

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7065989号

(P7065989)

(45)発行日 令和4年5月12日(2022.5.12)

(24)登録日 令和4年4月28日(2022.4.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/14 (2006.01)

C 0 7 D 487/14

C S P

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/16

C 0 7 D 498/14 (2006.01)

C 0 7 D 498/14

A 6 1 K 31/5383(2006.01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 27 (全267頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-544932(P2020-544932)

(86)(22)出願日 平成31年2月26日(2019.2.26)

(65)公表番号 特表2021-514984(P2021-514984
A)

(43)公表日 令和3年6月17日(2021.6.17)

(86)国際出願番号 PCT/IB2019/051549

(87)国際公開番号 WO2019/166950

(87)国際公開日 令和1年9月6日(2019.9.6)

審査請求日 令和2年10月22日(2020.10.22)

(31)優先権主張番号 62/636,378

(32)優先日 平成30年2月28日(2018.2.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 504389991

ノバルティス アーゲー

スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
3 5

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ダウフィネイス, マキシム

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6

0 8, エメリービル, シロン ウェイ

5 3 0 0, ノバルティス インスティテ

ューツ フォー バイオメディカル リサ

ーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 ジェイン, ラマ

最終頁に続く

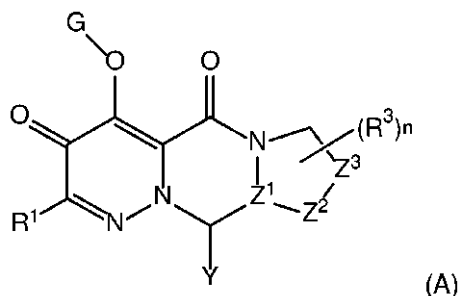
(54)【発明の名称】 インフルエンザを処置するためのオルソミクソウイルス複製の阻害剤としての10-(ジ
(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

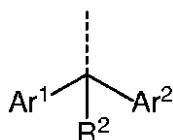
式(A)：

【化84】



の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、
 式中、
 Yは、式

【化 8 5】



の基であり、

ここで、破線は、この基を式 (A) に接続する結合を表し；

G は、H、または R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ 、 $-P(=O)(OR^0)_2$ 、 $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^0)_2$ 、 $-C(O)-N(R^0)_2$ 、および $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ から選択される基であり、

ここで、各 R^0 は、独立して、H、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ピリジル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ならびに環員として N、O、および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 3 ～ 6 員の複素環から選択される基であり；H ではない各 R^0 は、ハロ、CN、 $-OH$ 、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $COOR$ 、フェニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、ならびに環員として N、O、および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 3 ～ 6 員の複素環から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており、前記 1 個または 2 個の基は、ハロ、CN、 $-OH$ 、オキソ、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；

各 R^G は、H および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；

R^1 は、H、ハロ、CN、 $COOR^*$ 、 $-CONR^*_2$ 、またはハロ、 $-OR^*$ 、および $-NR^*_2$ から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^* は、各存在で独立して、H、または $-OR$ もしくは $-NR_2$ で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Z^1 は N であり、 Z^2 は $C(R)_2$ であり、そして Z^3 は、 CH_2 、 Q 、 $-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-Q-$ 、 $-CH_2-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、または CX_2 であり、ここで、X はハロであり；

あるいは、 Z^1 は CH であり、 Z^2 は NR、O、S、または CH_2 であり、そして Z^3 は、 CH_2 、 Q 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-Q-$ 、 $-CH_2-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、または CX_2 であり、ここで、X はハロであり；

Q は、 $-NR-$ 、O、S、SO、および SO_2 から選択され；

R^2 は、H、ハロ、CN、ならびにハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NR_2$ 、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

各 R^3 は、 Z^2 および Z^3 を含む環の任意の炭素原子上に必要に応じて存在する置換基であり、ハロ、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、オキソ、CN、 $-NR_2$ 、ならびにハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NR_2$ 、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；

n は 0 ～ 2 であり；

Ar^1 および Ar^2 は、それぞれ独立して、フェニル、または環員として N、O、および S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 6 員のヘテロアリール環を表し、 Ar^1 および Ar^2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、および CN から選択される 3 個までの基でそれぞれ独立して置換されており；

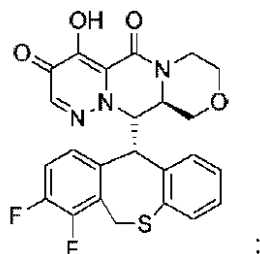
Ar^1 および Ar^2 は、式 $-C(R^L)_2-L-$ の橋によって必要に応じて相互に連結し

て三環基を形成し、ここで、 Ar^1 および Ar^2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、および CN から独立して選択される 3 個までの基によりそれぞれ必要に応じて置換されており；
 R は、各存在で独立して、 H 、またはハロ、 OH 、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

L は、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、 O 、 NR 、 $C(R^L)_2$ 、および CF_2 から選択され；

各 R^L は、独立して、 H または $C_1 \sim 2$ アルキルであり；但し、前記化合物が、以下：

【化 1】



13-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H, 13H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] [1, 2, 4] トリアジノ [1, 2-a] [1, 2] ジアゼピン-3, 5-ジオン；

13-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H, 13H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] [1, 2, 4] トリアジノ [1, 2-a] [1, 2] ジアゼピン-3, 5-ジオン；

(9aR, 10S)-10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

(9aR, 10R)-10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

(9aS, 10R)-10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

(9aS, 10S)-10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

(9aR, 10S)-10-((R) - (3-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

(9aR, 10R)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

(9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

(9aS, 10R)-10-((S) - (3-クロロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

(10aS, 11R)-11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10a, 11-テトラヒドロ-10H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン；

10

20

30

40

50

12-ベンズヒドリル-7-ヒドロキシ-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-2H-ピリダジノ [1', 6': 4, 5] ピラジノ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-6, 8-ジオン;

11-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9-ジヒドロ-7H, 11H-ピラゾロ [1, 2-a] ピリダジノ [1, 6-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (2-フルオロフェニル) (フェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (3, 4-ジフルオロフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((S)- (3, 4-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (2-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((S)- (3, 5-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((S)- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((S)- (3, 4-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (2-フルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (3, 5-ジフルオロフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (2-フルオロフェニル) (2-メトキシフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (2-フルオロフェニル) (o-トリル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-(ビス(2-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (3, 5-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9aR, 10S)-10-((R)- (2, 6-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2',

10

20

30

40

50

50

フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((R)-(3-フルオロフェニル)(3, 4, 5-トリフ
ルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロ
フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((R)-(4-フルオロフェニル)(o-トリル)メチル
) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4
, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン ;
(9aR, 10R) - 10-((S)-(4-フルオロフェニル)(o-トリル)メチル
) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4
, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((R)-(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)
- 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4,
5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ
-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1
, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((S)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(4-フルオロ
フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((S)-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)(4-フ
ルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(2, 4-ジフ
ルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10R) - 10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ
-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1
, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロ
フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((S)-(3, 5-ジフルオロフェニル)(4-フルオロ
フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((S)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(3, 5-ジフ
ルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-((R)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(3-フルオロ
フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-(ビス(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル)-4-ヒド
ロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジ
ノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
(9aR, 10S) - 10-(ビス(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル)-4-ヒド
ロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジ
ノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

10

20

30

40

50

ルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((R) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (4-フルオロ
 フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
 ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (フェニル) メ
 チル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2'
 : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (4-フルオロ
 フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
 ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (3, 4-ジフ
 ルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((R) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (フェニル) メ
 チル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2'
 : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロ
 フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
 ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (フェニル) メ
 チル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2'
 : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (3-フルオロ
 フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
 ロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (3, 4-ジフ
 ルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 10-((ビス(3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-
 -テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン
 -3, 5-ジオン;
 4-((R) - (3-フルオロフェニル) ((9aR, 10S) - 4-ヒドロキシ-3,
 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2':
 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-10-イル) メチル) ベンゾニトリル;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (4-クロロフェニル) (3-フルオロフェニル
) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1',
 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((R) - (3-クロロフェニル) (3-フルオロフェニル
) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1',
 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2-ブロモフェニル) (4-フルオロフェニル
) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1',
 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((R) - (2-ブロモフェニル) (4-フルオロフェニル
) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1',
 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 (9aR, 10S) - 10-((S) - (3-フルオロフェニル) (o-トリル) メチル
) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4
 , 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

10

20

30

40

50

(9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3-クロロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3-クロロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7, 7-ジメチル-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(9 a R, 10 R) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7, 7-ジメチル-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(7 S, 9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(7 S, 9 a R, 10 R) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(7 R, 9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(7 R, 9 a R, 10 R) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(8 S, 9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8-メトキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(8 R, 9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8-メトキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

(10 a R, 11 S) - 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10 a, 11-テトラヒドロ-10 H-ピリダジノ [1', 6': 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン;

11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10 a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

11- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10 a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10 a, 11-テトラヒドロ-10 H-ピリダジノ [1', 6': 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン;

11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7-メチル-7, 8, 9, 10, 10 a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

10

20

30

40

50

(9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル3-メチルブタノアート;

(9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル3-メチルブタノアート;

(9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルアセタート;

(9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルイソブチラート;

(9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルイソプロピルカルボナート;

1-((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) エチルエチルカルボナート;

((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチル (2-メトキシエチル) カルボナート;

1-((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) エチルエチルカルボナート;

((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルメチルカルボナート;

((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルエチルカルボナート;

((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルメチルカルボナート;

((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルエチルカルボナート;

((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルイソプロピルカルボナート;

((9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (4-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルメチルカルボナート;

((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルピバラート;

(((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル L - バリナート ;

(9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イルジメチルカルバマート ;

(((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルエチル (メチル) カルバマート ;

10

メチル 2 - (((((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) (エトキシ) ホスホリル) オキシ) アセタート ;

および

メチル 2 - ((((((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 2 - メチルプロパノアート ;

から選択される化合物およびこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩ではない、化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項 2】

G は、H である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

G は、 R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ 、 $-C(O)-N(R^0)_2$ 、および $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ から選択され、ここで、各 R^0 は、独立して、H、またはハロ、CN、 $-OH$ 、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、ならびに環員として N、O、および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 3 ～ 6 員の複素環から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項 4】

G は、 R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、および $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ から選択され、ここで、各 R^0 は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される基であり、各 R^G は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

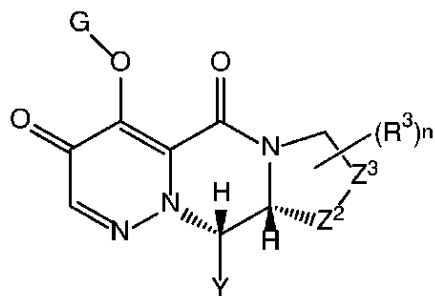
G は、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-CH_2-O-C(O)R^0$ 、および $-CH_2-O-C(O)-OR^0$ から選択され、ここで、各 R^0 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 6】

式：

【化 8 6】



10

の化合物である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

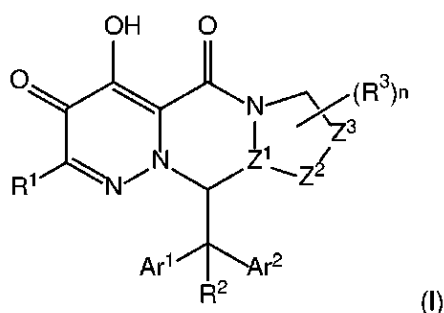
【請求項 7】

Z² は CH₂ であり、Z³ は CH₂ または CX₂ であり、ここで、X はハロであり、n は、0、1、または 2 であり、各 R³ は Me である、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

式 (I) :

【化 8 7】



20

の化合物であり、

式中、

R¹ は、H、ハロ、CN、COOR^{*}、-CONR^{*}₂、または-OR^{*}および-NR^{*}₂から選択される 1 個もしくは 2 個の基で必要に応じて置換された C₁～C₆ アルキル、C₁～C₄ ハロアルキルであり；

R^{*} は、各存在で独立して、H、または-ORもしくは-NR₂で必要に応じて置換された C₁～C₆ アルキルであり；

Z¹ は N であり、Z² は C(R)₂ であり、そして Z³ は、CH₂、Q、-Q-CH₂-、-CH₂-Q-、-CH₂-Q-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、または CX₂ であり、ここで、X はハロであり；

あるいは、Z¹ は CH であり、Z² は NR、O、S、または CH₂ であり、そして Z³ は、CH₂、Q、-CH₂-CH₂-、-Q-CH₂-、-CH₂-Q-、-CH₂-Q-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、または CX₂ であり、ここで、X はハロであり；
Q は、-NR-、O、S、SO、および SO₂ から選択され；

40

R² は、H、ハロ、CN、ならびにハロ、CN、C₁～4 アルキル、-OR、C₁～4 ハロアルコキシ、-NR₂、および C₁～4 ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置換された C₁～4 アルキルから選択され；

各 R³ は、Z² および Z³ を含む環の任意の炭素原子上に必要に応じて存在する置換基であり、-OR、C₁～4 ハロアルキル、C₁～4 ハロアルコキシ、オキソ、CN、-NR₂、ならびにハロ、CN、C₁～4 アルキル、-OR、C₁～4 ハロアルコキシ、-NR₂、および C₁～4 ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置

50

換された $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；

n は 0 ～ 2 であり；

Ar^1 および Ar^2 は、それぞれ独立して、フェニル、または環員として N、O、および S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 6 員のヘテロアリール環を表し、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、および CN から選択される 3 個までの基でそれぞれ独立して置換されており；

Ar^1 および Ar^2 は、式 $-C(R^L)_2-L-$ の橋によって必要に応じて相互に連結して三環基を形成し、ここで、 Ar^1 および Ar^2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、および CN から独立して選択される 3 個までの基によりそれぞれ必要に応じて置換されており；
 R は、各存在で独立して、H、またはハロ、OH、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

L は、S、 $S=O$ 、 SO_2 、O、NR、 $C(R^L)_2$ 、および CF_2 から選択され；

各 R^L は、独立して、H または $C_1 \sim 2$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

Z^1 は CH である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 10】

Z^1 は N である、請求項 1 または請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 11】

Z^2 は CH_2 である、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 12】

Z^3 は、 CH_2 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、O、または CX_2 であり、ここで、X はハロである、請求項 1 ～ 6 または 8 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 13】

Z^3 は CH_2 または CX_2 であり、ここで、X はハロである、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 14】

R^1 は H である、請求項 1 ～ 5 または 8 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 15】

R^2 は H である、請求項 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 16】

Ar^1 および Ar^2 の両方がフェニルであり、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、および CN から選択される 3 個までの基でそれぞれ独立して置換されている、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 17】

式：

10

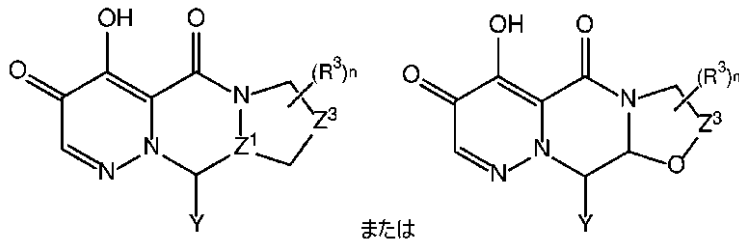
20

30

40

50

【化 8 8】

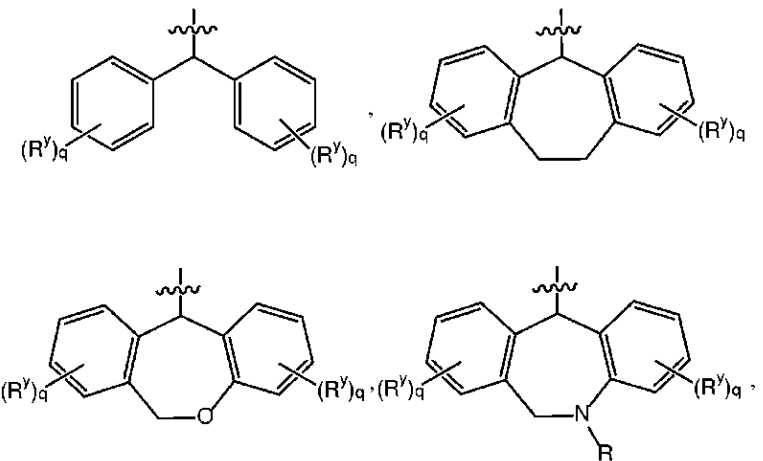


の化合物であり、

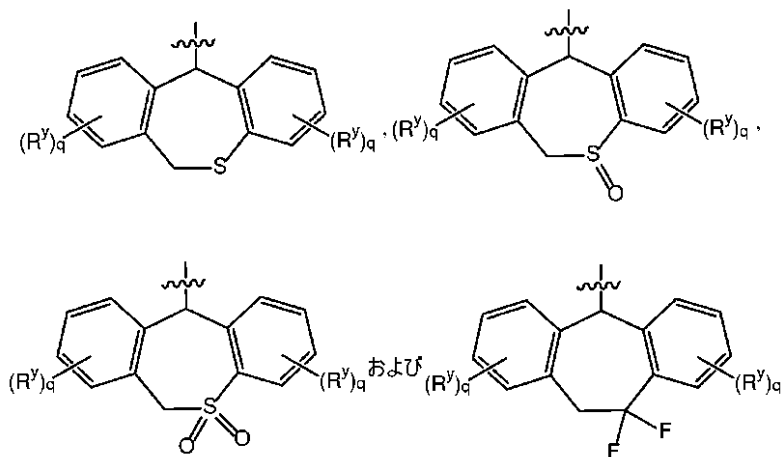
式中、

Y は、

【化 8 9】



【化 9 0】



から選択される基を表し、

ここで、各 R^y は、ハロ、C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、C₁～4 アルコキシ、C₁～4 ハロアルコキシ、C₂～4 アルキン、および CN から独立して選択され；各 q は、独立して、0、1、2、または 3 である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 8】

式

10

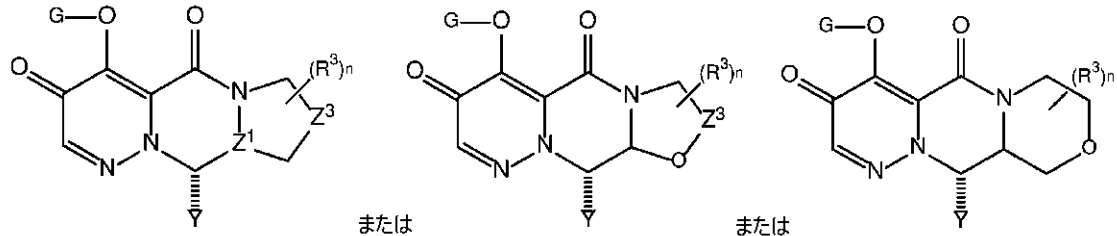
20

30

40

50

【化 9 1】



の化合物であり、

10

式中、

Z 1 は N であり、そして Z 3 は、CH₂ または CX₂ であり、ここで、X はハロであり；
あるいは

Z 1 は CH であり、そして Z 3 は、CH₂ または -CH₂-CH₂- または CX₂ であり、
ここで、X はハロである、請求項 17 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る
塩。

【請求項 19】

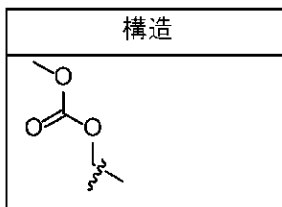
Ar¹ および Ar² の両方がフェニルであり、Ar¹ および Ar² は、F、Cl、および
C₁ ~ C₄ アルキルから独立して選択される 1 個または 3 個の基で独立して必要に応じて
置換されている、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容
され得る塩。

20

【請求項 20】

G は、

【化 9 2】

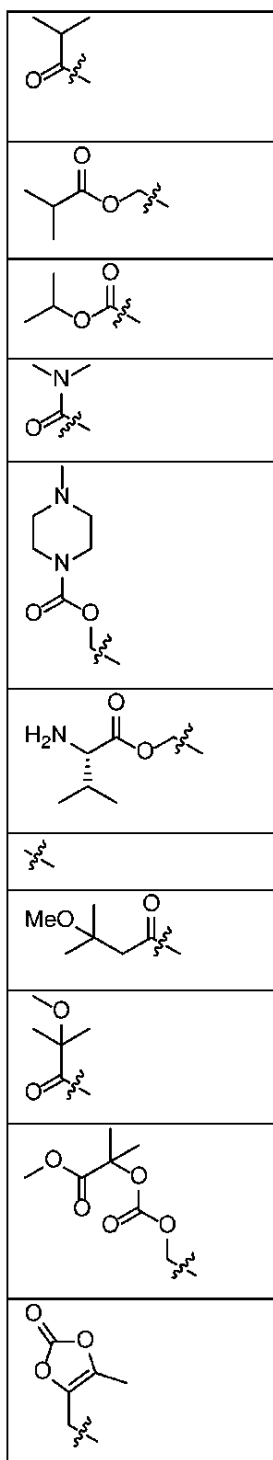


30

40

50

【化 9 3】



10

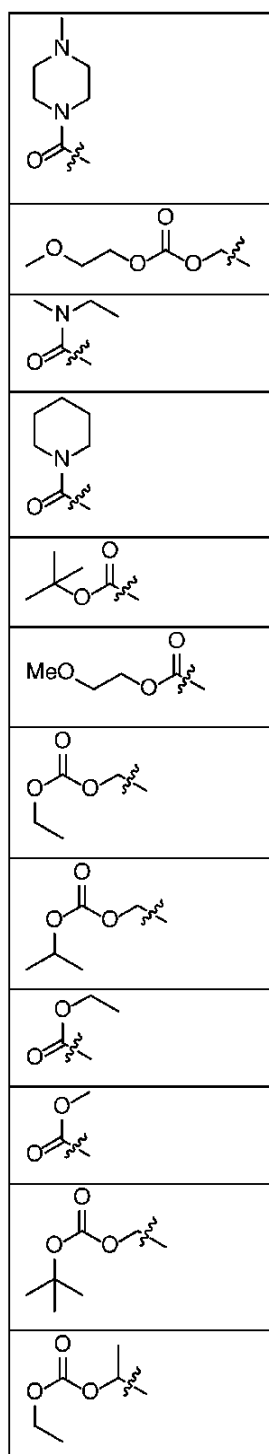
20

30

40

50

【化 9 4】



10

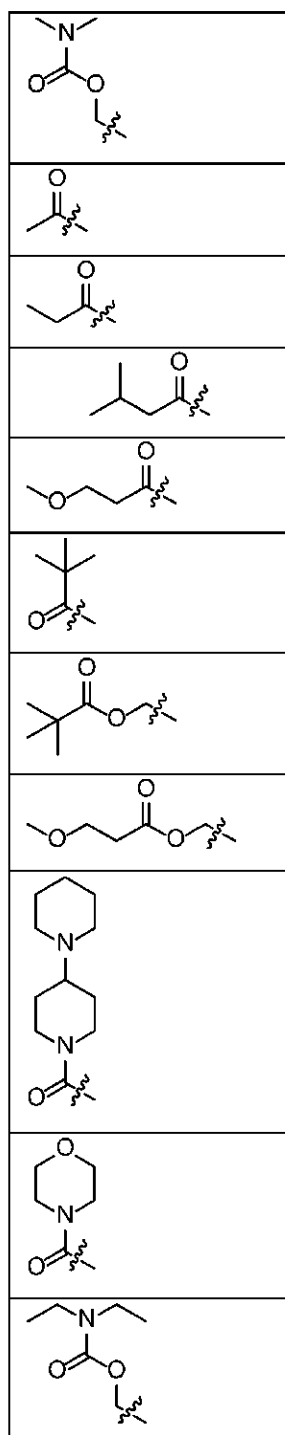
20

30

40

50

【化 9 5】



10

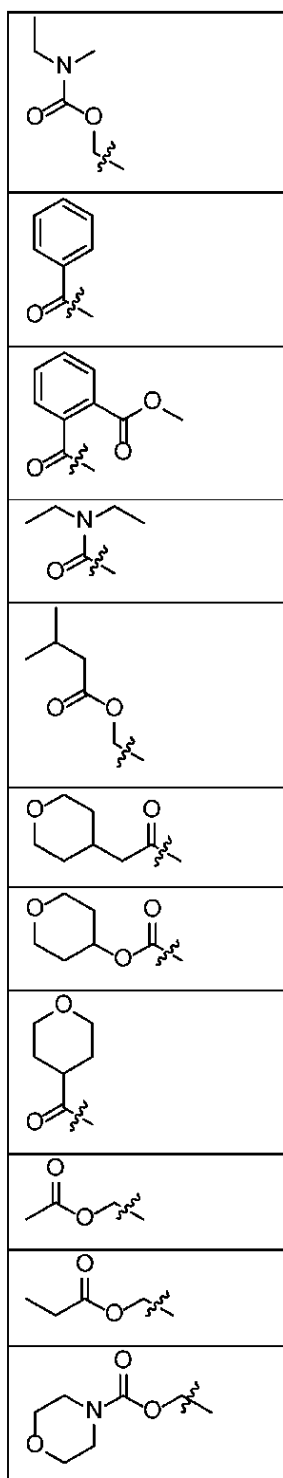
20

30

40

50

【化 9 6】



10

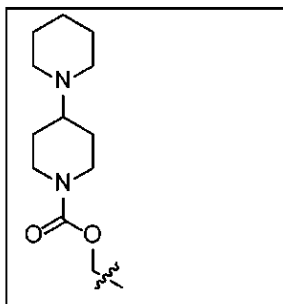
20

30

40

50

【化 9 7】



10

から選択される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 1】

前記化合物は、以下：

【化 9 8】

構造

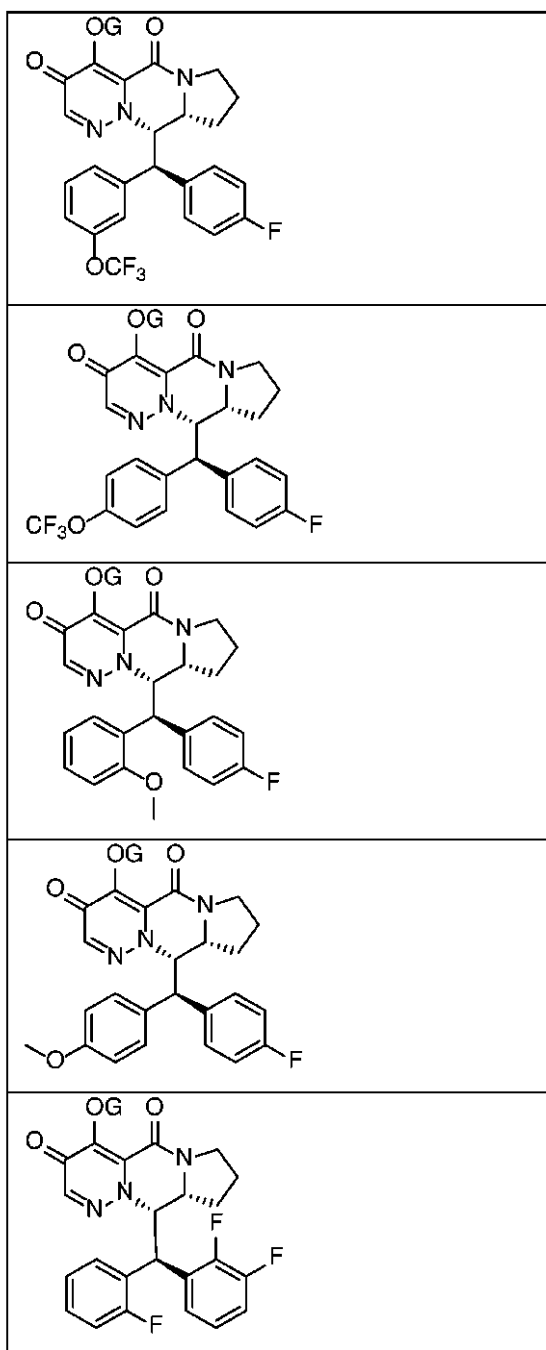
20

30

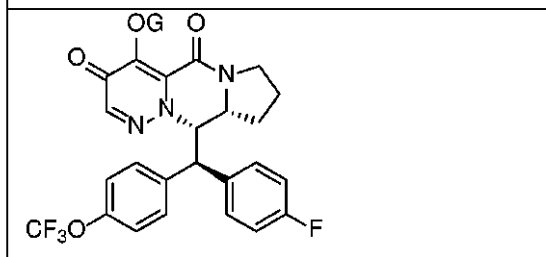
40

50

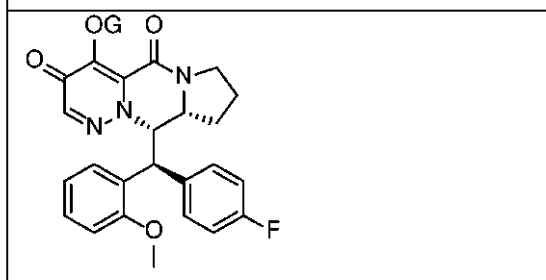
【化 9 9】



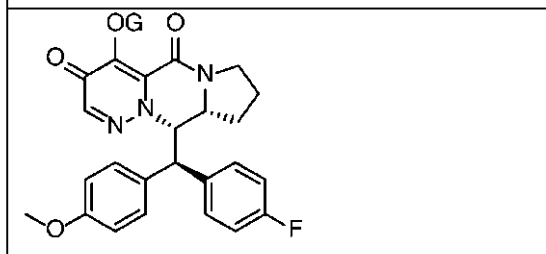
10



20



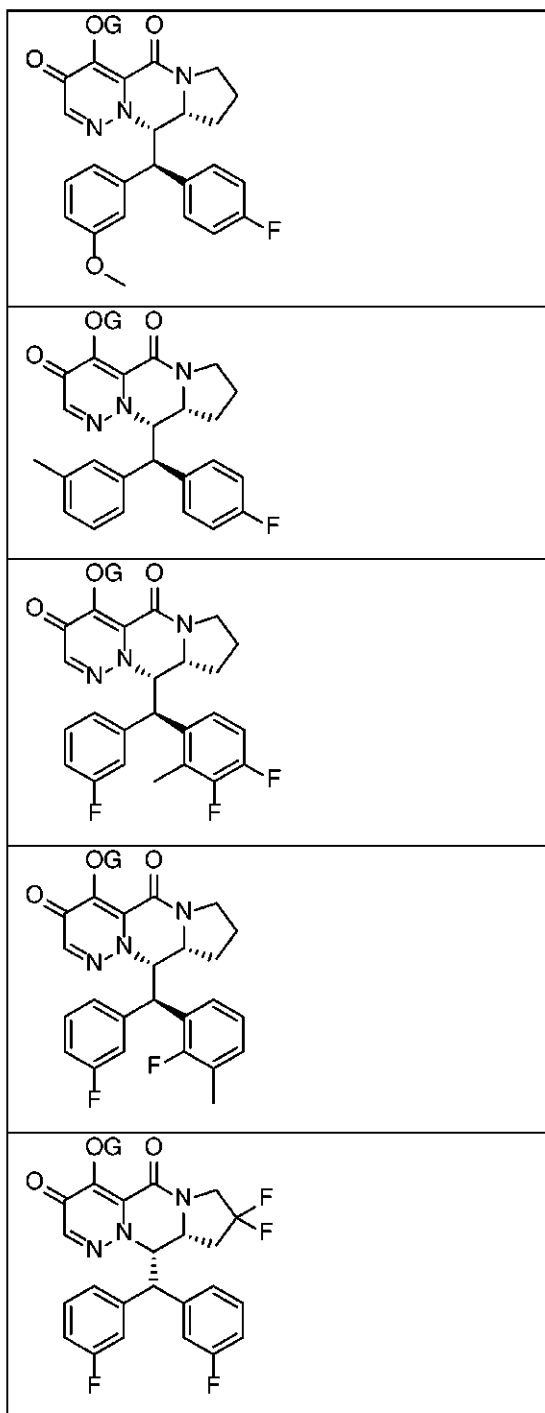
30



40

50

【化 1 0 0】



10

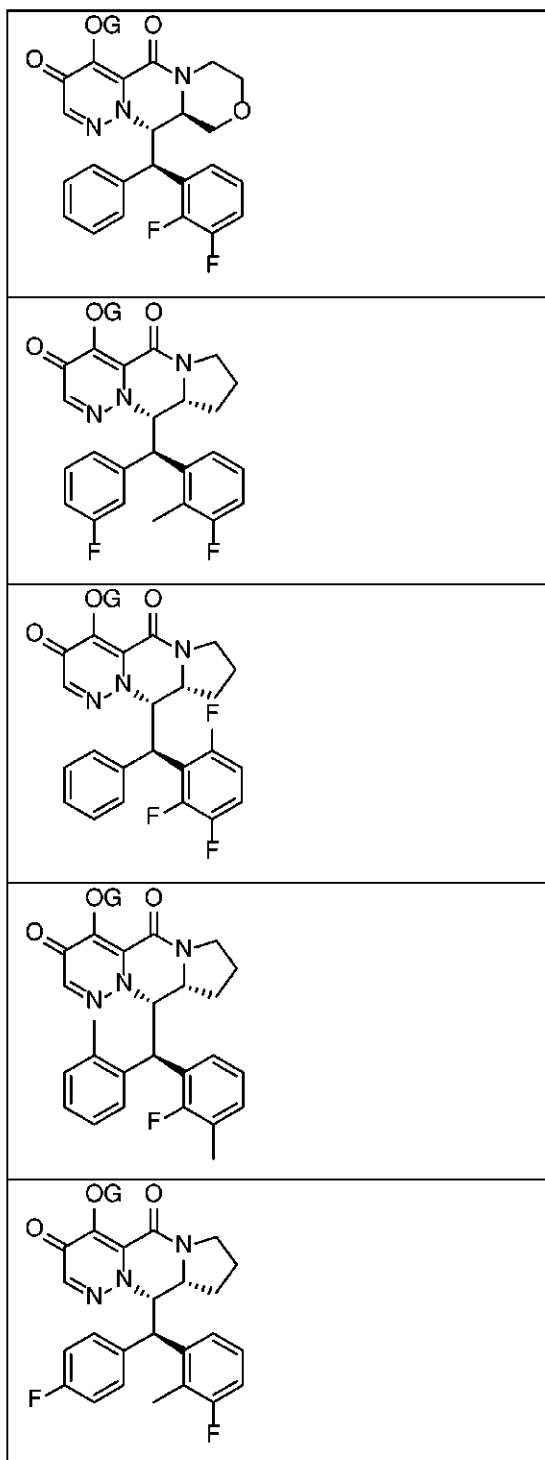
20

30

40

50

【化 1 0 1】



10

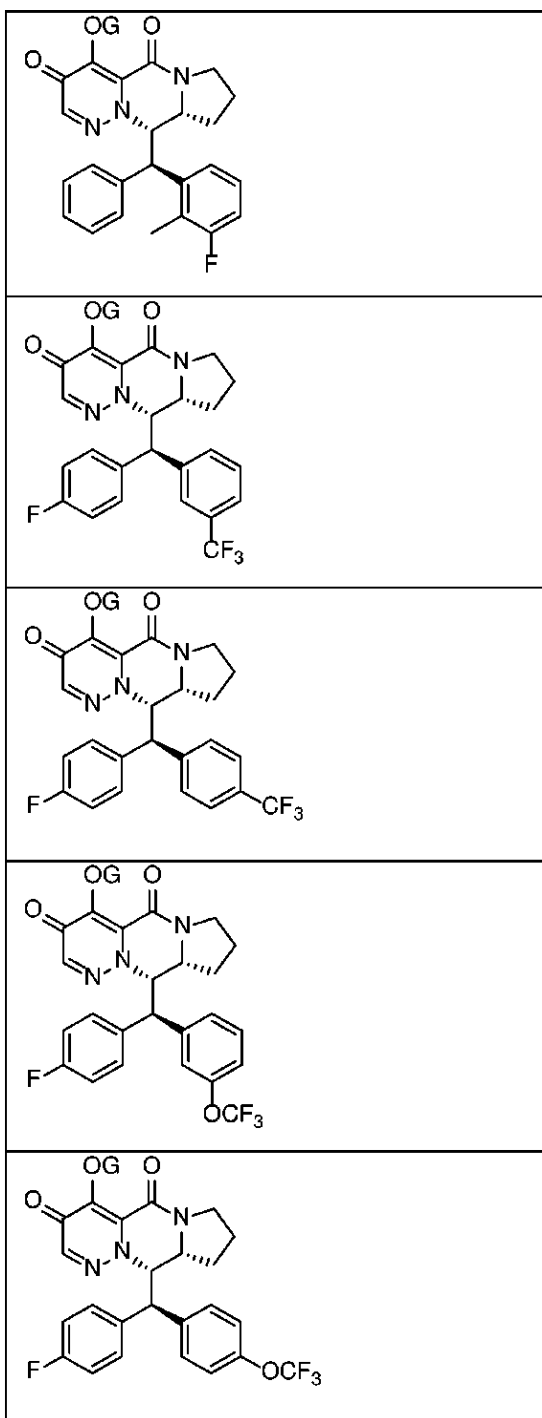
20

30

40

50

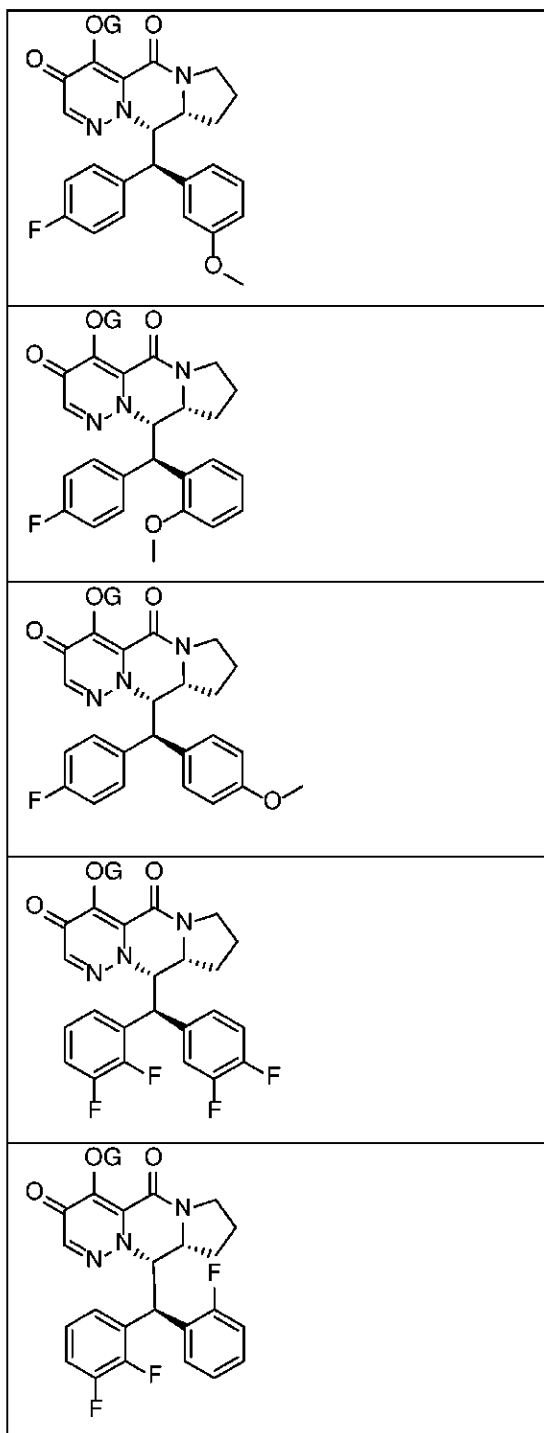
【化 1 0 2】



40

50

【化 1 0 3】



10

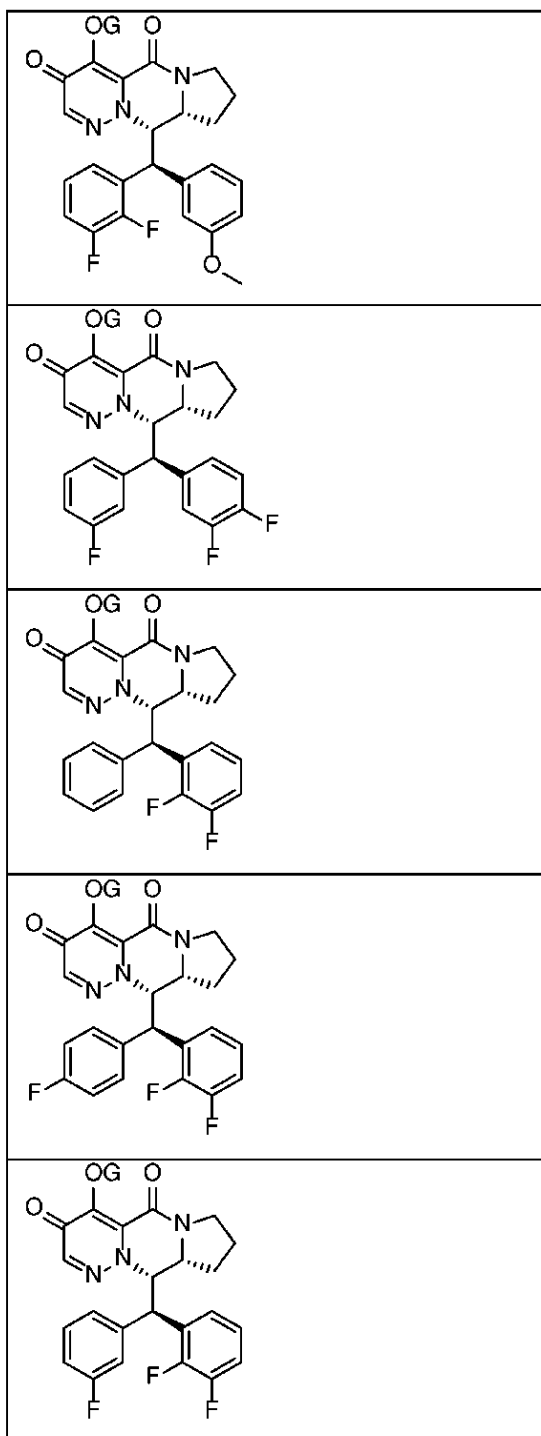
20

30

40

50

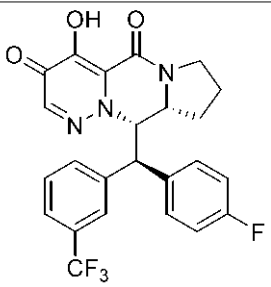
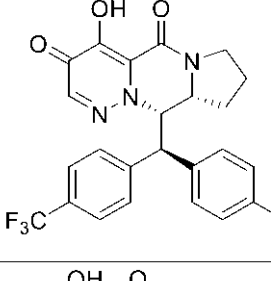
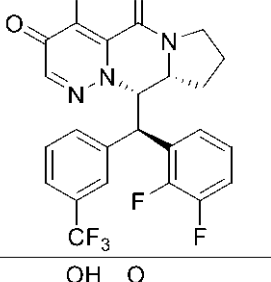
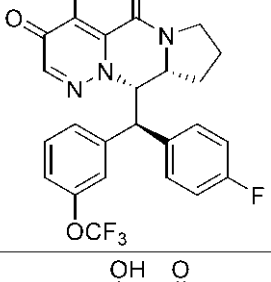
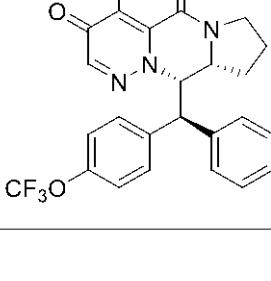
【化 1 0 4】



の式の化合物から選択される、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 2】

【化 105】

実施例 番号	構造	名称
1		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを 3, 5 - ジオン
2		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを 3, 5 - ジオン
3		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを 3, 5 - ジオン
4		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを 3, 5 - ジオン
5		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを 3, 5 - ジオン

10

20

30

40

50

【化 106】

6		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(2-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
7		(9aR, 10S)-10-((R)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
8		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(2-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
9		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
10		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(m-トリル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン

10

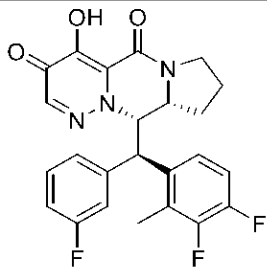
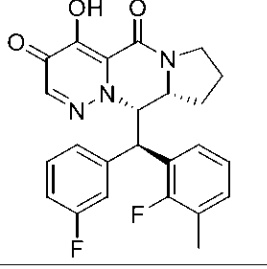
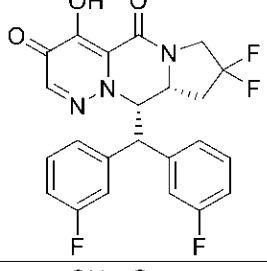
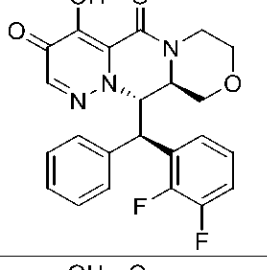
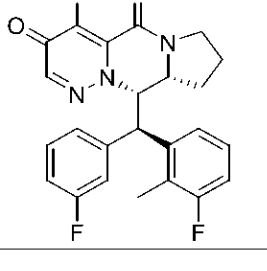
20

30

40

50

【化 107】

11		(9aR, 10S)-10-((R)-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
12		(9aR, 10S)-10-((R)-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
13		(9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
14		(10aR, 11S)-11-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7,8,10a,11-テトラヒドロ-10H-ピリダジノ[1',6':4,5]ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジーン-3,5-ジオン
15		(9aR, 10S)-10-((R)-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン

10

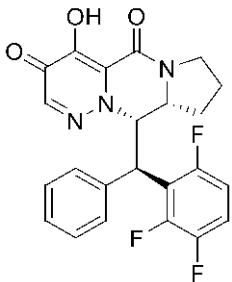
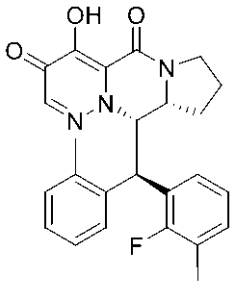
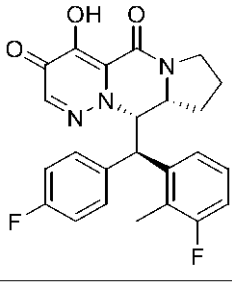
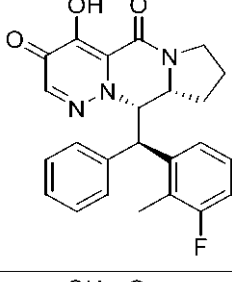
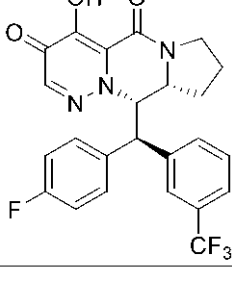
20

30

40

50

【化 108】

16		(9aR, 10S)－4－ヒドロキシ－10－((R)－フェニル(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル)－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン
17		(9aR, 10S)－10－((R)－(2-フルオロ-3-メチルフェニル)(o-トリル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン
18		(9aR, 10S)－10－((R)－(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン
19		(9aR, 10S)－10－((R)－(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(フェニル)メチル)－4－(1-オキシダニル)－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン
20		(9aR, 10S)－10－((R)－(4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン

10

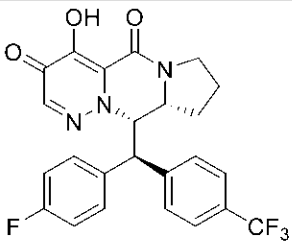
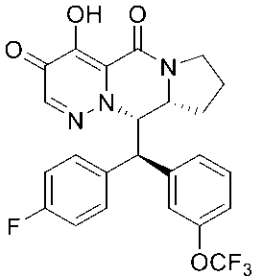
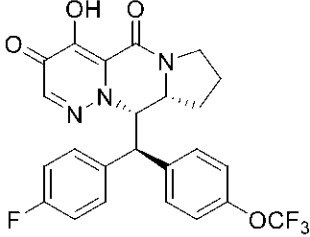
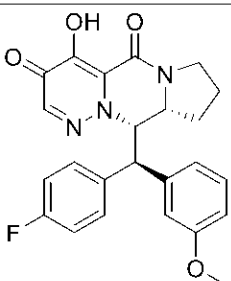
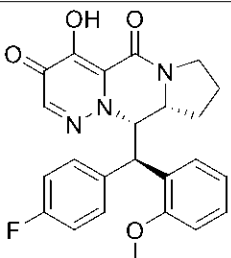
20

30

40

50

【化 1 0 9】

21		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4 - フルオロフェニル) (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
22		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
23		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4 - フルオロフェニル) (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
24		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (3 - メトキシフェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
25		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (2 - メトキシフェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン

10

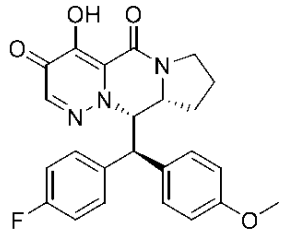
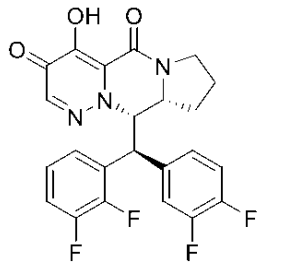
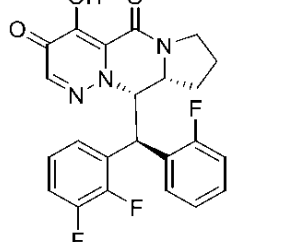
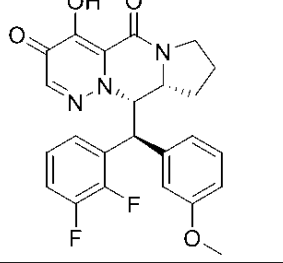
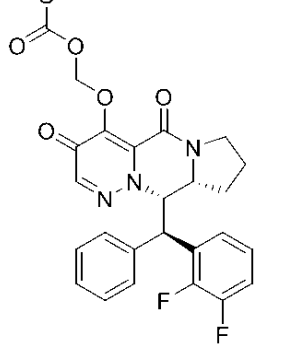
20

30

40

50

【化 1 1 0】

26		(9aR, 10S)－10－((S)－(4－フルオロフェニル)(4－メトキシフェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジーン－3, 5－ジオン
27		(9aR, 10S)－10－((S)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(3, 4－ジフルオロフェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジーン－3, 5－ジオン
28		(9aR, 10S)－10－((S)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(2－フルオロフェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジーン－3, 5－ジオン
29		(9aR, 10S)－10－((S)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(3－メトキシフェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジーン－3, 5－ジオン
30		((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジーン－4－イル)オキシ)メチルメチルカルボナート

10

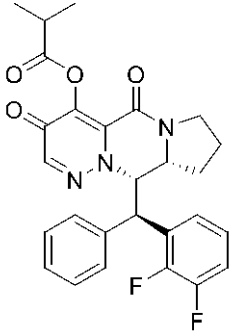
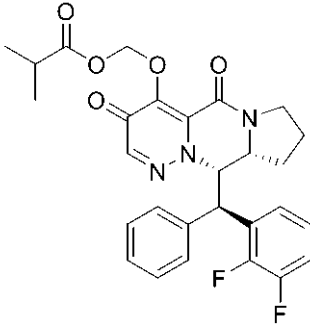
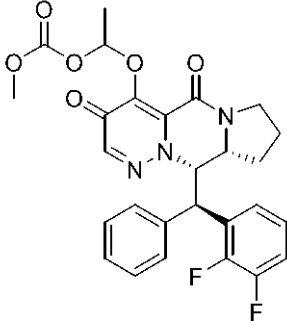
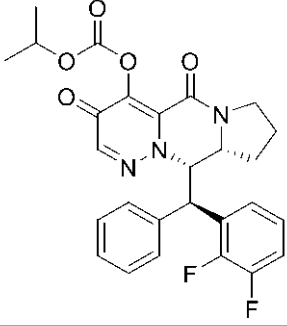
20

30

40

50

【化 1 1 1】

31		(9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジンを4－イルイソブチラート
32		(((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジンを4－イル) オキシ) メチルイソブチラート
33		1－(((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジンを4－イル) オキシ) エチルメチルカルボナート
34		(9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジンを4－イルイソプロピルカルボナート

10

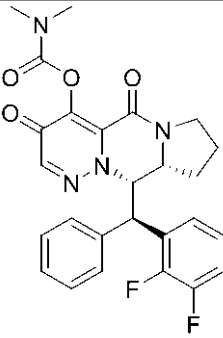
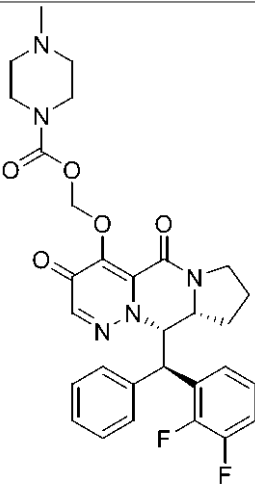
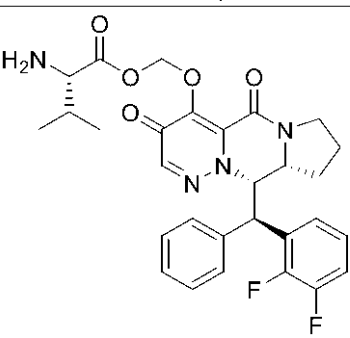
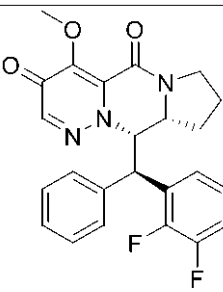
20

30

40

50

【化 1 1 2】

35		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルジメチルカルバマート
36		((9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチル4-メチルピペラジンを1-カルボキシレート
37		((9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルL-バリナート
38		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-メトキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを3,5-ジオン

10

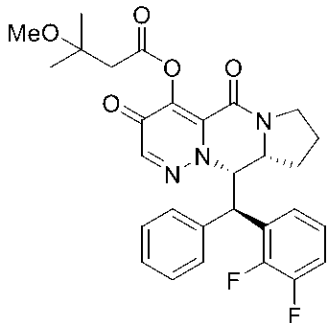
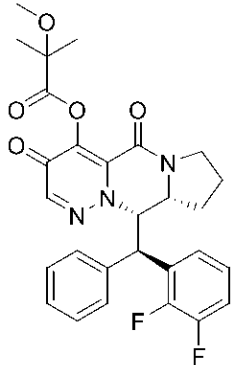
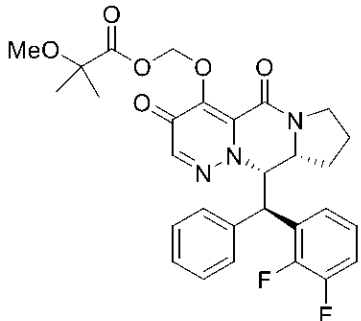
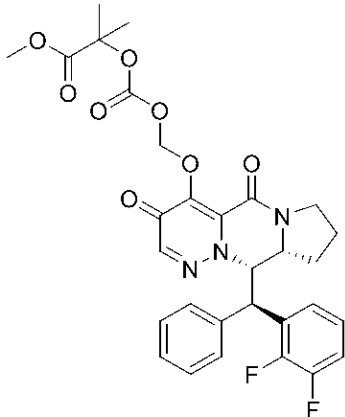
20

30

40

50

【化 1 1 3】

39		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル3-メトキシ-3-メチルブタノアート
40		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート
41		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート
42		メチル2-((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート

10

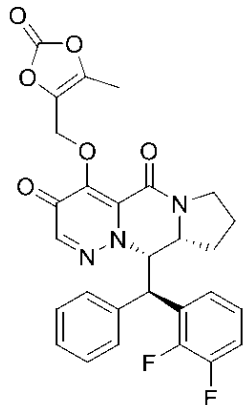
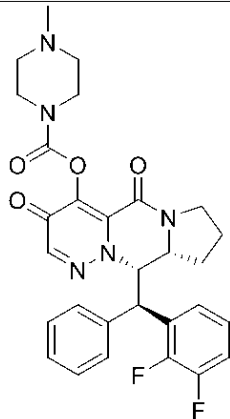
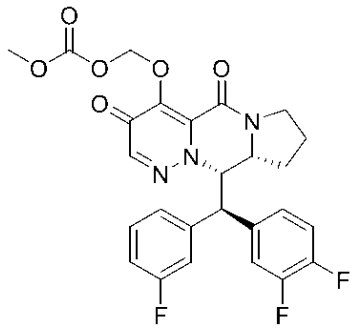
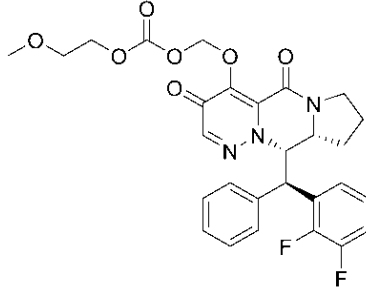
20

30

40

50

【化 1 1 4】

43		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
44		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル4-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート
45		((9aR, 10S)-10-((R)-(3,4-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート
46		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

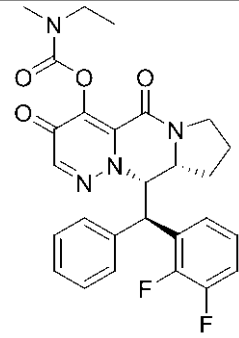
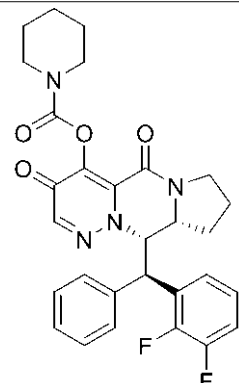
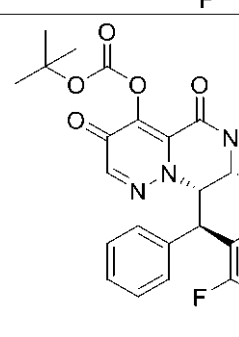
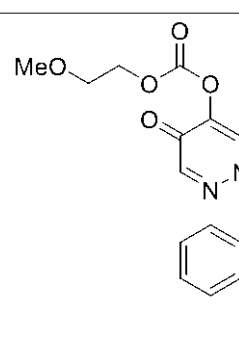
20

30

40

50

【化 1 1 5】

47		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルエチル(メチル)カルバマート
48		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルピペリジンを1-カルボキシラート
49		tert-ブチル((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)カルボナート
50		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

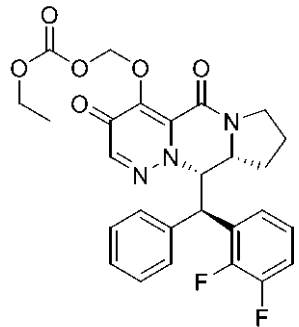
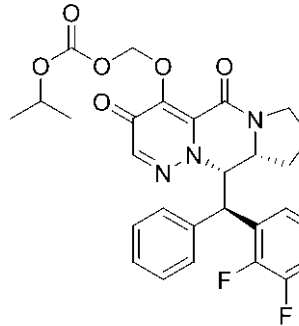
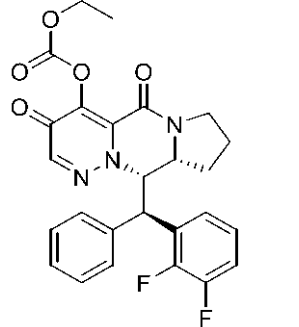
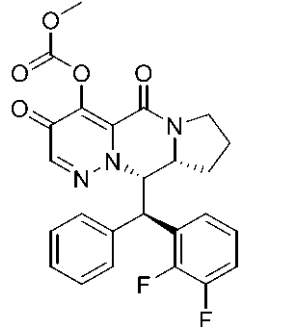
20

30

40

50

【化 1 1 6】

51		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルエチルカルボナート
52		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルイソプロピルカルボナート
53		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルエチルカルボナート
54		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルメチルカルボナート

10

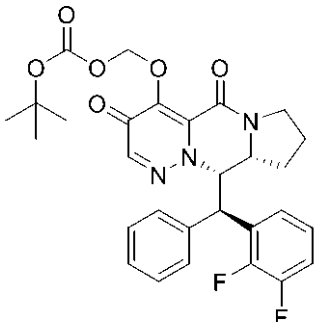
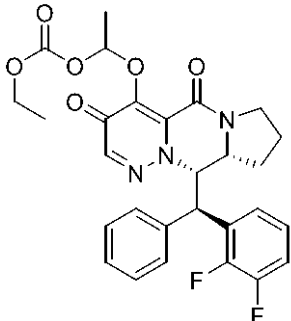
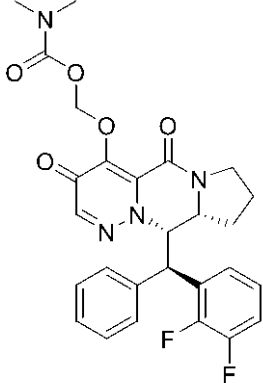
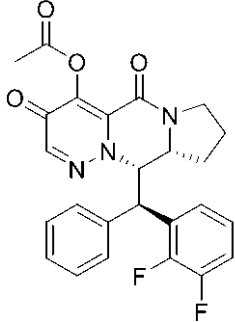
20

30

40

50

【化 1 1 7】

55		tert-ブチル(((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル)カルボナート
56		1-(((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)エチルエチルカルボナート
57		(((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルジメチルカルバマート
58		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イルアセタート

10

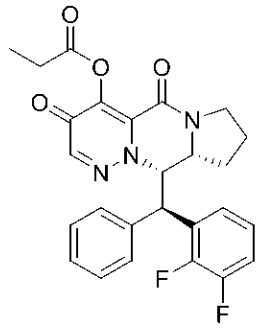
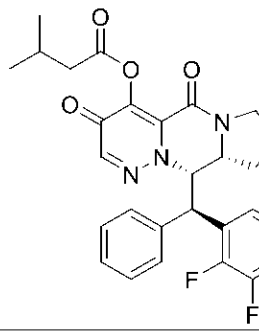
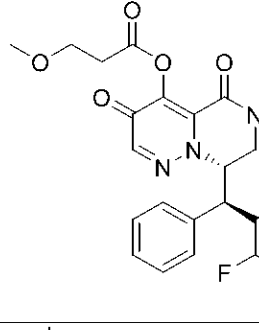
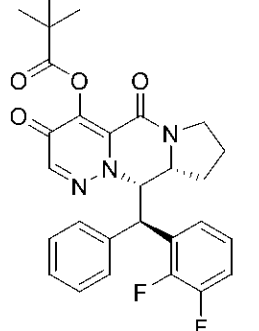
20

30

40

50

【化 1 1 8】

59		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリジン[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルプロピオナート
60		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリジン[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル3-メチルブタノアート
61		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリジン[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル3-メトキシプロパノアート
62		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリジン[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルピバレート

10

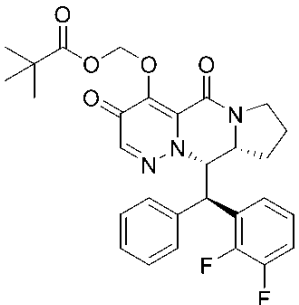
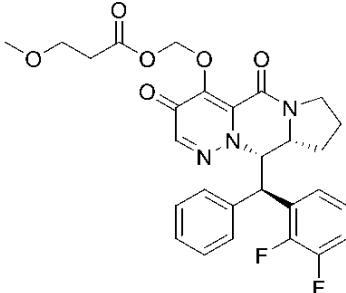
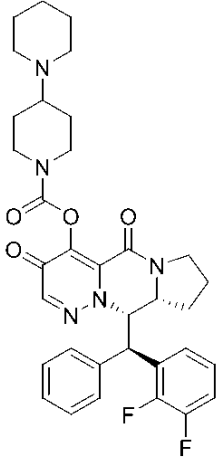
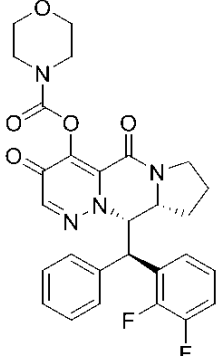
20

30

40

50

【化 1 1 9】

63		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチルピバレート
64		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル3-メトキシプロパノアート
65		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシレート
66		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イルモルホリン-4-カルボキシレート

10

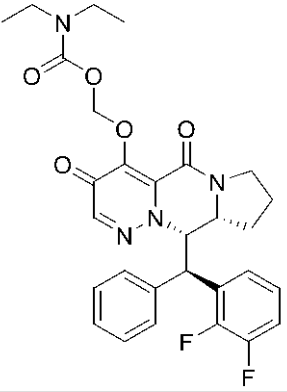
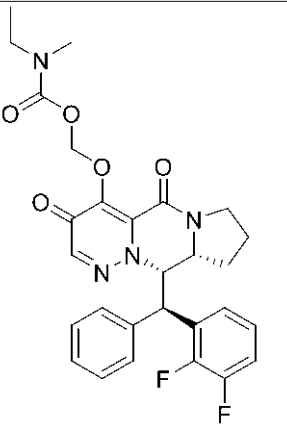
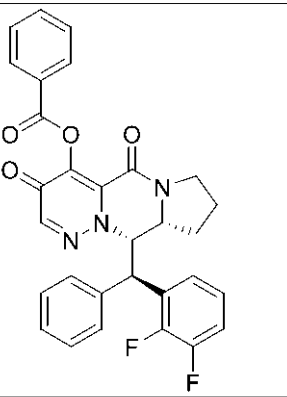
20

30

40

50

【化 1 2 0】

67		(((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルジエチルカルバマート
68		(((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルエチル(メチル)カルバマート
69		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルベンゾアート

10

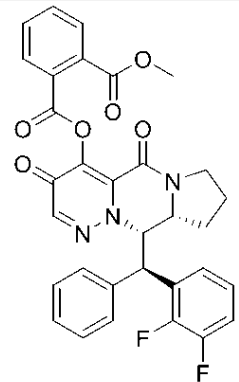
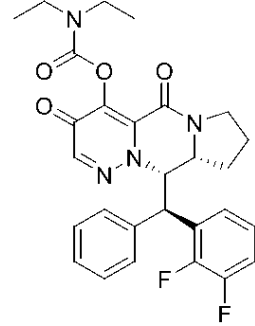
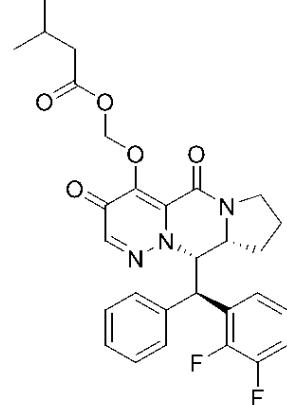
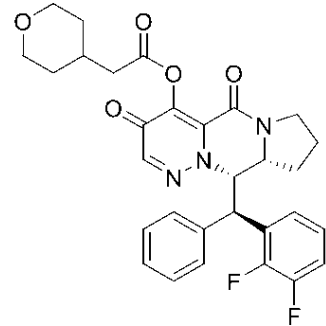
20

30

40

50

【化 1 2 1】

70		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1', 2':4, 5]ピリジン-4-イルメチルフタレート
71		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1', 2':4, 5]ピリジン-4-イルジエチルカルバマート
72		((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル3-メチルブタノアート
73		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

10

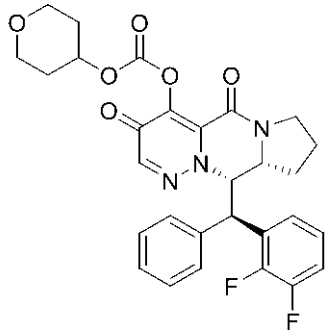
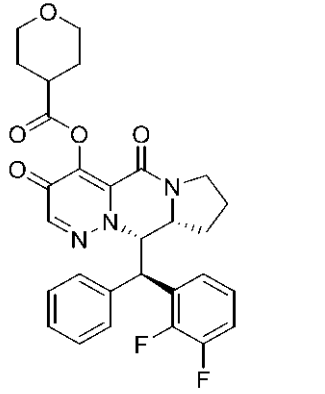
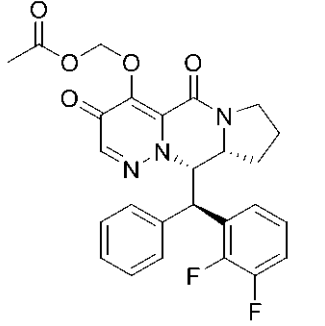
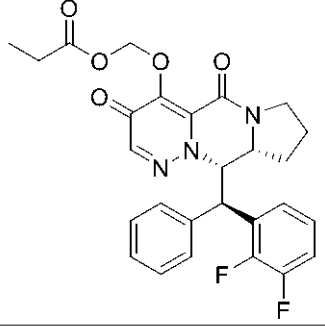
20

30

40

50

【化 1 2 2】

74		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジンを 4 - イル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) カルボナート
75		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジンを 4 - イル テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキシラート
76		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジンを 4 - イル) オキシ) メチル アセタート
77		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジンを 4 - イル) オキシ) メチル プロピオナート

10

20

30

40

50

【化 1 2 3】

78		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルモルホリン-4-カルボキシレート
79		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチル[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシレート
80		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを3,5-ジオン
81		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-メトキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを3,5-ジオン

10

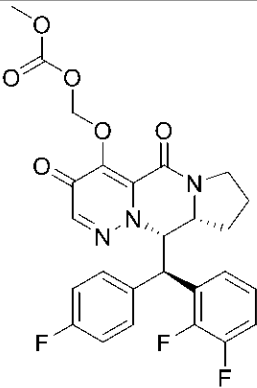
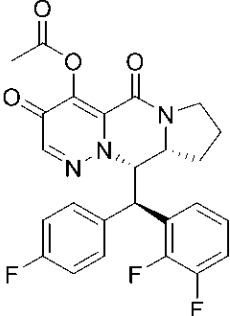
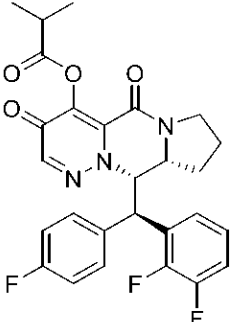
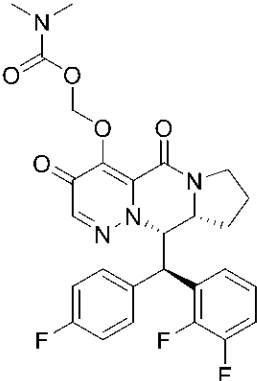
20

30

40

50

【化 1 2 4】

82		((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート
83		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)アセタート
84		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)イソブチラート
85		((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルジメチルカルバマート

10

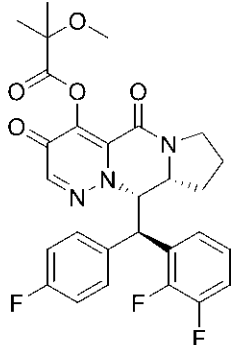
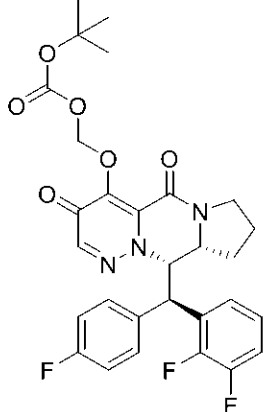
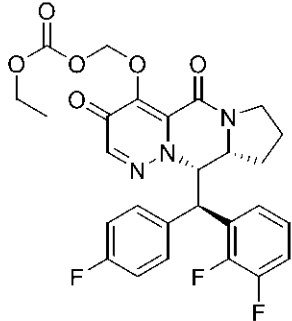
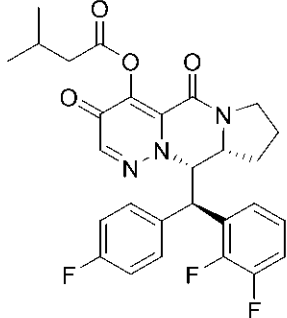
20

30

40

50

【化 1 2 6】

90		(9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(4－フルオロフェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－4－イル 2－メトキシ－2－メチルプロパノアート
91		tert－ブチル(((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(4－フルオロフェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－4－イル)オキシ)メチル)カルボナート
92		((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(4－フルオロフェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－4－イル)オキシ)メチルエチルカルボナート
93		(9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(4－フルオロフェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－4－イル 3－メチルブタノアート

10

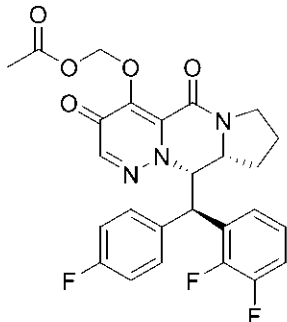
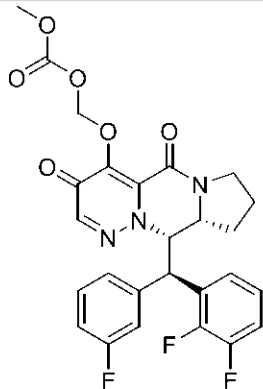
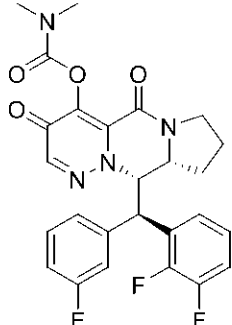
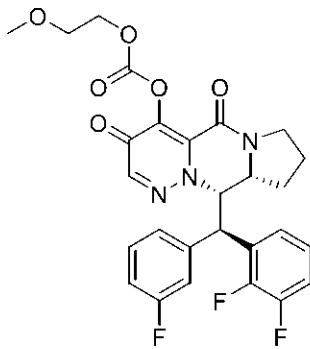
20

30

40

50

【化 1 2 7】

94		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルアセタート
95		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート
96		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルジメチルカルバマート
97		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

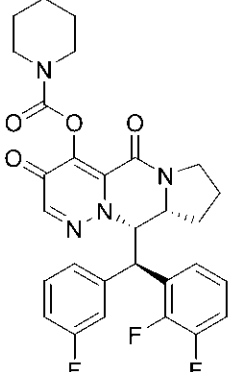
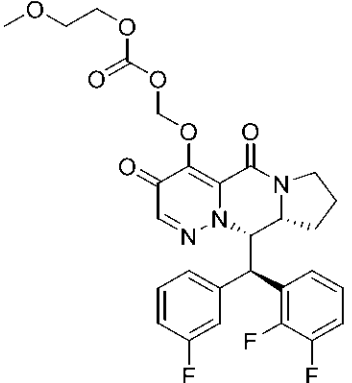
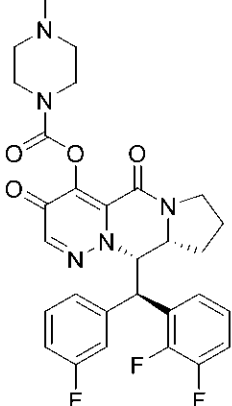
20

30

40

50

【化 1 2 8】

98		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジン - 4 - イル ピペリジン - 1 - カルボキシラート
99		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル (2 - メトキシエチル) カルボナート
100		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジン - 4 - イル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシラート

10

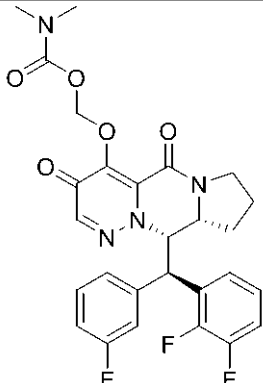
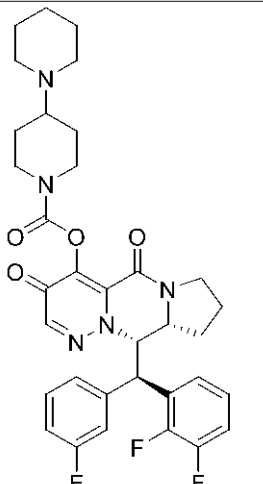
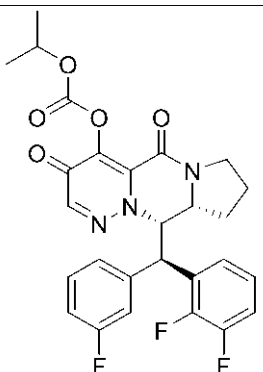
20

30

40

50

【化 1 2 9】

101		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルジメチルカルバマー ト
102		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシラート
103		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イルイソプロピルカルボナート

10

20

30

40

50

【化 1 3 0】

104		メチル2-((((((9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート
105		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イルアセタート
106		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イルプロピオナート
107		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イルイソブチラート

10

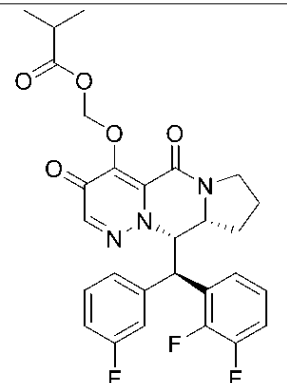
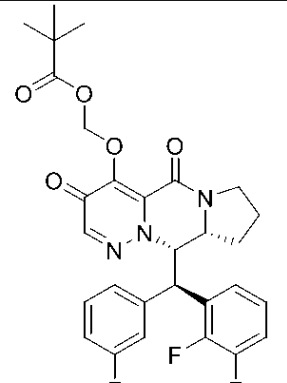
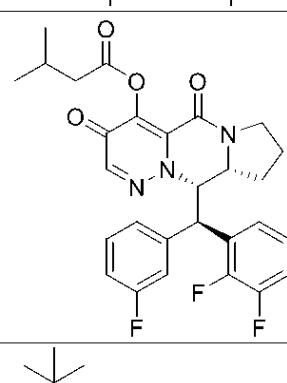
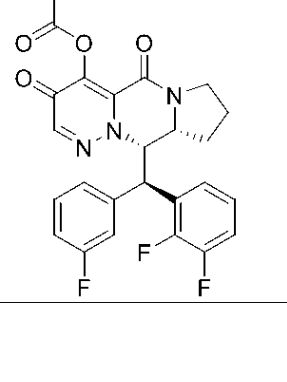
20

30

40

50

【化 1 3 1】

108		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルイソブチラート
109		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルピバレート
110		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル 3-メチルブタノアート
111		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル ピバレート

10

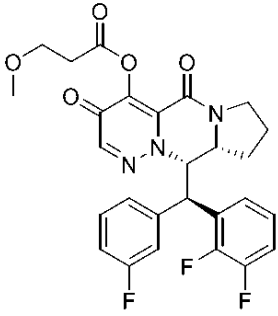
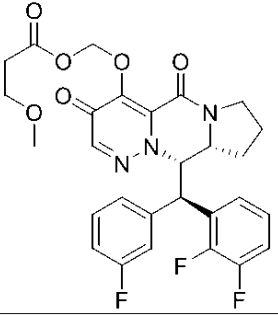
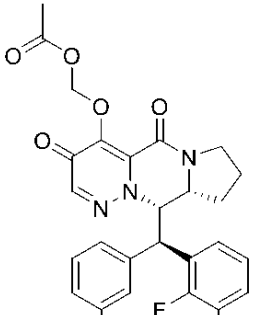
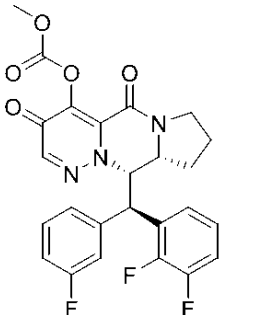
20

30

40

50

【化 1 3 2】

112		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル 3-メトキシプロパノアート
113		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル) オキシ) メチル 3-メトキシプロパノアート
114		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル) オキシ) メチル アセタート
115		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル メチルカルボナート

10

20

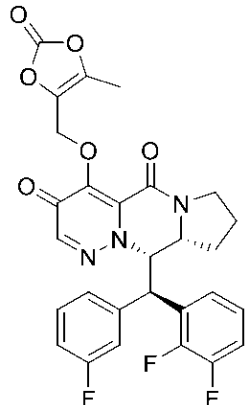
30

40

および

50

【化 1 3 3】

116		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを3,5-ジオン
-----	---	---

10

から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2 3】

請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および 1 またはそれを超える薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

治療有効量の請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および 1 またはそれを超える治療的に活性な助剤を含む組み合わせ物。

20

【請求項 2 5】

インフルエンザを処置するための組成物であって、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

【請求項 2 6】

医薬として使用するための組成物であって、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物。

【請求項 2 7】

インフルエンザ処置のための医薬の製造における請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年2月28日出願の米国特許仮出願番号62/636378号（その内容が本明細書中で参考として援用される）の優先権の利益を主張する。

発明の分野

本発明は、オルソミクソウイルス複製を阻害し、したがって、オルソミクソウイルスを原因とするウイルス感染の処置に有用である、化合物およびそのプロドラッグを提供する。本発明は、さらに、オルソミクソウイルスを原因とするウイルス感染を処置または予防するためのこれらの化合物を含む医薬組成物およびこれらの化合物を使用する方法を提供する。

40

【背景技術】

【0002】

背景

オルソミクソウイルスは、マイナス鎖の一本鎖RNAゲノムを有し、オルソミクソウイルス自体のmRNAを産生するためのキャップ構造を生成する機序を欠くために、感染細胞の核内で複製する。オルソミクソウイルス科のメンバーは、細胞mRNAのキャップ形成5'末端区分を切断するエンドヌクレアーゼ活性を有するRNA依存性RNAポリメラーゼを有し；次いで、RNAポリメラーゼは、ウイルスmRNA合成のプライマーとして切断

50

産物を使用する。このプロセスは、キャップスナッチングとして公知である。このエンドヌクレアーゼは、オルソミクソウイルスに有効な抗ウイルス剤の開発のための有望な標的と認識されている。ACS Med. Chem. Letters, 2014, vol. 5, 61-64。このエンドヌクレアーゼの阻害剤は、例えば、WO2015/038660号、米国特許第8,987,441号、WO2010/147068号、および米国特許出願第2012/022251号、同第2013/0197219号、同第2014/256937号、および同第2015/0072982号に開示されており、これらは、かかる阻害剤が哺乳動物におけるインフルエンザ感染を処置するのに有用であることを報告している。

オルソミクソウイルス科には、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、およびC型インフルエンザ（これらは全てヒトに感染することができる）、ならびに一般にヒトに感染しないいくつかの他のウイルス属が含まれる。A型インフルエンザは、これらの病原体のうちでヒトにおいて最も病原性が高く、典型的なインフルエンザの流行期のインフルエンザの重篤な症例の大部分を占めることが多い。インフルエンザの発生数を減少させるためにワクチンを広範に使用した場合でさえ、米国におけるインフルエンザの死者は年間40,000人にもものぼると推定されている；したがって、インフルエンザ、特にA型インフルエンザを処置するのに有効な抗ウイルス治療薬が大いに必要とされている。本発明は、オルソミクソウイルス（A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、およびC型インフルエンザが含まれる）の複製を阻害する化合物を提供する。理論に拘束されないが、これらの化合物はウイルスポリメラーゼのエンドヌクレアーゼ機能を阻害することによってその抗ウイルス効果を発揮すると考えられる。このエンドヌクレアーゼはA型インフルエンザウイルスで高度に保存されているので（同書）、本化合物は、A型インフルエンザの処置に特に有用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【文献】国際公開第2015/038660号

米国特許第8,987,441号明細書

国際公開第2010/147068号

【非特許文献】

【0004】

【文献】ACS Med. Chem. Letters, 2014, vol. 5, 61-64

【発明の概要】

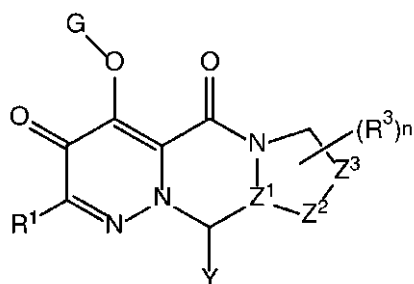
【課題を解決するための手段】

【0005】

発明の概要

1つの態様では、本発明は、本明細書中にさらに記載されるように、式（A）：

【化1】

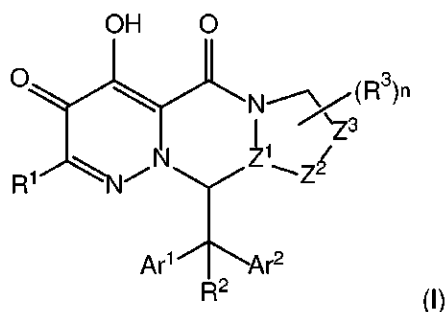


の化合物を提供する。

【0006】

別の態様では、本発明は、本明細書中にさらに記載されるように、式（I）：

【化 2】



の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、

R¹は、H、ハロ、CN、COOR^{*}、-CONR^{*}₂、または-OR^{*}および-NR^{*}₂から選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキル、C₁～C₄ハロアルキルであり；

R^{*}は、各存在で独立して、H、または-ORもしくは-NR₂で必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルであり；

Z¹はNであり、Z²はC(R)₂であるか；

あるいは、Z¹はCHであり、Z²はNR、O、S、またはCH₂であり；

Z³は、CH₂、Q、-CH₂-CH₂-、-Q-CH₂-、-CH₂-Q-、-CH₂-Q-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、またはCX₂であり、ここで、Xはハロであり；

Qは、-NR-、O、S、SO、およびSO₂から選択され；

R²は、H、ハロ、CN、ならびにハロ、CN、C₁～4アルキル、-OR、C₁～4ハロアルコキシ、-NR₂、およびC₁～4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁～4アルキルから選択され；

各R³は、Z²およびZ³を含む環の任意の炭素原子上に必要に応じて存在する置換基であり、-OR、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルコキシ、オキソ、CN、-NR₂、ならびにハロ、CN、C₁～4アルキル、-OR、C₁～4ハロアルコキシ、-NR₂、およびC₁～4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁～4アルキルから独立して選択され；

nは0～2であり；

Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、フェニル、または環員としてN、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員のヘテロアリール環を表し、ハロ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、C₂～4アルキン、およびCNから選択される3個までの基でそれぞれ独立して置換されており；

Ar¹およびAr²は、式-C(R^L)₂-L-の橋によって必要に応じて相互に連結して三環基を形成し、ここで、Ar¹およびAr²は、ハロ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、C₂～4アルキン、およびCNから独立して選択される3個までの基によりそれぞれ必要に応じて置換されており；

Rは、各存在で独立して、H、またはハロ、OH、オキソ、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、およびC₁～4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁～C₄アルキルであり；

Lは、S、S=O、SO₂、O、NR、C(R^L)₂、およびCF₂から選択され；

各R^Lは、独立して、HまたはC₁～2アルキルである、

化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0007】

本発明は、本明細書中にさらに記載されるように、これらの化合物、その薬学的に許容され得る塩、ならびにこれらの化合物（薬学的に許容され得る塩が含まれる）を含む組成物

および組み合わせ物、ならびにその使用方法を含む。

【0008】

式(A)の化合物は、本明細書中に提供したデータによって示されるようにインフルエンザウイルスのエンドヌクレアーゼ機能の阻害剤であり、インフルエンザウイルスの複製を阻害する。したがって、これらの化合物は、かかる感染に感受性を示す哺乳動物におけるオルソミクソウイルス感染を処置するか防止するのに有用であり、ヒトにおけるインフルエンザウイルス感染を処置するのに特に有用である。これらの化合物はまた、細胞内でのオルソミクソウイルス（インフルエンザウイルスが含まれる）の複製を阻害するのに有用である。

【0009】

別の態様では、本発明は、少なくとも1つの薬学的に許容され得る担体または賦形剤と混合され、必要に応じて、2つまたはそれを超える薬学的に許容され得る担体または賦形剤と混合された、式(A)の化合物を含む医薬組成物を提供する。前述の化合物を、薬学的に許容され得る塩として使用してもよい。

【0010】

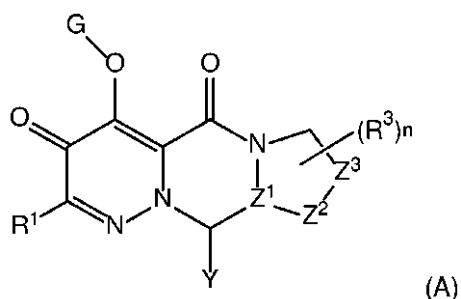
別の態様では、本発明は、A型、B型、またはC型インフルエンザに感染した被験体を処置する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式(A)の化合物または任意のその亜属もしくは種またはかかる化合物を含む医薬組成物を、かかる処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。被験体は、哺乳動物であり得、好ましくはヒトであるが、本発明の化合物および方法は、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザ、および他のオルソミクソウイルスに感染している他の種の処置にも適切である。本発明は、本明細書中に記載の式(A)の化合物および式(I)の亜属、ならびに特定の異性体を明確に記載している場合を除く全ての立体異性体（ジアステレオ異性体および鏡像異性体が含まれる）、ならびに互変異性体およびその同位体が豊富なバージョン（重水素置換体が含まれる）、ならびにこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩を含む。本発明の化合物はまた、式(A)（またはそのサブフォーミュラ）の化合物の多形およびその塩を含む。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

式(A)：

【化84】

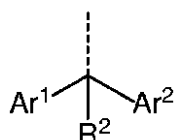


の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Yは、式

【化85】



の基であり、

ここで、破線は、この基を式 (A) に接続する結合を表し；

G は、 H 、または R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ 、 $-P(=O)(OR^0)_2$ 、 $-(CR^G)_2-O-P(=O)(OR^0)_2$ 、 $-C(O)-N(R^0)_2$ 、および $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ から選択される基であり、

ここで、各 R^0 は、独立して、 H 、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ピリジル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ならびに環員として N 、 O 、および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 3 ～ 6 員の複素環から選択される基であり； H ではない各 R^0 は、ハロ、 CN 、 $-OH$ 、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $COOR$ 、フェニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、ならびに環員として N 、 O 、および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 3 ～ 6 員の複素環から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており、前記 1 個または 2 個の基は、ハロ、 CN 、 $-OH$ 、オキソ、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、および $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシから選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；

各 R^G は、 H および $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；

R^1 は、 H 、ハロ、 CN 、 $COOR^*$ 、 $-CONR^*_2$ 、またはハロ、 $-OR^*$ 、および $-NR^*_2$ から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^* は、各存在で独立して、 H 、または $-OR$ もしくは $-NR_2$ で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Z^1 は N であり、 Z^2 は $C(R)_2$ であるか；

あるいは、 Z^1 は CH であり、 Z^2 は NR 、 O 、 S 、または CH_2 であり；

Z^3 は、 CH_2 、 Q 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-Q-$ 、 $-CH_2-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、または CX_2 であり、ここで、 X はハロであり；

Q は、 $-NR-$ 、 O 、 S 、 SO 、および SO_2 から選択され；

R^2 は、 H 、ハロ、 CN 、ならびにハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NR_2$ 、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

各 R^3 は、 Z^2 および Z^3 を含む環の任意の炭素原子上に必要に応じて存在する置換基であり、ハロ、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、オキソ、 CN 、 $-NR_2$ 、ならびにハロ、 CN 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NR_2$ 、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；

n は 0 ～ 2 であり；

Ar^1 および Ar^2 は、それぞれ独立して、フェニル、または環員として N 、 O 、および S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ～ 6 員のヘテロアリール環を表し、 Ar^1 および Ar^2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、および CN から選択される 3 個までの基でそれぞれ独立して置換されており；

Ar^1 および Ar^2 は、式 $-C(R^L)_2-L-$ の橋によって必要に応じて相互に連結して三環基を形成し、ここで、 Ar^1 および Ar^2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、および CN から独立して選択される 3 個までの基によりそれぞれ必要に応じて置換されており；

R は、各存在で独立して、 H 、またはハロ、 OH 、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される 3 個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

L は、 S 、 $S=O$ 、 SO_2 、 O 、 NR 、 $C(R^L)_2$ 、および CF_2 から選択され；

- 各 R^L は、独立して、H または C₁ ~ 2 アルキルであり；但し、前記化合物が、以下：
- 1 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-
ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオ
ン；
 - 2 12-（ビス（3-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 1
0-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4]
トリアジン-3, 5-ジオン；
 - 3 12-（ビス（4-クロロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10
-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] ト
リアジン-3, 5-ジオン；
 - 4 12-（ビス（3-クロロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10
-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] ト
リアジン-3, 5-ジオン；
 - 5 12-（ビス（4-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 1
0-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4]
トリアジン-3, 5-ジオン；
 - 6 13-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H
-, 13H-ピリダジノ [1', 6': 4, 5] [1, 2, 4] トリアジノ [1, 2-a] [1, 2] ジアゼピン-3, 5-ジオン；
 - 7 13-（ビス（3-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-8, 9, 10, 1
1-テトラヒドロ-7H-, 13H-ピリダジノ [1', 6': 4, 5] [1, 2, 4] ト
リアジノ [1, 2-a] [1, 2] ジアゼピン-3, 5-ジオン；
 - 8 (R)-12-（ビス（3-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8
-, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1,
2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン；
 - 9 (S)-12-（ビス（3-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8
-, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1,
2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン；
 - 10 (9aR, 10S)-10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 1
0-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジ
ン-3, 5-ジオン；
 - 11 (9aR, 10R)-10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 1
0-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジ
ン-3, 5-ジオン；
 - 12 (9aS, 10R)-10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 1
0-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジ
ン-3, 5-ジオン；
 - 13 (9aS, 10S)-10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 1
0-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジ
ン-3, 5-ジオン；
 - 14 (9aR, 10S)-10-（(R)-（3-フルオロフェニル）（フェニル）メ
チル）-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2'
: 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；
 - 15 (9aR, 10R)-10-（ビス（3-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒド
ロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジ
ノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；
 - 16 (9aR, 10S)-10-（ビス（3-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒド
ロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジ
ノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；
 - 17 (9aS, 10R)-10-（(S)-（3-クロロフェニル）（フェニル）メチ

10

20

30

40

50

- ル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 18 (10aS, 11R) - 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10a, 11-テトラヒドロ-10H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン;
- 19A 12-ベンズヒドリル-7-ヒドロキシ-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-2H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-6, 8-ジオン;
- 19B 12-ベンズヒドリル-7-ヒドロキシ-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-2H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-6, 8-ジオン;
- 20 11-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9-ジヒドロ-7H, 11H-ピラゾロ [1, 2-a] ピリダジノ [1, 6-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 21 12-(1, 1-ジフェニルエチル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 22 12-(ビス(2-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 23A 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-10-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 23B 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-10-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 24 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 25A 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 10-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 25B 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 10-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 26A 12-(6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピン-11-イル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 26B 12-(6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピン-11-イル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 27A 12-(6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 27B 12-(6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 28A 12-(7, 8-ジフルオロ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピン-11-イル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

10

20

30

40

50

- 28B 12- (7, 8-ジフルオロ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピン-11-イル) -4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 29 (S)-12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 30 (S)-12- (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 31 (R)-12- (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 32 (9aR, 10S)-10- ((R)- (2-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 33 (9aR, 10S)-10- ((R)- (3, 4-ジフルオロフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 34 (9aR, 10S)-10- ((S)- (3, 4-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 35 (9aR, 10S)-10- ((R)- (2-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 36 (9aR, 10S)-10- ((S)- (3, 5-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 37 (9aR, 10S)-10- ((S)- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 38 (9aR, 10S)-10- ((S)- (3, 4-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 39 (9aR, 10S)-10- ((R)- (2-フルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 40 (9aR, 10S)-10- ((R)- (3, 5-ジフルオロフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 41 (9aR, 10S)-10- ((R)- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 42 (9aR, 10S)-10- ((R)- (2-フルオロフェニル) (2-メトキシフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 43 (9aR, 10S)-10- ((R)- (2-フルオロフェニル) (o-トリル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

10

20

30

40

50

- 44 (9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (2-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 45 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 46 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 47 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 48 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 49 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 50 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 51 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (2-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 52 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 53 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 54 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 55 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (2-フルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 56 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 57 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (2-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 58 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 59 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

10

20

30

40

50

- 60 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 61 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 62 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 63 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 64 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 65 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 66 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (4-フルオロフェニル) (o-トリル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン ;
- 67 (9 a R, 10 R) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル) (o-トリル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 68 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (4-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 69 (9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 70 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 71 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 72 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (2, 4-ジフルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 73 (9 a R, 10 R) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 74 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 75 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7H-

10

20

30

40

50

- ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 76 (9aR, 10S) -10- ((S) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (3, 5-ジフルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 77 (9aR, 10S) -10- ((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 78 (9aR, 10S) -10- (ビス (3, 4-ジフルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 79 (9aR, 10S) -10- (ビス (2, 4-ジフルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 80 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 81 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 82 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (3, 4-ジフルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 83 (9aR, 10S) -10- ((S) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 84 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 85 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (3, 4-ジフルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 86 (9aR, 10S) -10- ((S) - (4-フルオロフェニル) (o-トリル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 87 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 88 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 89 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 90 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 91 (9aR, 10S) -10- ((S) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (4-フ

10

20

30

40

50

- ルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 92 (9aR, 10S) - 10-((R) - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 93 (9aR, 10S) - 10-((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 94 (9aR, 10S) - 10-((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-8, 9, 9a, 10-
 テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 95 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 96 (9aR, 10S) - 10-((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (3, 5-ジフルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 97 (9aR, 10S) - 10-((R) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 98 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (フェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5]
 ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 99 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 100 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (3, 4-ジフルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 101 (9aR, 10S) - 10-((R) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (フェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5]
 ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 102 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 103 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (フェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5]
 ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 104 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 105 (9aR, 10S) - 10-((S) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (3, 4-ジフルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン;
 106 10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a

10

20

30

40

50

、10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

107 4-(R)-(3-フルオロフェニル)(9aR, 10S)-4-ヒドロキシ-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-10-イル)メチル)ベンゾニトリル；

108 (9aR, 10S)-10-(S)-(4-クロロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

109 (9aR, 10S)-10-(R)-(3-クロロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

110 (9aR, 10S)-10-(S)-(2-ブロモフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

111 (9aR, 10S)-10-(R)-(2-ブロモフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

112 (9aR, 10S)-10-(S)-(3-フルオロフェニル)(o-トリル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

113 (9aR, 10S)-10-(S)-(3-クロロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

114 (9aR, 10S)-10-(R)-(3-クロロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

115 (9aR, 10S)-10-(R)-(3-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7, 7-ジメチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

116 (9aR, 10R)-10-(S)-(3-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7, 7-ジメチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

117 (7S, 9aR, 10S)-10-(R)-(3-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

118 (7S, 9aR, 10R)-10-(S)-(3-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

119 (7R, 9aR, 10S)-10-(R)-(3-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン；

120 (7R, 9aR, 10R)-10-(S)-(3-フルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-

10

20

30

40

50

ージオン；

121 (8 S, 9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8-メトキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

122 (8 R, 9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8-メトキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

123 (10 a R, 11 S) - 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10 a, 11-テトラヒドロ-10 H-ピリダジノ [1', 6': 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン；

124A 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10 a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

124B 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10 a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

125A 11- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10 a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

125B 11- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10 a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

126 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10 a, 11-テトラヒドロ-10 H-ピリダジノ [1', 6': 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン；

127 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7-メチル-7, 8, 9, 10, 10 a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン；

128 (9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル3-メチルブタノアート；

129 (9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル3-メチルブタノアート；

130 (9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルアセタート；

131 (9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルイソブチラート；

132 (9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルイソプロピルカルボナート；

133 1- (((9 a R, 10 S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9 a, 10-ヘキサヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) エチルエチルカルボナート；

134 (S) - ((12- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12 H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) オキシ) メチルエチルカルボナート；

10

20

30

40

50

135 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル (2 - メトキシエチル) カルボナート ;

136 1 - (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) エチルエチルカルボナート ;

137 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルメチルカルボナート ;

138 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルエチルカルボナート ;

139 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルメチルカルボナート ;

140 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルエチルカルボナート ;

141 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルイソプロピルカルボナート ;

142 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルメチルカルボナート ;

143 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルピバレート ;

144 (S) - ((1 2 - (ビス (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 1 2 H - ジピリダジノ [1 , 2 - a : 1 ' , 6 ' - d] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル) オキシ) メチルメチルカルボナート ;

145 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル L - バリナート ;

146 (9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イルジメチルカルバマート ;

147 (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルエチル (メチル) カルバマート ;

148 メチル 2 - ((((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロ

10

20

30

40

50

口 [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) (エトキシ) ホスホリル) オキシ) アセタート ;

および

149 メチル 2-(((((9aR, 10S)-10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート ;

から選択される化合物およびこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩ではない、化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2)

G は、H である、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 3)

G は、 R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ 、 $-C(O)-N(R^0)_2$ 、および $-C(R^G)_2-O-C(O)N(R^0)_2$ から選択され、ここで、各 R^0 は、独立して、H、またはハロ、CN、 $-OH$ 、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、ならびに環員として N、O、および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 3～6 員の複素環から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 4)

G は、 R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、および $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ から選択され、ここで、各 R^0 は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される基であり、各 R^G は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルである、項目 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

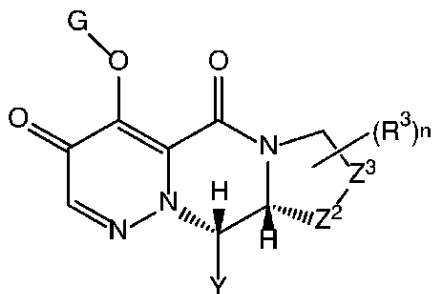
(項目 5)

G は、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-CH_2-O-C(O)R^0$ 、および $-CH_2-O-C(O)-OR^0$ から選択され、ここで、各 R^0 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである、項目 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 6)

式：

【化 86】



の化合物である、項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 7)

Z^2 は CH_2 であり、 Z^3 は CH_2 または CX_2 であり、ここで、X はハロであり、n は、0、1、または 2 であり、各 R^3 は Me である、項目 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 8)

式 (I)：

10

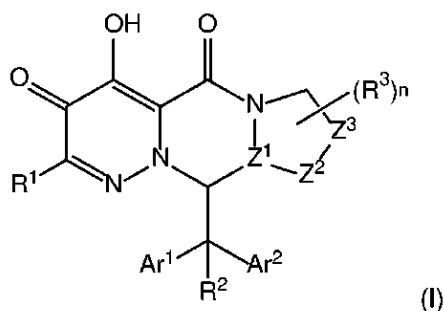
20

30

40

50

【化 8 7】



10

の化合物であり、

式中、

R_1 は、H、ハロ、CN、 $COOR^*$ 、 $-CONR^*_2$ 、または $-OR^*$ および $-NR^*_2$ から選択される1個もしくは2個の基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

R^* は、各存在で独立して、H、または $-OR$ もしくは $-NR_2$ で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Z_1 はNであり、 Z_2 は $C(R)_2$ であるか；

あるいは、 Z_1 はCHであり、 Z_2 はNR、O、S、または CH_2 であり；

Z_3 は、 CH_2 、Q、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-Q-$ 、 $-CH_2-Q-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、または CX_2 であり、ここで、Xはハロであり；

Qは、 $-NR-$ 、O、S、SO、および SO_2 から選択され；

R_2 は、H、ハロ、CN、ならびにハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NR_2$ 、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

各 R_3 は、 Z_2 および Z_3 を含む環の任意の炭素原子上に必要に応じて存在する置換基であり、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、オキソ、CN、 $-NR_2$ 、ならびにハロ、CN、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OR$ 、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $-NR_2$ 、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから独立して選択され；

nは0～2であり；

Ar_1 および Ar_2 は、それぞれ独立して、フェニル、または環員としてN、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員のヘテロアリール環を表し、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、およびCNから選択される3個までの基でそれぞれ独立して置換されており；

Ar_1 および Ar_2 は、式 $-C(R_L)_2-L-$ の橋によって必要に応じて相互に連結して三環基を形成し、ここで、 Ar_1 および Ar_2 は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、およびCNから独立して選択される3個までの基によりそれぞれ必要に応じて置換されており；

Rは、各存在で独立して、H、またはハロ、OH、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、および $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

Lは、S、 $S=O$ 、 SO_2 、O、NR、 $C(R_L)_2$ 、および CF_2 から選択され；

各 R_L は、独立して、Hまたは $C_1 \sim 2$ アルキルである、項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目9)

50

Z₁はCHである、項目1～8のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目10)

Z₁はNである、項目1または項目8に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目11)

Z₂はCH₂である、項目1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目12)

Z₃は、CH₂、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、O、またはCX₂であり、ここで、Xはハロである、項目1～6または8～11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目13)

Z₃はCH₂またはCX₂であり、ここで、Xはハロである、項目12に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目14)

R₁はHである、項目1～5または8～13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目15)

R₂はHである、前記項目のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

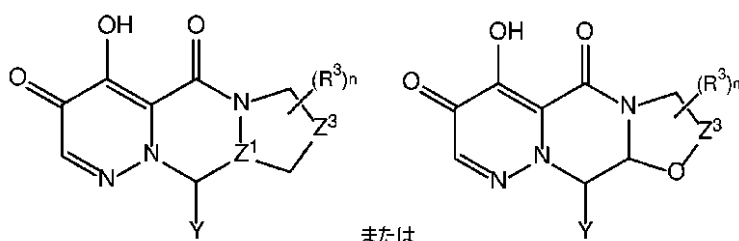
(項目16)

Ar₁およびAr₂の両方がフェニルであり、ハロ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、C₂～4アルキン、およびCNから選択される3個までの基でそれぞれ独立して置換されている、前記項目のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目17)

式：

【化88】



の化合物であり、

式中、

Yは、

10

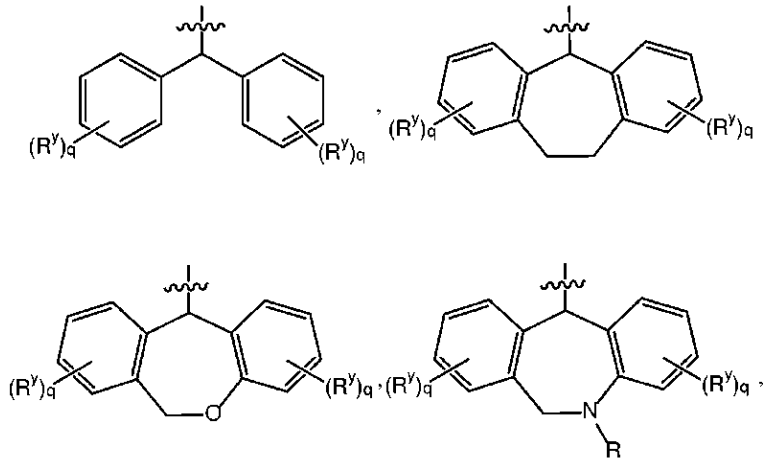
20

30

40

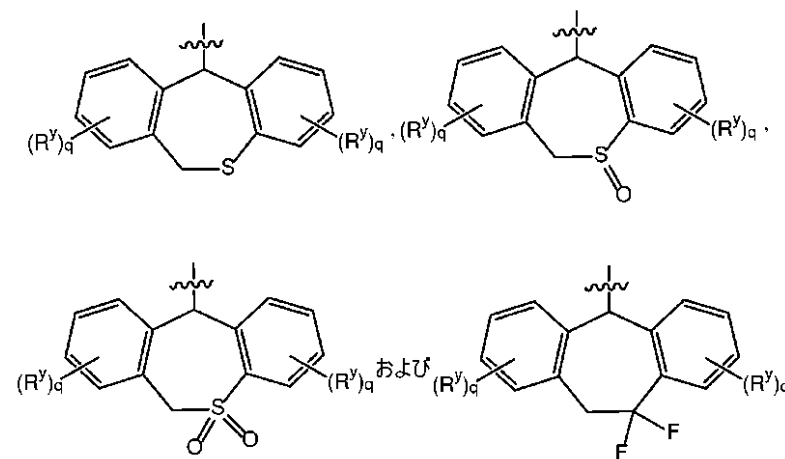
50

【化 8 9】



10

【化 9 0】



20

から選択される基を表し、

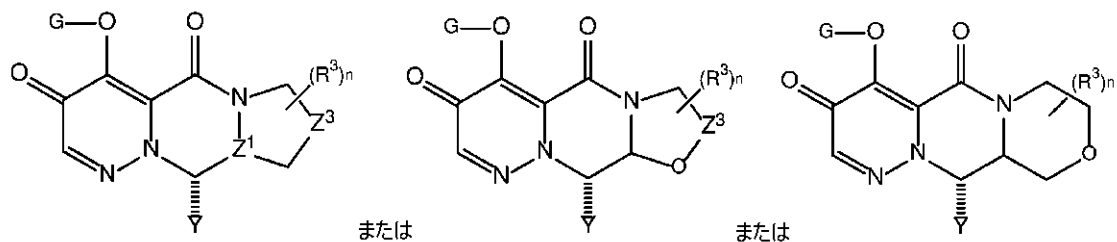
30

ここで、各 R^y は、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、および CN から独立して選択され；各 q は、独立して、0、1、2、または3である、項目1～15のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目18)

式

【化 9 1】



40

の化合物であり、

式中、

Z_1 は N または CH であり；

Z_3 は、 CH_2 または $-CH_2-CH_2-$ または CX_2 であり、ここで、 X はハロである、項目17に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

50

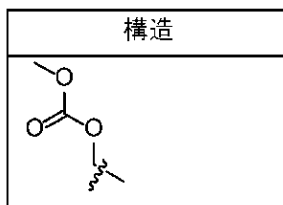
(項目 19)

A r 1 および A r 2 の両方がフェニルであり、A r 1 および A r 2 は、F、Cl、および C 1 ～ C 4 アルキルから独立して選択される 1 個または 3 個の基で独立して必要に応じて置換されている、前記項目のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 20)

G は、

【化 9 2】



10

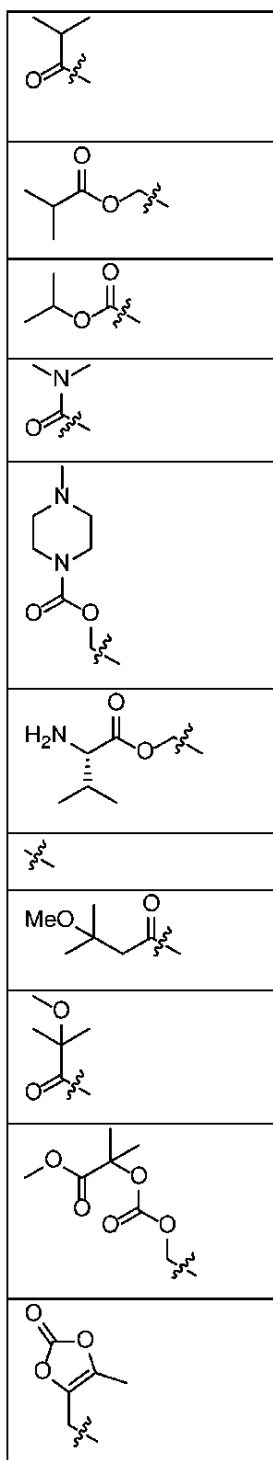
20

30

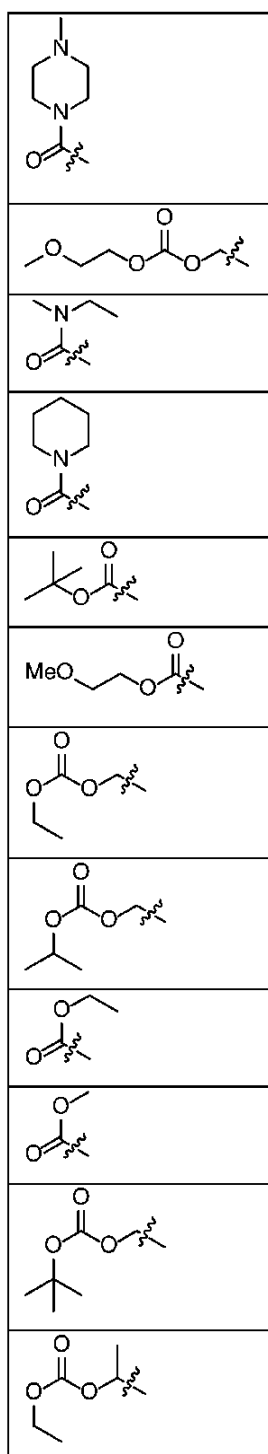
40

50

【化 9 3】



【化 9 4】



10

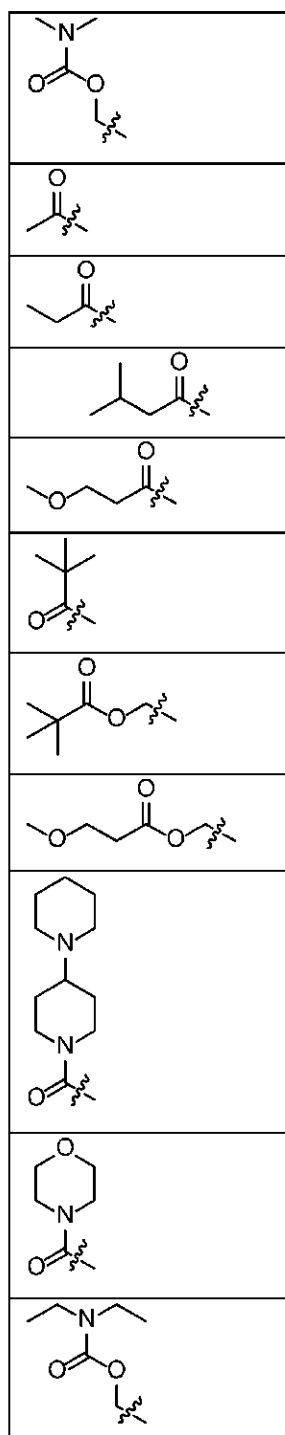
20

30

40

50

【化 9 5】



10

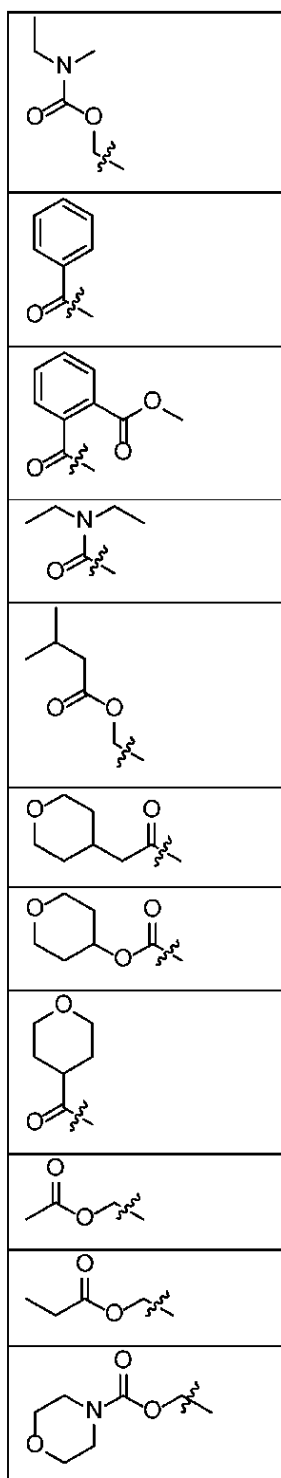
20

30

40

50

【化 9 6】



10

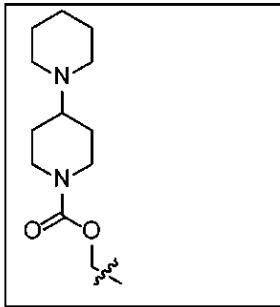
20

30

40

50

【化 9 7】



10

から選択される、前記項目のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 1)

前記化合物は、以下：

【化 9 8】

構造

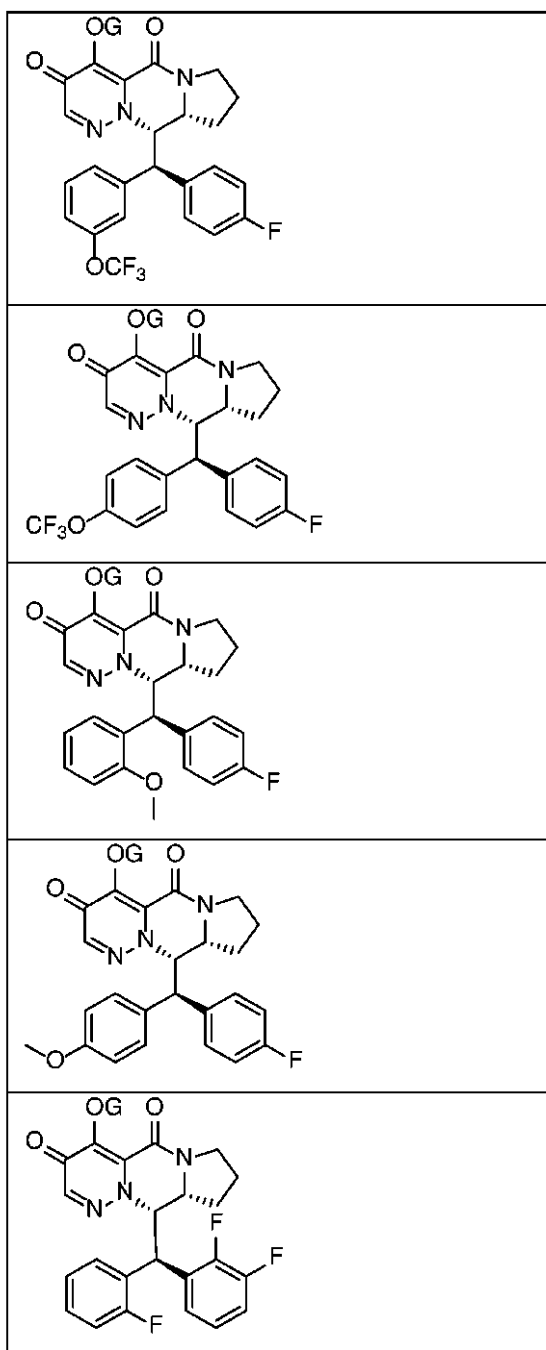
20

30

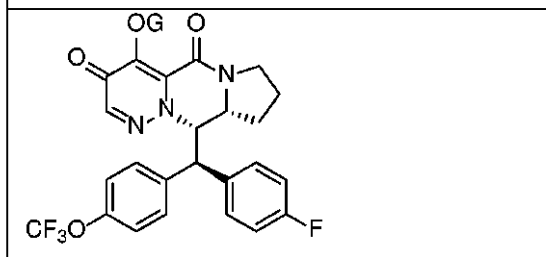
40

50

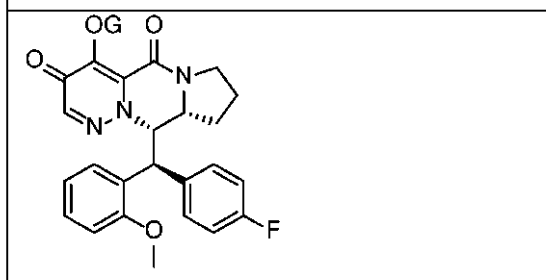
【化 9 9】



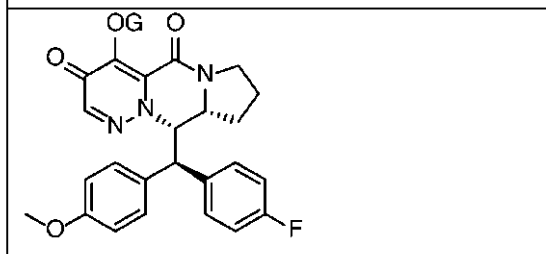
10



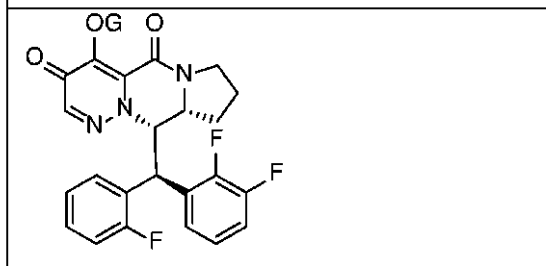
20



30

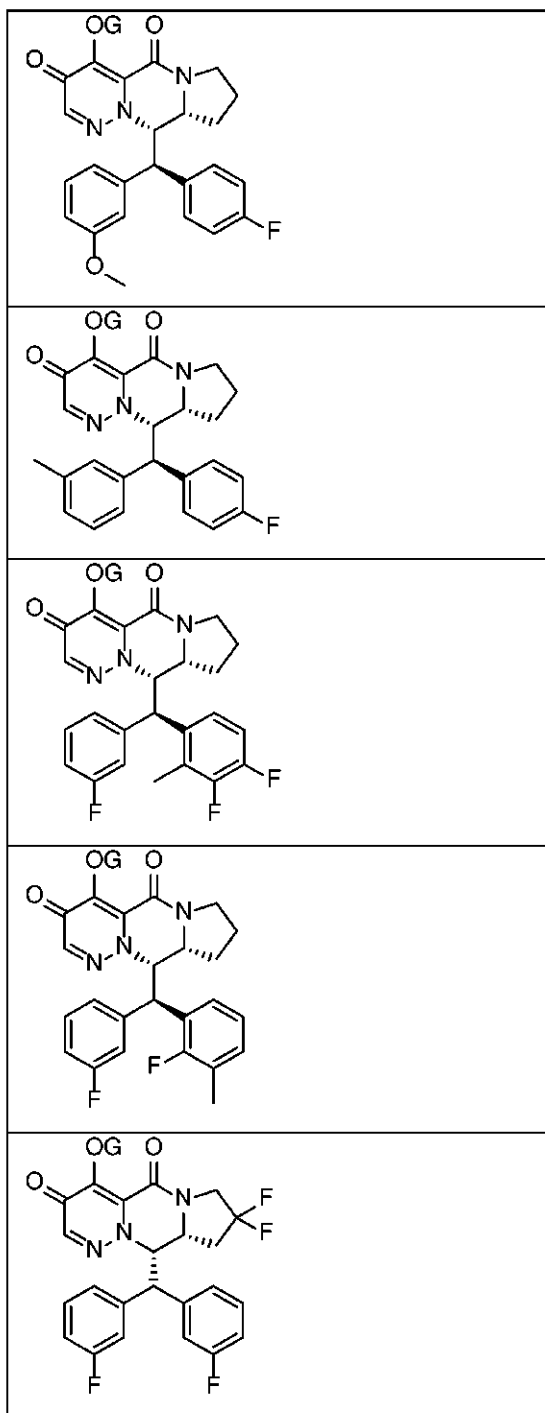


40

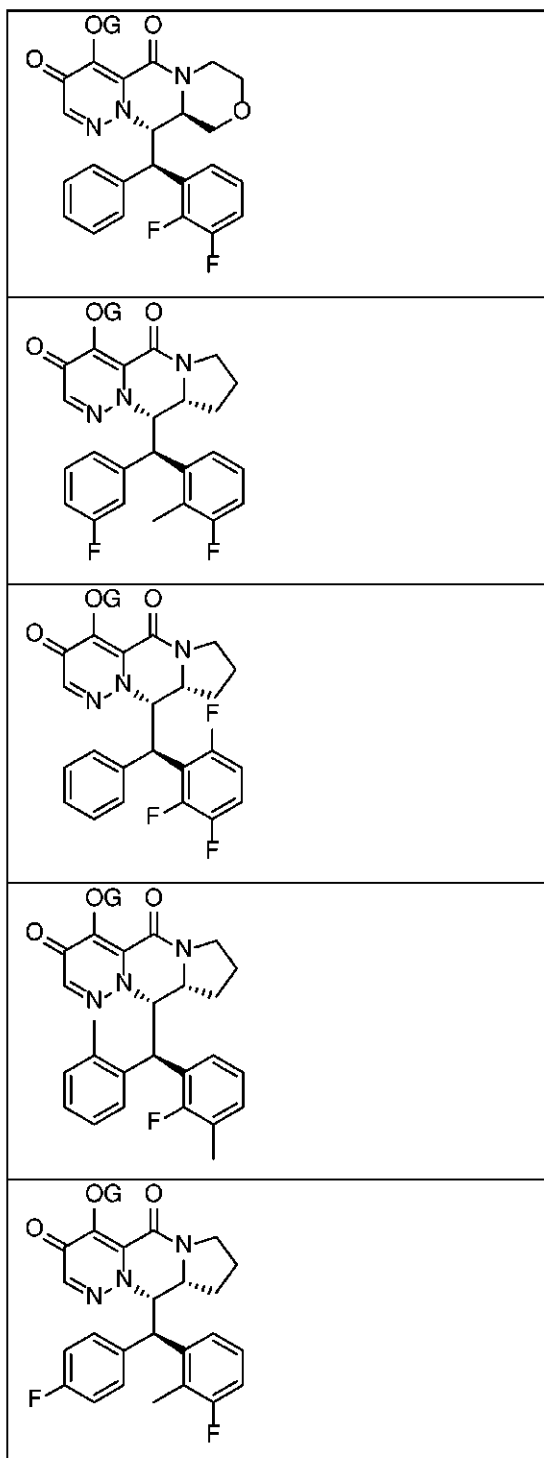


50

【化 1 0 0】



【化 1 0 1】



10

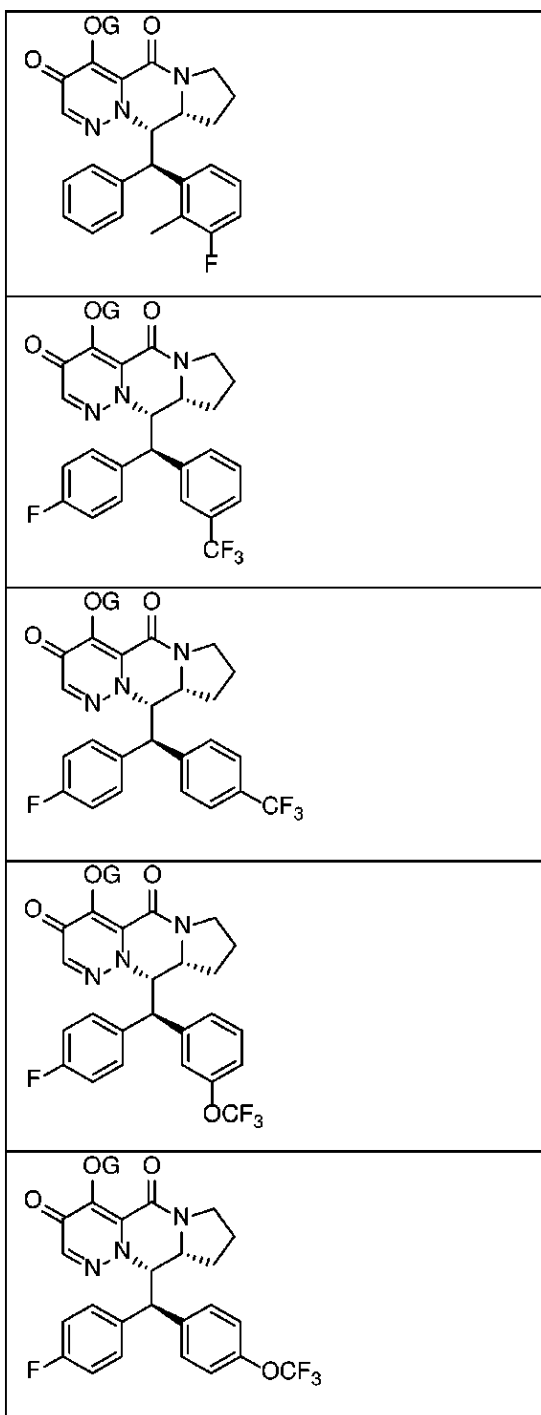
20

30

40

50

【化 1 0 2】



10

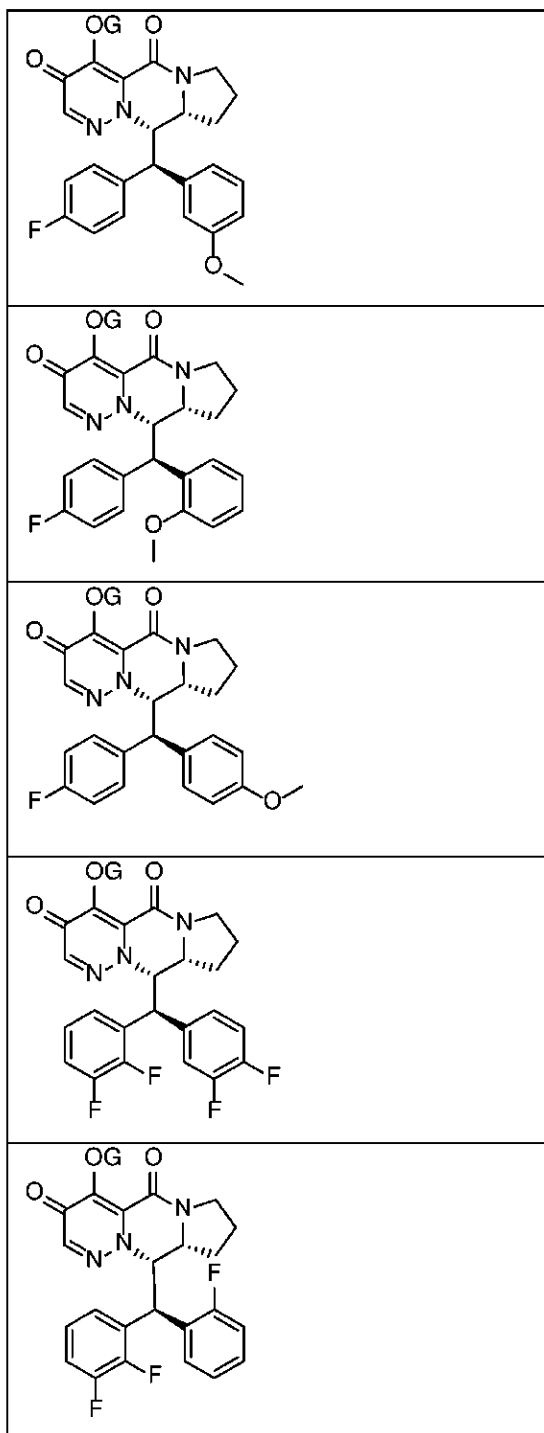
20

30

40

50

【化 1 0 3】



10

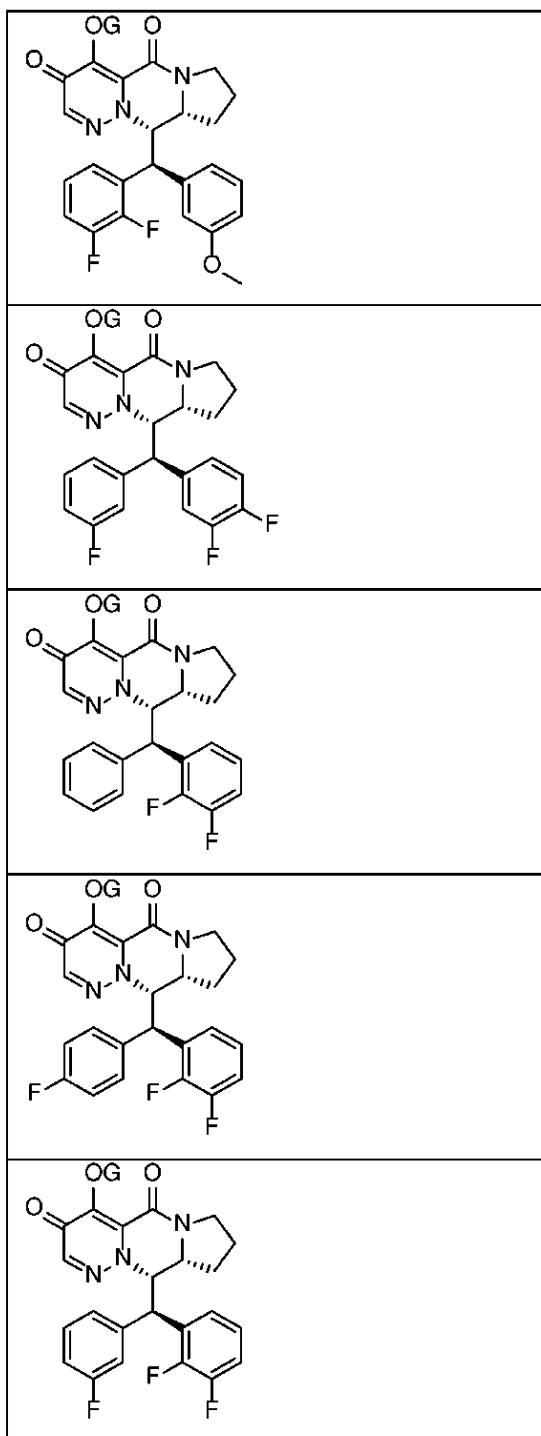
20

30

40

50

【化 1 0 4】

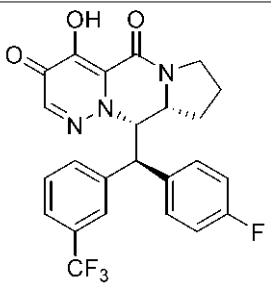
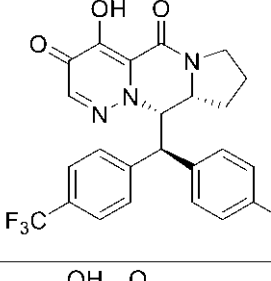
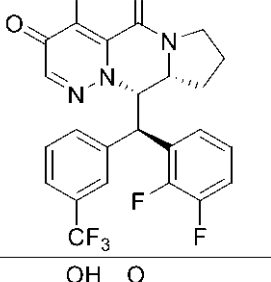
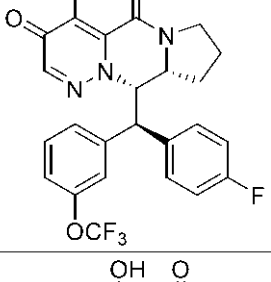
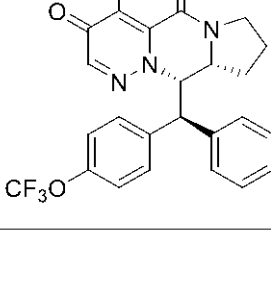


およびこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩から選択される、前記項目のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 2)

化合物：

【化 105】

実施例 番号	構造	名称
1		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
2		(9aR, 10S)-10-((R)-(4-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
3		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
4		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
5		(9aR, 10S)-10-((R)-(4-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン

10

20

30

40

50

【化 106】

6		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(2-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
7		(9aR, 10S)-10-((R)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
8		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(2-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
9		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
10		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(m-トリル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン

10

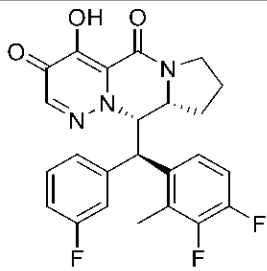
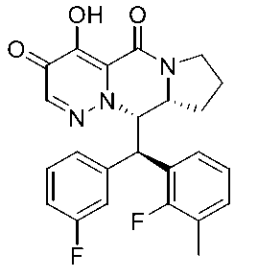
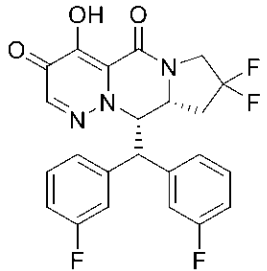
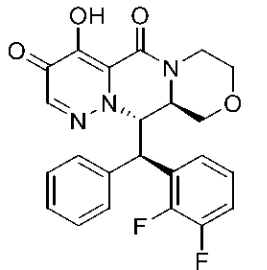
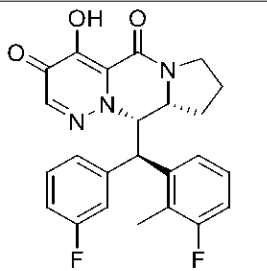
20

30

40

50

【化 107】

11		(9aR, 10S)-10-((R)-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
12		(9aR, 10S)-10-((R)-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
13		(9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
14		(10aR, 11S)-11-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7,8,10a,11-テトラヒドロ-10H-ピリダジノ[1',6':4,5]ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジーン-3,5-ジオン
15		(9aR, 10S)-10-((R)-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン

10

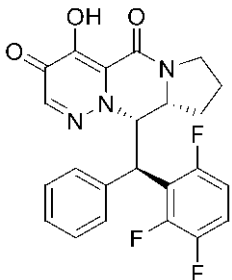
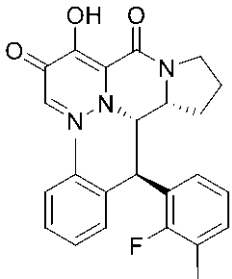
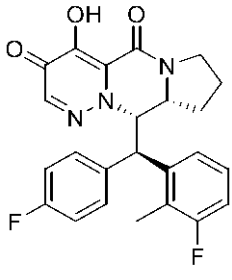
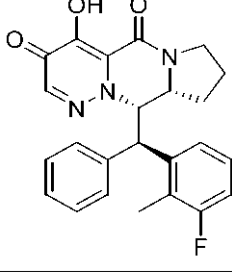
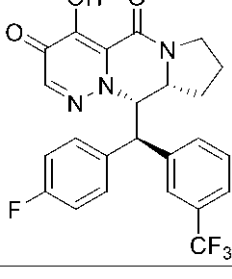
20

30

40

50

【化 108】

16		(9aR, 10S)－4－ヒドロキシ－10－((R)－フェニル(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル)－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン
17		(9aR, 10S)－10－((R)－(2-フルオロ-3-メチルフェニル)(o-トリル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン
18		(9aR, 10S)－10－((R)－(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン
19		(9aR, 10S)－10－((R)－(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(フェニル)メチル)－4－(11-オキシダニル)－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン
20		(9aR, 10S)－10－((R)－(4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－3, 5－ジオン

10

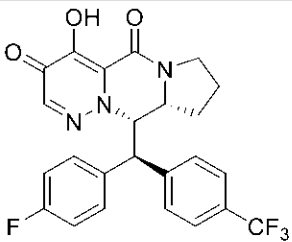
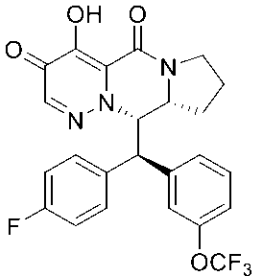
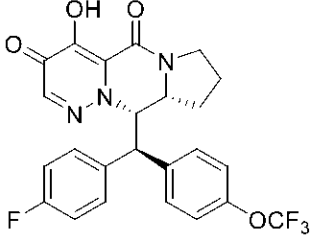
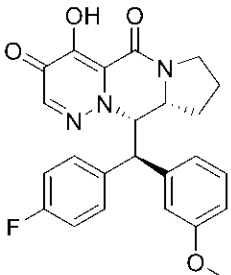
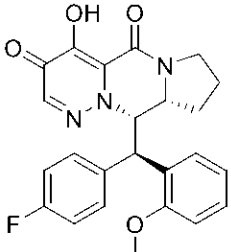
20

30

40

50

【化 1 0 9】

21		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4 - フルオロフェニル) (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
22		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
23		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4 - フルオロフェニル) (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
24		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (3 - メトキシフェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
25		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (2 - メトキシフェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン

10

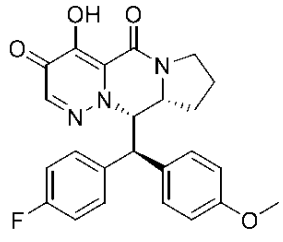
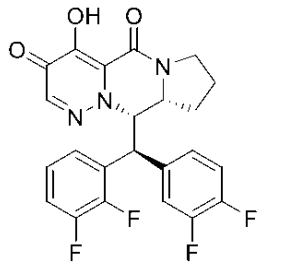
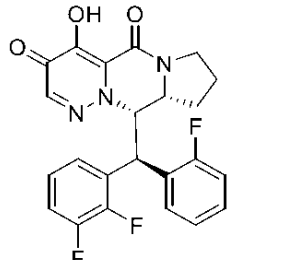
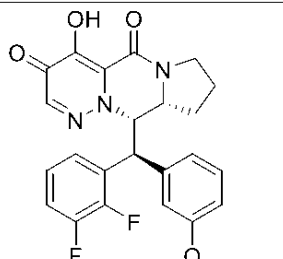
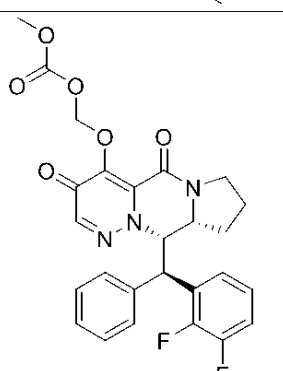
20

30

40

50

【化 1 1 0】

26		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを3,5-ジオン
27		(9aR, 10S)-10-((S)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3,4-ジフルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを3,5-ジオン
28		(9aR, 10S)-10-((S)-(2,3-ジフルオロフェニル)(2-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを3,5-ジオン
29		(9aR, 10S)-10-((S)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを3,5-ジオン
30		((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(2,3-ジフルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート

10

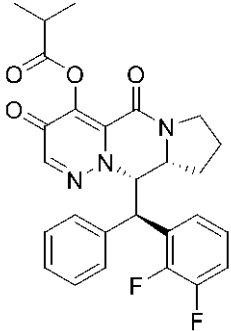
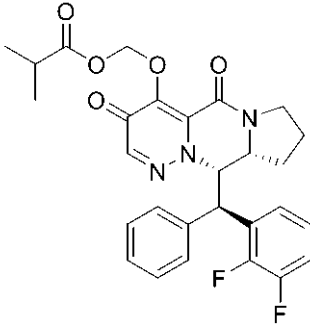
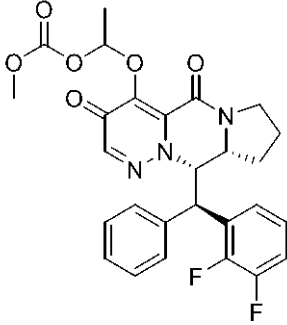
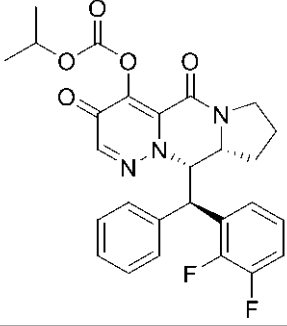
20

30

40

50

【化 1 1 1】

31		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルイソブチラート
32		((9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルイソブチラート
33		1-(((9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)エチルメチルカルボナート
34		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルイソプロピルカルボナート

10

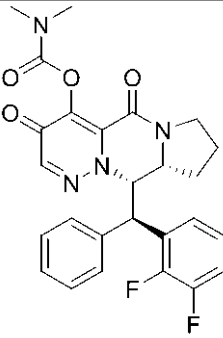
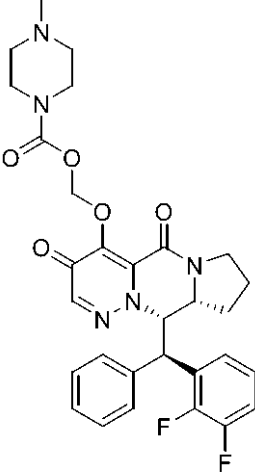
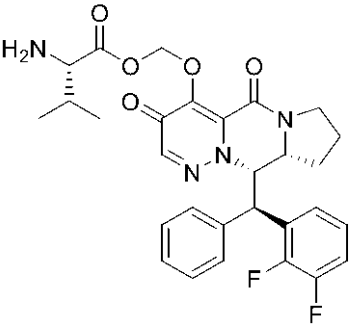
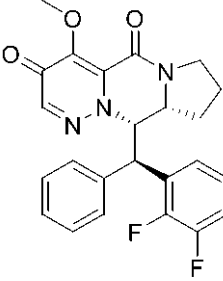
20

30

40

50

【化 1 1 2】

35		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イルジメチルカルバマート
36		((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル4-メチルピペラジーン-1-カルボキシレート
37		((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルL-バリナート
38		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-メトキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン

10

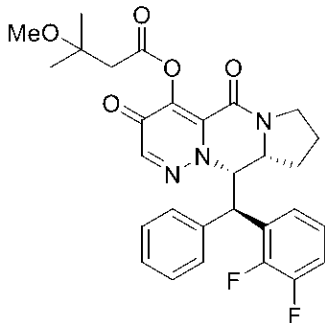
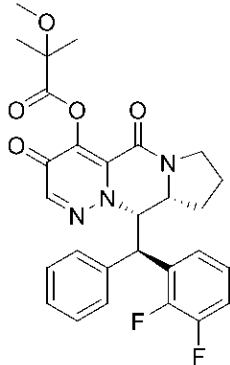
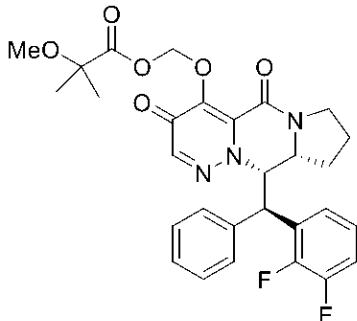
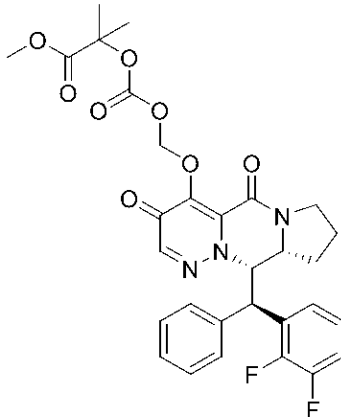
20

30

40

50

【化 1 1 3】

39		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル3-メトキシ-3-メチルブタノアート
40		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート
41		((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート
42		メチル2-((((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート

10

20

30

40

50

【化 1 1 4】

43		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メトキシ)-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
44		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル4-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート
45		((9aR, 10S)-10-((R)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート
46		((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

20

30

40

50

【化 1 1 5】

47		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルエチル(メチル)カルバマート
48		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルピペリジン-1-カルボキシラート
49		tert-ブチル((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル)カルボナート
50		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

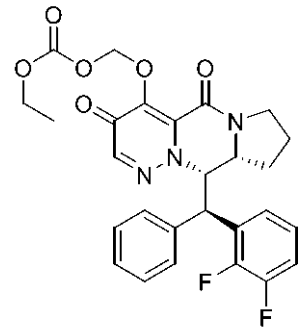
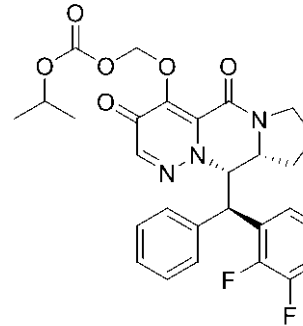
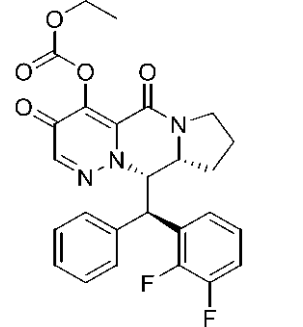
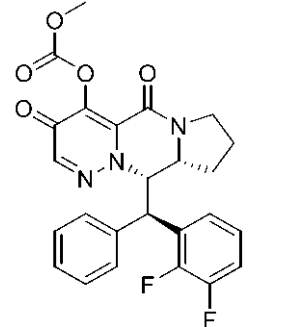
20

30

40

50

【化 1 1 6】

51		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルエチルカルボナート
52		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルイソプロピルカルボナート
53		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルエチルカルボナート
54		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルメチルカルボナート

10

20

30

40

50

【化 1 1 7】

55		tert-ブチル(((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル)カルボナート
56		1-(((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)エチルエチルカルボナート
57		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルジメチルカルバマート
58		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イルアセタート

10

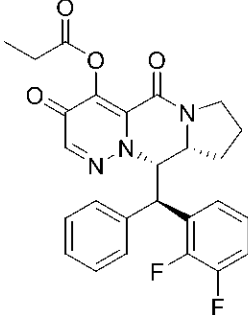
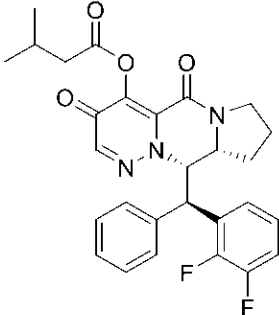
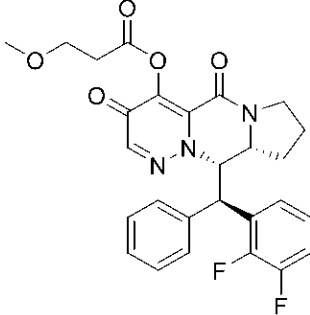
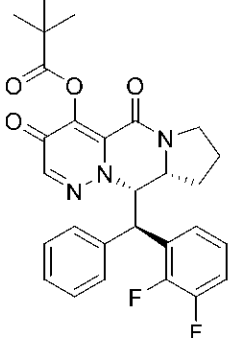
20

30

40

50

【化 1 1 8】

59		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリジン[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルプロピオナート
60		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリジン[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル3-メチルブタノアート
61		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリジン[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル3-メトキシプロパノアート
62		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリジン[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルピバレート

10

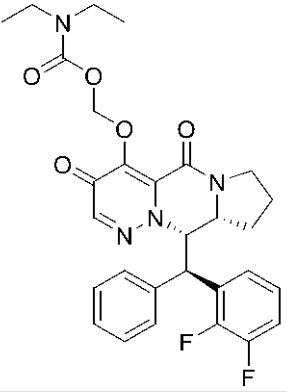
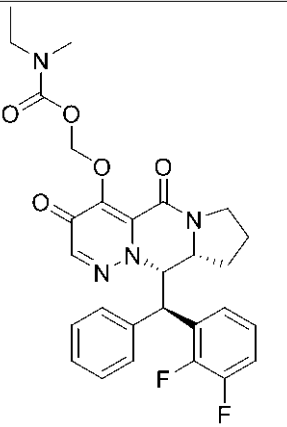
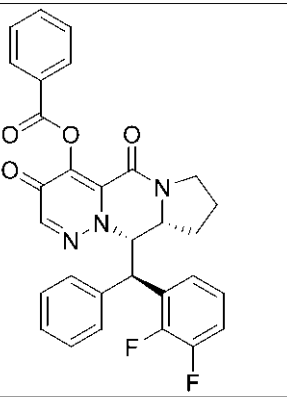
20

30

40

50

【化 1 2 0】

67		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルジエチルカルバマート
68		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルエチル(メチル)カルバマート
69		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)ベンゾアート

10

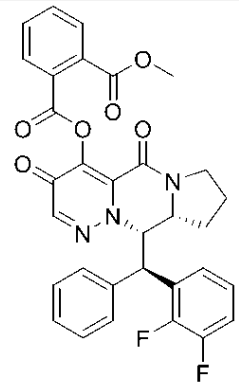
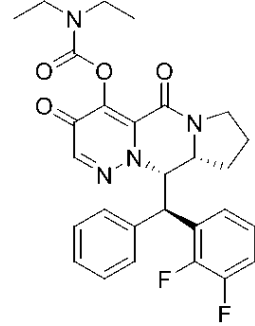
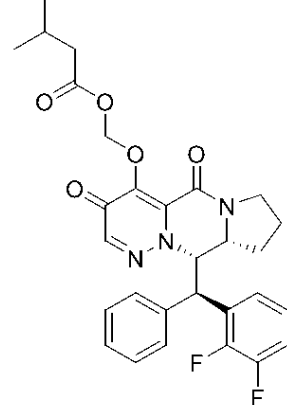
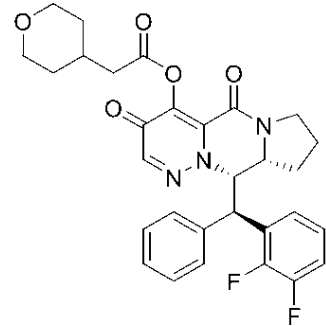
20

30

40

50

【化 1 2 1】

70		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルメチルフタレート
71		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルジエチルカルバマート
72		((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチル3-メチルブタノアート
73		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

10

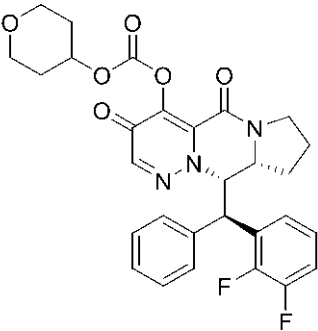
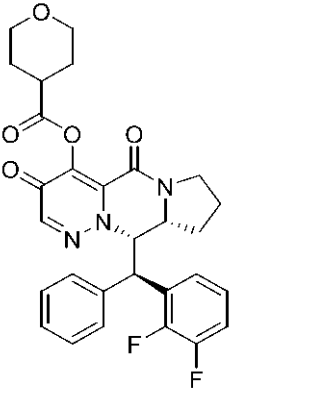
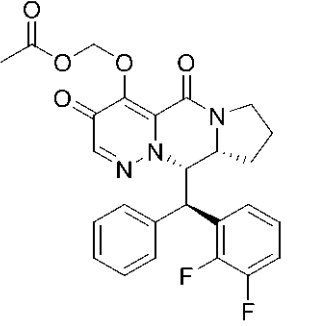
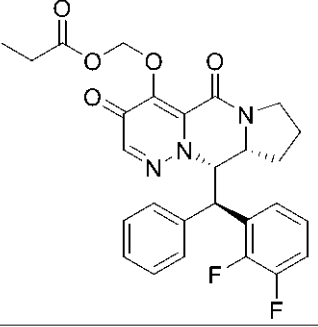
20

30

40

50

【化 1 2 2】

74		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) カルボナート
75		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキシラート
76		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル アセタート
77		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル プロピオナート

10

20

30

40

50

【化 1 2 3】

78		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジーン - 4 - イル) オキシ) メチル モルホリン - 4 - カルボキシラート
79		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジーン - 4 - イル) オキシ) メチル [1, 4' - ビペリジン] - 1' - カルボキシラート
80		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (4 - フルオロフェニル) メチル) - 4 - ((5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキサール - 4 - イル) メトキシ) - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
81		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (4 - フルオロフェニル) メチル) - 4 - メトキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジーン - 3, 5 - ジオン

10

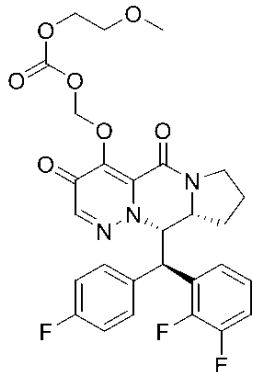
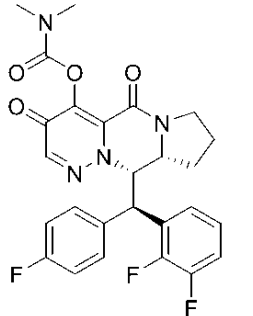
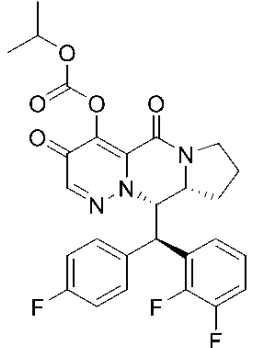
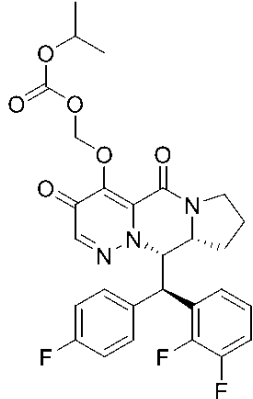
20

30

40

50

【化 1 2 5】

86		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル) オキシ) メチル (2-メトキシエチル) カルボナート
87		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル ジメチルカルバマート
88		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル イソプロピルカルボナート
89		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル) オキシ) メチル イソプロピルカルボナート

10

20

30

40

50

【化 1 2 6】

90		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパノアート
91		tert - ブチル ((((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル) カルボナート
92		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチルエチルカルボナート
93		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (4 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル 3 - メチルブタノアート

10

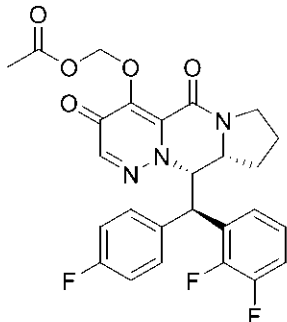
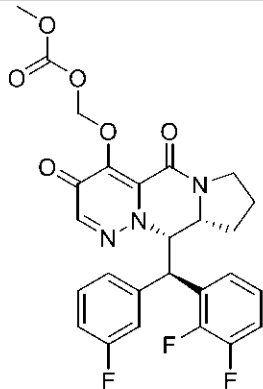
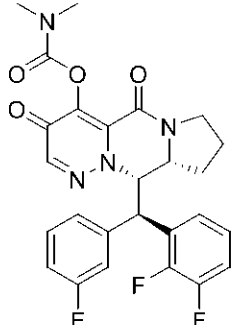
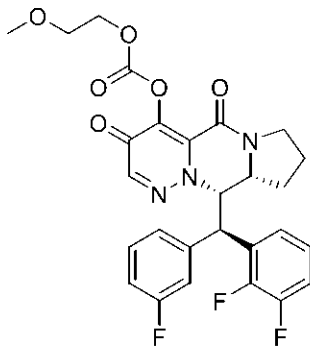
20

30

40

50

【化 1 2 7】

94		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルアセタート
95		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート
96		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イルジメチルカルバマート
97		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

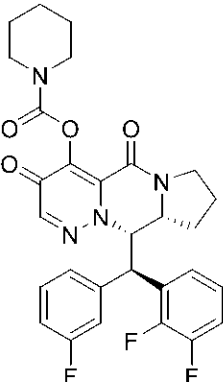
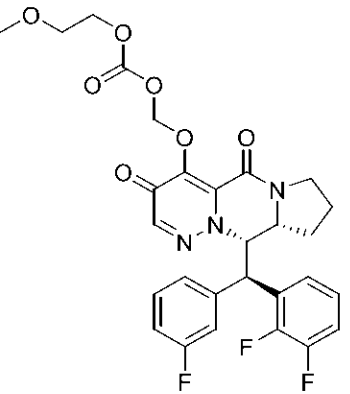
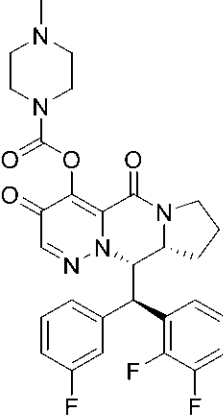
20

30

40

50

【化 1 2 8】

98		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジン - 4 - イル ピペリジン - 1 - カルボキシレート
99		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル (2 - メトキシエチル) カルボナート
100		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジン - 4 - イル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

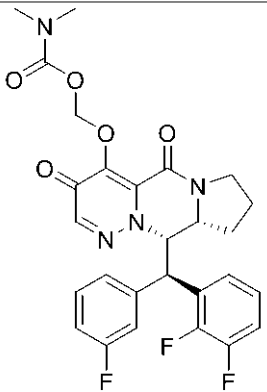
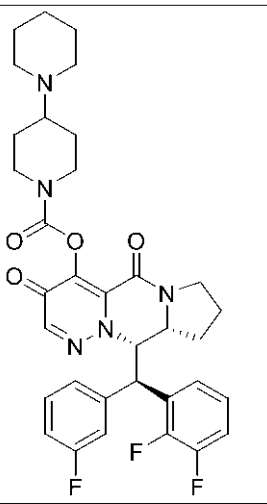
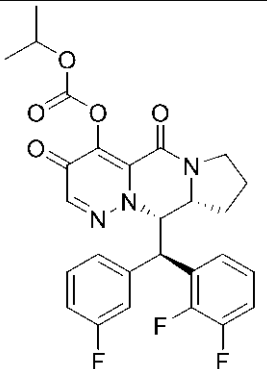
20

30

40

50

【化 1 2 9】

101		((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジンを 4 - イル) オキシ) メチルジメチルカルバマート
102		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジンを 4 - イル [1, 4' - ビピペリジン] - 1' - カルボキシラート
103		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジンを 4 - イル イソプロピルカルボナート

10

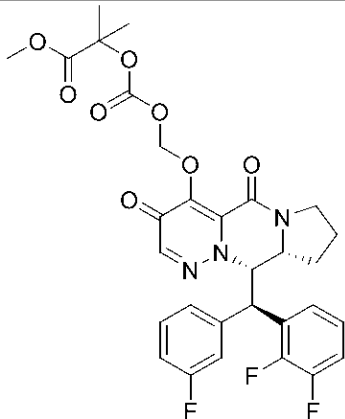
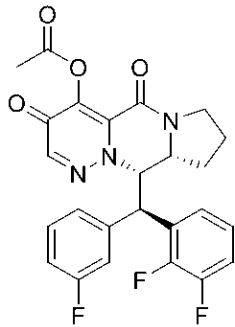
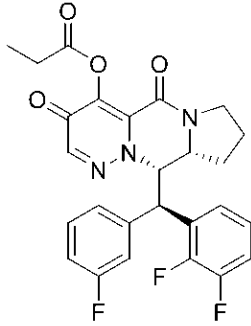
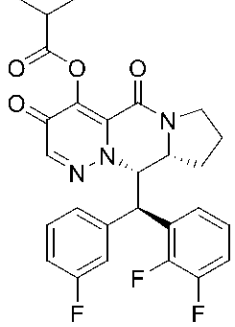
20

30

40

50

【化 130】

104		メチル2-((((((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート
105		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルアセタート
106		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルプロピオナート
107		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルイソブチラート

10

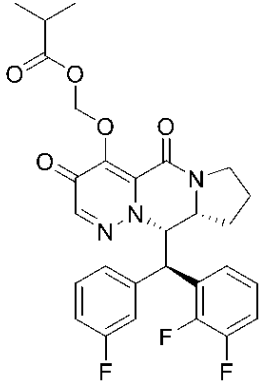
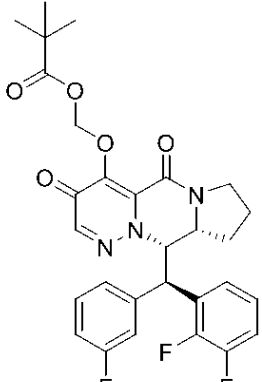
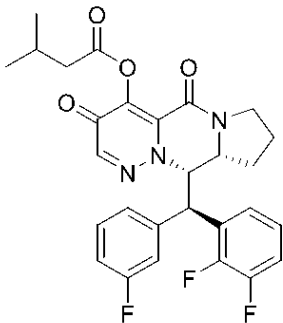
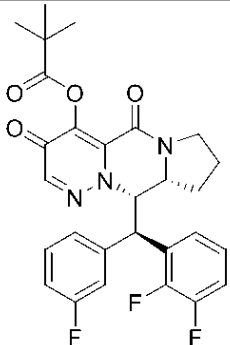
20

30

40

50

【化 1 3 1】

108		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルイソブチラート
109		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルピバレート
110		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル 3-メチルブタノアート
111		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル ピバレート

10

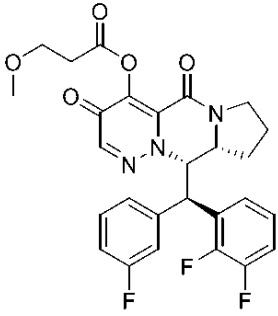
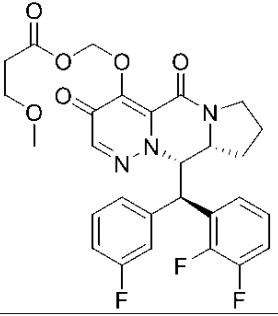
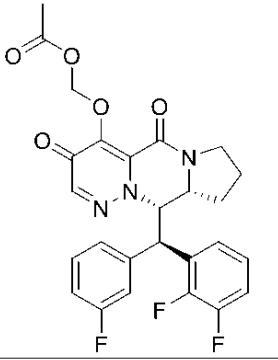
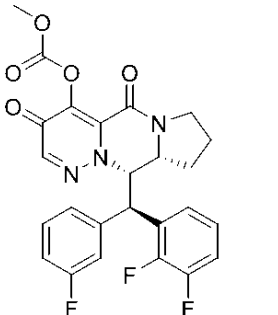
20

30

40

50

【化 1 3 2】

112		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル) - 3, 5-ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ - 7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル 3-メトキシプロパノアート
113		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル) - 3, 5-ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ - 7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル 3-メトキシプロパノアート
114		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル) - 3, 5-ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ - 7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル アセタート
115		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル) - 3, 5-ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ - 7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル メチルカルボナート

10

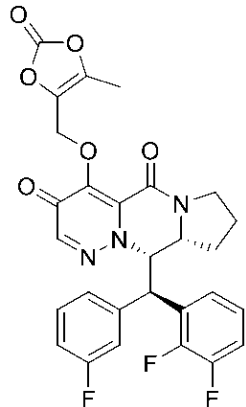
20

30

40

50

【化 1 3 3】

116		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
-----	---	--

10

およびその薬学的に許容され得る塩から選択される項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

前記項目のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および 1 またはそれを超える薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

(項目 2 4)

治療有効量の項目 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および 1 またはそれを超える治療的に活性な助剤を含む組み合わせ物。

20

(項目 2 5)

インフルエンザを処置する方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を前記処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、インフルエンザを処置する方法。

(項目 2 6)

医薬として使用するための項目 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 7)

インフルエンザの処置で用いるための項目 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

(項目 2 8)

インフルエンザ処置のための医薬の製造における項目 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【発明を実施するための形態】

【0011】

詳細な説明

別段の明示がない限り、以下の定義を適用する。

【0012】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、臭素、塩素、またはヨウ素を指し、特に、アルキル基に結合する場合は典型的にはフッ素または塩素を指し、アリール基またはヘテロアリール基上に存在する場合は臭素またはヨウ素がさらに含まれる。

40

【0013】

本明細書中で使用される場合、別段の指定がない限り、用語「ヘテロ原子」は、窒素原子 (N)、酸素原子 (O)、または硫黄原子 (S) を指す。

【0014】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、10 個までの炭素原子を有する完全に飽和した分岐または非分岐の炭化水素部分を指す。別段の提供がない限り、アルキルは、1 ～ 6 個の炭素原子を有する炭化水素部分を指す。アルキルの代表例には、メチル、エ

50

チル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、および*n*-デシルなどが含まれるが、これらに限定されない。置換アルキルは、非置換アルキル基上に存在する水素数までの1またはそれを超える置換基(1、2、または3個の置換基など)を水素の代わりに含むアルキル基である。アルキル基に適切な置換基は、別段の特定が無い限り、ハロゲン、CN、オキソ、ヒドロキシ、C₁~4アルコキシ、置換または非置換のC₃~6シクロアルキル、置換または非置換のフェニル、アミノ、(C₁~4アルキル)アミノ、ジ(C₁~4アルキル)アミノ、C₁~4アルキルチオ、C₁~4アルキルスルホニル、-C(=O)-C₁~4アルキル、COOH、COO(C₁~4アルキル)、-O(C=O)-C₁~4アルキル、-NHC(=O)C₁~4アルキル、および-NHC(=O)OC₁~4アルキル基から選択することができ、ここで、置換シクロアルキルまたはフェニルの置換基は、Me、Et、-OMe、-OEt、CF₃、ハロ、CN、OH、およびNH₂から選択される3個までの基である。

【0015】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキレン」は、1~10個の炭素原子および他のフィーチャに付着するための2つの開いた原子価を有する2価アルキル基を指す。別段の提供が無い限り、アルキレンは、1~6個の炭素原子を有する部分を指す。アルキレンの代表例には、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、*sec*-ブチレン、イソブチレン、*tert*-ブチレン、*n*-ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、*n*-ヘキシレン、および2,2-ジメチルブチレンなどが含まれるが、これらに限定されない。置換アルキレンは、1またはそれを超える(1、2、または3個などの)置換基を含むアルキレン基である；別段の指定がない限り、アルキレン基に適切な置換基は、上でアルキル基について列挙した置換基から選択される。

【0016】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルキル」は、1またはそれを超えるハロ基により置換された本明細書中に定義のアルキルを指す。ハロアルキルは、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、またはポリハロアルキル(ペルハロアルキルが含まれる)であり得る。モノハロアルキルは、アルキル基内に1個のクロロまたはフルオロを有し得る。クロロおよびフルオロは、一般に、アルキル基またはシクロアルキル基上の置換基として存在し；フルオロ、クロロ、およびブロモは、アリール基またはヘテロアリール基上に存在することが多い。ジハロアルキル基およびポリハロアルキル基は、2またはそれを超える同一のハロ原子または異なるハロ基の組み合わせをアルキル上に有し得る。典型的には、ポリハロアルキルは、12個まで、10個まで、8個まで、6個まで、4個まで、3個まで、または2個までのハロ基を含む。ハロアルキルの非限定的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、およびジクロロプロピルが含まれる。ペルハロアルキルは、全ての水素原子がハロ原子で置換されたアルキル(例えば、トリフルオロメチル)を指す。

【0017】

本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」は、アルキル-O-を指し、ここで、アルキルは上記定義の通りである。アルコキシの代表例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、およびヘキシルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。典型的には、アルコキシ基は、1~6個の炭素、より一般的には1~4個の炭素原子を有する。

【0018】

「置換アルコキシ」は、1またはそれを超える(1、2、または3個などの)置換基を、

アルコキシのアルキル部分上に含むアルコキシ基である。別段の指定がない限り、適切な置換基は、置換「アルキル- O 」基の酸素に直接結合する炭素上にヒドロキシルおよびアミノが通常は存在しない場合を除き、上でアルキル基について列挙した置換基から選択される。

【0019】

同様に、「アルキルアミノカルボニル」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシカルボニル」、「アルコキシカルボニルアルキル」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホキシル」、「アルキルアミノ」、「ハロアルキル」のような他の基の各アルキル部は、上記の「アルキル」の定義に記載のものと同じ意味を有するものとする。このようにして使用する場合、別段の指示がない限り、アルキル基は、1～4個の炭素のアルキルであることが多く、列挙された成分以外の基によりさらに置換されない。別段に特定しない限り、かかるアルキル基が置換される場合、適切な置換基は、アルキル基について上記で列挙した置換基である。

【0020】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロアルコキシ」は、ハロアルキル- O -を指し、ここで、ハロアルキルは上記で定義されている。ハロアルコキシの代表例には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、および1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロポキシなどが含まれるが、これらに限定されない。典型的には、ハロアルキル基は、1～4個の炭素原子を有する。

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、3～12個の炭素原子の飽和または不飽和の非芳香族の単環式、二環式、三環式、またはスピロ環式の炭化水素基を指す：シクロアルキル基は非置換であってよく、目的の分子式に接続されるシクロアルキル基の環原子が芳香環炭素ではないことを条件として、飽和、不飽和、または芳香族であり得る別の環に縮合していてもよい。別段の提供が無い限り、シクロアルキルは、3個と9個との間の環炭素原子または3個と7個との間の環炭素原子を有する環式炭化水素基を指す。別段の特定が無い限り、好ましくは、シクロアルキル基は、3～7個の環原子を有する飽和単環（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など）である。

【0022】

飽和シクロアルキルは、1個、2個、もしくは3個、または3個を超え不飽和基上の水素数までの置換基により置換されたシクロアルキル基である。別段の特定が無い限り、典型的には、置換シクロアルキルは、1～4個の置換基を有するであろう。適切な置換基は、別段の指定がない限り、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルイミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシイミノ、ヒドロキシイミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -チオアルキル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $\text{ジ-}C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $\text{ジ-}C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル（ $C_1 \sim C_4$ -アルキル）アミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルスルファモイル、および $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノスルホニルからなる群から独立して選択され、ここで、前述の各炭化水素基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ残基）は、本明細書中の「アルキル」基についての置換基のリストから各存在で独立して選択される1またはそれを超える基によりさらに置換されていても良い。シクロアルキル基の好ましい置換基には、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、およびアルキル基に適切な置換基として上に列挙された置換基が含まれる。

【0023】

例示的な単環式炭化水素基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルなどが含まれるが、これらに限定されない。例示的な二環式炭化水素基には、ボルニル、インジル (indyl)、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ [2. 1. 1] ヘキシル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘブチル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプテニル、6, 6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘブチル、2, 6, 6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘブチル、およびビシクロ [2. 2. 2] オクチルなどが含まれる。例示的な三環式炭化水素基には、アダマンチルなどが含まれる。

【0024】

同様に、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルコキシアルキル」、「シクロアルコキシカルボニル」、「シクロアルコキシカルボニルアルキル」、「シクロアルキルスルホニル」、「ハロシクロアルキル」のような他の基の各シクロアルキル部は、上記の「シクロアルキル」の定義に記載のものと同一意味を有するものとする。これらの用語で使用する場合、シクロアルキルは、典型的には、非置換または1～2個の基で置換された単環式の3～7炭素環である。必要に応じて置換される場合、置換基は、C₁～C₄アルキル、およびアルキル基に適切であると上に記載された置換基から典型的に選択される。

【0025】

本明細書中で使用される場合、用語「アリール」は、環部分に6～14個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を指す。典型的には、アリールは、6～14個の炭素原子、しばしば6～10個の炭素原子を有する単環式、二環式、または三環式のアリール（例えば、フェニルまたはナフチル）である。さらに、本明細書中で使用される用語「アリール」は、単一の芳香環、または相互に縮合した複数の芳香環であり得る芳香族置換基を指す。非限定的な例には、フェニル、ナフチル、および1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル（テトラヒドロナフチルがテトラヒドロナフチル基の芳香環の炭素を介して記載の式に接続していることを条件とする）が含まれる。別段の指示がない限り、好ましいアリール基は、フェニルである。

【0026】

置換アリールは、ヒドロキシル、チオール、シアノ、ニトロ、C₁～C₄-アルキル、C₂～C₄-アルケニル、C₂～C₄-アルキニル、C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-チオアルキル、C₂～C₄-アルケニルオキシ、C₂～C₄-アルキニルオキシ、ハロゲン、C₁～C₄-アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁～C₄-アルコキシカルボニル、アミノ、C₁～C₄-アルキルアミノ、ジ-C₁～C₄-アルキルアミノ、C₁～C₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-C₁～C₄-アルキルアミノカルボニル、C₁～C₄-アルキルカルボニルアミノ、C₁～C₄-アルキルカルボニル (C₁～C₄-アルキル) アミノ、C₁～C₄-アルキルスルホニル、スルファモイル、C₁～C₄-アルキルスルファモイル、およびC₁～C₄-アルキルアミノスルホニルからなる群から独立して選択される1～5個の (1個、2個、または3個などの) 置換基により置換されたアリール基であり、ここで、前述の各炭化水素基 (例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ残基) は、アルキル基の適切な置換基として上に列挙した基から各存在で独立して選択される1またはそれを超える基によりさらに置換されていても良い。置換アリール基に好ましい置換基は、C₁～4アルキル、およびオキソなどの2価の基を除くアルキル基に適切な置換基として上に列挙された基である。

【0027】

同様に、「アリールオキシ」、「アリールオキシアルキル」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニルアルキル」のような他の基の各アリール部は、上記の「アリール」の定義に記載のものと同一意味を有するものとする。

【0028】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」は、複素環式ラジカルであって、飽和または部分不飽和であるが芳香族ではなく、単環式または多環式の環 (多環式の環の場合、特に、二環式、三環式、またはスピロ環式の環) であり得；3～14個、より一般

10

20

30

40

50

的には4～10個、最も好ましくは5個または6個の環原子を有し；ここで、1またはそれを超える、好ましくは1～4個の、特に1または2個の環原子は、O、S、およびNから独立して選択されるヘテロ原子である（したがって、残りの環原子は炭素である）複素環式ラジカルを指す。例えば、C5～6原子環として記載される場合でさえ、ヘテロ環は、環原子として少なくとも1個のヘテロ原子を含み、他の環原子は炭素であり、記載の数（例えば、この例では5～6個）の環原子を有する。好ましくは、ヘテロシクリル基は、環原子として1個または2個のかかるヘテロ原子を有し、好ましくは、ヘテロ原子は、相互に直接接続していない。別段の特定が無い限り、結合している環（すなわち、目的の式に接続している環）は、好ましくは、4～12個、特に5～7個の環原子を有する。目的の式に付着した複素環基の原子が芳香族ではないことを条件として、複素環基は、芳香環に縮合することができる。複素環基は、複素環基のヘテロ原子（典型的には、窒素）または炭素原子を介して目的の式に付着することができる。ヘテロシクリルには、縮合環または架橋環ならびにスピロ環式の環が含まれ得、多環式の複素環基の1個の環のみが環原子としてヘテロ原子を含むことを必要とする。ヘテロ環の例には、テトラヒドロフラン（THF）、ジヒドロフラン、1,4-ジオキサン、モルホリン、1,4-ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアン、オキサチアン、およびチオモルホリンなどが含まれる。

10

【0029】

20

置換ヘテロシクリルは、シクロアルキル基についての上記の置換基から選択される1～5個の（1、2、または3個などの）置換基と独立して置換されたヘテロシクリル基である。

【0030】

同様に、「ヘテロシクリルオキシ」、「ヘテロシクリルオキシアルキル」、「ヘテロシクリルオキシカルボニル」のような他の基の各ヘテロシクリル部は、上記の「ヘテロシクリル」の定義に記載のものと同じ意味を有するものとする。

【0031】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、環員として1～8個のヘテロ原子を有し、残りの環原子は炭素であり、ヘテロ原子は、N、O、およびSから選択される、5～14員の単環式または二環式または三環式の芳香環系を指す。典型的には、ヘテロアリールは、5～10員の環系、特に、5～6員の単環式の基または8～10員の二環式の基である。典型的なヘテロアリール基には、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-、4-、または5-イミダゾリル、1-、3-、4-、または5-ピラゾリル、2-、4-、または5-チアゾリル、3-、4-、または5-イソチアゾリル、2-、4-、または5-オキサゾリル、3-、4-、または5-イソオキサゾリル、3-または5-1,2,4-トリアゾリル、4-または5-1,2,3-トリアゾリル、1-または2-テトラゾリル、2-、3-、または4-ピリジル、3-または4-ピリダジニル、3-、4-、または5-ピラジニル、2-ピラジニル、および2-、4-、または5-ピリミジニルが含まれる。

30

【0032】

40

用語「ヘテロアリール」はまた、芳香族複素環が1またはそれを超えるアリール環、シクロアルキル環、またはヘテロシクリル環に縮合している基を指す。非限定的な例には、2-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-キノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、または8-イソキノリニル、2-、3-、4-、5-、6-、または7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-、または7-ベンゾ[b]チエニル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾオキサゾリル、2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾイミダゾリル、および2-、4-、5-、6-、または7-ベンゾチアゾリルが含まれる。

【0033】

置換ヘテロアリールは、アリール基に適切であると上に記載された置換基から選択される

50

1 またはそれを超える置換基、典型的には 1 個または 2 個の置換基を含むヘテロアリール基である。

【0034】

同様に、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアリールオキシアルキル」、「ヘテロアリールオキシカルボニル」のような他の基の各ヘテロアリール部は、上記の「ヘテロアリール」の定義に記載のものと同一意味を有するものとする。

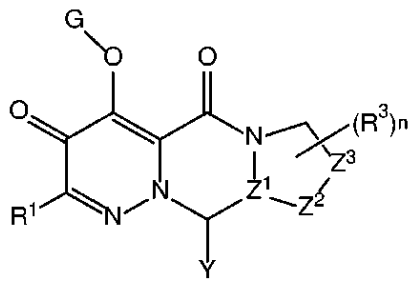
【0035】

本発明の種々の実施形態を本明細書中に記載している。各実施形態で特定された特徴を他の特定された特徴と組み合わせて本発明のさらなる実施形態を提供することが可能であると認識されるであろう。以下の番号を付けた実施形態は、本発明の態様の代表である。

【0036】

1 つの実施形態では、本発明は、式 (A) :

【化 3】

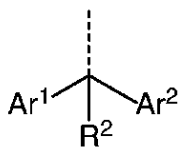


(A)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、

Y は、式

【化 4】



の基であり、

ここで、破線は、Y を式 (A) の三環式コアに接続する結合を表し；

G は、H、または R⁰、-C(O)R⁰、-C(O)-OR⁰、-C(R^G)₂-O-C(O)R⁰、-C(R^G)₂-O-C(O)-OR⁰、-C(O)-N(R⁰)₂、および -C(R^G)₂-O-C(O)N(R⁰)₂ から選択される基であり、

ここで、各 R⁰ は、独立して、H、または C₁~C₆ アルキル、フェニル、ピリジル、C₃~C₇ シクロアルキル、ならびに環員として N、O、および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 3~6 員の複素環から選択される基であり；H ではない各 R⁰ は、ハロ、CN、-OH、アミノ、C₁~4 アルキル、フェニル、C₁~4 アルコキシ、C₁~4 ハロアルキル、C₁~4 ハロアルコキシ、ならびに環員として N、O、および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 3~6 員の複素環から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており、前記 1 個または 2 個の基は、ハロ、CN、-OH、オキソ、アミノ、C₁~4 アルキル、フェニル、C₁~4 アルコキシ、C₁~4 ハロアルキル、および C₁~4 ハロアルコキシから選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；

各 R^G は、H および C₁~4 アルキルから独立して選択され；

R¹ は、H、ハロ、CN、COOR^{*}、-CONR^{*}₂、または -OR^{*} および -NR^{*}₂ から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換された C₁~C₆ アルキル、C₁~C₄ ハロアルキルであり；

10

20

30

40

50

R*は、各存在で独立して、H、または-O Rもしくは-N R₂で必要に応じて置換されたC₁~C₆アルキルであり；

Z¹はNであり、Z²はC(R)₂であるか；

あるいは、Z¹はCHであり、Z²はNR、O、S、またはCH₂であり；

Z³は、CH₂、Q、-CH₂-CH₂-、-Q-CH₂-、-CH₂-Q-、-CH₂-Q-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、またはCX₂であり、ここで、Xは、ハロ、例えばFであり；

Qは、-NR-、O、S、SO、およびSO₂から選択され；

R²は、H、ハロ、CN、ならびにハロ、CN、C₁~4アルキル、-OR、C₁~4ハロアルコキシ、-NR₂、およびC₁~4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁~4アルキルから選択され；

各R³は、Z²およびZ³を含む環の任意の炭素原子上に必要に応じて存在する置換基であり、-OR、C₁~4ハロアルキル、C₁~4ハロアルコキシ、オキソ、CN、-NR₂、ならびにハロ、CN、C₁~4アルキル、-OR、C₁~4ハロアルコキシ、-NR₂、およびC₁~4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁~4アルキルから独立して選択され；

nは0~2であり；

Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、フェニル、または環員としてN、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5~6員のヘテロアリール環を表し、Ar¹およびAr²は、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、C₂~4アルキン、およびCNから選択される3個までの基でそれぞれ独立して置換されており；

Ar¹およびAr²は、式-C(R^L)₂-L-の橋によって必要に応じて相互に連結して三環基を形成し、ここで、Ar¹およびAr²は、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、C₂~4アルキン、およびCNから独立して選択される3個までの基によりそれぞれ必要に応じて置換されており；

Rは、各存在で独立して、H、またはハロ、OH、オキソ、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルコキシ、およびC₁~4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁~C₄アルキルであり；

Lは、S、S=O、SO₂、O、NR、C(R^L)₂、およびCF₂から選択され；

各R^Lは、独立して、HまたはC₁~2アルキルである、

化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0037】

1つの実施形態では、式(A)の化合物には、以下：

1 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ[1, 2-a:1', 6'-d][1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン；

2 12-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ[1, 2-a:1', 6'-d][1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン；

3 12-(ビス(4-クロロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ[1, 2-a:1', 6'-d][1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン；

4 12-(ビス(3-クロロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ[1, 2-a:1', 6'-d][1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン；

5 12-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ[1, 2-a:1', 6'-d][1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン；

6 13-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7H

- , 13 H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] [1, 2, 4] トリアジノ [1, 2-a] [1, 2] ジアゼピン-3, 5-ジオン;
- 7 13- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-7 H, 13 H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] [1, 2, 4] トリアジノ [1, 2-a] [1, 2] ジアゼピン-3, 5-ジオン;
- 8 (R) -12- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12 H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 9 (S) -12- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12 H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 10 (9aR, 10S) -10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 11 (9aR, 10R) -10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 12 (9aS, 10R) -10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 13 (9aS, 10S) -10-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 14 (9aR, 10S) -10- ((R) - (3-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 15 (9aR, 10R) -10- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 16 (9aR, 10S) -10- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 17 (9aS, 10R) -10- ((S) - (3-クロロフェニル) (フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 18 (10aS, 11R) -11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10a, 11-テトラヒドロ-10 H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン;
- 19A 12-ベンズヒドリル-7-ヒドロキシ-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-2 H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-6, 8-ジオン;
- 19B 12-ベンズヒドリル-7-ヒドロキシ-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-2 H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-b] [1, 3] オキサジン-6, 8-ジオン;
- 20 11- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9-ジヒドロ-7 H, 11 H-ピラゾロ [1, 2-a] ピリダジノ [1, 6-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 21 12- (1, 1-ジフェニルエチル) -4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12 H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;

10

20

30

40

50

- 22 12-（ビス（2-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 23A 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-10-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 23B 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-10-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 24 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 25A 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 10-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 25B 12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 10-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 26A 12-（6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピン-11-イル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 26B 12-（6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピン-11-イル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 27A 12-（6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 27B 12-（6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] オキセピン-11-イル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 28A 12-（7, 8-ジフルオロ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピン-11-イル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 28B 12-（7, 8-ジフルオロ-6, 11-ジヒドロジベンゾ [b, e] チエピン-11-イル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 29 (S)-12-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 30 (S)-12-（ビス（4-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 31 (R)-12-（ビス（4-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-3, 5-ジオン;
- 32 (9aR, 10S)-10-（（R）-（2-フルオロフェニル）（フェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 33 (9aR, 10S)-10-（（R）-（3, 4-ジフルオロフェニル）（2-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H

10

20

30

40

50

- ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 34 (9aR, 10S) -10- ((S) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (3-フル
 オロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 35 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2-フルオロフェニル) (4-フルオロ
 フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
 ロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 36 (9aR, 10S) -10- ((S) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (3-フル
 オロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 37 (9aR, 10S) -10- ((S) - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (3-フル
 オロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ
 -7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオ
 ン;
 38 (9aR, 10S) -10- ((S) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (フェニ
 ル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1',
 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 39 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2-フルオロフェニル) (3-フルオロ
 フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
 ロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 40 (9aR, 10S) -10- ((R) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (2-フル
 オロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 41 (9aR, 10S) -10- ((R) - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (2-フル
 オロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ
 -7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオ
 ン;
 42 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2-フルオロフェニル) (2-メトキシ
 フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
 ロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 43 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2-フルオロフェニル) (o-トリル)
 メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2'
 ' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 44 (9aR, 10S) -10- (ビス (2-フルオロフェニル) メチル) -4-ヒド
 ロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジ
 ノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 45 (9aR, 10S) -10- ((R) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (3-フル
 オロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 46 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (フェニ
 ル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1',
 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 47 (9aR, 10S) -10- ((R) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロ
 フェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロ
 ロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 48 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (4-フル
 オロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 49 (9aR, 10S) -10- ((R) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (3-フル
 オロフェニル) メチル) -4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H

10

20

30

40

50

- ーピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 50 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 51 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (2-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 52 (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 53 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 54 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 55 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (2-フルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 56 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (2-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 57 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (2-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 58 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 59 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 60 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 61 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 62 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 63 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (2, 6-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 64 (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 65 (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (4-フ

10

20

30

40

50

- ルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-
 -ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 66 (9aR, 10S) - 10-((R)-(4-フルオロフェニル)(オ-トリル)
 メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2'
 ': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン ;
 67 (9aR, 10R) - 10-((S)-(4-フルオロフェニル)(オ-トリル)
 メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2'
 ': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 68 (9aR, 10S) - 10-((R)-(4-フルオロフェニル)(フェニル)メ
 チル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2'
 ': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 69 (9aR, 10S) - 10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒド
 ロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジ
 ノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 70 (9aR, 10S) - 10-((S)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(4-フ
 ルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 71 (9aR, 10S) - 10-((S)-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)(
 4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ
 -7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオ
 ン;
 72 (9aR, 10S) - 10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(2, 4
 -ジフルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ
 -7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオ
 ン;
 73 (9aR, 10R) - 10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒド
 ロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジ
 ノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 74 (9aR, 10S) - 10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フ
 ルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 75 (9aR, 10S) - 10-((S)-(3, 5-ジフルオロフェニル)(4-フ
 ルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 76 (9aR, 10S) - 10-((S)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(3, 5
 -ジフルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ
 -7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオ
 ン;
 77 (9aR, 10S) - 10-((R)-(3, 4-ジフルオロフェニル)(3-フ
 ルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H
 -ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 78 (9aR, 10S) - 10-(ビス(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル) - 4
 -ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5]
 ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 79 (9aR, 10S) - 10-(ビス(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル) - 4
 -ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5]
 ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
 80 (9aR, 10S) - 10-((R)-(2, 5-ジフルオロフェニル)(フェニ
 ル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1',
 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

10

20

30

40

50

- 81 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 82 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (3, 4-ジフルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 83 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (3, 5-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 84 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 5-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 85 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (3, 4-ジフルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 86 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル) (o-トリル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 87 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 88 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 89 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 4-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 90 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 91 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 92 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 93 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 94 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-2- (ヒドロキシメチル) - 8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 95 (9 a R, 10 S) - 10 - ((S) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9 a, 10-テトラヒドロ-7 H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 96 (9 a R, 10 S) - 10 - ((R) - (3, 4-ジフルオロフェニル) (3, 5

10

20

30

40

50

ージフルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

97 (9aR, 10S) - 10-((R)-(3, 5-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

98 (9aR, 10S) - 10-((S)-(2, 5-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

99 (9aR, 10S) - 10-((S)-(2, 5-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

100 (9aR, 10S) - 10-((S)-(2, 5-ジフルオロフェニル)(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

101 (9aR, 10S) - 10-((R)-(3, 5-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

102 (9aR, 10S) - 10-((S)-(2, 4-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

103 (9aR, 10S) - 10-((S)-(2, 4-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

104 (9aR, 10S) - 10-((S)-(2, 4-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

105 (9aR, 10S) - 10-((S)-(2, 4-ジフルオロフェニル)(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

106 10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

107 4-((R)-(3-フルオロフェニル)((9aR, 10S)-4-ヒドロキシ-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-10-イル)メチル)ベンゾニトリル;

108 (9aR, 10S) - 10-((S)-(4-クロロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

109 (9aR, 10S) - 10-((R)-(3-クロロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

110 (9aR, 10S) - 10-((S)-(2-ブロモフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;

111 (9aR, 10S) - 10-((R)-(2-ブロモフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ

10

20

30

40

50

- [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 112 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (o-トリル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 113 (9aR, 10S) - 10 - ((S) - (3-クロロフェニル) (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 114 (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (3-クロロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 115 (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7, 7-ジメチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 116 (9aR, 10R) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7, 7-ジメチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 117 (7S, 9aR, 10S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 118 (7S, 9aR, 10R) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 119 (7R, 9aR, 10S) - 10 - ((R) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 120 (7R, 9aR, 10R) - 10 - ((S) - (3-フルオロフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7-メチル-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 121 (8S, 9aR, 10S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8-メトキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 122 (8R, 9aR, 10S) - 10 - (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8-メトキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 123 (10aR, 11S) - 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10a, 11-テトラヒドロ-10H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン;
- 124A 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 124B 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 125A 11- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-7, 8, 9

10

20

30

40

50

- , 10, 10a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 125B 11-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10, 10a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 126 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7, 8, 10a, 11-テトラヒドロ-10H-ピリダジノ [1', 6' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-3, 5-ジオン;
- 127 11-ベンズヒドリル-4-ヒドロキシ-7-メチル-7, 8, 9, 10, 10a, 11-ヘキサヒドロピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン;
- 128 (9aR, 10S)-10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル3-メチルブタノアート;
- 129 (9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル3-メチルブタノアート;
- 130 (9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルアセタート;
- 131 (9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルイソブチラート;
- 132 (9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルイソプロピルカルボナート;
- 133 1-((9aR, 10S)-10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) エチルエチルカルボナート;
- 134 (S)-((12-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a : 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) オキシ) メチルエチルカルボナート;
- 135 ((9aR, 10S)-10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチル(2-メトキシエチル)カルボナート;
- 136 1-((9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) エチルエチルカルボナート;
- 137 ((9aR, 10S)-10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルメチルカルボナート;
- 138 ((9aR, 10S)-10-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルエチルカルボナート;
- 139 ((9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-3,

10

20

30

40

50

5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルメチルカルボナート;

140 (((9aR, 10S) -10- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルエチルカルボナート;

141 (((9aR, 10S) -10- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルイソプロピルカルボナート;

10

142 (((9aR, 10S) -10- (R) - (4-フルオロフェニル) (フェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルメチルカルボナート;

143 (((9aR, 10S) -10- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルピバラート;

144 (S) - ((12- (ビス (3-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-12H-ジピリダジノ [1, 2-a: 1', 6'-d] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) オキシ) メチルメチルカルボナート;

20

145 (((9aR, 10S) -10- (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルL-バリナート;

146 (9aR, 10S) -10- (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イルジメチルカルバマート;

147 (((9aR, 10S) -10- (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルエチル (メチル) カルバマート;

30

148 メチル2- (((((9aR, 10S) -10- (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) (エトキシ) ホスホリル) オキシ) アセタート;

および

149 メチル2- (((((((9aR, 10S) -10- (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) -3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メトキシ) カルボニル) オキシ) -2-メチルプロパノアート;

40

およびこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩から選択される化合物が含まれない。

【0038】

GがHではない式(A)の化合物は、*in vivo*でGがHである化合物に容易に変換されるプロドラッグとして作用することができる。

【0039】

式(A)の化合物の1つの実施形態では、GはHである。

【0040】

式(A)の化合物の別の実施形態では、Gは、R⁰、-C(O)R⁰、-C(O)-OR⁰、-C(R^G)₂-O-C(O)R⁰、-C(R^G)₂-O-C(O)-OR⁰、-C(O)-N(R⁰)₂、および-C(R^G)₂-O-C(O)N(R⁰)₂から選択され

50

、ここで、各 R^0 は、独立して、H、または $C_1 \sim C_4$ アルキル、フェニル、ピリジル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、ならびに環員としてN、O、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員の複素環から選択される基であり；Hではない各Rは、ハロ、CN、 $-OH$ 、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、フェニル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、ならびに環員としてN、O、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む3～6員の複素環から選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されている。

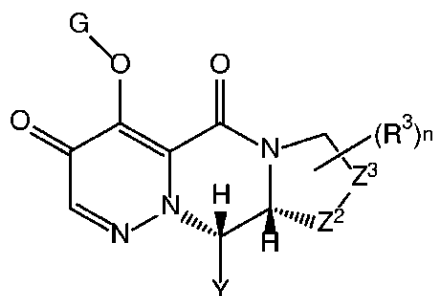
【0041】

前述の実施形態のうちの一定のものでは、Gは、 R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、および $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ から選択され、ここで、各 R^0 は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、各 R^G は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、各 R^G はHであり、 R^0 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0042】

前述の実施形態のうちの一定のものでは、式(A)の化合物は、式：

【化5】



の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

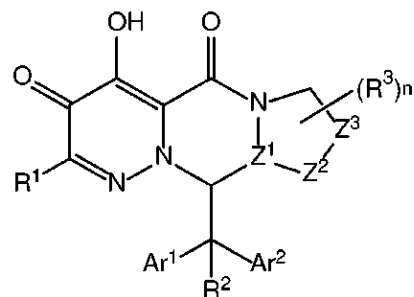
【0043】

この式の一定の化合物では、 Z^2 は CH_2 であり、 Z^3 は CH_2 または CX_2 であり、ここで、Xはハロ（例えば、F）であり、nは、0、1、または2であり、各 R^3 はMeである。

【0044】

別の実施形態（実施形態1）では、本発明は、式(I)：

【化6】



(I)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、H、ハロ、CN、 $COOR^*$ 、 $-CONR^*_2$ 、または $-OR^*$ および $-NR^*_2$ から選択される1個もしくは2個の基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルであり；

R^* は、各存在で独立して、H、または $-OR$ もしくは $-NR_2$ で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

10

20

30

40

50

Z¹はNであり、Z²はC(R)²であるか；

あるいは、Z¹はCHであり、Z²はNR、O、S、またはCH₂であり；

Z³は、CH₂、Q、-CH₂-CH₂-、-Q-CH₂-、-CH₂-Q-、-CH₂-Q-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、またはCX₂であり、ここで、Xは、ハロ、例えばFであり；

Qは、-NR-、O、S、SO、およびSO₂から選択され；

R²は、H、ハロ、CN、ならびにハロ、CN、C₁～4アルキル、-OR、C₁～4ハロアルコキシ、-NR₂、およびC₁～4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁～4アルキルから選択され；

各R³は、Z²およびZ³を含む環の任意の炭素原子上に必要に応じて存在する置換基であり、-OR、C₁～4ハロアルキル、C₁～4ハロアルコキシ、オキソ、CN、-NR₂、ならびにハロ、CN、C₁～4アルキル、-OR、C₁～4ハロアルコキシ、-NR₂、およびC₁～4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁～4アルキルから独立して選択され；

nは0～2であり；

Ar¹およびAr²は、それぞれ独立して、フェニル、または環員としてN、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～6員のヘテロアリアル環を表し、ハロ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、C₂～4アルキン、およびCNから選択される3個までの基でそれぞれ独立して置換されており；

Ar¹およびAr²は、式-C(R^L)₂-L-の橋によって必要に応じて相互に連結して三環基を形成し、ここで、Ar¹およびAr²は、ハロ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、C₂～4アルキン、およびCNから独立して選択される3個までの基によりそれぞれ必要に応じて置換されており；

Rは、各存在で独立して、H、またはハロ、OH、オキソ、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、およびC₁～4ハロアルキルから独立して選択される3個までの基で必要に応じて置換されたC₁～C₄アルキルであり；

Lは、S、S=O、SO₂、O、NR、C(R^L)₂、およびCF₂から選択され；

各R^Lは、独立して、HまたはC₁～2アルキルである、

化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0045】

前述の実施形態中の式(G)または式(I)の化合物のいずれかの好ましい実施形態では、Z²がNR、O、またはSである場合、Z³は、CH₂、CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、またはCX₂であり、ここで、Xは、ハロ(例えば、F)である。

【0046】

以下の番号を付けた実施形態は、本発明の一定の態様を記載し、説明している。

【0047】

2. Z¹はCHである、実施形態1に記載の化合物、または式(A)の実施形態のいずれか、またはその薬学的に許容され得る塩。

【0048】

3. Z¹はNである、実施形態1もしくは実施形態2に記載の化合物、または式(A)の実施形態のいずれか、またはその薬学的に許容され得る塩。

【0049】

4. Z²は、CH₂または-CH₂-CH₂-である、実施形態1～3のいずれか1つに記載の化合物、または式(A)の実施形態のいずれか、またはその薬学的に許容され得る塩。

【0050】

5. Z³は、CH₂、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-、O-、O、またはCX₂であり、ここで、Xはハロ(例えば、F)である、前述の実施形態のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【0051】

6. R^1 はHである、前述の実施形態のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【0052】

7. R^2 はHである、前述の実施形態のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

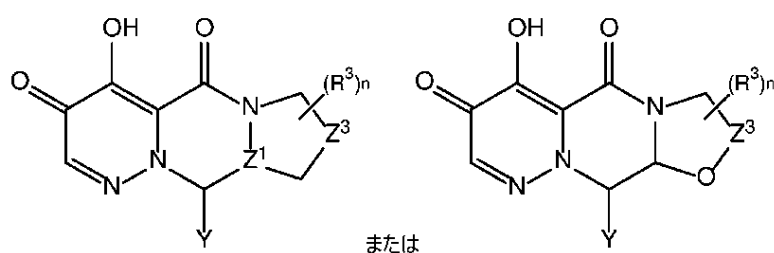
【0053】

8. Ar^1 および Ar^2 の両方がフェニルであり、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、 $C_2 \sim 4$ アルキン、およびCNから選択される3個までの基でそれぞれ独立して置換されている、前述の実施形態のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【0054】

9. 式：

【化7】



の化合物であり、

式中、

Y は、

10

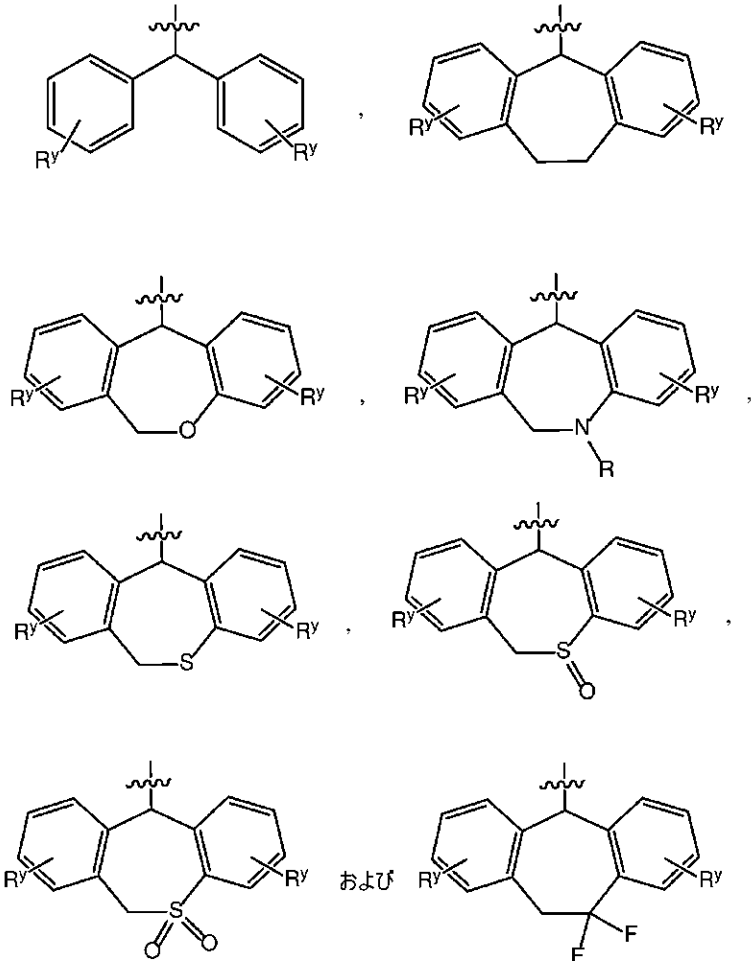
20

30

40

50

【化 8】



10

20

から選択される基を表し、

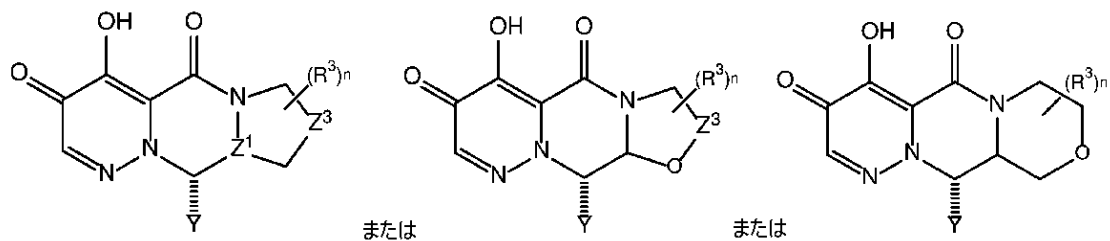
ここで、各 R^y は、H、ハロ、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルコキシ、C₂～4アルキン、およびCNから独立して選択される、前述の実施形態のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

30

【0055】

10. 式

【化 9】



40

の化合物であり、

式中、

Z^1 はNまたはCHであり；

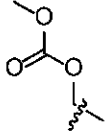
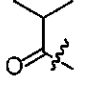
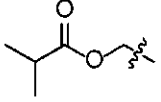
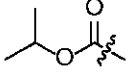
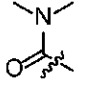
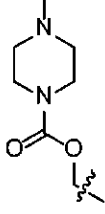
Z^3 は、CH₂、-CH₂-CH₂-またはCX₂であり、ここで、Xは、ハロ、例えばFである、実施形態9に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【0056】

11. Gが以下：

50

【化 10】

構造







10

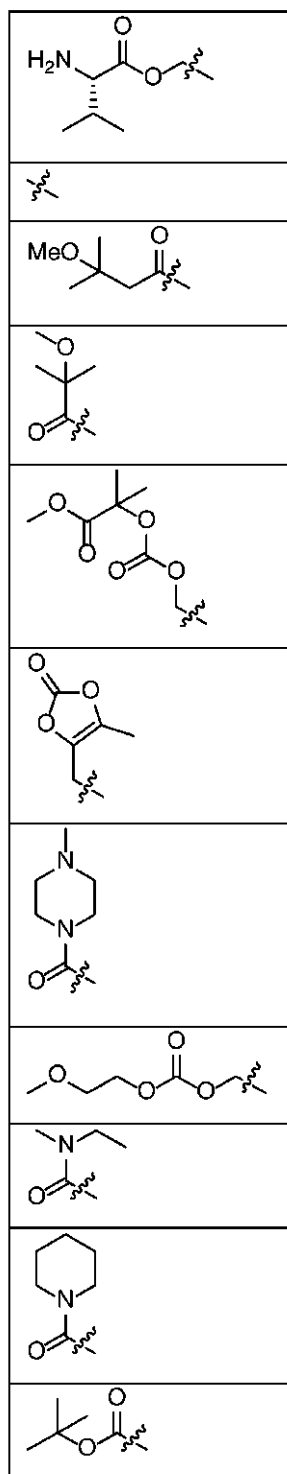
20

30

40

50

【化 1 1】



10

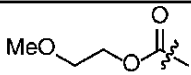
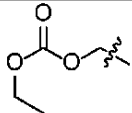
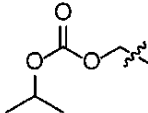
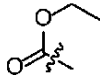
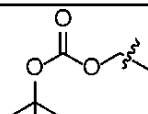
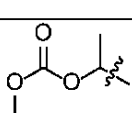
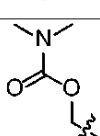
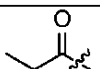
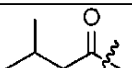
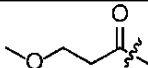
20

30

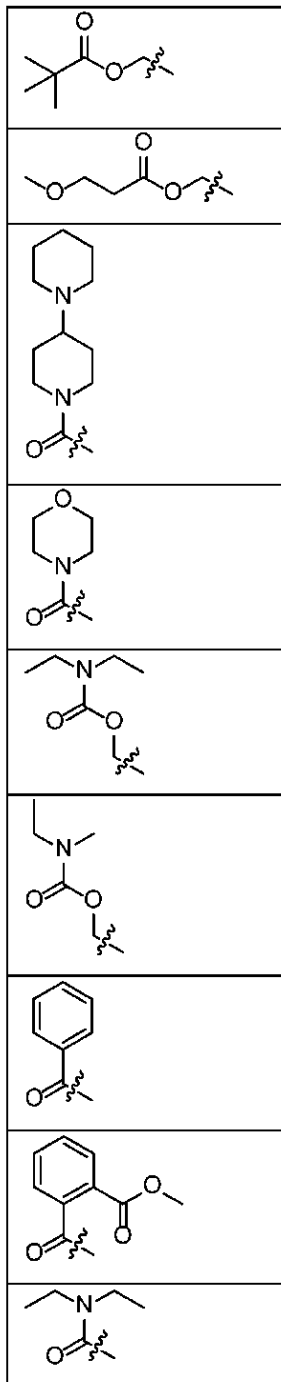
40

50

【化 1 2】

	
	
	10
	
	
	20
	
	
	30
	
	
	
	40

【化 1 3】



10

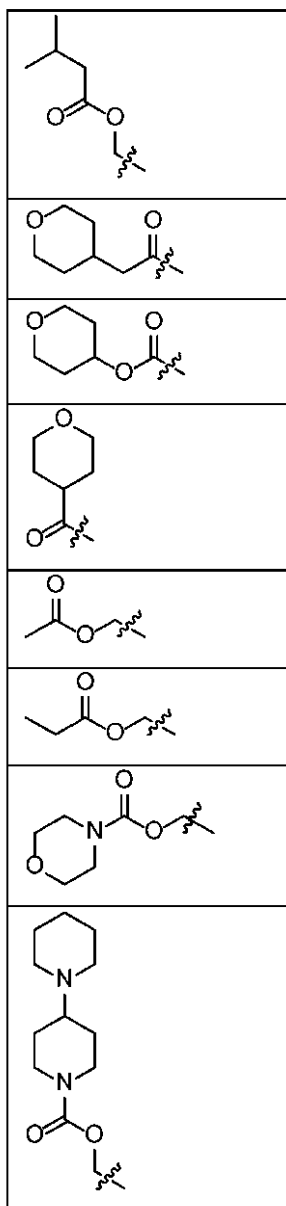
20

30

40

50

【化 1 4】



10

20

30

から選択される実施形態 1 に記載の化合物、または式 (A) の実施形態のいずれかおよびこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩。

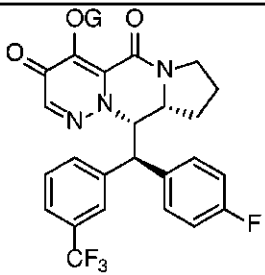
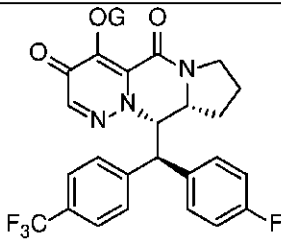
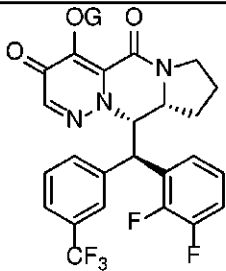
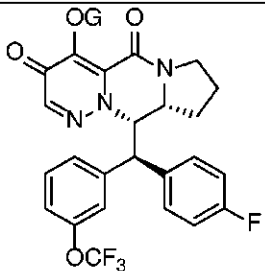
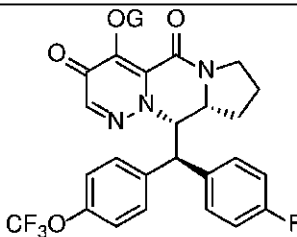
【 0 0 5 7】

1 2 . 上記化合物が以下：

40

50

【化 1 5】

構造






10

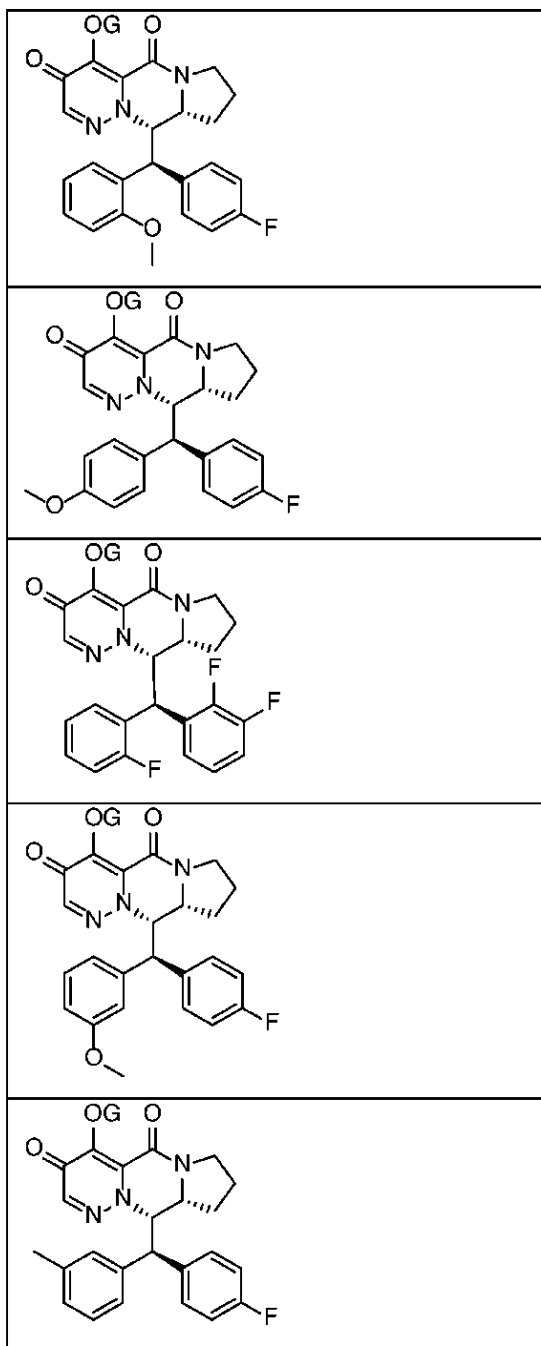
20

30

40

50

【化 1 6】



10

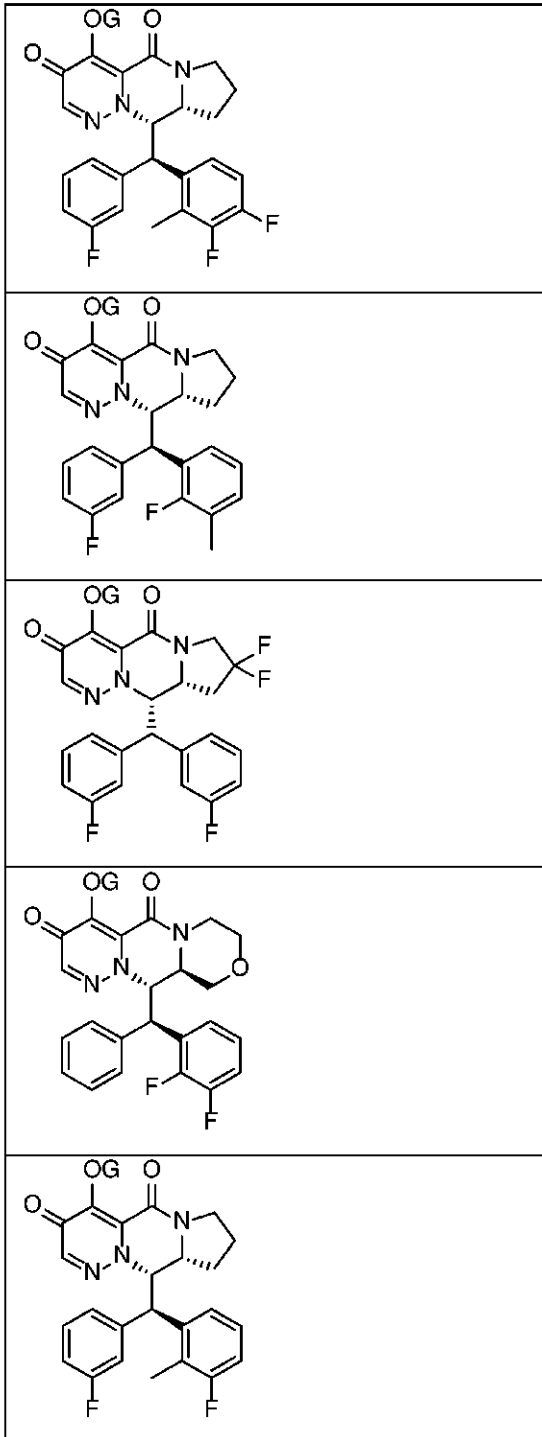
20

30

40

50

【化 1 7】



10

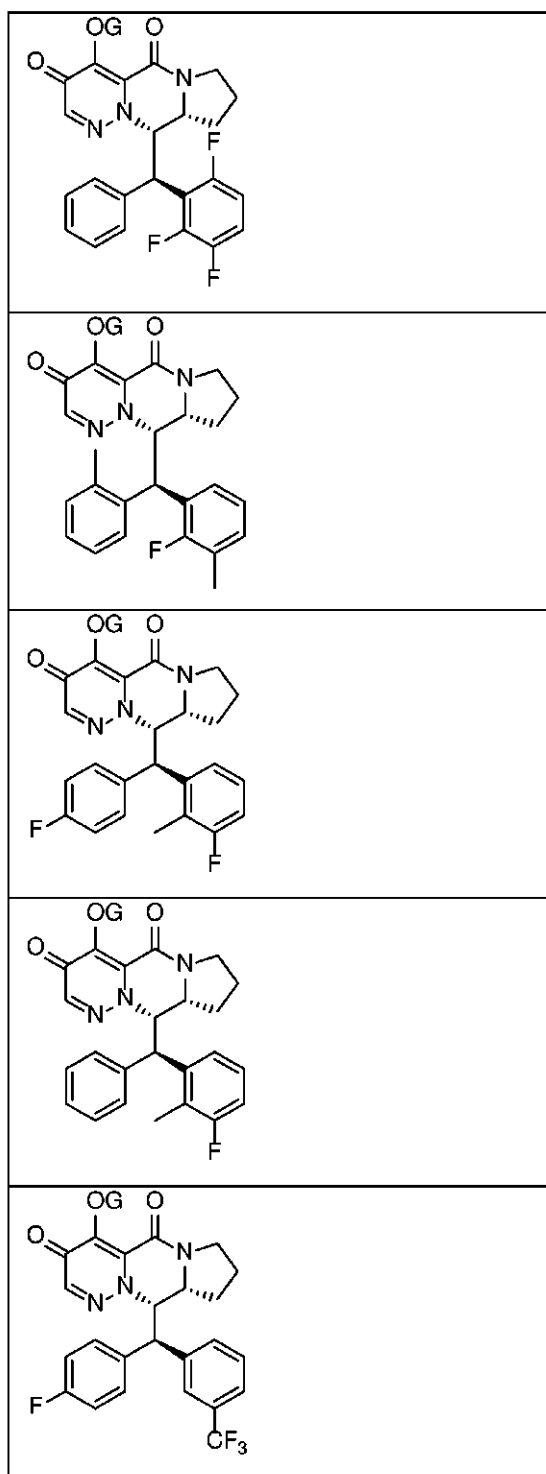
20

30

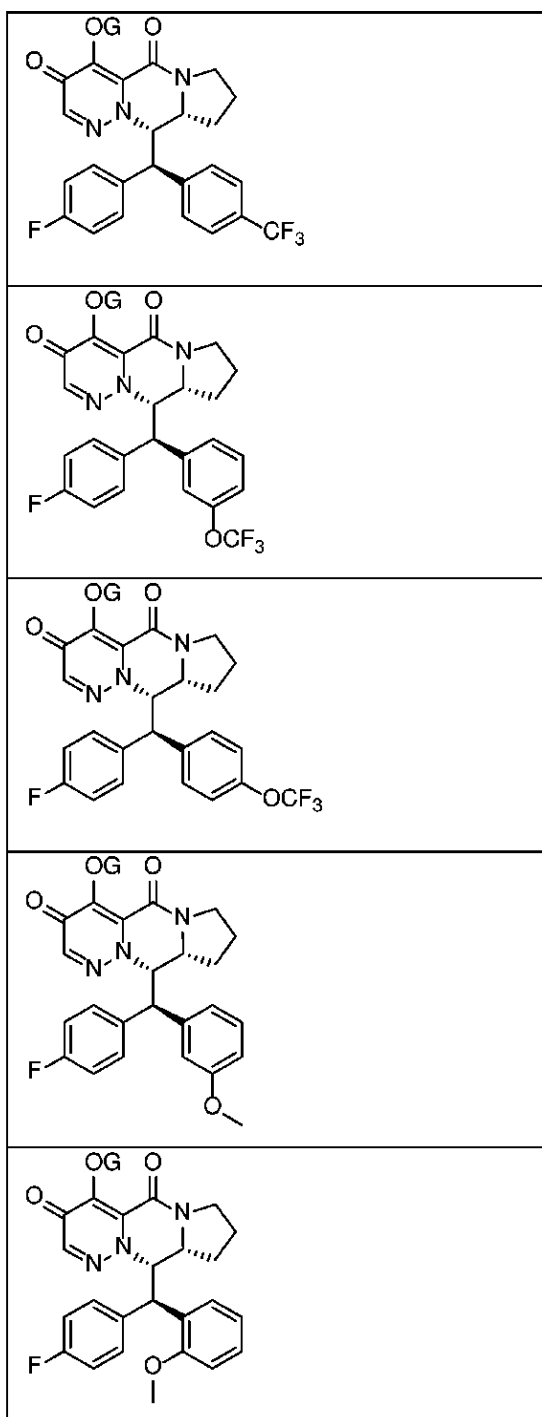
40

50

【化 1 8】



【化 19】



10

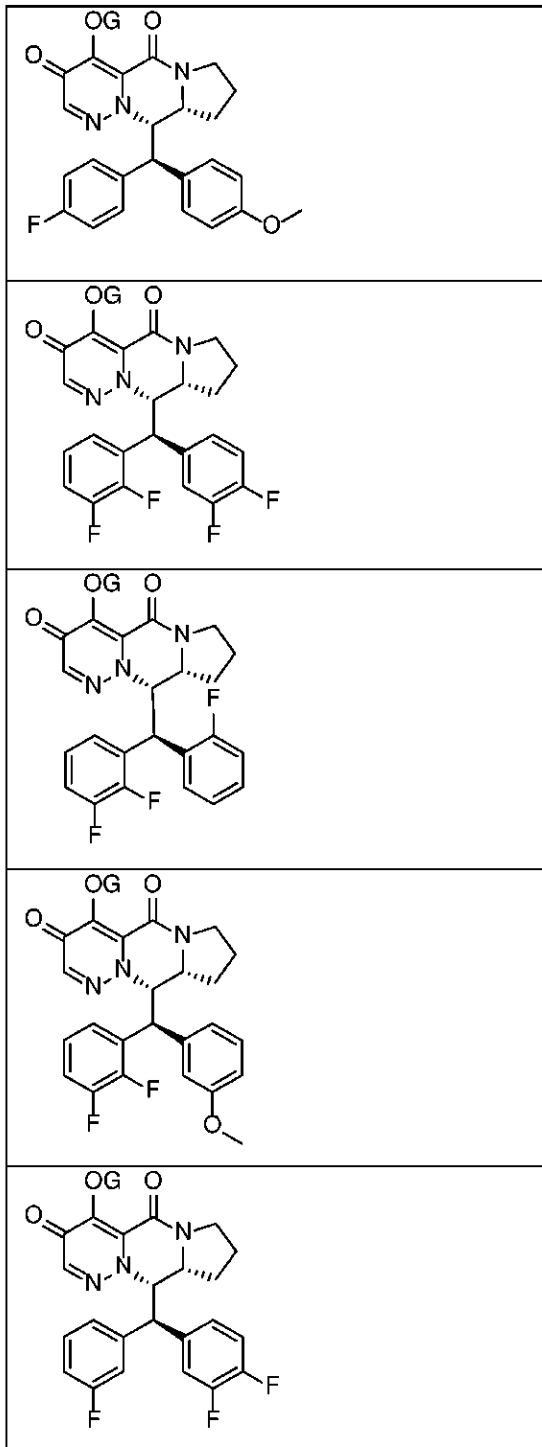
20

30

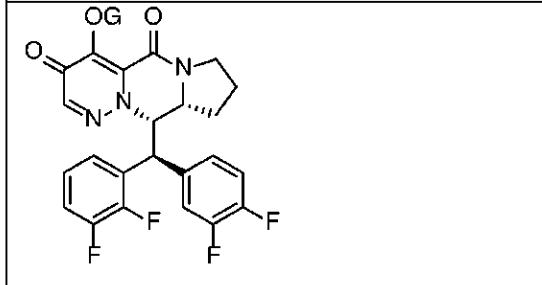
40

50

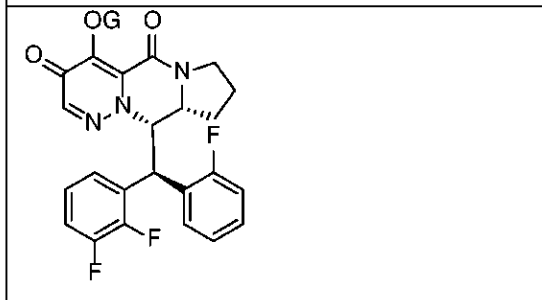
【化 2 0】



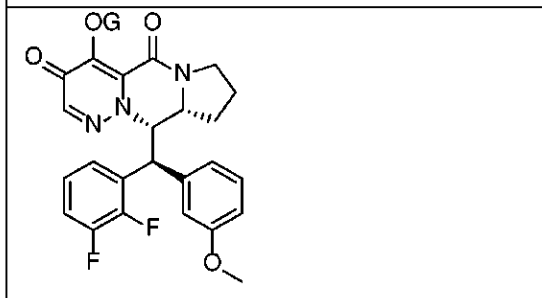
10



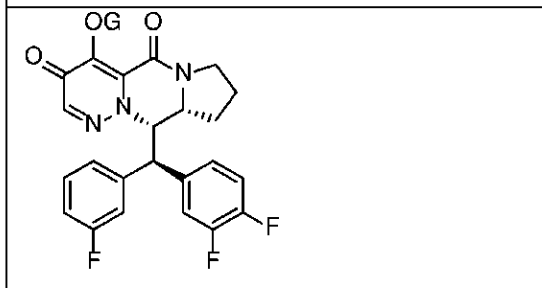
20



30

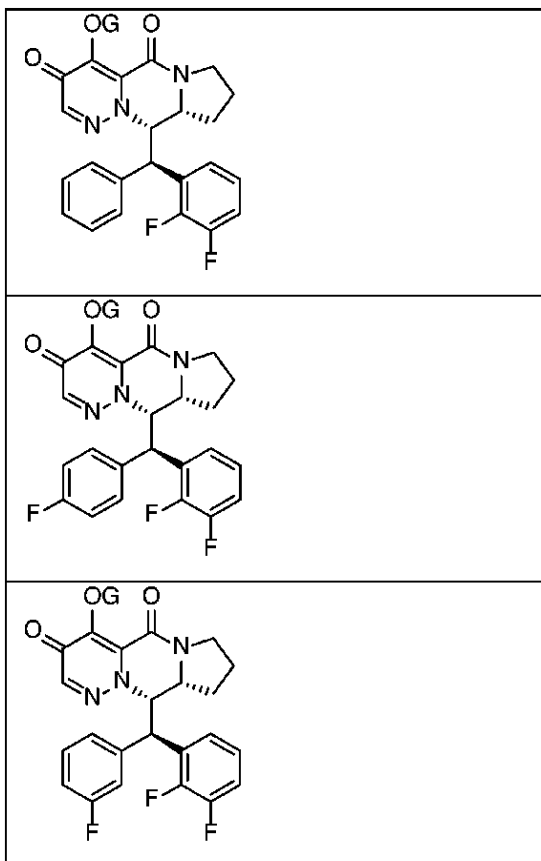


40



50

【化 2 1】



から選択される実施形態 1 に記載の化合物、または式 (A) の実施形態のいずれかおよびこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩。

【0058】

13. 実施形態 1 に記載の化合物もしくは実施例 1 ～ 116 からなる群から選択される式 (A) の実施形態のいずれかまたはその薬学的に許容され得る塩。実施例の各化合物は本発明の特定の実施形態であり、したがって、本発明は、以下：

10

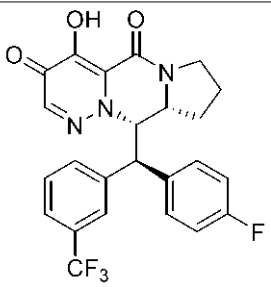
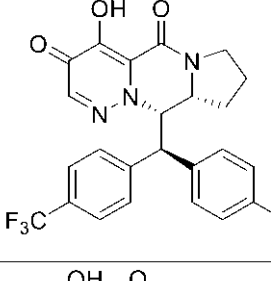
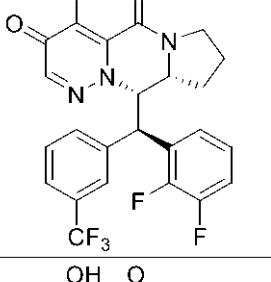
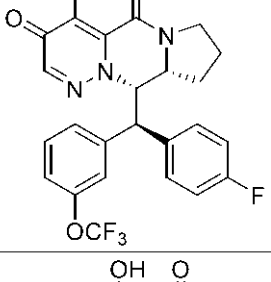
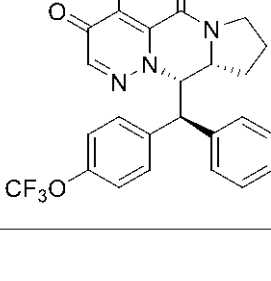
20

30

40

50

【化 2 2】

実施例 番号	構造	名称
1		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
2		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
3		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
4		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン
5		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4-フルオロフェニル)(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン - 3, 5 - ジオン

10

20

30

40

50

【化 2 3】

6		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル)(2-メトキシフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
7		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
8		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2,3-ジフルオロフェニル)(2-フルオロフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
9		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン
10		(9aR, 10S) - 10 - ((S) - (4-フルオロフェニル)(m-トリル)メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン

10

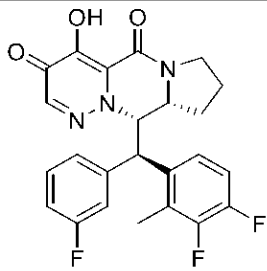
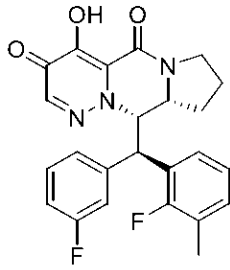
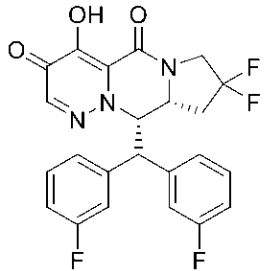
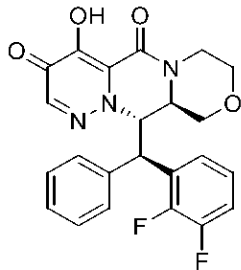
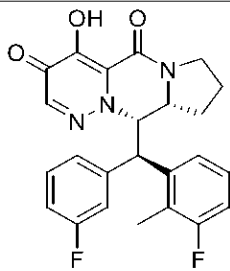
20

30

40

50

【化 2 4】

11		(9aR, 10S)-10-((R)-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
12		(9aR, 10S)-10-((R)-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
13		(9aR, 10S)-10-(ビス(3-フルオロフェニル)メチル)-8,8-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
14		(10aR, 11S)-11-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-7,8,10a,11-テトラヒドロ-10H-ピリダジノ[1',6':4,5]ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジーン-3,5-ジオン
15		(9aR, 10S)-10-((R)-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン

10

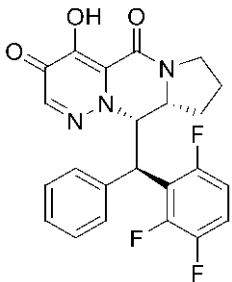
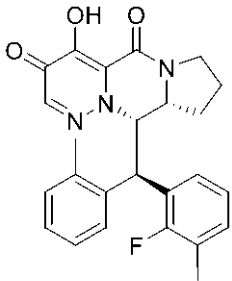
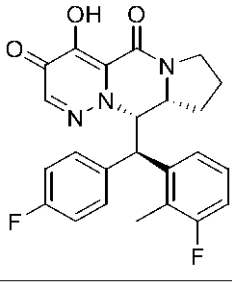
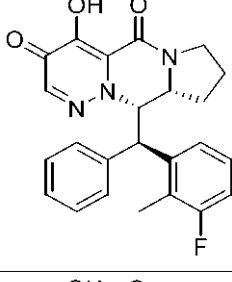
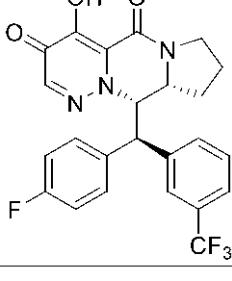
20

30

40

50

【化 2 5】

16		(9aR, 10S)-4-ヒドロキシー-10-((R)-フェニル(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メチル)-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
17		(9aR, 10S)-10-((R)-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)(o-トリル)メチル)-4-ヒドロキシー-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
18		(9aR, 10S)-10-((R)-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシー-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
19		(9aR, 10S)-10-((R)-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)(フェニル)メチル)-4-(1-オキシダニル)-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン
20		(9aR, 10S)-10-((R)-(4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシー-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-3, 5-ジオン

10

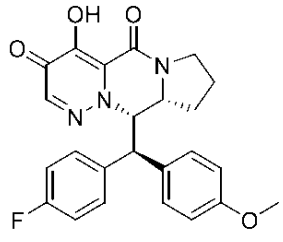
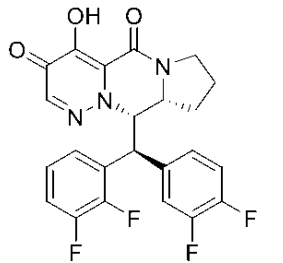
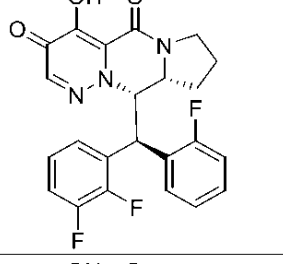
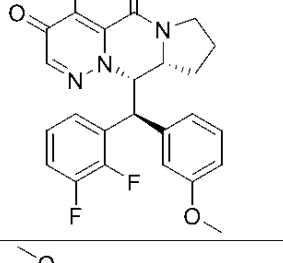
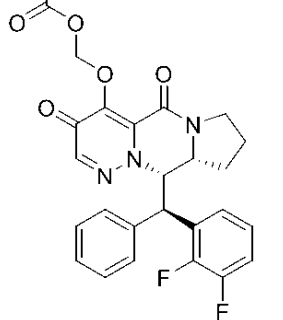
20

30

40

50

【化 27】

26		(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
27		(9aR, 10S)-10-((S)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3,4-ジフルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
28		(9aR, 10S)-10-((S)-(2,3-ジフルオロフェニル)(2-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
29		(9aR, 10S)-10-((S)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
30		((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート

10

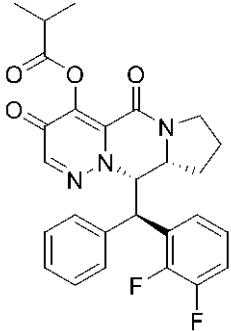
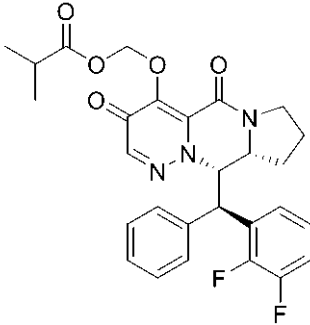
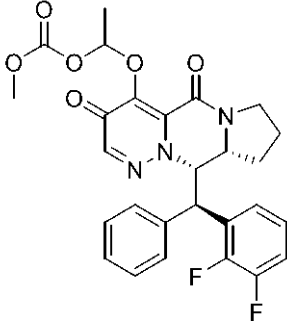
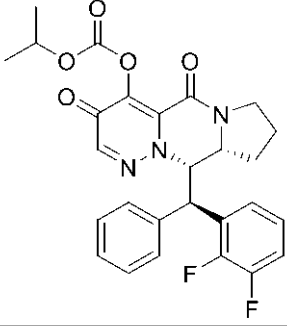
20

30

40

50

【化 2 8】

31		(9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジンを4－イルイソブチラート
32		((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジンを4－イル)オキシ)メチルイソブチラート
33		1－((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジンを4－イル)オキシ)エチルメチルカルボナート
34		(9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2－b]ピリダジンを4－イルイソプロピルカルボナート

10

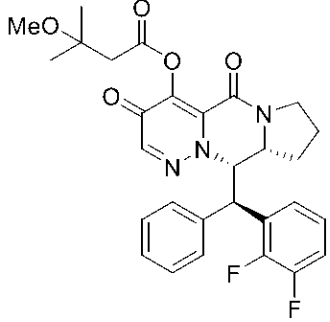
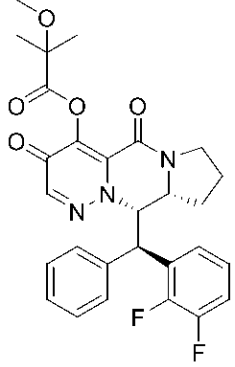
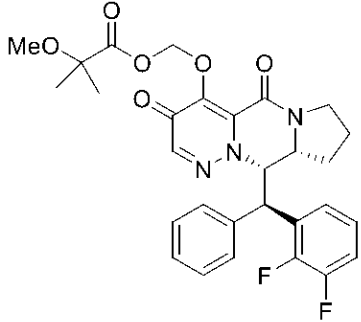
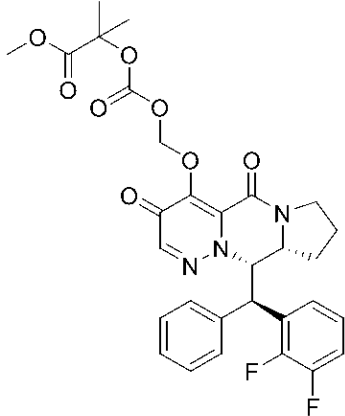
20

30

40

50

【化 30】

39		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル3-メトキシ-3-メチルブタノアート
40		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート
41		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート
42		メチル2-((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート

10

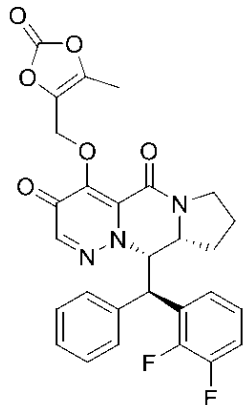
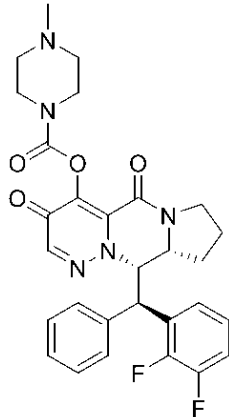
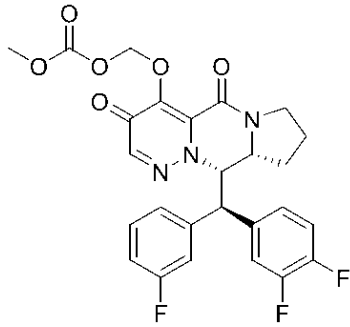
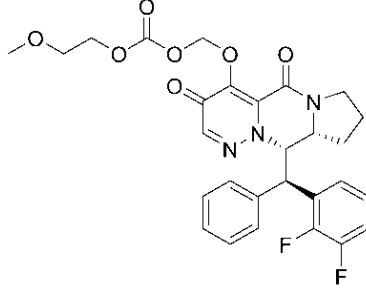
20

30

40

50

【化 3 1】

43		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-bis(fluorophenyl)(フェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
44		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-bis(fluorophenyl)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル4-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート
45		((9aR, 10S)-10-((R)-2,3-bis(fluorophenyl)(3,4-bis(fluorophenyl)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート
46		((9aR, 10S)-10-((R)-2,3-bis(fluorophenyl)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

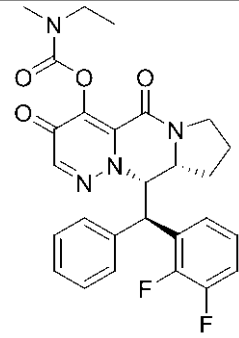
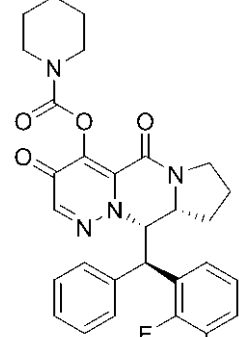
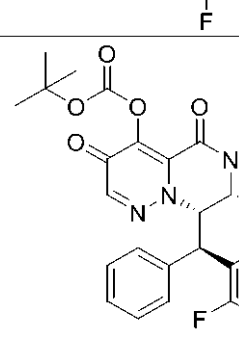
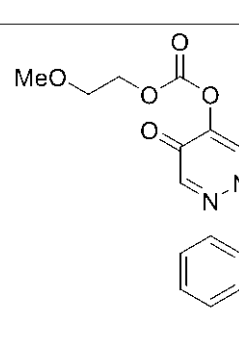
20

30

40

50

【化 3 2】

47		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルエチル(メチル)カルバマート
48		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルピペリジンを1-カルボキシラート
49		tert-ブチル((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル)カルボナート
50		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

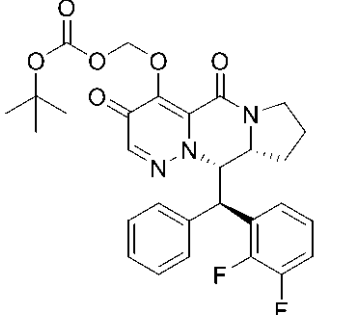
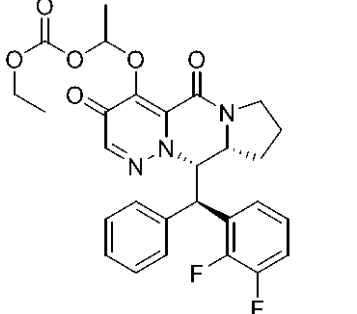
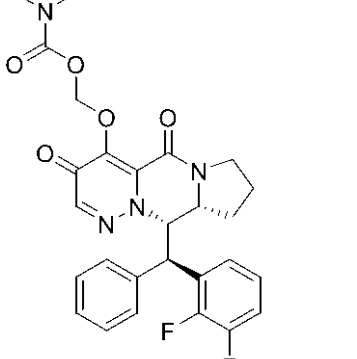
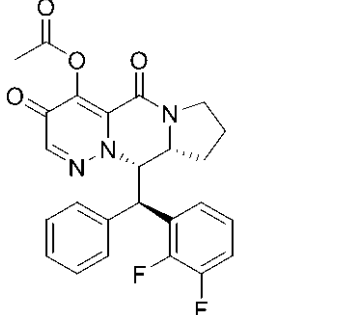
20

30

40

50

【化 3 4】

55		tert-ブチル(((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル)カルボナート
56		1-(((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)エチルエチルカルボナート
57		(((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルジメチルカルバマート
58		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イルアセタート

10

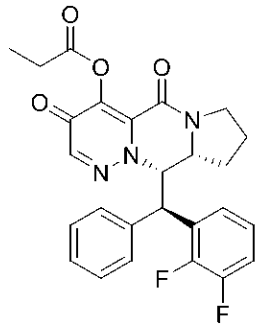
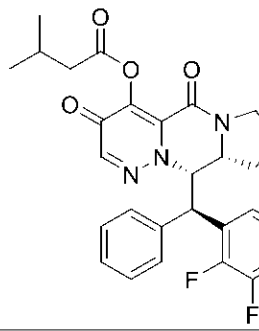
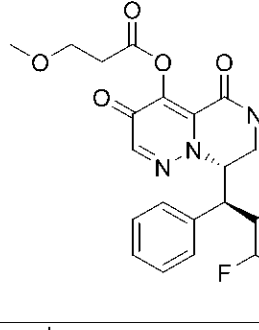
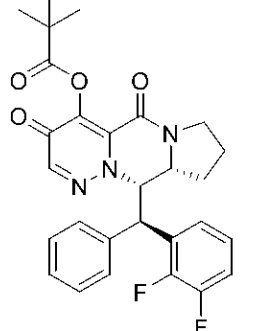
20

30

40

50

【化 3 5】

59		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1,2-b]ピリダジン-4-イルプロピオナート
60		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル3-メチルブタノアート
61		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル3-メトキシプロパノアート
62		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロリノ[1,2-b]ピリダジン-4-イルピバレート

10

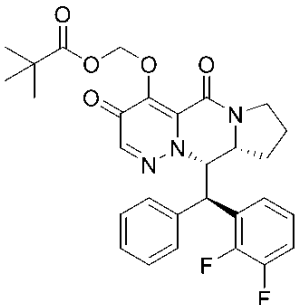
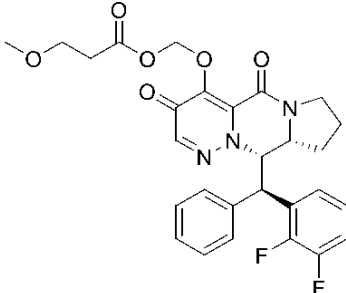
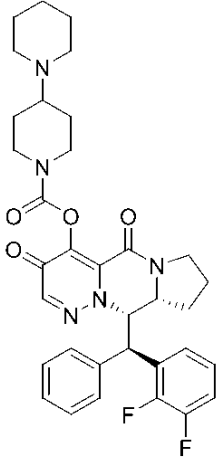
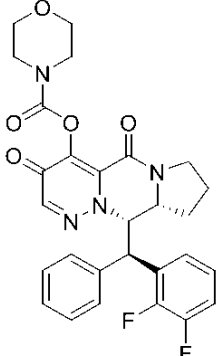
20

30

40

50

【化 3 6】

63		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチルピバレート
64		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル3-メトキシプロパノアート
65		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシレート
66		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イルモルホリン-4-カルボキシレート

10

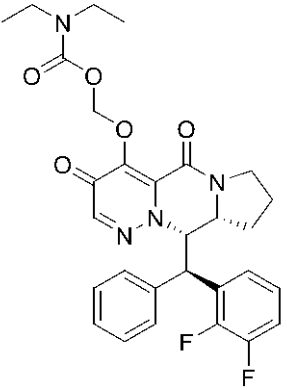
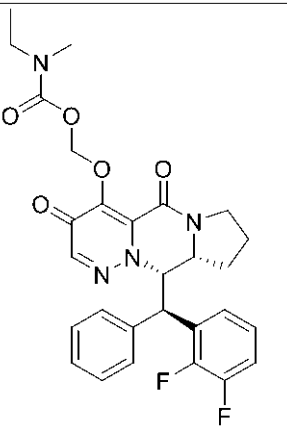
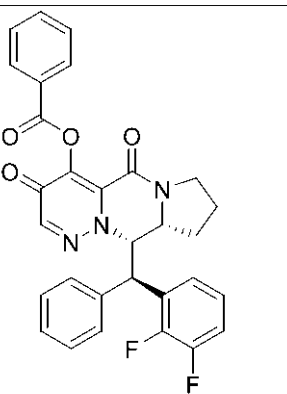
20

30

40

50

【化 3 7】

67		((9aR, 10S)–10–((R)–(2, 3–ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)–3, 5–ジオキソ–3, 5, 8, 9, 9a, 10–ヘキサヒドロ–7H–ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2–b]ピリダジンを4–イル)オキシ)メチルジエチルカルバマート
68		((9aR, 10S)–10–((R)–(2, 3–ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)–3, 5–ジオキソ–3, 5, 8, 9, 9a, 10–ヘキサヒドロ–7H–ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2–b]ピリダジンを4–イル)オキシ)メチルエチル(メチル)カルバマート
69		(9aR, 10S)–10–((R)–(2, 3–ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)–3, 5–ジオキソ–3, 5, 8, 9, 9a, 10–ヘキサヒドロ–7H–ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2–b]ピリダジンを4–イルベンゾアート

10

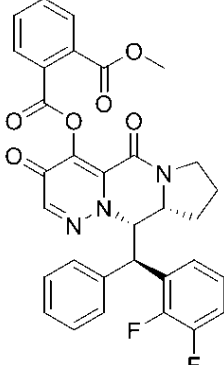
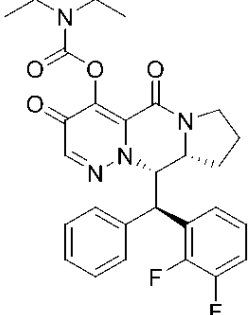
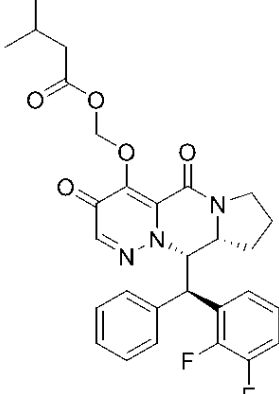
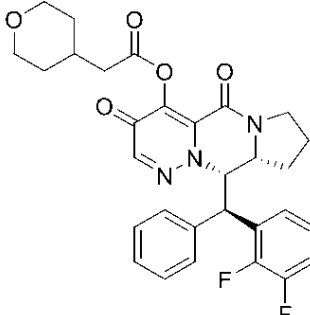
20

30

40

50

【化 3 8】

70		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルメチルフタレート
71		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルジエチルカルバマート
72		(((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチル3-メチルブタノアート
73		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタート

10

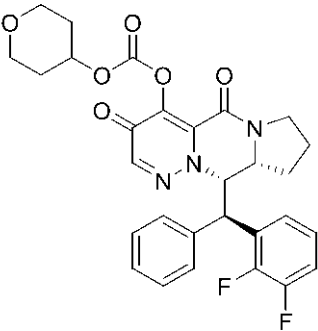
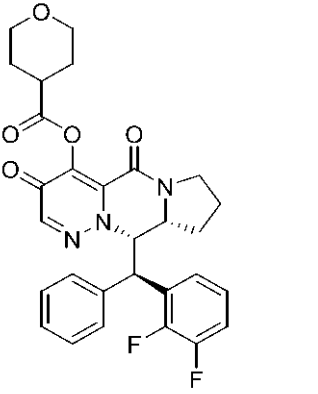
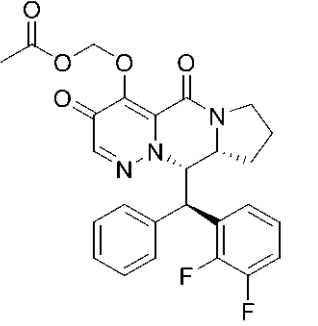
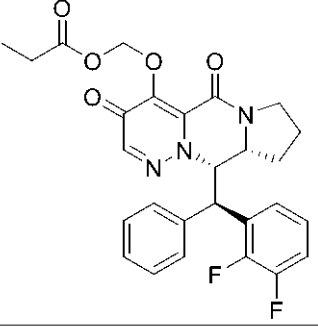
20

30

40

50

【化 3 9】

74		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジンを 4 - イル (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) カルボナート
75		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジンを 4 - イル テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボキシラート
76		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジンを 4 - イル) オキシ) メチルアセタート
77		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロリジン [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジンを 4 - イル) オキシ) メチルプロピオナート

10

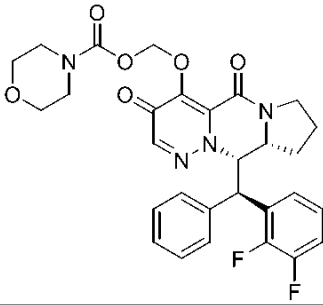
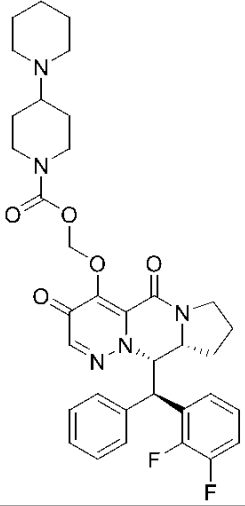
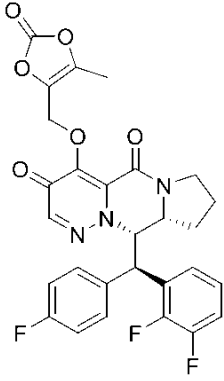
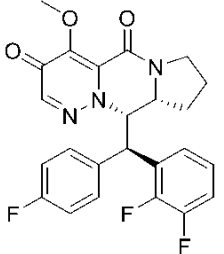
20

30

40

50

【化 40】

78		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルモルホリン-4-カルボキシラート
79		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシラート
80		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
81		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-4-メトキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン

10

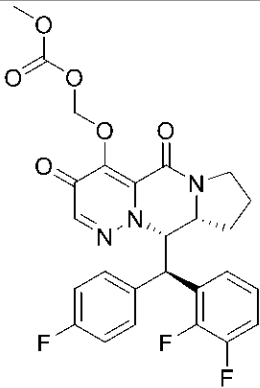
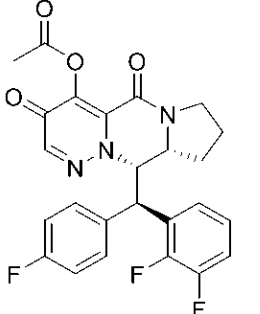
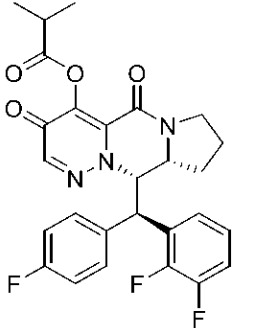
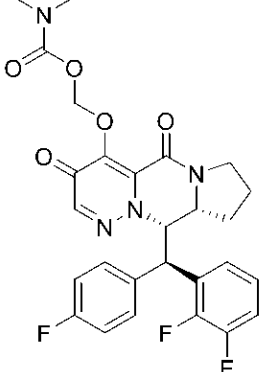
20

30

40

50

【化 4 1】

82		((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート
83		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イルアセタート
84		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イルイソブチラート
85		((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルジメチルカルバマート

10

20

30

40

50

【化 4 2】

86		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル(2-メトキシエチル)カルボナート
87		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イルジメチルカルバマート
88		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イルイソプロピルカルボナート
89		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルイソプロピルカルボナート

10

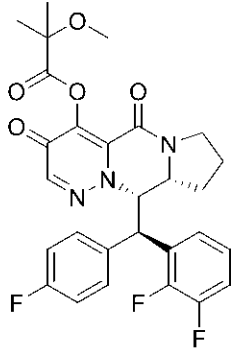
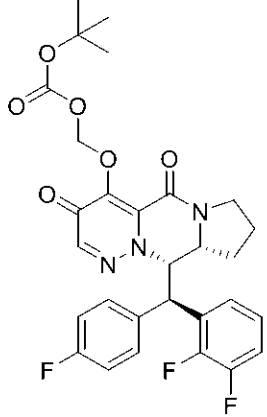
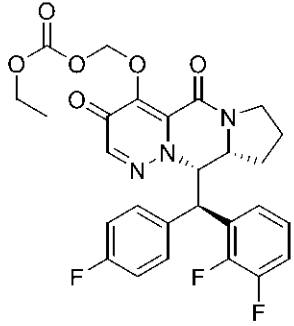
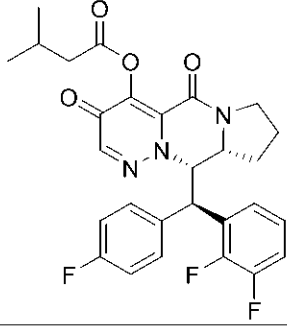
20

30

40

50

【化 4 3】

90		(9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(4－フルオロフェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－4－イル 2－メトキシ－2－メチルプロパノアート
91		tert－ブチル(((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(4－フルオロフェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－4－イル)オキシ)メチル)カルボナート
92		((9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(4－フルオロフェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－4－イル)オキシ)メチルエチルカルボナート
93		(9aR, 10S)－10－((R)－(2, 3－ジフルオロフェニル)(4－フルオロフェニル)メチル)－3, 5－ジオキソ－3, 5, 8, 9, 9a, 10－ヘキサヒドロ－7H－ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン－4－イル 3－メチルブタノアート

10

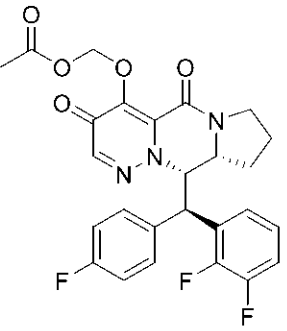
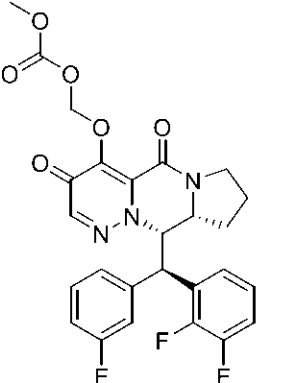
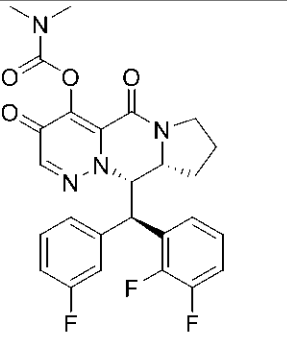
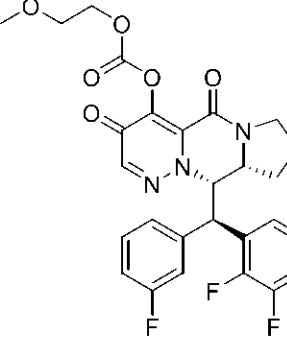
20

30

40

50

【化 4 4】

94		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルアセタート
95		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メチルメチルカルボナート
96		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イルジメチルカルバマート
97		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジンを4-イル(2-メトキシエチル)カルボナート

10

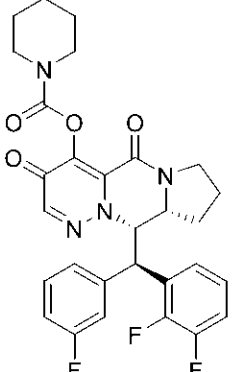
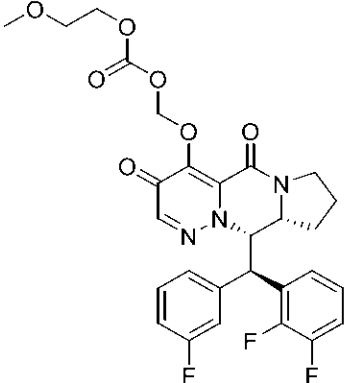
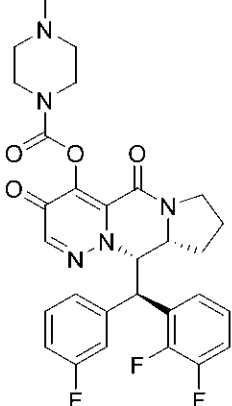
20

30

40

50

【化 4 5】

98		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル ピペリジン - 1 - カルボキシレート
99		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル (2 - メトキシエチル) カルボナート
100		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 4 - イル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

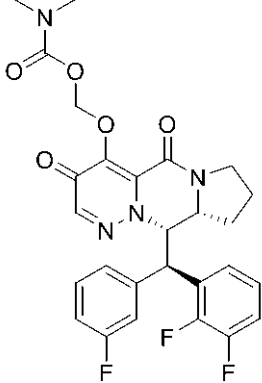
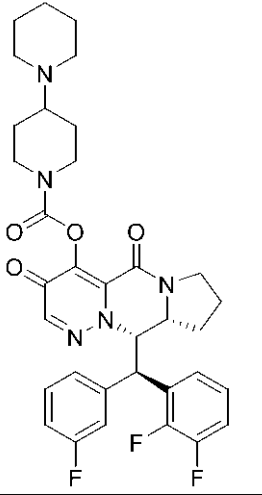
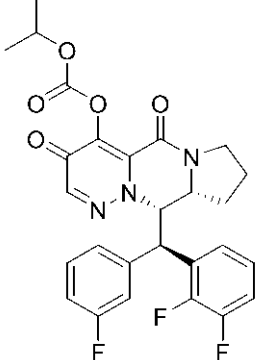
20

30

40

50

【化 4 6】

101		((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 4 - イル) オキシ) メチルジメチルカルバマート
102		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 4 - イル [1, 4' - ビピペリジン] - 1' - カルボキシラート
103		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 3, 5 - ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10 - ヘキサヒドロ - 7H - ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2 - b]ピリダジーン - 4 - イル イソプロピルカルボナート

10

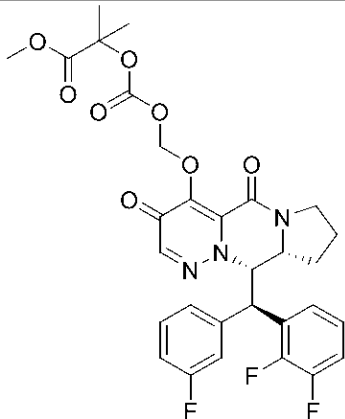
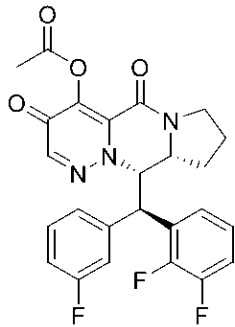
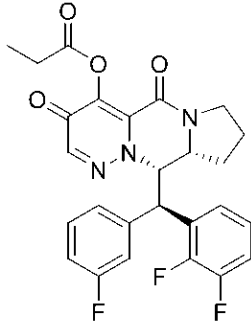
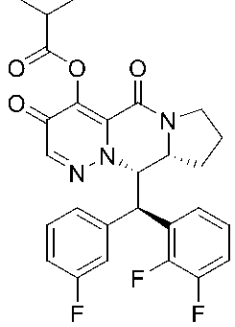
20

30

40

50

【化 4 7】

104		メチル2-((((((9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート
105		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルアセタート
106		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルプロピオナート
107		(9aR, 10S)-10-((R)-(2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジンを4-イルイソブチラート

10

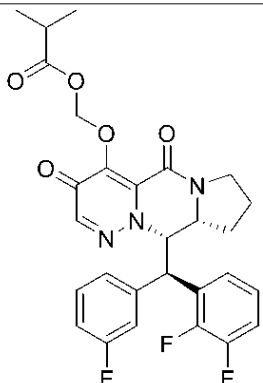
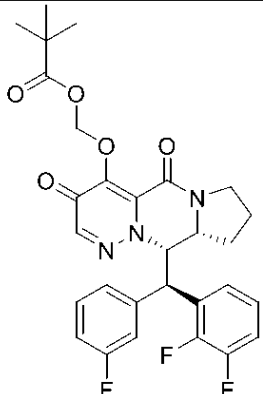
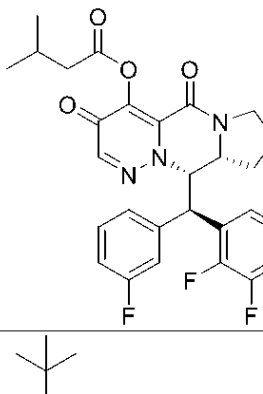
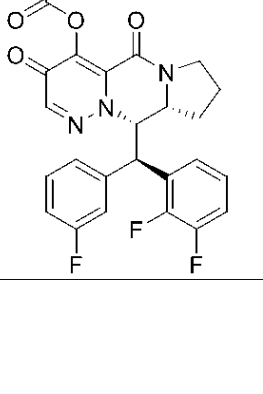
20

30

40

50

【化 4 8】

108		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルイソブチレート
109		((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチルピバレート
110		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル 3-メチルブタノアート
111		(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-4-イル ピバレート

10

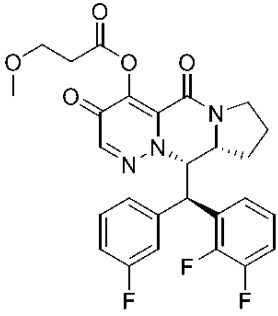
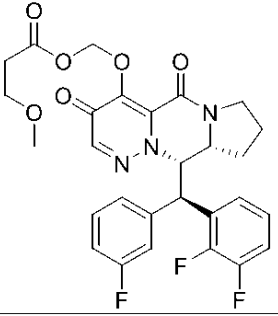
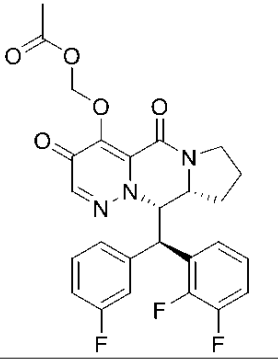
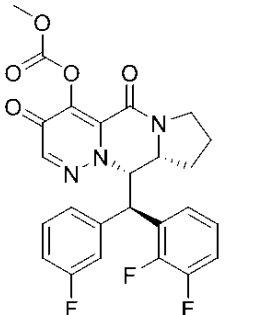
20

30

40

50

【化 4 9】

112		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル) - 3, 5-ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ - 7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル 3-メトキシプロパノアート
113		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル) - 3, 5-ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ - 7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル 3-メトキシプロパノアート
114		(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル) - 3, 5-ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ - 7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル)オキシ)メチル アセタート
115		(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル) - 3, 5-ジオキソ - 3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ - 7H-ピロロ[1', 2':4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジーン-4-イル メチルカルボナート

10

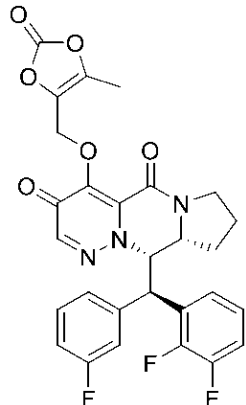
20

30

40

50

【化 50】

116		(9aR, 10S)-10-((R)-2,3-ジフルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジーン-3,5-ジオン
-----	---	--

10

から選択される化合物およびこれらの化合物の薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0059】

14. 前述の実施形態のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および1またはそれを超える薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【0060】

15. 治療有効量の実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物もしくは式(A)の実施形態のいずれかまたはその薬学的に許容され得る塩および1またはそれを超える治療的に活性な助剤を含む組み合わせ物。

20

【0061】

16. インフルエンザを処置する方法であって、治療有効量の実施形態1～13のいずれかに記載の化合物もしくは式(A)の実施形態のいずれかまたはその薬学的に許容され得る塩を前述の処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、インフルエンザを処置する方法。

【0062】

17. 医薬として使用するための実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物もしくは式(A)の実施形態のいずれかまたはその薬学的に許容され得る塩。

30

【0063】

18. インフルエンザの処置で用いるための実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物もしくは式(A)の実施形態のいずれかまたはその薬学的に許容され得る塩。

【0064】

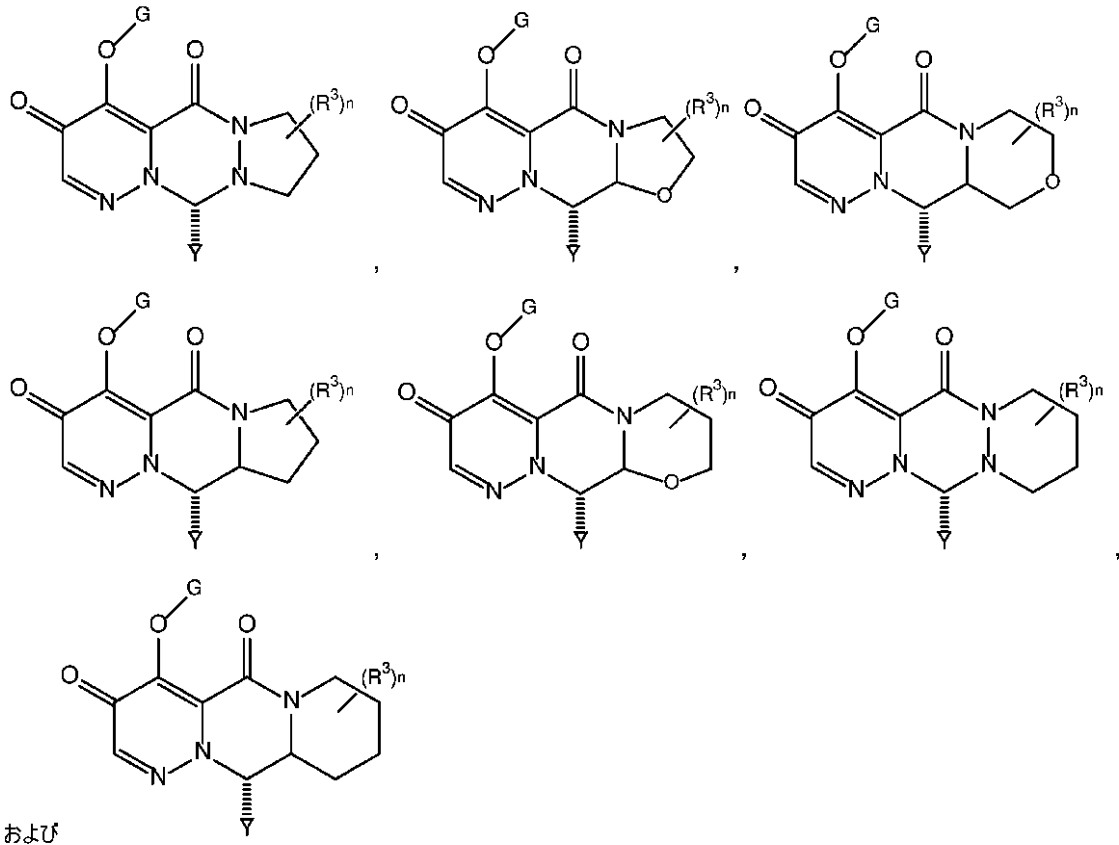
19. インフルエンザ処置のための医薬の製造における実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物もしくは式(A)の実施形態のいずれかまたはその薬学的に許容され得る塩の使用。

【0065】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は、以下の式：

40

【化 5 2】



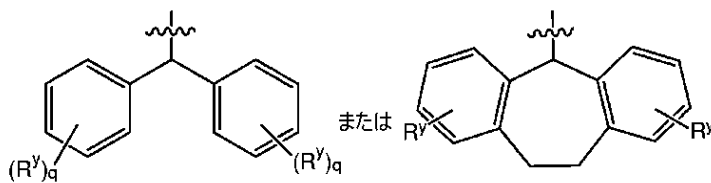
のうちの 1 つの化合物であって、
式中、

G は H であるか、あるいは、G は、 R^0 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)-OR^0$ 、 $-C(R^G)_2-O-C(O)R^0$ 、および $-C(R^G)_2-O-C(O)-OR^0$ から選択され、ここで、各 R^0 は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、各 R^G は、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルである、化合物である。これらの実施形態のうちのいくつかでは、各 R^G は H であり、 R^0 は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

n は、0、1、または 2 であり；

各 R^3 は、Me、OH、OMe、またはハロを表し；Y は、

【化 5 3】



を表し、

ここで、各 R^Y は、F、Cl、Me、OMe、 CF_3 、 OCF_3 、および CN から独立して選択され；各 q は、独立して、0、1、2、または 3 である。

【0066】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下の式：

10

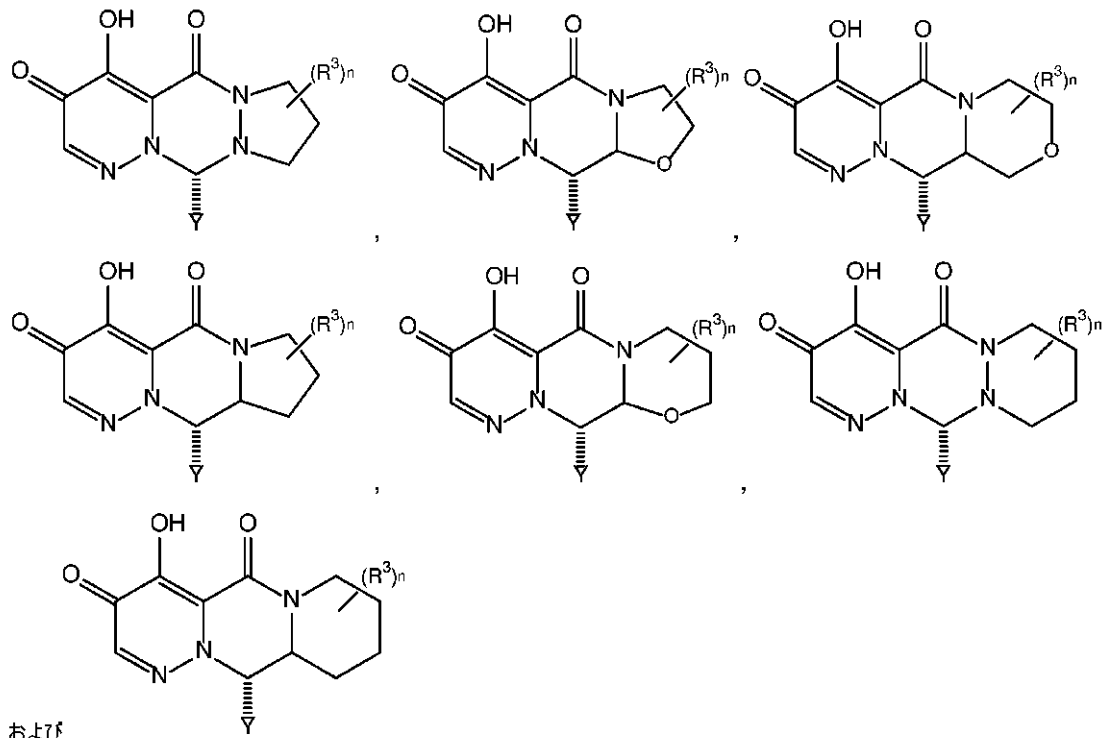
20

30

40

50

【化 5 4】



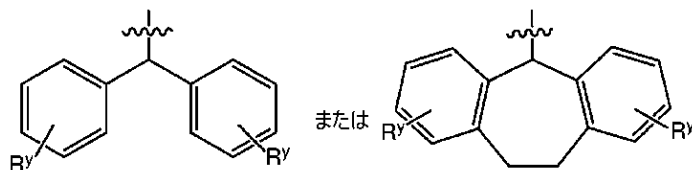
のうちの 1 つの化合物であって、

式中、

n は、0、1、または 2 であり；

各 R^3 は、Me、OH、OMe、またはハ口を表し；Y は、

【化 5 5】



を表し、

ここで、各 R^Y は、H、F、Cl、Me、OMe、 CF_3 、 OCF_3 、および CN から独立して選択される、化合物である。

【0067】

本明細書中で使用される場合、用語「光学異性体」または「立体異性体」は、本発明の所与の化合物について存在し得る種々の立体異性体の配置のうちのいずれかを指し、幾何異性体が含まれる。置換基が炭素原子のキラル中心に付着することができると理解される。用語「キラル」は、鏡像パートナーと重なり合わない性質を有する分子を指す一方で、用語「アキラル」は、その鏡像パートナーと重なり合う分子を指す。したがって、本発明は、化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー、またはラセミ体を含む。「鏡像異性体」は、相互に重なり合わない鏡像である立体異性体の対である。鏡像異性体対の 1：1 混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、必要に応じてラセミ混合物を命名するために使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも 2 個の不斉原子を有するが、相互に鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴールド・プレローグの「R-S」システムにしたがって特定される。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、各キラル炭素での立体化学を、R または S のいずれかで特定することができる。絶対配置が未知の分割された化合物を、ナトリウム D 線の波長の平面偏光を回転させる方向（右旋性ま

たは左旋性)にしたがって(+)または(−)と命名することができる。本明細書中に記載の一定の化合物は、1またはそれを超える不斉中心または軸を含み、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性体が生じ得、これらを絶対立体化学の観点から(R)−または(S)−と定義することができる。

【0068】

出発物質および合成手順の選択に依存して、化合物は、不斉炭素原子数に応じて、可能な異性体のうちの1つの形態またはその混合物として(例えば、純粋な光学異性体としてか、ラセミ体およびジアステレオ異性体の混合物など異性体混合物として)存在し得る。本発明は、全てのかかる可能な異性体(ラセミ混合物、ジアステレオマーの(d i a s t e r i o m e r i c)混合物、および光学的に純粋な形態が含まれる)が含まれることを意味する。光学活性(R)−および(S)−異性体を、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製するか、従来の技術を使用して分割することができる。化合物が二重結合を含む場合、特定しない限り、置換基は、E配置であってもZ配置であってもよい。化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基は、別段の特定が無い限り、シス配置を有してもトランス配置を有してもよい。全ての互変異性型が含まれることも意図される。

【0069】

多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはこれらに類似する基の存在によって酸および／または塩基の塩を形成することができる。本明細書中で使用される場合、用語「塩」または「塩(複数)」は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩(複数)」には、特に、「薬学的に許容され得る塩」が含まれる。用語「薬学的に許容され得る塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性および性質を保持しており、典型的には、生物学的にもその他でも望ましくないわけではない塩を指す。

【0070】

薬学的に許容され得る酸付加塩を、無機酸および有機酸を用いて形成することができる(例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリナート、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシラート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩)。さらなる適切な塩のリストを、例えば、“Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見出すことができる。

【0071】

塩を誘導することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などが含まれる。

【0072】

塩を誘導することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンズルホン酸、エタンズルホン酸、トルエンズルホン酸、およびスルホサリチル酸などが含まれる。

【0073】

10

20

30

40

50

薬学的に許容され得る塩基付加塩を、無機塩基または有機塩基を用いて形成することができ、これらの塩基付加塩は、無機または有機対イオンを有し得る。

【0074】

かかる塩基塩のための無機対イオンには、例えば、アンモニウム塩および周期表のⅠ～ⅩⅠ族の金属が含まれる。一定の実施形態では、対イオンは、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、1～4個のC1～C4アルキル基を有するアルキルアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から選択され；特に適切な塩には、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩が含まれる。

【0075】

塩を誘導することができる有機塩基には、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、置換アミン（天然に存在する置換アミンが含まれる）、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。適切な有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリナート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン、およびトロメタミンが含まれる。

【0076】

本発明の薬学的に許容され得る塩を、従来の化学的方法によって塩基性部分または酸性部分から合成することができる。一般に、かかる塩を、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論量の適切な塩基（Na、Ca、Mg、またはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させるか、これらの化合物の遊離塩基形態を化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。かかる反応は、典型的には、水中もしくは有機溶媒中、またはこれら2種の混合物中で行う。一般に、使用できる場合には、エーテル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体を使用することが望ましい。

【0077】

本明細書中に示した任意の式はまた、化合物の非標識形態（すなわち、全ての原子が天然の同位体存在度で存在し、同位体が富化されていない化合物）および同位体が富化された形態または標識された形態を表すことを意図する。同位体が富化された化合物または標識された化合物は、化合物の少なくとも1つの原子が、天然に存在する原子質量または原子質量分布と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書中に示した式によって描写される構造を有する。本発明の富化または標識された化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体（ 2H 、 3H 、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 18F 、 31P 、 32P 、 35S 、 36Cl 、および 125I など）が含まれる。本発明は、本明細書中に定義の種々の同位体標識された化合物（例えば、放射性同位体（ 3H および 14C など）または非放射性同位体（ 2H および 13C など）が、これらの同位体の天然存在度を有意に超えるレベルで存在する化合物）を含む。これらの同位体標識された化合物は、代謝研究（例えば、 14C を用いる）、反応速度研究（例えば、 2H または 3H を用いる）、陽電子放出断層撮影（PET）または単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）などの検出または画像化技術（薬物または基質の組織分布アッセイが含まれる）、または患者の放射線処置で有用である。特に、 18F 標識化合物は、PETまたはSPECT研究に特に望ましいかもしれない。式（I）の同位体標識化合物を、一般に、当業者に公知の従来の技術によるか、本来ならば使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する本発明の実施例に記載のプロセスに類似するプロセスによって調製することができる。

【0078】

さらに、より重い同位体、特に重水素（すなわち、 2H またはD）により置換すると、より高い代謝安定性に起因する一定の治療上の利点（例えば、in vivo半減期の延長、必要な投薬量の減少、または治療指数の改善）を得ることができる。かかるより重い同位体、特に重水素の濃度を、同位体濃縮係数によって定義することができる。本明細書中

10

20

30

40

50

で使用される用語「同位体濃縮係数」は、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度の間の比を意味する。本発明の化合物中の置換基に重水素が示される場合、かかる化合物は、それぞれ示した重水素原子の同位体濃縮係数が、少なくとも3500（それぞれ示した重水素原子の重水素組み込み率52.5%）、少なくとも4000（重水素組み込み率60%）、少なくとも4500（重水素組み込み率67.5%）、少なくとも5000（重水素組み込み率75%）、少なくとも5500（重水素組み込み率82.5%）、少なくとも6000（重水素組み込み率90%）、少なくとも6333.3（重水素組み込み率95%）、少なくとも6466.7（重水素組み込み率97%）、少なくとも6600（重水素組み込み率99%）、または少なくとも6633.3（重水素組み込み率99.5%）である。

10

【0079】

本発明の薬学的に許容され得る溶媒和物には、結晶化溶媒を同位体に置換することができる溶媒和物（例えば、D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSO）および非富化溶媒との溶媒和物が含まれる。

【0080】

本発明の化合物（すなわち、水素結合のためのドナーおよび／またはアクセプターとして作用することができる基を含む式（I）の化合物）は、適切な共結晶形成剤と共結晶を形成することができる場合がある。これらの共結晶を、公知の共結晶形成手順によって式（I）の化合物から調製することができる。かかる手順には、粉碎、加熱、共昇華、共融解、または結晶化条件下での溶液中での式（I）の化合物の共結晶形成剤との接触および形成された共結晶の単離が含まれる。適切な共結晶形成剤には、WO2004/078163号に記載のものが含まれる。それ故、本発明は、式（I）の化合物を含む共結晶をさらに提供する。

20

【0081】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に許容され得る担体」には、ヒト被験体への投与のための医薬組成物での使用に関する当業者に公知のありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、防腐剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、防腐剤、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味物質、および色素などならびにその組み合わせが含まれる（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed. を参照のこと）。任意の従来の担体が有効成分と適合しない場合を除き、治療組成物または医薬組成物中でのその使用が意図される。

30

【0082】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、被験体において生物学的なまたは医学的な応答を引き出す本発明の化合物の量（例えば、1またはそれを超える症状の軽減、病態の緩和、疾患の進行の遅滞もしくは遅延、または疾患の防止などに十分な量）を指す。1つの非限定的な実施形態では、用語「治療有効量」は、被験体に投与したときに、インフルエンザウイルス感染に関連する1またはそれを超える症状を軽減するか、インフルエンザウイルス感染の症候性の病期の持続時間を短縮するか、インフルエンザウイルス感染の進行を遅滞させるか、インフルエンザウイルス感染による基礎病態の憎悪を軽減または停止させるのに有効な本発明の化合物の量を指す。

40

【0083】

別の非限定的な実施形態では、用語「治療有効量」は、細胞、組織、非細胞の生物学的材料または媒質に投与した場合に、オルソミクスウイルス菌株の複製速度または増殖速度を統計的に有意に低下させるのに有効な本発明の化合物の量を指す。

【0084】

本明細書中で使用される場合、用語「被験体」は、動物を指す。典型的には、被験体はヒトである。

【0085】

本明細書中で使用される場合、用語「阻害する」、「阻害」、または「阻害すること」は

50

、所与の病態、症状、障害、もしくは疾患の軽減もしくは抑制、または生物学的活性もしくはプロセスのベースライン活性の有意な減少を指す。

【0086】

本明細書中で使用される場合、任意の疾患または障害を「処置する」、「処置すること」、または「処置」という用語は、1つの実施形態では、疾患または障害の回復（すなわち、疾患の発症またはその臨床症状の少なくとも1つの遅滞、停止、または軽減）を指す。別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、少なくとも1つの物理的パラメーター（患者が識別できないかもしれないものが含まれる）の緩和または回復を指す。さらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、疾患または障害の物理的（例えば、識別可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、物理的パラメーターの安定化）、またはその両方での調整を指す。さらに別の実施形態では、「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、疾患または障害の発症または進行の防止または遅延を指す。

10

【0087】

本明細書中で使用される場合、被験体は、かかる被験体がかかる処置から生物学的に、医学的に、または生活の質的に利益が得られる場合、処置「を必要とする」。

【0088】

本明細書中で使用される場合、本明細書中に別段の指示がないかぎり、または文脈と明確に矛盾しないかぎり、本発明の文脈で（特に、特許請求の範囲の文脈で）使用される用語「a」、「an」、「the」、および類似の用語は、単数形および複数形の両方を対象とすると解釈されるものとする。

20

【0089】

本明細書中に別段の指示がないかぎり、または文脈と明確に矛盾しないかぎり、本明細書中に記載の全ての方法を、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書中に提供されたありとあらゆる例、または例示を示す言語（例えば、「～など」）の使用は、単に本発明をより明らかにすることを意図し、本来の特許請求の範囲に記載の本発明の範囲を制限しない。

【0090】

本発明の化合物（複数可）の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミ体または鏡像異性体が豊富な、例えば、（R）体、（S）体、または（R，S）体で存在し得る。一定の実施形態では、各不斉原子は、（R）体または（S）体のいずれかが少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、または少なくとも99%の鏡像体過剰率を有し；すなわち、光学活性化合物について、一方の鏡像異性体を、他方の鏡像異性体を実質的に排除して使用することが好ましいことが多く、したがって、典型的には、鏡像異性体純度は少なくとも95%が好ましい。不飽和二重結合を有する原子にある置換基は、可能ならば、シス-（Z）体またはトランス-（E）体で存在し得る。

30

【0091】

したがって、本明細書中で使用される場合、本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体のうちの1つ、またはその混合物の形態で、例えば、実質的に純粋な幾何（シスもしくはトランス）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体、またはその混合物として存在し得る。本明細書中で使用される「実質的に純粋」または「他の異性体を実質的に含まない」は、生成物が重量基準で好ましい異性体の量に対して他の異性体を5%未満、好ましくは2%未満含むことを意味する。

40

【0092】

得られた異性体の混合物を、典型的には、例えば、クロマトグラフィおよび／または分別晶出によって、構成要素の物理化学的相違に基づいて、純粋または実質的に純粋な幾何異性体または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離することができる。

【0093】

50

最終生成物または中間体のラセミ体を、典型的には、公知の方法（例えば、光学的に活性な酸または塩基を使用して得たそのジアステレオマー塩を分離し、光学的に活性な酸性化合物または塩基性化合物を遊離すること）によって光学対掌体に分割することができる。したがって、特に、塩基性部分を使用して、例えば、光学的に活性な酸（例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O、O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、またはカンフル-10-スルホン酸）を使用して形成された塩の分別晶出によって本発明の化合物をその光学対掌体に分割することができる。ラセミ生成物を、キラルクロマトグラフィ（例えば、キラル固定相を使用した 高圧液体クロマトグラフィ（HPLC））によって分割することもできる。

【0094】

さらに、本発明の化合物（その塩が含まれる）は、その水和物の形態で得ることもできるか、その結晶化のために使用される他の溶媒を含むこともできる。本発明の化合物は、本質的または意図的に、薬学的に許容され得る溶媒（水が含まれる）と溶媒和物を形成することができる；したがって、本発明が溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物（その薬学的に許容され得る塩が含まれる）と1またはそれを超える溶媒分子との分子複合体を指す。かかる溶媒分子は、レシピエントに無害であることが公知の薬学分野で一般に使用されている溶媒分子（例えば、水およびエタノールなど）である。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0095】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1つの薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも2つの薬学的に許容され得る賦形剤または担体を含む。薬学的に許容され得る担体および他の賦形剤は、当業者に公知であり、例えば、類似の投与経路を介して投与される承認された（登録された）処方治療剤で使用される担体および賦形剤から選択され得る。医薬組成物を、経口投与、非経口投与、および直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化することができる。さらに、本発明の医薬組成物を、固体の形態（カプセル剤、錠剤、丸薬、顆粒剤、散剤、または坐剤が含まれるが、これらに限定されない）または液体の形態（液剤、懸濁剤、または乳剤が含まれるが、これらに限定されない）に仕上げることもできる。医薬組成物を、滅菌などの従来の薬学的操作に供することができ、そして／または従来の不活性な希釈剤、滑沢剤、または緩衝剤および佐剤（防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、および緩衝化剤など）を含めることができる。

【0096】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、経口送達のために製剤化される。典型的には、これらの医薬組成物は、以下：

- a) 希釈剤（例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、および／またはグリシン）；
- b) 滑沢剤（例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール）；錠剤については、さらに、
- c) 結合剤（例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン）；必要に応じて、
- d) 崩壊剤（例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物）；ならびに／あるいは
- e) 吸収剤、着色剤、フレーバー、および甘味料

から選択される1またはそれを超える賦形剤と共に有効成分（少なくとも1つの式（I）の化合物）を含む錠剤またはゼラチンカプセル剤である。

【0097】

錠剤を、当該分野で公知の方法にしたがって、フィルムコーティングするか、腸溶コーティングすることができる。

【0098】

経口投与に適切な組成物は、錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性の懸濁剤、分散性の粉末もしくは顆粒、乳剤、硬質カプセルもしくは軟質カプセル、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤の形態で有効量の本発明の化合物を含む。経口使用を意図する組成物を、当該分野で公知の医薬組成物の任意の製造方法にしたがって調製し、かかる組成物は、薬学的にエレガントかつ美味な調製物を提供するために、甘味剤、香味物質、着色剤、および防腐剤からなる群から選択される1またはそれを超える薬剤を含むことができる。錠剤は、錠剤製造に適切な非毒性の薬学的に許容され得る賦形剤との混合物中に有効成分を含んでもよい。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸）；結合剤（例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア）；および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルク）である。錠剤は、コーティングされていないか、または胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させ、それにより、長期間にわたって徐放作用を発揮するために、公知の技術によってコーティングされている。例えば、時間遅延材料（モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなど）を使用することができる。経口用製剤を、有効成分が不活性の固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリン）と混合された硬ゼラチンカプセル剤としてか、有効成分が水または油性媒体（例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油）と混合された軟ゼラチンカプセル剤として提供することができる。

10

20

【0099】

一定の注射用組成物は、水性の等張液または懸濁液であり、坐剤は、脂肪性の乳濁液または懸濁液から調製することが有利である。前述の組成物を安定化させ、そして／または佐剤（防腐剤、安定剤、湿潤剤、または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を制御するための塩、および／または緩衝化剤など）を含めてもよい。さらに、組成物は、他の治療に有益な物質も含んでよい。前述の組成物は、従来の混合法、造粒法、またはコーティング法にそれぞれしたがって調製され、約0.1～75%または約1～50%の有効成分を含む。

【0100】

経皮適用に適切な組成物は、適切な担体と共に有効量の本発明の化合物を含む。経皮送達に適切な担体は、宿主の皮膚通過を補助するための吸収性の薬理的に許容され得る溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、必要に応じて担体と共に化合物を含むリザーバー、必要に応じて長期間にわたって制御された一定の速度で宿主の皮膚に化合物を送達させるための速度制御バリア、および前述のデバイスを皮膚に固定するための手段を含む絆創膏の形態である。

30

【0101】

局所投与（例えば、皮膚および眼）に適切な組成物には、水性液剤、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または例えば、エアロゾルなどによる送達のための噴霧可能な製剤が含まれる。かかる局所送達系は、インフルエンザの処置に使用するのに適切であり得る吸入または鼻腔内適用に関連し得、例えば、可溶化剤、安定剤、張度増強剤、緩衝化剤、および防腐剤を含んでよい。組成物を、ドライパウダー吸入器からの乾燥粉末（単独、混合物として（例えば、ラクトースとのドライブレンド、または、例えば、リン脂質と成分が混合された粒子）のいずれか）あるいは適切な噴射剤を使用するか使用しない加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーからのエアロゾルスプレーでの提供の形態で都合よく送達することができる。

40

【0102】

本発明は、さらに、水が一定の化合物の分解を促進し得るので、有効成分として本発明の化合物を含む無水の医薬組成物および投薬形態を提供する。

【0103】

本発明の無水の医薬組成物および投薬形態を、無水または低水分の成分および低水分または低湿度の条件を使用して調製することができる。無水の医薬組成物を調製し、その無水

50

の性質が維持されるように保存することができる。したがって、無水の組成物を、適切な処方キット中に含めることができるように水への曝露を防止することが公知の材料を使用して包装する。適切な包装の例には、密閉された箔、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリスター包装、およびストリップ包装が含まれるが、これらに限定されない。

【0104】

本発明は、さらに、有効成分としての本発明の化合物が分解する速度を低下させる1またはそれを超える薬剤を含む医薬組成物および投薬形態を提供する。本明細書中で「安定剤」と呼ばれるかかる薬剤には、抗酸化剤（アスコルビン酸など）、pH緩衝化剤、または塩緩衝化剤などが含まれるが、これらに限定されない。

【0105】

遊離形態または塩形態の式（I）の化合物は、次の節で提供した試験データによって示される有益な薬理学的性質を示し（例えば、これらはオルソミクソウイルスの複製を阻害または防止する）、したがって、前述の化合物は、治療または研究用の化学物質（例えば、オルソミクソウイルス、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザの複製の研究などのためのツール化合物）としての使用に適応される。したがって、本発明の化合物は、特にヒト被験体におけるオルソミクソウイルス（*orthomyxovirus*）、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザに起因する感染の処置で有用である。いくつかの実施形態では、処置すべき被験体は、インフルエンザウイルスに感染しているか感染リスクのあるヒトである。例えば、インフルエンザ感染によって非常に憎悪し得る喘息またはCOPDなどの既存病態を有する被験体を、特に前述の被験体が、インフルエンザに感染しているか、感染していると考えられる家族などの人物への濃厚接触に起因するインフルエンザ感染リスクのある場合、インフルエンザ感染の症状を示す前に本発明の方法または化合物で処置することができる。他の実施形態では、本発明の方法および組成物によって処置される被験体は、インフルエンザ感染に一致する症状を有すると診断された被験体である。他の実施形態では、被験体は、典型的なインフルエンザの症状の存在と無関係にインフルエンザウイルスの存在を検出し、インフルエンザ感染が見いだされるインフルエンザ迅速診断検査（RIDT）または逆転写酵素PCR（RT-PCR）法などの公知の診断方法を使用して検査されているヒトであり得る。

【0106】

さらなる実施形態として、本発明は、本明細書中に記載の式（I）の化合物または式（I）の範囲内の任意の実施形態の、治療における使用を提供する。特に、化合物は、オルソミクソウイルス、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザに感染しているか、感染リスクが特に高い被験体を処置するための使用に適切である。

【0107】

別の実施形態では、本発明は、オルソミクソウイルスに起因する疾患を処置する方法であって、治療有効量の本明細書中に記載の式（I）の化合物または式（I）の範囲内の任意の実施形態を、かかる処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物を経口投与する。さらなる実施形態では、疾患は、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、およびC型インフルエンザから選択される。本方法は、典型的には、有効量の本明細書中に記載の化合物または有効量のかかる化合物を含む医薬組成物を、かかる処置を必要とする被験体に投与する工程を含む。化合物を、本明細書中に記載の方法などの任意の適切な方法によって投与することができ、投与を、担当医によって選択することができる間隔で繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、化合物または医薬組成物を経口投与する。

【0108】

したがって、さらなる実施形態として、本発明は、医薬の製造のための本明細書中に記載の式（I）の化合物またはかかる化合物の任意の実施形態の使用を提供する。特定の実施

10

20

30

40

50

形態では、医薬は、オルソミクスウイルス感染、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザの感染の処置のための医薬である。

【0109】

本発明の化合物を、1またはそれを超える治療助剤と同時に、前、または後に投与することができる。本発明の化合物を、同一または異なる投与経路によって個別に投与するか、助剤（複数可）と同一の医薬組成物中で共に投与することができる。本発明の化合物との使用に適切な助剤には、ノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビルおよびラニナミビル、ラニナミビルオクタノアートが含まれる）ならびにアダマンタン（アマンタジンおよびリマンタジンなど）などのインフルエンザウイルスに活性な抗ウイルス剤が含まれる。これらの方法で用いるさらなる助剤には、M2タンパク質阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、PB2阻害剤、ファビピラビル、フルダーゼ、ADS-8902、ペラプロスト、Neugene（登録商標）、リバビリン、CAS Reg. No. 1422050-75-6、VX-787、Flu Mist Quadrivalent（登録商標）、Fluarix（登録商標）Quadrivalent、Fluzone（登録商標）Quadrivalent、Flucelvax（登録商標）、およびFluBlock（登録商標）が含まれる。

10

【0110】

1つの実施形態では、本発明は、治療で同時、個別、または連続で使用するための組み合わせ調製物としての、式（I）の化合物および少なくとも1つの他の治療助剤を含む製品を提供する。1つの実施形態では、治療は、オルソミクスウイルス、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザに起因するウイルス感染の処置である。組み合わせ調製物として提供される製品には、式（I）の化合物および他の治療助剤（複数可）のうちの少なくとも1つを同一の医薬組成物中に共に含む組成物、または個別の形態、例えば、本明細書中に記載の方法によって被験体を処置するために使用されるキットの形態の式（I）の化合物および少なくとも1つの他の治療助剤（複数可）が含まれる。

20

【0111】

1つの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物および別の治療助剤（複数可）を含む医薬組成物を提供する。適切な助剤には、ノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、およびラニナミビルが含まれる）ならびにアダマンタン（アマンタジンおよびリマンタジンなど）などのインフルエンザウイルスに活性な抗ウイルス剤が含まれる。必要に応じて、医薬組成物は、上記の薬学的に許容され得る担体を含み得る。

30

【0112】

1つの実施形態では、本発明は、2つまたはそれを超える個別の医薬組成物を含むキットであって、前述の医薬組成物うちの少なくとも1つが式（I）の化合物を含むキットを提供する。他の医薬組成物は、適切な助剤のうちの1つを含み得る。1つの実施形態では、キットは、前述の組成物を個別に保持するための手段（容器、分割ボトル、または分割箔小胞など）を含む。かかるキットの例は、ブリストア包装（典型的に錠剤およびカプセルなどの包装に使用される）である。

【0113】

本発明のキットを、異なる投薬形態（例えば、経口および非経口）を投与するため、個別の組成物を異なる投薬間隔で投与するため、または個別の組成物の相互に対する用量設定を行うために使用することができる。服薬遵守を補助するために、本発明のキットは、典型的には、投与説明書を含む。

40

【0114】

本発明の併用療法では、本発明の化合物および治療助剤を、同一または異なる製造者が製造および／または製剤化することができる。さらに、本発明の化合物および治療助剤を、（i）併用製品として医師に販売される前（例えば、本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合）；（ii）投与直前に医師自身によって（または医師の指導の下で）；（iii）患者自身で（例えば、本発明の化合物および治療助剤の連続投与中に）併用

50

療法にすることができる。

【0115】

したがって、本発明は、医薬が治療助剤と共に投与されるように調製された、オルソミクソウイルス、特に、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザであり得るインフルエンザに起因するウイルス感染を処置するための式(I)の化合物の使用を提供する。典型的には、本発明の化合物の使用方法において、処置前にインフルエンザの血清型が同定されていない。本発明はまた、医薬が式(I)の化合物と共に投与される、疾患または症状を処置するための治療助剤の使用を提供する。

【0116】

本発明はまた、オルソミクソウイルス、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザに起因するウイルス感染を処置する方法で用いる式(I)の化合物であって、ここで前述の式(I)の化合物が治療助剤との投与のために調製される、化合物を提供する。本発明はまた、オルソミクソウイルス、特にインフルエンザ(例えば、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザ)に起因するウイルス感染を処置する方法で用いる別の治療助剤であって、ここで前述の治療助剤が式(I)の化合物との投与のために調製される、治療助剤を提供する。本発明はまた、オルソミクソウイルス、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザに起因するウイルス感染を処置する方法で用いる式(I)の化合物であって、ここで、前述の式(I)の化合物が治療助剤と投与される、化合物を提供する。本発明はまた、オルソミクソウイルス、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザに起因するウイルス感染を処置する方法で用いる治療助剤であって、前述の治療助剤が式(I)の化合物と投与される、治療助剤を提供する。

【0117】

本発明はまた、オルソミクソウイルス、特にインフルエンザ、例えば、A型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザに起因するウイルス感染を処置するための式(I)の化合物の使用であって、ここで、患者は以前に(例えば、24時間以内に)別の治療剤で処置されている、使用を提供する。本発明はまた、オルソミクソウイルス、特にA型インフルエンザ、B型インフルエンザ、またはC型インフルエンザに起因するウイルス感染を処置するための別の治療剤の使用であって、ここで、患者は以前に(例えば、24時間以内に)式(I)の化合物で処置されている、使用を提供する。

【0118】

1つの実施形態では、治療助剤は、ノイラミニダーゼ阻害剤(オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、およびラニナミビルが含まれる)ならびにアダマンタン(アマンタジンおよびリマンタジンなど)などのインフルエンザウイルスに起因する感染症を処置するのに有用であるとされている抗ウイルス剤から選択される。

【0119】

本発明の医薬組成物または組み合わせ物は、約50~70kgのヒト被験体について約1~1000mgの有効成分(複数可)、または約1~500mg、または約1~250mg、または約1~150mg、または約0.5~100mg、または約1~50mgの有効成分を含む単位投薬量で存在し得る。化合物、医薬組成物、またはその組み合わせの治療有効投薬量は、被験体の種、体重、年齢、および個別の病態、処置される障害もしくは疾患またはその重症度に依存する。通常の技術を有する医師、臨床家、または獣医は、障害または疾患の防止、処置、または進行の抑制に必要な各有効成分の有効量を容易に決定することができる。

【0120】

上記の投薬量の性質は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、イヌ、サル)、またはその単離された器官、組織、および調製物を有利に使用した*in vitro*検査および*in vivo*検査で実証可能である。本発明の化合物を、*in vitro*で溶液(例えば、水溶液)の形態で、*in vivo*では経腸、非経口、有利には静脈内のいずれかで、例えば、懸濁液としてか水溶液で適用することができる。*in vitro*での投薬量は、

約 10^{-3} モル濃度と 10^{-9} モル濃度との間の範囲であり得る。i n v i v oでの治療有効量は、投与経路に応じて、約 $0.1 \sim 500 \text{ mg} / \text{kg}$ または約 $0.1 \sim 50 \text{ mg} / \text{kg}$ の範囲であり得る。

【0121】

本発明は、さらに、本明細書中に開示の式 (I) の化合物を作製するためのプロセスおよびこのプロセスの任意の異型 (その任意の段階で得ることができる中間生成物を出発物質として使用して残りの工程を実施するプロセス、または出発物質が反応条件下にて i n s i t uで形成されるプロセス、または反応成分をその塩または光学的に純粋な材料の形態で使用するプロセス) を含む。

【0122】

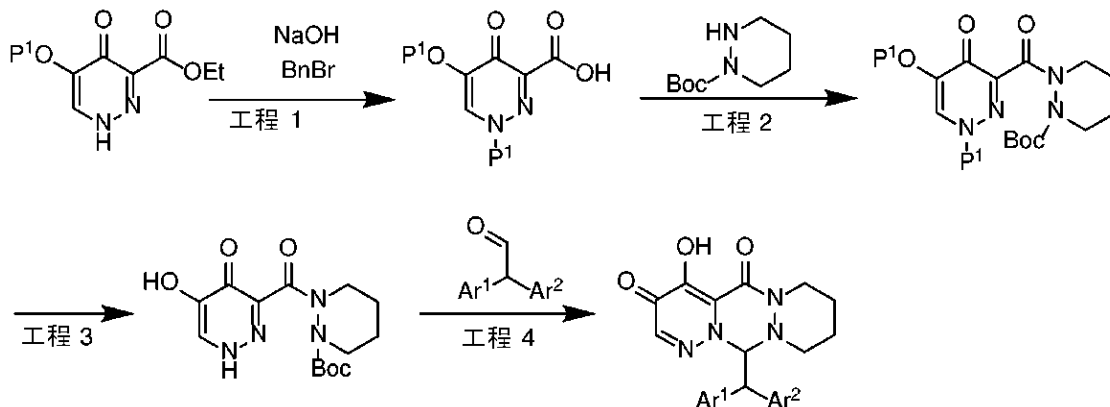
本発明の化合物および中間体を、当業者に一般的に公知の方法にしたがって相互に変換することもできる。

【0123】

式 (I) の化合物の合成方法をスキーム A ~ D に示し、本明細書中の実施例で例証する。スキーム A は、Z 1 が N であり、Z 2 が C (R) 2 であり、Z 3 が $-CR_2-CR_2-$ である化合物を調製する方法を示し、他の Z 3 結合を有する化合物を合成することもできるはずである。スキーム A は、5-ヒドロキシおよび環 NH の両方が容易に除去することができる適切な保護基で保護されている 5-ヒドロキシピリダジン-4-オン-3-カルボン酸化合物から出発する。カルボン酸が環状ヒドラジン結合と縮合して外側に 2 つの環が得られる。環窒素の脱保護後、アルデヒドとの縮合によって中央に環が形成される。

スキーム A。

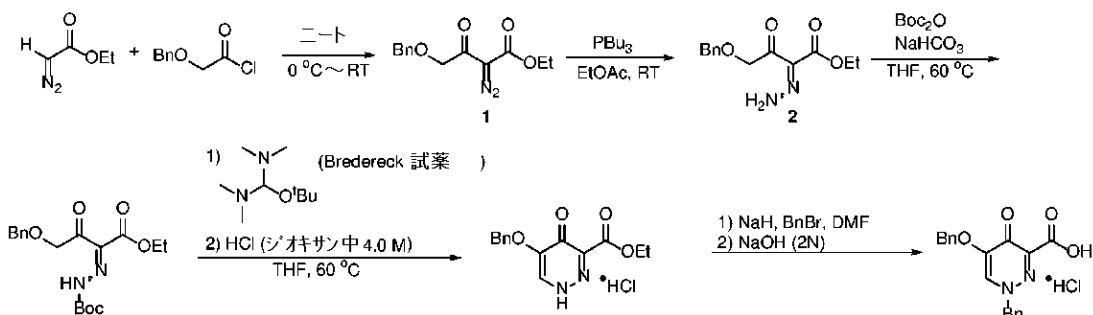
【化 56】



スキーム B は、スキーム A の工程 1 後に中間体を作製するための代替法を示す。

スキーム B。

【化 57】

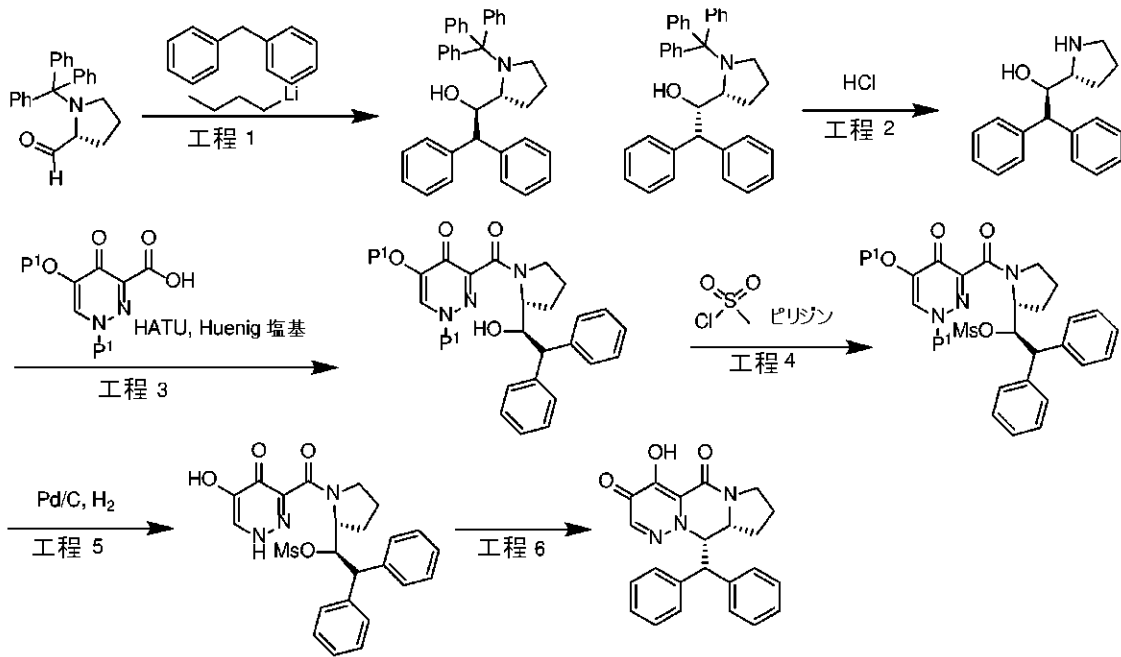


US 2015/0072982 A1 [Pgs. 34-35]

スキーム C および D は、Z 1 が CR であり、Z 2 が CR 2 であり、Z 3 が CR 2 である、式 (I) の化合物の作製方法を示す。

スキーム C。

【化 5 8】

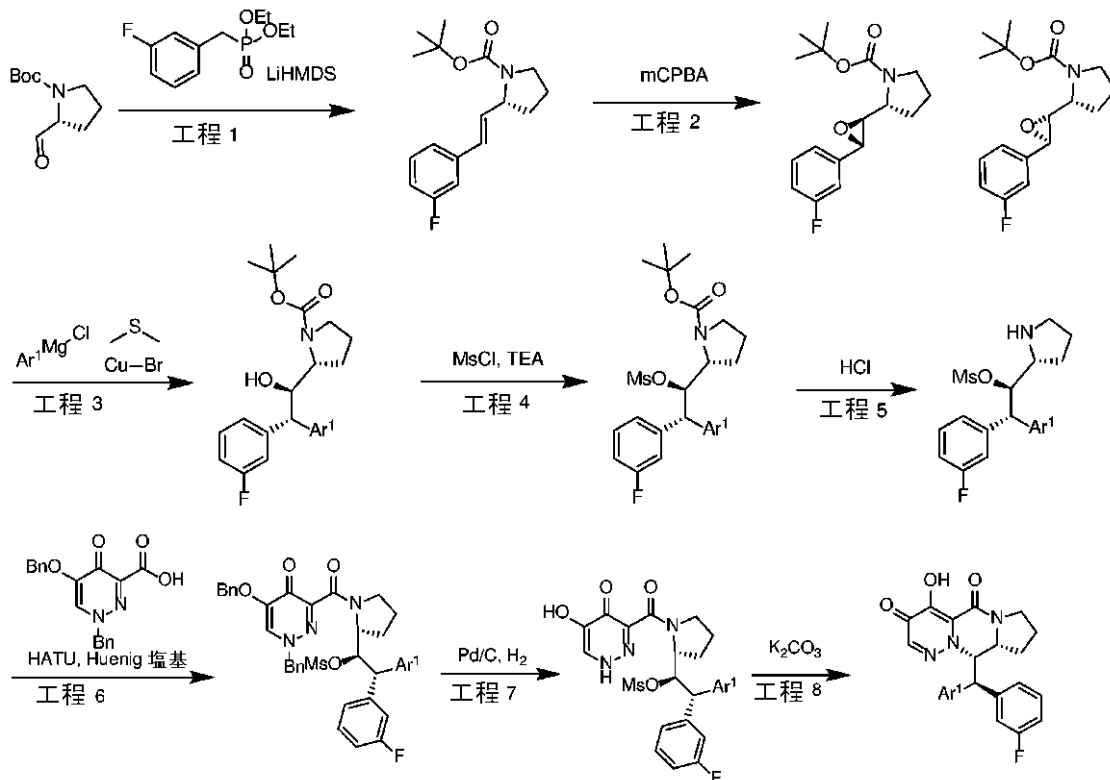


10

20

スキーム D。

【化 5 9】



30

40

【 0 1 2 4】

提供したこれらの合成スキームおよび実施例を使用して、当業者は式 (I) の化合物を調製することができる。

【実施例】

【 0 1 2 5】

以下の実施例は、本発明を例証することを意図し、本発明を制限すると解釈されないもの

50

とする。温度は摂氏で示している。別段の記載がない限り、全ての蒸発を典型的には約 15 mmHg と 100 mmHg の間（約 20 ～ 133 mbar）の減圧下で行う。最終生成物、中間体、および出発物質の構造を、標準的な解析方法（例えば、微量分析および分光学的特性（例えば、MS、IR、NMR））によって確認する。使用した略語は、当該分野において慣習的な略語である。

【0126】

本発明の化合物を合成するために使用した全ての出発物質、構築ブロック、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、および触媒は、購入できるか当業者に公知の有機合成法（Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21）によって生成することができる。さらに、本発明の化合物を、以下の実施例を考慮して当業者に公知の有機合成法によって生成することができる。

略語

ATP アデノシン 5' - 三リン酸

Bn ベンジル

BOC 第三級ブチルカルボキシ

br ブロード

BSA ウシ血清アルブミン

d ダブルレット

dd ダブルレットオブダブルレット

DCM ジクロロメタン

DEAD ジエチルアゾジカルボキシラート

DBAD ジーtert-ブチルアゾジカルボキシラート

DIBAL-H ジイソブチルアルミニウムヒドリド

DEA ジエチルイソプロピルアミン

DME 1, 4-ジメトキシエタン

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DTT ジチオトレイトール

EDTA エチレンジアミン四酢酸

ESI エレクトロスプレーイオン化

EtOAc 酢酸エチル

FCC フラッシュカラムクロマトグラフィ

h 時間（複数可）

HBTU 1- [ビス（ジメチルアミノ）メチレン] - 1H-ベンゾトリアゾリウムヘキサフルオロホスファート（1-）3-オキシド

HOBt 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール

HPLC 高圧液体クロマトグラフィ

IR 赤外分光法

LCMS 液体クロマトグラフィおよび質量分析

MeOH メタノール

MS 質量分析

MW マイクロ波

m マルチプレット

min 分

mL ミリリットル（複数可）

m/z 質量電荷比

NBS N-ブロモスクシンイミド

NCS N-クロロスクシンイミド

NMP N-メチルピロリジノン

NMR 核磁気共鳴

ppm 百万分の1量

PyBOP ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート

rac ラセミ体

rt 室温

s シングレット

SEM (2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル

t トリプレット

TBDMS t-ブチルジメチルシリル

TBDPS t-ブチルジフェニルシリル

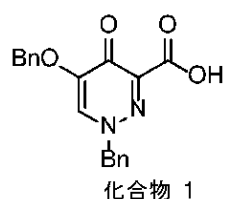
TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

Tris・HCl アミノトリス(ヒドロキシメチル)メタン塩酸塩

化合物1. 1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩

【化60】



【0127】

室温のエチル 5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボキシレート塩酸塩(50g、161mmol：米国特許出願公開第2015/0072982A1号を参照のこと)を含むMeOH(800mL)の懸濁液に、NaOH(26.4g、660mmol)を添加した。室温で10分間攪拌した。臭化ベンジル(99g、579mmol)を添加し、混合物を2時間攪拌した。反応物を濃縮し、次いで、水を残渣に添加した。次いで、混合物を2M HClでpH2に酸性化し、それにより、白色沈殿が形成された。白色固体を真空濾過によって回収し、水で洗浄した。フィルター上に回収した白色固体を真空下で乾燥させて、1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩(57.5g、154mmol、収率96%)を得、これをさらに精製せずに使用した。MS m/z 337.3(M+1)。

キラルN-CBZアミノアルコールの一般的合成

10

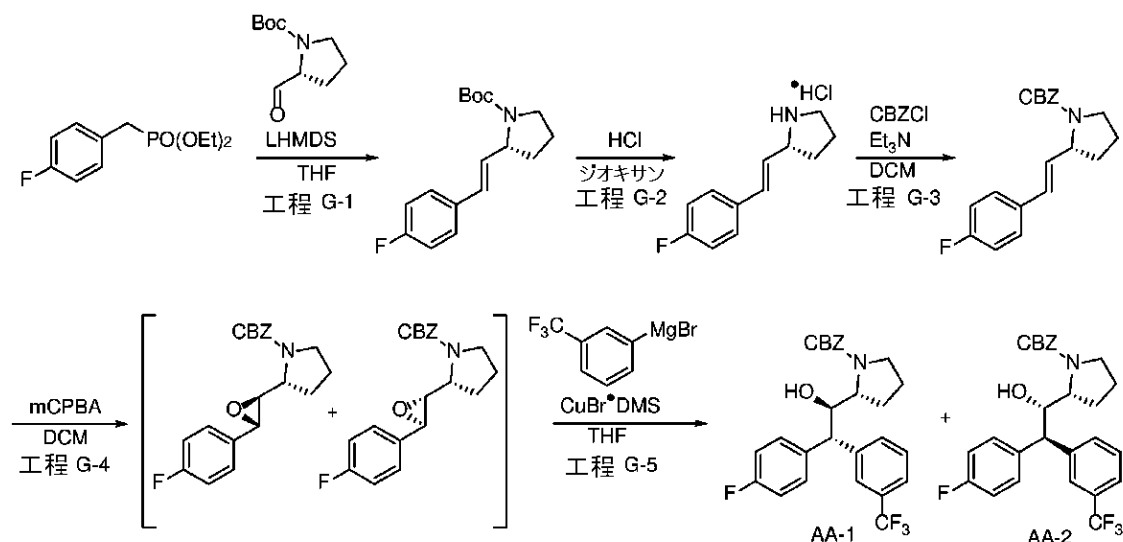
20

30

40

50

【化 6 1】



10

工程 G-1: *tert*-ブチル (R, E)-2-(4-フルオロスチリル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0128】

ビス(トリメチルシリル)アミドリチウムの溶液 (THF 中 1.0 M、78 mL、78 mmol) を、ジエチル (4-フルオロベンジル) ホスホナート (19.5 g、79 mmol) を含む THF (100 mL) の溶液に 0°C で滴下により添加した。0°C で 20 分間攪拌し、次いで、(R)-*tert*-ブチル 2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (15 g、75 mmol) を含む THF (40 mL) の溶液を滴下により添加した。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、次いで、1 時間にわたって室温までゆっくり加温し、次いで、室温でさらに 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘプタン) に供して *tert*-ブチル (R, E)-2-(4-フルオロスチリル)ピロリジン-1-カルボキシレート (11.65 g、無色油状物) を収率 53% で得た。MS *m/z* 236.3 (M-tBu + H)。

20

30

工程 G-2: (R, E)-2-(4-フルオロスチリル)ピロリジン塩酸塩

【0129】

HCl の溶液 (ジオキサン中 4.0 M、29.6 mL、118 mmol) を、*tert*-ブチル (R, E)-2-(4-フルオロスチリル)ピロリジン-1-カルボキシレート (11.5 g、39.5 mmol) に室温で添加し、1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して粗 (R, E)-2-(4-フルオロスチリル)ピロリジン塩酸塩を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS *m/z* 192.1 (MH⁺)。

工程 G-3: ベンジル (R, E)-2-(4-フルオロスチリル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【0130】

クロロギ酸ベンジル (6.8 mL、47.4 mmol) をトリエチルアミン (13.8 mL、99.9 mmol) および (R, E)-2-(4-フルオロスチリル)ピロリジン塩酸塩 (8.99 g、39.5 mmol) を含む DCM (200 mL) の溶液に 0°C で滴下により添加し、混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。次いで、反応物をさらなる DCM で希釈し、水およびブラインで順番に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘプタン) に供してベンジル (R, E)-2-(4-フルオロスチリル)ピロリジン-1-カルボキシレート (11.6 g、無色油状物) を 2 工程で収率 90% で得た。MS *m/z* 348.2 (M+Na)⁺。

40

50

キシラン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートおよびベンジル(R)-2-(
(2R, 3R)-3-(4-フルオロフェニル) オキシラン-2-イル) ピロリジン-1-
カルボキシラート

【0131】

ベンジル(R, E)-2-(4-フルオロスチリル) ピロリジン-1-カルボキシラート
(3.5 g、10.8 mmol) を含むDCM (200 mL) の溶液に、重炭酸ナトリウム
(4.52 g、53.8 mmol) およびmCPBA (70%、13.3 g、53.8
mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。さらなるDCM (50 mL)
を添加し、さらに1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、DCMで抽出した(2回)
。合わせた有機抽出物を、飽和Na₂S₂O₃水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、および
ブラインで順次洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した
。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘプタン)に供して、ベンジル(R)
)-2-(2S, 3S)-3-(4-フルオロフェニル) オキシラン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートとベンジル(R)-2-(2R, 3R)-3-(4-フル
オロフェニル) オキシラン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートの分離不可
能な混合物(2.25 g、無色油状物)を収率61%で得た。混合物をさらに精製せずに
次の工程で使用した。MS m/z 342.4 (MH⁺)。

工程G-5: ベンジル(R)-2-(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-
1-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル) ピロリジン-1-
カルボキシラートおよびベンジル(R)-2-(1S, 2R)-2-(4-フルオロ
フェニル)-1-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル) ピ
ロリジン-1-カルボキシラート

【0132】

臭化銅(I)-ジメチルスルフィド錯体(452 mg、2.20 mmol)を、ベンジル
(R)-2-(2S, 3S)-3-(4-フルオロフェニル) オキシラン-2-イル)
ピロリジン-1-カルボキシラートとベンジル(R)-2-(2R, 3R)-3-(4-
フルオロフェニル) オキシラン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートの混合
物(750 mg、2.20 mmol)を含むTHF (12 mL)に室温で添加した。定期的
にドライアイスを追加したアセトン浴中で-20℃と-30℃との間に冷却した。(3-
(トリフルオロメチル)フェニル) マグネシウムブロミドの溶液(THF中0.25 M
、35.2 mL、8.79 mmol)を滴下により添加した。10分間攪拌し、0℃まで
加温した。2当量のさらなる(3-(トリフルオロメチル)フェニル) マグネシウムブロ
ミドを添加し、さらに30分間攪拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、E
tOAcで抽出した(2回)。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、
濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘプタン)に供して、ベン
ジル(R)-2-(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-
2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル) ピロリジン-1-カルボキシラ-
ート(195 mg、無色油状物、最初に溶出)を収率18%で得、ベンジル(R)-2-(
(1S, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(3-(トリフ
ルオロメチル)フェニル)エチル) ピロリジン-1-カルボキシラート(440 mg、2
番目に溶出)を収率41%で得た。MS m/z 488.4 (MH⁺)。

実施例1. (9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(3-(トリ
フルオロメチル)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラ
ヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-
ジオン

10

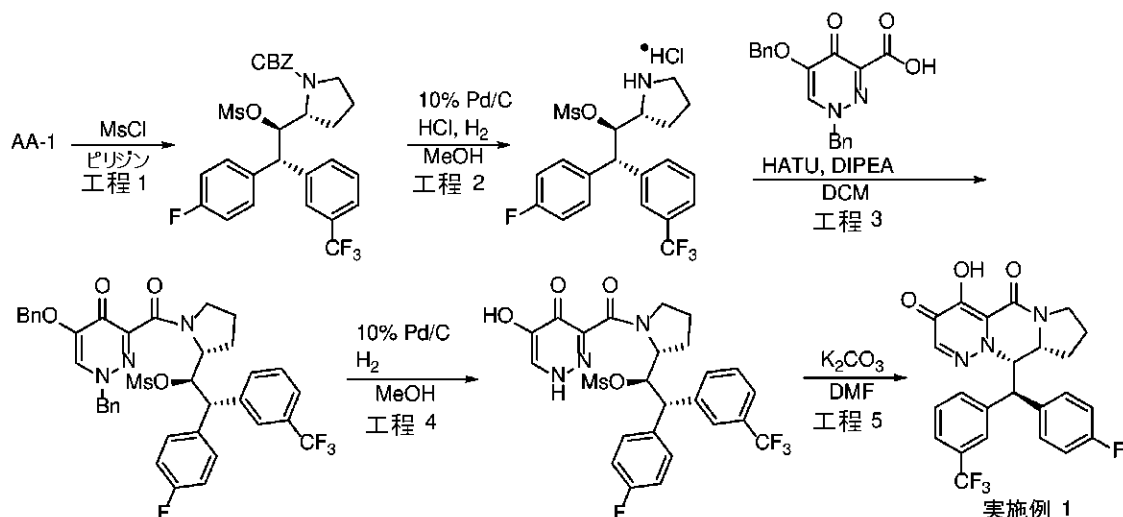
20

30

40

50

【化 6 2】



10

工程 1: ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((メチルスルホニル) オキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 1 3 3 】

20

ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (195 mg、0.400 mmol) を含むピリジン (6 mL) の溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド (0.47 mL、6.0 mmol) を添加した。5 分後、氷浴を外し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM と水との間で分配した。DCM 層を分離し、1 N HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、およびブラインで順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン) に供して、ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((メチルスルホニル) オキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (130 mg) を収率 58% で得た。MS m/z 566.4 (MH⁺)。

30

工程 2: (1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((R) - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルメタンスルホナート塩酸塩

【 0 1 3 4 】

ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((メチルスルホニル) オキシ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (130 mg、0.23 mmol) を含むメタノール (6 mL) および HCl (ジオキサン中 4.0 M、0.12 mL、0.46 mmol) の溶液に、窒素をパージした。10% パラジウム炭素 (98 mg) を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し (3 回)、次いで、水素バルーン下にて室温で強く攪拌した。2 時間後、反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した。濾液を濃縮して、粗 (1 R, 2 S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((R) - ピロリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルメタンスルホナート塩酸塩を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 432.4 (MH⁺)。

40

工程 3: (1 R, 2 S) - 1 - ((R) - 1 - (1 - ベンジル - 5 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチルメタンスルホナート

50

【0135】

Huenig 塩基 (0.16 mL、0.91 mmol) および HATU (112 mg、0.29 mmol) を、1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩 (84 mg、0.25 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液に室温で添加した。室温で15分間攪拌し、次いで、粗 (1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート塩酸塩 (98 mg、0.23 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液および2当量の Huenig 塩基を添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、反応物を DCM で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc/EtOH/ヘプタン) に供して、(1R, 2S)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート (150 mg) を収率88%で得た。MS m/z 750.5 (MH^+)。

工程4: (1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート

【0136】

(1R, 2S)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート (150 mg、0.200 mmol) を含むメタノール (6 mL) の溶液に窒素をパージした。10%パラジウム炭素 (85 mg) を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し (3回)、次いで、水素バルーン下にて室温で2時間強く攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した。濾液を濃縮して、粗 (1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナートを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 570.4 (MH^+)。

工程5: (9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3,5-ジオン

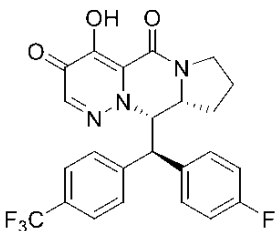
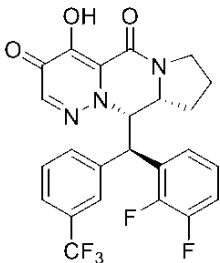
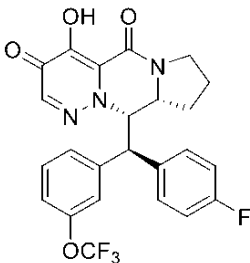
【0137】

粗 (1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート (110 mg、0.19 mmol) を含む DMF (3 mL) の溶液に、炭酸カリウム (107 mg、0.773 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を1ミクロンのフィルターで濾過し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S)-10-((S)-(4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3,5-ジオンのギ酸塩 (56 mg、0.11 mmol、白色固体) を2工程で収率55%で得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.63 (dd, $J=8.63, 5.21$ Hz, 2 H) 7.37 (br d, $J=7.24$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 4 H) 7.18 (t, $J=8.68$ Hz, 2 H) 5.77 (dd, $J=9.59, 3.62$ Hz, 1 H) 4.72 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 4.44 - 4.58 (m, 1 H) 3.82 - 3.95 (m, 1 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H)

2.02 - 2.13 (m, 2 H) 1.73 - 1.96(m, 2 H) 1.54 - 1.71 (m, 1 H). MS m/z 474.4 (MH⁺).

【表 1 A - 1】

表 1a. さるなる化合物を、市販の試薬を使用して実施例 1 の方法によって調製することができる。

実施例 番号	構造	質量 M+H	1H NMR
2		474.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.62 (br dd, J=8.34, 5.26 Hz, 2 H) 7.38 (br d, J=8.02 Hz, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.11 - 7.24 (m, 4 H) 5.79 (dd, J=9.73, 3.23 Hz, 1 H) 4.69 (br d, J=9.78 Hz, 1 H) 4.46 - 4.56 (m, 1 H) 3.82 - 3.94 (m, 1 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 1.74 - 1.97 (m, 2 H) 1.50 - 1.68 (m, 1 H)
3		492.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78 (br t, J=6.99 Hz, 1 H) 7.43 (br d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.22 - 7.40 (m, 5 H) 5.85 (dd, J=9.59, 3.67 Hz, 1 H) 4.54 (dt, J=10.18, 5.10 Hz, 1 H) 3.84 - 3.95 (m, 1 H) 3.68 (td, J=11.25, 7.43 Hz, 1 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 1.97 - 2.04 (m, 1 H) 1.81 - 1.95 (m, 1 H) 1.53 (qd, J=11.70, 6.75 Hz, 1 H)
4		490.2	(500 MHz, メタノール-d4) δ 7.63 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

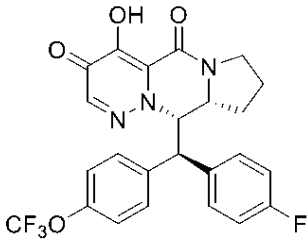
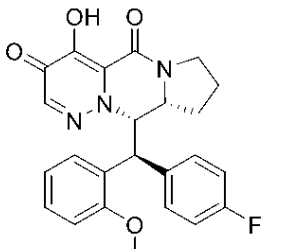
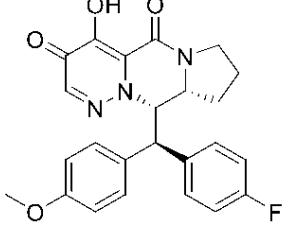
10

20

30

40

【表 1 A - 2】

5		490.4	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.63 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.63 (m, 1H).
6		436.4	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.41 (br s, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.03 - 7.15 (m, 2 H) 6.89 (br d, J=7.57 Hz, 1 H) 6.74 (br t, J=7.39 Hz, 1 H) 6.62 (br d, J=7.92 Hz, 1 H) 5.34 (br d, J=9.93 Hz, 1 H) 5.14 (br d, J=9.69 Hz, 1 H) 4.37 - 4.43 (m, 1 H) 3.96 (br t, J=10.29 Hz, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 4 H) 2.12 (br d, J=9.10 Hz, 1 H) 1.78 - 1.95 (m, 2 H) 1.58 - 1.78 (m, 1 H)
7		436.4	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.35 - 7.41 (m, 3 H) 7.12 (t, J=8.33 Hz, 2 H) 6.78 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 6.62 (d, J=8.28 Hz, 2 H) 5.35 (dd, J=9.58, 3.43 Hz, 1 H) 4.42 (br dd, J=10.40, 4.97 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=9.58 Hz, 1 H) 3.88 - 4.00 (m, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 4 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 1.82 - 1.95 (m, 2 H) 1.55 - 1.65 (m, 1 H)

10

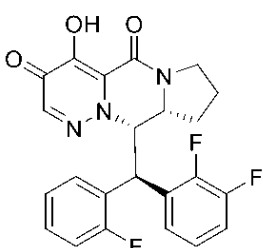
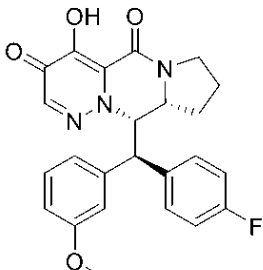
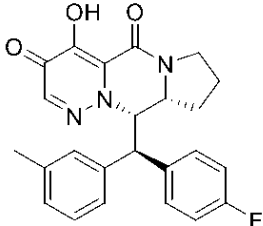
20

30

40

50

【表 1 A - 3】

8		442.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.93 (br t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.23 - 7.45 (m, 3 H) 7.10 - 7.21 (m, 3 H) 6.91 - 7.05 (m, 2 H) 5.82 - 5.92 (m, 1 H) 5.0 - 5.12 (m, 1 H) 4.50-4.54 (m, 1H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 3.50-3.61 (m, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 1.62-1.85 (m, 1 H) 1.22 - 1.41 (m, 1 H)
9		436.4	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.70 (m, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 7.25 (2 H) 7.04 (t, 1 H) 6.65 (d, 1 H) 6.52 (m, 2 H) 5.58 (1 H) 4.60 (1 H) 4.48 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.65 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 1.90 (m, 1 H) 1.78 (m, 1 H) 1.75 (m, 1H) 1.45 (m,1H)
10		420.0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 6.92 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 5.61 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (dt, J = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 1.84 – 1.62 (m, 2H), 1.44 (qd, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H).

10

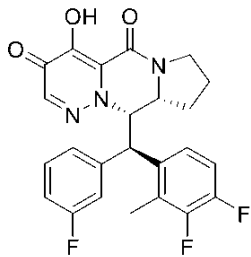
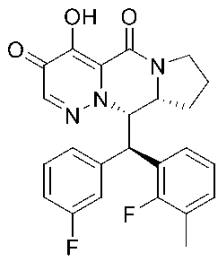
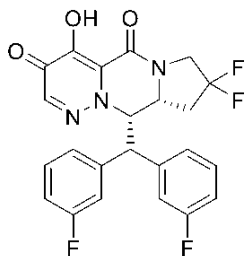
20

30

40

50

【表 1 A - 4】

11		456.1	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 9.9, 3.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.59 (td, J = 11.2, 7.0 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 1H).
12		438.5	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.47 (dt, J = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 2H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.9, 3.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 3.66 (td, J = 11.0, 7.1 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.11 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.54 (td, J = 11.7, 6.8 Hz, 1H).
13		460.5	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.47 (td, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.09 (td, J = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 6.85 - 6.74 (m, 3H), 5.79 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H),

10

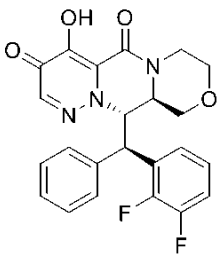
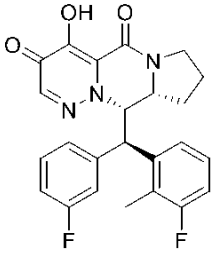
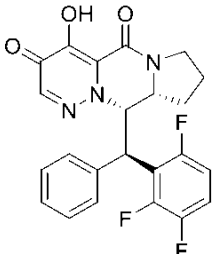
20

30

40

50

【表 1 A - 5】

			4.85 – 4.77 (m, 2H), 4.33 – 3.99 (m, 2H), 2.39 (td, J = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 1H).
14		440.2	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 6H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.02 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.12 (t, J = 12.8 Hz, 1H).
15		438.1	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.94 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 1H).
16		442.2	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.30 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 3H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 10.1, 3.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.62

10

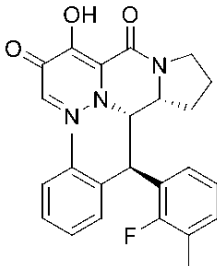
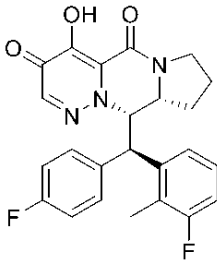
20

30

40

50

【表 1 A - 6】

			- 3.54 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).
17		434.5	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 7.02 – 6.89 (m, 3H), 5.52 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.45 (dt, J = 10.3, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 3.66 (td, J = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.77 (m, 2H), 1.54 (qd, J = 11.8, 6.6 Hz, 1H).
18		438.2	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.45 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 13.0, 8.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.52 (m, 1H), 2.07 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.86 (q, J = 10.1, 8.5 Hz, 2H), 1.31 (dt, J = 19.7, 7.9 Hz, 2H).

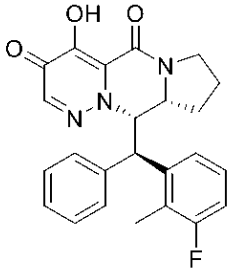
10

20

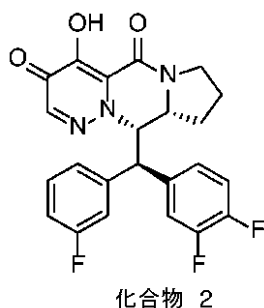
30

40

【表 1 A - 7】

19		420.2	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 3H), 7.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.46 (dd, $J = 10.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (td, $J = 10.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 1H).
----	---	-------	--

化合物 2. (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (3 - フルオロフェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 3, 5 - ジオン
【化 6 3】

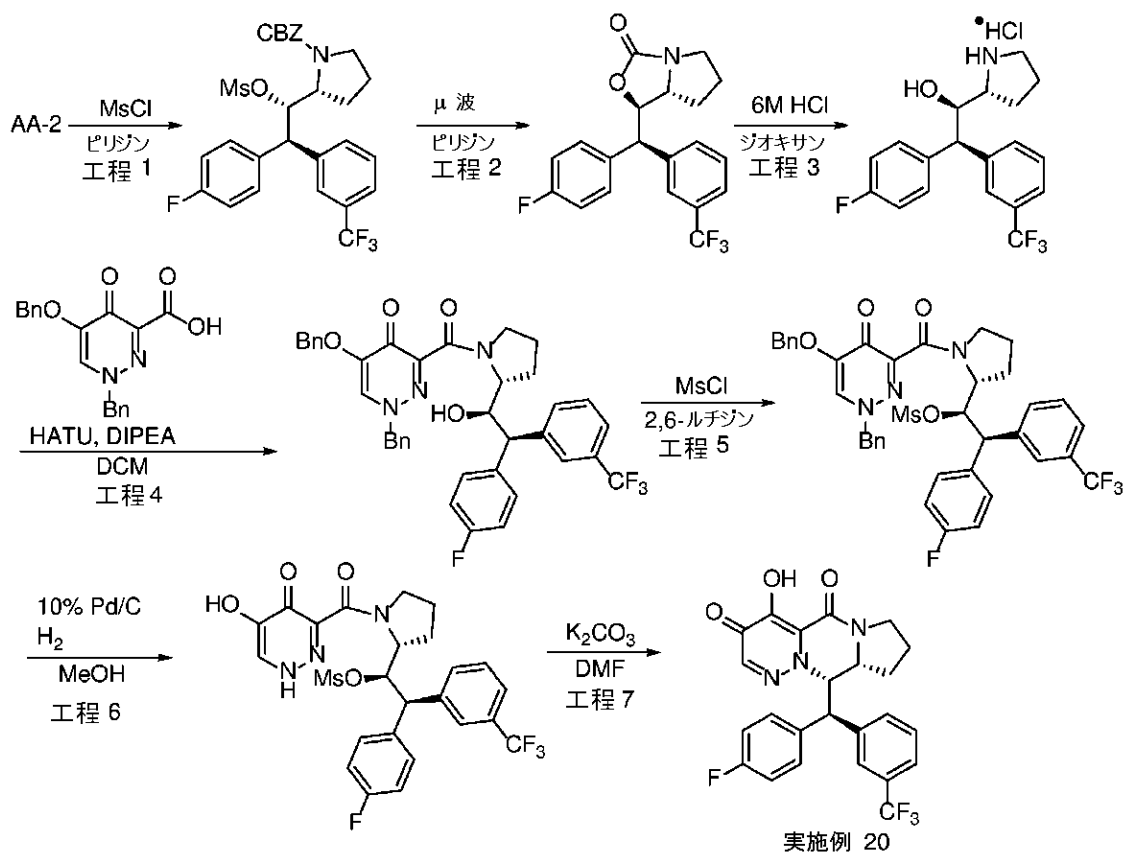


【0138】

市販の試薬を使用して、実施例 1 の一般的方法によって調製した。LCMS (m/z): 442.5 (MH⁺), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 1H), 6.89 (td, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 2H), 5.71 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 12.6, 6.4$ Hz, 1H), 1.79 (dt, $J = 12.3, 5.9$ Hz, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.31 (qd, $J = 11.5, 6.6$ Hz, 1H).

実施例 20. (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (4 - フルオロフェニル) (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8, 9, 9a, 10 - テトラヒドロ - 7H - ピロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - b] ピリダジン - 3, 5 - ジオン

【化 6 4】



工程 1：ベンジル（R）－2－（（1S，2R）－2－（4－フルオロフェニル）－1－（（メチルスルホニル）オキシ）－2－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピロリジン－1－カルボキシラート

【0139】

ベンジル（R）－2－（（1S，2R）－2－（4－フルオロフェニル）－1－ヒドロキシ－2－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピロリジン－1－カルボキシラート（440mg、0.90mmol）を含むピリジン（8mL）の溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド（1.1mL、13.5mmol）を添加した。5分後、氷浴を外し、反応物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をDCMと水との間で分配した。DCM層を分離し、1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、およびブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（EtOAc／ヘプタン）に供して、ベンジル（R）－2－（（1S，2R）－2－（4－フルオロフェニル）－1－（（メチルスルホニル）オキシ）－2－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピロリジン－1－カルボキシラート（450mg）を収率88%で得た。MS m/z 566.5（MH⁺）。

工程 2：（1R，7aR）－1－（（R）－（4－フルオロフェニル）（3－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）テトラヒドロ－1H，3H－ピロロ[1，2－c]オキサゾール－3－オン

【0140】

ベンジル（R）－2－（（1S，2R）－2－（4－フルオロフェニル）－1－（（メチルスルホニル）オキシ）－2－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピロリジン－1－カルボキシラート（450mg、0.796mmol）を含むピリジン（8mL）の溶液を、マイクロ波反応器中にて155℃で3時間加熱した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（EtOAc／ヘプタン）に供して、（1R，7aR）－1－（（R）－（4－フルオロフェニル）（3－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）テトラヒドロ－1H，3H－ピロロ[1，2－c]オキサゾール－3－オン（175mg）を収率5

8%で得た。MS m/z 380.5 (MH⁺)。

工程3: (1R, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール塩酸塩
【0141】

6NのHCl水溶液を、(1R, 7aR)-1-((R)-4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)テトラヒドロ-1H, 3H-ピロロ[1, 2-c]オキサゾール-3-オン(175mg、0.461mmol)を含むジオキサン(2.5mL)の溶液に添加し、混合物を反応が完了するまで密封バイアル中にて95℃で2日間加熱した。次いで、反応物を濃縮して、粗(1R, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール塩酸塩を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 354.3 (MH⁺)。

工程4: 1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-3-((R)-2-((1R, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピロリジン-1-カルボニル)ピリダジン-4(1H)-オン
【0142】

Huenig塩基(0.32mL、1.8mmol)およびHATU(224mg、0.589mmol)を、1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩(168mg、0.498mmol)を含むDCM(4mL)の溶液に室温で添加した。室温で15分間攪拌し、次いで、粗(1R, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オール塩酸塩(160mg、0.453mmol)を含むDCM(4mL)の溶液およびHuenig塩基(0.32mL、1.8mmol)を添加した。混合物を室温で60分間攪拌した。次いで、混合物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/EtOH/ヘプタン)に供して、1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-3-((R)-2-((1R, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピロリジン-1-カルボニル)ピリダジン-4(1H)-オン(290mg、0.432mmol)を収率95%で得た。MS m/z 672.7 (MH⁺)。

工程5: (1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート
【0143】

1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-3-((R)-2-((1R, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピロリジン-1-カルボニル)ピリダジン-4(1H)-オン(300mg、0.447mmol)を含む2, 6-ルチジン(6mL)の溶液に、氷浴中のメタンスルホニルクロリド(0.52mL、6.7mmol)を添加した。5分後、浴を外し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、反応混合物を、DCMと水との間で分配した。DCM層を分離し、1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、およびブラインで順次洗浄した。次いで、DCM層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘプタン)に供して、(1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート(280mg、0.373)を収率84%で得た。MS m/z 750.7 (MH⁺)。

工程6: (1R, 2R)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2

10

20

30

40

50

－イル)－2－(3－(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート
【0144】

(1R, 2R)－1－((R)－1－(1－ベンジル－5－(ベンジルオキシ)－4－オキソ－1, 4－ジヒドロピリダジン－3－カルボニル)ピロリジン－2－イル)－2－(4－フルオロフェニル)－2－(3－(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート (280mg、0.373mmol) を含むメタノール (10mL) の溶液に、HCl (ジオキサン中 4.0M、0.19mL、0.75mmol) を添加し、次いで、溶液に窒素をパージした。10%パラジウム炭素 (199mg) を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し (3回)、次いで、水素バルーン下にて室温で2時間強く攪拌した。さらなるパラジウム炭素 (199mg) を添加し、室温でさらに3時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗 (1R, 2R)－2－(4－フルオロフェニル)－1－((R)－1－(5－ヒドロキシ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロピリダジン－3－カルボニル)ピロリジン－2－イル)－2－(3－(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナートを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 570.5 (MH⁺)。 10

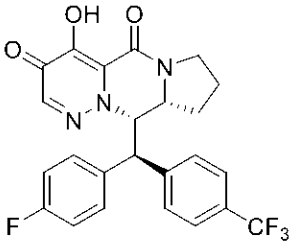
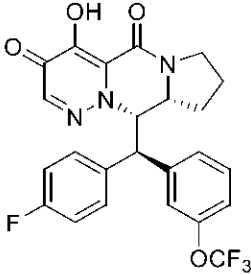
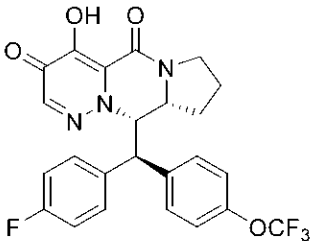
工程7：(9aR, 10S)－10－((R)－(4－フルオロフェニル)(3－(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン－3, 5－ジオン 20

【0145】

粗 (1R, 2R)－2－(4－フルオロフェニル)－1－((R)－1－(5－ヒドロキシ－4－オキソ－1, 4－ジヒドロピリダジン－3－カルボニル)ピロリジン－2－イル)－2－(3－(トリフルオロメチル)フェニル)エチルメタンスルホナート (210mg、0.369mmol) を含むDMF (6mL) の溶液に、炭酸カリウム (204mg、1.48mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を1ミクロンのフィルターで濾過し、逆相HPLCによって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S)－10－((R)－(4－フルオロフェニル)(3－(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)－4－ヒドロキシ－8, 9, 9a, 10－テトラヒドロ－7H－ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン－3, 5－ジオンのギ酸塩 (30mg、0.112mmol、白色固体) を2工程で収率30%で得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.88 (br s, 2 H) 7.62 (br s, 2 H) 7.36 - 7.48 (m, 1 H) 6.89 - 7.05 (m, 2 H) 6.82 (br t, J=8.41 Hz, 2 H) 5.83 (br d, J=8.02 Hz, 1 H) 4.52 (br s, 1 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 3.62 - 3.74 (m, 1 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 1.78 - 1.98 (m, 2 H) 1.49 - 1.66 (m, 1 H). MS m/z 474.4 (MH⁺). 30

【表 1 B - 1】

表 1b. さらなる化合物を、市販の試薬を使用して実施例20の方法によって調製することができる。

実施例 番号	構造	質量 M+H	¹ H NMR
21		474.4	(400 MHz, MeOD) δppm 7.62 - 7.86 (m, 4 H) 7.42 (s, 1 H) 6.99 (dd, J=8.58, 5.31 Hz, 2 H) 6.82 (t, J=8.68 Hz, 2 H) 5.81 (dd, J=9.44, 3.57 Hz, 1 H) 4.69 (d, J=9.49 Hz, 1 H) 4.45 - 4.56 (m, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 1 H) 3.67 (td, J=11.02, 7.56 Hz, 1 H) 2.00 - 2.12 (m, 1 H) 1.77 - 1.98(m, 2 H) 1.47 - 1.65 (m, 1 H)
22		490.2	(500 MHz, メタノール-d4) δ 7.62 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).
23		490.4	(500 MHz, メタノール-d4) δ 7.68 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

10

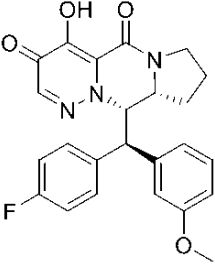
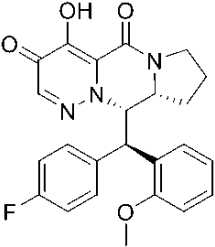
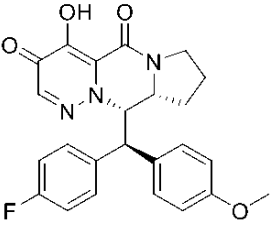
20

30

40

50

【表 1 B - 2】

24		436.4	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.33 - 7.38 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.00 (br d, J=7.45 Hz, 1 H) 6.85 - 6.94 (m, 4 H) 6.76 - 6.85 (m, 2 H) 5.39 (br d, J=9.93 Hz, 1 H) 4.41 (br s, 1 H) 4.23 (br d, J=9.93 Hz, 1 H) 3.94 (br t, J=10.17 Hz, 1 H) 3.84 (br s, 3 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 2.01 - 2.17 (m, 1 H) 1.79 - 1.97 (m, 2 H) 1.56 - 1.66 (m, 1 H)
25		436.4	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.59 (d, J=7.57 Hz, 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 2 H) 7.10 (t, J=7.51 Hz, 1 H) 6.87 - 7.01 (m, 3 H) 6.77 (t, J=8.39 Hz, 2 H) 5.46 (dd, J=10.29, 3.43 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.37 (br dd, J=10.46, 4.91 Hz, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 1 H) 3.74 - 3.84 (m, 3 H) 3.57 - 3.74 (m, 1 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 1.73 - 1.93 (m, 2 H) 1.42 - 1.60 (m, 1 H)
26		436.5	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.31 (d, J=8.75 Hz, 2 H) 6.96 (d, J=7.54 Hz, 2 H) 6.88 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 6.79 (t, J=8.15 Hz, 2 H) 5.36 (dd, J=9.93, 3.66 Hz, 1 H) 4.37 - 4.44 (m, 1 H) 4.24 (d, J=10.05 Hz, 1 H) 3.91 - 3.98 (m, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 3 H)

10

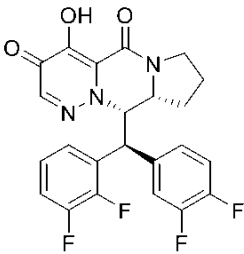
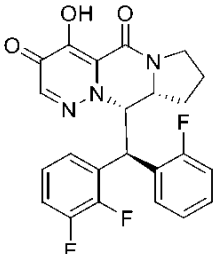
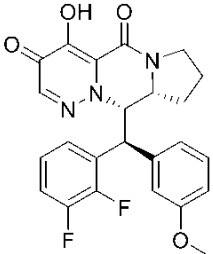
20

30

40

50

【表 1 B - 3】

			3.59 - 3.72 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 1.74 - 1.94 (m, 2 H) 1.54 - 1.68 (m, 1 H)
27		460.4	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.58 (s, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 3 H) 6.93 - 7.04 (m, 1 H) 6.80 - 6.92 (m, 1 H) 6.62 (br t, J=6.98 Hz, 1 H) 5.51 (dd, J=8.75, 3.55 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=8.63 Hz, 1 H) 4.46 (dt, J=10.02, 5.10 Hz, 1 H) 3.91 - 3.99 (m, 1 H) 3.63 - 3.72 (m, 1 H) 2.25 - 2.31 (m, 1 H) 2.14 - 2.23 (m, 2 H) 1.62 - 1.71 (m, 4 H)
28		442.4	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.91 (br t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.33 - 7.49 (m, 3 H) 7.10 - 7.15 (m, 3 H) 6.89 - 7.02 (m, 2 H) 5.79 - 5.88 (m, 1 H) 4.98 - 5.02 (m, 1 H) 4.50-4.54 (m, 1H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.54-3.61 (m, 1 H) 1.86 - 1.98 (m, 2 H) 1.73-1.81 (m, 1 H) 1.36 - 1.46 (m, 1 H)
29		454.4	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.46 (s, 1 H) 7.35 (t, J=7.98 Hz, 1 H) 7.05 (br d, J=7.57 Hz, 1 H) 6.81 - 6.98 (m, 4 H) 6.72 - 6.81 (m, 1 H) 5.50 - 5.57 (m, 1 H) 4.71 (br d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 1 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H)

10

20

30

40

50

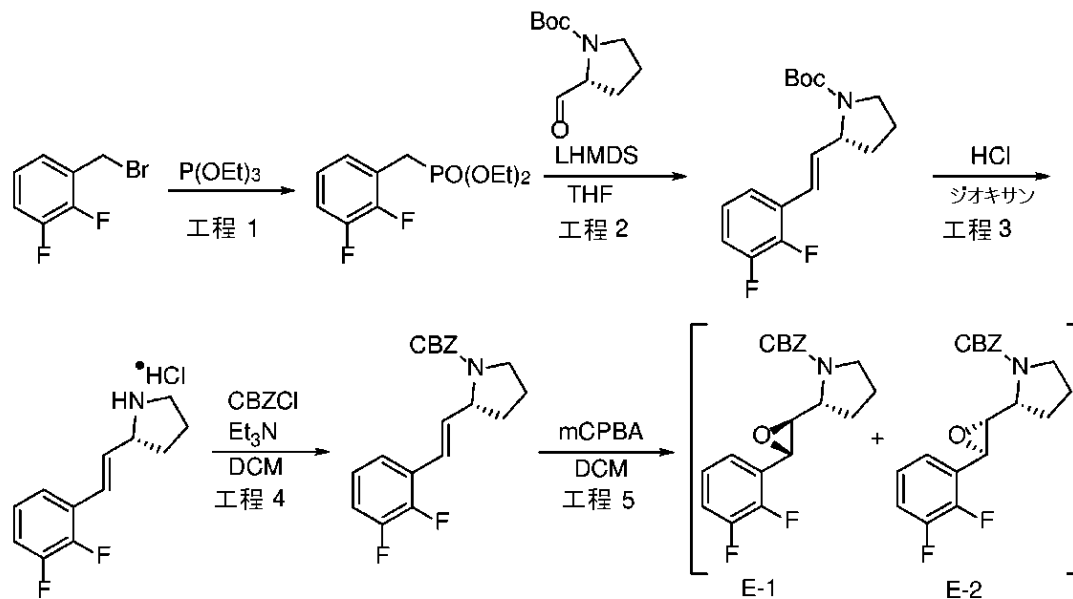
【表 1 B - 4】

			3.60 - 3.82 (m, 1 H) 2.06 - 2.18 (m, 1 H) 1.94 - 2.06 (m, 1 H) 1.77 - 1.93 (m, 1 H) 1.57 - 1.77 (m, 1 H)
--	--	--	--

10

化合物 E-1 : ベンジル (R) - 2 - ((2S, 3S) - 3 - (2, 3-ジフルオロフェニル) オキシラン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラートおよび E-2 : ベンジル (R) - 2 - ((2R, 3R) - 3 - (2, 3-ジフルオロフェニル) オキシラン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 6 5】



20

30

工程 1 : ジエチル (2, 3-ジフルオロベンジル) ホスホナート

【0146】

亜リン酸トリエチル (26.6 mL、152 mmol) と 2, 3-ジフルオロベンジルブロミド (18.43 mL、145 mmol) の混合物を 145℃で3時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。トルエン (約50 mL) を添加し、次いで、混合物を濃縮して、粗ジエチル (2, 3-ジフルオロベンジル) ホスホナート (41 g、無色油状物) を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 265.3 (MH⁺)。

40

工程 2 : tert-ブチル (R, E) - 2 - (2, 3-ジフルオロオスチリル) ピロリジン-1-カルボキシラート

【0147】

リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの溶液 (THF 中 1.0 M、26.3 mL、26.3 mmol) を、ジエチル 2, 3-ジフルオロベンジルホスホナート (7.13 g、25.1 mmol) を含む THF (84 mL) の溶液に 0℃で滴下により添加した。0℃で1時間攪拌し、次いで、(R) - tert-ブチル 2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシラート (5.0 g、25.1 mmol) を滴下により添加した。反応混合物を氷浴中で1時間攪拌し、次いで、1時間にわたって室温までゆっくり加温し、次いで、室温でさらに2時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出した (2回)。合わせ

50

た有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ EtOAc ／ヘプタン）に供して、*tert*-ブチル（*R*，*E*）-2-（2，3-ジフルオロステチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（6.87 g、白色固体）を収率88%で得た。MS m/z 254.3（ $\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$ ）。
工程3：（*R*，*E*）-2-（2，3-ジフルオロステチル）ピロリジン塩酸塩

【0148】

HCl の溶液（ジオキサン中4.0 M、19.6 mL、7.8 mmol）を、*tert*-ブチル（*R*，*E*）-2-（2，3-ジフルオロステチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（6.07 g、19.6 mmol）に室温で添加し、1時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、粗（*R*，*E*）-2-（2，3-ジフルオロステチル）ピロリジン塩酸塩を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 210.2（ MH^+ ）。
工程4：ベンジル（*R*，*E*）-2-（2，3-ジフルオロステチル）ピロリジン-1-カルボキシレート

【0149】

クロロギ酸ベンジル（3.1 mL、21.6 mmol）を、トリエチルアミン（6.84 mL、49.1 mmol）および（*R*，*E*）-2-（2，3-ジフルオロステチル）ピロリジン塩酸塩（4.11 g、19.6 mmol）を含むDCM（98 mL）の溶液に0℃で滴下により添加し、混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。次いで、反応物をさらなるDCMで希釈し、水およびブラインで順番に洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ EtOAc ／ヘプタン）に供して、ベンジル（*R*，*E*）-2-（2，3-ジフルオロステチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（6.67 g、無色油状物）を2工程で収率99%で得た。MS m/z 344.3（ MH^+ ）。

工程5：E-1：ベンジル（*R*）-2-（（2*S*，3*S*）-3-（2，3-ジフルオロフェニル）オキシラン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレートおよびE-2：ベンジル（*R*）-2-（（2*R*，3*R*）-3-（2，3-ジフルオロフェニル）オキシラン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート

【0150】

ベンジル（*R*，*E*）-2-（2，3-ジフルオロステチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（5.9 g、17.2 mmol）を含むDCM（286 mL）に、mCPBA（21.2 g、86 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、DCMで抽出した（2回）。合わせた有機抽出物を、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液、およびブラインで順次洗浄した。次いで、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ EtOAc ／ヘプタン）に供して、ベンジル（*R*）-2-（（2*S*，3*S*）-3-（2，3-ジフルオロフェニル）オキシラン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（E-1）とベンジル（*R*）-2-（（2*R*，3*R*）-3-（2，3-ジフルオロフェニル）オキシラン-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレート（E-2）の分離不可能な混合物（5.16 g、無色油状物）を収率84%で得た。混合物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

化合物3.（9*aR*，10*S*）-10-（（*R*）-（2，3-ジフルオロフェニル）（4-フルオロフェニル）メチル）-4-ヒドロキシー-8，9，9*a*，10-テトラヒドロ-7*H*-ピロロ[1'，2'：4，5]ピラジノ[1，2-*b*]ピリダジン-3，5-ジオン

10

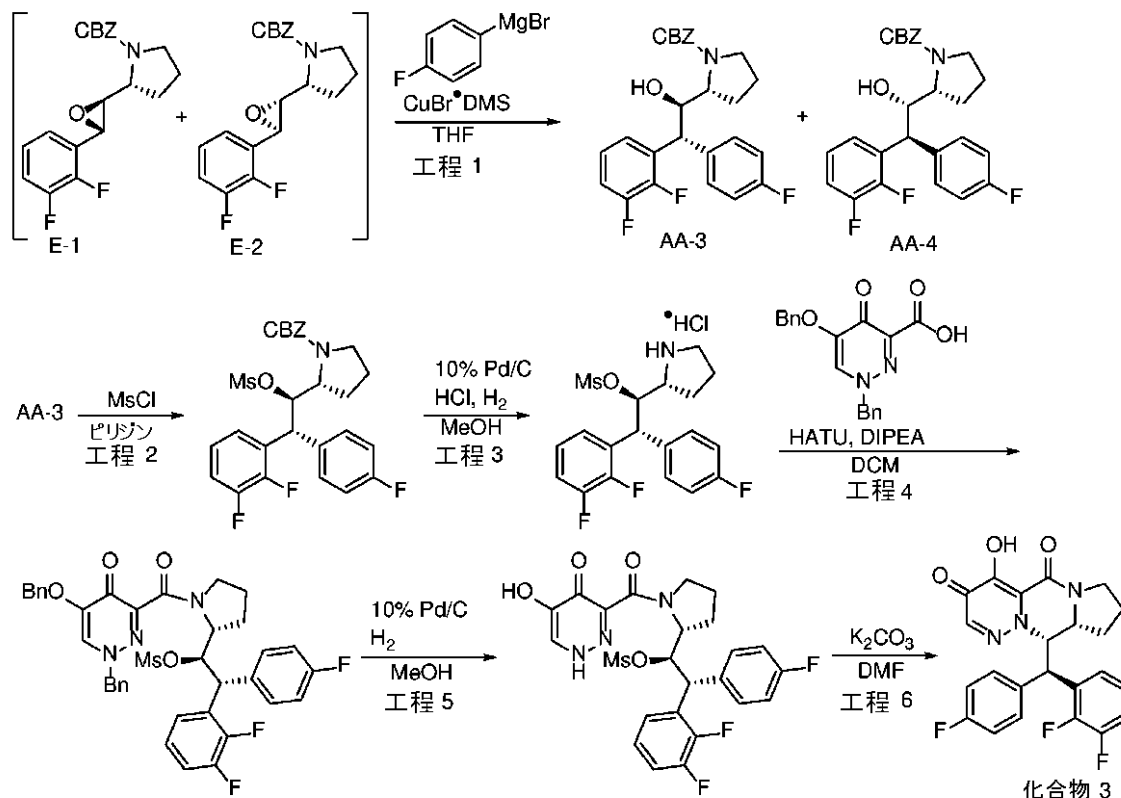
20

30

40

50

【化 6 6】



工程 1：ベンジル (R) - 2 - ((1 R , 2 R) - 2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートおよびベンジル (R) - 2 - ((1 S , 2 S) - 2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 1 5 1 】

臭化銅 (I) - ジメチルスルフィド錯体 (286 mg、1.39 mmol) を、ベンジル (R) - 2 - ((2 S , 3 S) - 3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) オキシラン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートとベンジル (R) - 2 - ((2 R , 3 R) - 3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) オキシラン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートの混合物 (500 mg、1.39 mmol) を含む THF (8 mL) に室温で添加した。定期的にドライアイスを追加したアセトン浴中で -20°C と -30°C との間に冷却した。(4-フルオロフェニル) マグネシウムブロミドの溶液 (THF 中 1.0 M、8.35 mL、8.35 mmol) を滴下により添加した。10 分間攪拌し、 0°C まで加温した。2 当量のさらなる (4-フルオロフェニル) マグネシウムブロミドを添加し、さらに 30 分間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン) に供して、ベンジル (R) - 2 - ((1 R , 2 R) - 2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (88 mg、無色油状物、最初に溶出) を収率 14% で得、ベンジル (R) - 2 - ((1 S , 2 S) - 2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (350 mg、2 番目に溶出) を収率 55% で得た。MS m/z 456.4 (MH^+)。

工程 2：ベンジル (R) - 2 - ((1 R , 2 R) - 2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ((メチルスルホニル) オキシ) エチル) ピロリ

ジン-1-カルボキシラート

【0152】

ベンジル(R)-2-((1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(88 mg、0.19 mmol)を含むピリジン(2.5 mL)の溶液に、0℃でメタンスルホンクロリド(0.23 mL、2.9 mmol)を添加した。5分後、氷浴を外し、反応物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をDCMと水との間で分配した。DCM層を分離し、1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、およびブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘプタン)に供して、ベンジル(R)-2-((1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(85 mg)を収率82%で得た。MS m/z 534.5 (MH⁺)。

工程3: (1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩

【0153】

ベンジル(R)-2-((1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシラート(85 mg、0.16 mmol)を含むメタノール(4 mL)およびHCl(ジオキサン中4.0 M、0.080 mL、0.32 mmol)の溶液に窒素をパージした。10%パラジウム炭素(68 mg、0.064 mmol)を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し(3回)、次いで、水素バルーン下にて室温で強く撹拌した。2時間後、反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗(1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 400.4 (MH⁺)。

工程4: (1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)エチルメタンスルホナート

【0154】

Huenig塩基(0.11 mL、0.62 mmol)およびHATU(77 mg、0.20 mmol)を、1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩(57 mg、0.17 mmol)を含むDCM(2 mL)の溶液に室温で添加した。室温で15分間撹拌し、次いで、粗(1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩(62 mg、0.16 mmol)を含むDCM(2 mL)の溶液および2当量のHuenig塩基を添加した。混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、反応物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/EtOH/ヘプタン)に供して、(1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)エチルメタンスルホナート(100 mg)を収率90%で得た。MS m/z 718.6 (MH⁺)。

工程5: (1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート

【0155】

(1R, 2R)-1-((R)-1-(1-benzyl-5-(benzyloxy)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)-2-(2,3-difluorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)ethylmethanesulfonate (100 mg, 0.139 mmol)を含むメタノール(6 mL)の溶液に窒素をパージした。10%パラジウム炭素(59 mg)を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し(3回)、次いで、水素バルーン下にて室温で1時間強く攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗(1R, 2R)-2-(2,3-difluorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethylmethanesulfonateを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 538.3 (MH⁺)。 10

工程6: (9aR, 10S)-10-((R)-((2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione [0156])

粗(1R, 2R)-2-(2,3-difluorophenyl)-2-(4-fluorophenyl)-1-((R)-1-(5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carbonyl)pyrrolidin-2-yl)ethylmethanesulfonate (74 mg, 0.138 mmol)を含むDMF(3 mL)の溶液に、炭酸カリウム(76 mg, 0.551 mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を1ミクロンのフィルターで濾過し、逆相HPLCによって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S)-10-((R)-((2,3-difluorophenyl)(4-fluorophenyl)methyl)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dioneのギ酸塩(24 mg, 0.049 mmol、白色固体)を2工程で収率36%で得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 2.04 (ddt, J = 38.5, 18.2, 6.4 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.51 (qd, J = 11.7, 6.7 Hz, 1H). MS m/z 442.4 (MH⁺). 30

化合物4: (9aR, 10S)-10-((R)-((2,3-difluorophenyl)(フェニル)メチル)-4-hydroxy-8,9,9a,10-tetrahydro-7H-pyrido[1',2':4,5]pirazino[1,2-b]pyridazin-3,5-dione

10

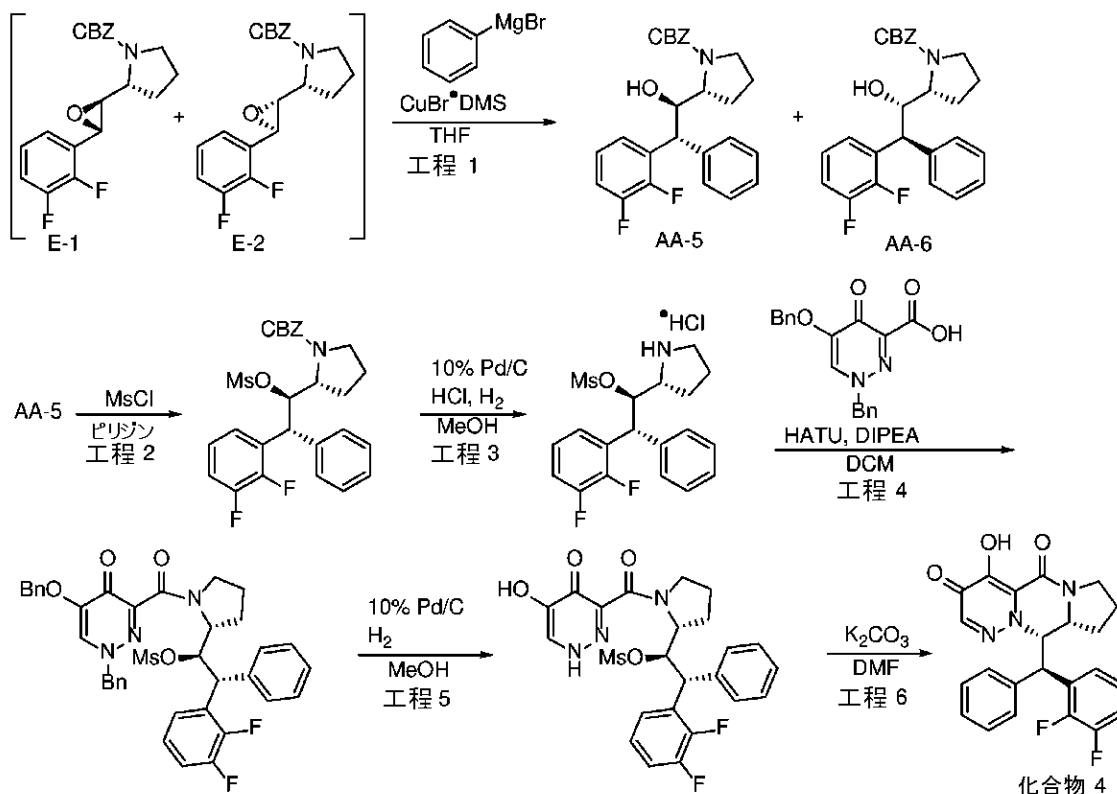
20

30

40

50

【化 6 7】



工程 1：ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートおよびベンジル (R) - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【0157】

臭化銅 (I) - ジメチルスルフィド錯体 (3.65 g、17.7 mmol) を、ベンジル (R) - 2 - ((2 S, 3 S) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) オキシラン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートとベンジル (R) - 2 - ((2 R, 3 R) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) オキシラン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (5.8 g、16.1 mmol) の混合物を含む THF (161 mL) に室温で添加した。定期的にドライアイスを追加したアセトン浴中で -20℃ と -30℃ との間に冷却した。フェニルマグネシウムブロミドの溶液 (THF 中 1.0 M、97 mL、97 mmol) を滴下により添加した。10 分間攪拌し、0℃ まで加温し、さらに 1 時間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン) に供して、ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (1.5 g、無色油状物、最初に溶出) を収率 13% で得、ベンジル (R) - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (2.5 g、2 番目に溶出) を収率 35% で得た。MS m/z 438.5 (MH⁺)。

工程 2：ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (メチルスルホニル) オキシ) - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【0158】

(R) - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (900 mg、2.06 mmol)

ol)を含むピリジン(21 mL)の溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド(1.92 mL、24.7 mmol)を添加した。5分後、氷浴を外し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCMと水との間で分配した。DCM層を分離し、1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、およびブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘプタン)に供して、ベンジル(R)-2-((1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)オキシ)-2-フェニルエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(700 mg)を収率66%で得た。MS m/z 516.5 (MH⁺)。

工程3: (1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩

【0159】

ベンジル(R)-2-((1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)オキシ)-2-フェニルエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(700 mg、1.36 mmol)を含むメタノール(27 mL)およびHCl(ジオキサン中4.0 M、0.68 mL、2.7 mmol)の溶液に窒素をパージした。10%パラジウム炭素(722 mg)を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し(3回)、次いで、水素バルーン下にて室温で強く攪拌した。30分後、反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗(1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 382.4 (MH⁺)。

工程4: (1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-フェニルエチルメタンスルホナート

【0160】

Huenig塩基(0.95 mL、5.46 mmol)およびHATU(674 mg、1.77 mmol)を、1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩(559 mg、1.5 mmol)を含むDCM(7 mL)の溶液に室温で添加した。室温で15分間攪拌し、次いで、粗(1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-フェニル-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩(570 mg、1.36 mmol)を含むDCM(2 mL)の溶液および1.1当量のHuenig塩基を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、反応物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(EtOAc/EtOH/ヘプタン)に供して、(1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-フェニルエチルメタンスルホナート(900 mg)を収率94%で得た。MS m/z 700.6 (MH⁺)。

工程5: (1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-フェニルエチルメタンスルホナート

【0161】

(1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-フェニルエチルメタンスルホナート(900 mg、1.29 mmol)を含むメタノール(26 mL)の溶液に窒素をパージした。10%パラジウム炭素(684 mg)を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し(3回)、次いで、水素バルーン下にて室温で1時間強く攪拌した。反応

10

20

30

40

50

混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗(1R, 2R)-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-フェニルエチルメタンスルホナートを得、これをさらに精製せずに次の工程で使
用した。MS m/z 520.4 (MH⁺)。

工程6: (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン
【0162】

粗(1R, 2R)-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒ
ドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2
-イル)-2-フェニルエチルメタンスルホナート(670mg、1.29mmol)を
含むDMF(13mL)の溶液に、炭酸カリウム(535mg、3.87mmol)を添
加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を1ミクロンのフィルターで濾過し、逆相H
PLCによって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR,
10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4
-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]
ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン(259mg、0.606mmol
、白色固体)を2工程で収率47%で得た。(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (t, J
= 7.1 Hz, 1H), 7.37 (ddt, J = 16.0, 13.4, 8.1 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H),
7.14 - 7.03 (m, 3H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz,
1H), 4.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (dt, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 3.73
(dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 2H), 1.92 (ddt, J = 30.6, 12.3, 6.1 Hz, 2H),
1.74 (q, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 11.6, 6.6 Hz, 1H). MS
m/z 424.4 (MH⁺).

化合物5: (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(3
-フルオロフェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ
-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン

10

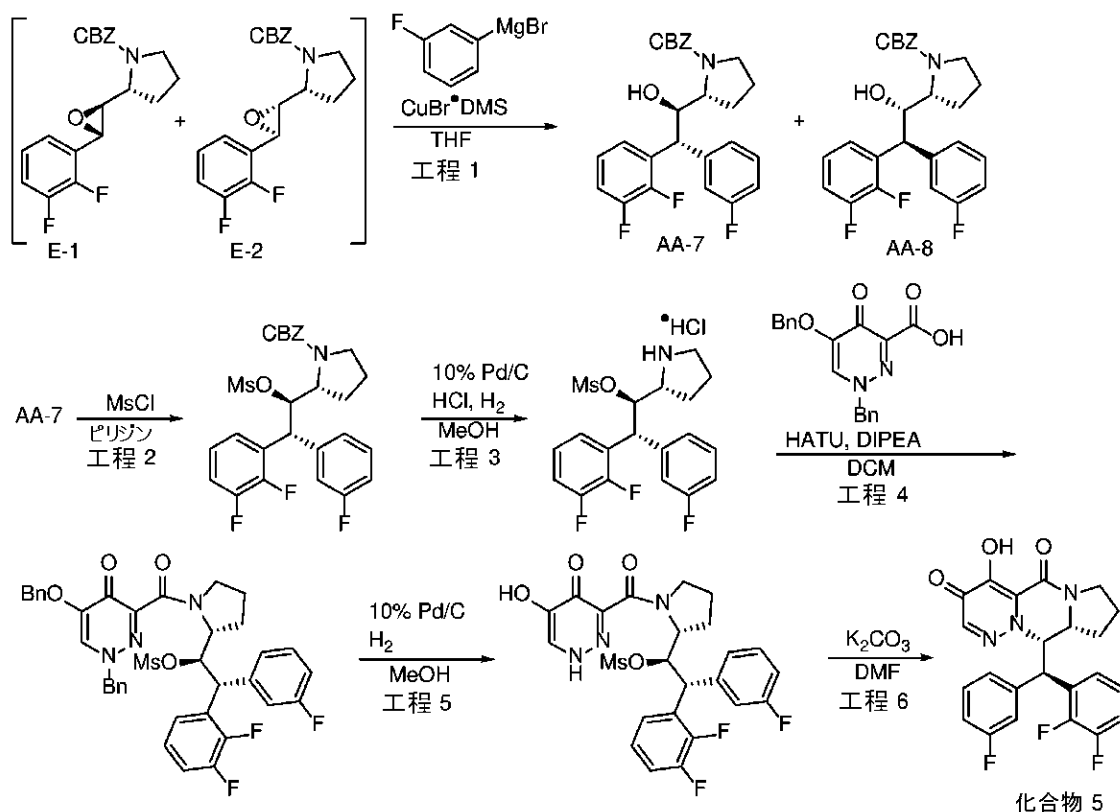
20

30

40

50

【化 6 8】



工程 1：ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートおよびベンジル (R) - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【0163】

臭化銅 (I) - ジメチルスルフィド錯体 (2.83 g、13.8 mmol) を、ベンジル (R) - 2 - ((2 S, 3 S) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) オキシラン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラートとベンジル (R) - 2 - ((2 R, 3 R) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) オキシラン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (4.95 g、13.8 mmol) の混合物を含む THF (120 mL) に室温で添加した。定期的にドライアイスを追加したアセトン浴中で -20°C と -30°C との間に冷却した。(3 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミドの溶液 (THF 中 1.0 M、55.1 mL、55.1 mmol) を滴下により添加した。10 分間攪拌し、 0°C まで加温し、さらに 15 分間攪拌した。2 当量のさらなる (3 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミドを添加し、さらに 30 分間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタン) に供して、ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (1.4 g、無色油状物、最初に溶出) を収率 10% で得、ベンジル (R) - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (3.2 g、2 番目に溶出) を収率 51% で得た。MS m/z 456.4 (MH^+)。

工程 2：ベンジル (R) - 2 - ((1 R, 2 R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (メチルスルホニル) オキシ) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート

【0164】

(R)-2-((1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (1.4 g、1.38 mmol) を含むピリジン (20 mL) の溶液に、0℃でメタンスルホンクロリド (1.62 mL、20.7 mmol) を添加した。5分後、氷浴を外し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCMと水との間で分配した。DCM層を分離し、1N HCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、およびブラインで順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘプタン) に供して、ベンジル(R)-2-((1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (575 mg) を収率78%で得た。MS m/z 534.4 (MH⁺)。

工程3: (1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩

【0165】

ベンジル(R)-2-((1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)ピロリジン-1-カルボキシラート (575 mg、1.08 mmol) を含むメタノール (15 mL) およびHCl (ジオキサン中4.0M、0.54 mL、2.2 mmol) の溶液に窒素をパージした。10%パラジウム炭素 (459 mg) を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し (3回)、次いで、水素バルーン下にて室温で強く攪拌した。2時間後、反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、粗(1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z 400.4 (MH⁺)。

工程4: (1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)エチルメタンスルホナート

【0166】

Huenig塩基 (0.75 mL、4.3 mmol) およびHATU (532 mg、1.40 mmol) を、1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸塩酸塩 (398 mg、1.18 mmol) を含むDCM (6 mL) の溶液に室温で添加した。室温で15分間攪拌し、次いで、粗(1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-((R)-ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート塩酸塩 (430 mg、1.08 mmol) を含むDCM (6 mL) の溶液および1.1当量のHuenig塩基を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、反応物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc/EtOH/ヘプタン) に供して、(1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)エチルメタンスルホナート (735 mg) を収率95%で得た。MS m/z 718.6 (MH⁺)。

工程5: (1R, 2R)-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-((R)-1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリダジン-3-カルボニル)ピロリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート

【0167】

(1R, 2R)-1-((R)-1-(1-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4-オ

10

20

30

40

50

キソー１，４－ジヒドロピリダジン－３－カルボニル）ピロリジン－２－イル）－２－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－（３－フルオロフェニル）エチルメタンスルホナート（７３５ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を含むメタノール（１５ｍＬ）の溶液に窒素をパージした。１０％パラジウム炭素（４３６ｍｇ）を添加し、水素バルーンを取り付けた。フラスコを排気して水素を再充填し（３回）、次いで、水素バルーン下にて室温で１時間強く攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをＭｅＯＨで洗浄した。濾液を濃縮して、粗（１Ｒ，２Ｒ）－２－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－（３－フルオロフェニル）－１－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシ－４－オキソー１，４－ジヒドロピリダジン－３－カルボニル）ピロリジン－２－イル）エチルメタンスルホナートを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。ＭＳ m/z ５３８．５（ＭＨ⁺）。

10

工程６：（９ａＲ，１０Ｓ）－１０－（（Ｒ）－（２，３－ジフルオロフェニル）（３－フルオロフェニル）メチル）－４－ヒドロキシ－８，９，９ａ，１０－テトラヒドロ－７Ｈ－ピロロ〔１′，２′：４，５〕ピラジノ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３，５－ジオン〔０１６８〕

粗（１Ｒ，２Ｒ）－２－（２，３－ジフルオロフェニル）－２－（３－フルオロフェニル）－１－（（Ｒ）－１－（５－ヒドロキシ－４－オキソー１，４－ジヒドロピリダジン－３－カルボニル）ピロリジン－２－イル）エチルメタンスルホナート（５５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ（２０ｍＬ）の溶液に、炭酸カリウム（５６６ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を１ミクロンのフィルターで濾過し、逆相ＨＰＬＣによって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、（９ａＲ，１０Ｓ）－１０－（（Ｒ）－（２，３－ジフルオロフェニル）（３－フルオロフェニル）メチル）－４－ヒドロキシ－８，９，９ａ，１０－テトラヒドロ－７Ｈ－ピロロ〔１′，２′：４，５〕ピラジノ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３，５－ジオン（２５２ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、白色固体）を２工程で収率５６％で得た。（４００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ ppm ７．７４（br t， J =６．９９ Ｈｚ，１ Ｈ） ７．４０（s，１ Ｈ） ７．３７（br s，１ Ｈ） ７．２３ - ７．３６（m，１ Ｈ） ７．０６ - ７．１６（m，１ Ｈ） ６．８２ - ６．９１（m，１ Ｈ） ６．７２ - ６．８１（m，２ Ｈ） ５．８１（dd， J =９．６１，３．５９ Ｈｚ，１ Ｈ） ４．７６（d， J =９．６３ Ｈｚ，１ Ｈ） ４．６１（br s，１ Ｈ） ４．４８ - ４．５５（m，１ Ｈ） ３．８４ - ３．９４（m，１ Ｈ） ３．６５（td， J =１１．２５，７．３８ Ｈｚ，１ Ｈ） ２．０４ - ２．１４（m，１ Ｈ） １．９５ - ２．０３（m，１ Ｈ） １．８０ - １．９２（m，１ Ｈ） １．５０（qd， J =１１．６７，６．８０ Ｈｚ，１ Ｈ）。ＭＳ m/z ４４２．４（ＭＨ⁺）

20

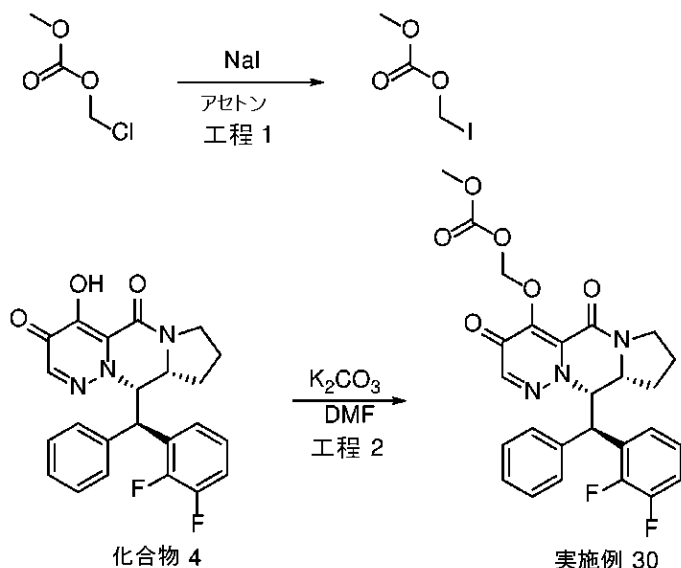
30

実施例３０．（（（９ａＲ，１０Ｓ）－１０－（（Ｒ）－（２，３－ジフルオロフェニル）（フェニル）メチル）－３，５－ジオキソー３，５，８，９，９ａ，１０－ヘキサヒドロ－７Ｈ－ピロロ〔１′，２′：４，５〕ピラジノ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－４－イル）オキシ）メチルメチルカルボナート

40

50

【化 6 9】



工程 1．ヨードメチルメチルカルボナート

【0169】

ヨウ化ナトリウム（1.81g、12mmol）を、クロロメチルメチルカルボナート（1g、8mmol）を含むアセトン（4ml）の溶液に添加した。次いで、黄色懸濁液を40℃で一晩攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を水およびチオ硫酸ナトリウム水溶液で希釈し、次いで、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗ヨードメチルメチルカルボナート（1.27g、5.88mmol、収率73%）を黄色油状物として得た。さらに精製せずに使用した。

工程 2．（（（9aR, 10S）-10-（（R）-（2,3-ジフルオロフェニル）（フェニル）メチル）-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル）オキシ）メチルメチルカルボナート

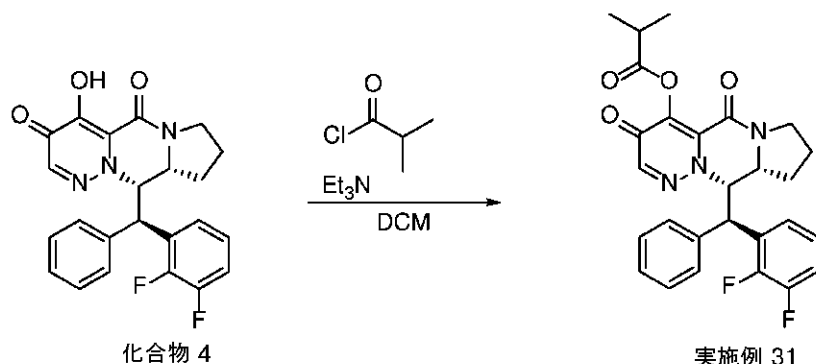
【0170】

炭酸カリウム（499mg、3.61mmol）およびヨードメチルメチルカルボナート（520mg、2.41mmol）を、（（（9aR, 10S）-10-（（R）-（2,3-ジフルオロフェニル）（フェニル）メチル）-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン（510mg、1.21mmol）を含むDMF（体積：8.6mL）の溶液に0℃で添加した。0℃で1時間攪拌し、次いで、室温でさらに1時間攪拌した。反応物を1ミクロンのフィルターで濾過し、逆相HPLCによって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、（（（9aR, 10S）-10-（（R）-（2,3-ジフルオロフェニル）（フェニル）メチル）-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル）オキシ）メチルメチルカルボナート（367mg、0.710mmol、白色固体）を収率59%で得た。¹H NMR（500 MHz, メタノール-d₄）δ 7.72 (s, 1H), 7.47 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.81 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.71 - 5.65 (m, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.85 (t, J = 2.2 Hz, 3H), 3.78 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.63 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H). MS m/z 512.4 (MH⁺).

実施例 31．（（（9aR, 10S）-10-（（R）-（2,3-ジフルオロフェニル）（

フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルイソブチラート

【化70】

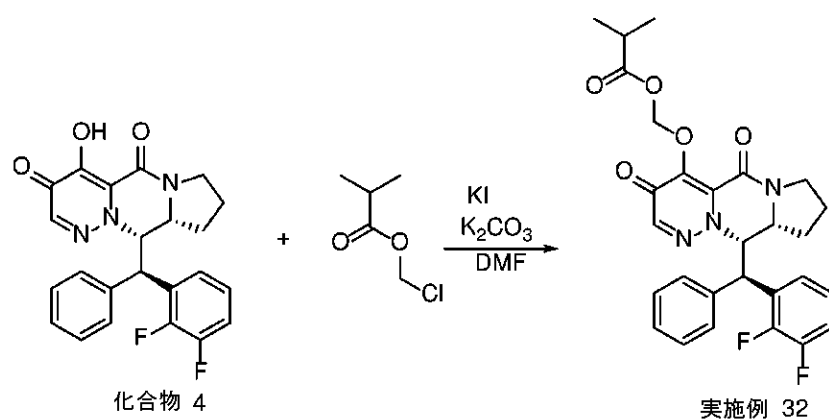


【0171】

(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン (40 mg、0.094 mmol) を含む DCM (1 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.040 mL、0.28 mmol) を添加し、その後に塩化イソブチリル (0.020 mL、0.19 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルイソブチラート (26 mg、0.052 mmol、白色固体) を収率 55% で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (dddd, J = 21.7, 15.9, 11.5, 4.8 Hz, 3H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 5.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 10.1, 4.9 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 12.1, 8.0 Hz, 1H), 3.48 (td, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 2.77 (hept, J = 7.1 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.22 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 6H). MS m/z 494.5 (MH⁺).

実施例 32. ((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル) オキシ) メチルイソブチラート

【化71】



【0172】

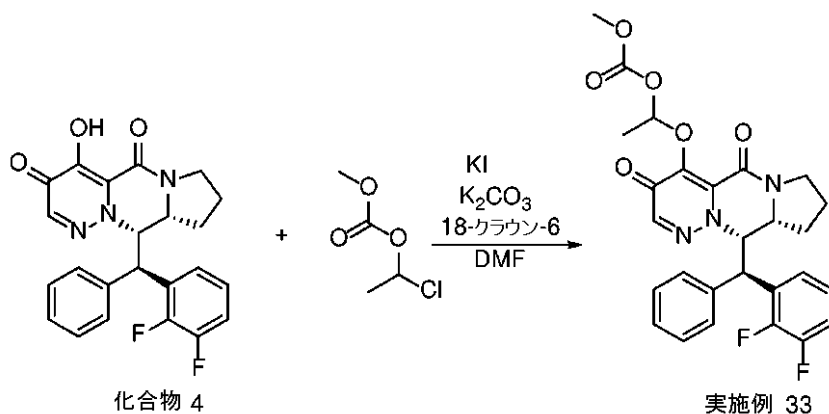
炭酸カリウム (118 mg、0.85 mmol)、ヨウ化カリウム (141 mg、0.85 mmol)、およびクロロメチルイソブチレート (116 mg、0.85 mmol) を、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン (60 mg、0.142 mmol) を含む DMF (体積: 1.4 mL) の溶液に室温で添加した。室温で一晩攪拌した。反応物を 1 ミクロンのフィルターで濾過し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチルイソブチレート (19 mg、0.036 mmol、白色固体) を収率 25% で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.27 (m, 3H), 7.18 - 7.03 (m, 3H), 6.96 - 6.83 (m, 2H), 5.84 - 5.67 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 3.67 - 3.38 (m, 2H), 2.02 - 1.76 (m, 2H), 1.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.45 - 1.17 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 6H). MS m/z 524.3 (MH⁺).

10

実施例 33. 1-((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)エチルメチルカルボナート

20

【化72】



30

【0173】

炭酸カリウム (98 mg、0.71 mmol)、ヨウ化カリウム (118 mg、0.71 mmol)、18-クラウン-6 (12 mg、0.05 mmol)、および 1-クロロエチルメチルカルボナート (98 mg、0.71 mmol) を、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン (50 mg、0.118 mmol) を含む DMF (体積: 1 mL) の溶液に室温で添加した。60℃で4時間攪拌した。反応物を 1 ミクロンのフィルターで濾過し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、1-((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)エチルメチルカルボナート (12 mg、0.022 mmol、白色固体) を収率 19% で得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 5H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz,

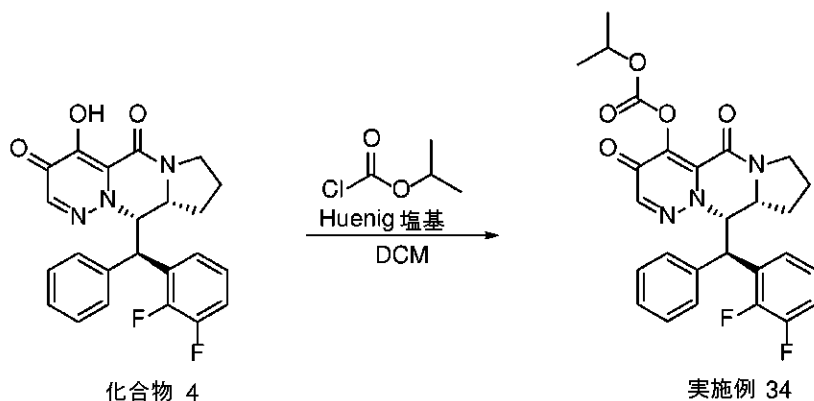
40

50

2H), 6.70 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.37 (ddd, $J = 10.1, 6.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 4H), 3.64 (td, $J = 11.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.00 (dt, $J = 13.0, 6.8$ Hz, 1H), 1.92 (dt, $J = 12.9, 6.4$ Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 4H), 1.51 - 1.40 (m, 1H). MS m/z 526.3 (MH^+).

実施例 34. (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルイソプロピルカルボナート

【化 73】



【0174】

(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン (60 mg、0.14 mmol) を含む DCM (2 mL) の溶液に、Huenig 塩基 (0.074 mL、0.43 mmol) を添加し、その後にイソプロピルクロロホルマート (0.18 mL、0.18 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、酢酸エチルで希釈した。混合物を水で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルイソプロピルカルボナート (17 mg、0.032 mmol、白色固体) を収率 23% で得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.86 (br t, $J=6.92$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 3 H) 7.10 - 7.17 (m, 3 H) 6.88 - 6.95 (m, 2 H) 5.82 (dd, $J=10.23, 3.37$ Hz, 1 H) 4.90 (dt, $J=12.44, 6.13$ Hz, 1 H) 4.54 - 4.59 (m, 2 H) 3.63 - 3.70 (m, 1 H) 3.45 - 3.63 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.65 - 1.83 (m, 1 H) 1.18 - 1.37 (m, 7 H). MS m/z 510.4 (MH^+).

実施例 35. (9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルジメチルカルバマート

10

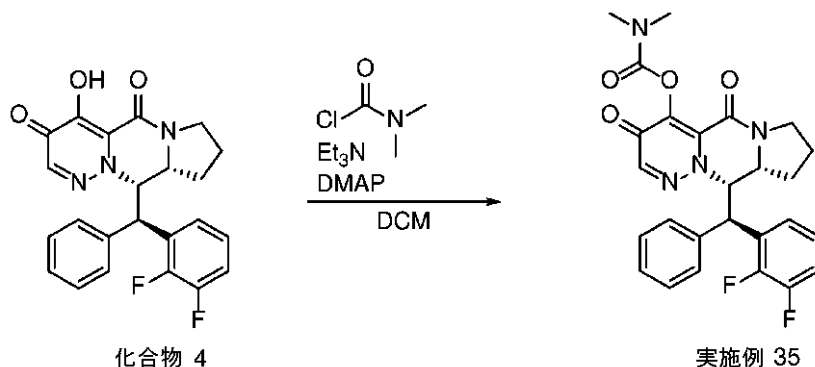
20

30

40

50

【化 7 4】



10

【0175】

(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-3, 5-ジオン (50 mg、0.12 mmol) を含む DCM (1.2 mL) の溶液に、トリエチルアミン (0.13 mL、0.95 mmol) を添加し、その後に DMAP (7 mg、0.06 mmol) およびジメチルカルバミン酸クロリド (0.065 mL、0.71 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、次いで濃縮した。残渣を DMSO に溶解し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イルジメチルカルバマート (32 mg、0.064 mmol、白色固体) を収率 54% で得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.72 (br m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 5.81 (br m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.60 (br m, 1H), 3.15 (br s, 3H), 3.02 (br s, 3H), 2.01 (br m, 2H), 1.85 (br m, 1H), 1.49 (br m, 1H). MS m/z 495.3 (MH⁺).

20

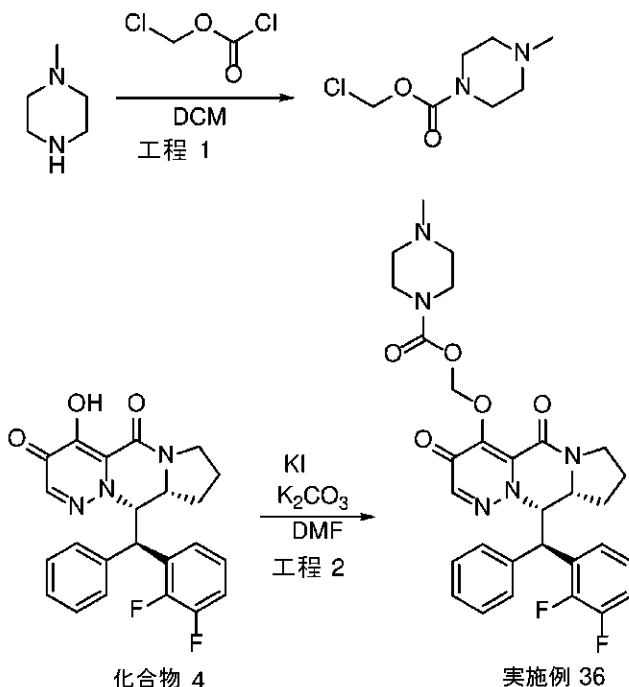
30

実施例 36. ((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1', 2': 4, 5]ピラジノ[1, 2-b]ピリダジン-4-イル) メチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート

40

50

【化 7 5】



工程 1．クロロメチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート

【0176】

1-メチルピペラジン（0.51 mL、4.6 mmol）を含む DCM（10 mL）の溶液に、0℃でクロロメチルカルボノクロリダート（0.2 mL、2.25 mmol）を添加し、混合物を 0℃で 3 時間攪拌した。反応を 5% NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗クロロメチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシラートを得、これをさらに精製せずに次の工程で使した。MS m/z 193.5 (MH⁺)。

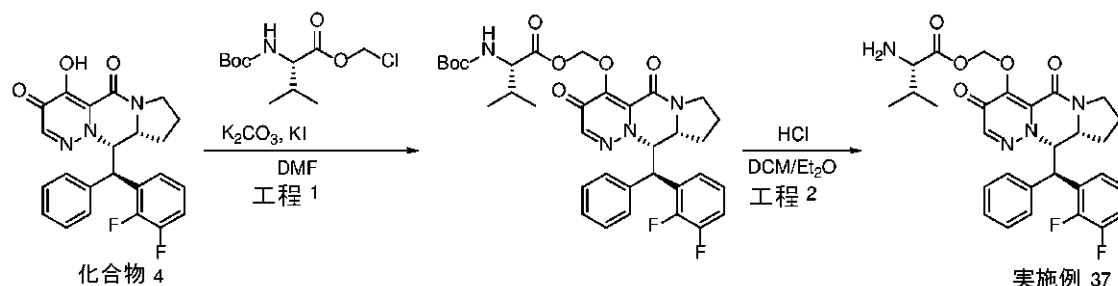
工程 2．((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート

【0177】

炭酸カリウム（118 mg、0.85 mmol）、ヨウ化カリウム（94 mg、0.57 mmol）、およびクロロメチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート（109 mg、0.57 mmol）を、((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン（60 mg、0.142 mmol）を含む DMF（1 mL）の溶液に室温で添加した。室温で 3 時間攪拌した。さらなるクロロメチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート（109 mg、0.57 mmol）を添加し、混合物を一晩攪拌した。反応物を 1 ミクロンのフィルターで濾過し、SFC (CO₂/MeOH) によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート（8 mg、0.013 mmol、白色固体）を収率 9% で得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 7.21 - 7.07 (m, 3H), 7.01 - 6.85 (m, 2H), 5.83 - 5.70 (m, 2H), 5.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.59 (

m, 1H), 3.54 (td, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.30 (s, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.30 (ddd, J = 17.8, 15.4, 9.0 Hz, 1H). MS m/z 580.4 (MH⁺).
 実施例 37. (((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチル L-バリナート

【化 76】



工程 1. (((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチル (tert-ブトキシカルボニル) - L-バリナート

【0178】

(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4-ヒドロキシ-8, 9, 9a, 10-テトラヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン (80mg、0.19mmol) を含む DMF (体積: 1.8mL) の溶液に、K₂CO₃ (78mg、0.57mmol) および KI (94mg、0.57mmol) を添加した。混合物を 0℃まで冷却し、クロロメチル (tert-ブトキシカルボニル) - L-バリナート (151mg、0.57mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAc で希釈した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH) に供して、(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチル (tert-ブトキシカルボニル) - L-バリナート (90mg) を収率 73% で得た。MS m/z 654.2 (MH⁺)。

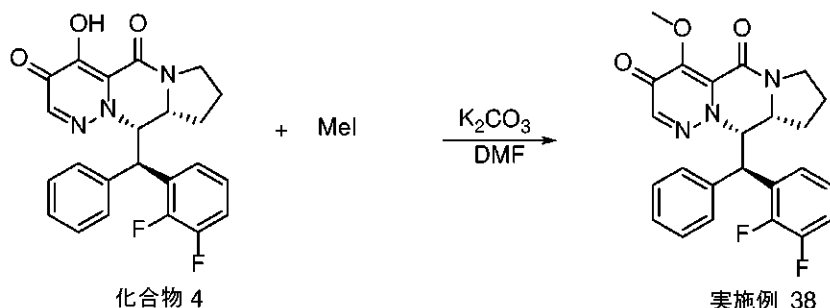
工程 2. (((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチル L-バリナート

【0179】

(((9aR, 10S) - 10 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチル (tert-ブトキシカルボニル) - L-バリナート (90mg、0.138mmol) を含む ジオキサン (体積: 460μL) の溶液に、0℃で HCl (ジオキサン中 4.0M、0.7mL、2.8mmol) を滴下により添加した。混合物を 0℃で 5 時間攪拌し、0℃で一晩維持した。反応物を濃縮し、残渣を逆相 HPLC によって精製して、(((9aR, 10S) - 10 - ((R) - (2, 3-ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3, 5-ジオキソ-3, 5, 8, 9, 9a, 10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ [1', 2': 4, 5] ピラ

ジノ [1, 2-b] ピリダジン-4-イル) オキシ) メチル-L-バリナートのギ酸塩 (14 mg) を収率 14% で得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.74 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 5.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.73 (m, J = 6 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7 Hz, 3H). MS m/z 553.3 (M+1).

実施例 38. (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-メトキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン
【化 77】

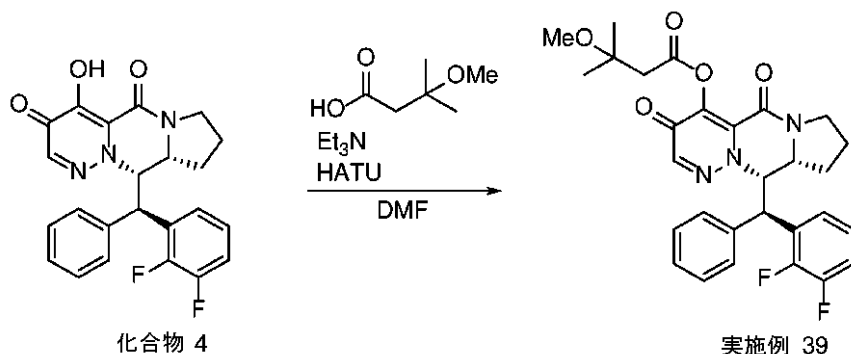


【0180】

炭酸カリウム (49 mg、0.35 mmol) およびヨードメタン (67 mg、0.47 mmol) を、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン (50 mg、0.12 mmol) を含む DMF (体積: 1 mL) の溶液に室温で添加した。室温で一晩攪拌した。反応物を 1 ミクロンのフィルターで濾過し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-メトキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン (20 mg、0.046 mmol、白色固体) を収率 39% で得た。一水和物の ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 3H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 5.41 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 10.1, 6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.73 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.11 (dt, J = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 2.00 (dt, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 3H). MS m/z 438.2 (MH⁺).

実施例 39. (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル 3-メトキシ-3-メチルブタノアート

【化 78】



10

【0181】

Huenig 塩基 (0.10 mL、0.57 mmol) および HATU (70 mg、0.18 mmol) を、3-メトキシ-3-メチルブタン酸 (21 mg、0.16 mmol) を含む DMF (1 mL) の溶液に室温で添加した。室温で 15 分間攪拌し、次いで、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン (60 mg、0.14 mmol) および Huenig 塩基 (0.027 mL、0.16 mmol) を含む DMF (1 mL) の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、次いで、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル 3-メトキシ-3-メチルブタノアート (5 mg、0.008 mmol、白色固体) を収率 6% で得た。¹HNMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.71 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.99 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.36 (s, 3H, 重なる), 2.90 (s, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.43 (s, 6H). MS m/z 538.2 (MH⁺).

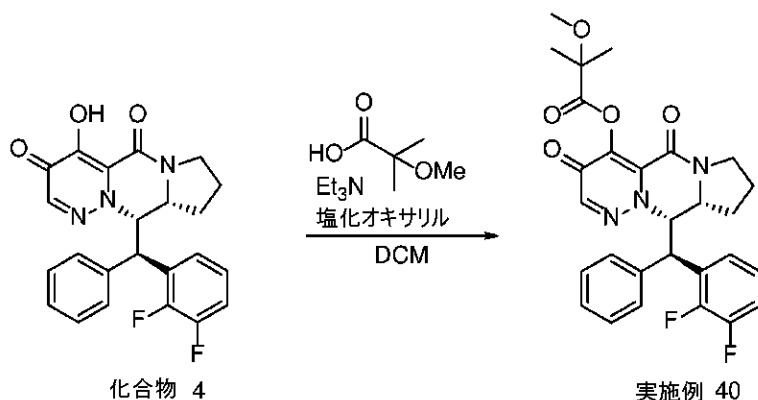
20

30

【0182】

実施例 40. (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル 2-メトキシ-2-メチルプロパノアート

【化 79】



40

【0183】

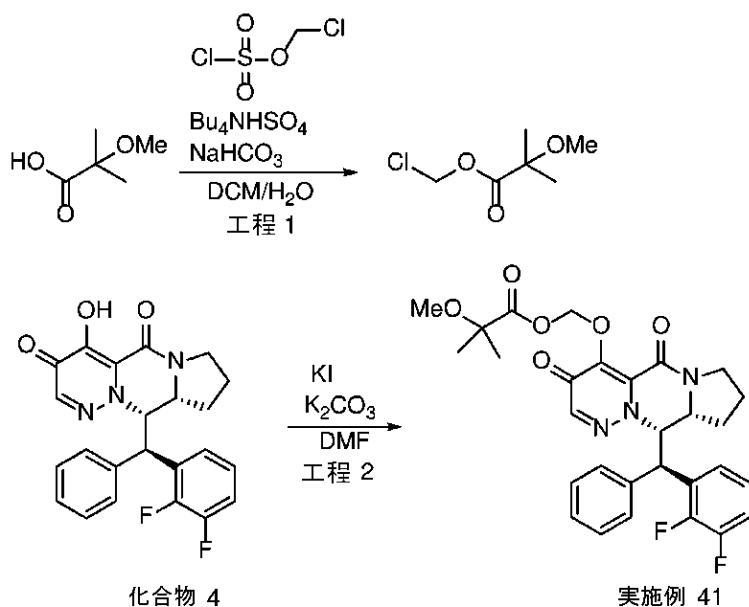
50

2-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (56 mg、0.47 mmol) と塩化オキサリル (115 μ l、1.31 mmol) の混合物を、50℃で5分間ゆっくり加温した。混合物を室温で1時間維持し、次いで、40℃で30分間維持した。過剰量の塩化オキサリルを減圧下で除去した。残渣を、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン (40 mg、0.094 mmol) およびトリメチルアミン (0.040 mL、0.28 mmol) を含むDCM (1 mL) の溶液に添加し、室温で2日間攪拌した。反応混合物を濾過し、次いで、逆相HPLCによって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート (28 mg、0.052 mmol、白色固体) を収率56%で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.25 (m, 3H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.67 - 4.40 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.49 (td, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 5H), 1.32 - 1.11 (m, 1H). MS m/z 524.3 (MH⁺).

【0184】

実施例 41. ((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メチル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート

【化80】



工程 1. クロロメチル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート

【0185】

2-メトキシ-2-メチルプロパン酸 (1 g、8.5 mmol)、NaHCO₃ (2.84 g、33.9 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (0.287 g、0.847 mmol) およびクロロメチルスルホクロリダート (0.942 mL、9.31 mmol) の混合物を含む20 mL 水：ジクロロメタン (1：1) を、室温で1時間攪拌した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、溶媒を真空中で除去して、粗クロロメチル2-メトキシ-2-メチルプロパノアート (1 g、無色液体) を得、これをさらに精製せずに使用した。

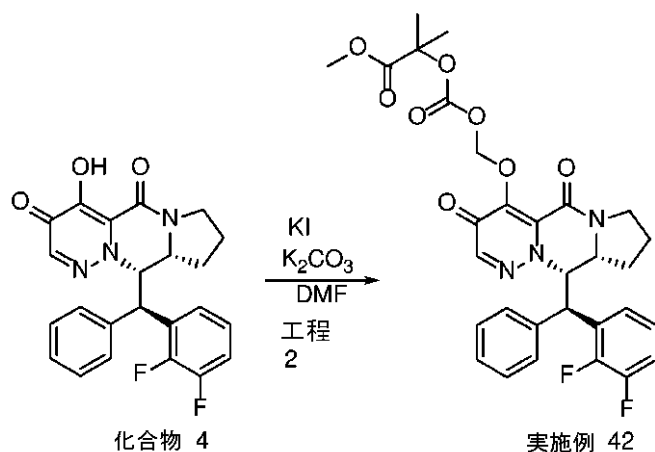
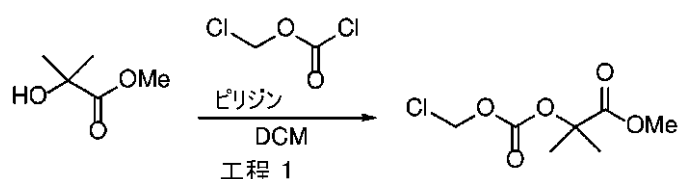
工程 2. (((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - ((R) - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパノアート

【 0 1 8 6 】

炭酸カリウム (1 1 8 m g 、 0 . 8 5 m m o l) 、ヨウ化カリウム (1 4 1 m g 、 0 . 8 5 m m o l) 、およびクロロメチル 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパノアート (1 4 2 m g 、 0 . 8 5 m m o l) を、(9 a R , 1 0 S) - 1 0 - ((R) - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 4 - ヒドロキシ - 8 , 9 , 9 a , 1 0 - テトラヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 , 5 - ジオン (6 0 m g 、 0 . 1 4 2 m m o l) を含む DMF (1 . 4 m L) の溶液に室温で添加した。混合物を一晩攪拌した。反応物を 1 ミクロンのフィルターで濾過し、逆相 H P L C によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - ((R) - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メチル 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパノアート (8 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l 、白色固体) を収率 1 0 % で得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 7.83 (t , J = 7.0 H z , 1 H) , 7.51 - 7.25 (m , 3 H) , 7.17 - 6.95 (m , 3 H) , 6.99 - 6.84 (m , 2 H) , 5.85 - 5.69 (m , 2 H) , 5.68 (d , J = 6.3 H z , 1 H) , 4.58 - 4.32 (m , 2 H) , 3.68 - 3.41 (m , 2 H) , 3.15 (s , 3 H) , 1.86 (d t , J = 12.3 , 6.5 H z , 2 H) , 1.64 (q , J = 17.2 , 13.7 H z , 1 H) , 1.31 (s , 6 H) . M S m / z 554.3 (M H ⁺).

実施例 4 2 . メチル 2 - (((((9 a R , 1 0 S) - 1 0 - ((R) - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 3 , 5 - ジオキソ - 3 , 5 , 8 , 9 , 9 a , 1 0 - ヘキサヒドロ - 7 H - ピロロ [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - b] ピリダジン - 4 - イル) オキシ) メトキシ) カルボニル) オキシ) - 2 - メチルプロパノアート

【化 8 1】



工程 1 . メチル 2 - (((クロロメトキシ) カルボニル) オキシ) - 2 - メチルプロパノアート

【 0 1 8 7 】

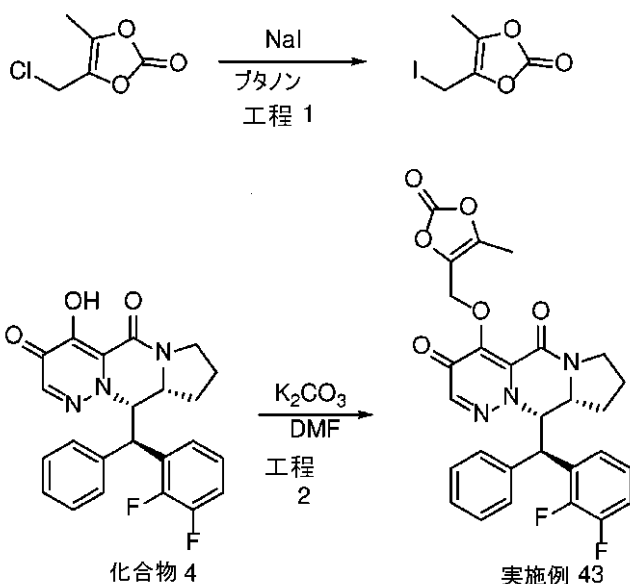
クロロメチルカルボノクロリダート (6 0 0 m g 、 4 . 6 5 m m o l) を含む D C M (1 0 m L) の溶液に、0℃でピリジン (0 . 5 m L 、 1 . 3 m m o l) およびメチル 2 -

ヒドロキシ-2-メチルプロパノアート (600 mg、5.08 mmol) を添加し、混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、室温で 2 時間攪拌した。反応を 2 N の HCl 水溶液でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗メチル 2-((クロロメトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアートを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

工程 2. メチル 2-(((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート [0188]

炭酸カリウム (118 mg、0.85 mmol)、ヨウ化カリウム (94 mg、0.57 mmol) およびメチル 2-((クロロメトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート (30 mg、0.14 mmol) を、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン (60 mg、0.142 mmol) を含む DMF (0.5 mL) の溶液に室温で添加した。室温で 4 時間攪拌した。反応物を 1 ミクロンのフィルターで濾過し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、メチル 2-(((((9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル)オキシ)メトキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロパノアート (9 mg、0.015 mmol、白色固体) を収率 11% で得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.39 (d, J = 23.5 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.84 - 5.58 (m, 3H), 4.50 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.68 (m, 5H), 1.88 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.29 (s, 1H). MS m/z 598.2 (MH⁺).

実施例 43. (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン [化 82]



工程 1. 4-(ヨードメチル)-5-メチル-1,3-ジオキサール-2-オン

【0189】

4-（クロロメチル）-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン（500mg、3.37mmol）を含むブタノン（10mL）の室温の溶液に、ヨウ化ナトリウム（1.51g、10.1mmol）を添加し、混合物を60℃で90分間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（EtOAc／ヘプタン）に供して、4-（ヨードメチル）-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン（622mg、2.59mmol）を収率77%で得た。MS m/z 241.0 (MH^+)。

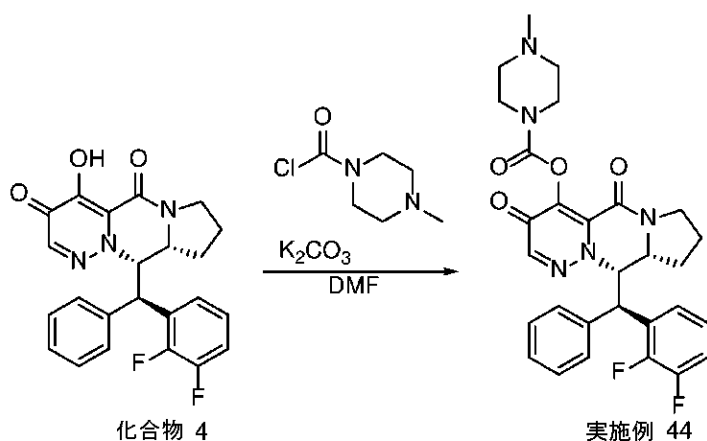
工程2. (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン

【0190】

炭酸カリウム（41mg、0.30mmol）および4-（ヨードメチル）-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン（57mg、0.24mmol）を、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン（50mg、0.12mmol）を含むDMF（1mL）の溶液に室温で添加した。室温で一晩攪拌した。反応物を1ミクロンのフィルターで濾過し、逆相HPLCによって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ)-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン（32mg、0.059mmol、白色固体）を収率50%で得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 7.03 - 6.96 (m, 2H), 5.41 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 10.0, 6.4, 3.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.68 (td, J = 12.1, 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.97 (dt, J = 13.5, 6.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H). MS m/z 536.2 (MH^+).

実施例44. (9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート

【化83】



【0191】

炭酸カリウム (98 mg、0.71 mmol) および 4-メチルピペラジン-1-カルボニルクロリド (58 mg、0.35 mmol) を、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-4-ヒドロキシ-8,9,9a,10-テトラヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-3,5-ジオン (60 mg、0.14 mmol) を含む DMF (1.5 mL) の溶液に室温で添加した。室温で一晩攪拌した。反応物を 1 ミクロンのフィルターで濾過し、逆相 HPLC によって精製した。生成物の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥させて、(9aR, 10S)-10-((R)-(2,3-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル)-3,5-ジオキソ-3,5,8,9,9a,10-ヘキサヒドロ-7H-ピロロ[1',2':4,5]ピラジノ[1,2-b]ピリダジン-4-イル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート (63 mg、0.11 mmol、白色固体) を収率 81% で得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.70 (br s, 1 H) 7.45 (br s, 1 H) 7.23 - 7.38 (m, 2 H) 7.04 - 7.20 (m, 3 H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 5.81 (br s, 1 H) 4.64 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.68 - 3.89 (m, 3 H) 3.43 - 3.66 (m, 3 H) 2.70 (br s, 4 H) 2.44 (br s, 3 H) 1.92 - 2.08 (m, 2 H) 1.75 - 1.89 (m, 1 H) 1.47 (br s, 1 H). MS m/z 550.5 (MH⁺).

10

20

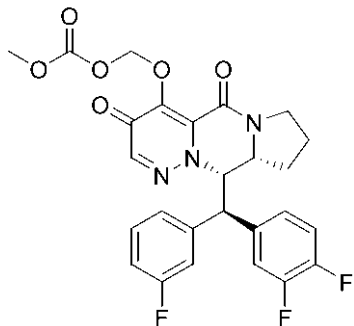
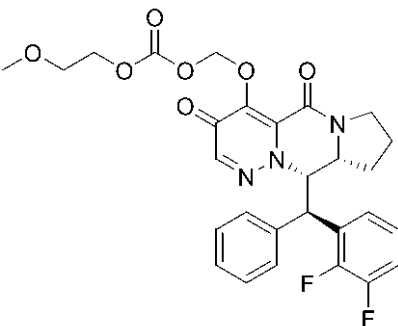
30

40

50

【表 1 C - 1】

表 1c. さらなる実施例を、市販の試薬および化合物 2～5 を使用して上記の方法によって調製することができる。

実施例 番号	構造	以下の方 法によって 調製:	質量 M+H	1H NMR
45		実施例 30	530.4	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 5.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.32 - 5.29 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H).
46		実施例 32	556.3	(500 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 (m, 1 H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 6 Hz), 5.77 (m, 1H), 5.74 (d, 1H, J = 6 Hz), 4.64 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).

10

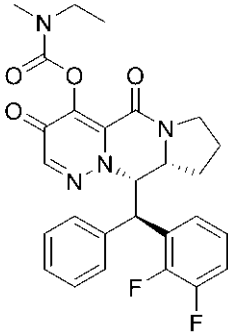
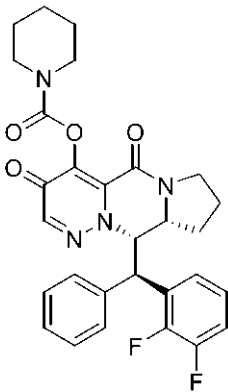
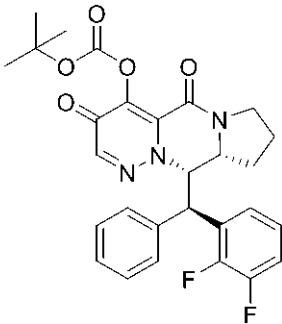
20

30

40

50

【表 1 C - 2】

47		実施例 35	509.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (br m, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 5.82 (br m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.60 (br m, 1H), 3.53 (br m, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.13 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.02 (br m, 2H), 1.86 (br m, 1H), 1.50 (br m, 1H), 1.28 (br s, 3H).
48		実施例 35	535.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.73 (br m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.34 (br m, 1H), 7.29 (br m, 1H), 7.14 (br m, 3H), 7.02 (br m, 2H), 5.82 (br m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 3.82 (br m, 1H), 3.63 (br m, 3H), 3.49 (br m, 2H), 2.02 (br m, 2H), 1.85 (br m, 1H), 1.72 (br m, 6H), 1.49 (br m, 1H).
49		実施例 34	524.4	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.85 (br t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.33 - 7.49 (m, 3 H) 7.10 - 7.15 (m, 3 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 5.77 - 5.85 (m, 1 H) 4.50 - 4.59 (m, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.54 (td, J=11.14, 6.80 Hz, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 2 H) 1.73 (br d, J=7.09 Hz, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 1.24 - 1.47 (m, 1 H)

10

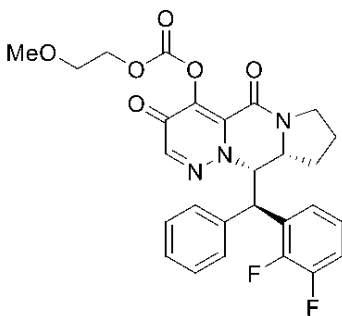
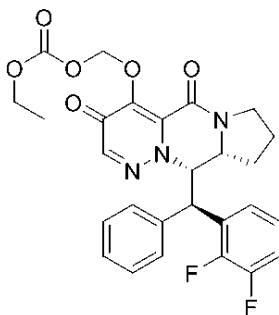
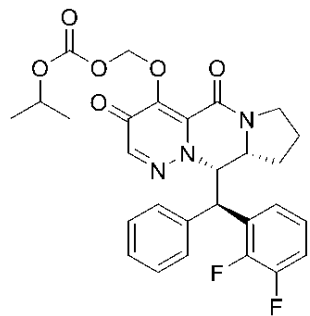
20

30

40

50

【表 1 C - 3】

50		実施例 34	526.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.86 (br t, J=6.92 Hz, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 3 H) 7.10 - 7.15 (m, 3 H) 6.88 - 6.95 (m, 2 H) 5.83 (dd, J=10.29, 3.43 Hz, 1 H) 4.53 - 4.60 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 2 H) 3.61 - 3.70 (m, 3 H) 3.42 - 3.61 (m, 1 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.66 - 1.77 (m, 1 H) 1.24 - 1.33 (m, 1 H)
51		実施例 32	526.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.86 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 5.80 - 5.71 (m, 3H), 5.61 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 4H).
52		実施例 32	540.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.85 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 11.5, 8.6 Hz, 1H), 3.49 (td, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 7H).

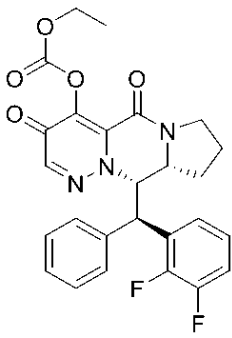
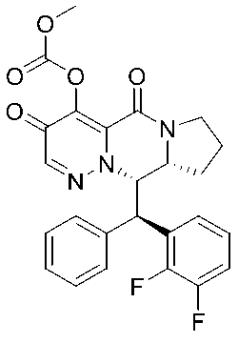
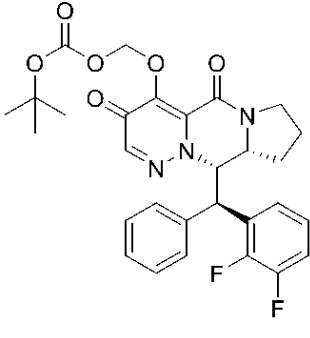
10

20

30

40

【表 1 C - 4】

53		実施例 34	496.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 10.3, 3.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 4H).
54		実施例 34	482.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 11.8, 8.5 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.64 (m, 1H), 1.27 (dt, J = 18.0, 9.2 Hz, 1H).
55		実施例 32	554.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.33 - 1.22 (m, 1H).

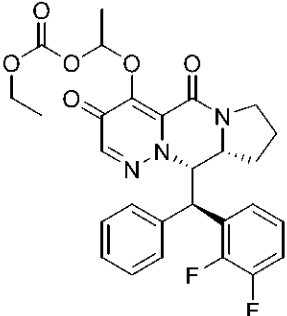
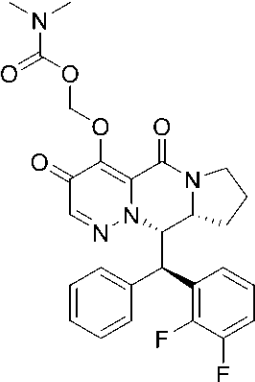
10

20

30

40

【表 1 C - 5】

56		実施例 33	540.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.94 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H).
57		実施例 36、工程 2	525.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 4H), 7.01 (dt, J = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 5.95 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.84 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H).

10

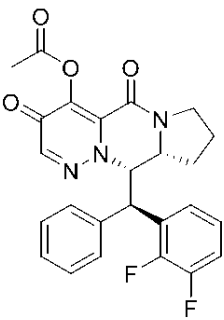
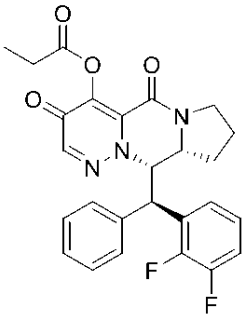
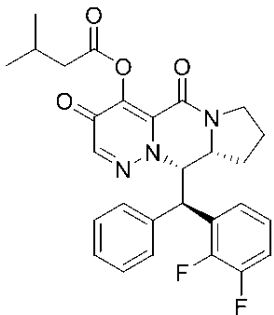
20

30

40

50

【表 1 C - 6】

58		実施例 31	466.5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.27 (m, 3H), 7.12 – 7.03 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 5.92 – 5.69 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 10.3, 6.1 Hz, 2H), 3.70 – 3.56 (m, 1H), 3.54 – 3.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.85 (dq, J = 12.9, 6.7, 5.4 Hz, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.38 – 1.13 (m, 1H).
59		実施例 31	480.5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 3H), 7.18 – 6.97 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 5.78 (dd, J = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 10.1, 5.0 Hz, 2H), 3.69 – 3.56 (m, 1H), 3.48 (td, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.23 (td, J = 14.0, 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
60		実施例 31	508.5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.26 (m, 3H), 7.17 – 7.01 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 5.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 2H), 3.73 – 3.38 (m, 2H), 2.41 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 2.09 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 11.9, 6.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.26 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.00 (t, J = 5.8 Hz, 6H).

10

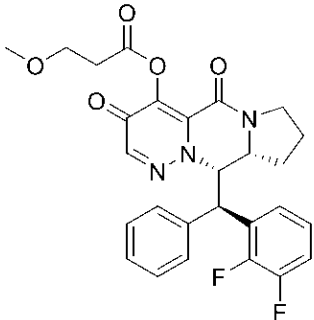
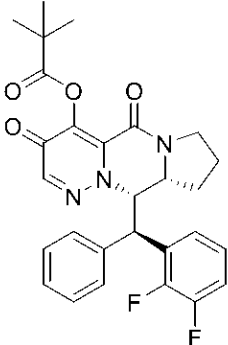
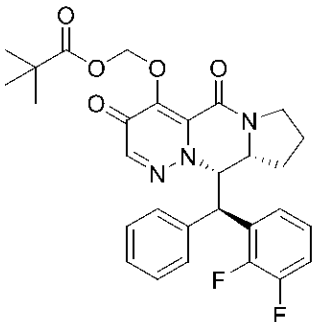
20

30

40

50

【表 1 C - 7】

61		実施例 31	510.5	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (dtd, J = 26.2, 8.3, 7.9, 5.9 Hz, 3H), 7.18 – 7.03 (m, 3H), 6.87 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 5.79 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 10.2, 6.1 Hz, 2H), 3.63 (q, J = 9.9, 8.0 Hz, 3H), 3.48 (td, J = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (dt, J = 12.2, 6.7 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.41 – 1.07 (m, 1H).
62		実施例 31	508.6	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.23 (m, 3H), 7.09 (s, 2H), 6.87 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.67 – 4.40 (m, 2H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.49 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.28 (s, 9H).
63		実施例 32	538.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.03 (m, 3H), 6.98 – 6.80 (m, 2H), 5.82 – 5.68 (m, 2H), 5.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.34 (m, 2H), 3.65 – 3.41 (m, 2H), 1.86 (dq, J = 12.1, 6.3 Hz, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 1H), 1.26 (qd, J = 11.2, 10.6, 6.7 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).

10

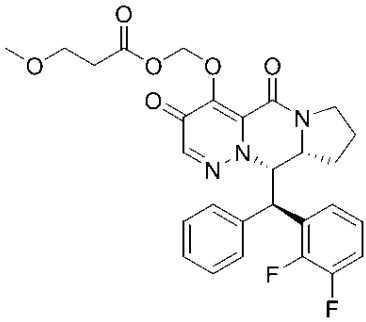
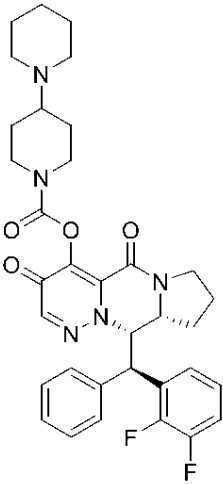
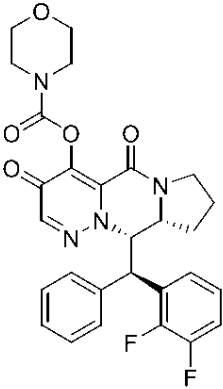
20

30

40

50

【表 1 C - 8】

64		実施例 41	540.3	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 7.04 (m, 3H), 6.94 – 6.81 (m, 2H), 5.80 – 5.66 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 2H), 3.65 – 3.44 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 11.7, 6.0 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.27 (qt, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H).
65		実施例 44	618.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.71 (br s, 1 H) 7.38 - 7.59 (m, 1 H) 7.22 - 7.37 (m, 2 H) 7.06 - 7.20 (m, 3 H) 6.99 (br d, J=6.26 Hz, 2 H) 5.81(br s, 1 H) 4.64 (br d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 4.31 (br s, 2 H) 3.73 - 3.88 (m, 1 H) 3.59 (br s, 1 H) 3.03 - 3.18 (m, 1 H) 2.89 (br s, 5 H) 2.01 (br d, J=13.89 Hz, 4 H) 1.63 - 1.91 (m, 6 H) 1.58 (br s, 2 H) 1.47 (br s, 1 H)
66		実施例 44	537.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.71 (br s, 1 H) 7.46 (br s, 1 H) 7.21 - 7.38 (m, 2 H) 7.05 - 7.19 (m, 3 H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 5.81 (br s, 1 H) 4.51 - 4.71 (m, 1 H) 4.49 - 4.62 (m, 1 H) 3.71 - 3.97 (m, 5 H) 3.36 - 3.71 (m, 5 H) 2.02 (br d, J=11.25 Hz, 2 H) 1.84 (br s, 1 H) 1.48 (br s, 1 H)

10

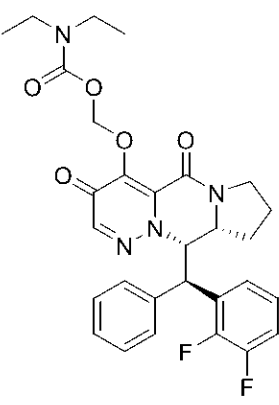
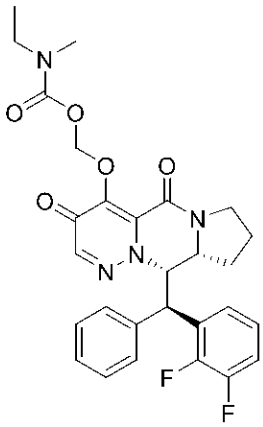
20

30

40

50

【表 1 C - 9】

67		実施例 36、工程 2	553.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.86 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 9.9, 3.4 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 10.0, 6.1, 3.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 12.1, 8.0 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 11.6, 11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.20 (dq, J = 14.8, 7.1 Hz, 4H), 1.90 (tt, J = 8.2, 3.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.31 (qd, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 1.06 (dt, J = 10.8, 5.3 Hz, 6H).
68		実施例 36、工程 2	539.4	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dq, J = 26.0, 8.6, 7.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.83 - 5.75 (m, 2H), 5.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.64 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.15 (q, J = 6.7 Hz, 3H). "

10

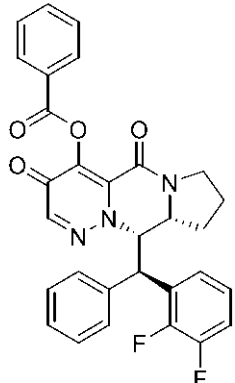
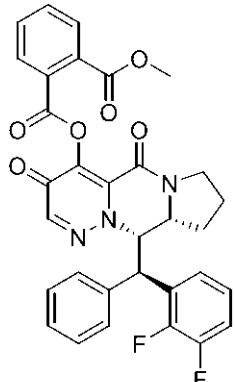
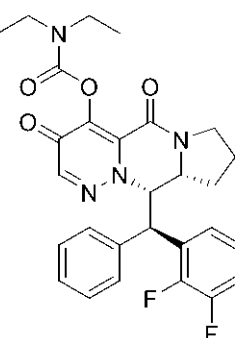
20

30

40

50

【表 1 C - 1 0】

69		実施例 31	528.2	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.19 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51 (m, 1H).
70		実施例 31	586.2	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.26 (br m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 5.84 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.32 (br s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51 (m, 1H).
71		実施例 35	523.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (br m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 5.81 (br m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.58 (br m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (br m, 1H), 3.57 – 3.36 (br m, 4H), 2.02 (br m, 2H), 1.85 (br m, 1H), 1.50 (br m, 1H), 1.40 – 1.10 (br m, 6H).

10

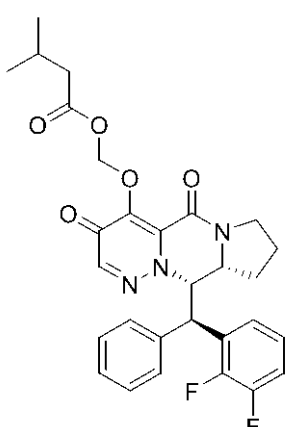
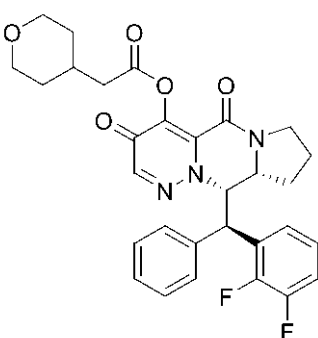
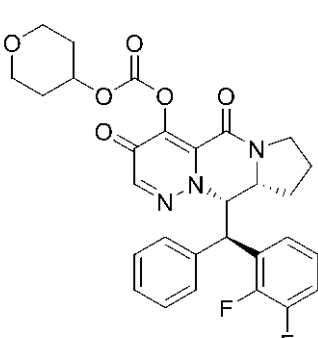
20

30

40

50

【表 1 C - 1 1】

72		実施例 32	538.3	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.73 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, J = 6 Hz), 5.77 (m, 1H), 5.75 (d, 1H, J = 6 Hz), 4.64 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.29 (d, 2H, J = 7 Hz), 2.11 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.00 (d, 6H, J = 7 Hz).
73		実施例 31	550.2	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.62 (d, 2H, J = 7 Hz), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.48 (m, 3H).
74		実施例 35	552.2	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 3H), 2.02 (m, 2H), 3H), 1.86 (m, 3H), 1.50 (m, 1H).

10

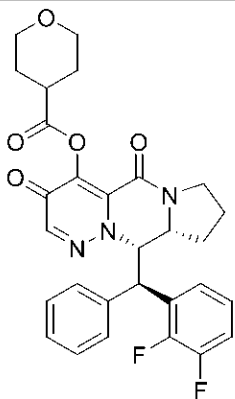
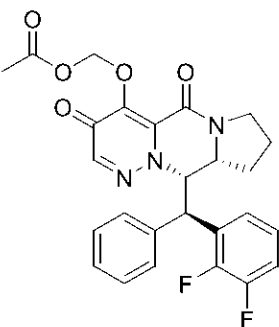
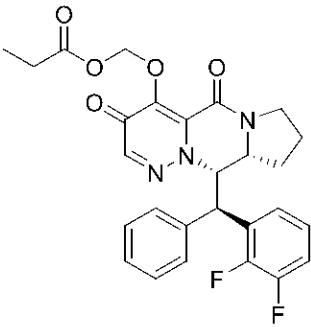
20

30

40

50

【表 1 C - 1 2】

75		実施例 31	536.2	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).
76		実施例 32	496.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.28 (m, 3H), 7.23 – 7.07 (m, 3H), 7.04 – 6.80 (m, 2H), 5.81 – 5.64 (m, 2H), 5.59 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.37 (m, 2H), 3.72 – 3.45 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.90 (dq, J = 12.5, 6.4 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.32 (qd, J = 11.2, 10.8, 6.9 Hz, 1H).
77		実施例 32	510.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.86 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 6.97 – 6.83 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 2H), 5.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.70 – 3.45 (m, 2H), 2.36 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.89 (dt, J = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (qd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

10

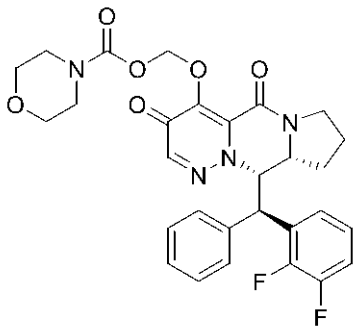
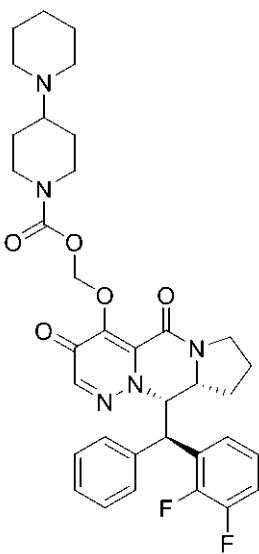
20

30

40

50

【表 1 C - 1 3】

78		実施例 36、工程 2	567.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 5.80 - 5.75 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 6H), 3.37 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.91 (dq, J = 12.3, 6.0 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.32 (qd, J = 11.1, 10.5, 6.7 Hz, 1H).
79		実施例 36	648.4	(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (dddd, J = 19.4, 7.5, 5.8, 3.6 Hz, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 5.94 - 5.44 (m, 3H), 4.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.53 (ddd, J = 10.0, 6.2, 3.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 3.78 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 26.6 Hz, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 4H), 1.87 (d, J = 8.1 Hz, 5H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (qd, J = 11.7, 11.1, 6.9 Hz, 1H).

10

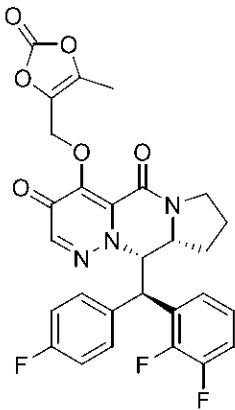
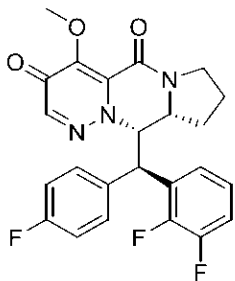
20

30

40

50

【表 1 C - 1 4】

80		実施例 43	554.2	(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.40 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.67 (td, J = 12.1, 11.4, 6.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H).
81		実施例 38	456.2	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.43 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.80 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 10.0, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.70 (td, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H).

10

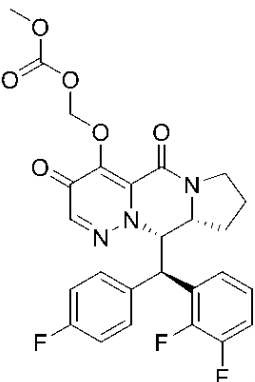
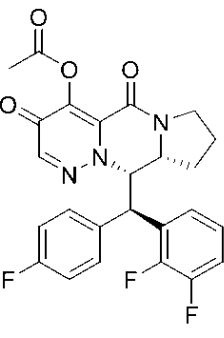
20

30

40

50

【表 1 C - 1 5】

82		実施例 30	530.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.04 - 5.96 (m, 1H), 5.87 (dd, J = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 0.6 Hz, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 12.9, 6.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H).
83		実施例 31	484.5	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 24.0, 14.6, 7.0 Hz, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.43 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (dt, J = 13.5, 7.0 Hz, 1H), 1.97 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 21.2, 12.2 Hz, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H).

10

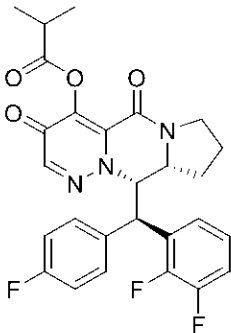
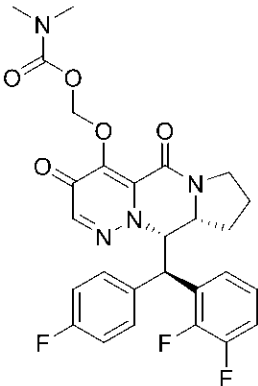
20

30

40

50

【表 1 C - 1 6】

84		実施例 31	512.5	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 6.88 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 2.96 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.95 (dt, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6H).
85		実施例 36、工程 2	543.5	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.19 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.02 - 5.94 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 6.3, 0.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 15.8 Hz, 6H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H).

10

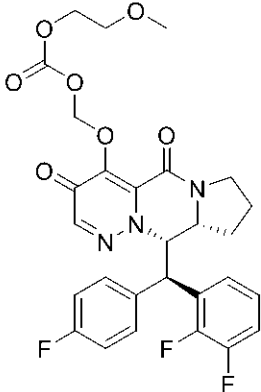
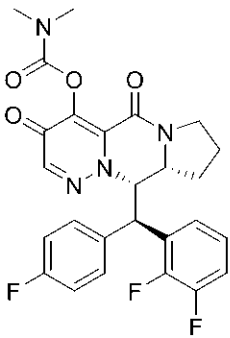
20

30

40

50

【表 1 C - 1 7】

86		実施例 41	574.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.43 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.03 - 5.97 (m, 1H), 5.93 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J = 11.5, 6.0, 3.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 3H), 3.43 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.49 (dd, J = 11.2, 6.5 Hz, 1H).
87		実施例 35	513.3	(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 (d, J = 45.4 Hz, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.39 (dd, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.60 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 77.4 Hz, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H).

10

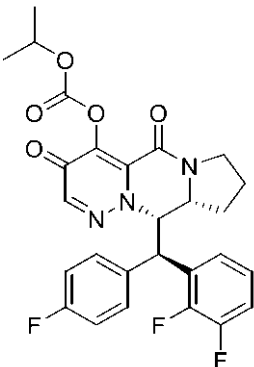
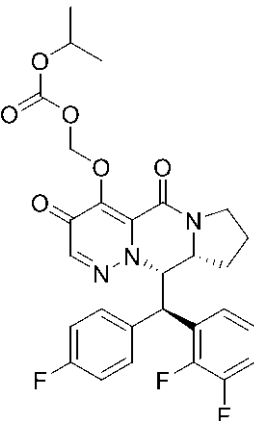
20

30

40

50

【表 1 C - 1 8】

88		実施例 34	528.5	(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.36 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.40 (dd, J = 9.9, 3.5 Hz, 1H), 5.01 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 3.63 (td, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 19.0, 11.0 Hz, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 6H).
89		実施例 32	558.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.03 - 5.86 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 7.9, 6.3, 4.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.64 (td, J = 11.4, 6.7 Hz, 1H), 2.04 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 1.83 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 6H).

10

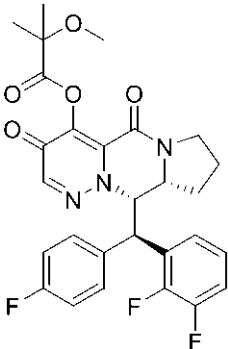
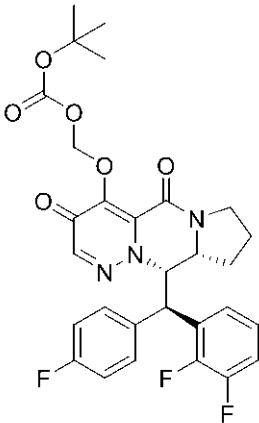
20

30

40

50

【表 1 C - 1 9】

90		実施例 40	542.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.62 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.63 (dt, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.06 (q, J = 5.7, 4.7 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 20.3, 11.1 Hz, 1H), 1.48 (qd, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H).
91		実施例 32	572.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (s, 1H), 7.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.20 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 9.6, 7.5 Hz, 2H), 5.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.41 (ddd, J = 10.1, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.65 (td, J = 11.1, 6.7 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.47 (qd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H).

10

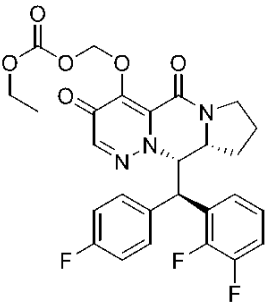
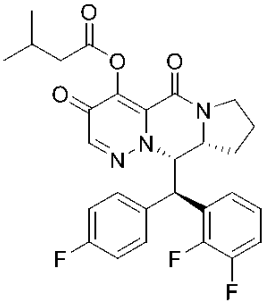
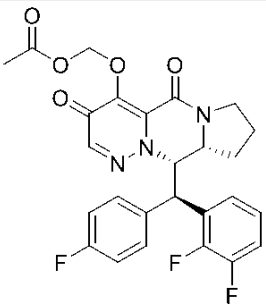
20

30

40

50

【表 1 C - 2 0】

92		実施例 32	544.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.86 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 5.82 - 5.73 (m, 2H), 5.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 4.20 (qq, J = 10.6, 7.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 11.8, 8.2 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 1.90 (q, J = 6.2, 5.8 Hz, 2H), 1.72 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 1.32 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
93		実施例 31	526.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.84 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 5.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 10.9, 6.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 2H), 2.14 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.89 (dt, J = 12.1, 5.9 Hz, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.30 (qd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 6.4 Hz, 6H).
94		実施例 32	514.2	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.73 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 (dq, J = 31.2, 8.3 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 5.69

10

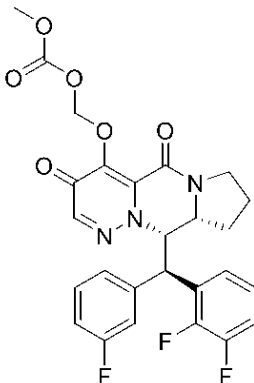
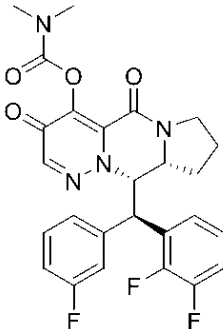
20

30

40

50

【表 1 C - 2 1】

				(d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.54 (ddd, J = 10.3, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 12.3, 8.1 Hz, 1H), 3.64 (td, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.03 (ddt, J = 19.8, 13.2, 5.4 Hz, 2H), 1.87 (ddq, J = 19.4, 12.4, 7.4 Hz, 1H), 1.51 (qd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H).	10
95		実施例 30	530.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.73 (br t, J=6.87 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 6.84 - 6.92 (m, 1 H) 6.69 - 6.84 (m, 2 H) 5.72 - 5.86 (m, 2 H) 5.68 (d, J=6.46 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 4.47 - 4.59 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.57 - 3.69 (m, 1 H) 1.93 - 2.09 (m, 2 H) 1.76 - 1.91 (m, 1 H) 1.39 - 1.53 (m, 1 H)	20
96		実施例 35	513.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br s, 1 H) 7.55 (br s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 7.08 - 7.21 (m, 1 H) 6.87 (br t, J=8.24 Hz, 1 H) 6.73 - 6.83 (m, 2 H) 5.83 (br d, J=7.92 Hz, 1 H) 4.69 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.13 (br s, 3 H) 3.00 (br s, 3H) 2.01 (br d, J=13.79 Hz, 2 H) 1.84 (br s, 1 H) 1.45 (br s, 1 H)	30

10

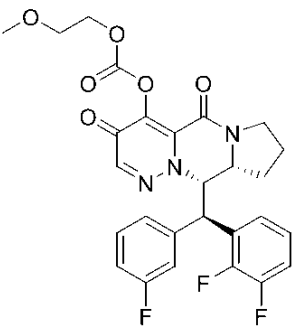
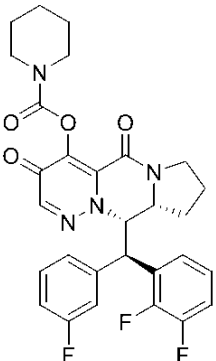
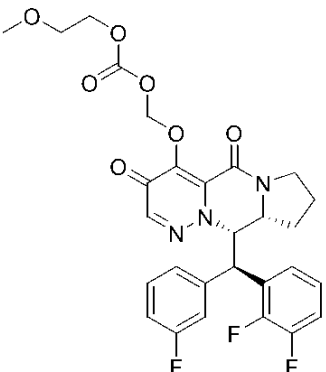
20

30

40

50

【表 1 C - 2 2】

97		実施例 34	544.3	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br t, J=6.82 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 7.07 - 7.20 (m, 1 H) 6.82 - 6.92 (m, 1 H) 6.72 - 6.85 (m, 2 H) 5.83 (dd, J=10.22, 3.42 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=10.27 Hz, 1 H) 4.54 - 4.62 (m, 1 H) 4.36 - 4.48 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 1 H) 3.72 (t, J=4.52 Hz, 2 H) 3.59 (td, J=11.26, 6.97 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 1.92 - 2.06 (m, 2 H) 1.75 - 1.89 (m, 1 H) 1.44 (qd, J=11.66, 7.02 Hz, 1 H)
98		実施例 35	553.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br s, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 2 H) 7.10 - 7.21 (m, 1 H) 6.87 (br t, J=7.68 Hz, 1 H) 6.75 - 6.83 (m, 2 H) 5.84 (br s, 1 H) 4.69 (d, J=10.22 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.73 - 3.85 (m, 1 H) 3.53 - 3.71 (m, 3 H) 3.48 (br s, 1 H) 2.01 (br d, J=15.16 Hz, 2 H) 1.83 (br s, 1 H) 1.70 (br s, 5 H) 1.44 (br s, 1 H)
99		実施例 32	574.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.73 (br t, J=6.85 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.24 - 7.42 (m, 2 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H) 6.72 - 6.94 (m, 3 H) 5.76 - 5.86 (m, 2 H) 5.73 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=10.03 Hz, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 4.23 - 4.44 (m, 2 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H)

10

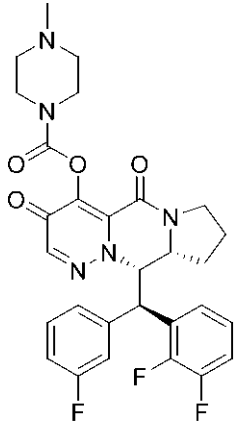
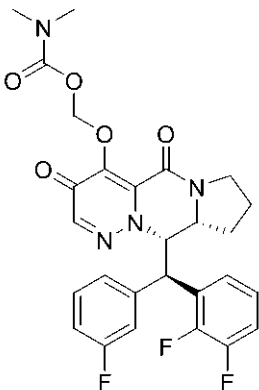
20

30

40

50

【表 1 C - 2 3】

				3.52 - 3.72 (m, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 1.92 - 2.07 (m, 2 H) 1.76 - 1.91 (m, 1 H) 1.44 (qd, J=11.52, 6.97 Hz, 1 H)
100		実施例 44	568.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br s, 1 H) 7.55 (br s, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 2 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 6.87 (br t, J=8.02 Hz, 1 H) 6.73 - 6.82 (m, 2 H) 5.82 (br s, 1 H) 4.69 (br d, J=10.27 Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 3.66 - 3.84 (m, 3 H) 3.44 - 3.66 (m, 3 H) 2.66 (br s, 4 H) 2.42 (s, 3 H) 1.93 - 2.08 (m, 2 H) 1.83 (br s, 1 H) 1.44 (br s, 1 H)
101		実施例 36、工程 2	543.5	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.73 (br t, J=6.87 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 2 H) 7.09 - 7.21 (m, 1 H) 6.83 - 6.91 (m, 1 H) 6.73 - 6.83 (m, 2 H) 5.69 - 5.83 (m, 2 H) 5.63 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=9.83 Hz, 1 H) 4.52 (ddd, J=9.89, 6.13, 3.45 Hz, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.63 (td, J=11.25, 6.80 Hz, 1 H) 2.91 (d, J=7.14 Hz, 6 H) 2.01 (tt, J=12.59, 6.36 Hz, 2 H) 1.76 - 1.92 (m, 1 H) 1.37 - 1.55 (m, 1 H)

10

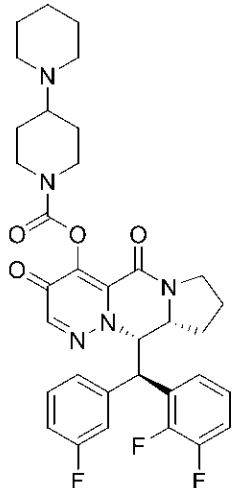
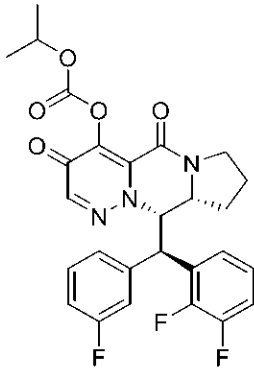
20

30

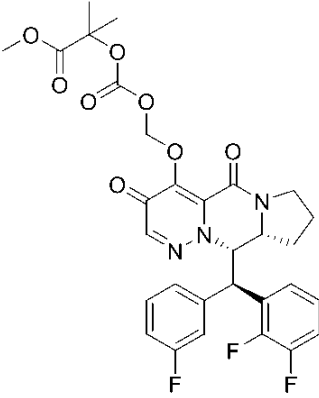
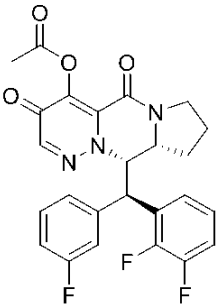
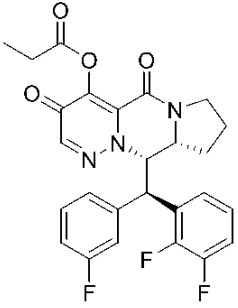
40

50

【表 1 C - 2 4】

102		実施例 44	636.4	(400 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (br s, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 7.23 - 7.41 (m, 2 H) 7.08 - 7.23 (m, 1 H) 6.87 (br t, $J=7.75$ Hz, 1 H) 6.80 (br d, $J=10.07$ Hz, 2 H) 5.84 (br s, 1 H) 4.68 (br d, $J=10.27$ Hz, 1 H) 4.56 (br s, 1 H) 4.30 (br s, 2 H) 3.74 - 3.88 (m, 1 H) 3.59 (br d, $J=6.31$ Hz, 1 H) 3.10 (br d, $J=15.31$ Hz, 1 H) 2.87 (br s, 4 H) 2.01 (br d, $J=15.41$ Hz, 4 H) 1.67 - 1.67 (m, 1 H) 1.67 - 1.90 (m, 5 H) 1.57 (br s, 2 H) 1.44 (br s, 1 H)	10
103		実施例 34	528.2	(500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (br t, $J=6.98$ Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.35 - 7.48 (m, 2 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H) 7.00 (t, $J=8.29$ Hz, 1 H) 6.73 - 6.79 (m, 2 H) 5.85 (dd, $J=10.17, 3.43$ Hz, 1 H) 4.89 (dt, $J=12.38, 6.16$ Hz, 1 H) 4.55 - 4.65 (m, 2 H) 3.63 - 3.69 (m, 1 H) 3.54 (td, $J=11.11, 6.86$ Hz, 1 H) 2.56 (d, 6H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.27 - 1.38 (m, 2 H)	20 30

【表 1 C - 2 5】

104		実施例 42	616.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 7.17 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 5.81 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 34.3, 6.5 Hz, 2H), 4.61 – 4.44 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 1.33 – 1.20 (m, 1H).
105		実施例 31	484.2	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.85 (t, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 1H).
106		実施例 31	498.2	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (s, 1H), 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.78 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H).

10

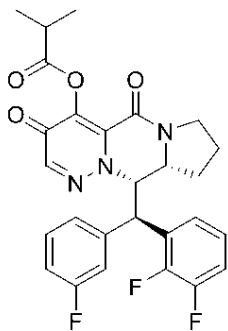
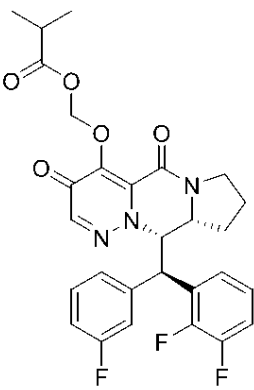
20

30

40

50

【表 1 C - 2 6】

				3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 3H).
107		実施例 31	512.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (s, 1H), 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 5.43 (dd, J = 10.2, 3.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 2.96 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.06 (dt, J = 13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.95 (dt, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6H).
108		実施例 32	542.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.79 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.86 - 5.73 (m, 2H), 5.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.40 (m, 2H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 1H), 1.12 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 6H).

10

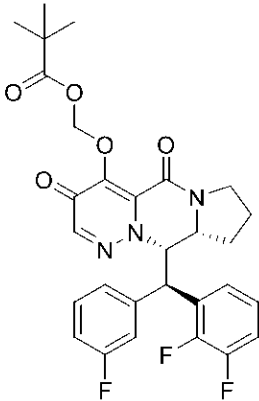
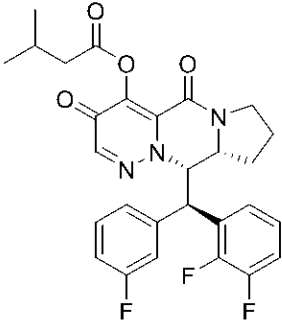
20

30

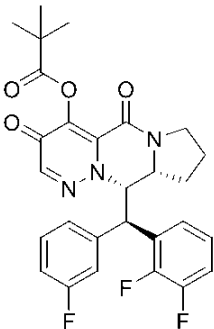
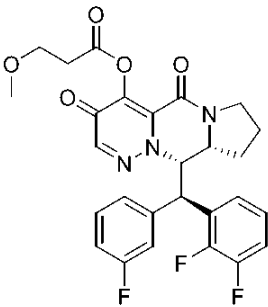
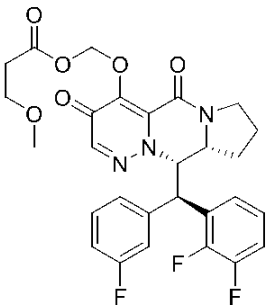
40

50

【表 1 C - 2 7】

109		実施例 32	556.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 6.99 (td, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 5.85 – 5.75 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 9.9, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.67 – 3.48 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 1H), 1.30 (ddt, J = 17.7, 12.9, 6.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).	10
110		実施例 31	526.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.85 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 2H), 5.43 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 12.7, 8.5 Hz, 1H), 3.64 (td, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.96 (dt, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	20 30

【表 1 C - 2 8】

111		実施例 31	526.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (dt, J = 18.8, 9.3 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 5.42 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.63 (td, J = 11.3, 6.8 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.94 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 10H).
112		実施例 31	528.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.85 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 2H), 5.43 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 3H), 3.64 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.01 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.07 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H).
113		実施例 41	558.3	(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.47 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H),

10

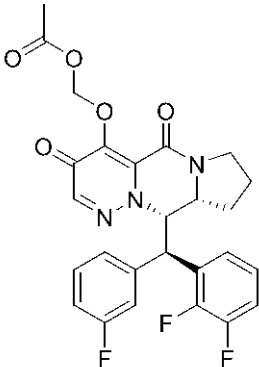
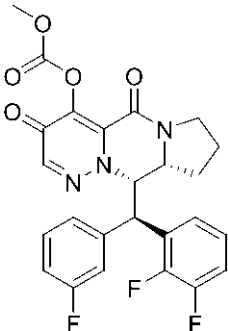
20

30

40

50

【表 1 C - 2 9】

				3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (td, J = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.94 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H).
114		実施例 32	514.3	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 1H), 6.99 (td, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 5.85 - 5.75 (m, 2H), 5.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J = 9.9, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.30 (ddt, J = 17.7, 12.9, 6.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H).
115		実施例 34	500.1	(500 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 5.86 (dd, J = 10.1, 3.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.53 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.29 (dd, J = 18.7, 12.2 Hz, 1H).

10

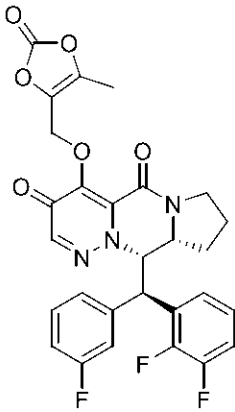
20

30

40

50

【表 1 C - 3 0】

116		実施例 43	554.2	(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.40 (dd, J = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 10.0, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.9, 6.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.96 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H).
-----	---	--------	-------	--

生物学的アッセイおよびデータ

【0192】

本発明の化合物の活性を、以下の *in vitro* 法および *in vivo* 法によって評価することができる。本明細書中に記載の試験アッセイを使用して、本発明の化合物は、表 2 の阻害有効性を示す。表 2 では、+ は $1 \square \text{M}$ 以上を意味し；++ は $1 \square \text{M}$ 未満かつ $0.1 \square \text{M}$ 以上を意味し；+++ は $0.1 \square \text{M}$ 未満を意味する。

インフルエンザウイルスミニゲノムアッセイ (RNP アッセイ)

【0193】

A 型インフルエンザウイルスミニゲノムレポーターアッセイのために、293T 細胞を、PB2、PB1、PA、NP タンパク質をコードする発現ベクター、および A 型インフルエンザルシフェラーゼレポータープラスミドでトランスフェクトした。細胞を、10% 非動化 FBS (ウシ胎児血清)、1% ピルビン酸ナトリウム、および 1% L-グルタミン (Cellgro, Manassas, VA) を補足したフェノールレッド不含ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中で回収した。5 つのプラスミドを、OptiMEM (登録商標) (Gibco, Carlsbad, CA) 中の DNA (μg): Fugene 6 (μl) 比 1:3 の Fugene 6 トランスフェクション試薬 (Promega, Madison, WI) を用いて同時トランスフェクトした。トランスフェクションを、384 ウェル形式にて細胞密度 1.8×10^4 細胞/ウェルで行った。化合物をトランスフェクション 2 時間後に添加し、プレートを 37°C 、5% CO_2 で 48 時間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を溶解し、ルシフェラーゼ産生を、Britelite Plus (登録商標) (Perkin-Elmer, Waltham, MA) の添加によって定量した。細胞毒性を測定するために、製造者の説明書にしたがって CellTiter-Glo (登録商標) (Promega, Madison, WI) を処置した細胞に添加した。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表2. RNPアッセイを使用した複数のインフルエンザ株に対する選択した化合物の活性

実施例番号	RNP_Alaska EC ₅₀ (μ M)	RNP_CAL_ EC ₅₀ (μ M)	RNP_Hubei EC ₅₀ (μ M)
1	+++	+++	+++
2	++	++	++
3	+++	+++	+++
4	++	+++	+++
5	++	++	++
6	++	++	++
7	++	++	++
8	+++	+++	+++
9	++	++	+++
10	+++	+++	+++
11	+++	+++	+++
12	++	++	++
13	+	+	++
14	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++
16	+++	+++	+++
17	++	++	+++
18	+++	+++	+++
19	+++	+++	+++
20	++	++	++
21	++	++	++
22	++	++	++
23	+	++	++
24	++	++	++
25	++	++	++
26	++	++	++
27	++	+++	+++
28	+++	+++	+++
29	++	++	++
30	+++	+++	+++

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

31	+++	+++	+++
32	+++	+++	+++
33	++	+++	+++
34	+++	+++	+++
35	+	+	+
36	+	+	+
38	+		+
39	+++	+++	+++
40	+++	+++	+++
41	+++		+++
42	++	++	++
43	+++	+++	+++
44	++	++	+++
45	+++	+++	+++
46	+		+
47	+		+
48	+++	+++	+++
49	+++	+++	+++
50	+++	+++	+++
51	+++	+++	+++
52	+++	+++	+++
53	+++	+++	+++
54	+++		+++
55	++	++	+++
56	++	++	+++
57	+++	+++	+++
58	+++	+++	+++
59	+++	+++	+++
60	+++	+++	+++
61	+++	+++	+++
62	+++	+++	+++
63	+++	+++	+++
64	+		+

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

65	+		+
66	+		+
67	+	+	+
68	+	+	+
69	+++	+++	+++
70	+++	+++	+++
71	++	++	++
72	+++	+++	+++
73	+++	+++	+++
74	+++	+++	+++
75	+++	+++	+++
76	+++	+++	+++
77	+++	+++	+++
80	+++	+++	+++
81	+		+
82	+++	+++	+++
83	+++	+++	+++
84	+++	+++	+++
85	+	++	++
86	+++	+++	+++
87	+		+
88	+++	+++	+++
89	+++		+++
90	+++		+++
91	+++		+++
92	+++	+++	+++
93	+++	+++	+++
95	+++	+++	+++
96	+	+	++
97	+++	+++	+++
98	+	+	+
99	+++	+++	+++
100	+	+	++

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

101	+		++
102	+	+	+
103	+++		+++
104	++	++	++
105	+++	+++	+++
106	+++	+++	+++
107	+++	+++	+++
108	+++	+++	+++
109	+++		+++
110	+++	+++	+++
111	+++		+++
112	+++	+++	+++
114	+++	+++	+++
115	+++	+++	+++
116	+++	+++	+++

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/5025(2006.01)

F I

A 6 1 K 31/5025

(54)【発明の名称】 ロロ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2-b] ピリダジン-3, 5-ジオン誘導体および関連化合物

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 8, エメリービル, シロン ウェイ 5 3 0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 コースター, デニス クリstoffァー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 8, エメリービル, シロン ウェイ 5 3 0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 マニング, ジェイムズ アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 8, エメリービル, シロン ウェイ 5 3 0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 マークス, ヴァネッサ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 8, エメリービル, シロン ウェイ 5 3 0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 プーン, ダニエル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 8, エメリービル, シロン ウェイ 5 3 0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 ワン, リフェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 0 8, エメリービル, シロン ウェイ 5 3 0 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド

(72)発明者 ワン, シャオジン マイケル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 0, リバモア, シャトー ウェイ 3 0 6 0

(72)発明者 イフル, アレガヘン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 1 0, ベニシア, マッコール ドライブ 4 7 8

(72)発明者 ジャオ, チアン

アメリカ合衆国 コロラド 8 0 0 2 7, ルイスビル, セント アンドリューズ レーン 6 8 1

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特開 2 0 1 9 - 0 5 9 6 9 7 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 4 1 1 7 9 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 5 3 9 1 9 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 0 / 1 4 7 0 6 8 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)