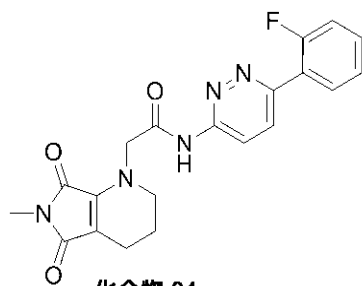
LC-MS : m/z 394.12 ($M+H^+$)、純度 99.93%。

【0922】

N-(6-(2-フルオロフェニル)ピリダジン-3-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 84)。

【0923】

【化253】



化合物 84

【0924】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.45 (s、1H)、8.37-8.34 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、8.04-8.02 (m、1H)、7.97-7.94 (m、1H)、7.57-7.55 (m、1H)、7.41-7.37 (m、2H)、4.67 (s、2H)、3.36-3.34 (t、 $J = 4.8$ Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.23-2.20 (t、 $J = 6$ Hz、2H)、1.86-1.84 (m、2H)。

【0925】

LC-MS : m/z 396.10 ($M+H^+$)、純度 96.25%。

【0926】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 91)。

。

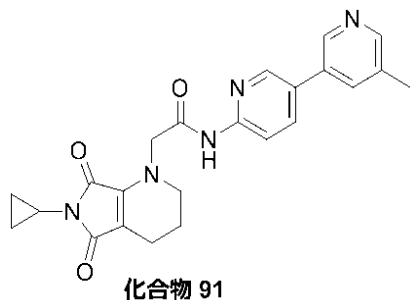
10

20

30

40

【化 2 5 4】



【 0 9 2 7 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.81 (s, 1H)、8.74-8.72 (d、 J = 8.4 Hz、2H)、8.42 (s, 1H)、8.17-8.12 (m、2H)、7.97 (s, 1H)、4.59 (s, 2H)、3.29-3.27 (m、2H)、2.37 (s, 3H)、2.33-2.32 (m、1H)、2.21-2.18 (t、 J = 5.2 Hz、2H)、1.84-1.82 (m、2H)、0.76-0.74 (m、2H)、0.69-0.67 (m、2H)。

【 0 9 2 8 】

LC-MS : m/z 418.41 ($M+H^+$)、純度 97.41%。

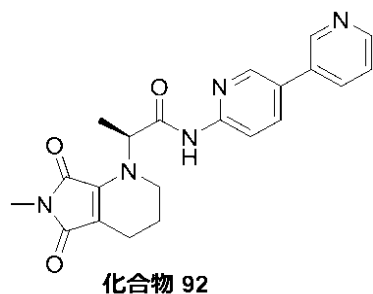
【 0 9 2 9 】

(S)-N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 92)。

【 0 9 3 0 】

2の異性体をキラル精製により分離し、ピーク1 (化合物 92)およびピーク 2 (化合物 93)を得た。

【化 2 5 5】



【 0 9 3 1 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.82 (s, 1H)、8.95-8.94 (d、 J = 2 Hz、1H)、8.74-8.73 (d、 J = 2 Hz、1H)、8.60-8.58 (m、1H)、8.20-8.13 (m、3H)、7.52-7.49 (m、1H)、5.74-5.70 (q、 J = 6.8 Hz、1H)、3.35-3.30 (m、2H)、2.79 (s, 3H)、2.22-2.17 (m、2H)、2.07 (m、2H)、1.47-1.45 (d、 J = 7.2 Hz、3H)。

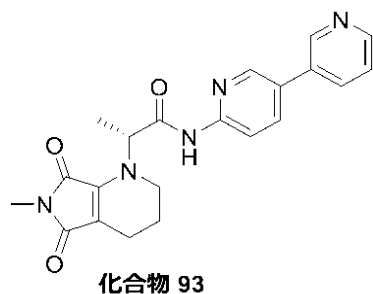
【 0 9 3 2 】

LC-MS : m/z 391.9 ($M+H^+$)、純度 99.05%。 ee : 254 nmにて 100%。

【 0 9 3 3 】

(R)-N-([3,3'-ビピリジン]-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 93)。

【化 2 5 6】



10

20

30

40

50

【0934】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.82 (s, 1H)、8.95-8.94 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.74-8.73 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.60-8.58 (m、1H)、8.20-8.13 (m、3H)、7.52-7.49 (m、1H)、5.74-5.70 (q、 $J = 6.8$ Hz、1H)、3.35-3.30 (m、2H)、2.79 (s、3H)、2.22-2.17 (m、2H)、2.07 (m、2H)、1.47-1.45 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

【0935】

LC-MS : m/z 391.9 ($M+H^+$)、純度 99.45%。ee : 254 nmにて 98.27%。

【0936】

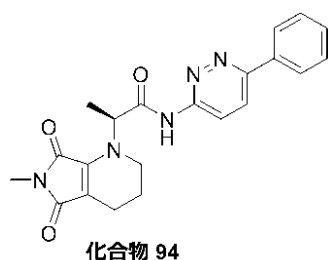
(S)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 94)。

10

【0937】

2の異性体をキラル精製により分離し、ピーク1 (化合物 94)およびピーク2 (化合物 95)を得た。

【化257】



20

【0938】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.41 (s, 1H)、8.36-8.33 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、8.26-8.23 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、8.11-8.09 (d、 $J = 7.2$ Hz、2H)、7.56-7.49 (m、3H)、5.79-5.74 (q、 $J = 7.2$ Hz、1H)、3.39-3.34 (m、2H)、2.80 (s、3H)、2.33-2.15 (m、2H)、1.81-1.80 (m、2H)、1.50-1.48 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

【0939】

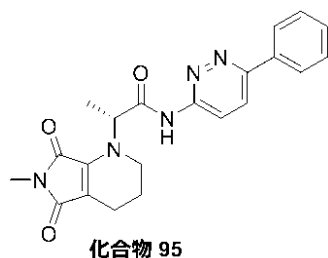
LC-MS : m/z 391.9 ($M+H^+$)、純度 99.12%。ee : 254 nmにて 99.94%

【0940】

(R)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-フェニルピリダジン-3-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 95)

30

【化258】



【0941】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.41 (s, 1H)、8.36-8.33 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、8.26-8.23 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、8.11-8.09 (d、 $J = 7.2$ Hz、2H)、7.56-7.49 (m、3H)、5.79-5.74 (q、 $J = 7.2$ Hz、1H)、3.39-3.34 (m、2H)、2.80 (s、3H)、2.33-2.15 (m、2H)、1.81-1.80 (m、2H)、1.50-1.48 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)。

40

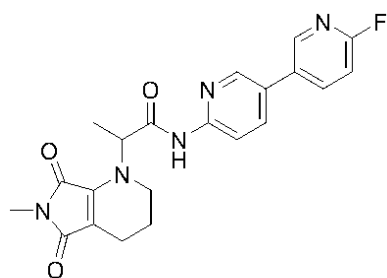
【0942】

LC-MS : m/z 391.9 ($M+H^+$)、純度 99.70%。ee : 254 nmにて 99.90%。

【0943】

N-(6'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 96)。

【化 2 5 9】



化合物 96

【 0 9 4 4 】

10

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 8.64 (s、1H)、8.475-8.47 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.39 (s、1H)、8.31-8.29 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.96-7.91 (m、1H)、7.88-7.85 (dd、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、7.05-7.02 (dd、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、5.79-5.75 (m、1H)、3.38-3.33 (m、2H)、2.98 (s、3H)、2.38-2.31 (m、2H)、1.93-1.89 (m、2H)、1.53-1.51 (d、 $J = 9.2$ Hz、3H)。

【 0 9 4 5 】

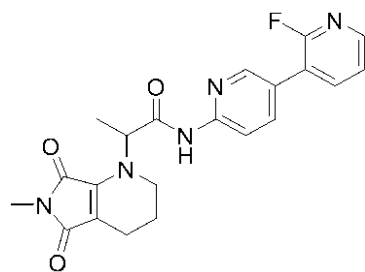
LC-MS : m/z 410.15 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 95.99%。

【 0 9 4 6 】

N-(2'-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 97)。

20

【化 2 6 0】



化合物 97

【 0 9 4 7 】

30

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : 8.64 (s、1H)、8.49 (s、1H)、8.31-8.29 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、8.24-8.22 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、7.94-7.92 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.88-7.83 (m、1H)、7.32-7.29 (m、1H)、5.79-5.74 (q、 $J = 6.8$ Hz、1H)、3.37-3.30 (m、2H)、2.98 (s、3H)、2.41-2.31 (m、2H)、1.93-1.87 (m、2H)、1.52-1.50 (d、 $J = 7.6$ Hz、3H)。

【 0 9 4 8 】

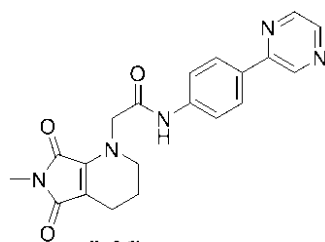
LC-MS : m/z 410.22 ($\text{M}+\text{H}^+$)、純度 97.89%。

【 0 9 4 9 】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-(ピラジン-2-イル)フェニル)アセトアミドの合成、(化合物 118)。

40

【化 2 6 1】



化合物 118

【 0 9 5 0 】

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 10.31 (s、1H)、9.21 (s、1H)、8.67 (s、1H)、8.56-8.5

50

5 (d、J = 2.8 Hz、1H)、8.12-8.10 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.75-7.73 (d、J = 8.8 Hz、2H)、4.56 (s、2H)、3.35-3.33 (t、J = 5.6 Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.23-2.20 (t、J = 6 Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

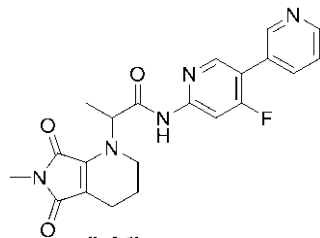
【0951】

LC-MS：m/z 377.97 (M+H⁺)、純度 96.14%。

【0952】

N-(4-フルオロ-3,3'-ビピリジン-6-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミドの合成、(化合物 119)。

【化262】



化合物 119

10

【0953】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)：11.09 (s、1H)、8.79 (s、1H)、8.63-8.57 (m、2H)、8.03-7.98 (m、2H)、7.55-7.52 (m、1H)、5.71-5.68 (q、J = 7.2 Hz、1H)、3.32-3.29 (m、2H)、2.79 (s、3H)、2.22-2.17 (m、2H)、1.80-1.79 (m、2H)、1.47-1.45 (d、J = 7.2 Hz、3H)。

20

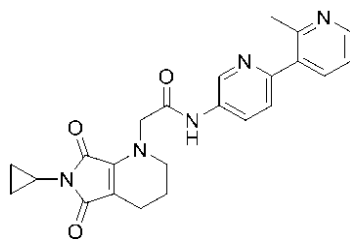
【0954】

LC-MS：m/z 410.12 (M+H⁺)、純度 99.36%。

【0955】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(2'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 121)。

【化263】



化合物 121

30

【0956】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)：8.75-8.74 (d、J = 2.8 Hz、1H)、8.59-8.57 (d、J = 4.8 Hz、2H)、8.34-8.32 (m、1H)、7.95 (m、1H)、7.46-7.43 (d、J = 8.4 Hz、2H)、4.46 (s、2H)、3.47-3.44 (t、J = 5.2 Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.48-2.44 (m、1H)、2.36-2.33 (t、J = 6.4 Hz、2H)、1.99-1.93 (m、2H)、0.93-0.82 (m、4H)。

40

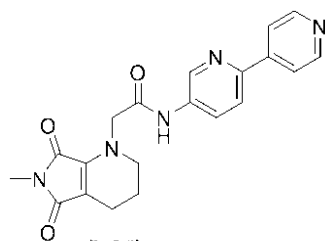
【0957】

LC-MS：m/z 418.11 (M+H⁺)、純度 99.07%。

【0958】

N-(2,4'-ビピリジン-5-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 122)。

【化 2 6 4】



化合物 122

【 0 9 5 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.54 (s、1H)、8.86-8.86 (d、 J = 2 Hz、1H)、8.67-8.65 (d、 J = 5.6 Hz、2H)、8.20-8.18 (m、1H)、8.11-8.09 (d、 J = 8.8 Hz、1H)、8.01-7.99 (d、 J = 6 Hz、2H)、4.59 (s、2H)、3.36-3.34 (t、 J = 4.8 Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.24-2.21 (t、 J = 6 Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

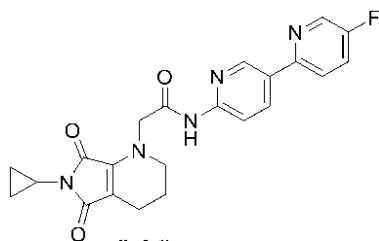
【 0 9 6 0】

LC-MS : m/z 378.11 ($M+H^+$)、純度 99.81%。

【 0 9 6 1】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミドの合成、(化合物 127)。

【化 2 6 5】



化合物 127

【 0 9 6 2】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.87 (s、1H)、9.01 (d、 J = 1.6 Hz、1H)、8.66 (d、 J = 3.2 Hz、1H)、8.44-8.41 (dd、 J_1 = 2 Hz、 J_2 = 8.8 Hz、1H)、8.12-8.09 (m、2H)、7.87-7.82 (m、1H)、4.59 (s、2H)、3.41-3.26 (m、2H)、2.38-2.35 (m、1H)、2.20-2.17 (t、 J = 5.6 Hz、2H)、1.90-1.83 (m、2H)、0.77-0.66 (m、4H)。

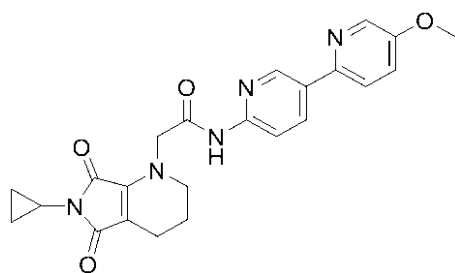
【 0 9 6 3】

LC-MS : m/z 422.11 [$M+H^+$]、純度 98.69%。

【 0 9 6 4】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-メトキシ-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミドの合成、(化合物 130)。

【化 2 6 6】



化合物 130

【 0 9 6 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 10.80 (s、1H)、8.97 (d、 J = 2.0 Hz、1H)、8.39-8.36 (m、2H)、8.10-8.08 (d、 J = 8.0 Hz、1H)、7.98-7.96 (d、 J = 8.8 Hz、1H)、7.51-7.4

10

20

30

40

50

8 (dd、 $J_1 = 3.2$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、4.58 (s、2H)、3.88 (s、3H)、3.42-3.26 (m、2H)、2.38-2.32 (m、1H)、2.20-2.17 (t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、1.84-1.81 (m、2H)、0.77-0.64 (m、4H)。

【0966】

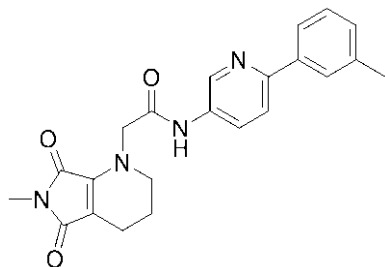
LC-MS：m/z 432.1 [M+H⁺]、純度 97.84%。

【0967】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(m-トリル)ピリジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 131)。

【化267】

10



化合物 131

【0968】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 10.42 (s、1H)、8.78-8.77 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、8.12-8.10 (dd、 $J_1 = 2.4$ Hz、 $J_2 = 8.8$ Hz、1H)、7.92-7.90 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.87 (s、1H)、7.82-7.80 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.36-7.32 (t、 $J = 7.2$ Hz、1H)、7.21-7.20 (d、 $J = 7.2$ Hz、1H)、4.58 (s、2H)、3.36-3.26 (m、2H)、H)、2.77 (s、3H)、2.38 (s、3H)、2.23-2.20 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

20

【0969】

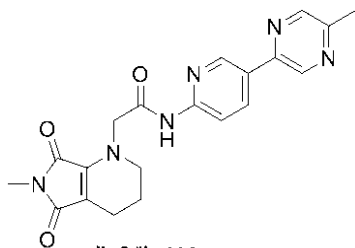
LC-MS：m/z 391.34 [M+H⁺]、純度 96.85%。

【0970】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 132)。

【化268】

30



化合物 132

【0971】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 10.90 (s、1H)、9.15 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、9.06 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、8.60 (s、1H)、8.48-8.46 (dd、 $J = 2.4$ 、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.15-7.13 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、4.61 (s、2H)、3.34-3.33 (m、2H)、2.70 (s、3H)、2.54 (s、3H)、2.23-2.20 (t、 $J = 6.0$ Hz、2H)、1.87-1.82 (m、2H)。

40

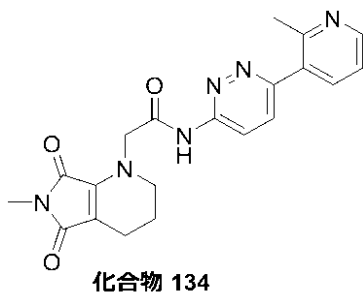
【0972】

LC-MS：m/z 393.16 (M+H⁺)、純度 99.40%。

【0973】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(2-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 134)。

【化 2 6 9】



【 0 9 7 4】

10

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.44 (s、1H)、8.57-8.56 (dd、 $J_1 = 2$ Hz、 $J_2 = 4.8$ Hz、1H)、8.36-8.34 (d、 $J = 9.2$ Hz、2H)、7.88-7.86 (m、1H)、7.41-7.37 (m、1H)、4.67 (s、2H)、3.37-3.35 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.79 (s、3H)、2.23-2.20 (t、 $J = 6$ Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

【 0 9 7 5】

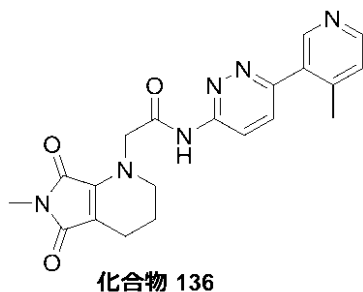
LC-MS : m/z 392.90 ($M+H^+$)、純度 97.70%。

【 0 9 7 6】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ピリダジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 136)。

20

【化 2 7 0】



【 0 9 7 7】

30

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.09 (s、1H)、8.59 (s、1H)、8.53-8.52 (d、 $J = 5.2$ Hz、1H)、8.37-8.34 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、7.95-7.93 (d、 $J = 9.2$ Hz、1H)、7.95-7.93 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、4.67 (s、2H)、3.37-3.35 (t、 $J = 5.2$ Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.36 (s、3H)、2.23-2.21 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

【 0 9 7 8】

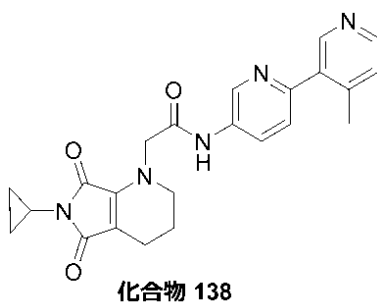
LC-MS : m/z 393.16 ($M+H^+$)、純度 99.35%。

【 0 9 7 9】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 138)。

40

【化 2 7 1】



【 0 9 8 0】

50

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.43 (s、1H)、8.85-8.84 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.53 (s、1H)、8.44-8.43 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、8.14-8.11 (dd、 $J_1 = 2$ Hz、 $J_2 = 8.4$ Hz、1H)、7.60-7.58 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.33-7.31 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、4.56 (s、2H)、3.35-3.28 (m、2H)、2.39-2.38 (m、1H)、2.36 (s、3H)、2.20-2.17 (t、 $J = 6.4$ Hz、2H)、1.85-1.83 (m、2H)、0.76-0.73 (m、2H)、0.69-0.67 (m、2H)。

【0981】

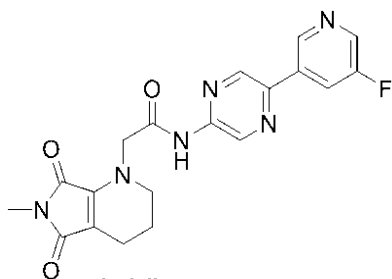
LC-MS : m/z 418.14 ($M+H^+$)、純度 99.47%。

【0982】

N-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)-2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)アセトアミドの合成、(化合物 141)。

10

【化272】



化合物 141

20

【0983】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.20 (s、1H)、9.36 (s、1H)、9.17-9.15 (m、2H)、8.66-8.65 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.37-8.34 (m、1H)、4.66 (s、2H)、3.37-3.34 (t、 $J = 5.2$ Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.24-2.21 (t、 $J = 6$ Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

【0984】

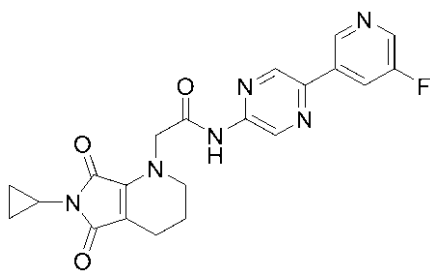
LC-MS : m/z 397.08 ($M+H^+$)、純度 99.05%。

【0985】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 142)。

30

【化273】



化合物 142

40

【0986】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 11.19 (s、1H)、9.37 (s、1H)、9.17-9.16 (d、 $J = 7.2$ Hz、2H)、8.66-8.66 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.37-8.34 (d、 $J = 10.4$ Hz、1H)、4.64 (s、2H)、3.34-3.33 (m、2H)、2.39-2.36 (m、1H)、2.21-2.18 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.85-1.82 (m、2H)、0.77-0.71 (m、2H)、0.69-0.67 (m、2H)。

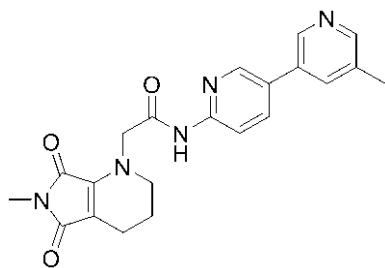
【0987】

LC-MS : m/z 423.11 ($M+H^+$)、純度 96.44%。

【0988】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-[3,3'-ビピリジン]-6-イル)アセトアミドの合成、(化合物 148)。

【化 2 7 4】



化合物 148

【 0 9 8 9】

10

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.82 (s、1H)、8.74-8.71 (dd、 $J = 1.6$ Hz、 $J = 9.2$ Hz、2H)、8.42 (s、1H)、8.17-8.10 (m、2H)、7.98 (s、1H)、4.61 (s、2H)、3.34-3.32 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.37 (s、3H)、2.23-2.20 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、1.86-1.83 (m、2H)。

【 0 9 9 0】

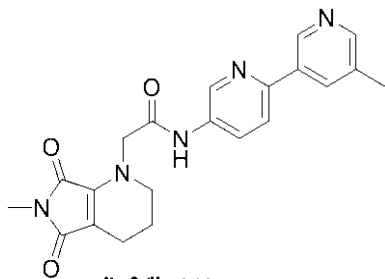
LC-MS : m/z 392.15 ($M+H^+$)、純度 95.68%。

【 0 9 9 1】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5'-メチル-[2,3'-ビピリジン]-5-イル)アセトアミドの合成、(化合物 149)。

【化 2 7 5】

20



化合物 149

【 0 9 9 2】

30

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.46 (s、1H)、9.01 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.82 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、8.43 (s、1H)、8.21 (s、1H)、8.16-8.13 (dd、 $J = 2.4$ Hz、 $J = 8.8$ Hz、1H)、8.02-8.00 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、4.58 (s、2H)、3.36-3.35 (m、2H)、2.77 (s、3H)、2.37 (s、3H)、2.24-2.21 (t、 $J = 6.0$ Hz、2H)、1.87-1.84 (m、2H)。

【 0 9 9 3】

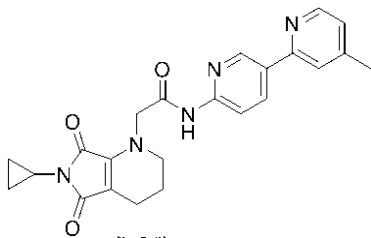
LC-MS : m/z 392.08 ($M+H^+$)、純度 98.72%。

【 0 9 9 4】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-メチル-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミドの合成、(化合物 150)。

【化 2 7 6】

40



化合物 150

【 0 9 9 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.86 (s、1H)、9.03 (d、 $J = 2$ Hz、1H)、8.51 (d、 $J = 5.2$ Hz、1H)、8.45-8.42 (dd、 $J = 2.4$ Hz、 $J = 8.8$ Hz、1H)、8.12 (d、 $J = 9.2$ Hz、1

50

H)、7.86 (s, 1H)、7.20 (d, J = 4.8 Hz、1H)、4.58 (s, 2H)、3.32-3.28 (m, 2H)、2.39-2.35 (m, 5H)、2.20-2.17 (t, J = 6.4 Hz、2H)、1.84-1.81 (m, 2H)、0.77-0.65 (m, 4H)。

【0996】

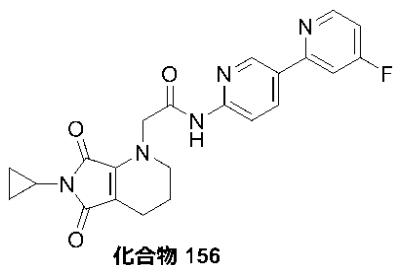
LC-MS : m/z 418.11 (M+H⁺)、純度 97.21%。

【0997】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(4-フルオロ-[2,3'-ビピリジン]-6'-イル)アセトアミドの合成、(化合物 156)。

【化277】

10



【0998】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 10.94 (s, 1H)、9.09 (d, J = 2 Hz、1H)、8.71-8.69 (d d, J = 5.6 Hz、J = 9.2 Hz、1H)、8.52-8.49 (dd, J = 2.0 Hz、J = 8.4 Hz、1H)、8.23-8.20 (m, 1H)、8.03 (d, J = 10.8 Hz、1H)、7.31 (s, 1H)、4.59 (s, 2H)、3.33-3.30 (m, 2H)、2.19-2.17 (t, J = 6.0 Hz、2H)、1.83-1.82 (m, 2H)、0.75-0.66 (m, 4H)。

20

【0999】

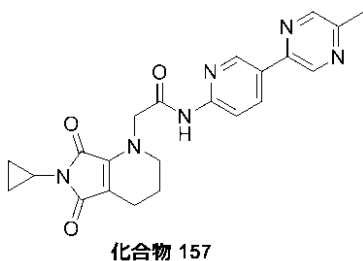
LC-MS : m/z 421.80 (M+H⁺)、純度 95.01%。

【1000】

2-(6-シクロプロピル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(5-(5-メチルピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミドの合成、(化合物 157)。

【化278】

30



【1001】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 10.89 (s, 1H)、9.15 (d, J = 1.6 Hz、1H)、9.06-9.05 (d, J = 2.0 Hz、1H)、8.60 (s, 1H)、8.49-8.46 (dd, J = 2.4 Hz、J = 8.4 Hz、1H)、8.15-8.13 (d, J = 8.8 Hz、1H)、7.31 (s, 1H)、4.59 (s, 2H)、3.39-3.34 (m, 2H)、2.54 (s, 3H)、2.20-2.17 (t, J = 6.0 Hz、2H)、1.84-1.81 (m, 2H)、0.77-0.64 (m, 4H)。

40

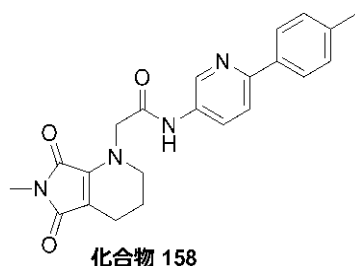
【1002】

LC-MS : m/z 419.15 (M+H⁺)、純度 95.49%。

【1003】

2-(6-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-N-(6-(p-トリル)ピリジン-3-イル)アセトアミドの合成、(化合物 158)。

【化 2 7 9】



【1 0 0 4】

10

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.38 (s, 1H)、8.76 (d, $J = 2.8$ Hz、1H)、8.10-8.07 (dd, $J = 2.8$ 、 $J = 8.8$ Hz、1H)、7.94-7.87 (m, 3H)、7.28-7.26 (d, $J = 8.0$ Hz、2H)、4.57 (s, 2H)、3.36-3.34 (m, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.34 (s, 3H)、2.32-2.20 (t, $J = 6.4$ Hz、2H)、1.86-1.84 (m, 2H)。

【1 0 0 5】

LC-MS : m/z 391.14 ($M+H^+$)、純度 96.48%。

【1 0 0 6】

物質と方法

【1 0 0 7】

細胞株と培養条件 :

20

【1 0 0 8】

HEK293-STF細胞株は、STFレポーターが導入されたヒト胎児由来腎臓細胞HEK293から修飾された。HEK293-STF3A細胞株は、Wnt3Aを発現するために、HEK293-STF細胞株からさらに修飾された。この細胞株をWnt経路の早いかまたは遅いシグナリングコンポーネントを制御する化合物を特定するために使用した。これらの2種の細胞株は、Duke-NUS、David Virshupの研究室から入手した。L-Wnt3A(ATCC、#CRL-2647)細胞株をWnt3A条件培地を提供するために使用した。3種の細胞株を、10%FBSのDMEMで培養して、5% CO_2 、37°Cでインキュベートした。

【1 0 0 9】

細胞生存率分析 :

30

【1 0 1 0】

75 μl 培地中の5000個の細胞が、黒色96ウェルプレート(Greiner #655090)のそれぞれのウェルに接種し、37°Cで一晩インキュベートした。25 μl の順次希釈した化合物を、細胞に加え、50 μM から1.5 nMの最終濃度とした。処理の1日後、100 μl のCellTiter-Glo発光細胞生存率分析試薬(#G7571、Promega)が、それぞれのウェルに加え、室温で10分間インキュベートした。発光はTecan Safire2マイクロプレートリーダーを使用して測定した。

【1 0 1 1】

STF3A 分析 :

【1 0 1 2】

75 μl 培地中の 2×10^4 個のHEK293-STF3A細胞を、白色96ウェルプレート(Greiner #655098)のそれぞれのウェルに接種し、37°C、一晩インキュベートした。25 μl の順次希釈した化合物を、細胞に加え、50 μM から1.5 nMの最終濃度とした。処理の1日後、100 μl のSteady-Gloルシフェラーゼ分析試薬(#E2520、Promega)を、それぞれのウェルに加え、室温で10分間インキュベートした。発光はTecan Safire2プレートリーダーを使用して測定した。

40

【1 0 1 3】

STF/WNT3A条件培地(STF/WNT3A CM)分析 :

【1 0 1 4】

L-Wnt3A細胞を、フラスコ当たり30mlの培地に、細胞 3×10^4 個/mlで、3個のT-175フラスコにおいて培養した。4日間のインキュベーション後、Wnt3A条件培地を収集し、続いてデブリスを除去するために10分間2000rpmで遠心分離した。即座に使用しない場合、Wnt3A条

50

件培地は-20℃で保存した。

【1015】

25 μ l 培地中の 2×10^4 個の HEK293-STF 細胞を、白色 96 ウェルプレート (Greiner #655098) のそれぞれのウェルに加えた。25 μ l の順次希釈した化合物を、細胞に加えた。4 時間のインキュベーション後、100 μ l の Wnt3A 条件培地を細胞に加えた。化合物の最終濃度は 33 μ M から 1 nM の範囲であった。37℃で1日間のインキュベーション後、100 μ l の Steady-Glo (登録商標) ルシフェラーゼ分析試薬 (#E2520、Promega) を、それぞれのウェルに加え、室温で10分間インキュベートした。発光は Tecan Safire2 マイクロプレートリーダーを使用して測定した。

【1016】

ウェスタンブロット：

【1017】

T-25 フラスコ中、2.5 ml 培地に 8.0×10^5 個の細胞を接種した。化合物を 1 mL 培地において 600 nM に希釈し、0.5 ml T-25 フラスコに加え 100 nM の最終濃度を得た。37℃で2日間インキュベーション後、培地を回収し 2000 rpm で10分間遠心分離した。上清を回収し、それぞれの検体から 32 μ l を SDS PAGE ゲル電気泳動に使用した。分離したタンパク質を膜に転写した後、一次 Wnt3A 抗体 (1:1000、#09-162、Millipore) で一晩インキュベートした。0.05% Tween 20 (TBST) を含有するトリス緩衝生理食塩水で洗浄後、膜をポリクローマルヤギ抗-ウサギ IgG HRP 標識二次抗体 (1:3000、#P0448) で1時間室温でインキュベートした。TBST で洗浄後、膜に Amersham™ ECL™ セレクトウェスタンブロットティング検出試薬 (#RPN2235、GE ヘルスケアライフサイエンス) を用い、Bio-Rad Molecular Imager VersaDoc MP を用いて文書化した。

【1018】

MMTV-Wnt1 マウスモデル：

【1019】

8-10 週齢雌 BALBc マウスを 150mg/kg ケタミン + 75mg/kg キシラジンで麻酔にかけた。無菌状態で、第4乳房脂肪体近傍の皮膚を切開した。乳房脂肪体を鉗子で摘み、約 2mm³ の腫瘍断片を移植した。切開部を組織接着剤を用いて閉じた。動物を無作為に 8 のグループとして、試験化合物で毎日 14 日間処理した。カリパスを用いて腫瘍を二次元で測定し、体積を式：腫瘍体積 (mm³) = $w^2 \times l / 2$ を用いて計算した。最大腫瘍体積限界は 2000 mm³ である。

【1020】

Wnt3A パルミトイル化分析：

【1021】

化合物による Wnt のパルミトイル化の阻害を決定するために使用する分析は、Yap ら (Yap MC, Kostiuik MA, Martin DD, Perinpanayagam MA, Hak PG, Siddam A, Majjigapu JR, Rajaiiah G, Keller BO, Prescher JA, Wu P, Bertozzi CR, Falck JR, Berthiaume LG. 2010. オメガ-アルキニル-脂肪酸およびクリックケミストリーを用いた迅速かつ選択的な脂肪酸化タンパク質の検出. J Lipid Res. 51(6):1566-1580) により記載されており、いくつかの変更を有する。 3×10^6 個の HeLa 細胞を 10 cm の培養皿に接種して 37℃で一晩インキュベートした。細胞を 5 μ g pCDNA3.2/V5-Wnt3a ベクター (Najdi R, Proffitt K, Sprowl S, Kaur S, Yu J, Covey TM, Virshup DM, Waterman ML. 2012 年。共有の分泌経路および独自のシグナリング活性を明らかにする均一なヒト Wnt 発現ライブラリー。 Differentiation, 84(2), 203-213. doi: 10.1016/j.diff.2012.06.004) でトランスフェクトし、V5-タグ Wnt3a を過剰発現させた。6 時間後、細胞を PBS で洗浄し、5% BSA 培地において 100 μ M アルキンパルミテート (alkyne palmitate) で処理した。100nM 化合物または DMSO を加え細胞を一晩 37℃でインキュベートした。細胞を分解し、600 μ g 細胞溶解物を回収し、抗-V5 抗体 (Invitrogen) でインキュベートし、続けてプロテイン A/G アガロースビーズ (Thermo scientific) の添加による V5-Wnt3a のプルダウンを行なった。V5-Wnt3a を含むプルダウン溶解物をビオチン-アジド (Invitrogen) とクリック反応

させた。続いてビオチン標識タンパク質溶解物をSDS-PAGEで分離してニトロセルロース膜に転写した。膜を一次抗-V5 抗体でインキュベートし、続いて二次抗-マウス Dylight 680 (Thermo scientific)によりV5-Wnt3aを検出した。続いて膜をストレプトアビジン-Dylight 800 (Thermo scientific)でインキュベートし、ビオチン標識Wnt3aを検出した。シグナルはOdyssey CLx 赤外線イメージングシステム (LI-COR Bioscience)により捕捉した。

【1022】

軟寒天分析：

【1023】

AsPC-1 細胞は10% FBS、2 mM L-グルタミンおよびP/S (100 units/ml ペニシリンおよび100 µg/ml ストレプトマイシン)が供給される RPMI164中で維持された。HPAF-II 細胞は10% FBS、2 mM L-グルタミンおよびP/S (100 units/ml ペニシリンおよび100 µg/ml ストレプトマイシン)が供給されるMEM (Eagles') 中で維持された。CFPAC-1 細胞は10% FBS、2 mM L-グルタミンおよびP/S (100 units/ml ペニシリンおよび100 µg/ml ストレプトマイシン)が供給されるIscove MEM中で維持された。

【1024】

600 µl の0.6% 寒天を24-ウェルプレートに加え、ベース層を形成した。続いて0.36% 寒天の中間層 (5000個の細胞および順次希釈された化合物を含む)をベース層に加えた。最後に500 µl の新しい成長培地を中間層の頂部へと加えた。湿潤インキュベーター中、37 °C 5 %二酸化炭素でプレートを2週間インキュベートした。コロニーの形成は光学顕微鏡を用いて観察された。コロニーサイズが500 µmより大きい場合、70 µl MTT (5 mg/ml)をそれぞれのウェルに加え、プレートを37 °Cで少なくとも2時間インキュベートした。コロニーはGelCount(登録商標) 装置によりカウントした。GraphPad Prism ソフトウェアを用いて、コロニーカウントを化合物濃度に対してプロットした。また、非線形曲線フィッティングおよび50%のコロニー形成を阻害する化合物濃度の算出を行なうために該ソフトウェアを使用した。

【1025】

結果：

【1026】

マレイミド化合物は特異的に哺乳類の PORCNを阻害する。

【1027】

トランスフェクションコントロールとして、PORCN-null HT1080 細胞を、WNT3A、STFレポーターおよびmCherryとともに、哺乳類またはアフリカツメガエルのPORCN 発現プラスミドによりトランスフェクトした。トランスフェクションして6時間後、細胞を、示されるように化合物またはDMSOにより処理し、続く日にルシフェラーゼの分析がなされた。アフリカツメガエルの PORCNは化合物の阻害効果に対して抵抗性であった。2種の化合物、化合物 14および43は哺乳類のポーキュパイン(porcupine)の活性を阻害する (図 1)。

【1028】

化合物 43および52 を用いた治療は、全ての治療されたマウスにおいて、腫瘍の成長を減少させる (図 2および図 3)。

【1029】

図 5. Wnt3aのパルミトイル化は化合物 43により阻害される。A. Wnt3a-V5 は抗-V5 抗体、続けて抗-マウス Dylight 680.B.を用いることで可視化された。V5-Wnt3aにおけるビオチン-アジドクリック化パルミテートをストレプトアビジン-Dylight 800により検出した。非特異的バンドをWnt3a-V5 タンパク質の上で観察した。ビオチン-アジドクリック化パルミテートをストレプトアビジン-Dylight 800により検出した (下部バンド)。ネガティブコントロールとしてDMSOが使用された。レーン 1：アルキンパルミテート無し；レーン 2：非治療コントロール、DMSO + アルキンパルミテート；レーン 3：100nM 化合物 43 + アルキンパルミテート。

【1030】

軟寒天分析の結果を表1および図5-7に示す：腭臓細胞株 AsPC-1およびHPAF-IIにおけ

10

20

30

40

50

る化合物 43の50パーセントのコロニー成長阻害濃度(IC₅₀、μM)。下記に示す結果は、2回の独立した実験の平均 ± 標準偏差 (SD)である。

【表 2 0】

化合物	細胞株	試験1 IC ₅₀ (μM)	試験2 IC ₅₀ (μM)	平均 IC ₅₀ (μM)	標準偏差 (SD)	最大阻害
43	AsPC-1	0.004	0.005	0.005	0.001	79%
	HPAF-II	0.004	0.002	0.003	0.001	100%
	CFPAC-1	0.30	0.14	0.220	0.113	67%

10

【 1 0 3 1 】

MMTV-Wnt1 マウスモデルの結果を図 2および表 2に示す：

【表 2 1】

14日目						
化合物 - 投与量	%TGI	T/C	% T/C	優位性	TRD	NTRD
ビヒクル	-	-		-	0/8	0/8
化合物 43-1mg/Kg	24	0.775	77.5	NS	0/8	0/8
化合物 43-3mg/Kg	72	0.337	33.7	***	0/8	0/8
化合物 43-10mg/Kg	97	0.185	18.5	***	0/8	0/8

20

表2

【 1 0 3 2 】

明細書及び特許請求の範囲を通じて、特に指示がなければ、「からなる」又は「含む」の語およびそれらの語尾変化形は、述べられている数、工程、数の群または工程の群を含むことを意味するが、他の数、工程、数の群または工程の群を除くことを意味するわけではない。

30

【 1 0 3 3 】

本発明の明細書を通じて言及された全ての特許および特許出願はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 1 0 3 4 】

本発明は、好ましい群およびより好ましい群ならびに上述の群の実施態様の全ての組み合わせを包含する。

【 図 1 】

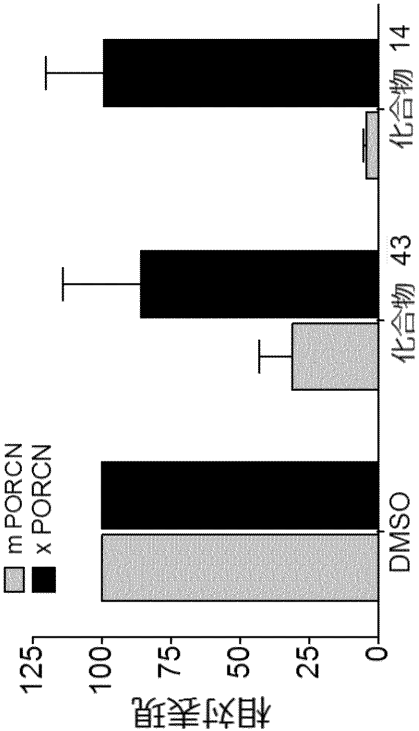


図 1

【 図 2 】

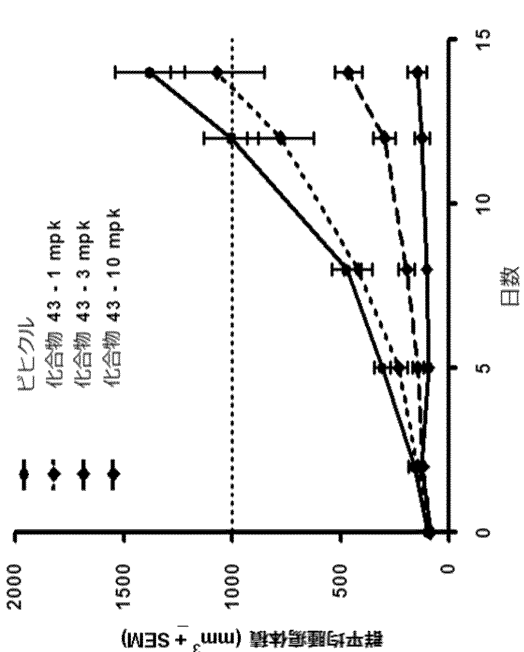


図 2

【 図 3 】

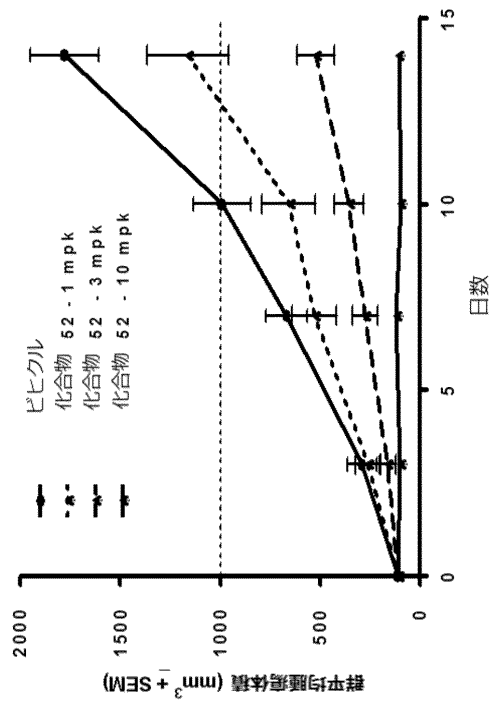


図 3

【 図 4 】

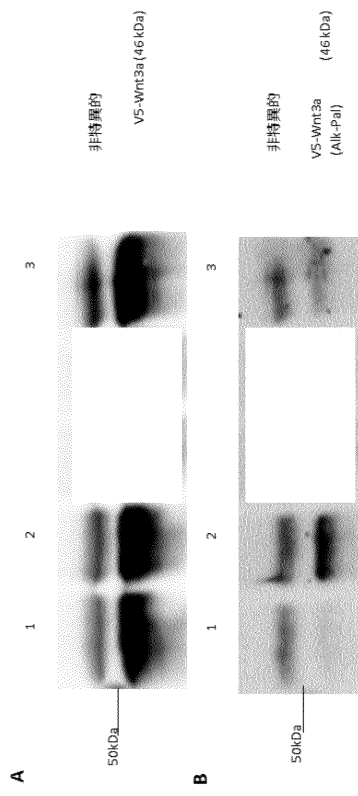


図 4

【 図 5 】

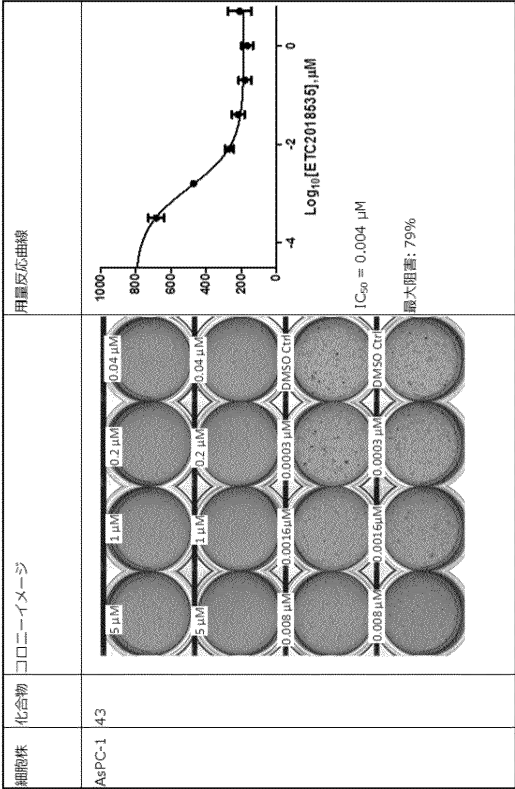


図 5

【 図 6 】

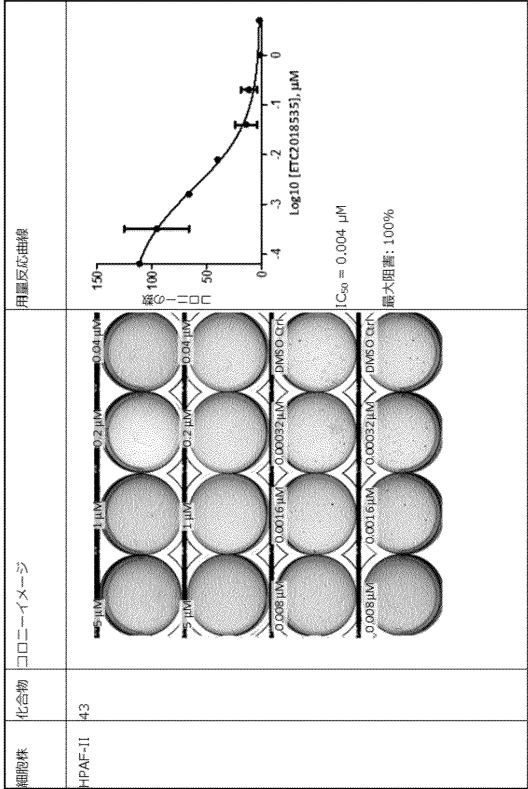


図 6

【 図 7 】

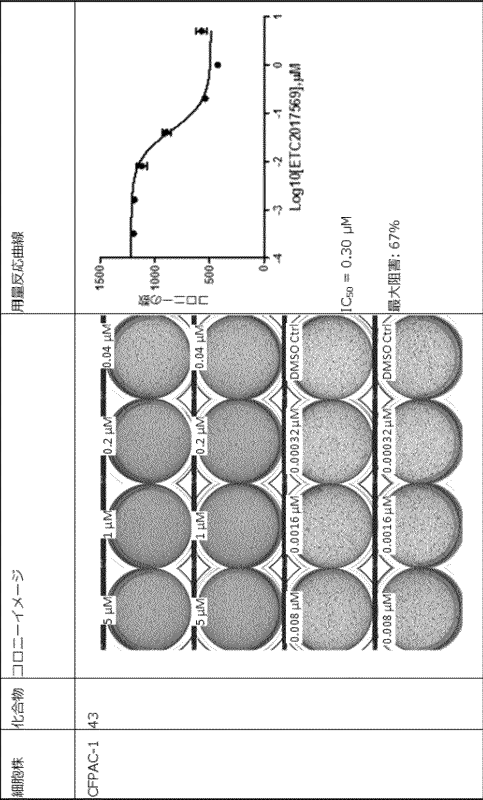


図 7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SG2014/000601
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)		
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)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY, CAPLUS: Structure search based on structure in claim 1. Esp@cenet: AGENCY SCIENCE as the applicant AND ALAM as the inventor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 20 January 2015	Date of mailing of the international search report 20 January 2015	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au	Authorised officer Matthew Francis AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832424	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/SG2014/000601
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2014/189466 A1 (AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH) 27 November 2014 abstract	1-43
A	US 4990517 A (PETERSEN ET AL) 05 February 1991 column 17	1-43

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/SG2014/000601	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2014/189466 A1	27 November 2014		
US 4990517 A	05 February 1991	AU 3659489 A	15 Mar 1990
		AU 616277 B2	24 Oct 1991
		AU 1028392 A	27 Feb 1992
		AU 650316 B2	16 Jun 1994
		AU 2528692 A	26 Nov 1992
		AU 658667 B2	27 Apr 1995
		AU 668286 B2	26 Apr 1996
		AU 6055794 A	09 Jun 1994
		AU 668287 B2	26 Apr 1996
		AU 7299194 A	08 Dec 1994
		AU 671386 B2	22 Aug 1996
		AU 6055694 A	09 Jun 1994
		CN 1039589 A	14 Feb 1990
		CN 1097759 A	25 Jan 1995
		CN 1143080 A	19 Feb 1997
		CY 2111 B1	26 Apr 2002
		DE 3906358 A1	12 Apr 1990
		DE 3906365 A1	18 Jan 1990
		DK 350089 A	16 Jan 1990
		DK 170404 B1	21 Aug 1995
		EP 0350733 A2	17 Jan 1990
		EP 0350733 B1	20 Aug 1997
		EP 0757990 A1	12 Feb 1997
		EP 0757990 B1	30 Mar 2005
		FI 893403 A	16 Jan 1990
		FI 94251 B	28 Apr 1995
		HK 1000938 A1	08 May 1998
		HU T52087 A	28 Jun 1990
		HU 208130 B	30 Aug 1993
		HU T65936 A	29 Aug 1994
		HU 213099 B	28 Feb 1997
		IE 81144 B1	03 May 2000
		IE 970856 A1	23 Feb 2000
		IL 90940 A	12 Apr 1994
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SG2014/000601	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		JP H0269474 A	08 Mar 1990
		JP 2771853 B2	02 Jul 1998
		JP H10182600 A	07 Jul 1998
		JP 3001848 B2	24 Jan 2000
		KR 0156238 B1	16 Nov 1998
		KR 0156375 B1	01 Oct 1998
		MX 9203609 A	01 Jul 1992
		NO 892715 A	16 Jan 1990
		NO 168889 B	06 Jan 1992
		NZ 229914 A	26 Mar 1992
		NZ 239485 A	26 Mar 1992
		PH 26723 A	15 Sep 1992
		PT 91165 A	08 Feb 1990
		PT 91165 B	01 Mar 1995
		TW 270119 B	11 Feb 1996
		US 5059597 A	22 Oct 1991
		US 5416096 A	16 May 1995
		US 5607942 A	04 Mar 1997
		ZA 8905366 A	25 Apr 1990
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 1/18 (2006.01)		A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 19/08 (2006.01)		A 6 1 P 11/00		
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/18		
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 19/08		
A 6 1 P 3/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/16		
A 6 1 P 3/02 (2006.01)		A 6 1 P 13/12		
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/00		
A 6 1 P 13/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/02		
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 13/10		
A 6 1 P 13/08 (2006.01)		A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 5/14 (2006.01)		A 6 1 P 15/00		
A 6 1 K 49/00 (2006.01)		A 6 1 P 13/08		
A 6 1 K 51/00 (2006.01)		A 6 1 P 5/14		
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 49/00	A	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 49/02	A	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)		A 6 1 K 31/444		
A 6 1 K 31/497 (2006.01)		A 6 1 K 31/437		
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/501		
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/497		
		A 6 1 K 31/506		
		A 6 1 P 29/00	1 0 1	

(81)指定国 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,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

- (72)発明者 ジェネファー・アラム
シンガポール 1 3 8 6 6 7 シンガポール、バイオポリス・ウェイ 1 1 番、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1、ヘリオス、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター
- (72)発明者 アナス・ボウルセン
シンガポール 1 3 8 6 6 7 シンガポール、バイオポリス・ウェイ 1 1 番、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1、ヘリオス、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター
- (72)発明者 スー・イエイ・ホ
シンガポール 1 3 8 6 6 7 シンガポール、バイオポリス・ウェイ 1 1 番、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1、ヘリオス、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター
- (72)発明者 ウェイ・リン・ワン
シンガポール 1 3 8 6 6 7 シンガポール、バイオポリス・ウェイ 1 1 番、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1 1

1、ヘリオス、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター

(72)発明者 アティサヤマニ・ジェヤラジ・ドゥライスワミー

シンガポール 1 3 8 6 6 7 シンガポール、バイオポリス・ウェイ 1 1 番、ナンバー 0 3 - 1 0 / 1

1、ヘリオス、エクスペリメンタル・セラピューティクス・センター

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK09 LL04 PP03

PP04 PP12 PP14 PP16 PP17 QQ05

4C085 HH01 KA36 KB56

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05

NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96

ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC06 ZC41

【要約の続き】

R₁ は任意に置換されたアルキル (ここで任意の置換基はC₁₋₆アルコキシから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む); 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む); または-アルキルアリアルを表し;

R₂ はH; またはアルキルを表し;

R₃ はH; またはアルキルを表し;

U、VおよびW は-(CH₂)-を表し; またはUおよびV は同時に -CH=CH-を表しかつW はC=Oを表し ;

Y はアリアル; ヘテロアリアル; 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む); または任意に置換されたヘテロシクリル (ここで任意の置換基はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-C(0)OC₁₋₆アルキル、-C(0)C₁₋₆アルキルおよび-C(0)NHC₁₋₆アルキルから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む) を表し; かつ

Z はアリアル; ヘテロアリアル; 任意に置換されたカルボシクリル (ここで任意の置換基はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルコキシおよびハロから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む); または任意に置換されたヘテロシクリル (ここで任意の置換基はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-C(0)OC₁₋₆アルキル、-C(0)C₁₋₆アルキルおよび-C(0)NHC₁₋₆アルキルから各々が独立して選択される 1 または複数の置換基を含む) を表す]

の化合物、組合せおよび疾患治療のためのその使用、またはその医薬的に許容される塩、溶媒和物または多形体に関する。