(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-509149
(P2007-509149A)
(43)公表日　平成19年4月12日(2007.4.12)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 471/14	(2006.01)	C07D 471/14	102	4C065
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K 31/4985		4C086
C07D 471/20	(2006.01)	C07D 471/20	CSP	
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/5377		
A61K 31/499	(2006.01)	A61K 31/499		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 163 頁）　最終頁に続く

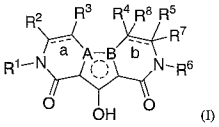
(21)出願番号　特願2006-536698 (P2006-536698)
(86)(22)出願日　平成16年10月18日 (2004.10.18)
(85)翻訳文提出日　平成18年6月14日 (2006.6.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/034420
(87)国際公開番号　WO2005/041664
(87)国際公開日　平成17年5月12日 (2005.5.12)
(31)優先権主張番号　60/512,678
(32)優先日　平成15年10月20日 (2003.10.20)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　390023526
メルク　エンド　カムパニー　インコーポレーテッド
ＭＥＲＣＫ　＆　ＣＯＭＰＡＮＹ　ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国．ニュージャーシィ，ローウエイ，イースト　リンカーン　アヴェニュー　１２６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋

最終頁に続く

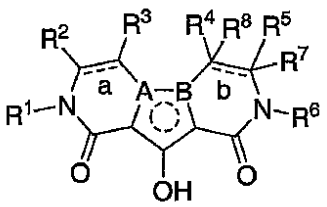
(54)【発明の名称】ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬として有用なヒドロキシピリドピロロピラジンジオン化合物

(57)【要約】
ヒドロキシ置換ピリドピロロピラジンジオン化合物は、ＨＩＶインテグラーゼの阻害薬およびＨＩＶ複製の阻害薬である。１実施形態において、前記ジオン化合物は、式（Ｉ）の化合物である



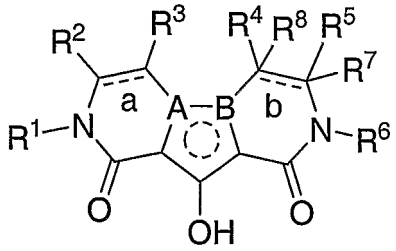
(I)

［式中、a、b、A、B、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7およびR^8は明細書で定義の通りである。］。この化合物は、ＨＩＶによる感染の予防および治療ならびにＡＩＤＳの予防、発症遅延および治療において有用である。この化合物は、化合物自体であるいは製薬上許容される塩の形態で、ＨＩＶ感染およびＡＩＤＳに対して使用される。この化合物およびその塩は、適宜に他の抗ウィルス薬、免疫調節剤、抗生物質またはワクチンと組み合わせて、医薬組成物中の成分として用いることができる。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式Ｉの化合物または該化合物の製薬上許容される塩。
【化１】



(I)

［式中、
環中の結合「ａ」は、単結合または二重結合であり；
環中の結合「ｂ」は、単結合または二重結合であり；ただし、結合「ｂ」が二重結合である場合には、R^7およびR^8はいずれも非存在であり；
ＡおよびＢのうちの一方はＮであり、ＡおよびＢのうちの他方はＣであり；
【化２】



は、中央の５員環がピロリルであることを示し；
R^1は－C_{1-6}アルキル－R^Jであり、R^Jは
アリール[前記アリールは、（Ａ）それぞれが独立に、
（１）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）$CO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2R^e$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$または－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良い－$C_{1-6}$アルキル、
（２）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）$CO_2R^e$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$または－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良い－Ｏ－C_{1-6}アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキル、
（４）－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、
（５）－ＯＨ、
（６）ハロ、
（７）－ＣＮ、
（８）－NO_2、
（９）－Ｎ（R^a）R^b、
（１０）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、
（１１）－Ｃ（＝Ｏ）R^a、
（１２）－CO_2R^c、
（１３）－ＳR^c、
（１４）－Ｓ（＝Ｏ）R^c、
（１５）－SO_2R^c、
（１６）－Ｎ（R^a）SO_2R^c、
（１７）－SO_2Ｎ（R^a）R^b、

（１８）－Ｎ（Ｒ^{a}）ＣＯＯ）Ｒ^{b}、
（１９）－Ｎ（Ｒ^{a}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、
（２０）フェニルまたは
（２１）ベンジル
である１～５個の置換基で置換されていても良い。]；または
（Ｂ）独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５員もしくは６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、
（ｉ）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良く；
（ｉｉ）それぞれが独立にアリールまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキル－アリールである１または２個の置換基で置換されていても良い。］
であり；
Ｒ^{2}は、
（１）－Ｈ、
（２）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（３）－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルまたは
（４）－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{c}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｎ（Ｒ^{a}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｎ（Ｒ^{a}）ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}または－Ｎ（Ｒ^{a}）－ＯＲ^{b}のいずれかで置換された－Ｃ$_{1-6}$アルキル
であり；
Ｒ^{3}は、
（１）－Ｈ、
（２）－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{c}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｃ（Ｒ^{b}）＝Ｏ、－Ｎ（Ｒ^{a}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｎ（Ｒ^{a}）ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｓ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｎ（ＳＯ$_{2}$Ｒ^{c}）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}または－Ｎ（Ｒ^{a}）－ＯＲ^{b}のいずれかで置換されていても良い－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（３）－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、
（４）－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、
（５）－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、
（６）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（７）－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（８）－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、
（９）－Ｃ$_{2-6}$アルケニル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（１０）－Ｃ$_{2-5}$アルキニル、
（１１）－Ｃ$_{2-5}$アルキニル－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（１２）－Ｃ$_{2-5}$アルキニル－ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{a}、
（１３）－Ｃ$_{2-5}$アルキニル－ＣＨ$_{2}$Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{c}、
（１４）－Ｒ^{K}、
（１５）Ｒ^{K}で置換された－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（１６）Ｒ^{K}で置換された－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、
（１７）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－Ｒ^{K}、

（１８）－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-6}アルキル－R^K、
（１９）－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^K、
（２０）－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$－C_{1-6}アルキル－R^K、
（２１）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－R^K、
（２２）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－R^K、
（２３）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－ＯR^K［ただし、前記－Ｎ（R^a）－部分および前記－ＯR^K部分は、両方が前記－C_{1-6}アルキル－部分の同一炭素に結合しているわけではない。］、
（２４）－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－R^K、
（２５）－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）－R^K、
（２６）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）－R^K、
（２７）－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－R^K、
（２８）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^K$、
（２９）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^K$、
（３０）ハロゲン、
（３１）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^d）R^e、
（３２）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）ＯR^b、
（３３）－ＣＮ、
（３４）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、
（３５）－Ｎ（R^a）CO_2R^c、
（３６）－Ｎ（R^a）SO_2R^c、
（３７）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、
（３８）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^d）R^e、
（３９）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、
（４０）－Ｎ＝Ｃ（R^a）Ｎ（R^a）R^b、
（４１）－Ｎ＝Ｃ－Ｎ＝Ｃ［Ｎ（R^a）R^b］－Ｎ（R^a）R^b、
（４２）－ＳR^c、
（４３）－Ｓ（Ｏ）R^c、
（４４）－SO_2R^cまたは
（４５）－SO_2Ｎ（R^a）R^b

であり；

R^Kは、

（ｉ）アリール[前記アリールは、それぞれが独立に－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）R^b、－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－C_{1-6}アルキル－CO_2R^c、－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－Ｏ－$C_{1-6}$アルキル、－$C_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－$C_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＨ、ハロ、－ＣＮ、－$NO_2$、－Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－$CO_2R^c$、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$または－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$である１～５個の置換基で置換されていても良い。]；

（ｉｉ）少なくとも１個の炭素原子および独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する４～７員の飽和またはモノ不飽和複素環［前記複素環は、

（ａ）それぞれが独立にハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルまたはオキソである１～５個の置換基で置換されていても良く；

（ｂ）アリールまたはＨｅｔＡでモノ置換されていても良く；

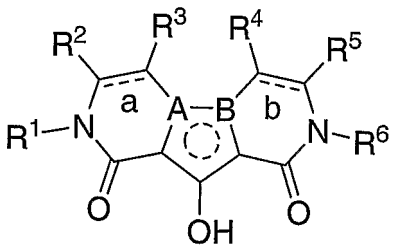
ＨｅｔＡは、独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５もしくは６員ヘテロ芳香族環であり；前記ヘテロ芳香族環は、ベンゼン環と縮合していても良く；前記縮合していても良いヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－C_{1-6}

アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－O－C_{1-6}アルキルまたは－O－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良い。］；または
（ｉｉｉ）独立にN、OおよびSから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－OH、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－O－C_{1-6}アルキルまたは－O－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良い。］
であり；
R^4は、
（１）－H、
（２）－C_{1-6}アルキル、
（３）OH、SR^c、S（O）R^c、SO_2R^cまたは－N（R^a）SO_2R^cで置換された－C_{1-6}アルキル、
（４）－C_{1-6}アルキルで置換された－C_{3-8}シクロアルキル、
（５）アリールで置換された－C_{1-6}アルキル［前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、－OH、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－O－C_{1-6}アルキルまたは－O－C_{1-6}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］、
（６）－CO_2R^c、
（７）－C（＝O）N（R^a）R^b、
（８）－C（＝O）N（R^d）R^eまたは
（９）それぞれが独立にハロゲン、－OH、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－O－C_{1-6}アルキルまたは－O－C_{1-6}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良いアリール
であり；
R^5は、
（１）－H、
（２）－C_{1-6}アルキルまたは
（３）－C（＝O）N（R^a）R^bもしくは－C（＝O）N（R^d）R^eで置換された－C_{1-6}アルキル
であり；
R^6は、－H、－C_{1-6}アルキル、R^Lまたは－C_{1-6}アルキル－R^Lであり；R^Lは、
（Ａ）それぞれが独立に
（１）それぞれが独立に－OH、－O－C_{1-6}アルキル、－O－C_{1-6}ハロアルキル、－CN、－NO_2、－N（R^a）R^b、－C（＝O）N（R^a）R^b、－C（＝O）R^a、－CO_2R^c、－S（O）$_n$$R^c$、－$SO_2$N（$R^a$）$R^b$、－N（$R^a$）C（＝O）$R^b$、－N（$R^a$）$CO_2R^c$、－N（$R^a$）$SO_2R^c$、－N（$R^a$）$SO_2$N（$R^a$）$R^b$、－OC（＝O）N（$R^a$）$R^b$または－N（$R^a$）C（＝O）N（$R^a$）$R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良い－$C_{1-6}$アルキル、
（２）それぞれが独立に－OH、－O－C_{1-6}アルキル、－O－C_{1-6}ハロアルキル、－S（O）$_n$$R^c$、－C（＝O）N（$R^a$）$R^b$、－$SO_2$N（$R^a$）$R^b$、－N（$R^a$）C（＝O）$R^b$、－N（$R^a$）$CO_2R^c$、－N（$R^a$）$SO_2R^c$、－N（$R^a$）$SO_2$N（$R^a$）$R^b$、－OC（＝O）N（$R^a$）$R^b$または－N（$R^a$）C（＝O）N（$R^a$）$R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良い－O－C_{1-6}アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキル、
（４）－O－C_{1-6}ハロアルキル、
（５）－OH、
（６）ハロ、
（７）－CN、

（８）－NO_2、
（９）－N（R^a）R^b、
（１０）－C（＝O）N（R^a）R^b、
（１１）－C（＝O）R^a、
（１２）－CO_2R^c、
（１３）－SR^c、
（１４）－S（＝O）R^c、
（１５）－SO_2R^c、
（１６）－N（R^a）SO_2R^c、
（１７）－$CO_2N(R^a)R^b$、
（１８）－N（R^a）C（＝O）R^b、
（１９）－N（R^a）CO_2R^c、
（２０）フェニルまたは
（２１）ベンジル
である１～５個の置換基で置換されていても良いアリール；
（Ｂ）独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５もしくは６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、
（ｉ）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良く；
（ｉｉ）それぞれが独立にアリールまたは－C_{1-6}アルキル－アリールである１または２個の置換基で置換されていても良い。］；または
（Ｃ）それぞれが独立に－C_{1-6}アルキル基である１～３個の置換基で置換されていても良い－C_{3-8}シクロアルキル
であり；
R^7は、－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；あるいはR^5およびR^7が一体となってオキソ（＝Ｏ）またはチオキソ（＝Ｓ）を形成しており、あるいはR^5およびR^7がそれら両方が結合している環炭素原子とともに－C_{3-8}シクロアルキルを形成しており；
R^8は、－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；あるいはR^4およびR^8がそれら両方が結合している環炭素原子とともに－C_{3-8}シクロアルキルを形成しており；
あるいはR^7およびR^8が非存在であり；R^4およびR^5が、それぞれ結合している環炭素原子および結合「ｂ」とともに、
（ｉ）ベンゼン環または１または２個の窒素原子を含む６員ヘテロ芳香族環［前記縮合環は、それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］または
（ｉｉ）C_{3-6}シクロアルカン環
を形成しており；
各R^aおよびR^bは独立に、－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；
各R^cは独立に、－C_{1-6}アルキルであり；
各R^dおよびR^eは、それら両方が結合しているＮ原子とともに、R^dおよびR^eに結合している窒素以外に、Ｎ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を有していても良い４～７員飽和複素環を形成しており；前記のＳは酸化されてＳ（Ｏ）またはＳ（Ｏ）$_2$となっていても良く；前記飽和複素環は、１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていても良く；
各ｎは独立に、０、１または２に等しい整数である。］

【請求項２】
下記式ＩＩの化合物でる請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化３】



(II)

［式中、
環中の結合「ａ」は単結合または二重結合であり；
環中の結合「ｂ」は、単結合または二重結合であり；
R^3は、
（１）－Ｈ、
（２）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n R^c$、－SO_2Ｎ（R^a）R^b、－（R^a）－Ｃ（R^b）＝Ｏ、－Ｎ（R^a）SO_2R^c、－Ｎ（R^a）SO_2Ｎ（R^a）R^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｏ－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｓ－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｎ（SO_2R^c）－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^bまたは－Ｎ（R^a）－ＯR^bのいずれかで置換されていても良い－C_{1-6}アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキル、
（４）－Ｃ（＝Ｏ）R^a、
（５）－CO_2R^c、
（６）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、
（７）－SO_2Ｎ（R^a）R^b、
（８）－C_{2-6}アルケニル、
（９）－C_{2-6}アルケニル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^a）R^b、
（１０）－C_{2-5}アルキニル、
（１１）－C_{2-5}アルキニル－CH_2Ｎ（R^a）R^b、
（１２）－C_{2-5}アルキニル－CH_2ＯR^a、
（１３）－C_{2-5}アルキニル－CH_2Ｓ（Ｏ）$_n R^c$、
（１４）－R^K、
（１５）R^Kで置換された－C_{1-6}アルキル、
（１６）R^Kで置換された－C_{1-6}ハロアルキル、
（１７）－C_{1-6}アルキル－Ｏ－R^K、
（１８）－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-6}アルキル－R^K、
（１９）－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$－R^K、
（２０）－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$－C_{1-6}アルキル－R^K、
（２１）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－R^K、
（２２）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－R^K、
（２３）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－ＯR^K［ただし、前記－Ｎ（R^a）－部分および前記－ＯR^K部分は、両方が前記－C_{1-6}アルキル－部分の同一炭素に結合しているわけではない。］、
（２４）－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－R^K、
（２５）－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）－R^K、
（２６）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）－R^K、
（２７）－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－R^K、

（２８）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^K、
（２９）－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^K、
であり；
R^Kは、
（ｉ）アリール[前記アリールは、それぞれが独立に－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）R^b、－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－C_{1-6}アルキル－CO_2R^c、－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^c、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－ＯＨ、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^cまたは－SO_2Ｎ（R^a）R^bである１～５個の置換基で置換されていても良い。]；
（ｉｉ）少なくとも１個の炭素原子および独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する４～７員の飽和またはモノ不飽和複素環［前記複素環は、
（ａ）それぞれが独立にハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルまたはオキソである１～５個の置換基で置換されていても良く；
（ｂ）アリールまたはＨｅｔＡでモノ置換されていても良く；
ＨｅｔＡは、独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５もしくは６員ヘテロ芳香族環であり；前記ヘテロ芳香族環は、ベンゼン環と縮合していても良く；前記縮合していても良いヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良い。］；または
（ｉｉｉ）独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良い。］
であり；
R^4は、－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；
R^5は、－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；
R^6は、－Ｈ、－C_{1-6}アルキルまたは－C_{1-6}アルキル－R^Lであり；R^Lは、
（Ａ）アリール[前記アリールは、それぞれが独立に
（１）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^c、－SO_2Ｎ（R^a）R^b、－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、－Ｎ（R^a）CO_2R^c、－Ｎ（R^a）SO_2R^c、－Ｎ（R^a）SO_2Ｎ（R^a）R^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^bまたは－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^bである１～３個の置換基で置換されていても良い－C_{1-6}アルキル、
（２）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^c、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－SO_2Ｎ（R^a）R^b、－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、－Ｎ（R^a）CO_2R^c、－Ｎ（R^a）SO_2R^c、－Ｎ（R^a）SO_2Ｎ（R^a）R^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^bまたは－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^bである１～３個の置換基で置換されていても良い－Ｏ－C_{1-6}アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキル、
（４）－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、
（５）－ＯＨ、
（６）ハロ、
（７）－ＣＮ、

（８）－NO_2、
（９）－N（R^a）R^b、
（１０）－C（＝O）N（R^a）R^b、
（１１）－C（＝O）R^a、
（１２）－CO_2R^c、
（１３）－SR^c、
（１４）－S（＝O）R^c、
（１５）－SO_2R^c、
（１６）－N（R^a）SO_2R^c、
（１７）－SO_2N（R^a）R^b、
（１８）－N（R^a）C（＝O）R^b、
（１９）－N（R^a）CO_2R^c、
（２０）フェニルまたは
（２１）ベンジル
である１～５個の置換基で置換されていても良い。]；
（Ｂ）独立にN、OおよびSから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５もしくは６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、
（ｉ）フェニル[前記フェニルは、それぞれが独立にハロゲン、－OH、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－O－C_{1-6}アルキルまたは－O－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良く；
（ｉｉ）それぞれが独立にアリールまたは－C_{1-6}アルキル－アリールである１または２個の置換基で置換されていても良い。］
である。］
【請求項３】
R^1が、－C_{1-4}アルキル－R^Jであり；R^Jが、それぞれ独立に
（１）－OH、－O－C_{1-4}アルキル、－O－C_{1-4}ハロアルキル、－CN、－N（R^a）R^b、－C（＝O）N（R^a）R^b、－C（＝O）R^a、－CO_2R^c、－S（O）$_n$$R^c$または－$SO_2N$（$R^a$）$R^b$でモノ置換されていても良い－$C_{1-4}$アルキル、
（２）－O－C_{1-4}アルキル、
（３）－C_{1-4}ハロアルキル、
（４）－O－C_{1-4}ハロアルキル、
（５）－OH、
（６）ハロ、
（７）－CN、
（８）－NO_2、
（９）－N（R^a）R^b、
（１０）－SR^c、
（１１）－S（＝O）R^c、
（１２）－SO_2R^c、
（１３）－N（R^a）SO_2R^c、
（１４）－SO_2N（R^a）R^b、
（１５）－N（R^a）C（＝O）R^b、
（１６）－N（R^a）CO_2R^cまたは
（１７）フェニル
である１～３個の置換基で置換されていても良いフェニルであり；
R^2が
（１）－H、
（２）－C_{1-4}アルキルまたは
（３）－CN、－N（R^a）R^b、－C（＝O）N（R^a）R^b、－C（＝O）R^a、

－CO_2R^c、－$S(O)_nR^c$、－$SO_2N(R^a)R^b$、－$N(R^a)C(=O)R^b$、－$N(R^a)CO_2R^c$、－$N(R^a)SO_2R^c$、－$N(R^a)SO_2N(R^a)R^b$または－$N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$のいずれかで置換された－C_{1-4}アルキル
であり；
R^3が、
（１）－Ｈ、
（２）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－ＣＮ、－$N(R^a)R^b$、－$C(=O)N(R^a)R^b$、－$C(=O)R^a$、－CO_2R^c、－$S(O)_nR^c$、－$SO_2N(R^a)R^b$、－$N(R^a)-C(R^b)=O$、－$N(R^a)SO_2R^c$、－$N(R^a)SO_2N(R^a)R^b$または－$N(R^a)-OR^b$のいずれかで置換されていても良い－C_{1-4}アルキル、
（３）－CO_2R^c、
（４）－$C(=O)N(R^a)R^b$、
（５）－R^K、
（６）R^Kで置換された－C_{1-4}アルキル、
（７）－C_{1-4}アルキル－Ｏ－R^K、
（８）－C_{1-4}アルキル－Ｏ－C_{1-4}アルキル－R^K、
（９）ハロゲン、
（１０）－$C(=O)N(R^d)R^e$、
（１１）－$C(=O)N(R^a)OR^b$、
（１２）－ＣＮ、
（１３）－$N(R^a)C(=O)R^b$、
（１４）－$N(R^a)CO_2R^c$、
（１５）－$N(R^a)SO_2R^c$、
（１６）－$N(R^a)C(=O)C(=O)N(R^a)R^b$、
（１７）－$N(R^a)C(=O)C(=O)N(R^d)R^e$、
（１８）－$N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b$、
（１９）－SR^c、
（２０）－$S(O)R^c$または
（２１）－SO_2R^c
であり；
R^Kが、
（ｉ）フェニル[前記フェニルには、それぞれが独立に－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－ＯＨ、－C_{1-4}アルキル－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－C_{1-4}アルキル－$N(R^a)R^b$、－C_{1-4}アルキル－$C(=O)N(R^a)R^b$、－C_{1-4}アルキル－$C(=O)R^a$、－C_{1-4}アルキル－CO_2R^c、－C_{1-4}アルキル－$S(O)_nR^c$、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－ＯＨ、ハロ、－$N(R^a)R^b$、－$C(=O)N(R^a)R^b$、－$C(=O)R$、－CO_2R^c、－$S(O)_nR^c$または－$SO_2N(R^a)R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良い。]；
（ｉｉ）少なくとも１個の炭素原子および独立に１～４個のＮ原子、０～２個のＯ原子および０～２個のＳ原子から選択される合計で１～４個のヘテロ原子を有する４～７員飽和複素環［前記複素環は、
（ａ）それぞれが独立にハロゲン、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキルまたはオキソである１～４個の置換基で置換されていても良く；
（ｂ）フェニルまたはＨｅｔＡでモノ置換されていても良く；
ＨｅｔＡは、独立に１～４個のＮ原子、０～２個のＯ原子および０～２個のＳ原子から選択される合計で１～４個のヘテロ原子を有する５または６員ヘテロ芳香族環であり；

前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］；または

（ｉｉｉ）独立に１～４個のＮ原子、０～２個のＯ原子および０～２個のＳ原子から選択される合計で１～４個のヘテロ原子を有する５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］

であり；

Ｒ^{4}が、

（１）－Ｈ、

（２）－Ｃ$_{1-4}$アルキル、

（３）ＯＨ、ＳＲ^{c}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{c}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{c}または－Ｎ（Ｒ^{a}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{c}で置換された－Ｃ$_{1-4}$アルキル、

（４）－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルで置換された－Ｃ$_{1-4}$アルキル、

（５）フェニルで置換された－Ｃ$_{1-4}$アルキル［前記フェニルは、それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］、

（６）－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、

（７）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、

（８）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{d}）Ｒ^{e}または

（９）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良いフェニル

であり；

Ｒ^{5}が、

（１）－Ｈ、

（２）－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは

（３）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{d}）Ｒ^{e}で置換された－Ｃ$_{1-4}$アルキル

であり；

Ｒ^{6}が－Ｈ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｒ^{L}または－Ｃ$_{1-4}$アルキル－Ｒ^{L}であり；Ｒ^{L}が、

（Ａ）フェニル[前記フェニルは、それぞれが独立に

（１）－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{c}または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}でモノ置換されていても良い－Ｃ$_{1-4}$アルキル、

（２）－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、

（３）－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、

（４）－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、

（５）－ＯＨ、

（６）ハロ、

（７）－ＣＮ、

（８）－ＮＯ$_{2}$、

（９）－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、

（１０）－ＳＲ^{c}、

（１１）－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{c}、

（１２）－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{c}、

（１３）－Ｎ（Ｒ^{a}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{c}、
（１４）－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（１５）－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、
（１６）－Ｎ（Ｒ^{a}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}または
（１７）フェニル
である１～３個の置換基で置換されていても良い。]；
（Ｂ）独立に１～４個のＮ原子、０～２個のＯ原子および０～２個のＳ原子から選択される合計で１～４個のヘテロ原子を有する５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］または
（Ｃ）それぞれが独立に－Ｃ$_{1-4}$アルキル基である１～３個の置換基で置換されていても良い－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル
であり；
Ｒ^{7}が、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり；あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}が一体となってオキソ（＝Ｏ）を形成しており、あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}がそれら両方が結合している環炭素原子とともに、－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルを形成しており；
Ｒ^{8}が、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり；あるいはＲ^{4}およびＲ^{8}がそれら両方が結合している環炭素原子とともに、－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルを形成しており；
あるいはＲ^{7}およびＲ^{8}が非存在であり；Ｒ^{4}およびＲ^{5}がそれぞれが結合している環炭素原子と、および結合「ｂ」とともに
（ｉ）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良いベンゼンまたはピリジン環または
（ｉｉ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルカン環
を形成しており；
各Ｒ^{a}およびＲ^{b}が独立に、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり；
各Ｒ^{c}が独立に、－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり；
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}がそれら両方が結合しているＮ原子とともに、Ｒ^{d}およびＲ^{e}に結合した窒素以外にＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を有していても良い４～６員飽和複素環を形成しており；前記Ｓは酸化されてＳ（Ｏ）またはＳ（Ｏ）$_{2}$となっていても良く；前記飽和複素環はＣ$_{1-4}$アルキル基で置換されていても良い、請求項１に記載の式Ｉの化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項４】

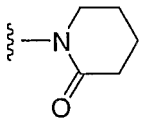
Ｒ^{1}が－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－フェニルであり；前記フェニルは、それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ＣＮ、ＳＣＨ$_{3}$、Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$またはＮ（Ｈ）ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である１～３個の置換基で置換されていても良く；
Ｒ^{2}が－Ｈまたは－Ｃ$_{1-3}$アルキルであり；
Ｒ^{3}が、
（１）－Ｈ、
（２）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、
（３）－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、
（４）－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＯＨ、
（５）－ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、
（６）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、
（７）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、

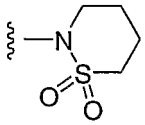
（８）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、

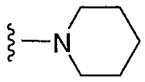
（９）それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ＳＣＨ$_3$、Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_3$、ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、ＳＯ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$またはＳＯ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）である１～３個の置換基で置換されていても良いフェニル、

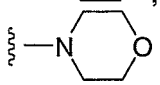
（１０）オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルからなる群から選択される５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立にメチルまたはエチルである１または２個の置換基で置換されていても良い。］、

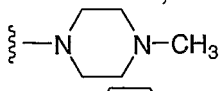
【化４】

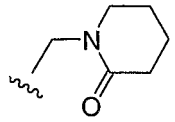
(11) ,

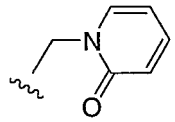
(12) ,

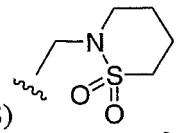
(13) ,

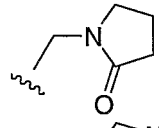
(14) ,

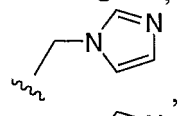
(15) ,

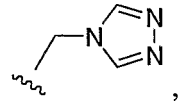
(16 ,

(17 ,

(18) ,

(19) ,

(20) ,

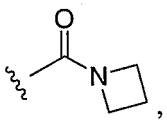
(21) ,

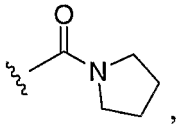
（２２）塩素、

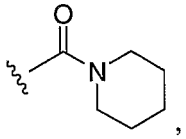
（２３）臭素、

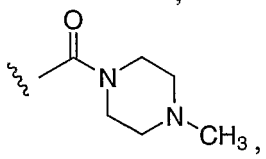
（２４）フッ素、

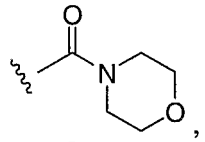
【化５】

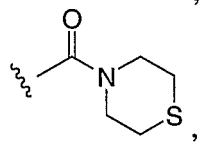
(25) ,

(26) ,

(27) ,

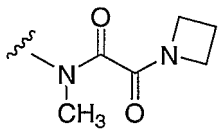
(28) ,

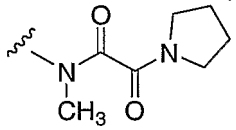
(29) ,

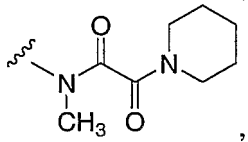
(30) ,

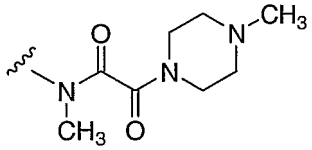
（３１）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＯＣＨ$_3$、
（３２）ＣＮ、
（３３）－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、
（３４）－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、
（３５）－Ｎ（Ｈ）ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、
（３６）－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、
（３７）－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、
（３８）－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、
（３９）－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、
（４０）－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、
（４１）－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、

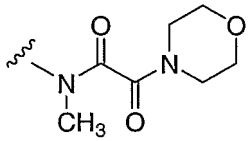
【化６】

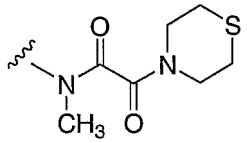
(42) ,

(43) ,

(44) ,

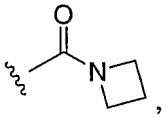
(45) ,

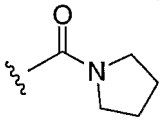
(46) ,

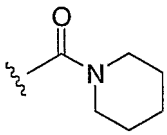
(47) ,

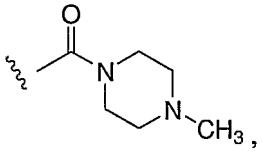
（４８）－ＳＣＨ$_3$、
（４９）－Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_3$または
（５０）－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$であり；
Ｒ^{4}が、
（１）－Ｈ、
（２）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、
（３）－（ＣＨ$_2$）$_{2-3}$ＯＨ、
（４）－ＣＨ$_2$－ＳＣＨ$_3$、
（５）－ＣＨ$_2$－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、
（６）－ＣＨ$_2$－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、
（７）－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、
（８）－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$－Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル、
（９）－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$－フェニル［前記フェニルは、それぞれが独立に塩素、臭素、フッ素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメトキシである１～３個の置換基で置換されていても良い。］、
（１０）－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、
（１１）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、
（１２）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_3$）、
（１３）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、

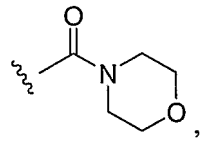
【化７】

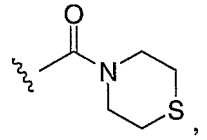
(14) ,

(15) ,

(16) ,

(17) ,

(18) ,

(19) , or

または

（２０）それぞれが独立に塩素、臭素、フッ素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメトキシである１～３個の置換基で置換されていても良いフェニルであり；

R^5が、

（１）－Ｈ、

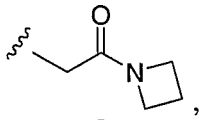
（２）－C_{1-3}アルキル、

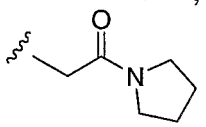
（３）－$(CH_2)_{1-2}$－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、

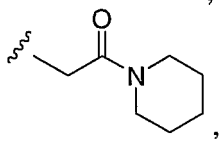
（４）－$(CH_2)_{1-2}$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ(CH_3)、

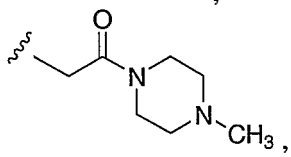
（５）－$(CH_2)_{1-2}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$(CH_3)_2$、

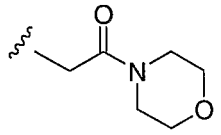
【化８】

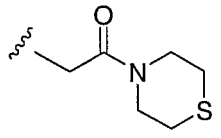
(6) ,

(7) ,

(8) ,

(9) ,

(10) , or

(11) ;

であり；

R^6が、

（１）－Ｈ、

（２）－C_{1-3}アルキル、

（３）それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ＣＮ、SCH_3、$S(O)CH_3$、SO_2CH_3、$N(H)SO_2CH_3$、$N(CH_3)SO_2CH_3$、$SO_2N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、$SO_2NH(CH_3)$、$N(CH_3)C(=O)CH_3$、$N(H)C(=O)CH_3$、$N(CH_3)CO_2CH_3$または$N(H)CO_2CH_3$である１～３個の置換基で置換されていても良いフェニル、

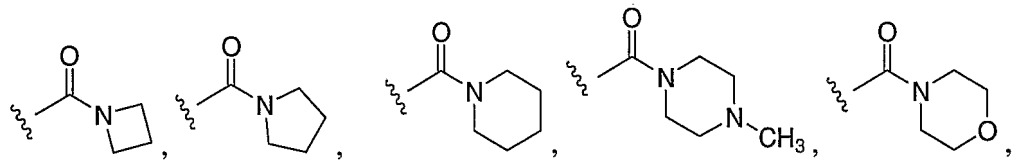
（４）オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルからなる群から選択される５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立にメチルまたはエチルである１または２個の置換基で置換されていても良い。］、

（５）－C_{3-5}シクロアルキル、

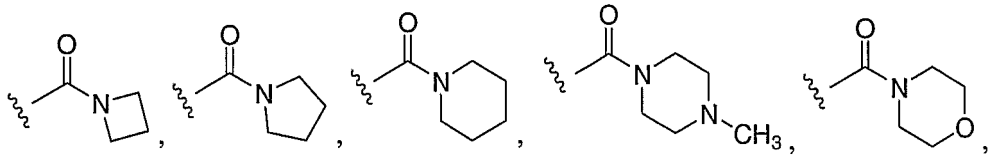
（６）－$(CH_2)_{1-3}$－フェニル［前記フェニルは、それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ＣＮ、SCH_3、$S(O)CH_3$、SO_2CH_3、$N(H)SO_2CH_3$、$N(CH_3)SO_2CH_3$、$SO_2N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、$SO_2NH(CH_3)$、$N(CH_3)C(=O)CH_3$、$N(H)C(=O)CH_3$、$N(CH_3)CO_2CH_3$または$N(H)CO_2CH_3$である１～３個の置換基で置換されていても良い。］、

（７）－$(CH_2)_{1-3}$－ＨｅｔＣ［前記ＨｅｔＣは、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルからなる群から選択される５または６員ヘテロ芳香族環であり、前記ヘテロ芳香族環はそれぞれが独立にメチルまたはエチルで

ある１または２個の置換基で置換されていても良い。］または
（８）－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$－Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル
であり；
Ｒ^{7}が、－Ｈまたはメチルであり；あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}が一体となってオキソ（＝Ｏ）を形成しており；あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}がそれら両方が結合している環炭素原子とともに－Ｃ$_{3-5}$シクロアルキルを形成しており；
Ｒ^{8}が、－Ｈまたはメチルであり；あるいはＲ^{4}およびＲ^{8}がそれら両方が結合している環炭素原子とともに－Ｃ$_{3-5}$シクロアルキルを形成しており；
あるいはＲ^{7}およびＲ^{8}が非存在であり；Ｒ^{4}およびＲ^{5}がそれぞれが結合している環炭素原子および結合「ｂ」とともに、
（ｉ）それぞれが独立にクロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメトキシである１～３個の置換基で置換されていても良いベンゼンまたはピリジン環または
（ｉｉ）シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンであるシクロアルカン環
を形成している、請求項１に記載の式Ｉの化合物または該化合物の製薬上許容される塩。
【請求項５】
Ｒ^{1}が－ＣＨ$_2$－フェニルであり；前記フェニルが、それぞれが独立にメチル、メトキシ、フッ素、臭素または塩素である１または２個の置換基で置換されており；
Ｒ^{2}が－Ｈであり；
Ｒ^{3}が、－Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピル、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、フェニル、オキサジアゾリル（メチルで置換されていても良い）、塩素、臭素、
【化９】



－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＯＣＨ$_3$、ＣＮ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_3$または－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$であり；
Ｒ^{4}が、－Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピル、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル、ＣＨ$_2$－フェニル、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、
【化１０】



またはフェニルであり；
Ｒ^{5}が、－Ｈ、メチル、－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_3$）または－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$であり；
Ｒ^{6}が、（１）－Ｈ、（２）メチル、（３）エチル、（４）フェニル、（５）ピリジニル、（６）シクロプロピル、（７）－ＣＨ$_2$－フェニルまたは－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－フェニル

［前記フェニルは、それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フッ素、臭素または塩素である１または２個の置換基で置換されていても良い。］、（８）－ＣＨ$_2$－ピリジニルまたは（９）－ＣＨ$_2$－シクロプロピルであり；

Ｒ^{7}が－Ｈまたはメチルであり；あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}が一体となってオキソ（＝Ｏ）を形成しており、あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}がそれら両方が結合している環炭素原子とともにシクロプロピルを形成しており；

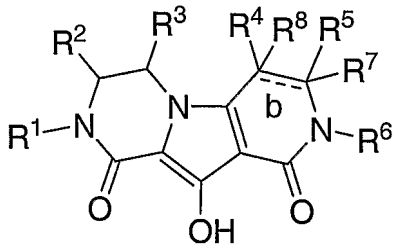
Ｒ^{8}が－Ｈまたはメチルであり；あるいはＲ^{4}およびＲ^{8}それら両方が結合している環炭素原子とともにシクロプロピルまたはシクロペンチルを形成しており；

あるいはＲ^{7}およびＲ^{8}が非存在であり；Ｒ^{4}およびＲ^{5}がそれぞれが結合している環炭素原子および結合「ｂ」とともに、それぞれが独立に塩素、臭素、フッ素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメトキシである１または２個の置換基で置換されていても良いベンゼン環を形成している、請求項４に記載の式Ｉの化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項６】

下記式ＩＢの化合物である請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【化１１】



(IB)

［式中、環中の結合「ｂ」は単結合または二重結合であり；ただし、（ｉ）「ｂ」が単結合の場合、Ｒ^{7}およびＲ^{8}はいずれも－Ｈであり、（ｉｉ）「ｂ」が二重結合である場合、Ｒ^{7}およびＲ^{8}はいずれも非存在であり；

Ｒ^{4}は、

（１）－Ｈ、

（２）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、

（３）ＯＨ、ＳＲ^c、Ｓ（Ｏ）Ｒ^c、ＳＯ$_2$Ｒ^{c}または－Ｎ（Ｒ^a）ＳＯ$_2$Ｒ^{c}で置換された－Ｃ$_{1-6}$アルキル、

（４）－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルで置換された－Ｃ$_{1-6}$アルキル、

（５）アリールで置換された－Ｃ$_{1-6}$アルキル［前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］、

（６）－ＣＯ$_2$Ｒ^c、

（７）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、

（８）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^d）Ｒ^{e}または

（９）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良いアリール

であり；

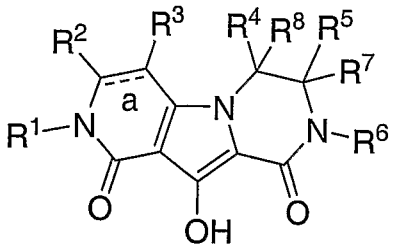
Ｒ^{5}は、

（１）－Ｈ、

（２）－Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは

（３）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^{b}または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^d）Ｒ^{e}で置換された－

C_{1-6}アルキル
である。］
【請求項７】
下記式ＩＤの化合物である請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。
【化１２】



(ID).

【請求項８】
８－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２，４－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－｛２－［メトキシ（メチル）アミノ］エチル｝－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（３，４－ジクロロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（３－クロロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（３，４－ジフルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２，８－ビス（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３，４－ジメトキシベンジル）－８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－エチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２

Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；および
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７－（２－ジメチルアミノ－２－オキソエチル）－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン
からなる群から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。
【請求項９】
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７－（２－ジメチルアミノ－２－オキソエチル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
９－（４－フルオロベンジル）－７－ヒドロキシ－１０，１１－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］キノキザリン－６，８（５Ｈ，９Ｈ）－ジオン；
２－クロロ－９－（４－フルオロベンジル）－７－ヒドロキシ－１０，１１－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］キノキザリン－６，８（５Ｈ，９Ｈ）－ジオン；
９－（４－フルオロベンジル）－７－ヒドロキシ－５－メチル－１０，１１－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］キノキザリン－６，８（５Ｈ，９Ｈ）－ジオン；
８－エチル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオンおよびそれのエナンチオマー；
８－エチル－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオンおよびそれのエナンチオマー；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－（２－フェニルエチル）－３，４－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，７，９（２Ｈ，６Ｈ，８Ｈ）－トリオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－（ピリジン－４－イルメチル）－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－（ピリジン－３－イルメチル）－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－（ピリジン－２－イルメチル）－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－（ピリジン－３－イルメチル）－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－（ピリジン－３－イルメチル）－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（シクロプロピルメチル）－８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピ

ラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－ピリジン－２－イル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－ピリジン－３－イル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－フェニル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４，８－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４，８－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－メチルベンジル）－１０－ヒドロキシ－４，８－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－エチル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４，６－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，８Ｈ）－ジオンおよびそれのエナンチオマー；
（６Ｓ）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－イソプロピル－４，８－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，８Ｈ）－ジオン；
（（６Ｓ）－８－エチル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－イソプロピル－４－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，８Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－イソプロピル－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
４－エチル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
４－エチル－８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
４－ベンジル－８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－イソプロピル－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－イソプロピル－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロリル、２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－プロピル－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８′－（２，４－ジメトキシベンジル）－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－

ヒドロキシ－３′，４′，７′，８′－テトラヒドロ－１′Ｈ－スピロ［シクロペンタン－１，６′ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ）－ジオン；
８－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－フェニル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－（２－ヒドロキシエチル）－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－イソブチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
６－（シクロプロピルメチル）－８－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
６－ベンジル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－メチル－６－フェニル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－８－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－６－フェニル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－ヒドロキシ－６－フェニル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
６－ベンジル－２－（４－フルオロベンジル）－８－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
６－ベンジル－２－（４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８′－エチル－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－ヒドロキシ－３′，４′，７′，８′－テトラヒドロピリド－１′Ｈ－スピロ［シクロプロパン１，６′－ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ）－ジオン；
８′－（シクロプロピルメチル）－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－ヒドロキシ－３′，４′，７′，８′－テトラヒドロピリド－１′Ｈ－スピロ［シクロプロパン１，６′－ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ）－ジオン；
８′－シクロプロピル－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－ヒドロキシ－３′，４′，７′，８′－テトラヒドロピリド－１′Ｈ－スピロ［シクロプロパン１，６′－ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ）－ジオン；
２′－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８′－エチル－１０′－ヒドロキシ－３′，４′，７′，８′－テトラヒドロピリド－１′Ｈ－スピロ［シクロプロパン１，６′－ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ

）－ジオン；
８－エチル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，７－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（３，４－ジメトキシベンジル）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，７－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（シクロプロピルメチル）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，７－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－エチル－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，７－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８′－エチル－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－ヒドロキシ－３′，４′－ジヒドロスピロ［シクロプロパン１，７′－ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ，８′Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－エチル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオンおよびそれのエナンチオマー；
８－エチル－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオンおよびそれのエナンチオマー；
８－エチル－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－シクロプロピル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－８－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－７－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－（シクロプロピルメチル）－１０－ヒドロキシ－７－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－シクロプロピル－１０－ヒドロキシ－７－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオンおよびそれのエナンチオマー；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ジメチルカルボニル）－８

－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ジメチルカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ピペリジニルカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（モルホリニルカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（モルホリニルカルボニル）－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ジメチルアミノカルボニル）－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ピペリジニルカルボニル）－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ジメチルアミノカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メチルアミノカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ジメチルアミノカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（アミノカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（モルホリニルカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－メチルピペラジニルカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－メトキシアミノカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（アゼチジニルカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ピロリジニルカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－２－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メチルアミノカルボニル）－２－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
（６Ｓ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－ヒドロキシ－６－メチル－４－（メチルアミノカルボニル）－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，８Ｈ）－ジオン；
（６Ｓ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－ヒドロキシ－６－メチル－４－（ジメチルアミノカルボニル）－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，８Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－シアノ－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－メチル－４－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－メタンスルホニル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－アセチル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－エトキシカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（２－Ｎ′，Ｎ′－ジメチルアミノ－２－オキソアセチル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－ブロモ－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－メチルチオ－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；および
２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－メチルスルホニル－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン
からなる群から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項１０】
治療上有効量の請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。
【請求項１１】
ＨＩＶインテグラーゼの阻害を必要とする被験者におけるＨＩＶインテグラーゼの阻害方法であって、該被験者に対して、治療上有効量の請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する方法。
【請求項１２】
ＨＩＶ感染の予防もしくは治療またはＡＩＤＳの予防、治療もしくは発症遅延を必要とする被験者におけるＨＩＶ感染の予防もしくは治療またはＡＩＤＳの予防、治療もしくは発症遅延方法であって、該被験者に対して、治療上有効量の請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩を投与する段階を有する方法。
【請求項１３】
ＨＩＶインテグラーゼの阻害を必要とする被験者におけるＨＩＶインテグラーゼの阻害における請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩の使用。
【請求項１４】
ＨＩＶ感染の予防もしくは治療またはＡＩＤＳの予防、治療もしくは発症遅延を必要とする被験者におけるＨＩＶ感染の予防もしくは治療またはＡＩＤＳの予防、治療もしくは発症遅延における請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩の使用。
【請求項１５】
ＨＩＶインテグラーゼの阻害を必要とする被験者におけるＨＩＶインテグラーゼ阻害用の医薬製造における請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩の使用。
【請求項１６】
ＨＩＶ感染の予防もしくは治療またはＡＩＤＳの予防、治療もしくは発症遅延を必要とする被験者におけるＨＩＶ感染の予防もしくは治療またはＡＩＤＳの予防、治療もしくは発症遅延用の医薬製造における請求項１に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、２００３年１０月２０日出願の米国暫定出願第６０／５１２６７８号（当該出願の開示内容は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれるものとする。）の恩恵を主張するものである。
【０００２】
本発明は、ヒドロキシ－置換ピリドピロロピラジンジオン化合物およびそれの製薬上許容される塩、それらの合成、ならびにそれらのＨＩＶインテグラーゼ酵素阻害薬としての使用に関する。本発明の化合物およびそれの製薬上許容される塩は、ＨＴＶによる感染の予防または治療、ならびにＡＩＤＳの治療、発症遅延または予防に有用である。
【背景技術】
【０００３】
ヒト免疫不全ウィルス（ＨＩＶ）と称されるレトロウィルスは、免疫系の進行性破壊（後天性免疫不全症候群；ＡＩＤＳ）ならびに中枢および末梢神経系の変性などの複雑な疾患の病原体である。このウィルスはこれまで、ＬＡＶ、ＨＴＬＶ－ＩＩＩまたはＡＲＶとして知られていた。レトロウィルス複製の共通の特徴は、ヒトＴ－リンパ球系細胞および単球様細胞におけるＨＩＶ複製で必要な段階である宿主細胞ゲノム中へのプロウィルスＤＮＡのウィルスでコードされたインテグラーゼによる挿入である。同化には、ウィルスＤＮＡ配列との安定な核蛋白複合体の組立て、線状プロウィルスＤＮＡの３′末端からの２個のヌクレオチドの開裂、宿主標的細胞で起こる互い違い切断でのプロウィルスＤＮＡの凹状３′ＯＨ末端の共有結合的結合という３段階でインテグラーゼが介在していると考え

られている。このプロセスにおける第４の段階である、生じたギャップの修復合成は、細胞酵素によって行われると考えられる。

【０００４】

ＨＩＶのヌクレオチド配列決定から、一つの転写解読枠にｐｏｌ遺伝子が存在することがわかる［Ratner et al., Nature, 1985, 313: 277］。アミノ酸配列の相同性は、ｐｏｌ配列が逆転写酵素、インテグラーゼおよびＨＩＶプロテアーゼをコードすることを示す証拠を与える［Toh et al., EMBO J. 1985, 4: 1267; Power et al., Science, 1986, 231: 1567; Pearl et al., Nature, 1987, 329: 351］。これら３種類の酵素はいずれも、ＨＩＶの複製において必須であることが明らかになっている。

【０００５】

ＨＩＶ複製阻害薬として作用する抗ウィルス化合物の中には、ＡＩＤＳおよび同様の疾患の治療において有効な薬剤があることが知られており、これらにはアジドチミジン（ＡＺＴ）およびエファビレンツなどの逆転写酵素阻害薬ならびにインジナビルおよびネルフィナビルなどのプロテアーゼ阻害薬などがある。本発明の化合物は、ＨＩＶインテグラーゼの阻害薬およびＨＩＶ複製の阻害薬である。インビトロでのインテグラーゼおよび細胞でのＨＩＶ複製の阻害は、ＨＩＶ感染細胞でのインビトロでの組換えインテグラーゼによって触媒される鎖転写反応阻害の直接的な結果である。本発明の特に有利な点は、ＨＩＶインテグラーゼおよびＨＩＶ複製の非常に特異的な阻害である。

【０００６】

以下の参考文献が、背景技術として興味深いものである。

【０００７】

ＵＳ５２９４６２０には、アンギオテンシンＩＩ拮抗薬活性を有するある種の１，６－ナフチリジン－２－オン誘導体が開示されている。

【０００８】

ＵＳ６３８０２４９、ＵＳ６３０６８９１およびＵＳ６２６２０５５には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬として有用な２，４－ジオキソ酪酸類および酸エステルが開示されている。

【０００９】

ＷＯ　０１／００５７８には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬として有用な１－（芳香族－またはヘテロ芳香族－置換）－３－（ヘテロ芳香族置換）－１，３－プロパンジオン類が開示されている。

【００１０】

ＵＳ２００３／００５５０７１およびＷＯ　０２／３０９３０には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬としてのある種の８－ヒドロキシ－１，６－ナフチリジン－７－カルボキサミド類であって、カルボキサミド窒素が直接または間接に、フェニルまたは炭素環に縮合しているフェニルに結合しているものが開示されている。ＷＯ　０２／３０４２６には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬としての別の群の８－ヒドロキシ－１，６－ナフチリジン－７－カルボキサミド類であって、カルボキサミド窒素が直接または間接に複素環に結合しているものが開示されている。ＷＯ　０２／０５５０７９には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬としてのさらに別の群の８－ヒドロキシ－１，６－ナフチリジン－７－カルボキサミド類であって、カルボキサミド窒素が複素環環系の一部であるものが開示されている。

【００１１】

ＷＯ　０２／０３６７３４には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬としてのある種のアザ－およびポリアザ－ナフタレニルケトン類が開示されている。これらのケトンには、ある種の１－アリール－１－（ポリ）アザナフチレニルメタノン類および１－複素環－１－（ポリ）アザナフチレニルメタノン類などがある。キノリニル、ナフチリジニルおよびキノキザリニルが、そのケトン類における好適な（ポリ）アザナフタレニル基として開示されている。

【００１２】

ＷＯ　０３／３５０７６には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬としてのある種の５，６－

ジヒドロキシピリミジン－４－カルボキサミド類が開示されており、ＷＯ　０３／３５０７７にはＨＩＶインテグラーゼ阻害薬としてのある種のＮ－置換５－ヒドロキシ－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－カルボキサミド類が開示されている。

【００１３】

ＷＯ　０３／０７７８５７には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬として有用であるＮ－（置換ベンジル）－８－ヒドロキシ－１，６－ナフチリジン－７－カルボキサミド類が開示されている。

【００１４】

ＷＯ　０３／０６２２０４には、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬として有用であるある種のヒドロキシナフチリジノンカルボキサミド類が開示されている。

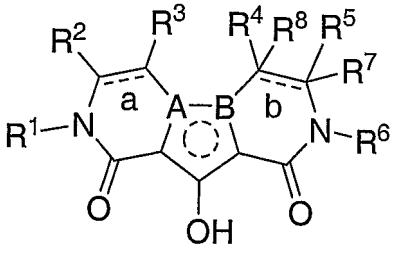
【発明の開示】

【００１５】

本発明は、ヒドロキシ－置換ピリドピロロピラジンジオン化合物に関する。これらの化合物およびそれの製薬上許容される塩は、他のＨＩＶ／ＡＩＤＳ抗ウィルス薬、抗感染薬、免疫調節剤、抗生物質またはワクチンとの併用の有無に拘わらず、化合物、製薬上許容される塩として、あるいは医薬組成物成分として、ＨＩＶインテグラーゼの阻害、ＨＩＶによる感染の予防、ＨＩＶによる感染の治療、ならびにＡＩＤＳの予防、治療および発症遅延において有用である。より詳細には本発明は、下記式Ｉの化合物およびそれの製薬上許容される塩を含む。

【００１６】

【化１３】



(I)

式中、

環中の結合「ａ」は、単結合または二重結合であり；

環中の結合「ｂ」は、単結合または二重結合であり；ただし、結合「ｂ」が二重結合である場合には、R^7およびR^8はいずれも非存在であり；

ＡおよびＢのうちの一方はＮであり、ＡおよびＢのうちの他方はＣであり；

【００１７】

【化１４】

"◌"

は、中央の５員環がピロリルであることを示し；

R^1は－C_{1-6}アルキル－R^Jであり、R^Jは

（Ａ）アリール[前記アリールは、それぞれが独立に、

（１）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）$CO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2R^e$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$または－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良い－$C_{1-6}$アルキル、

（２）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ

（R^a）C（＝O）R^b、－N（R^a）CO_2R^e、－N（R^a）SO_2R^c、－N（R^a）$SO_2N(R^a)R^b$、－OC（＝O）N（R^a）R^bまたは－N（R^a）C（＝O）N（R^a）R^bである１～３個の置換基で置換されていても良い－O－C_{1-6}アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキル、
（４）－O－C_{1-6}ハロアルキル、
（５）－OH、
（６）ハロ、
（７）－CN、
（８）－NO_2、
（９）－N（R^a）R^b、
（１０）－C（＝O）N（R^a）R^b、
（１１）－C（＝O）R^a、
（１２）－CO_2R^c、
（１３）－SR^c、
（１４）－S（＝O）R^c、
（１５）－SO_2R^c、
（１６）－N（R^a）SO_2R^c、
（１７）－$SO_2N(R^a)R^b$、
（１８）－N（R^a）COO）R^b、
（１９）－N（R^a）CO_2R^c、
（２０）フェニルまたは
（２１）ベンジル
である１～５個の置換基で置換されていても良い。]；または
（Ｂ）独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５員もしくは６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、
（ｉ）それぞれが独立にハロゲン、－OH、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－O－C_{1-6}アルキルまたは－O－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良く；
（ｉｉ）それぞれが独立にアリールまたは－C_{1-6}アルキル－アリールである１または２個の置換基で置換されていても良い。］
であり；
R^2は、
（１）－H、
（２）－C_{1-6}アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキルまたは
（４）－OH、－O－C_{1-6}アルキル、－O－C_{1-6}ハロアルキル、－CN、－NO_2、－N（R^a）R^b、－C（＝O）N（R^a）R^b、－C（＝O）R^a、－CO_2R^c、－S（O）$_nR^c$、－$SO_2N(R^a)R^b$、－N（R^a）C（＝O）R^b、－N（R^a）CO_2R^c、－N（R^a）SO_2R^c、－N（R^a）$SO_2N(R^a)R^b$、－OC（＝O）N（R^a）R^b、－N（R^a）C（＝O）N（R^a）R^bまたは－N（R^a）－OR^bのいずれかで置換された－C_{1-6}アルキル
であり；
R^3は、
（１）－H、
（２）－OH、－O－C_{1-6}アルキル、－O－C_{1-6}ハロアルキル、－CN、－NO_2、－N（R^a）R^b、－C（＝O）N（R^a）R^b、－C（＝O）R^a、－CO_2R^c、－S（O）$_nR^c$、－$SO_2N(R^a)R^b$、－N（R^a）－C（R^b）＝O、－N（R^a）SO_2R^c、－N（R^a）$SO_2N(R^a)R^b$、－OC（＝O）N（R^a）R^b、－N（R^a）C（＝O）N（R^a）R^b、－O－C_{1-6}アルキル－C（＝O）N（

R^a）R^b、－S－C_{1-6}アルキル－C（＝O）N（R^a）R^b、－N（R^a）－C_{1-6}アルキル－C（＝O）N（R^a）R^b、－N（SO_2R^c）－C_{1-6}アルキル－C（＝O）N（R^a）R^bまたは－N（R^a）－OR^bのいずれかで置換されていても良い－C_{1-6}アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキル、
（４）－C（＝O）R^a、
（５）－CO_2R^c、
（６）－C（＝O）N（R^a）R^b、
（７）－SO_2N（R^a）R^b、
（８）－C_{2-6}アルケニル、
（９）－C_{2-6}アルケニル－C（＝O）－N（R^a）R^b、
（１０）－C_{2-5}アルキニル、
（１１）－C_{2-5}アルキニル－CH_2N（R^a）R^b、
（１２）－C_{2-5}アルキニル－CH_2OR^a、
（１３）－C_{2-5}アルキニル－CH_2S（O）$_n$$R^c$、
（１４）－R^K、
（１５）R^Kで置換された－C_{1-6}アルキル、
（１６）R^Kで置換された－C_{1-6}ハロアルキル、
（１７）－C_{1-6}アルキル－O－R^K、
（１８）－C_{1-6}アルキル－O－C_{1-6}アルキル－R^K、
（１９）－C_{1-6}アルキル－S（O）$_n$－R^K、
（２０）－C_{1-6}アルキル－S（O）$_n$－C_{1-6}アルキル－R^K、
（２１）－C_{1-6}アルキル－N（R^a）－R^K、
（２２）－C_{1-6}アルキル－N（R^a）－C_{1-6}アルキル－R^K、
（２３）－C_{1-6}アルキル－N（R^a）－C_{1-6}アルキル－OR^K［ただし、前記－N（R^a）－部分および前記－OR^K部分は、両方が前記－C_{1-6}アルキル－部分の同一炭素に結合しているわけではない。］、
（２４）－C_{1-6}アルキル－C（＝O）－R^K、
（２５）－C_{1-6}アルキル－C（＝O）N（R^a）－R^K、
（２６）－C_{1-6}アルキル－N（R^a）C（＝O）－R^K、
（２７）－C_{1-6}アルキル－C（＝O）N（R^a）－C_{1-6}アルキル－R^K、
（２８）－C_{1-6}アルキル－N（R^a）－S（O）$_n$$R^K$、
（２９）－C_{1-6}アルキル－N（R^a）－C_{1-6}アルキル－S（O）$_n$$R^K$、
（３０）ハロゲン、
（３１）－C（＝O）N（R^d）R^e、
（３２）－C（＝O）N（R^a）OR^b、
（３３）－CN、
（３４）－N（R^a）C（＝O）R^b、
（３５）－N（R^a）CO_2R^c、
（３６）－N（R^a）SO_2R^c、
（３７）－N（R^a）C（＝O）C（＝O）N（R^a）R^b、
（３８）－N（R^a）C（＝O）C（＝O）N（R^d）R^e、
（３９）－N（R^a）C（＝O）N（R^a）R^b、
（４０）－N＝C（R^a）N（R^a）R^b、
（４１）－N＝C－N＝C［N（R^a）R^b］－N（R^a）R^b、
（４２）－SR^c、
（４３）－S（O）R^c、
（４４）－SO_2R^cまたは
（４５）－SO_2N（R^a）R^b
であり；

R^Kは、
（ｉ）アリール[前記アリールは、それぞれが独立に－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}アルキル－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－C_{1-6}アルキル－Ｎ（R^a）R^b、－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－C_{1-6}アルキル－CO_2R^c、－C_{1-6}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－Ｏ－$C_{1-6}$アルキル、－$C_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－$C_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＨ、ハロ、－ＣＮ、－$NO_2$、－Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－$CO_2R^c$、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$または－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$である１～５個の置換基で置換されていても良い。]；
（ｉｉ）少なくとも１個の炭素原子および独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する４～７員の飽和またはモノ不飽和複素環［前記複素環は、
（ａ）それぞれが独立にハロゲン、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルまたはオキソである１～５個の置換基で置換されていても良く；
（ｂ）アリールまたはＨｅｔＡでモノ置換されていても良く；
ＨｅｔＡは、独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５もしくは６員ヘテロ芳香族環であり；前記ヘテロ芳香族環は、ベンゼン環と縮合していても良く；前記縮合していても良いヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良い。］；または
（ｉｉｉ）独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良い。］
であり；
R^4は、
（１）－Ｈ、
（２）－C_{1-6}アルキル、
（３）ＯＨ、SR^c、Ｓ（Ｏ）R^c、SO_2R^cまたは－Ｎ（R^a）SO_2R^cで置換された－C_{1-6}アルキル、
（４）－C_{1-6}アルキルで置換された－C_{3-8}シクロアルキル、
（５）アリールで置換された－C_{1-6}アルキル［前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］、
（６）－CO_2R^c、
（７）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、
（８）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^d）R^eまたは
（９）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良いアリール
であり；
R^5は、
（１）－Ｈ、
（２）－C_{1-6}アルキルまたは
（３）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^bもしくは－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^d）R^eで置換された－C_{1-6}アルキル
であり；
R^6は、－Ｈ、－C_{1-6}アルキル、R^Lまたは－C_{1-6}アルキル－R^Lであり；R

^{L}は、
（Ａ）それぞれが独立に
（１）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、－ＣＯ$_2$Ｒ^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ^c、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－Ｎ（Ｒ^a）ＣＯ$_2$Ｒ^c、－Ｎ（Ｒ^a）ＳＯ$_2$Ｒ^c、－Ｎ（Ｒ^a）ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^{b}または－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^{b}である１～３個の置換基で置換されていても良い－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（２）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_n$Ｒ^c、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、－Ｎ（Ｒ^a）ＣＯ$_2$Ｒ^c、－Ｎ（Ｒ^a）ＳＯ$_2$Ｒ^c、－Ｎ（Ｒ^a）ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^{b}または－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^{b}である１～３個の置換基で置換されていても良い－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（３）－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、
（４）－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、
（５）－ＯＨ、
（６）ハロ、
（７）－ＣＮ、
（８）－ＮＯ$_2$、
（９）－Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、
（１０）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、
（１１）－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^a、
（１２）－ＣＯ$_2$Ｒ^c、
（１３）－ＳＲ^c、
（１４）－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^c、
（１５）－ＳＯ$_2$Ｒ^c、
（１６）－Ｎ（Ｒ^a）ＳＯ$_2$Ｒ^c、
（１７）－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^b、
（１８）－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^b、
（１９）－Ｎ（Ｒ^a）ＣＯ$_2$Ｒ^c、
（２０）フェニルまたは
（２１）ベンジル
である１～５個の置換基で置換されていても良いアリール；
（Ｂ）独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５もしくは６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、
（ｉ）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良く；
（ｉｉ）それぞれが独立にアリールまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキル－アリールである１または２個の置換基で置換されていても良い。］；または
（Ｃ）それぞれが独立に－Ｃ$_{1-6}$アルキル基である１～３個の置換基で置換されていても良い－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル
であり；
Ｒ^{7}は、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}が一体となってオキソ（＝Ｏ）またはチオキソ（＝Ｓ）を形成しており、あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}がそれら両方が結合している環炭素原子とともに－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルを形成しており；
Ｒ^{8}は、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；あるいはＲ^{4}およびＲ^{8}がそれら両方が結合している環炭素原子とともに－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルを形成しており；
あるいはＲ^{7}およびＲ^{8}が非存在であり；Ｒ^{4}およびＲ^{5}が、それぞれ結合している環

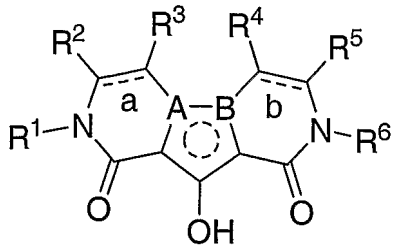
炭素原子および結合「ｂ」とともに、
（ｉ）ベンゼン環または１または２個の窒素原子を含む６員ヘテロ芳香族環［前記縮合環は、それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］または
（ｉｉ）C_{3-6}シクロアルカン環
を形成しており；
各R^aおよびR^bは独立に、－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；
各R^cは独立に、－C_{1-6}アルキルであり；
各R^dおよびR^eは、それら両方が結合しているＮ原子とともに、R^dおよびR^eに結合している窒素以外に、Ｎ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を有していても良い４～７員飽和複素環を形成しており；前記のＳは酸化されてＳ（Ｏ）またはＳ（Ｏ）$_2$となっていても良く；前記飽和複素環は、１または２個のC_{1-6}アルキル基で置換されていても良く；
各ｎは独立に、０、１または２に等しい整数である。

【００１８】

本発明の第１の実施形態には、下記式ＩＩの化合物およびそれの製薬上許容される塩が含まれる。

【００１９】

【化１５】



(II)

式中、
Ａ、Ｂ、

【００２０】

【化１６】



R^1、R^2、R^a、R^b、R^cおよびｎは式Ｉで上記にて最初に定義した通りであり；
環中の結合「ａ」は単結合または二重結合であり；
環中の結合「ｂ」は、単結合または二重結合であり；
R^3は、
（１）－Ｈ、
（２）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－（$R^a$）－Ｃ（$R^b$）＝Ｏ、－Ｎ（$R^a$）$SO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｏ－$C_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｓ－$C_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）－$C_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$SO_2R^c$）－$C_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$または－Ｎ（$R^a$）－Ｏ$R^b$のいずれかで置換されていても良い－$C_{1-6}$アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキル、

（４）－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、
（５）－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、
（６）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（７）－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（８）－Ｃ$_{2-6}$アルケニル、
（９）－Ｃ$_{2-6}$アルケニル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（１０）－Ｃ$_{2-5}$アルキニル、
（１１）－Ｃ$_{2-5}$アルキニル－ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、
（１２）－Ｃ$_{2-5}$アルキニル－ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{a}、
（１３）－Ｃ$_{2-5}$アルキニル－ＣＨ$_{2}$Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{c}、
（１４）－Ｒ^{K}、
（１５）Ｒ^{K}で置換された－Ｃ$_{1-6}$アルキル、
（１６）Ｒ^{K}で置換された－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、
（１７）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－Ｒ^{K}、
（１８）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｒ^{K}、
（１９）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{n}$－Ｒ^{K}、
（２０）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{n}$－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｒ^{K}、
（２１）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{K}、
（２２）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｒ^{K}、
（２３）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＲ^{K}［ただし、前記－Ｎ（Ｒ^{a}）－部分および前記－ＯＲ^{K}部分は、両方が前記－Ｃ$_{1-6}$アルキル－部分の同一炭素に結合しているわけではない。］、
（２４）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{K}、
（２５）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{K}、
（２６）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{K}、
（２７）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｒ^{K}、
（２８）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{K}、
（２９）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{K}、
であり；

Ｒ^{K}は、

（ｉ）アリール[前記アリールは、それぞれが独立に－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{c}、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－ＯＨ、ハロ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{a}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｓ（Ｏ）$_{n}$Ｒ^{c}または－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}である１～５個の置換基で置換されていても良い。]；

（ｉｉ）少なくとも１個の炭素原子および独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を有する４～７員の飽和またはモノ不飽和複素環［前記複素環は、

（ａ）それぞれが独立にハロゲン、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルまたはオキソである１～５個の置換基で置換されていても良く；

（ｂ）アリールまたはＨｅｔＡでモノ置換されていても良く；

ＨｅｔＡは、独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５もしくは６員ヘテロ芳香族環であり；前記ヘテロ芳香族環は、ベンゼン環と縮合していても良く；前記縮合していても良いヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良い。］；または

（ｉｉｉ）独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良い。］
であり；
R^4は、－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；
R^5は、－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；
R^6は、－Ｈ、－C_{1-6}アルキルまたは－C_{1-6}アルキル－R^Lであり；R^Lは、
（Ａ）アリール[前記アリールは、それぞれが独立に
（１）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）$CO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$または－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良い－$C_{1-6}$アルキル、
（２）それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）$CO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$または－Ｎ（$R^a$）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良い－Ｏ－C_{1-6}アルキル、
（３）－C_{1-6}ハロアルキル、
（４）－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル、
（５）－ＯＨ、
（６）ハロ、
（７）－ＣＮ、
（８）－NO_2、
（９）－Ｎ（R^a）R^b、
（１０）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、
（１１）－Ｃ（＝Ｏ）R^a、
（１２）－CO_2R^c、
（１３）－ＳR^c、
（１４）－Ｓ（＝Ｏ）R^c、
（１５）－SO_2R^c、
（１６）－Ｎ（R^a）SO_2R^c、
（１７）－SO_2Ｎ（R^a）R^b、
（１８）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、
（１９）－Ｎ（R^a）CO_2R^c、
（２０）フェニルまたは
（２１）ベンジル
である１～５個の置換基で置換されていても良い。]；
（Ｂ）独立にＮ、ＯおよびＳから選択される１～４個のヘテロ原子を含む５もしくは６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、
（ｉ）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～４個の置換基で置換されていても良く；
（ｉｉ）それぞれが独立にアリールまたは－C_{1-6}アルキル－アリールである１または２個の置換基で置換されていても良い。］
である。
【００２１】

本発明はまた、式Ｉまたは式ＩＩの化合物を含む医薬組成物ならびにこのような医薬組成物の製造方法も包含する。本発明はさらに、ＡＩＤＳの治療方法、ＡＩＤＳ発症の遅延方法、ＡＩＤＳの予防方法、ＨＩＶ感染の予防方法、ならびにＨＩＶ感染の治療方法を含むものである。

【００２２】

本発明の他の実施形態、態様および特徴については、下記の説明、実施例および添付の特許請求の範囲でさらに詳細に説明されるか、あるいはそれらから明らかになろう。

【００２３】

発明の詳細な説明

本発明は、上記式Ｉのヒドロキシ－置換ピリドピロロピラジンジオン類を含むものであり、これらは１小群として上記式ＩＩによって包含される化合物を含む。これらの化合物およびその製薬上許容される塩は、ＨＩＶインテグラーゼ阻害薬である。本発明の第２の実施形態は、R^1が、$-C_{1-4}$アルキル－R^Jであり；R^Jが、それぞれ独立に

（１）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^cまたは－$SO_2N(R^a)R^b$でモノ置換されていても良い－C_{1-4}アルキル、

（２）－Ｏ－C_{1-4}アルキル、

（３）－C_{1-4}ハロアルキル、

（４）－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、

（５）－ＯＨ、

（６）ハロ、

（７）－ＣＮ、

（８）－NO_2、

（９）－Ｎ（R^a）R^b、

（１０）－ＳR^c、

（１１）－Ｓ（＝Ｏ）R^c、

（１２）－SO_2R^c、

（１３）－Ｎ（R^a）SO_2R^c、

（１４）－$SO_2N(R^a)R^b$、

（１５）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、

（１６）－Ｎ（R^a）CO_2R^cまたは

（１７）フェニル

である１～３個の置換基で置換されていても良いフェニルであり；

他の全ての可変要素が上記で最初に定義の通りである（すなわち、式Ｉで定義の通りである。）式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２４】

本発明の第３の実施形態は、R^1が第２の実施形態で定義の通りであり、他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２５】

本発明の第４の実施形態は、R^1が－（CH_2）$_{1-3}$－フェニルであり；前記フェニルは、それぞれが独立に

（１）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^cまたは－$SO_2N(R^a)R^b$でモノ置換されていても良い－C_{1-4}アルキル、

（２）－Ｏ－C_{1-4}アルキル、

（３）－C_{1-4}ハロアルキル、

（４）－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、

（５）－ＯＨ、
（６）ハロ、
（７）－ＣＮ、
（８）－NO_2、
（９）－Ｎ（R^a）R^b、
（１０）－SR^c、
（１１）－Ｓ（＝Ｏ）R^c、
（１２）－SO_2R^c、
（１３）－Ｎ（R^a）SO_2R^c、
（１４）－$SO_2N(R^a)R^b$、
（１５）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、
（１６）－Ｎ（R^a）CO_2R^e または
（１７）フェニル
である１～３個の置換基で置換されていても良く；
他の全ての可変要素が上記で最初に定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２６】
本発明の第５の実施形態は、R^1 が第４の実施形態で定義の通りであり、他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２７】
本発明の第６の実施形態は、R^1 が－$(CH_2)_{1-3}$－フェニルであり；前記フェニルが、それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ＣＮ、SCH_3、Ｓ（Ｏ）CH_3、SO_2CH_3、Ｎ（Ｈ）SO_2CH_3、Ｎ（CH_3）SO_2CH_3、$SO_2N(CH_3)_2$、SO_2NH_2、$SO_2NH(CH_3)$、Ｎ（CH_3）Ｃ（＝Ｏ）CH_3、Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝Ｏ）CH_3、Ｎ（CH_3）CO_2CH_3 またはＮ（Ｈ）CO_2CH_3 である１～３個の置換基で置換されていても良く；他の全ての可変要素が上記で最初に定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００２８】
本発明の第７の実施形態は、R^1 が第６の実施形態で定義の通りであり、他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

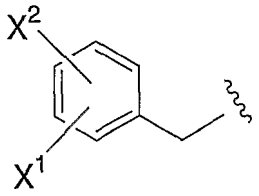
【００２９】
本発明の第８の実施形態は、R^1 が－CH_2－フェニルであり；前記フェニルが、それぞれが独立にメチル、メトキシ、フッ素、臭素または塩素である１または２個の置換基で置換されており；他の全ての可変要素が上記で最初に定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３０】
本発明の第９の実施形態は、R^1 が第８の実施形態で定義の通りであり、他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３１】
本発明の第１０の実施形態は、R^1 が

【００３２】

【化１７】



；

であり；X^1 および X^2 がそれぞれ独立に、
（１）－Ｈ、
（２）メチル、
（３）エチル、
（４）メトキシ、
（５）エトキシ、
（６）－CF_3、
（７）フッ素、
（８）臭素、
（９）塩素、
（１０）－ＣＮ、
（１１）－Ｓ－CH_3 または
（１２）フェニル
であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３３】
本発明の第１１の実施形態は、R^1 が第１０の実施形態で定義の通りであり、他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３４】
本発明の第１２の実施形態は、R^1 が４－フルオロベンジルまたは３－クロロ－４－フルオロベンジルであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３５】
本発明の第１３の実施形態は、R^1 が第１２の実施形態で定義の通りであり、他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３６】
本発明の第１４の実施形態は、R^1 が４－フルオロベンジルであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３７】
本発明の第１５の実施形態は、R^1 が第１４の実施形態で定義の通りであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３８】
本発明の第１６の実施形態は、R^2 が
（１）－Ｈ、
（２）－C_{1-4} アルキルまたは
（３）－ＣＮ、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^c、－$SO_2N(R^a)R^b$、－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、－Ｎ（R^a）CO_2R^c、－Ｎ（R^a）SO_2R^c、－Ｎ（R^a）$SO_2N(R^a)R^b$ または－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b のいずれかで置換された－C_{1-4} アルキル

であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、または式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００３９】

本発明の第１７の実施形態は、R^2が第１６の実施形態で定義の通りであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態または式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００４０】

本発明の第１８の実施形態は、R^2が－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、R^2は－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルである。本実施形態の別の態様では、R^2は－Ｈである。

【００４１】

本発明の第１９の実施形態は、R^2が－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、R^2は－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルである。本実施形態の別の態様では、R^2は－Ｈである。

【００４２】

本発明の第２０の実施形態は、R^3が、

（１）－Ｈ、

（２）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－$SO_2N(R^a)R^b$、－Ｎ（$R^a$）－Ｃ（$R^b$）＝Ｏ、－Ｎ（$R^a$）$SO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2N(R^a)R^b$または－Ｎ（$R^a$）－Ｏ$R^b$のいずれかで置換されていても良い－$C_{1-4}$アルキル、

（３）－CO_2R^c、

（４）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、

（５）－R^K、

（６）R^Kで置換された－C_{1-4}アルキル、

（７）－C_{1-4}アルキル－Ｏ－R^K、

（８）－C_{1-4}アルキル－Ｏ－C_{1-4}アルキル－R^K、

（９）ハロゲン、

（１０）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^d）R^e、

（１１）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）ＯR^b、

（１２）－ＣＮ、

（１３）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、

（１４）－Ｎ（R^a）CO_2R^c、

（１５）－Ｎ（R^a）SO_2R^c、

（１６）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、

（１７）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^d）R^e、

（１８）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、

（１９）－ＳR^c、

（２０）－Ｓ（Ｏ）R^cまたは

（２１）－SO_2R^c

であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００４３】

本発明の第２１の実施形態は、R^3が、
（１）－Ｈ、
（２）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）－Ｃ（$R^b$）＝Ｏ、－Ｎ（$R^a$）$SO_2R^c$、－Ｎ（$R^a$）$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$または－Ｎ（$R^a$）－Ｏ$R^b$のいずれかで置換されていても良い－$C_{1-4}$アルキル、
（３）－Ｃ（＝Ｏ）（R^a）R^b、
（４）－R^K、
（５）R^Kで置換された－C_{1-4}アルキル、
（６）－C_{1-4}アルキル－Ｏ－R^Kまたは
（７）－C_{1-4}アルキル－Ｏ－C_{1-4}アルキル－R^K
であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００４４】

本発明の第２２の実施形態は、R^3が第２１の実施形態で定義の通りであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００４５】

本発明の第２３の実施形態は、R^3の定義におけるR^Kが、
（ｉ）それぞれが独立に－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－ＯＨ、－C_{1-4}アルキル－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルキル－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－C_{1-4}アルキル－Ｎ（R^a）R^b、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－C_{1-4}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－C_{1-4}アルキル－CO_2R^c、－C_{1-4}アルキル－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$、－Ｏ－$C_{1-4}$アルキル、－$C_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－$C_{1-4}$ハロアルキル、－ＯＨ、ハロ、－Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^a$）$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－$CO_2R^c$、－Ｓ（Ｏ）$_n$$R^c$または－$SO_2$Ｎ（$R^a$）$R^b$である１～３個の置換基で置換されていても良いフェニル；
（ｉｉ）少なくとも１個の炭素原子および独立に１～４個のＮ原子、０～２個のＯ原子および０～２個のＳ原子から選択される合計で１～４個のヘテロ原子を有する４～７員飽和複素環［前記複素環は、
（ａ）それぞれが独立にハロゲン、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキルまたはオキソである１～４個の置換基で置換されていても良く；
（ｂ）フェニルまたはＨｅｔＡでモノ置換されていても良く；
ＨｅｔＡは、独立に１～４個のＮ原子、０～２個のＯ原子および０～２個のＳ原子から選択される合計で１～４個のヘテロ原子を有する５または６員ヘテロ芳香族環であり；前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-4}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］；または
（ｉｉｉ）独立に１～４個のＮ原子、０～２個のＯ原子および０～２個のＳ原子から選択される合計で１～４個のヘテロ原子を有する５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキル（あるいは、－ＯＨ、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキルまたは－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル）である１～３個の置換基で置換されていても良い。］
であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩

である。

【００４６】

本発明の第２４の実施形態は、R^3の定義におけるR^Kが第２３の実施形態で定義の通りであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００４７】

第２３および第２４の実施形態のそれぞれの１態様において、

（ｉｉ）における前記飽和複素環は、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、チアジナニル、チアゼパニル、チアジアゼパニル、ジチアゼパニル、アゼパニル、ジアゼパニル、チアジアジナニルおよびジオキサニルからなる群から選択され；

前記ＨｅｔＡ置換基は、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択され；

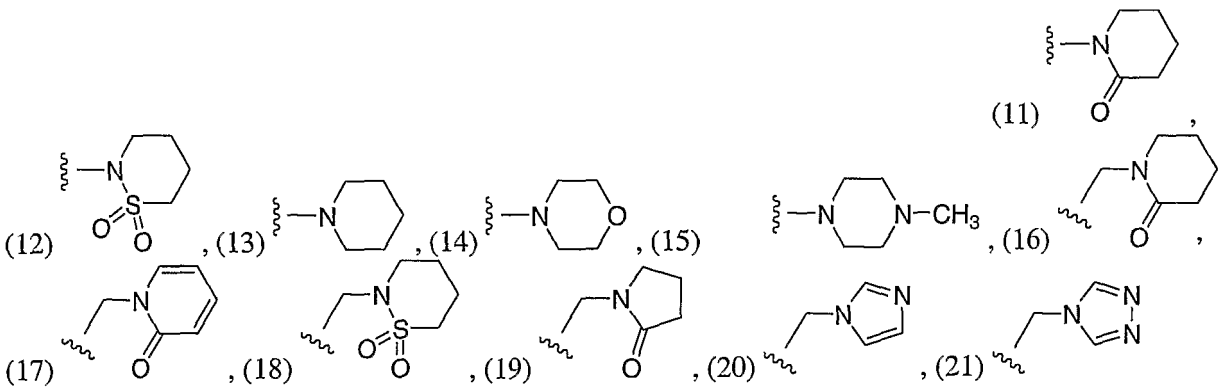
（ｉｉｉ）における前記ヘテロ芳香族環は、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびチアジアゾリルからなる群から選択される。

【００４８】

本発明の第２５の実施形態は、R^3が、（１）－Ｈ、（２）－C_{1-3}アルキル、（３）－CH_2CH_2OH、（４）－$C(CH_3)_2OH$、（５）－CO_2CH_3、（６）－$C(=O)NH_2$、（７）－$C(=O)NH(CH_3)$、（８）－$C(=O)N(CH_3)_2$、（９）それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、SCH_3、$S(O)CH_3$、SO_2CH_3、$SO_2N(CH_3)_2$、SO_2NH_2または$SO_2NH(CH_3)$である１～３個の置換基で置換されていても良いフェニル、（１０）オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルからなる群から選択される５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立にメチルまたはエチルである１または２個の置換基で置換されていても良い。］、

【００４９】

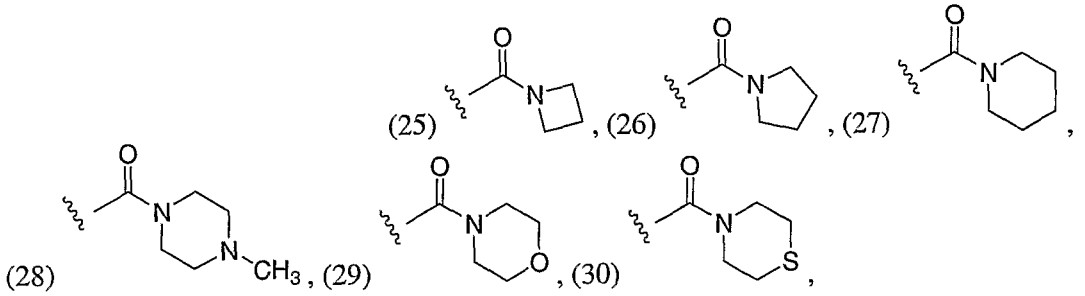
【化１８】



（２２）塩素、（２３）臭素、（２４）フッ素、

【００５０】

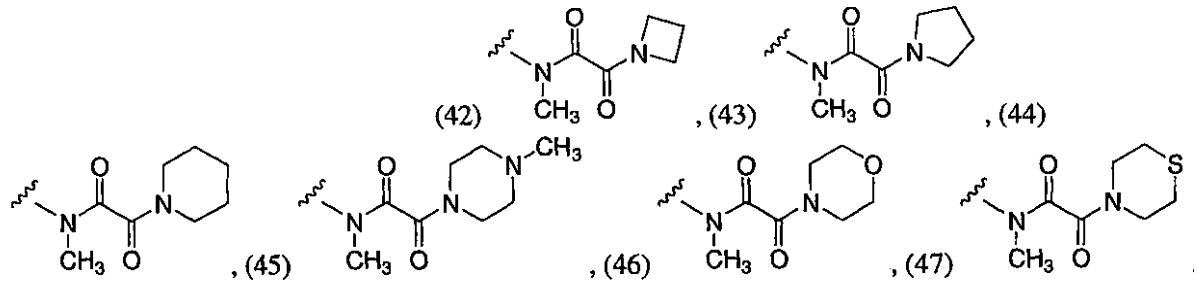
【化１９】



（３１）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＯＣＨ$_3$、（３２）ＣＮ、（３３）－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、（３４）－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、（３５）－Ｎ（Ｈ）ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、（３６）－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、（３７）－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、（３８）－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、（３９）－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、（４０）－Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、（４１）－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、

【００５１】

【化２０】



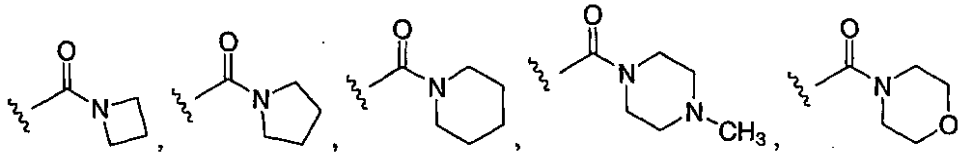
（４８）－ＳＣＨ$_3$、（４９）－Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_3$または（５０）－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００５２】

本発明の第２６の実施形態は、Ｒ^{3}が、－Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピル、－ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、フェニル、オキサジアゾリル（メチルで置換されていても良い。）、塩素、臭素、

【００５３】

【化２１】



－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）ＯＣＨ$_3$、ＣＮ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＯ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＳＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_3$または－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、ある

いは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００５４】

本発明の第２７の実施形態は、R^3が－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、R^3は－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルである。本実施形態の１態様では、R^3は－Ｈである。

【００５５】

本発明の第２８の実施形態は、R^3が－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、R^3は－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルである。本実施形態の１態様では、R^3は－Ｈである。

【００５６】

本発明の第２９の実施形態は、R^2が－Ｈであり、R^3が－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、環中の結合「ａ」は単結合である。

【００５７】

本発明の第３０の実施形態は、R^2およびR^3がいずれも－Ｈであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、環中の結合「ａ」は単結合である。

【００５８】

本発明の第３１の実施形態は、R^2およびR^3がいずれも－Ｈであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、環中の結合「ａ」は単結合である。

【００５９】

本発明の第３２の実施形態は、R^6が－Ｈ、－C_{1-4}アルキル、R^Lまたは－C_{1-4}アルキル－R^Lであり；R^Lが、

（Ａ）フェニル[前記フェニルは、それぞれが独立に

（１）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^cまたは－SO_2Ｎ（R^a）R^bでモノ置換されていても良い－C_{1-4}アルキル、

（２）－Ｏ－C_{1-4}アルキル、

（３）－C_{1-4}ハロアルキル、

（４）－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、

（５）－ＯＨ、

（６）ハロ、

（７）－ＣＮ、

（８）－NO_2、

（９）－Ｎ（R^a）R^b、

（１０）－ＳR^c、

（１１）－Ｓ（＝Ｏ）R^c、

（１２）－SO_2R^c、

（１３）－Ｎ（R^a）SO_2R^c、

（１４）－SO_2Ｎ（R^a）R^b、

（１５）－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{b}、
（１６）－Ｎ（Ｒ^{a}）ＣＯ$_{2}$Ｒ^{c}または
（１７）フェニル
である１～３個の置換基で置換されていても良い。]；
（Ｂ）独立に１～４個のＮ原子、０～２個のＯ原子および０～２個のＳ原子から選択される合計で１～４個のヘテロ原子を有する５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立に－ＯＨ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］または
（Ｃ）それぞれが独立に－Ｃ$_{1-4}$アルキル基である１～３個の置換基で置換されていても良い－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル
であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００６０】

本発明の第３３の実施形態は、Ｒ^{6}が、
（１）－Ｈ、
（２）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、
（３）フェニル[前記フェニルは、それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ＣＮ、ＳＣＨ$_{3}$、Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$またはＮ（Ｈ）ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である１～３個の置換基で置換されていても良い。]、
（４）オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルからなる群から選択される５または６員ヘテロ芳香族環［前記ヘテロ芳香族環は、それぞれが独立にメチルまたはエチルである１または２個の置換基で置換されていても良い。］、
（５）－Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル、
（６）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－フェニル［前記フェニルは、それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、ＣＮ、ＳＣＨ$_{3}$、Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＳＯ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、Ｎ（Ｈ）Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$またはＮ（Ｈ）ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である１～３個の置換基で置換されていても良い。］、
（７）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－ＨｅｔＣ［前記ＨｅｔＣは、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびピリダジニルからなる群から選択される５または６員ヘテロ芳香族環であり、前記ヘテロ芳香族環はそれぞれが独立にメチルまたはエチルである１または２個の置換基で置換されていても良い。］または
（８）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル
であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００６１】

本発明の第３４の実施形態は、Ｒ^{6}が、（１）－Ｈ、（２）メチル、（３）エチル、（４）フェニル、（５）ピリジニル、（６）シクロプロピル、（７）－ＣＨ$_{2}$－フェニルまたは－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－フェニルであり；前記フェニルが、それぞれが独立にメチル、エチ

ル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フルオロ、ブロモまたはクロロ、（８）－CH_2－ピリジニルまたは（９）－CH_2－シクロプロピルである１または２個の置換基で置換されていても良く；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００６２】

本発明の第３５の実施形態は、R^6が、－Ｈ、－C_{1-4}アルキルまたは－（CH_2）$_{1-3}$－フェニルであり；前記フェニルが、それぞれが独立に

（１）－ＯＨ、－Ｏ－C_{1-4}アルキル、－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、－Ｃ（＝Ｏ）R^a、－CO_2R^c、－Ｓ（Ｏ）$_n$ R^cまたは－SO_2N（R^a）R^bでモノ置換されていても良い－C_{1-4}アルキル、

（２）－Ｏ－C_{1-4}アルキル、

（３）－C_{1-4}ハロアルキル、

（４）－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキル、

（５）－ＯＨ、

（６）ハロ、

（７）－ＣＮ、

（８）－NO_2、

（９）－Ｎ（R^a）R^b、

（１０）－ＳR^c、

（１１）－Ｓ（＝Ｏ）R^c、

（１２）－SO_2R^c、

（１３）－Ｎ（R^a）SO_2R^c、

（１４）－SO_2N（R^a）R^b、

（１５）－Ｎ（R^a）Ｃ（＝Ｏ）R^b、

（１６）－Ｎ（R^a）CO_2R^cまたは

（１７）フェニル

である１～３個の置換基で置換されていても良く；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００６３】

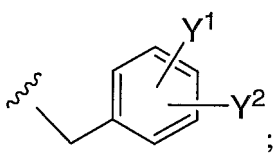
本発明の第３６の実施形態は、R^6が第３５の実施形態で定義の通りであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、前記化合物は第３６の実施形態で定義の通りであるが、ただし、R^6が－（CH_2）$_{1-3}$－フェニルであって、前記フェニルが上記のように置換されていても良い場合に、ＡはＮであり、ＢはＣである。

【００６４】

本発明の第３７の実施形態は、R^6が、－Ｈ、－C_{1-4}アルキルまたは

【００６５】

【化２２】



；

であり；

Y^1およびY^2がそれぞれ独立に、

（１）－Ｈ、

（２）メチル、
（３）エチル、
（４）メトキシ、
（５）エトキシ、
（６）－CF_3、
（７）フッ素、
（８）臭素、
（９）塩素、
（１０）－ＣＮ、
（１１）－Ｓ－CH_3または
（１２）フェニル
であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００６６】
本発明の第３８の実施形態は、R^6が第３７の実施形態で定義の通りであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかに定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、前記化合物は第３８の実施形態で定義の通りであり、ただし、R^6が定義されたベンジル基である場合、ＡはＮであり、ＢはＣである。

【００６７】
本発明の第３９の実施形態は、R^6が、－Ｈ、－C_{1-4}アルキルまたは４－フルオロベンジルであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、前記化合物は第３９の実施形態で定義の通りであるが、ただし、R^6が４－フルオロベンジルの場合、ＡはＮであり、ＢはＣである。

【００６８】
本発明の第４０の実施形態は、R^6が－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、R^6は－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルである。

【００６９】
本発明の第４１の実施形態は、R^6が－Ｈまたは－C_{1-6}アルキルであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、R^6は－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルである。

【００７０】
本発明の第４２の実施形態は、R^4が、
（１）－Ｈ、
（２）－C_{1-4}アルキル、
（３）ＯＨ、SR^c、Ｓ（Ｏ）R^c、SO_2R^cまたは－Ｎ（R^a）SO_2R^cで置換された－C_{1-4}アルキル、
（４）－C_{3-7}シクロアルキルで置換された－C_{1-4}アルキル、
（５）フェニルで置換された－C_{1-4}アルキル［前記フェニルは、それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-4}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-4}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］、
（６）－CO_2R^c、
（７）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、

（８）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{d}）Ｒ^{e}または
（９）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良いフェニル
であり；
Ｒ^{5}が、
（１）－Ｈ、
（２）－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは
（３）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{b}または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{d}）Ｒ^{e}で置換された－Ｃ$_{1-4}$アルキル
であり；
Ｒ^{7}が、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり；あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}が一体となってオキソ（＝Ｏ）を形成しており、あるいはＲ^{5}およびＲ^{7}がそれら両方が結合している環炭素原子とともに、－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルを形成しており；
Ｒ^{8}が、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり；あるいはＲ^{4}およびＲ^{8}がそれら両方が結合している環炭素原子とともに、－Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルを形成しており；
あるいはＲ^{7}およびＲ^{8}が非存在であり；Ｒ^{4}およびＲ^{5}がそれぞれが結合している環炭素原子と、および結合「ｂ」とともに
（ｉ）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良いベンゼンまたはピリジン環または
（ｉｉ）Ｃ$_{3-6}$シクロアルカン環
を形成しており；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００７１】

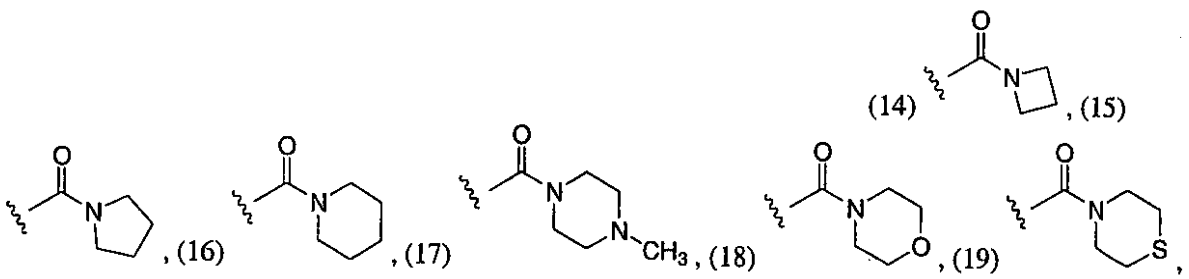
Ｒ^{4}およびＲ^{5}がそれぞれが結合している環炭素および結合「ｂ」とともに形成している環は、式Ｉの化合物の３環核に縮合しており、この環上の１以上の適宜の置換基は、１以上の縮合していない環原子に結合している。

【００７２】

本発明の第４３の実施形態は、Ｒ^{4}が、（１）－Ｈ、（２）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、（３）－（ＣＨ$_{2}$）$_{2-3}$ＯＨ、（４）－ＣＨ$_{2}$－ＳＣＨ$_{3}$、（５）－ＣＨ$_{2}$－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、（６）－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（Ｈ）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、（７）－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、（８）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－Ｃ$_{3-5}$シクロアルキル、（９）－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－フェニル［前記フェニルは、それぞれが独立に塩素、臭素、フッ素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメトキシである１～３個の置換基で置換されていても良い。］、（１０）－ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、（１１）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、（１２）－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、（１３）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、

【００７３】

【化２３】



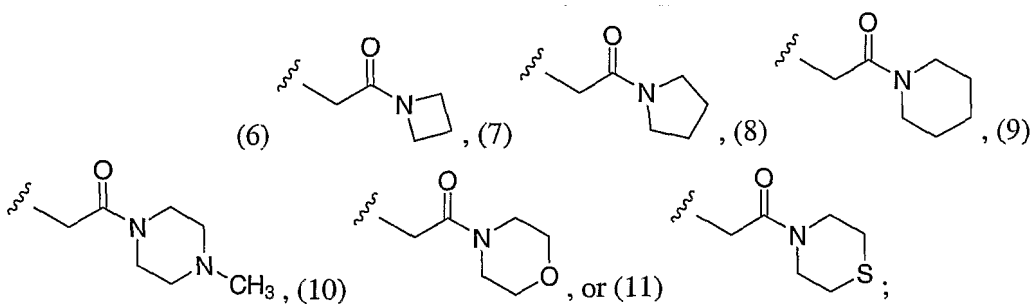
または（２０）フェニル[前記フェニルは、それぞれが独立に塩素、臭素、フッ素、メ

チル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメトキシである１～３個の置換基で置換されていても良い。]であり；

R^5が、（１）－Ｈ、（２）－C_{1-3}アルキル、（３）－（CH_2）$_{1-2}$－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、（４）－（CH_2）$_{1-2}$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_3）、（５）－（CH_2）$_{1-2}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、

【００７４】

【化２４】



であり；

R^7が、－Ｈまたはメチルであり；あるいはR^5およびR^7が一体となってオキソ（＝Ｏ）を形成しており；あるいはR^5およびR^7がそれら両方が結合している環炭素原子とともに－C_{3-5}シクロアルキルを形成しており；

R^8が、－Ｈまたはメチルであり；あるいはR^4およびR^8がそれら両方が結合している環炭素原子とともに－C_{3-5}シクロアルキルを形成しており；

あるいはR^7およびR^8が非存在であり；R^4およびR^5がそれぞれが結合している環炭素原子および結合「ｂ」とともに、

（ｉ）それぞれが独立にクロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメトキシである１～３個の置換基で置換されていても良いベンゼンまたはピリジン環または

（ｉｉ）シクロプロパン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンであるシクロアルカン環

を形成しており；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００７５】

本発明の第４４の実施形態は、R^4が－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルであり；R^5が－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルであり；R^7およびR^8が、結合「ｂ」が単結合である場合にはいずれも－Ｈであり、結合「ｂ」が二重結合である場合にはいずれも非存在であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、環中の結合「ｂ」は単結合である。

【００７６】

本発明の第４５の実施形態は、R^4およびR^5のうちの一方が－Ｈであり；R^4およびR^5のうちの他方が－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルであり；R^7およびR^8が、結合「ｂ」が単結合である場合にはいずれも－Ｈであり、結合「ｂ」が二重結合である場合にはいずれも非存在であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、環中の結合「ｂ」は単結合である。本実施形態の別の態様では、R^4およびR^5はいずれも－Ｈである。

【００７７】

本発明の第４６の実施形態は、R^4およびR^5がいずれも－Ｈであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであり、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態

のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、環中の結合「ｂ」は単結合である。

【００７８】

本発明の第４７の実施形態は、式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。R^2、R^3、R^4およびR^5がいずれも－Ｈであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の他の前記実施形態のいずれかで定義の通りである。本実施形態の１態様では、結合「ａ」および結合「ｂ」はいずれも単結合である。

【００７９】

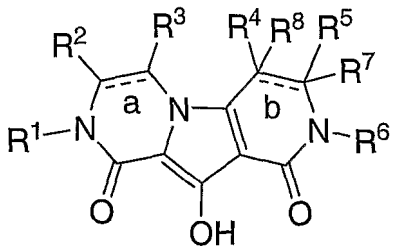
本発明の第４８の実施形態は、全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであり、ただしR^2、R^3、R^4およびR^5が全て同一であって（すなわち、それらが全て－Ｈであるか、あるいは全てメチルであるように全て同一の$-C_{1-6}$アルキル基である場合）、R^6が$-C_{1-6}$アルキル－R^Lである場合、ＡがＮであり、ＢがＣである式ＩＩの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００８０】

本発明の第４９の実施形態は、下記式ＩＡの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００８１】

【化２５】



(IA)

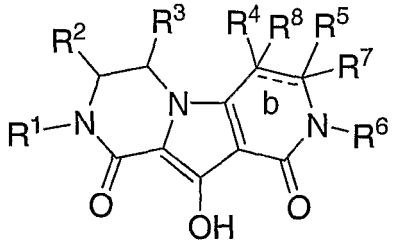
式中、式ＩＡに示された各可変要素は、最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである。

【００８２】

本発明の第５０の実施形態は、下記式ＩＢの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００８３】

【化２６】



(IB)

式中、環中の結合「ｂ」は単結合または二重結合であり；ただし、（ｉ）「ｂ」が単結合の場合、R^7およびR^8はいずれも－Ｈであり、（ｉｉ）「ｂ」が二重結合である場合、R^7およびR^8はいずれも非存在であり；

R^4は、

（１）－Ｈ、

（２）$-C_{1-6}$アルキル、

（３）ＯＨ、SR^c、$S(O)R^c$、SO_2R^cまたは－Ｎ（R^a）SO_2R^cで置換された$-C_{1-6}$アルキル、

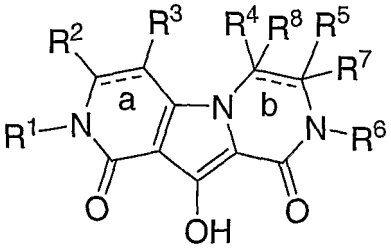
（４）－C_{3-8}シクロアルキルで置換された－C_{1-6}アルキル、
（５）アリールで置換された－C_{1-6}アルキル［前記アリールは、それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良い。］、
（６）－CO_2R^c、
（７）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^b、
（８）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^d）R^eまたは
（９）それぞれが独立にハロゲン、－ＯＨ、－C_{1-6}アルキル、－C_{1-6}ハロアルキル、－Ｏ－C_{1-6}アルキルまたは－Ｏ－C_{1-6}ハロアルキルである１～３個の置換基で置換されていても良いアリール
であり；
R^5は、
（１）－Ｈ、
（２）－C_{1-6}アルキルまたは
（３）－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^a）R^bまたは－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^d）R^eで置換された－C_{1-6}アルキル
であり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りである。本実施形態の態様には、式ＩＢの化合物が直前に定義の通りであり；可変要素R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6のうちの１以上の定義が、式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかからの定義と置き換わっているものなどがある。

【００８４】

本発明の第５１の実施形態は、下記式ＩＣの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００８５】

【化２７】



(IC)

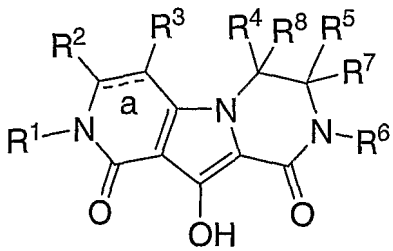
式中、式ＩＣに示した各可変要素は、最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである。

【００８６】

本発明の第５２の実施形態は、下記式ＩＤの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００８７】

【化２８】



(ID);

式中、式ＩＤに示した各可変要素は、最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合

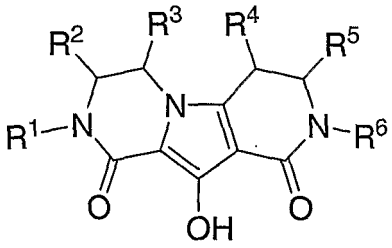
物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである。

【００８８】

本発明の第５３の実施形態は、下記式ＩＩＡの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００８９】

【化２９】



(IIA);

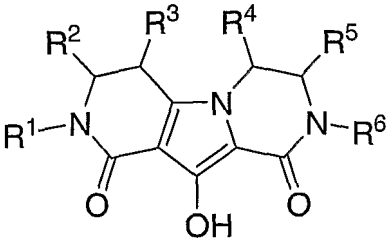
式中、各可変要素R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、最初に定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである。

【００９０】

本発明の第５４の実施形態は、下記式ＩＩＢの化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【００９１】

【化３０】



(IIB);

式中、各可変要素R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、最初に定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである。

【００９２】

本発明の第５５の実施形態は、各R^aおよびR^bが独立に－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルであり；各R^cが独立に、－C_{1-4}アルキルであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物である。

【００９３】

本発明の第５６の実施形態は、各R^aおよびR^bが独立に－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルであり；各R^cが独立に、－C_{1-4}アルキルであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物である。

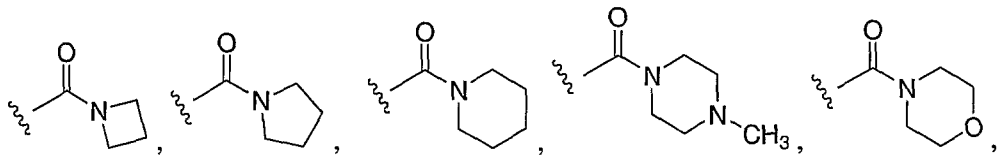
【００９４】

本発明の第５７の実施形態は、各R^aおよびR^bが独立に－Ｈ、メチルまたはエチルであり；各R^cが独立にメチルまたはエチルであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物である。

【００９５】

本発明の第５８の実施形態は、各R^aおよびR^bが独立に－Ｈ、メチルまたはエチルであり；各R^cが独立にメチルまたはエチルであり；他の全ての可変要素が第１の実施形態で定義の通りであるか、あるいは式ＩＩの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式ＩＩの化合物である。

【００９６】
第５７および第５８の各実施形態の１態様において、各R^aおよびR^bは独立に－Ｈまたはメチルであり；各R^cはメチルである。
【００９７】
本発明の第５９の実施形態は、各R^dおよびR^eがそれら両方が結合しているＮ原子とともに、R^dおよびR^eに結合している窒素以外に、Ｎ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を有していても良い４～６員飽和複素環を形成しており；前記Ｓは、酸化されてＳ（Ｏ）またはＳ（Ｏ）$_2$となっていても良く；前記飽和複素環は、C_{1-4}アルキル基で置換されていても良く；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物である。
【００９８】
本発明の第６０の実施形態は、各R^dおよびR^eがそれら両方が結合しているＮ原子とともに、１－アゼチジニル、１－ピロリジニル、１－ピペリジニル、４－メチル－１－ピペラジニル、４－モルホリニルおよび４－チオモルホリニルからなる群から選択される飽和複素環を形成しており；他の全ての可変要素が最初に定義の通りであるか、あるいは式Ｉの化合物の前記実施形態のいずれかで定義の通りである式Ｉの化合物である。
【００９９】
本発明の第１の分類には、R^1が第２の実施形態で定義の通りであり；R^2が第１６の実施形態で定義の通りであり；R^3が第２０の実施形態で定義の通りであり；R^Kが第２３の実施形態で定義の通りであり；R^4、R^5、R^7およびR^8がそれぞれ、第４２の実施形態で定義の通りであり；R^6が第３２の実施形態で定義の通りであり；各R^aおよびR^bが第５６の実施形態で定義の通りであり；各R^dおよびR^eが第５９の実施形態で定義の通りであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りである式Ｉの化合物およびその製薬上許容される塩などがある。
【０１００】
本発明の第２の分類には、R^1が第４の実施形態で定義の通りであり；R^2が－Ｈまたは－C_{1-3}アルキルであり；R^3が第２５の実施形態で定義の通りであり；R^4、R^5、R^7およびR^8がそれぞれ、第４３の実施形態で定義の通りであり；R^6が第３３の実施形態で定義の通りであり；他の全ての可変要素が最初に定義の通りである式Ｉの化合物およびその製薬上許容される塩などがある。
【０１０１】
本発明の第３の分類には、R^1が－CH_2－フェニルであり；前記フェニルがそれぞれが独立にメチル、メトキシ、フッ素、臭素または塩素である１または２個の置換基で置換されており；
R^2が－Ｈであり；
R^3が、－Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピル、－CO_2CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_3）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、フェニル、オキサジアゾリル（メチルで置換されていても良い。）、塩素、臭素、
【０１０２】
【化３１】

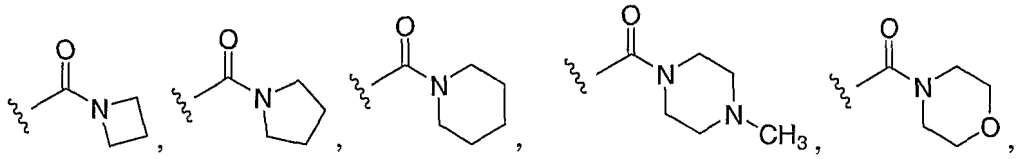


【０１０３】
、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）OCH_3、ＣＮ、－Ｎ（CH_3）Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｎ（CH_3）CO_2CH_3、－Ｎ（CH_3）$CO_2CH_2CH_3$、－Ｎ（CH_3）SO_2CH_3、－Ｎ（CH_3）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、－SCH_3、－Ｓ（Ｏ）CH_3または－SO_2CH_3であり；

R^4が、－Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピル、－（CH_2）$_2$ＯＨ、－CH_2－シクロプロピル、CH_2－フェニル、－CO_2CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）NH_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_3）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、

【０１０４】

【化３２】



またはフェニルであり；

R^5が、－Ｈ、メチル、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（CH_3）または－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$であり；

R^6が、（１）－Ｈ、（２）メチル、（３）エチル、（４）フェニル、（５）ピリジニル、（６）シクロプロピル、（７）－CH_2－フェニルまたは－CH_2CH_2－フェニル［前記フェニルは、それぞれが独立にメチル、エチル、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フッ素、臭素または塩素である１または２個の置換基で置換されていても良い。］、（８）－CH_2－ピリジニルまたは（９）－CH_2－シクロプロピルであり；

R^7が、－Ｈまたはメチルであるか；あるいはR^5およびR^7が一体となってオキソ（＝Ｏ）を形成しており；あるいはR^5およびR^7がそれら両方が結合している環炭素原子とともに、シクロプロピルを形成しており；

R^8が、－Ｈまたはメチルであり；あるいはR^4およびR^8がそれら両方が結合している環炭素原子とともに、シクロプロピルまたはシクロペンチルを形成しており；

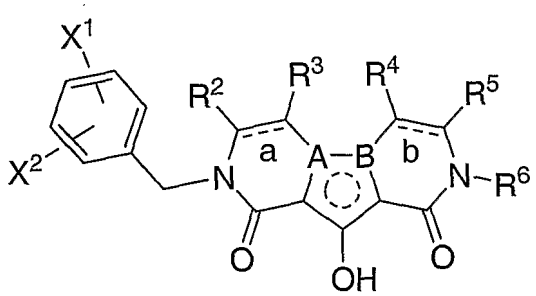
あるいはR^7およびR^8が非存在であり；R^4およびR^5がそれぞれが結合している環炭素原子および結合「ｂ」とともに、それぞれが独立に塩素、臭素、フッ素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシまたはトリフルオロメトキシである１または２個の置換基で置換されていても良いベンゼン環を形成しており；他の全ての可変要素が最初に定義の通りである式Ｉの化合物およびそれの製薬上許容される塩などがある。

【０１０５】

本発明の第４の分類には、下記式ＩＩＩの化合物およびそれの製薬上許容される塩などがある。

【０１０６】

【化３３】



(III)

式中、

環中の結合「ａ」は、単結合または二重結合であり；

環中の結合「ｂ」は、単結合または二重結合であり；

ＡおよびＢのうちの一方がＮであり、ＡおよびＢのうちの他方がＣであり；

【０１０７】

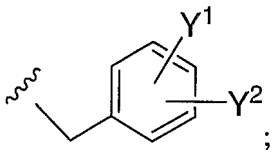
【化３４】



は、中央の５員環がピロリルであることを示し；
Ｘ[1]およびＸ[2]はそれぞれ独立に、
（１）－Ｈ、
（２）メチル、
（３）エチル、
（４）メトキシ、
（５）エトキシ、
（６）－ＣＦ$_3$、
（７）フッ素、
（８）臭素、
（９）塩素、
（１０）－ＣＮ、
（１１）－Ｓ－ＣＨ$_3$または
（１２）フェニル
であり；
Ｒ[2]は、－Ｈ、メチルまたは（ＣＨ$_2$）$_{1-2}$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$であり；
Ｒ[3]は、－Ｈ、メチルまたは（ＣＨ$_2$）$_{1-2}$Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＯＣＨ$_3$であり；
Ｒ[4]およびＲ[5]はそれぞれ独立に、－Ｈまたはメチルであり；
Ｒ[6]は、－Ｈ、－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは

【０１０８】

【化３５】



；

であり；
Ｙ[1]およびＹ[2]はそれぞれ独立に、
（１）－Ｈ、
（２）メチル、
（３）エチル、
（４）メトキシ、
（５）エトキシ、
（６）－ＣＦ$_3$、
（７）フッ素、
（８）臭素、
（９）塩素、
（１０）－ＣＮ、
（１１）－Ｓ－ＣＨ$_3$または
（１２）フェニル
である。

【０１０９】

この分類の１形態は、式ＩＩＩの化合物およびそれの製薬上許容される塩であって、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]およびＲ[5]がいずれも同一であって、Ｒ[6]が第４の分類で定義のベンジル基である場合には、ＡがＮであり、ＢがＣであるものである。

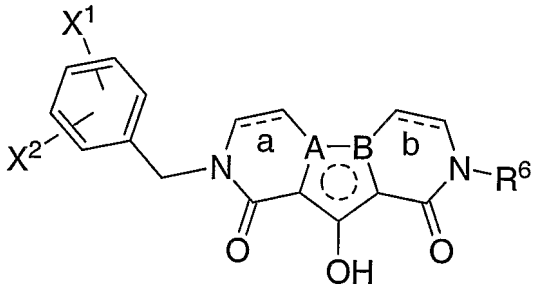
【０１１０】

第４の分類の１小分類には、下記式ＩＩＩＡの化合物およびそれの製薬上許容される塩

などがある。

【０１１１】

【化３６】



(IIIA)

式中、結合「ａ」、結合「ｂ」、Ａ、Ｂ、

【０１１２】

【化３７】



【０１１３】

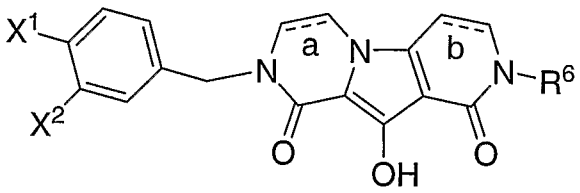
、X^1、X^2およびR^6はそれぞれ、式ＩＩＩで上記にて定義の通りである。この小分類の１形態では、R^6が式ＩＩＩで定義のベンジル基である場合、ＡはＮであり、ＢはＣである。

【０１１４】

第４の分類の別の小分類には、下記式ＩＩＩＢの化合物およびそれの製薬上許容される塩などがある。

【０１１５】

【化３８】



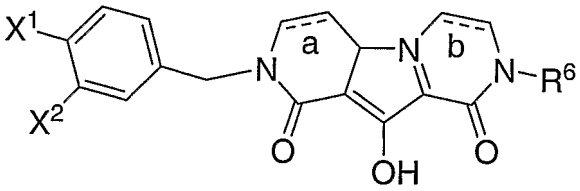
(IIIB).

【０１１６】

第４の分類の別の小分類には、下記式ＩＩＩＣの化合物およびそれの製薬上許容される塩などがある。

【０１１７】

【化３９】



(IIIC).

本発明の第６１の実施形態は、

８－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－

ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２，４－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－｛２－［メトキシ（メチル）アミノ］エチル｝－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（３，４－ジクロロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（３－クロロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（３，４－ジフルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２，８－ビス（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（３，４－ジメトキシベンジル）－８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－エチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；および
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７－（２－ジメチルアミノ－２－オキソエチル）－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン
からなる群から選択される化合物またはそれの製薬上許容される塩である。

【０１１８】

本発明の第６２の実施形態は、下記の実施例１６～１０６に記載の化合物；２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－ブロモ－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－メチルチオ－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン；および２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－メチルスルホニル－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２

Ｈ，６Ｈ）－ジオンからなる群から選択される化合物または製薬上許容される塩である。本実施形態の１態様では、化合物またはそれの製薬上許容される塩は、実施例１６～１０６に記載の化合物からなる群から選択される。

【０１１９】

理解しておくべき点として、本発明の別の実施形態には、含まれる可変要素（例：R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7およびR^8）のうちの２個もしくは３個またはそれ以上のそれぞれが独立に、式Ｉの化合物の実施形態または上記の当該実施形態の態様のいずれかにおけるそれの定義に従って定義される式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣおよびＩＤのいずれかの化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣおよびＩＤのそれぞれにおけるこれら可変要素のいずれかおよび全ての可能な組み合わせは、本発明の範囲に含まれる別の実施形態であるが、ただし当然のことながら、安定な化合物を与えないと考えられる組み合わせは除く。

【０１２０】

同様に、本発明の別の実施形態には、含まれる可変要素（例：R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6）のうちの２個もしくは３個またはそれ以上のそれぞれが独立に、式ＩＩの化合物の実施形態または上記の当該実施形態の態様のいずれかにおけるこれの定義に従って定義される、あるいは上記の式Ｉの化合物の前記分類のいずれかまたはその分類の小分類でのその定義に従って定義される、式ＩＩ、ＩＩＡおよびＩＩＢのいずれかの化合物などがあるが、これらに限定されるものではないことは明らかである。式ＩＩ、ＩＩＡおよびＩＩＢのそれぞれにおけるこれら可変要素のいずれかおよび全ての可能な組み合わせは、本発明の範囲に含まれる別の実施形態である。

【０１２１】

本発明の他の実施形態には、以下のものなどがある。

【０１２２】

（ａ）治療上有効量の本発明の化合物（式Ｉ、ＩＡ、ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、ＩＩ、ＩＩＡ、ＩＩＢ、ＩＩＩ、ＩＩＩＡまたはＩＩＩＢの化合物あるいは上記で記載のいずれかの具体的な化合物）および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【０１２３】

（ｂ）治療上有効量の本発明の化合物と製薬上許容される担体とを組み合わせることで（例えば混合）製造される取得物を含む医薬組成物。

【０１２４】

（ｃ）ＨＩＶ／ＡＩＤＳ抗ウィルス薬、免疫調節剤および抗感染薬からなる群から選択される治療上有効量のＨＩＶ感染／ＡＩＤＳ治療薬をさらに含む（ａ）または（ｂ）の医薬組成物。　（ｄ）前記ＨＩＶ感染／ＡＩＤＳ治療薬が、ＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、非ヌクレオシドＨＩＶ逆転写酵素阻害薬およびヌクレオシドＨＩＶ逆転写酵素阻害薬からなる群から選択される抗ウィルス薬である（ｃ）の医薬組成物。

【０１２５】

（ｅ）治療上有効量の本発明の化合物および治療上有効量のＨＩＶ／ＡＩＤＳ抗ウィルス薬、免疫調節剤および抗感染薬からなる群から選択されるＨＩＶ感染／ＡＩＤＳ治療薬である、ＨＩＶインテグラーゼを阻害し、ＨＩＶによる感染を治療もしくは予防し、あるいはＡＩＤＳを予防、治療もしくは発症遅延する上で有用な組み合わせ剤。

【０１２６】

（ｆ）前記ＨＩＶ感染／ＡＩＤＳ治療薬が、ＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、非ヌクレオシドＨＩＶ逆転写酵素阻害薬およびヌクレオシドＨＩＶ逆転写酵素阻害薬からなる群から選択される抗ウィルス薬である（ｅ）の組み合わせ剤。

【０１２７】

（ｇ）ＨＩＶインテグラーゼの阻害を必要とする被験者でのＨＩＶインテグラーゼを阻害する方法であって、前記被験者に治療上有効量の本発明の化合物を投与する段階を有する方法。

【０１２８】

（ｈ）ＨＩＶによる感染の予防または治療を必要とする被験者でのＨＩＶによる感染を予防または治療する方法であって、前記被験者に治療上有効量の本発明の化合物を投与する段階を有する方法。

【０１２９】

（ｉ）前記式（Ｉ）の化合物を、治療上有効量のＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、非ヌクレオシドＨＩＶ逆転写酵素阻害薬およびヌクレオシドＨＩＶ逆転写酵素阻害薬からなる群から選択される少なくとも１種類の抗ウィルス薬と併用して投与する（ｈ）の方法。

【０１３０】

（ｊ）ＡＩＤＳの予防、治療または発症遅延を必要とする被験者でのＡＩＤＳを予防、治療または発症遅延させる方法であって、前記被験者に治療上有効量の本発明の化合物を投与する段階を有する方法。

【０１３１】

（ｋ）前記化合物を、治療上有効量のＨＩＶプロテアーゼ阻害薬、非ヌクレオシドＨＩＶ逆転写酵素阻害薬およびヌクレオシドＨＩＶ逆転写酵素阻害薬からなる群から選択される少なくとも１種類の抗ウィルス薬と併用して投与する（ｊ）の方法。

【０１３２】

（ｌ）ＨＩＶインテグラーゼの阻害を必要とする被験者でのＨＩＶインテグラーゼを阻害する方法であって、前記被験者に（ａ）、（ｂ）、（ｃ）もしくは（ｄ）の医薬組成物または（ｅ）もしくは（ｆ）の組み合わせ剤を投与する段階を有する方法。

【０１３３】

（ｍ）ＨＩＶによる感染の予防または治療を必要とする被験者でのＨＩＶによる感染を予防または治療する方法であって、前記被験者に（ａ）、（ｂ）、（ｃ）もしくは（ｄ）の医薬組成物または（ｅ）もしくは（ｆ）の組み合わせ剤を投与する段階を有する方法。

【０１３４】

（ｎ）ＡＩＤＳの予防、治療または発症遅延を必要とする被験者でのＡＩＤＳを予防、治療または発症遅延する方法であって、前記被験者に（ａ）、（ｂ）、（ｃ）もしくは（ｄ）の医薬組成物または（ｅ）もしくは（ｆ）の組み合わせ剤を投与する段階を有する方法。

【０１３５】

本発明は、（ａ）ＨＩＶプロテアーゼの阻害、（ｂ）ＨＩＶによる感染の予防または治療、あるいは（ｃ）ＡＩＤＳの予防、治療または発症遅延において、（ｉ）使用される、（ｉｉ）医薬品として使用される、または（ｉｉｉ）医薬品の製造に使用される本発明の化合物をも含む。これらの使用において前記本発明の化合物は、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ抗ウィルス薬、抗感染薬および免疫調節剤から選択される１以上のＨＩＶ／ＡＩＤＳ治療薬と併用しても良い。

【０１３６】

本発明の別の実施形態には、使用される本発明の化合物が上記の実施形態あるいはその態様または形態もしくは下位形態のいずれかの化合物である、上記（ａ）～（ｎ）に記載の医薬組成物、組み合わせ剤および方法、ならびに前段落に記載の使用が含まれる。

【０１３７】

組成物、組み合わせおよび方法について記載した前記実施形態のいずれにおいても、化合物は製薬上許容される塩の形態で使用しても良い。

【０１３８】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、指定の範囲の炭素原子数を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基を指す。従って、例えば「C_{1-6}アルキル」（または「C_1～C_6アルキル」）は、ヘキシルアルキルおよびペンチルアルキルの異性体の全てならびにｎ－、イソ－、ｓｅｃ－およびｔ－ブチル、ｎ－およびイソプロピル、エチルおよびメチルを指す。ここで別の例として、「C_{1-4}アルキル」とは、ｎ－、イソ－、ｓｅｃ－およびｔ－ブチル、ｎ－およびイソプロピル、エチルおよびメチルを指す。

【０１３９】

「－アルキル－」という用語は、指定の範囲の炭素原子数を有する直鎖もしくは分岐のアルキレン（あるいは「アルカンジイル」）を指す。従って、例えば「－C_{1-6}アルキル－」は、C_1～C_6の直鎖または分岐のアルキレンを指す。本発明に関して特に興味深いアルキレンの群は、－（CH_2）$_{1-6}$－であり、特に興味深い小群には－（CH_2）$_{1-4}$－、－（CH_2）$_{1-3}$－、－（CH_2）$_{1-2}$－および－CH_2－などがある。アルキレン－CH（CH_3）－も興味深い。

【０１４０】

「アルケニル」という用語は、指定の範囲の炭素原子数を有する直鎖もしくは分岐のアルケニル基を意味する。従って、例えば「C_{2-6}アルケニル」（または「C_2～C_6アルケニル」）は、全てのヘキセニルおよびペンテニル異性体ならびに１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、イソブテニル、１－プロペニル、２－プロペニルおよびエテニル（またはビニル）を指す。

【０１４１】

「－アルケニル－」という用語は、指定の範囲の炭素原子数を有する直鎖もしくは分岐のアルケニレン（あるいは「アルケンジイル」）を指す。従って、例えば「－C_{2-6}アルケニル－」は、C_2～C_6の直鎖または分岐のアルケニレンを指す。

【０１４２】

「アルキニル」という用語は、指定の範囲の炭素原子数を有する直鎖もしくは分岐のアルキニル基を意味する。従って、例えば「C_{2-6}アルキニル」（または「C_2～C_6アルキニル」）は、全てのヘキシニルおよびペンチニル異性体ならびに１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、１－プロピニル、２－プロピニルおよびエチニル（またはアセチレニル）を指す。

【０１４３】

「－アルキニル－」という用語は、指定の範囲の炭素原子数を有する直鎖もしくは分岐のアルキニレン（あるいは「アルキンジイル」）を指す。従って、例えば「－C_{2-5}アルキニル－」は、C_2～C_5の直鎖または分岐のアルキニレンを指す。

【０１４４】

「ハロゲン」（または「ハロ」）という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素（別の表現では、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード）を指す。

【０１４５】

「ハロアルキル」という用語は、１以上の水素原子がハロゲン（すなわち、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒおよび／またはＩ）で置き換わっている上記で定義のアルキル基を指す。ここで、例えば「C_{1-6}ハロアルキル」（または「C_1～C_6ハロアルキル」）は、１以上のハロゲン置換基を有する上記で定義のC_1～C_6の直鎖または分岐のアルキル基を指す。「フルオロアルキル」という用語は、ハロゲン置換基がフッ素に限定される以外は同様の意味を有する。好適なフルオロアルキルには、一連の（CH_2）$_{0-4}$$CF_3$（すなわち、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、３，３，３－トリフルオロ－ｎ－プロピルなど）などがある。

【０１４６】

「アリール」という用語は、芳香族の単環式および多環式炭素環系を指し、その多環系での個々の炭素環は、縮合していても良く、あるいは単結合を介して互いに結合していても良い。好適なアリール基には、フェニル、ナフチルおよびビフェニレニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明での使用に特に好適なアリール基の１小群は、フェニルおよびナフチルである。アリール基のさらに別の特に好適な小群は、フェニル自体である。

【０１４７】

逆のことが明瞭に記載されていない限り、本明細書で引用の全ての範囲は両端を含むものである。例えば、「１～４個のヘテロ原子」を有すると記載されている複素環は、その環が１、２、３または４個のヘテロ原子を有することができることを意味している。さらに理解すべき点として、本明細書で引用のいずれの範囲も、この範囲中の全ての小領域を

この範囲内に包含するものである。ここで例えば、「１～４個のヘテロ原子」を有すると記載されている複素環は、それの態様として、２～４個のヘテロ原子、３または４個のヘテロ原子、１～３個のヘテロ原子、２または３個のヘテロ原子、１または２個のヘテロ原子、１個のヘテロ原子、２個のヘテロ原子などを有する複素環を含むものである。

【０１４８】

いずれかの可変要素（例：R^a、R^b または R^c）がいずれかの構成部分または式Ｉまたは本発明の化合物を描出および説明する他の式において複数個ある場合、各場合についてのそれの定義は、他の全てのものについてのこの定義とは独立である。さらに、置換基および／または可変要素の組合せは、このような組合せによって安定な化合物が得られる場合に限り許容されるものである。

【０１４９】

「置換」（例：「各アリールが１～５個の置換基で置換されていても良い．．．．」でのように）という用語には、そのような単一および複数の置換（同一箇所での複数置換を含む。）が化学的に許容される程度までの、指定の置換基によるモノ置換および多置換が含まれる。逆のことが明瞭に記載されていない限り、指定の置換基による置換は、そのような環置換が化学的に可能であって、安定な化合物を与えるのであれば、環（例：アリール、ヘテロ芳香族環または飽和複素環）中のいずれの原子上でも可能である。

【０１５０】

「安定な」化合物とは、製造および単離が可能であり、構造および特性が維持され、本明細書に記載の目的（例えば、被験者に対する治療的および予防的投与）での化合物の使用が可能なだけの期間にわたって実質的に未変化のままであることができる化合物である。

【０１５１】

ある基の構造式における開いた結合の前にある

【０１５２】

【化４０】

“ ～ ”

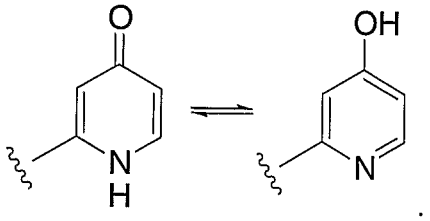
という記号は、分子の残りの部分へのその基の結合箇所を示すものである。

【０１５３】

ヒドロキシ（－ＯＨ）置換基がヘテロ芳香族環上で許容され、ケト－エノール互変異性が可能である場合、本明細書において下記のヒドロキシピリジニル置換基で例示したように、実際にはこの置換基が、全体的にまたは部分的にケト型で存在する可能性があることは明らかである。

【０１５４】

【化４１】



【０１５５】

ヘテロ芳香族環の炭素原子上にヒドロキシ置換基を有する本発明の化合物は、ヒドロキシのみが存在する化合物、互変異のケト型（すなわち、オキソ置換基）のみが存在する化合物、ならびにケト型とエノール型の両方が存在する化合物を含むことは明らかである。

【０１５６】

置換基および置換基パターンの選択の結果として、ある種の本発明の化合物は不斉中心を有する場合があり、立体異性体の混合物として、あるいは個々のジアステレオマーまた

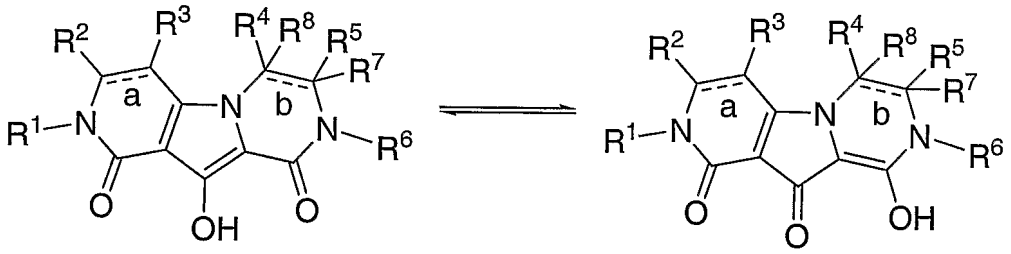
はエナンチオマーとして得られる可能性がある。単離されたものか混合物であるかを問わず、これら化合物の全ての異性体型が、本発明の範囲に包含される。

【０１５７】

当業者には理解されるように、本発明の化合物は、下記のもの：

【０１５８】

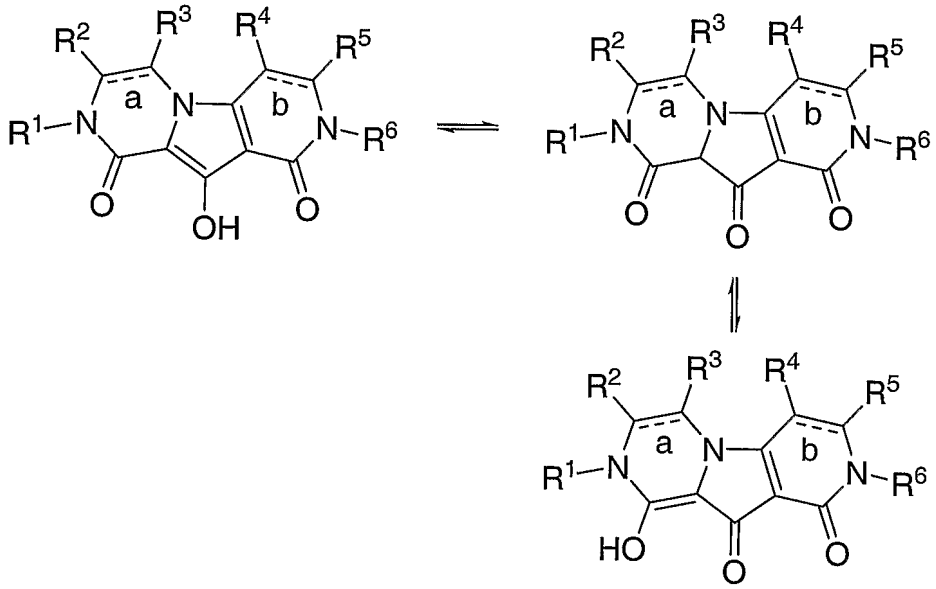
【化４２】



あるいは下記のもの（ＡはＮであり、ＢはＣである）：

【０１５９】

【化４３】



のような互変異体として存在し得る。

本発明は、個別および混合物での全ての互変異体を含むものである。

【０１６０】

本発明の化合物は、ＨＩＶインテグラーゼの阻害、ヒト免疫不全ウィルス（ＨＩＶ）感染の予防もしくは治療、ならびにＡＩＤＳなどの結果的に生じる病理状態の予防、治療もしくは発症遅延において有用である。ＡＩＤＳの予防、ＡＩＤＳの治療、ＡＩＤＳの発症遅延、あるいはＨＩＶ感染の予防または治療は、広範囲のＨＩＶ感染状態：症候性および無症候性の両方のＡＩＤＳ、ＡＲＣ（ＡＩＤＳ関連の合併症）ならびに実際のまたは可能性のあるＨＩＶへの曝露の処置などがあるが、これらに限定されるものではない。例えば、本発明の化合物は、輸血、体液交換、咬み傷、偶発的に刺さった針または手術時の患者血液への曝露などによる疑わしい過去のＨＩＶへの曝露後におけるＨＩＶによる感染の治療において有用である。

【０１６１】

本発明の化合物は、抗ウィルス化合物の製造およびスクリーニングアッセイ実施において有用である。例えば、本発明の化合物は、より強力な抗ウィルス化合物に関して優れたスクリーニング手段である酵素突然変異体の単離に有用である。さらに本発明の化合物は、例えば競争的阻害によって、ＨＩＶインテグラーゼへの他の抗ウィルス薬の結合部位を

確認または決定する上で有用である。このように、本発明の化合物は、これらの目的用に販売される商業的製品である。

【０１６２】

本発明の化合物は、ＨＩＶリボヌクレアーゼＨ（ＲＮａｓｅＨ）の阻害薬としても作用し得る。ヒト免疫不全ウィルス１型（ＨＩＶ－１）逆転写酵素（ＲＴ）は、ＲＮＡ依存およびＤＮＡ依存ポリメラーゼおよびその酵素のＲＮａｓｅＨ活性を用いて、細胞進入後におけるゲノムＲＮＡの二本鎖プロウイルスＤＮＡへの変換を触媒する。ＨＩＶ－１ＲＴは、ｐ６６およびｐ５１ポリペプチドからなる不斉二量体である。ＲＴの触媒活性は、ｐ６６サブユニットにおける離れた部位で行われる。すなわち、ｐ６６のＮ末端がＲＮＡ依存およびＤＮＡ依存ＤＮＡポリメラーゼ活性を触媒し、Ｃ末端のｐ１５ドメインがＲＮａｓｅＨ活性を触媒する。ＲＮａｓｅＨは、逆転写においてＲＮＡ：ＤＮＡヘテロ二重鎖中間体のＲＮＡ鎖を開裂させる上で必要である。本発明の化合物は、ＨＩＶ－１ＲＴのＲＮａｓｅＨドメインに選択的に結合し、これを阻害することができる。当該化合物のＲＮａｓｅＨ阻害活性は、シャウ－ライドらの報告（Shaw-Reid et al., J. Biol. Chem. 2003, 278 (5): 2777-2780）に記載のアッセイのような当業界で公知の好適なアッセイを用いて測定することができる。従って本発明には、阻害を必要とする被験者でのＨＩＶＲＮａｓｅＨの阻害方法であって、この被験者に対して有効量の本発明の化合物を投与する段階を有する方法が含まれる。本発明にはさらに、ＨＩＶＲＮａｓｅＨを阻害する上で、（ｉ）使用される、（ｉｉ）医薬として使用される、あるいは（ｉｉｉ）医薬製造において使用される本発明の化合物が含まれる。

【０１６３】

本発明の化合物は、製薬上許容される塩の形態で投与することができる。「製薬上許容される塩」という用語は、親化合物の有効性を有し、生理的その他において望ましくないものではない（例えば、被投与者に対して有毒でも他の形態で有害でもない）塩を指す。好適な塩には酸付加塩などがあり、これらは例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸または安息香酸などの製薬上許容される酸の溶液と本発明の化合物の溶液を混合することで形成することができる。本発明の化合物が酸性部分を有する場合、その好適な製薬上許容される塩には、アルカリ金属塩（例：ナトリウム塩もしくはカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例：カルシウム塩またはマグネシウム塩）、ならびに４級アンモニウム塩などの好適な有機配位子で形成された塩などがあり得る。さらに、酸（－ＣＯＯＨ）またはアルコール基が存在する場合、製薬上許容されるエステルを用いて、化合物の溶解度または加水分解特性を変えることができる。

【０１６４】

ＨＩＶ感染の予防または治療あるいはＡＩＤＳの予防、治療もしくは発症遅延に関して、本発明の化合物は、治療上有効量の前記化合物および従来の無毒性の製薬上許容される担体、補助剤および媒体を含む医薬組成物の単位製剤の形態で、経口投与、非経口投与（皮下注射、静脈、筋肉、胸骨内への注射もしくは注入法など）、吸入噴霧による投与、あるいは直腸投与することができる。

【０１６５】

本発明の化合物に関して「投与」という用語およびこれの別表現（例：化合物を「投与する」）はそれぞれ、この化合物を、処置を必要とする者に対して与えることを意味する。本発明の化合物を１以上の他の活性薬剤（例：ＨＩＶ感染またはＡＩＤＳの治療に有用な抗ウィルス剤）と併用して提供する場合、「投与」およびこれの別表現はそれぞれ、当該化合物および他薬剤の同時および順次提供を含むものと理解される。

【０１６６】

本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、所定量で所定の成分を含有するもの、ならびに直接もしくは間接に所定の成分を所定量で組み合わせることで得られるものを包含するものである。

【０１６７】

「製薬上許容される」とは、医薬組成物の成分が、互いに適合性であり、その製剤の投

与を受ける患者に対して有害性があってはならないことを意味するものである。

【０１６８】

本明細書で使用される「被験者」（別途に「患者」とも称される場合がある）という用語は、治療、観察または実験の対象となった動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【０１６９】

本明細書で使用される「治療上有効量」という用語は、治療または予防の対象となる疾患または状態の症状の改善または予防を含む、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求している組織、系、動物またはヒトでの生理的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬の量を意味する。本明細書においてこの用語には、ＨＩＶインテグラーゼおよび／またはＲＮａｓｅＨを阻害することで、求める応答を誘発するだけの活性化合物量も包含される。活性化合物（すなわち有効成分）を塩として投与する場合、有効成分の量についての言及は、この化合物の遊離酸型または遊離塩基型に対するものである。

【０１７０】

これらの医薬組成物は、経口投与可能な懸濁液もしくは錠剤もしくはカプセル、経鼻噴霧剤、無菌注射製剤（例えば無菌の注射用水系もしくは油系懸濁液として）あるいは坐剤の形とすることができる。これらの組成物は、当業界で公知の方法によって製造することができ、公知の賦形剤を含むことができる。好適な方法および成分は、文献（Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990；参照によってその全内容が本明細書に組み込まれるものとする。）に記載されている。

【０１７１】

本発明の化合物は、単回投与または分割投与で０．００１～１０００ｍｇ／哺乳動物（例：ヒト）体重ｋｇ／日の用量範囲にて、経口投与することができる。ある好ましい用量範囲は、単回投与または分割投与で経口投与して、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ／日である。別の好ましい用量範囲は、単回投与または分割投与で経口投与して、０．１～１００ｍｇ／ｋｇ／日である。経口投与の場合、これら組成物は、治療を受ける患者に対する用量の症状に応じた調節のため、有効成分１．０～５００ｍｇ、特には有効成分１ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇおよび５００ｍｇを含む錠剤またはカプセルの形態で提供することができる。特定の患者における具体的な用量レベルおよび投与回数は変動し得るものであって、使用する具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の形態および時刻、排泄速度、併用薬剤、特定の状態の重度、ならびに治療を受ける宿主などの各種要素によって決まる。

【０１７２】

上記のように、本発明はさらに、ＨＩＶ感染またはＡＩＤＳの治療または予防において有用な１以上の薬剤と本発明の化合物との使用に関するものでもある。例えば、本発明の化合物は、曝露前および／または曝露後のいずれの時期であっても、有効量の１以上のＨＩＶ／ＡＩＤＳ抗ウィルス薬、免疫調節剤、抗感染薬またはＨＩＶ感染もしくはＡＩＤＳの治療に有用なワクチンと組み合わせて、効果的に投与することができる。好適な抗ウィルス薬には、下記の表に挙げたものなどがある。

【０１７３】

【表１】

抗ウィルス薬

薬剤名	メーカー (商標名および／または所在地)	適応症(活性)
ｱﾊﾞｶﾋﾞﾙ(abacavir) GW1592 1592U89	Glaxo Wellcome (ZIAGEN®)	HIV感染、AIDS、ARC (ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
ｱﾊﾞｶﾋﾞﾙ+ﾗﾐﾌﾞｼﾞﾝ+ｼﾞﾄﾞﾌﾞｼﾞﾝ	Glaxo SmithKline (TRIZIVIR®)	HIV感染、AIDS、ARC (ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
ｱｾﾏﾅﾝ(acemannan)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
ACH126443	Achillion Pharm.	HIV感染、AIDS、ARC (ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
ｱｼｸﾛﾋﾞｱ	Burroughs Wellcome	AZTとの併用でHIV感染、AIDS、ARC
AD-439	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
ｱﾃﾞﾌｫﾋﾞﾙｼﾞﾋﾟﾎﾞｷｼﾙ (adefovir dipivoxil) GS840	Gilead	HIV感染、AIDS、ARC (逆転写酵素阻害薬)
AL-721	Ethigen (Los Angels, CA)	ARC、PGL、HIV陽性、AIDS
α-ｲﾝﾀｰﾌｪﾛﾝ	Glaxo SmithKline	ﾚﾄﾛﾋﾞﾙとの併用でｶﾎﾞｼﾞ肉腫、HIV
AMD3100	AnorMed	HIV感染、AIDS、ARC (CXCR4拮抗薬)
ｱﾝﾌﾟﾚﾅﾋﾞﾙ 141W94 GW141 VX478(Vertex)	Glaxo SmithKline (AGENERASE®)	HIV感染、AIDS、ARC (ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ｱﾝｻﾏｲｼﾝ LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
pH不安定性α-異常ｲﾝﾀｰﾌｪﾛﾝを中和する抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS、ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV感染、AIDS、ARC
ｱﾀｻﾞﾅﾋﾞﾙ (BMS232662)	Bristol-Myers Squibb (REYATAZ®)	HIV感染、AIDS、ARC (ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
β-ﾌﾙｵﾛ-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS関連疾患
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ｶﾌﾟﾗﾋﾞﾘﾝ (AG-1549, S-1153)	Pfizer	HIV感染、AIDS、ARC(非ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)

CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染
ｼﾄﾞﾌｫﾋﾞﾙ(cidofovir)	Gilead Science	CMV 網膜炎、疱疹、乳頭腫ｳｨﾙｽ
硫酸ｶｰﾄﾞﾗﾝ	AJI Pharma USA	HIV 感染
ｻｲﾄﾒｶﾞﾛｳｨﾙｽ免疫ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ	MedImmune	CMV 網膜炎
ｻｲﾄﾍﾞﾝ(cytovene) ｶﾞﾝｼｸﾛﾋﾞﾙ (ganciclovir)	Syntex	視力を脅かす CMV 末梢 CMV 網膜炎
ﾃﾞﾗﾋﾞﾘｼﾞﾝ (delaviridine)	Pharmacia-Upjohn (RESCRIPTOR®)	HIV 感染、AIDS、ARC(非ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
硫酸ﾃﾞｷｽﾄﾗﾝ	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS、ARC、HIV 陽性症候性
ddC (ｻﾞﾙｼﾀﾋﾞﾝ,ｼﾞﾃﾞｵｷｼｼﾁｼﾞﾝ)	Hoffman-La Roche (HIVID®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
ddI (ｼﾞﾀﾞﾉｼﾝ,ｼﾞﾃﾞｵｷｼｲﾉｼﾝ)	Bristol-Myers Squibb (VIDEX®)	HIV 感染、AIDS、ARC;AZT/d4T との併用(ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
DPC681&DPC684	DuPont	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
DPC961&DPC083	Bristol-Myers Squibb (DuPont Pharma から)	HIV 感染、AIDS、ARC(非ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染
ｴﾌｧﾋﾞﾚﾝﾂ (DMP-266)	Bristol-Myers Squibb (SUSTIVA®) Merck (STOCRIN®)	HIV 感染、AIDS、ARC(非ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系 RT 阻害薬)
ﾌｧﾑｼｸﾛﾋﾞﾙ (famciclovir)	Novartis (FAMVIR®)	帯状疱疹、単純疱疹
ｴﾑﾄﾘｼﾀﾋﾞﾝ (emtricitabine) FTC	Gilead(Triangle Pharmaceuticals から) (COVIRACIL®) Emory University	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
ｴﾝﾋﾞﾘﾝ	Gilead(Triangle Pharmaceuticals から) (COACTINON®)	HIV 感染、AIDS、ARC(非ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
ｴﾝﾌﾋﾞﾙﾁﾄﾞ T-20	Trimeris & Roche (FUZEON®)	HIV 感染、AIDS、ARC(融合阻害薬)
HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染、AIDS、ARC (非ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
ﾎｽｱﾝﾌﾟﾚﾅﾋﾞﾙ	Glaxo SmithKline	HIV 感染、AIDS、ARC(ｱﾝﾌﾟﾚﾅﾋﾞﾙのﾌﾟﾛﾄﾞﾗｯｸﾞ)
ﾋﾍﾟﾘｼﾝ	VIMRx Pharm.	HIV 感染、AIDS、ARC
組換えﾋﾄｲﾝﾀｰﾌｪﾛﾝβ	Triton Biosciences (Almeda, CA)	AIDS、ｶﾎﾟｼﾞ肉腫、ARC
ｲﾝﾀｰﾌｪﾛﾝα-n3	Interferon Sciences	ARC、AIDS

ｲﾝｼﾞﾅﾋﾞﾙ	Merck(CRIXIVAN®)	HIV 感染、AIDS、ARC、無症候性 HIV 陽性(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 網膜炎
JE2147/AG1776	Agouron	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV 関連疾患
ﾗﾐﾌﾞｼﾞﾝ, 3TC	Glaxo SmithKline(EPIVIR®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ逆転写酵素阻害薬)
ﾗﾐﾌﾞｼﾞﾝ+ｼﾞﾄﾞﾌﾞｼﾞﾝ	Glaxo SmithKline(COMBIVIR®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ逆転写酵素阻害薬)
ﾛﾌﾞｶﾋﾞﾙ(lobucavir)	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染
ﾛﾋﾟﾅﾋﾞﾙ(lopinavir) (ABT-378)	Abbott	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ﾛﾋﾟﾅﾋﾞﾙ+ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ (ABT-378/r)	Abbott(KALETRA®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ﾓｾﾞﾅﾋﾞﾙ (DMP-450)	AVID(Camden, NJ)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ﾈﾙﾌｨﾅﾋﾞﾙ (nelfinavir)	Agouron (VIRACEPT®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ﾈﾋﾞﾗﾋﾟﾝ (nevirapine)	Boeheringer Ingleheim (VIRAMUNE®)	HIV 感染、AIDS、ARC(非ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ逆転写酵素阻害薬)
ﾉﾊﾞﾌﾟﾚﾝ (novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 阻害薬
ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ T ｵｸﾀﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ配列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
PRO140	Progenics	HIV 感染、AIDS、ARC (CCR5 共受容体阻害薬)
PRO542	Progenics	HIV 感染、AIDS、ARC (付着阻害剤)
ﾎｽﾎﾉｷﾞ酸三ﾅﾄﾘｳﾑ	Astra Pharm. Products, Inc	CMV 網膜炎、HIV 感染、他の CMV 感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ﾌﾟﾛﾌﾞｺｰﾙ	Vyrex	HIV 感染、AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med.Tech (Houston TX)	HIV 感染、AIDS、ARC
ﾘﾄﾅﾋﾞﾙ(ritonavir) (ABT-538)	Abbott (NORVIR®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ｻｸｲﾅﾋﾞﾙ (saquinavir)	Hoffmann-La Roche (FORTOVASE®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ｽﾀﾌﾞｼﾞﾝ;d4T ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾃﾞｵｷｼﾁﾐｼﾞﾝ	Bristol-Myers Squibb (ZERIT®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
T-1249	Trimeris	HIV 感染、AIDS、ARC (融合阻害薬)
TAK-779	Takeda	HIV 感染、AIDS、ARC (注射用 CCR5 受容体拮抗薬)

ﾃﾉﾌｫﾋﾞﾙ(tenofovir)	Gilead (VIREAD®)	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ逆転写酵素阻害薬)
ﾁﾌﾟﾗﾅﾋﾞﾙ (tipranavir) (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
TMC-120 & TMC-125	Tibotec	HIV 感染、AIDS、ARC(非ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)
TMC-126	Tibotec	HIV 感染、AIDS、ARC(ﾌﾟﾛﾃｱｰｾﾞ阻害薬)
ﾊﾞﾗｼｸﾛﾋﾞﾙ (valaciclovir)	Glaxo SmithKline	性器 HSV および CMV 感染
ﾋﾞﾗｿﾞｰﾙ ﾘﾊﾞﾋﾞﾘﾝ	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	無症候性 HIV 陽性、LAS、ARC
ｼﾞﾄﾞﾌﾞｼﾞﾝ; AZT	Glaxo SmithKline (RETROVIR®)	他の療法との併用で、HIV 感染、AIDS、ARC、ｶﾎﾟｼﾞ肉腫(ﾇｸﾚｵｼﾄﾞ系逆転写酵素阻害薬)

【０１７４】

ＵＳ－２００３－００５５０７１Ａ１（これの開示内容は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれるものとする。）の表中に列記されたＨＩＶ／ＡＩＤＳ抗ウィルス薬、免疫調節剤および抗感染薬も、本発明の化合物との併用に好適である。本発明の化合物とＨＩＶ／ＡＩＤＳ抗ウィルス薬、免疫調節剤、抗感染薬またはワクチンとの組み合わせの範囲は上記の表中およびＵＳ－２００３－００５５０７１Ａ１の表中のリストに限定されるものではなく、原則的にＨＩＶ感染またはＡＩＤＳの治療に有用なあらゆる医薬組成物とのあらゆる組み合わせを含むことは明らかであろう。本発明の化合物と組み合わせて使用される場合、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ抗ウィルス薬および他の薬剤は代表的には、医師用添付文書集５４版（Medical Economics Company, 2000）および５８版（２００４年）に記載の用量のように、当業界で報告されているそれら薬剤の従来の用量範囲および投与法で用いられる。これらの組み合わせにおける本発明の化合物の用量範囲は、本明細書において上記に記載のものと同じである。

【０１７５】

このような組み合わせにおいて、本発明の化合物および他の活性薬剤は、単一の組成物で一緒にあるいは別個に投与することができる。別個に投与する場合、一方の要素の投与を、他の薬剤の投与の前、それと同時またはそれの後とすることができる。

【０１７６】

本明細書、特に図式および実施例で使用される略称は以下の通りである。

【０１７７】

ＡＩＤＳ＝後天性免疫不全症候群、
ＡＲＣ＝ＡＩＤＳ関連症候群、
ＢＯＣまたはＢｏｃ＝ｔ－ブチルオキシカルボニル、
ＣＢＺ＝カルボベンゾキシ（別称として、ベンジルオキシカルボニル）、
ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド、
ＥＤＣまたはＥＤＡＣ＝１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、
ＥＳ－ＭＳ＝電気スプレー質量分析、
Ｅｔ＝エチル、
ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル、
ＦＴ／ＡＰＣＩ＝フーリエ変換／大気圧化学的イオン化（質量分析）、
ＨＩＶ＝ヒト免疫不全ウィルス、
ＨＯＢＴまたはＨＯＢｔ＝１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、
ＨＰＬＣ＝高速液体クロマトグラフィー、

ＨＲＭＳ＝高分解能質量分析、
Ｍｅ＝メチル、
ＮＭＲ＝核磁気共鳴、
ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸、
ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン。

【０１７８】

本発明の化合物は、容易に入手可能な原料、試薬および従来の合成手順を用いて、下記の反応図式および実施例またはそれらの変法に従って容易に製造することができる。これらの反応において、それ自体当業者には公知であって、詳細には言及されていない変法を用いることも可能である。さらに、本発明の化合物の他の製造方法については、以下の反応図式および実施例を考慮すれば、当業者には容易に明らかになろう。別段の断りがない限り、全ての可変要素は上記で定義の通りである。

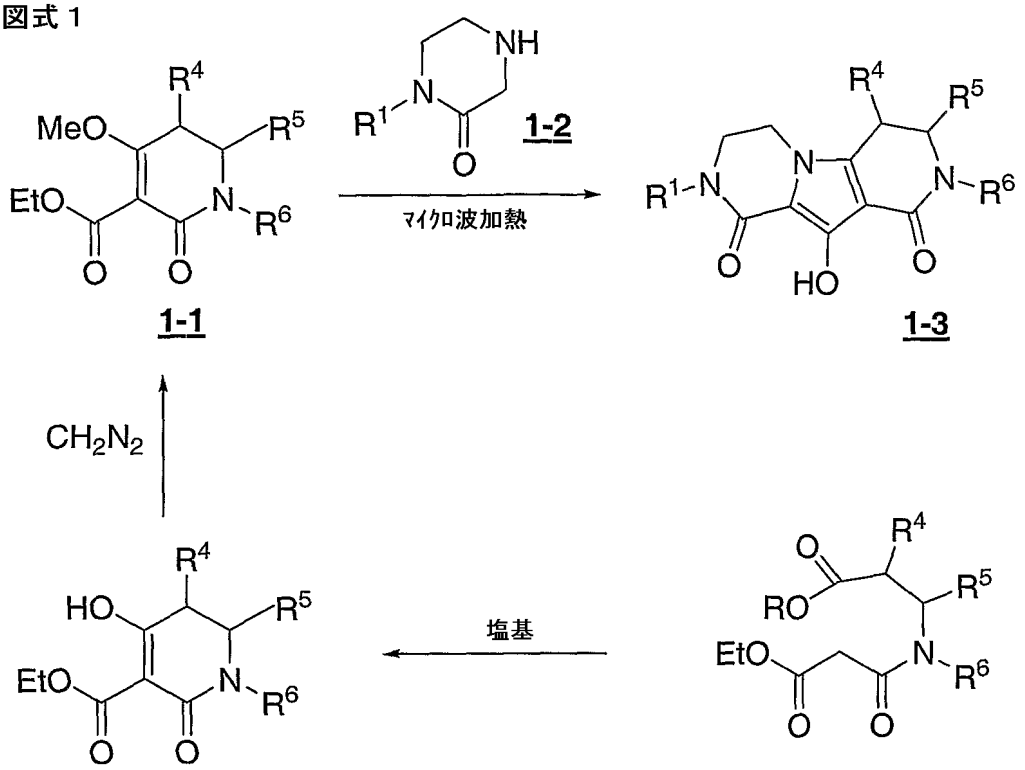
【０１７９】

結合「ａ」および「ｂ」がいずれも単結合であり、Ａ＝ＮおよびＢ＝Ｃである式Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的な製造方法を図式１に示したが、この方法では、ピペラジノン１－２およびジヒドロピリジノン１－１の溶媒（１，２－ジクロロベンゼン（通常好ましい）、エチレングリコール、アセトニトリルなど）中溶液を、マイクロ波オーブンで１５０～２５０℃で加熱して、１－３を得る。反応の進行は、ＬＣ－ＭＳによってモニタリングすることができる。必要なピペラジノン１－２は、ピペラジノンのアルキル化および適切に置換されたピペラジノン前駆体の環化のように、当業界で公知の各種経路によって製造することができる。ピペラジノン類の好適な製造方法は、文献に記載されている（"Syntheses and Transformations of Piperazinone Rings. A Review" Dinsmore, C. & Beshore D., Org. Prep. Proced. Int. 2002, 34: 367-404）。図式１～９に示した三環式の目的の阻害薬の合成に必要な各種ピペラジノン類（すなわち、ピペラジノン１－２、２－２および５－１）の製造方法を、図式１０パートＡ～Ｆに示した。ジヒドロピリジノン１－４は、適切に置換されたβ－アミノエステルを３－クロロ－３－オキソプロピオン酸アルキルで処理し、次に塩基触媒環化を行うことで製造することができる（例えば、Deslongchamps, G. et al. Tetrahedron 1998, 54: 9043-54参照）。ヒドロキシピリジノン類は、ジアゾメタンで容易にＯ－メチル化することができる。

【０１８０】

【化４４】

図式１



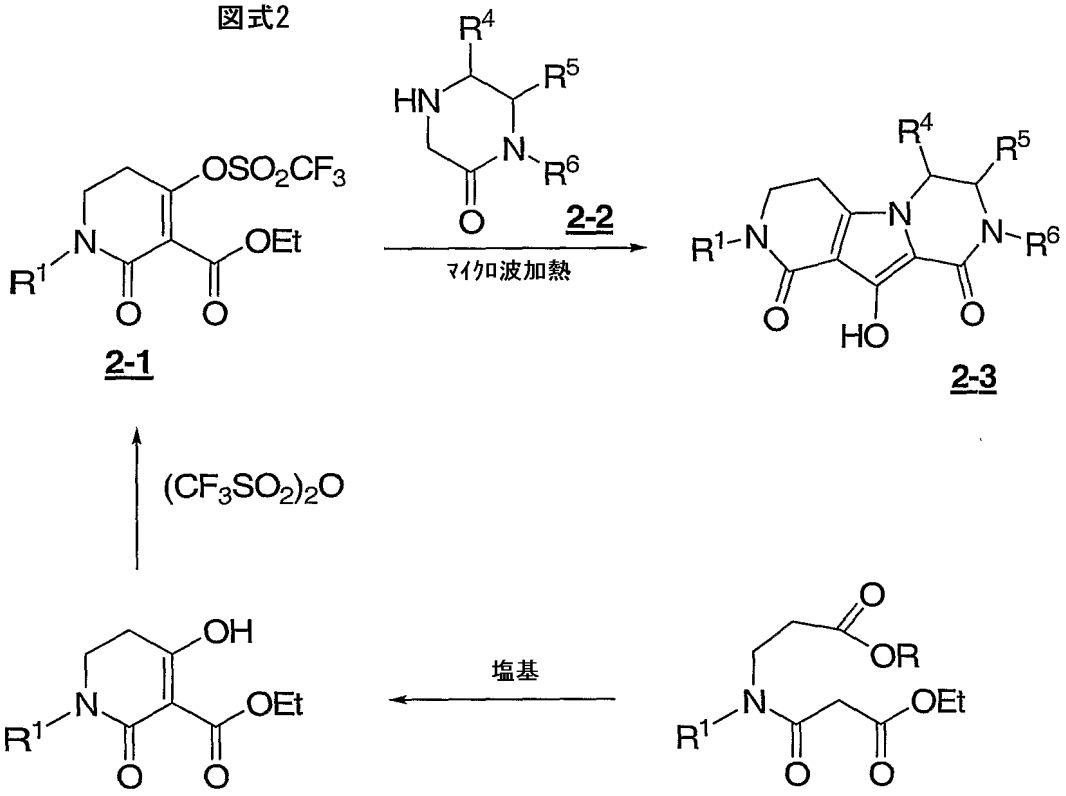
【０１８１】

結合「ａ」および「ｂ」がいずれも単結合であり、Ａ＝ＣおよびＢ＝Ｎである式Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的製造方法を図式２に示した。この方法では、ピペラジノン２－２およびジヒドロピリジノン・トリフレート２－１の混合物を、無希釈で、あるいは好適な溶媒（例：エチレングリコール、１，２－ジクロロベンゼンまたはアセトニトリル）中の溶液として、マイクロ波オーブンにて１５０～２５０℃で加熱して、２－３を得る。反応の進行はＬＣ－ＭＳによってモニタリングすることができる。必要なピペラジノン類およびジヒドロピリジノン類は、上記図式１の説明に記載の方法に従って製造することができる（下記の図式１０も参照）。ヒドロキシジヒドロピリジノン２－４を無水トリフ酸で処理することで、トリフレート２－１を得ることができる。

【０１８２】

【化４５】

図式2



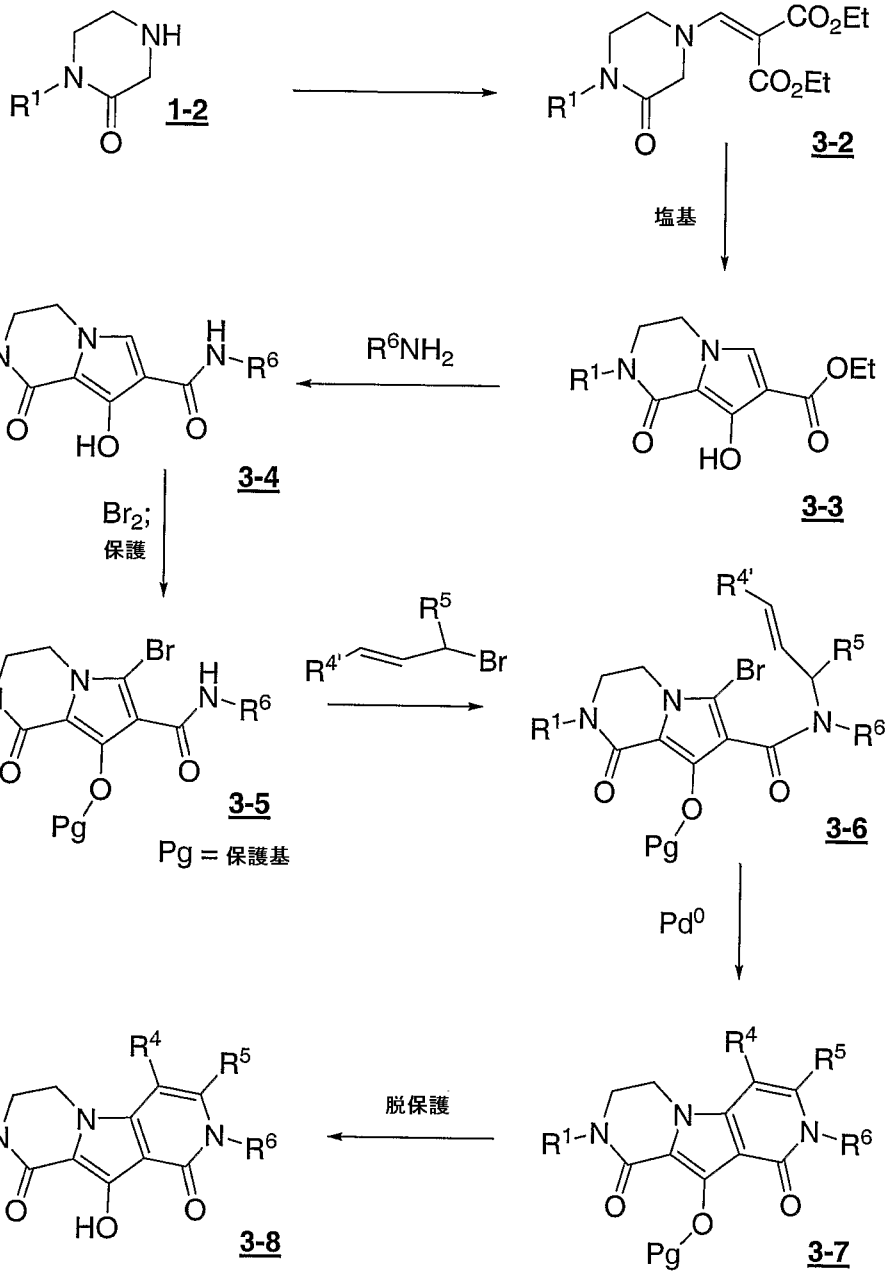
【０１８３】

結合「ａ」および「ｂ」のうちの一方が二重結合であり、Ａ＝ＣおよびＢ＝Ｎである式Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的製造方法を図式３に示した。この方法では、ピペラジノン１－２をジエチルエトキシメチレンマロネートと反応させて付加物３－２を得て、それを塩基存在下に環化させて３－３を得ることができる。エステル－アミド交換によって３－４が得られ、これを臭素化し、ヒドロキシ基を適切に保護することができる。次に、３－５上のアミド側鎖をアリル化することができ、得られた生成物３－６を、Ｐｄ触媒存在下に環化させて３－７とすることができる（Littke et al, J. Am. Chem. Soc., 2001, 6989）。３－７上の保護基を脱離させることで、目的の化合物３－８が得られる。

【０１８４】

【化４６】

図式３



【０１８５】

別法では、結合「ａ」および「ｂ」のうちの一方または両方が二重結合である式Ｉによって包含される本発明の化合物は、好適な酸化剤による飽和類縁体の直接酸化を介して製造することができる。

【０１８６】

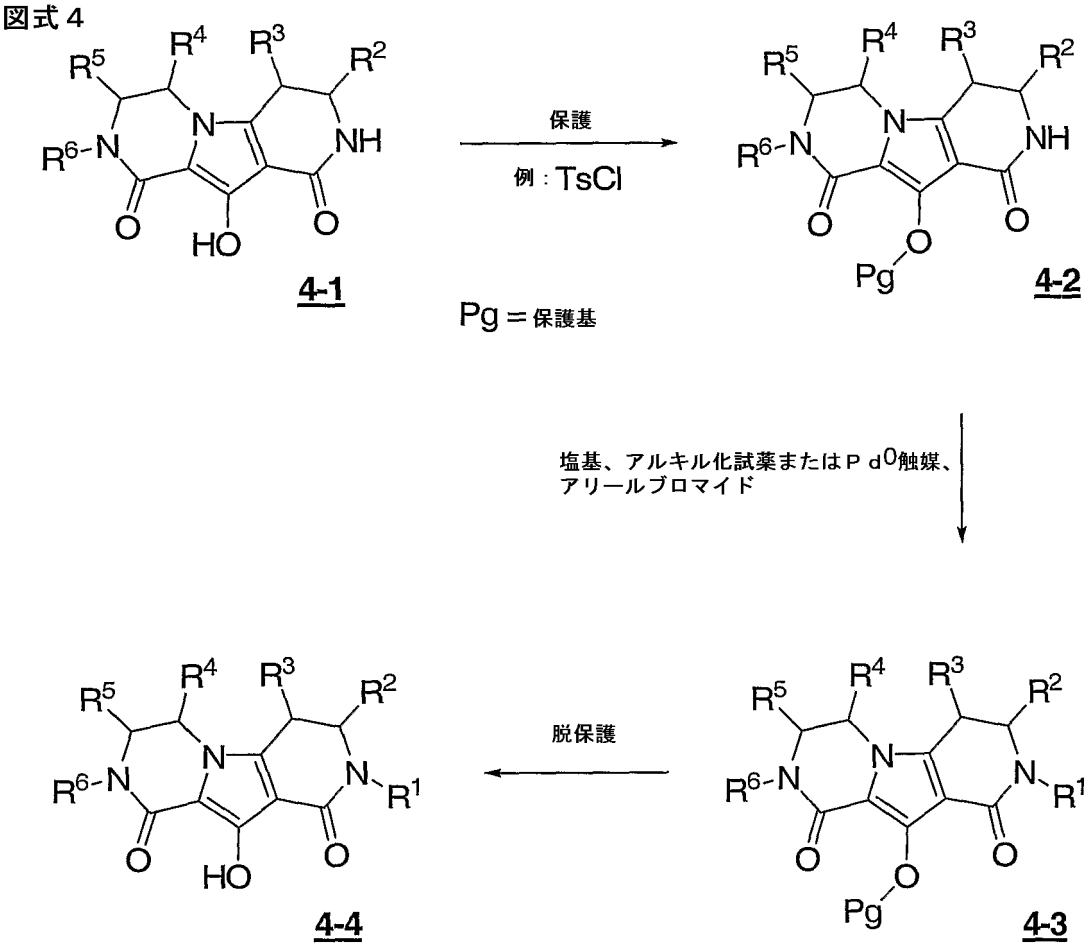
結合「ａ」および「ｂ」のうちの一方が二重結合であり、Ａ＝ＣおよびＢ＝Ｎである式Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的製造方法を図式４に示した。この方法では、テトラヒドロピリドピロロピラジンジオン４－１（図式１に記載の方法に従って、１，２－ジクロロベンゼン中にてジヒドロピリジノン１－１をピペラジノンと反応させることで製造）をトルエンスルホニルクロライドで処理して、トシレート４－２を得る。中間体４－２は、適切な塩基およびアルキル化試薬で処理することで選択的にＮ－アルキル化することができる。あるいは、中間体４－１は、パラジウム触媒の存在下に相当するアリールブロマイドまたはヘテロアリールブロマイドでアリール化することができると考えられる（Steinhuebel, D et al Tet. Lett. 2004,3305）。４－３上の保護基をナトリウムア

ルコキシドのアルコール溶液によって脱離させることで、目的の化合物４－４を得る。

【０１８７】

【化４７】

図式４



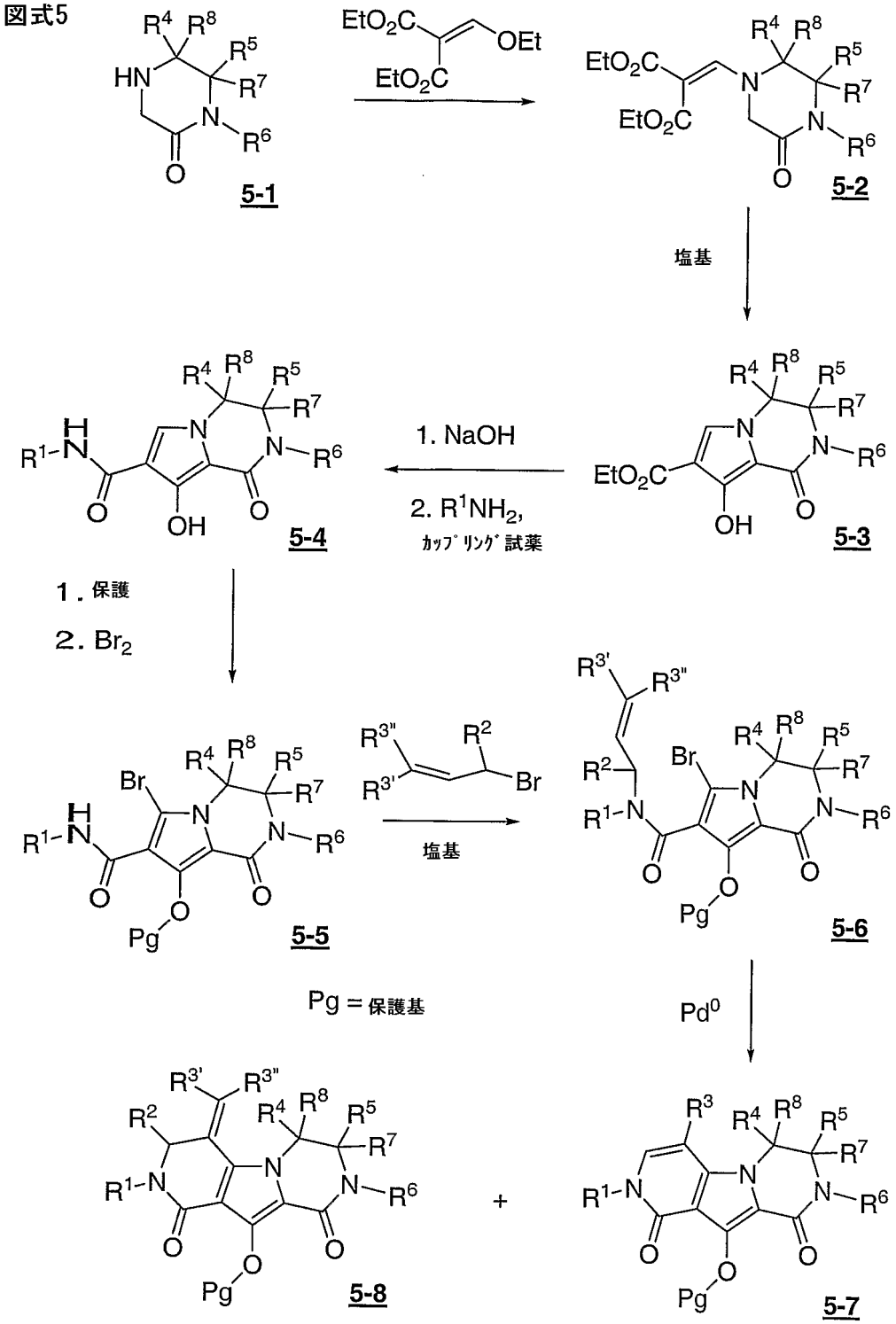
【０１８８】

結合「ａ」および「ｂ」のうちの一方が二重結合であり、Ａ＝ＣおよびＢ＝Ｎである式Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的製造方法を図式５に示した。この方法では、適切に置換されたピペラジノン５－１をジエチルエトキシメチレンマロネートと反応させて付加物５－２を得て、これを塩基存在下に環化させて５－３を得ることができる。エステル５－３を加水分解し、得られた酸を適切な１級アミンとカップリングさせてアミド５－４を得る。中間体５－４上のヒドロキシ基を、例えば相当するメチルまたはベンジルエーテルとして保護する。臭素化によって、必要な臭化物５－５を得る。次に、５－５上のアミド側鎖をアリル化することができ、得られた生成物５－６をＰｄ^{0}触媒の存在下に環化させることができる（Littke et al J. Am. Chem. Soc., 2001, 6989）。アリル置換基上の置換基の性質に応じて、環化生成物５－７および５－８の混合物の比率は異なったものとなり得る。水素化／ヒドロキシル保護基の脱離によって目的の化合物５－９および／または５－１０が得られ、これを分取高速液体クロマトグラフィーによって精製することができる。ベンジル保護基を用いる場合、同一操作で水素化／保護基脱離が同時に進行する。

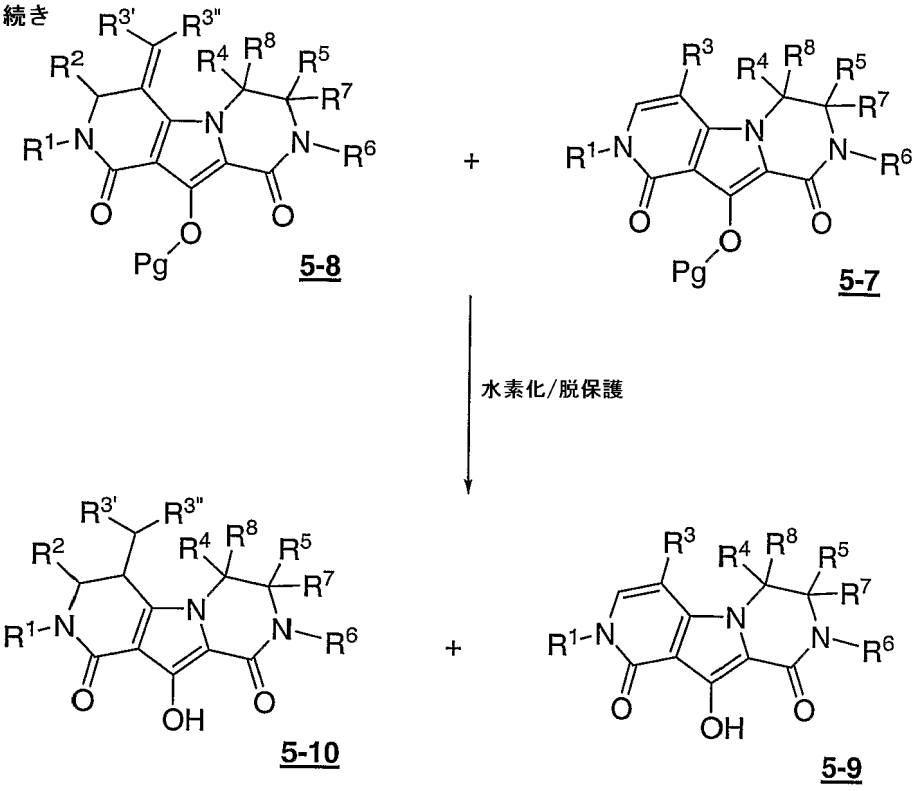
【０１８９】

【化４８】

図式5


5-1
5-2
塩基
5-3
1. NaOH
2. R1NH2,
カップリング試薬
5-4
1．保護
2．Br2
5-5
5-6
塩基
Pg＝保護基
Pd0
5-8
+
5-7

図式5　続き



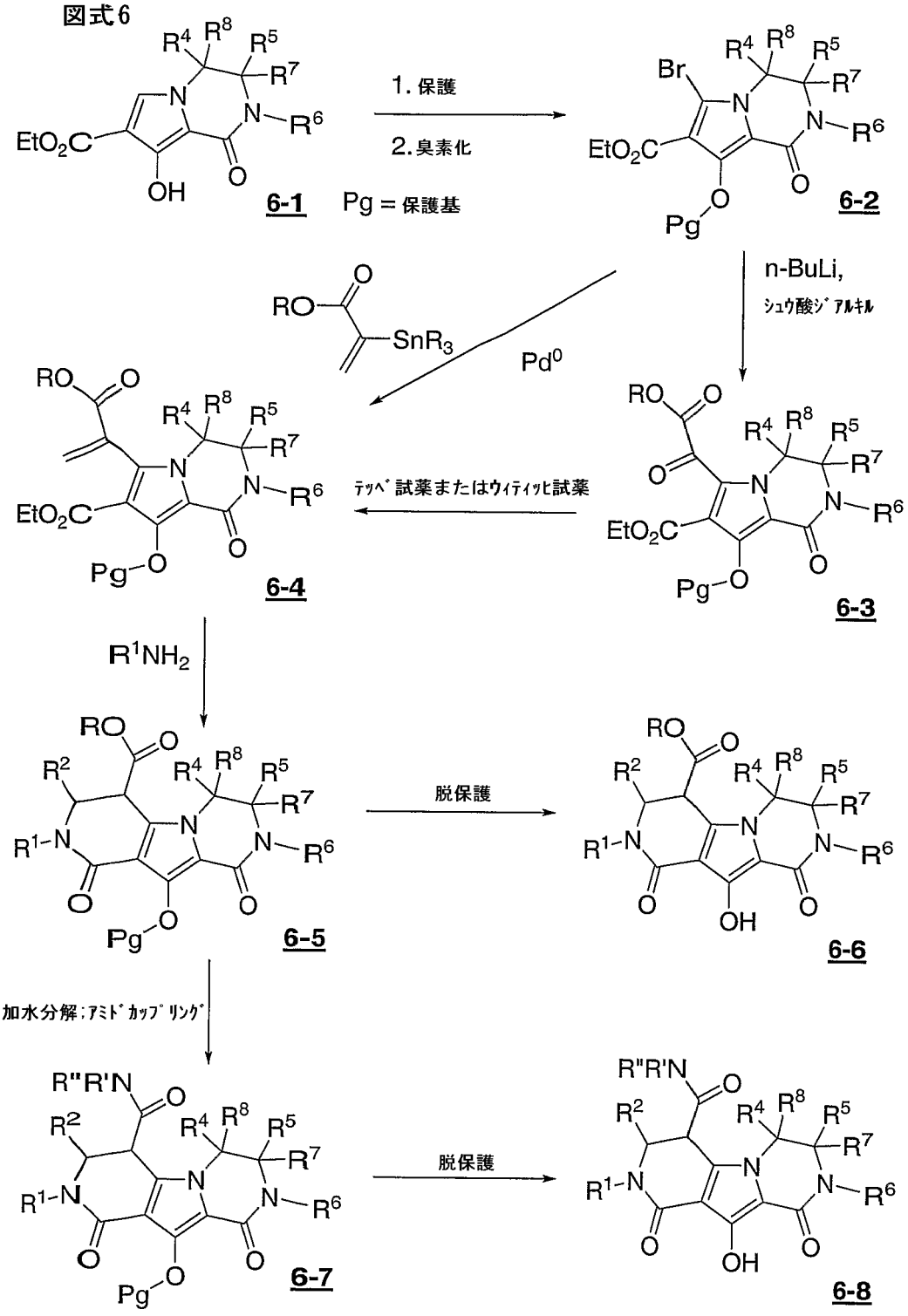
【０１９０】

結合「ａ」および「ｂ」のうちの一方が二重結合であり、Ａ＝ＣおよびＢ＝Ｎである式Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的製造方法を図式６に示した。この方法では、適切に置換された８－ヒドロキシ－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロピラジンカルボン酸エステル６－１をメチルエーテルまたはベンジルエーテルとして保護する。それを臭素化することで、必要なブロマイド６－２を得る。ブロマイド６－２をｎ－ブチルリチウムで処理し、次にシュウ酸ジアルキルを加えることで、相当するケトエステル６－３を得る。ウィティッヒ試薬（Ohsugi et al, Tetrahedron, 2003, 1859）またはテッペ試薬（Pine et al J Org Chem., 1985, 1212）などの適切なオレフィン化試薬と６－３を反応させることで、アルキリデンエステル６－４を得る。あるいは、適切なトリアルキルスタンニルアルケノエート（Zhang et al J Org Chem, 1990, 1857）を用いるパラジウム触媒カップリング（Levin et al Tet. Lett. 1993, 6211）によって、ブロマイド６－２をアルキリデンエステル６－４に直接変換することができると考えられる。得られたアルケノエート６－４を適切な１級アミンと反応させることで、三環式の中間体６－５を得た。ヒドロキシル基上の保護基を脱離することで、目的の化合物６－６を得る。三環式中間体６－５上のエステル基をさらに変換して適切なアミドとし、保護基を脱離させることで、生成物６－８を得る。

【０１９１】

【化４９】

図式6



【０１９２】

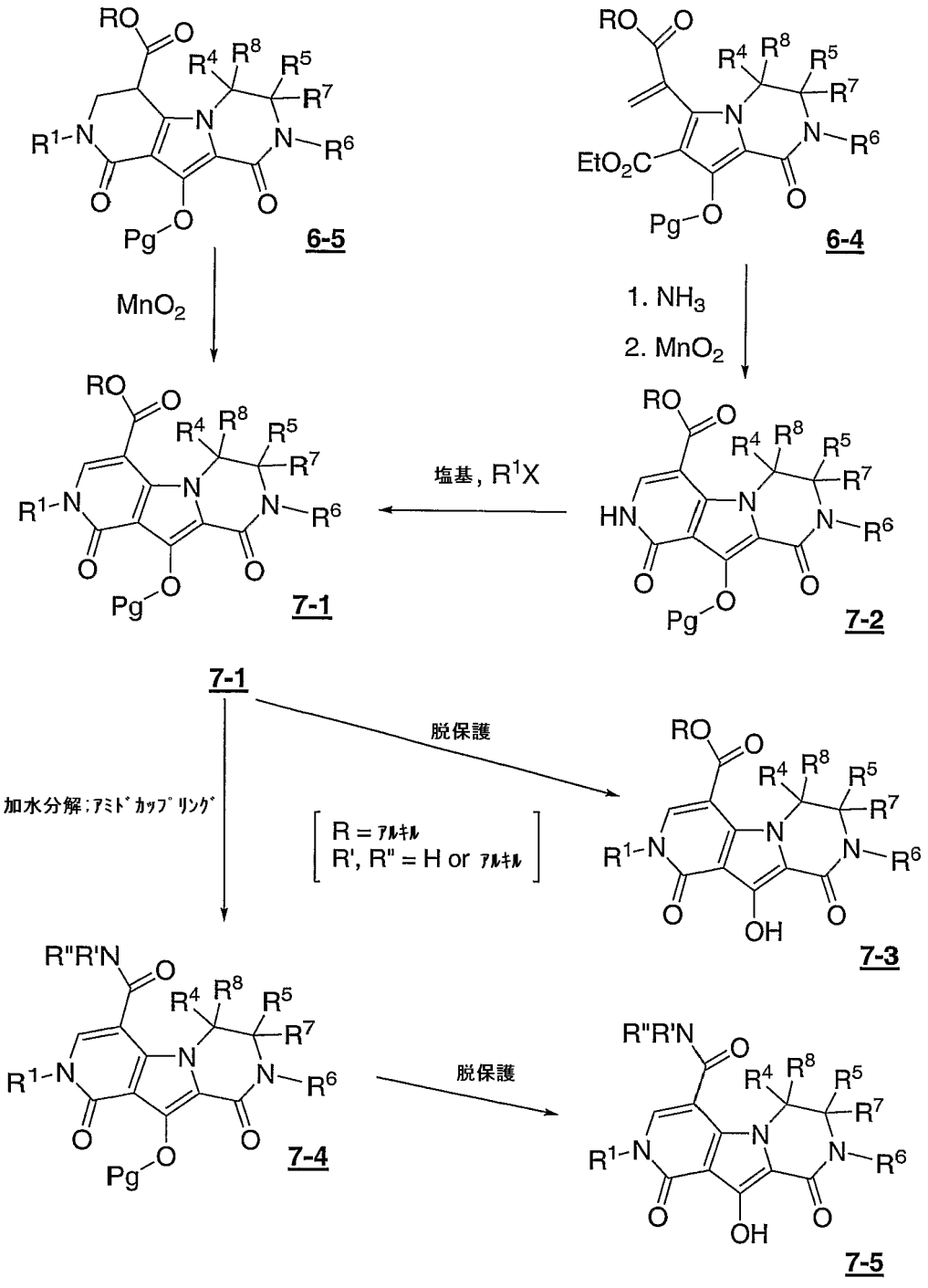
結合「ａ」および「ｂ」のうちの一方が二重結合であり、Ａ＝ＣおよびＢ＝Ｎである式Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的製造方法を図式７に示した。この方法では、適切に置換三環式エステル６－５を、二酸化マンガン（Brimble et al Aust. J. Chem., 1988, 1583）またはＤＤＱなどの酸化剤で処理し、相当する不飽和三環式中間体７－１を得る。あるいは、アルキリデンエステル６－４をアンモニアで処理し、得られた付加／環化生成物を二酸化マンガンで酸化することで、中間体７－２を得る。７－２を塩基で処理し、次に適切なアルキル化試薬で処理することで、不飽和中間体７－１を得る。ヒドロキシル基上の保護基を脱離させることで、目的の化合物７－３を得る。三環式中間体７－

１上のエステル基を適切なアミドにさらに変換し、保護基を脱離させることで、生成物７－５を得る。

【０１９３】

【化５０】

図式7



【０１９４】

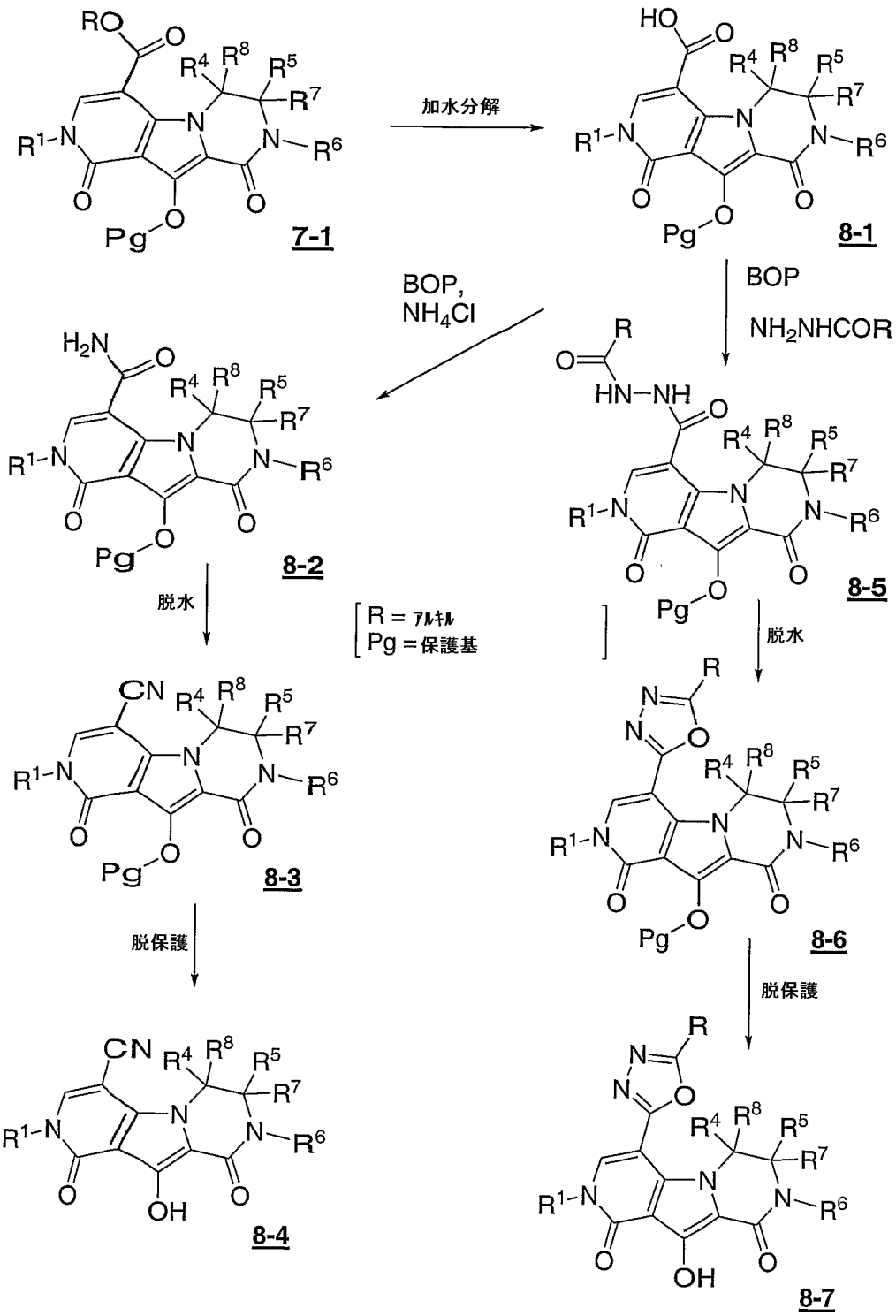
結合「ａ」および「ｂ」のうちの一方が二重結合であり、Ａ＝ＣおよびＢ＝Ｎである式Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的製造方法を図式８に示した。この方法では、適切に置換された三環式エステル７－１を加水分解して、相当する酸８－１とする。その酸をアンモニアとカップリングすることで、相当する１級アミド８－２を得る。このアミドを脱水することで、ニトリル８－３を得る（Carling et al, J. Med. Chem., 1997, 754）。ヒドロキシル基上の保護基を脱離させることで、目的の化合物８－４を得る。あるいは、酸８－１をアシルヒドラジンで処理することで、中間体８－５を得る。脱水試薬

を用いてさらに変換を行うことで、相当するオキサジアゾール８－６を得て（Brain et al Tet. Lett., 1999, 3275）、保護基を脱離させることで生成物８－７を得る。中間体８－３上のニトリル基および中間体８－１上のカルボキシル基を、テトラゾール（Duncia et al, J. Org. Chem., 1991, 2395）、トリアゾール（Omodei-Sale et al, J. Med. Chem., 1983, 1187）、ピラゾールおよびイミダゾール（Young, et al J. Med. Chem., 2004, 2995）などの各種複素環に変換することができる。

【０１９５】

【化５１】

図式8



【０１９６】

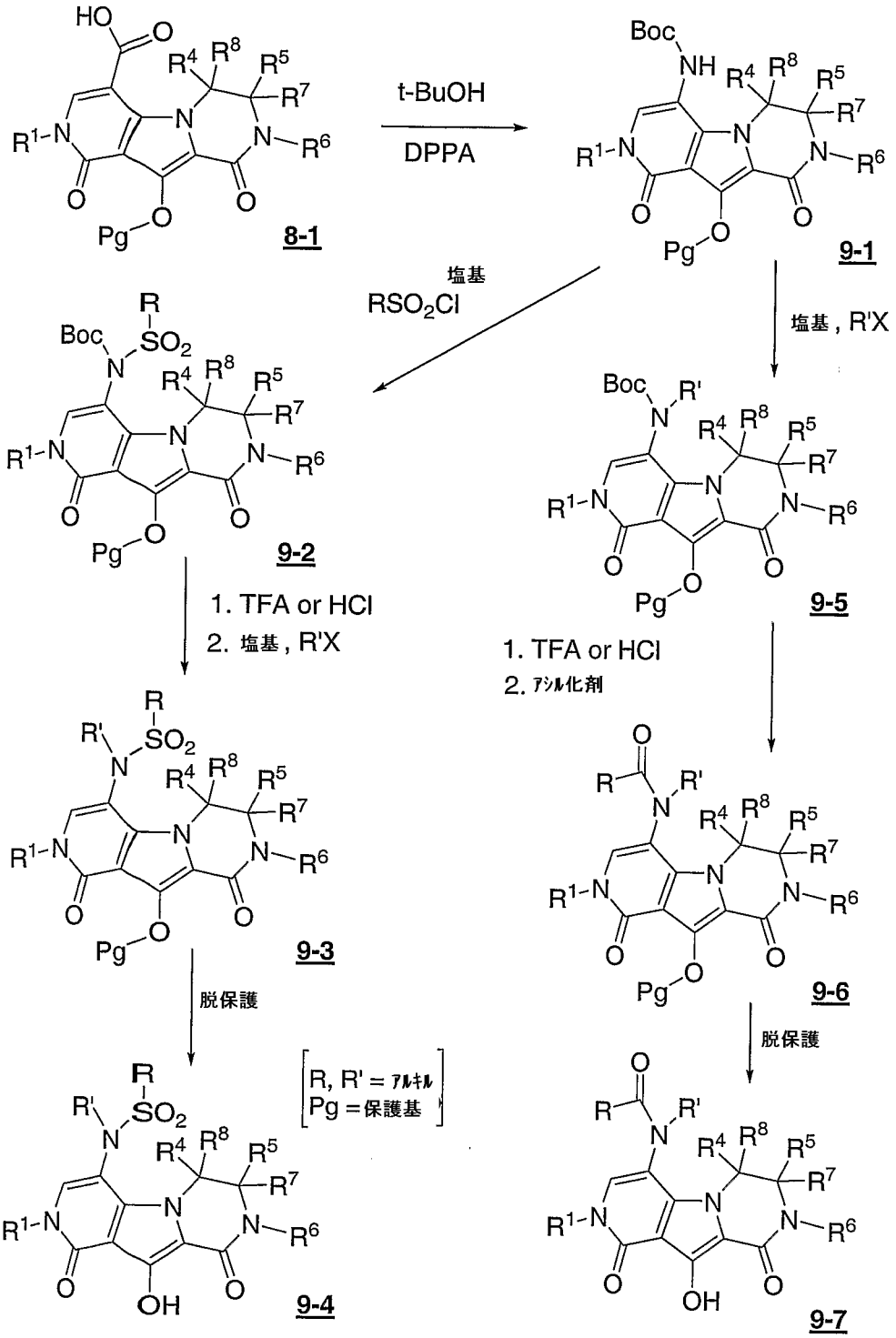
結合「ａ」および「ｂ」のうちの一方が二重結合であり、Ａ＝ＣおよびＢ＝Ｎである式

Ｉによって包含される本発明の化合物の一般的製造方法を図式９に示した。この方法では、ジフェニルホスホリルアジドおよびｔｅｒｔ－ブタノールの混合物で処理して、適切に置換された三環式酸８－１を相当するアミノ誘導体９－１に変換する（Koskinen et al J Org Chem., 1993, 879）。得られたＮ－Ｂｏｃアミノ三環式中間体９－１を適切なアルキルまたはアリールスルホニルハライドでスルホン化して、中間体９－２を得ることができると考えられる。トリフルオロ酢酸またはＨＣｌで処理することで、Ｂｏｃ保護基を脱離させる。適切な塩基の存在下に得られたスルホンアミドを適切なアルキル化試薬と反応させることで、最後から２番目の中間体９－３を得る。ヒドロキシル基上の保護基を脱離させることで、目的の化合物９－４を得る。さらに、９－１を塩基と反応させ、次に適切なアルキル化試薬の付加を行って、中間体９－５を得る。トリフルオロ酢酸またはＨＣｌで処理することで、Ｂｏｃ保護基を脱離させる。得られたアミンを酸無水物、アルキルイソシアネート、クロルギ酸アルキルなどの各種アシル化試薬と反応させることで、中間体９－６を得る。保護基を脱離させることで、生成物９－７を得る。

【０１９７】

【化５２】

図式9



【０１９８】

図式１０のパートＡに示した方法および文献（Choi et al., J. Med. Chem. 1999, 3647; Najman-Bronzewska et al., Pharmazie 1997, 198; Fryer et al., J. Org. Chem. 1991, 3715）に記載の方法またはそれらの通常の変法に従い、アミン保護ピペラジン－２－オン１０－２のアルキル化とそれに続く脱保護によって、ピペラジン－２－オン１０－１を得ることができる。あるいは、ピペラジン－２－オン１０－１は、図式２のパートＢに示し、文献（DiMaio et al, JCS Perkin 1, 1989,1687およびKitamura et al., J. Med. Chem., 2001, 2438）に記載の方法に従った、ジアルキルアセタール前駆体１０－４の環化と、これに続く環化生成物１０－５の接触水素化から誘導することができると考えられ

る。水素ガス雰囲気下にて好適なプロトン性溶媒（例：アルコールなど）中でオレフィンの水素化（例：白金／活性炭など）、次にＣＢｚ保護基の開裂（例：パラジウム／活性炭、水酸化パラジウム／活性炭など）を順次行うことで、必要なピペラジン－２－オン１０－１を得る。同様に、グリシンアミド１０－６をピルビンアルデヒドと反応させることで重要なピラジノン１０－７を得て、これをウィルフレッドらの報告（Wilfred et al., JCS Chem Comm., 1980, 334）に記載の図式１０のパートＣに示した方法に従って水素化して、ピペラジン－２－オン１０－１を得た。あるいは、アルデヒド１０－８の好適に置換された１級アミンによる段階的な還元的アルキル化および得られた生成物のハロアセチルハライド（クロロアセチルクロライド、ブロモアセチルブロマイドなど）による処理によって、中間体１０－９を得た。図式１０のパートＤに示され、文献（Williams, et al., J. Med. Chem., 1999, 3779およびLewis, et al., J. Med. Chem., 1995, 923）に記載された方法に従って塩基によって誘発される環化と、これに続くアミノ基の脱保護を行うことでピペラジン－２－オン１０－１を得た。同様に、適切に保護されたジアミン誘導体１０－１１をハロアセチルハライド（クロロアセチルクロライド、ブロモアセチルブロマイドなど）で処理することで、中間体１０－１２を得た。図式１０のパートＥに示した方法に従って、塩基誘発の環化とこれに続くアミノ基の脱保護を行うことで、ピペラジン－２－オン１０－１を得た。さらに、Ｎ－Ｂｏｃジ酸１０－１３を相当するモノアミド１０－１４に変換し、これを適切なグリニャル試薬で処理することで、相当するケトン１０－１５を得る。適切なアミンを用いた段階的な還元的アルキル化によって、相当するアミノ酸１０－１６を得る。図式１０のパートＦに示し、文献（Boger et al Helv. Chem. Acta 2000, 1825）に記載された方法に従って、分子内アミドカップリングと、それに続いてＣＢｚ保護基の脱離を行うことで、必要なピペラジノン１０－１を得る。

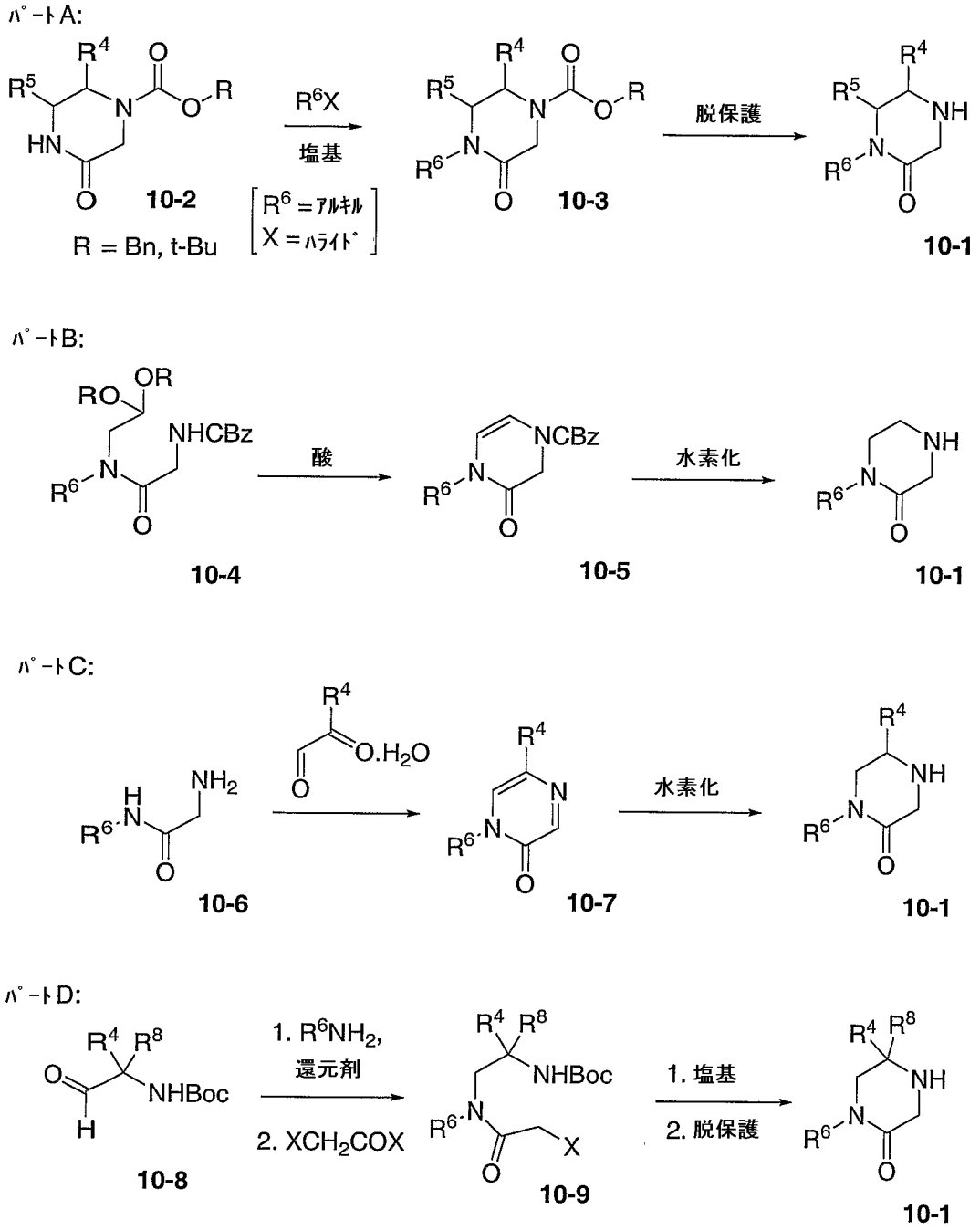
【０１９９】

別法として、ピペラジン－２－オン１０－１は、文献（Bernotas et al., Tetrahedron Lett. 1996, 7339; Saari et al., J. Med. Chem. 1990, 2590; Sugihara et al., J. Med. Chem. 1998, 489, Dinsmore et al, Organic Prep. & Procedures International. 2002, 369）に記載の方法またはその方法の通常の変法を用いて製造することもできる。

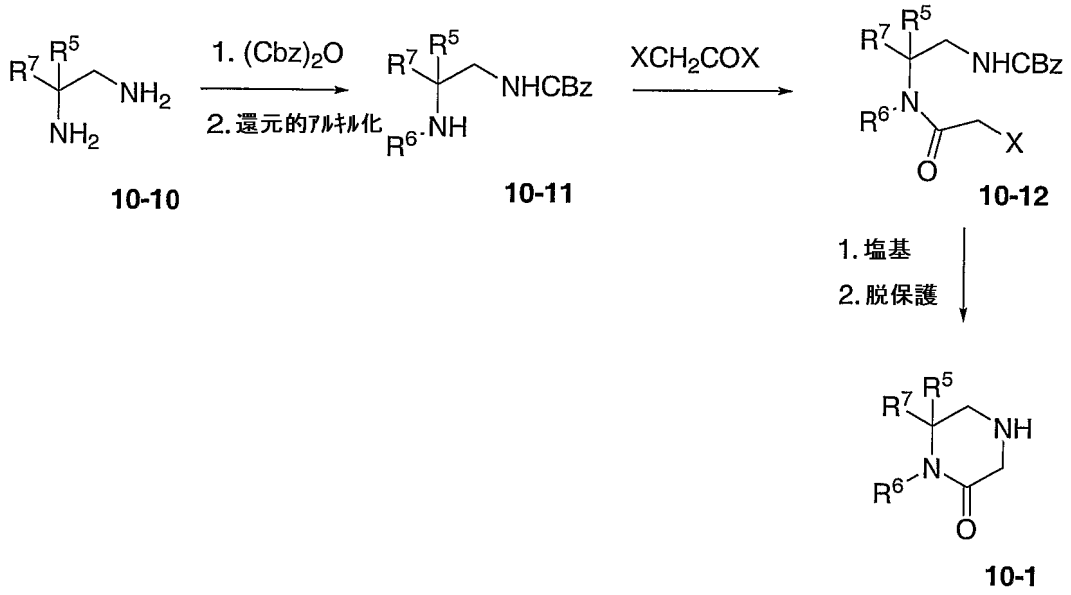
【０２００】

【化５３】

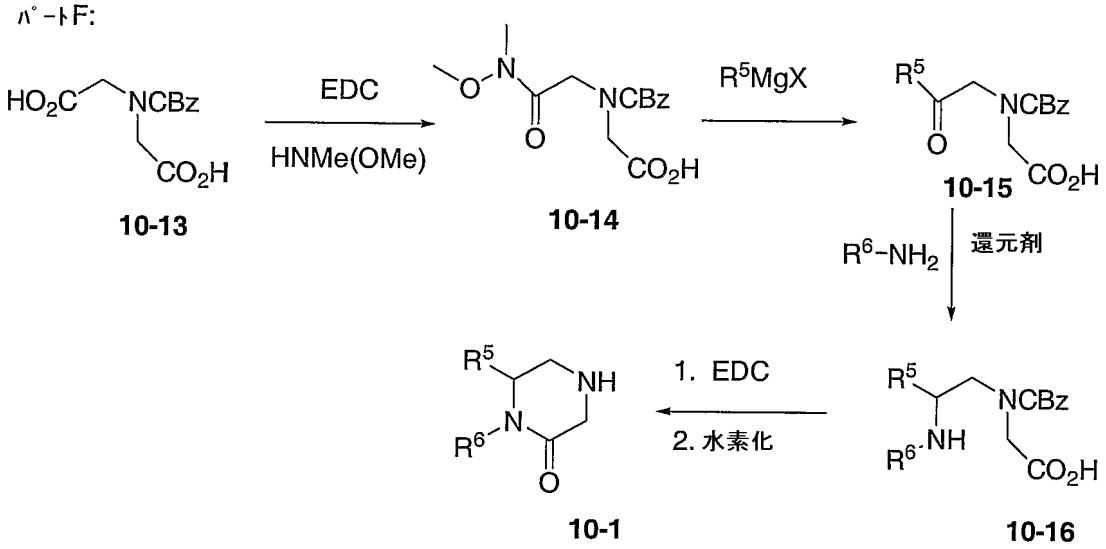
図式10


パート A:
R = Bn, t-Bu
10-2
R6X
塩基
R6 = アルキル
X = ハライド
10-3
脱保護
10-1
パート B:
10-4
酸
10-5
水素化
10-1
パート C:
10-6
10-7
水素化
10-1
パート D:
10-8
1. R6NH2,
還元剤
2. XCH2COX
10-9
1. 塩基
2. 脱保護
10-1

パートE:



パートF:



【０２０１】

下記の実施例は、本発明およびそれの実務を説明することのみを目的としたものである。これら実施例は、本発明の範囲および精神に対して限定を加えるものと解釈すべきではない。

【実施例】

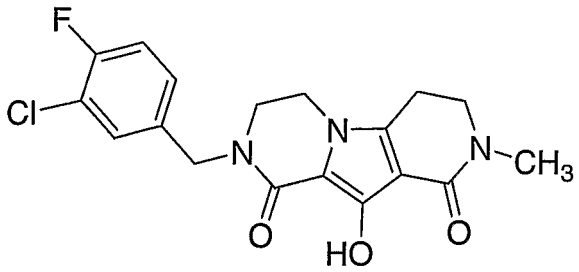
【０２０２】

（実施例１）

８－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０２０３】

【化５４】



【０２０４】

段階１：４－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－３－オキソピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

３－オキソピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．０ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）懸濁液を窒素雰囲気下に冷却し（０℃）、これにリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（１０．６９ｍＬ、１０．６９ｍｍｏｌ）を加え、この温度で３０分間攪拌した。得られた透明赤褐色溶液を３－クロロ－４－フルオロベンジルブロマイド（２．３４ｍＬ、１０．４９ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で２時間攪拌した。生成物混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機抽出液を、５％$KHSO_4$水溶液、飽和$NaHCO_3$およびブラインの順で洗浄した。有機分画を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、０％から１００％勾配の酢酸エチル／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、ベンジル化生成物を得た。

【０２０５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３２（ｄｄ、Ｊ＝６．７、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７～７．０９（ｍ、２Ｈ）、４．５５（ｓ、２Ｈ）、４．１６（ｓ、２Ｈ）、３．６１（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．２７（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）。

【０２０６】

段階２：１－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピペラジン－２－オン

４－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－３－オキソピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．３ｇ、９．６３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１５０ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、これに、無水塩化水素ガスを１０分間吹き込んだ。得られた溶液を０℃で１時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をアンモニアガスで飽和させたクロロホルムで処理した。得られた白色懸濁液を室温で１５分間攪拌し、セライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残留物をベンゼンに再溶解させ、濾過し、減圧下に濃縮して、標題ピペラジノンを淡黄色粘稠油状物として得た。

【０２０７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．３２（ｄｄ、Ｊ＝６．９、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８～７．０８（ｍ、２Ｈ）、４．５４（ｓ、２Ｈ）、３．６１（ｓ、２Ｈ）、３．２３（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．０６（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２０８】

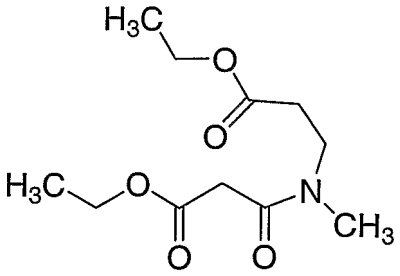
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２４３。

【０２０９】

段階３：３－［Ｎ－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）－Ｎ－メチルアミノ］－３－オキソプロパン酸エチル

【０２１０】

【化５５】



【０２１１】

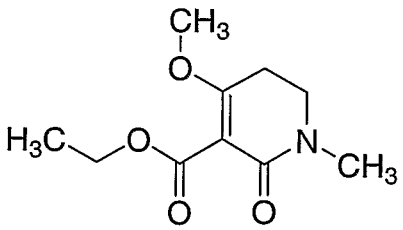
メチルアミンのエタノール溶液（４００ｍＬ；３３重量％）を冷却し（０℃）、これに２０分間の時間をかけて、アクリル酸エチル（３９．７ｇ、０．３９７ｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で２時間攪拌し、減圧下に濃縮した。粗生成物をそれ以上精製せずに用いた。上記粗生成物（２１．８ｇ、０．１６６ｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（２８．９ｍＬ、０．１６６ｍｏｌ）および４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン（２ｇ、１６ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（３００ｍＬ）に溶かし、冷却して０℃とした。混合物を３－クロロ－３－オキソプロピオン酸エチル（２１．３ｍＬ、０．１６６ｍｏｌ）で処理し、０℃で１時間攪拌した。混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物をＨＣｌ水溶液（４００ｍＬ、１Ｍ）で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た。ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２４６。

【０２１２】

段階４：４－メトキシ－１－メチル－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸エチル

【０２１３】

【化５６】



【０２１４】

ナトリウムエトキシドのエタノール溶液［ナトリウム金属（８．３４ｇ、０．３６ｍｏｌ）を純粋エタノール（１５０ｍＬ）に溶かすことで調製］に窒素雰囲気下にて０℃で、３－［Ｎ－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）－Ｎ－メチルアミノ］－３－オキソ－プロパン酸エチル（８９．０ｇ、０．３６ｍｏｌ）のエタノール（５００ｍＬ）溶液を、４５分間の時間をかけて加えた。得られた溶液を０℃で１時間攪拌した。混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレンと２Ｍ　ＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、環化生成物を淡黄色固体として得た。上記４－メトキシ－１－メチル－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸エチル（５．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、これに氷冷ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液［ジエチルエーテル（１５０ｍＬ）および４０％ＫＯＨ水溶液（１００ｍＬ）の冷却（０℃）混合物に１－メチル－３－ニトロ－１－ニトロソグアニジン（１３．８ｇ、９４ｍｍｏｌ）を加えることで調製］を加えた。得られた溶液を０℃で２時間攪拌した。混合物を昇温させて室温とし、窒素で３０分間パージし、室温で終夜放置した。生成

物混合物を減圧下に濃縮し、残留物について、酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、標題化合物を淡黄色固体として得た。

【０２１５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．３１（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．８２（ｓ、３Ｈ）、３．４１（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．９５（ｓ、３Ｈ）、２．６０（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈ、２Ｈ）、４．３１（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０２１６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２１４。

【０２１７】

段階５：８－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロ－ピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

４－メトキシ－１－メチル－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸エチル（０．２７ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）および１－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）ピペラジン－２－オン（０．９２ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）のエチレングリコール（２．５ｍＬ）中混合物を、マイクロ波リアクタで封管中、攪拌しながら２５０℃にて２０分間加熱した。得られた溶液をメタノール（２．５ｍＬ）で希釈し、冷却して０℃とした。白色固体沈澱を濾過し、冷メタノールおよびジエチルエーテルで順次洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を得た。

【０２１８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．３８（ｓ、１Ｈ）、７．５２（ｄｄ、Ｊ＝７．３、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２～７．３１（ｍ、２Ｈ）、４．５７（ｓ、２Ｈ）、３．９８（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．５５（ｔ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．５０（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９（ｓ、３Ｈ）、２．８３（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２１９】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３７８。

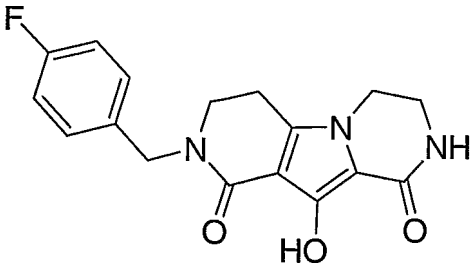
【０２２０】

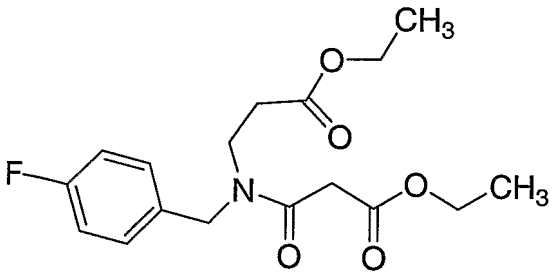
（実施例２）

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０２２１】

【化５７】





【０２２２】

段階１：３－［Ｎ－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）－Ｎ－（４－フルオロベンジル）］アミノ－３－オキソプロパン酸エチル

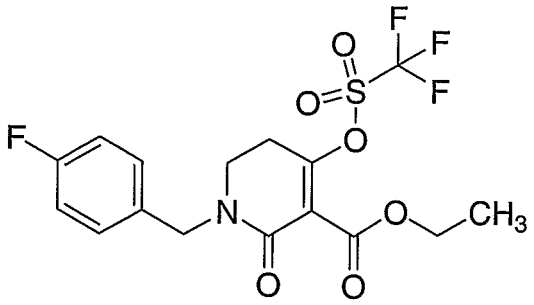
４－フルオロベンジルアミン（２５．４ｇ、０．２０ｍｏｌ）のエタノール（２００ｍＬ）溶液に室温で、アクリル酸エチル（２４．２ｍＬ、０．２２ｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留エタノールおよびアクリル酸エステルを、トルエンとの共沸によって除去した。粗生成物をそれ以上精製せずに用いた。上記生成物（４５．７ｇ、０．２０ｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（４２．４ｍＬ、０．２４ｍｏｌ）および４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン（２．５ｇ、２０ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（３００ｍＬ）に溶かし、冷却して０℃とした。混合物を３－クロロ－３－オキソプロピオン酸エチル（２８．７ｍＬ、０．２２ｍｏｌ）のクロロホルム（１００ｍＬ）溶液で処理し、０℃で１時間攪拌した。混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を水で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、３５％酢酸エチル／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、標題化合物を黄色粘稠油状物として得た。ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３４０。

【０２２３】

段階２：１－（４－フルオロベンジル）－２－オキソ－４－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸エチル

【０２２４】

【化５８】



【０２２５】

ナトリウムエトキシド（３．７５ｇ、５５ｍｍｏｌ）のエタノール（１２０ｍＬ）溶液に０℃で窒素雰囲気下にて、３－［Ｎ－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）－Ｎ－（４－フルオロベンジル）］アミノ－３－オキソプロパン酸エチル（１７．８ｇ、５２ｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）溶液を、１５分間の時間をかけて加えた。得られた溶液を室温で２時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して約１００ｍＬとし、ジエチルエーテル（２５ｍＬ）で処理した。白色沈澱を濾過によって回収し、ＥｔＯＨおよびエーテル１：２（体積比）の冷混合物で洗浄し、風乾した。固体を塩化メチレンと１Ｍ　ＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をトルエンに溶かし、濃縮して、残留水を除去した。得られた生成物をそれ以上精製せずに用いた。上記４－ヒドロキシ－１－（４－フルオロベンジル）－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸エチル（１ｇ、３．４ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．７１ｍＬ、４．１ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（４０ｍＬ）溶液を冷却し（－７８℃）、これに、無水トリフルオロメタンスルホン酸（０．６３ｍＬ、３．７ｍｍｏｌ）を、１５分間の時間をかけて加えた。得られた溶液を徐々に昇温させて室温とし、終夜攪拌した。混合物を塩化メチレン（１５０ｍＬ）で希釈し、冷（０℃）脱イオン水で洗浄した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を暗褐色油状物として得た。それを次の段階で直接用いた。

【０２２６】

段階３：２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

１－（４－フルオロベンジル）－２－オキソ－４－｛［（トリフルオロメチル）－スルホニル］オキシ｝－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸エチル（０．６７ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）およびピペラジン－２－オン（０．６３ｇ、６．３ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波リアクタ中にて封管中１８０℃で攪拌しながら１０分間加熱した。得られた溶液をメタノールで希釈し、これについで水／アセトニトリル／ＴＦＡ移動相で溶離を行うＣ－１８固定相でのＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題化合物の半精製サンプルを得た。生成物のさらなる精製を、相当するトシル酸エステルの形成を介して行った。半精製生成物（０．１ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（６３μＬ、０．４６ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２ｍＬ）溶液に室温で、トルエンスルホニルクロライド（５８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で２時間攪拌した。生成物を単離および精製した。得られたトシル酸エステル（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびナトリウムメトキシド（１０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の無水メタノール（０．５ｍＬ）溶液を６０℃で１時間加熱した。得られた溶液を減圧下に濃縮した。残留物について、水／アセトニトリル／ＴＦＡ移動相で溶離を行うＣ－１８固定相でのＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって標題化合物を得た。

【０２２７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４７（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．２８（ｄｄ、Ｊ＝８．４，５．３Ｈｚ、２Ｈ）、７．１６（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．６３（ｓ、２Ｈ）、３．９３（ｂｒｓ、２Ｈ）、３．６８（ｂｒｓ、２Ｈ）、３．５１（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）２．８１（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２２８】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３３０。

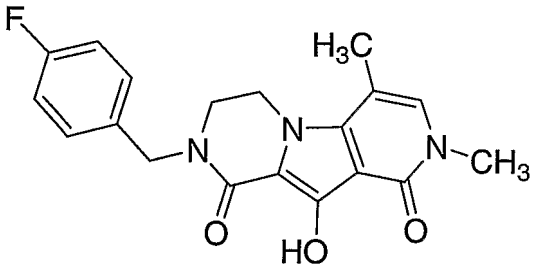
【０２２９】

（実施例３）

８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２，４－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０２３０】

【化５９】



【０２３１】

段階１：Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ－（４－フルオロベンジル）アミン

４－フルオロベンズアルデヒド（２２７．６ｇ、１．８３ｍｏｌ）およびジメトキシ－エチルアミン（１９２．６ｇ、１．８３ｍｏｌ）のメタノール（２．５リットル）中混合物を、６５℃で１．５時間加熱した。溶液を終夜放冷して室温とし、水素化ホウ素ナトリウム（４７．６ｇ、１．２６ｍｏｌ）を２時間の時間をかけて少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で３時間攪拌し、水（１リットル）で反応停止した。生成物混合物を濃縮して約１リットルとし、ジエチルエーテルで抽出した（３回）。エーテル抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を黄色油状物として得た。

【０２３２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２８（ｄｄ、Ｊ＝５．５、８．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．００（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．４８（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．７７（ｓ、２Ｈ）、３．３７（ｓ、６Ｈ）、２．７３（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２３３】

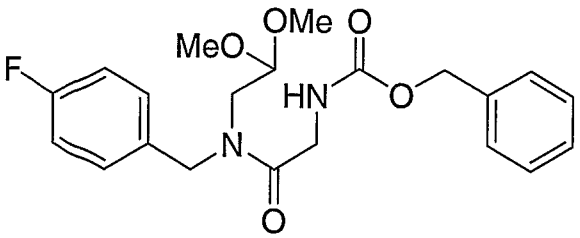
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２１４。

【０２３４】

段階２：Ｎ^2－ベンジルオキシカルボニル－Ｎ^1－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ^1－（４－フルオロベンジル）－グリシンアミド

【０２３５】

【化６０】

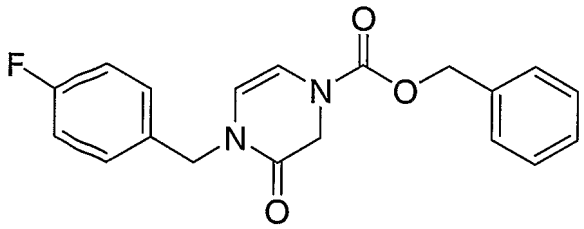


【０２３６】
Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ－（４－フルオロベンジル）アミン（５０．６ｇ、２３７．３ｍｍｏｌ）、Ｎ－ＣＢＺ－グリシン（５４．６ｇ、２６０．８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（５０．０ｇ、２６０．８ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（４．２ｇ、２７ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（５００ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（約１０ｍＬ）を、溶液が約ｐＨ７となるまで加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレン（１リットル）と水（２５０ｍＬ）との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。

【０２３７】
ＥＳＭＳ　Ｍ－ＯＣＨ$_3$＝３７４。

【０２３８】
段階３：４－ベンジルオキシカルボニル－１－（４－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロピラジン－２（１Ｈ）－オン

【０２３９】
【化６１】



【０２４０】
Ｎ^2－ベンジルオキシカルボニル－Ｎ^1－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ^1－（４－フルオロベンジル）グリシンアミド（６１．５ｇ、１５２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（３ｇ）のトルエン（４５０ｍＬ）溶液を、７５℃で５日間攪拌した。各日において、追加のトルエンスルホン酸３ｇを加えた。得られた反応混合物を冷却して室温とし、セライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレンに溶かした。有機溶液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインの順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留固体について、塩化メチレン、次に５％酢酸エチル／塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画を回収し、減圧下に濃縮した。残留酢酸エチルおよび塩化メチレンを、トルエンとの共沸３回によって除去し、その後水素化した。残留物をヘキサンで磨砕し、濾過して、環化生成物をオフホワイト固体として得た。

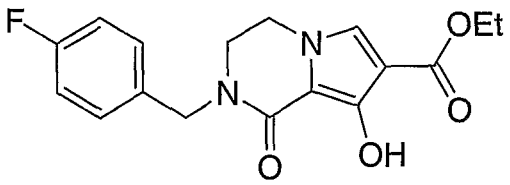
【０２４１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３７（ｂｒｓ、５Ｈ）、７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．０２（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．４４（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１／２Ｈ）、６．３２（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１／２Ｈ）、５．５３（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１／２Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１／２Ｈ）、５．２１（ｓ、２Ｈ）、４．６５（ｓ、２Ｈ）、４．３８（ｓ、２Ｈ）。

【０２４２】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３４１。

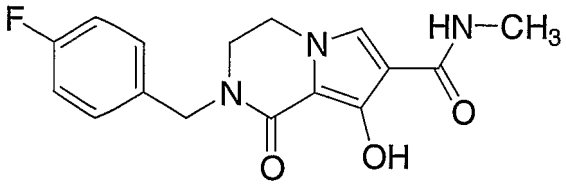
【０２４３】
段階４：１－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－２－オン

４－ベンジルオキシカルボニル－１－（４－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－ピラジン－２（１Ｈ）－オン（０．５ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）およびパールマンの触媒（２６ｍｇ；２０％水酸化パラジウム／炭素）のメタノール（２５ｍＬ）中混合物を、水素雰囲気（１気圧）下に室温で終夜攪拌した。生成物混合物をセライト層で濾過し、減圧下に濃縮して、１－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－２－オンを得た。

【０２４４】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ｄ$_6$ＤＭＳＯ）δ７．２９（ｄｄ、Ｊ＝８．４，５．７Ｈｚ、２Ｈ）、７．１６（ｔ、Ｊ＝９．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．４８（ｓ、２Ｈ）、３．２８（ｓ、２Ｈ）、３．１４（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）２．８４（ｔ、７＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）。
【０２４５】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２０９。
【０２４６】
段階５：２－（４－フルオロベンジル）－８－ヒドロキシ－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル
【０２４７】
【化６２】



【０２４８】
１－（４－フルオロベンジル）ピペラジン－２－オン（１０．０ｇ、４８．０ｍｍｏｌ）およびジエチルエトキシメチレンマロネート（１０．９ｇ、５０．４ｍｍｏｌ）のトルエン（２５０ｍＬ）中混合物を、封管中８０℃で４時間加熱した。得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物を脱水ＤＭＦ（３５０ｍＬ）に溶かし、窒素雰囲気下に冷却して０℃とし、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（１Ｍ、５７．４ｍＬ、５７．４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルと希ＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテルで磨砕し、固体沈澱を濾過して標題化合物を得た。
【０２４９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．５４（ｓ、１Ｈ）、７．４０（ｄｄ、Ｊ＝８．３，５．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．１７（ｔ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）、４．５９（ｓ、２Ｈ）、４．１８（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．０１（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．５３（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．２４（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。
【０２５０】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３３３。
【０２５１】
段階６：２－（４－フルオロベンジル）－８－ヒドロキシ－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド
【０２５２】
【化６３】



【０２５３】
２－（４－フルオロベンジル）－８－ヒドロキシ－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボン酸エチル（３．０ｇ、９．０ｍｍ

ｏｌ）および無水塩化アルミニウム（３．０ｇ、２２．５ｍｍｏｌ）の脱水クロロホルム（４５ｍＬ）中混合物に、無水メチルアミンガスを０℃で５分間吹き込んだ。得られた混合物を封管中にて７０℃で終夜加熱し、減圧下に濃縮した。残留物を、ＨＣｌ水溶液とクロロホルムとの間で分配した。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。

【０２５４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．７１（ｂｒｑ、Ｊ＝４．６、１Ｈ）、７．３５（ｄｄ、Ｊ＝８．６、５．７Ｈｚ、２Ｈ）、７．２４（ｓ、１Ｈ）、７．１７（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．５９（ｓ、２Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．５０（ｔ、Ｊ＝５．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．７４（ｓ、３Ｈ）。

【０２５５】

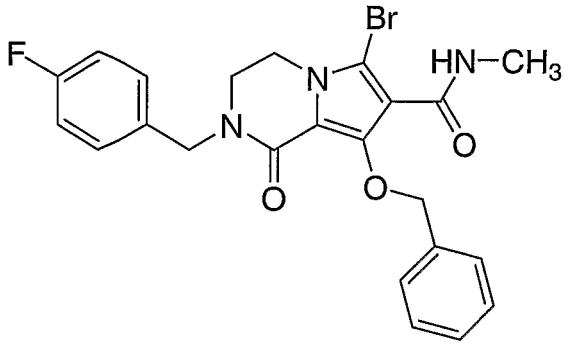
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３１８。

【０２５６】

段階７：６－ブロモ－２－（４－フルオロベンジル）－８－ベンジルオキシ－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド

【０２５７】

【化６４】



【０２５８】

２－（４－フルオロベンジル）－８－ヒドロキシ－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド（０．３０ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム（０．２４ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０ｍＬ）中混合物に室温で、臭素の塩化メチレン溶液（０．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、濾過し、減圧下に濃縮して、臭素化生成物を得た。

【０２５９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．０１（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．６、５．７Ｈｚ、２Ｈ）、７．０３（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．６９（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．０５（ｂｒｓ、２Ｈ）、３．５９（ｂｒｓ、２Ｈ）、２．９９（ｓ、３Ｈ）。

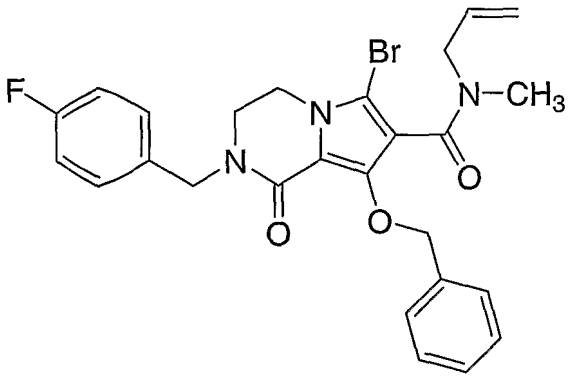
【０２６０】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３９６、３９８（１：１）。

【０２６１】

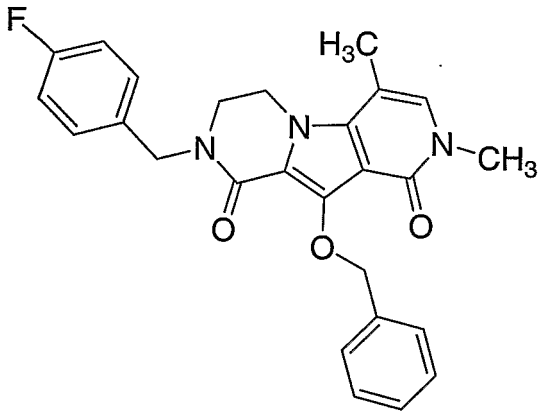
上記臭素化生成物（１．１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．５７ｇ、３．３ｍｍｏｌ）およびベンジルブロマイド（０．５７ｇ、３．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレンと希ＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチル／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画を回収し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。

【０２６２】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４８６、４８８。
【０２６３】
段階８：Ｎ－アリル－８－ベンジルオキシ－６－ブロモ－２－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド
【０２６４】
【化６５】



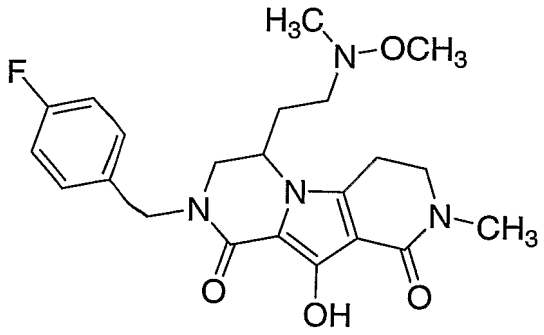
【０２６５】
６－ブロモ－２－（４－フルオロベンジル）－８－ベンジルオキシ－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド（０．１０ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）懸濁液を窒素雰囲気下に冷却し（０℃）、それにリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（１Ｍ、０．２４ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、その温度で３０分間攪拌した。得られた透明赤褐色溶液を、臭化アリル（０．０２１ｍＬ、０．２４７ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で３時間攪拌した。生成物混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水と塩化メチレンとの間で分配した。有機抽出液を、５％$KHSO_4$水溶液、飽和$NaHCO_3$およびブラインの順で洗浄した。有機分画を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、０％から１００％勾配の酢酸エチル／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によってアルキル化生成物を得た。
【０２６６】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝５２６、５２８。
【０２６７】
段階９：８－（４－フルオロベンジル）－１０－ベンジルオキシ－２，４－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン
【０２６８】

【化６６】



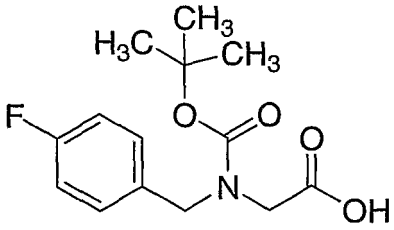
【０２６９】
窒素でパージしたＮ－アリル－８－ベンジルオキシ－６－ブロモ－２－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびＮ－ジシクロヘキシル－Ｎ－メチルアミン（４５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）中混合物に、$Pd_2(dba)_3$（１４ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）およびトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３６時間攪拌した。反応混合物をセライト層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を水と塩化メチレンとの間で分配した。有機抽出液を、ＨＣｌ水溶液およびブラインの順で洗浄した。有機分画を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、０％から１００％勾配の酢酸エチル／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、環化生成物を得た。
【０２７０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．７２（ｄ、Ｊ＝７．５、２Ｈ）、７．３６－７．２６（ｍ、５Ｈ）、７．０１（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．７４（ｓ、１Ｈ）、５．４７（ｓ、２Ｈ）、４．７１（ｓ、２Ｈ）、４．３２（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）３．５０（ｓ、３Ｈ）、３．４９（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．２８（ｓ、３Ｈ）。
【０２７１】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４４６。
【０２７２】
段階１０：８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２，４－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ベンジルオキシ－２，４－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（２７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびパールマン触媒（２．５ｍｇ、２０％$Pd(OH)_2$／炭素）のエタノール（５ｍＬ）中混合物を、水素ガス雰囲気（１気圧）下に室温で１時間攪拌した。反応生成物が溶液から沈澱した。懸濁液をクロロホルムで処理し、混合物をセライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して、標題生成物を得た。
【０２７３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．５８（ｓ、１Ｈ）、７．３２（ｄｄ、Ｊ＝８．５、５．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．７３（ｓ、１Ｈ）、４．６９（ｓ、２Ｈ）、４．３１（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）３．５５（ｔ、Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．４８（ｓ、３Ｈ）、２．２７（ｓ、３Ｈ）。

【０２７４】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３５６。
【０２７５】
（実施例４）
８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－｛２－［メトキシ（メチル）アミノ］エチル｝－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン
【０２７６】
【化６７】

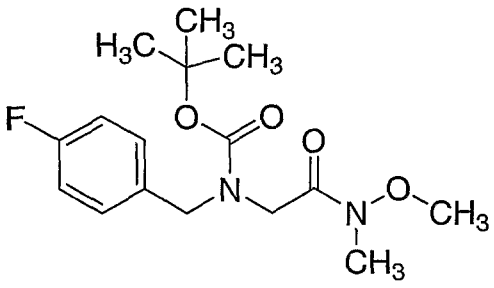


【０２７７】
段階１：Ｎ－（４－フルオロベンジル）グリシン酸メチル
ブロモ酢酸メチル（２４．０ｍＬ、２５３．５ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２６４ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（３５．３４ｍＬ、２５３．５ｍｍｏｌ）を加えた。濁った混合物に４－フルオロベンジルアミン（３０．３ｍＬ、２６３．７ｍｍｏｌ）を急速に加え、得られた粘稠混合物を不活性雰囲気下にて室温で１８時間攪拌した。ＴＨＦを減圧下に除去し、残留物をジエチルエーテルに懸濁させた。混合物を濾過し、固体を過剰のジエチルエーテルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、生成物を明黄色油状物として得た。
【０２７８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３１～７．２７（ｍ、２Ｈ）、７．０４～６．９９（ｍ、２Ｈ）、３．７７（ｓ、２Ｈ）、３．７４（ｓ、３Ｈ）、３．４１（ｓ、２Ｈ）、１．８２（ｂｒｓ、１Ｈ）。
【０２７９】
段階２：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（４－フルオロベンジル）グリシン酸メチル
Ｎ－（４－フルオロベンジル）グリシン酸メチル（４６．０ｇ、２３３．３ｍｍｏｌ）のＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（３５０ｍＬ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（２．８５ｇ、２３．３３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４２．３ｍＬ、３０３．２ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を１Ｍジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートのＴＨＦ溶液（２７９．９ｍＬ、２７９．９ｍｍｏｌ）で処理し、反応液を閉鎖雰囲気中にて室温で１８時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物を勾配溶離（１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンから５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、生成物を明黄色油状物として得た。
【０２８０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２５～７．１８（ｍ、２Ｈ）、７．０３～６．９９（ｍ、２Ｈ）、４．４８（ｄ、Ｊ＝１４．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．９２（ｓ、１Ｈ）、３．７８（ｓ、１Ｈ）、３．７０（ｓ、３Ｈ）、１．４７（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、９Ｈ）。
【０２８１】
ＬＣＭＳ（Ｍ＋１－１００、ＢＯＣ基喪失のため）＝１９８．０。

【０２８２】
段階３：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（４－フルオロベンジル）グリシン
【０２８３】
【化６８】



【０２８４】
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（４－フルオロベンジル）グリシン酸メチル（１２．３７ｇ、４１．６３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１８０ｍＬ）溶液に、５Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（１８．３２ｍＬ、９１．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を不活性雰囲気下に室温で２時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残った残留物を水に取り、$CHCl_3$で２回洗浄した。水層を冷却して０℃とし、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２の酸性とし、ＮａＣｌで飽和させた。混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、有機層を脱水し（$MgSO_4$）、減圧下に濃縮して、酸を明黄色油状物として得た。
【０２８５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．２６～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．０３（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．５０（ｄ、Ｊ＝１３．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．９６（ｂｒｓ、１Ｈ）、３．８３（ｂｒｓ、１Ｈ）、１．４９（ｓ、９Ｈ）。
【０２８６】
ＬＣＭＳ（Ｍ＋１）＝２８４．２。
【０２８７】
段階４：２－（４－フルオロベンジル）－４－［メトキシ（メチル）アミノ］－４－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル
【０２８８】
【化６９】



【０２８９】
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－（４－フルオロベンジル）グリシン（１０．５２ｇ、３７．１５ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３７ｍＬ）溶液を攪拌しながら、これにＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（３．６２ｇ、３７．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液をＮ－メチルモルホリン（４．０８ｍＬ、３７．１５ｍｍｏｌ）で処理し、冷却して０℃とした。１Ｍ　Ｎ，Ｎ′－ジシクロヘキシルカルボジイミドのCH_2Cl_2溶液（３７．１５ｍＬ、３７．１５ｍｍｏｌ）で処理した後、反応液を不活性雰囲気下に昇温させて室温とした。６６時間攪拌した後、混合物を濾過し、固体を過剰のCH_2Cl_2で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、ＥｔＯＡｃに再懸濁させた。１時間攪拌した後、混合物を濾過し、固体を過剰のＥｔＯＡｃで洗浄し、濾液を再度減圧下に濃縮

して、橙赤色油状物を得た。勾配溶離（２０％から６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ワインレブアミドを無色油状物として得た。

【０２９０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２７～７．２０（ｍ、２Ｈ）、７．０３～７．０１（ｍ、２Ｈ）、４．５２（ｄ、Ｊ＝１３．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．０９（ｓ、１Ｈ）、３．９５（ｓ、１Ｈ）、３．６３（ｄ、Ｊ＝２０．４Ｈｚ、３Ｈ）、３．１８（ｓ、３Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）。

【０２９１】

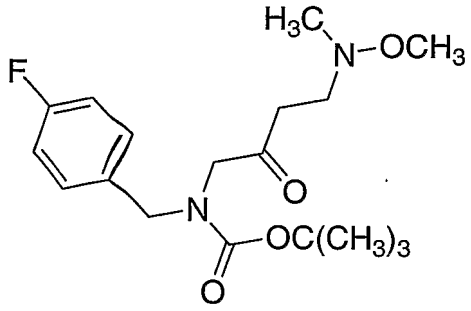
ＬＣＭＳ（Ｍ＋１）＝３２７．２。

【０２９２】

段階５：ｔｅｒｔ－ブチル４－フルオロベンジル｛４－［メトキシ（メチル）アミノ］－２－オキソブチル｝－カーバメート

【０２９３】

【化７０】



【０２９４】

２－（４－フルオロベンジル）－４－［メトキシ（メチル）アミノ］－４－オキソブタン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．９１ｇ、１５．０４ｍｍｏｌ）を、脱水トルエンと共沸させ（１０ｍＬで２回）、脱水ＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶かした。溶液を冷却して０℃とし、１Ｍビニルマグネシウムブロマイドの ＴＨＦ溶液（１８．０４ｍＬ、１８．０４ｍｍｏｌ）を急速に加えた。０℃で１０分間攪拌した後、反応液を１時間かけて昇温させて室温とし、水（１８ｍＬ）で処理した。混合物を２０分間攪拌し、ＥｔＯＡｃと水との間で分配した。有機層を水で２回洗浄し、脱水し（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、減圧下に濃縮して、赤色油状物を得た。勾配溶離（２０％から８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によて、生成物を橙赤色油状物として得た。

【０２９５】

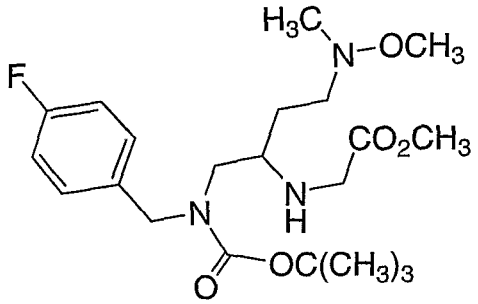
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２４～７．１６（ｍ、２Ｈ）、７．０３～６．９９（ｍ、２Ｈ）、４．４５（ｄ、Ｊ＝１７．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．００（ｓ、１Ｈ）、３．８６（ｓ、１Ｈ）、３．４２（ｓ、３Ｈ）、２．９１～２．８５（ｍ、２Ｈ）、２．６３～２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．５５（ｓ、３Ｈ）、１．４６（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、９Ｈ）。

【０２９６】

段階６：Ｎ－｛１－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－フルオロベンジル）アミノ］メチル｝－３－［メトキシ（メチル）アミノ］プロピル｝グリシン酸メチル

【０２９７】

【化７１】



【０２９８】

グリシンメチルエステル（２．７８ｇ、２２．１４ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１３．５ｍＬ）中混合物を、トリエチルアミン（３．０３ｍＬ、２１．５５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－フルオロベンジル｛４－［メトキシ（メチル）アミノ］－２－オキソブチル｝カーバメート（１．５０ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（８．５ｍＬ）溶液、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（５．１１ｇ、２４．１１ｍｍｏｌ）および酢酸（４８５μＬ、８．４６ｍｍｏｌ）の順で処理した。混合物を室温で不活性雰囲気下に４２時間攪拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を、ガス発生が停止するまで、攪拌下の反応液に加えた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、水層をＮａＣｌで飽和させ、再度ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、減圧下に濃縮して淡黄色油状物を得た。勾配溶離（ヘキサンから４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、そしてＥｔＯＡｃまで）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、アミンを無色油状物として得た。

【０２９９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．１９（ｂｒｓ、２Ｈ）、７．０２～６．９８（ｍ、２Ｈ）、４．５６～４．３７（ｍ、２Ｈ）、３．７２（ｓ、３Ｈ）、３．４９（ｓ、３Ｈ）、３．３９（ｂｒｓ、２Ｈ）、３．０５（ｂｒｓ、１Ｈ）、２．９７（ｂｒｓ、１Ｈ）、２．６６（ｂｒｓ、２Ｈ）、２．５５（ｓ、３Ｈ）、１．６８～１．５８（ｍ、４Ｈ）、１．４７（ｂｒｓ、９Ｈ）。

【０３００】

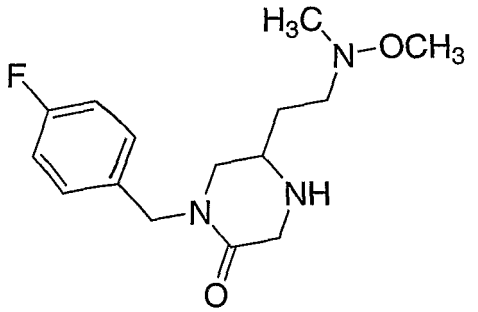
ＬＣＭＳ（Ｍ＋１）＝４２８．４。

【０３０１】

段階７：１－（４－フルオロベンジル）－５－｛２－［メトキシ（メチル）アミノ］エチル｝ピペラジン－２－オン

【０３０２】

【化７２】



【０３０３】

Ｎ－｛１－｛［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（４－フルオロベンジル）アミノ］メチル｝－３－［メトキシ（メチル）アミノ］プロピル］グリシン酸メチル（１．６３ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（４１ｍＬ）溶液を、０℃にてＴＦＡ（１２．６ｍＬ）で処理した。混合物を室温で不活性雰囲気下に２時間攪拌し、減圧下に濃縮した。得

られた油状物を水（４６ｍＬ）に懸濁させ、固体K_2CO_3（３．１ｇ）を少量ずつ加えた。反応液を加熱して１００℃として３０分間経過させた。冷却して室温とした後、混合物をＮａＣｌで飽和させ、CH_2Cl_2で３回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、減圧下に濃縮して橙赤色油状物を得た。

【０３０４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．２９～７．２３（ｍ、２Ｈ）、７．０５～６．９９（ｍ、２Ｈ）、４．６３（ｄ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．４７（ｄ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６２（ｄｔ、Ｊ＝１７．２，３８．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．４７（ｓ、３Ｈ）、３．１２～３．１０（ｍ、１Ｈ）、３．０８～２．９４（ｍ、２Ｈ）、２．７１～２．６２（ｍ、２Ｈ）、２．５５（ｓ、３Ｈ）、１．８２（ｂｒｓ、１Ｈ）、１．６３（ｄｄ、Ｊ＝６．４、１２．４Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３０５】

ＬＣＭＳ（Ｍ＋１）＝２９６．４。

【０３０６】

段階８：８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－６－｛２－［メトキシ（メチル）アミノ］エチル｝－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

１－（４－フルオロベンジル）－５－｛２－［メトキシ（メチル）アミノ］エチル｝ピペラジン－２－オン（７５２ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）を脱水CH_3CN（５ｍＬで３回）および脱水トルエン（５ｍＬで３回）と共沸させ、圧力容器中で脱水エチレングリコール（１．７ｍＬ）に溶かした。その溶液に、４－メトキシ－１－メチル－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸エチル（１８１ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を加えた。容器を不活性雰囲気下に密閉し、反応液をマイクロ波リアクタ条件下に加熱して２５０℃として２０分間経過させた。反応液を冷却して室温とし、ＭｅＯＨ（１．７ｍＬ）で処理した。逆相クロマトグラフィークロマトグラフィー［９５：５水（＋０．１％ＴＦＡ）／CH_3CN（＋０．１％ＴＦＡ）から５：９５水（＋０．１％ＴＦＡ）／CH_3CN（＋０．１％ＴＦＡ）］による精製によって、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩型での明褐色油状物として得た。

【０３０７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４１～７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．１１～７．０７（ｍ、２Ｈ）、４．９４（ｄ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７～４．３３（ｍ、２Ｈ）、３．７４（ｄｄ、Ｊ＝４．０、１３．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．６１（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．４２（ｓ、３Ｈ）、３．００（ｓ、３Ｈ）、２．９０（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．４４（ｓ、３Ｈ）、２．３０～２．２６（ｍ、２Ｈ）、１．７９～１．６７（ｍ、３Ｈ）。

【０３０８】

ＨＲＭＳ（ＦＴ／ＡＰＣＩ）Ｍ＋Ｈ：（$C_{22}H_{27}FN_4O_4$）の計算値＋４３１．２０８９、実測値４３１．２０６８。

【０３０９】

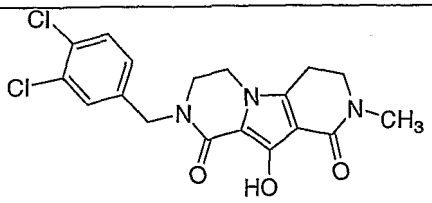
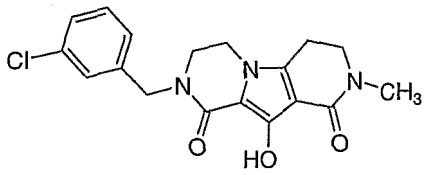
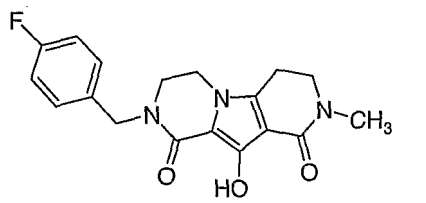
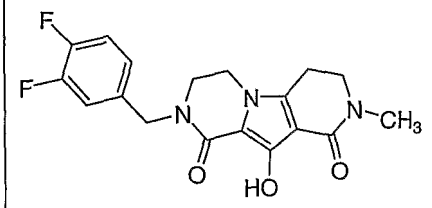
（実施例５～１５）

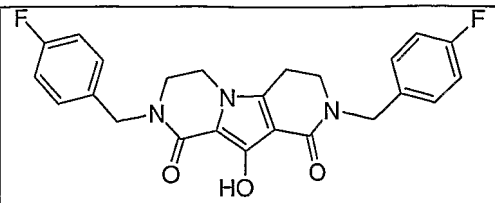
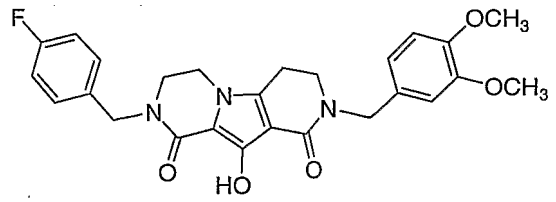
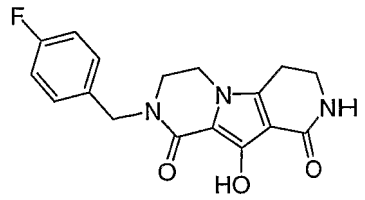
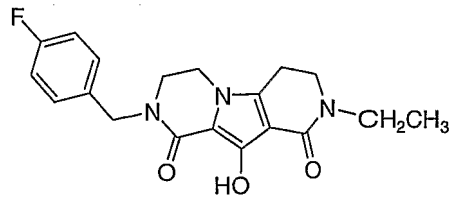
適切な類縁の原料を用い、実施例１～４のいずれかに記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

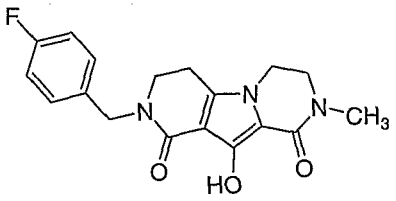
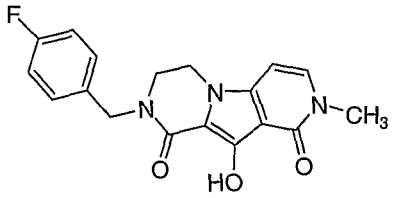
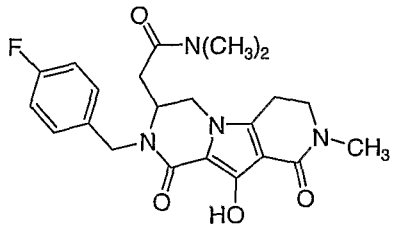
【０３１０】

【表２】

実施例	化合物	データ
5	8-(3,4-ｼﾞｸﾛﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ-[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.39 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H),

	 実施例1の方法で製造	3.55 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H). ES MS M+1 = 394
6	8-(3-ｸﾛﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙ-3, 4, 7, 8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′, 4′ :4, 5]ﾋﾟﾛﾛ[1, 2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1, 9(2H, 6H)-ｼﾞｵﾝ  実施例1の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.38 (br s, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H). ES MS M+1 = 360
7	8-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙ-3, 4, 7, 8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′, 4′ :4, 5]ﾋﾟﾛﾛ[1, 2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1, 9(2H, 6H)ｼﾞｵﾝ  ｴﾁﾚﾝｸﾞﾘｺｰﾙに代えて1, 2-ｼﾞｸﾛﾛﾍﾞﾝｾﾞﾝを用いた以外は実施例1の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.38 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H). ES MS M+1 = 344
8	8-(3, 4-ｼﾞﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-2-ﾒﾁﾙ-3, 4, 7, 8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′, 4′ :4, 5]ﾋﾟﾛﾛ-[1, 2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1, 9(2H, 6H)-ｼﾞｵﾝ  実施例1の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.38 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H). ES MS M+1 = 362
9	2, 8-ﾋﾞｽ(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-3, 4, 7, 8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′, 4′ :4, 5]ﾋﾟﾛﾛ[1, 2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1, 9(2H, 6H)-ｼﾞｵﾝ	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.55-7.30 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.3

	 実施例1の方法で製造	Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H). ES MS M+1 = 438
10	2-(3,4-ジメトキシベンジル)-8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン  エチレングリコールに代えて1,2-ジクロロベンゼンを用いた以外は実施例1の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H),4.60 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.50 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H). ES MS M+1 = 480
11	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン  実施例1の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (br s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H). ES MS M+1 = 330
12	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-2-エチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン  実施例1の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.52-3.35 (m, 6H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H). 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H). ES MS M+1 = 358

13	2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-8-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン  エチレングリコールに代えて1,2-ジクロロベンゼンを用いた以外は、実施例2の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (br s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (t, J = 6.7 Hz, 2H). ES MS M+1 = 344
14	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン  実施例13で製造された化合物の副生成物として単離	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 (t, J = 5.3 Hz, 2H) 3.61 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H). ES MS M+1 = 342
15	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7-(2-ジメチルアミノ-2-オキソエチル)-2-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン  エチレングリコールに代えて1,2-ジクロロベンゼンを用いた以外は実施例4の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.04 – 3.85 (m, 3H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.53 (m, 2H). ES MS M+1 = 429

【０３１１】

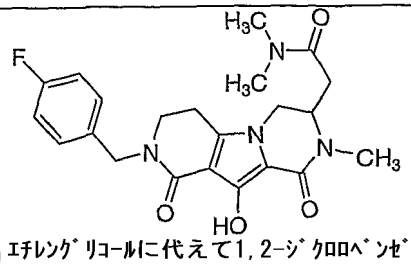
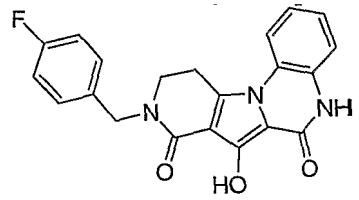
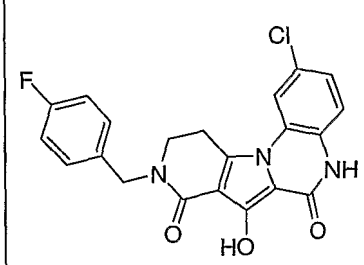
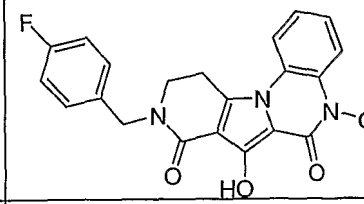
（実施例１６～２２）

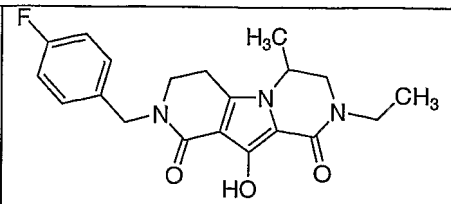
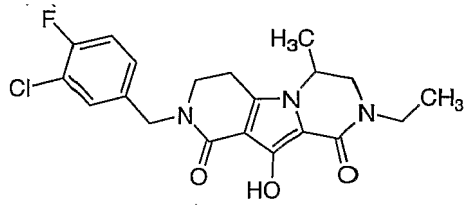
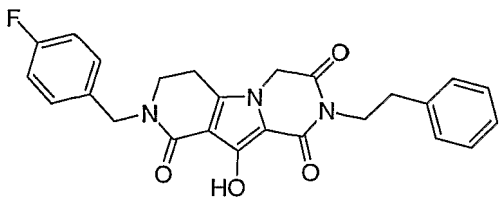
適切な類縁の原料を用い、実施例１～４のいずれかに記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

【０３１２】

【表３】

実施例	化合物	データ
16	2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7-(2-ジメチルアミノ-2-オキソエチル)-8-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1.9(2H.6H)-ジオン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H),

	 エチレングリコールに代えて1,2-ジクロロベンゼンを用いた以外は実施例4の方法で製造	7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.14 – 3.95 (m, 3H), 3.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.18 (d, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.82 (s, 3H). ES MS M+1 = 429
17	9-(4-フルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]キノキサリン-6,8(5H,9H)-ジオン  1,2-ジクロロベンゼン中にて3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを反応させた以外は、実施例4の方法で製造	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.18 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H) 3.47 (t, J = 6.7 Hz, 2H). ES MS M+1 = 378
18	2-クロロ-9-(4.-フルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-10,11-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]キノキサリン-6,8(5H,9H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.01 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H) 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2H). ES MS M+1 = 412
19	9-(4-フルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-10,11-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]キノキサリン-6,8(5H,9H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.9 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.20 (m,3H), 4.63 (s, 2H), 3.57 (t, J = 6.7 Hz, 2H) 3.46 (m, 5H). ES MS M+1 = 392
20	8-エチル-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-6-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.33 (dd, J = 5.5, 8.2 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.45 (m,

	 ｴﾁﾚﾝｸﾞﾘｺｰﾙに代えて1-ｴﾁﾙ-5-ﾒﾁﾙﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝ-2-ｵﾝ(Yahiro et al., Bull. Chem. Soc. Jpn, 321-322, 1986)および1,2-ｼﾞｸﾛﾛﾍﾞﾝｾﾞﾝを用いた以外は実施例4の方法で製造。ﾗｾﾐ標題生成物をｴﾅﾝﾁｵﾏｰに分離した。6(S)-Me立体化学を有するｴﾅﾝﾁｵﾏｰの方が活性が高いことが認められた。絶対立体化学は、L-N-Boc-ｱﾗﾆﾝを原料とした実施例45に記載の化学に従って製造した光学活性ﾋﾟﾍﾟﾗｼﾞﾝを用いることで確認した。	1H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.22 (m, 5H), 2.84 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ES MS M+1 = 372
21	8-ｴﾁﾙ-2-(3-ｸﾛﾛ-4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-6-ﾒﾁﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ  ﾗｾﾐ標題生成物をｴﾅﾝﾁｵﾏｰに分離した。上側-Me立体化学を有するｴﾅﾝﾁｵﾏｰの方が活性が高いことが認められた。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.54 (q, *J* = 15.6 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ES MS M+1 = 406
22	2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-8-(2-ﾌｪﾆﾙｴﾁﾙ)-3,4-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,7,9(2H,6H,8H)-ﾄﾘｵﾝ 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s,1H), 7.35-7.15 (m, 9H), 4.92 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H). ES MS M+1 = 448

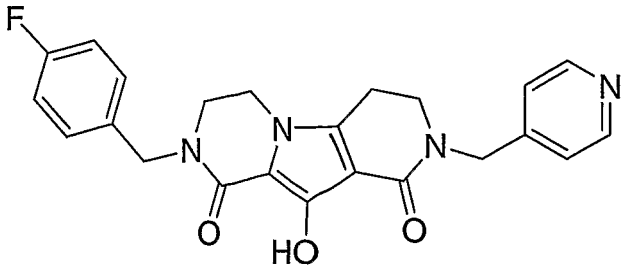
【０３１３】

（実施例２３）

８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－（ピリジン－４－イルメチル）－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０３１４】

【化７３】



【０３１５】

段階１：８－（４－フルオロベンジル）－１０－トルエンスルホニルオキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（１．０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．６４ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（３０ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホニルクロライド（０．６４ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物について、逆相分取ＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題化合物を得た。

【０３１６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４８４。

【０３１７】

段階２：８－（４－フルオロベンジル）－２－（４－ピリジニルメチル）－１０－トルエンスルホニルオキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

８－（４－フルオロベンジル）－１０－トルエンスルホニルオキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、それにリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（１Ｍ、１．５当量）を加えた。得られた混合物を、同じ温度で３０分間攪拌した。４－ブロモメチルピリジンのジエチルエーテル溶液（炭酸ナトリウム水溶液とエーテルとの間で分配し、活性化塩基性アルミナ層にそれを通すことで、相当する臭化水素酸塩から形成）。反応混合物を室温で１時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物について、逆相分取ＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって標題化合物を得た。

【０３１８】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝５７５。

【０３１９】

段階３：８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－２－（ピリジン－４－イルメチル）－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

８－（４－フルオロベンジル）－２－（４－ピリジニルメチル）－１０－トルエンスルホニルオキシ－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（１０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）およびナトリウムメトキシド（３ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）の脱水メタノール（０．５ｍＬ）溶液を、油浴にて６０℃で１時間加熱した。この溶液について、逆相分取ＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題化合物を得た。

【０３２０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ８．７０（ｂｒｓ、２Ｈ）、７．６３（ｄ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５（ｄｄ、Ｊ＝８．７、５．４Ｈｚ、２Ｈ）、

７．１８（ｔ、Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．７４（ｓ、２Ｈ）、４．６１（ｓ、２Ｈ）、４．０（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．５７（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．５３（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９（ｔ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３２１】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４２１。

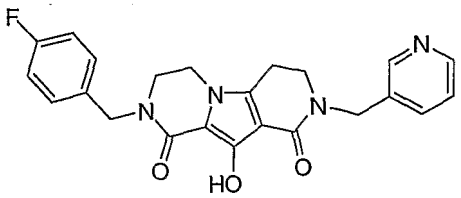
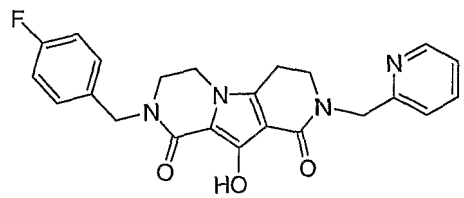
【０３２２】

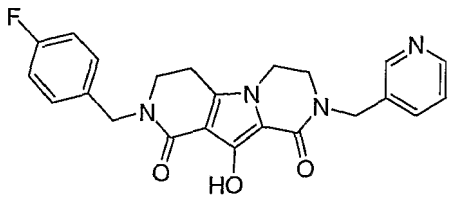
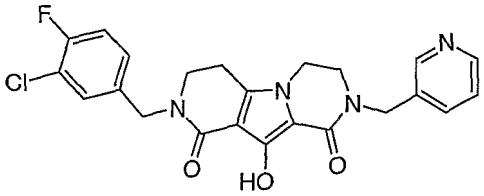
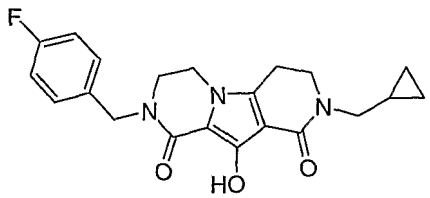
（実施例２４～２８）

適切な類縁の原料を用い、実施例２３に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

【０３２３】

【表４】

実施例	化合物	データ
24	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69(s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 5.8 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). ES MS M+1 = 421
25	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-2-(ピリジン-2-イルメチル)-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.8 Hz , 2H), 3.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). ES MS M+1 = 421
26		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.55 (s,

	2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-8-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	1H), 8.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.7 Hz , 2H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). ES MS M+1 = 421
27	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-8-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.82 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.1 Hz 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz 1H), 7.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.7 Hz , 2H), 3.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). ES MS M+1 = 455
28	2-(シクロプロピルメチル)-8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.29 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz , 2H), 3.49 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.8 Hz , 2H), 1.00 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.27 (m, 2H). ES MS M+1 = 384

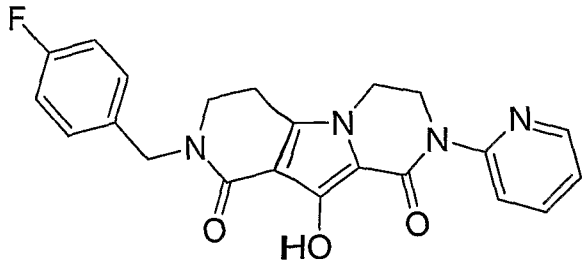
【０３２４】

（実施例２９）

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－ピリジン－２－イル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０３２５】

【化７４】



【０３２６】

段階１：１－ピリジン－２－イルピペラジン－２－オン

密閉容器中にて、４－ベンジルオキシカルボニル－１－メチル－ピラジン－２（１Ｈ）－オン（３．０ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）、２－ブロモピリジン（２．０２ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．２９ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．１１ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６．２６ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）の脱水ジオキサン（１３ｍＬ）中混合物を、油浴にて１１０℃で６時間加熱した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、塩化メチレンで希釈し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留固体について、酢酸エチル－ヘキサン勾配を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の濃縮によってピリジン中間体を得た。４－ベンジルオキシカルボニル－１－ピリジン－２－イルピペラジン－２－オン（１．５０ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）およびパールマン触媒（０．７ｇ）のエタノール（５０ｍＬ）中混合物を、水素雰囲気（１気圧）下に室温で１時間攪拌した。生成物混合物をセライト層で濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。

【０３２７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．４３（ｄｄ、Ｊ＝１．８、４．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９３（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｄｄ、Ｊ＝４．９、７．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．００（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．７２（ｓ、２Ｈ）、３．２３（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３２８】

段階２：２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－ピリジン－２－イル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

溶媒としてエチレングリコールを１，２－ジクロロベンゼンに代えて、実施例１に記載の方法に従って標題化合物を製造した。

【０３２９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３８（ｍ、２Ｈ）、８．０７（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｍ、１Ｈ）、７．３１（ｄｄ、Ｊ＝８．６、５．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．０７（ｍ、１Ｈ）、７．０１（ｔ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．６６（ｓ、２Ｈ）、４．４７（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．５１（ｔ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．８２（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）。

【０３３０】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４０７。

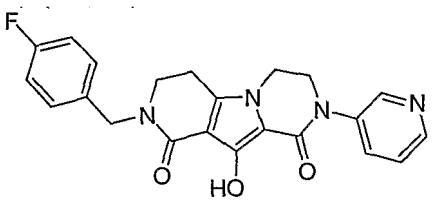
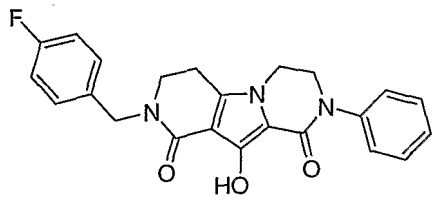
【０３３１】

（実施例３０～３１）

適切な類縁の原料を用い、実施例２９に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

【０３３２】

【表５】

実施例	化合物	データ
30	2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-8-ﾋﾟﾘｼﾞﾝ-3-ｲﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.76 (d, J = 2.0 Hz ,1H), 8.48 (d, J = 4.4 Hz ,1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz ,1H), 7.63 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.13 (m, 4H), 3.48 (t, J = 6.9 Hz , 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz , 2H), ES MS M+1 = 407
31	2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-8-ﾌｪﾆﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.27 (br s, 1H), 7.42-7.22 (m, 7H), 7.00 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.48 (t, J = 6.9 Hz , 2H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz , 2H). ES MS M+1 = 406

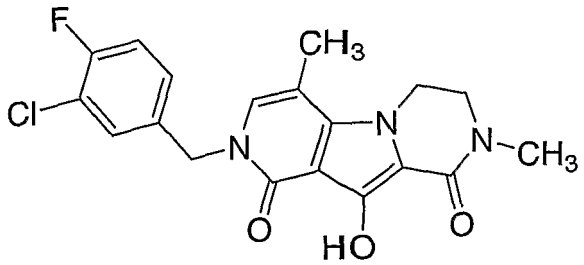
【０３３３】

（実施例３２）

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４，９－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０３３４】

【化７５】



【０３３５】

段階１：Ｎ^2－ベンジルオキシカルボニル－Ｎ^1－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ^1－メチルグリシンアミド

Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ－メチルアミン（７６０ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）、Ｎ－ＣＢＺ－グリシン（１３３７．６ｇ、６．３９ｍｏｌ）、ＥＤＣ（１２２５．８ｇ、６．３９ｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（１０７．７ｇ、０．７０ｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７２ｍＬ）の脱水ＤＭＦ（１２リットル）溶液を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水（２４リットル）で希釈し、塩化メチレンで抽出した（１０リットルで３回）。有機抽出液を合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。

【０３３６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３１１。

【０３３７】
段階２：４－ベンジルオキシカルボニル－１－メチル－３，４－ジヒドロピラジン－２（１Ｈ）－オン
Ｎ[2]－ベンジルオキシカルボニル－Ｎ[1]－（２，２－ジメトキシエチル）－Ｎ[1]－メチルグリシンアミド（１．９ｋｇ、６．１ｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（２７０ｇ）のトルエン（２９．４リットル）溶液を、８０℃で４時間攪拌した。得られた反応混合物を冷却して室温とし、水で洗浄し（２リットルで４回）、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留固体について、ヘプタン－酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の濃縮によって、環化生成物をオフホワイト固体として得た。

【０３３８】
[1]Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ[3]）δ７．３７（ｂｒｓ、５Ｈ）、６．４４（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１／２Ｈ）、６．３２（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１／２Ｈ）、５．５３（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１／２Ｈ）、５．４２（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、１／２Ｈ）、５．２１（ｓ、２Ｈ）、４．３１（ｓ、２Ｈ）、３．０８（ｓ、３Ｈ）。

【０３３９】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２４７。

【０３４０】
段階３：１－メチルピペラジン－２－オン
４－ベンジルオキシカルボニル－１－メチル－３，４－ジヒドロピラジン－２（１Ｈ）－オン（５１０ｇ、２．１ｍｏｌ）および１０％Ｐｔ／Ｃ（４０ｇ）のエタノール（１２リットル）中混合物を、水素雰囲気（１気圧）下に室温で終夜攪拌した。パールマン触媒（５０ｇ；２０％Ｐｄ（ＯＨ）[2]／Ｃ）を加え、水素ガス雰囲気下にさらに２４時間攪拌した。生成物混合物をセライト層で濾過し、減圧下に濃縮して、１－メチルピペラジン－２－オンを得た。

【０３４１】
[1]Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ[3]）δ３．５２（ｓ、２Ｈ）、３．３２（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）３．０９（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）。

【０３４２】
段階４：８－ヒドロキシ－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル
１－メチルピペラジン－２－オン（１８３ｇ、１．６ｍｏｌ）およびジエチルエトキシメチレンマロネート（３４６ｇ、１．６ｍｏｌ）のトルエン（１２リットル）中混合物を、１００℃で終夜加熱した。得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物を脱水ＴＨＦ（８リットル）に溶かし、窒素雰囲気下に還流させ、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（１Ｍ、１．０５当量）で処理した。反応混合物を放冷して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレンと希ＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルで磨砕し、冷却して－２０℃とし、沈澱固体を濾過して標題化合物を得た。

【０３４３】
[1]Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ[6]）δ８．５０（ｓ、１Ｈ）、７．３３（ｓ、１Ｈ）、４．１８（ｑ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．１１（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．５９（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．９２（ｓ、３Ｈ）、１．２４（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３４４】
ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２３９。

【０３４５】
段階５：８－（ベンジルオキシ）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラ

ヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル

８－ヒドロキシ－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル（２５．０ｇ、１０４．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５００ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（５８ｇ、４２０ｍｍｏｌ）およびベンジルブロマイド（１４．９ｍＬ、１２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレンとブラインとの間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行って、標題物を得た。

【０３４６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６２（ｂｒｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４～７．２７（ｍ、３Ｈ）、７．１５（ｓ、１Ｈ）、５．２９（ｓ、２Ｈ）、４．２９（ｑ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．１１（ｔ、Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．６２（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．１２（ｓ、３Ｈ）、１．３１（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３４７】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３２９。

【０３４８】

段階６：８－（ベンジルオキシ）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸

８－ヒドロキシ－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル（０．２８ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（７ｍＬ、１Ｍ）を加えた。反応混合物を４５℃で４時間加熱した。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレンとＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をトルエンから濃縮して（３回）、標題酸を白色固体として得た。

【０３４９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４７（ｂｒｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．３９～７．３４（ｍ、３Ｈ）、７．２２（ｓ、１Ｈ）、５．５３（ｓ、２Ｈ）、４．１６（ｑ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．６８（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．１６（ｓ、３Ｈ）。

【０３５０】

段階７：８－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド

８－（ベンジルオキシ）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、３－クロロ－４－フルオロベンジルアミン（０．１６ｇ、１．００ｍｏｌ）およびベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ、０．３５ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（１０ｍＬ）中混合物に、ジイソプロピルエチルアミン（０．１７ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレンとＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題アミドを得た。

【０３５１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４７（ｂｒｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．３２～７１８（ｍ）、７．０１（ｂｒｄ、２Ｈ）、５．３５（ｓ、２Ｈ）、４．３３（ｄ、Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．１４（ｑ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．６７（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．１４（ｓ、３Ｈ）。

【０３５２】
段階８：８－（ベンジルオキシ）－６－ブロモ－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド
８－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド（０．２３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（０．５２ｇ、６．１３ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５０ｍＬ）中混合物に０℃で、臭素の塩化メチレン溶液（０．５Ｍ、１．１ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題生成物を得た。
【０３５３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．６２（ｂｒｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．３１～７．２６（ｍ）、７．１９（ｂｒｄ、２Ｈ）、７．１１（ｍ、２Ｈ）、５．２９（ｓ、２Ｈ）、４．３２（ｄ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．１８（ｑ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．６７（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．１４（ｓ、３Ｈ）。
【０３５４】
段階９：Ｎ－アリル－８－（ベンジルオキシ）－６－ブロモ－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド
８－（ベンジルオキシ）－６－ブロモ－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド（０．２６ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下に冷却し（０℃）、それにリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（１Ｍ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１５分間攪拌し、臭化アリル（０．１３ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ；活性化塩基性アルミニウムに通した）で処理した。反応混合物を室温で４０分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレンと希ＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題生成物を得た。ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝５６０、５６２（１：１）。
【０３５５】
段階１０：１０－（ベンジルオキシ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－４，８－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン
Ｎ－アリル－８－（ベンジルオキシ）－６－ブロモ－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド（０．１８ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシルメチルアミン（０．１１ｍＬ、０．５０ｍｍｏｌ）、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（２７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）およびＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（６３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の脱水ジオキサン（１０ｍＬ）中混合物を、窒素でパージし、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物について、メタノール／酢酸エチル勾配で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画を回収し、減圧下に濃縮した。残留物を、酢酸エチルおよびヘキサンの混合液から再結晶して、標題生成物を白色固体として得た。
【０３５６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．７０（ｄ、Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．３６～７．１６（ｍ）、７．０８（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．４５（ｓ、２Ｈ）、５．０８（ｓ、２Ｈ）、４．４３（ｄ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．６３（ｄ

、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．３１（ｓ、３Ｈ）。

【０３５７】

段階１１：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４，８－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

１０－（ベンジルオキシ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－４，８－ジメチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（０．２０ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）および５％Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ）のエタノール（１００ｍＬ）および酢酸（１１ｍＬ）混合液中の混合物を、水素ガス（１気圧）雰囲気下に室温で１時間攪拌した。反応混合物をセライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物について逆相ＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題生成物を得た。

【０３５８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３６（ｄｄ、Ｊ＝２．２、６．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８～７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．７１（ｓ、１Ｈ）、５．０３（ｓ、２Ｈ）、４．３９（ｄ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．６７（ｄ、７＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．１０（ｓ、３Ｈ）、２．２９（ｓ、３Ｈ）。

【０３５９】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３９０。

【０３６０】

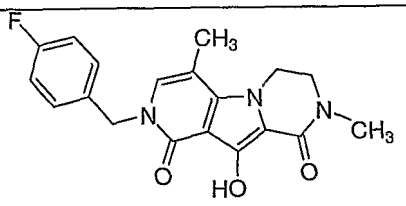
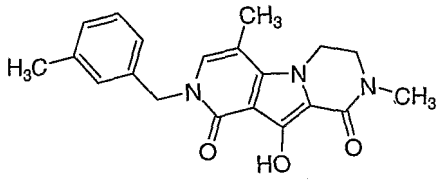
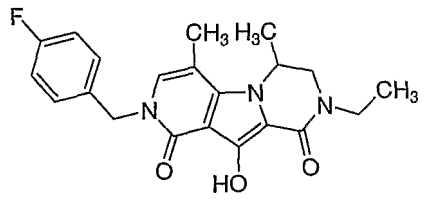
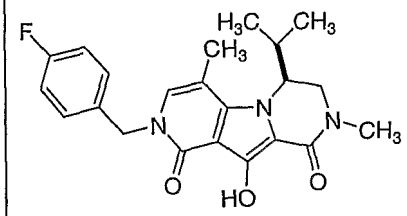
（実施例３３～４１）

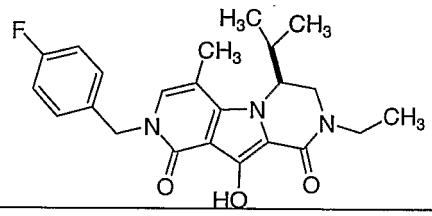
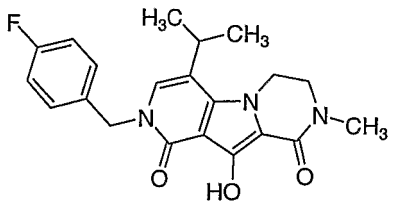
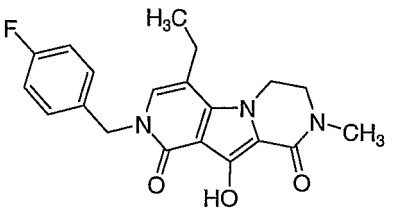
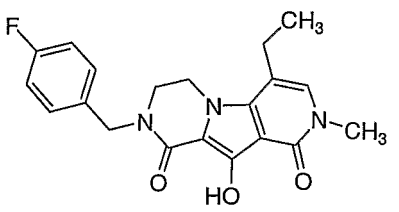
実施例３４を表中に記載の方法で製造した以外は、適切な類縁の原料を用い、実施例３２に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

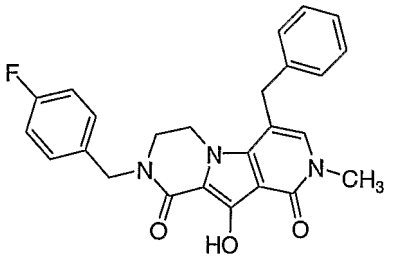
【０３６１】

【表６】

実施例	化合物	データ
33	2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4,8-ｼﾞﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □7.30 (dd, J = 5.5, 8.2 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz,

		2H), 6.97 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.21 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). ES MS M+1 = 356
34	2-(3-ﾒﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4,8-ｼﾞﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ[3',4':4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ  実施例32の化合物の3,4-ｼﾞﾒﾄｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙ基を、ﾄｼﾙ酸で開裂させ、得られたﾋﾟﾘｼﾞﾉﾝを、DMF中NaHにて90℃で3-ﾒﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙｸﾛﾗｲﾄﾞを用いてｱﾙｷﾙ化して、標題化合物を得た。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.82 (br s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.07 (br s, 1H), 7.04 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H) 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ES MS M+1 = 352
35	8-ｴﾁﾙ-2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4,6-ｼﾞﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3',4':4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,8H)-ｼﾞｵﾝ  1:1EtOH/ﾍｷｻﾝの定組成溶離を用いるｷﾗﾙｾﾙOJｶﾗﾑでのｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾌｨｰによって、ﾗｾﾐ化合物をそれのｴﾅﾝﾁｵﾏｰに分離し、適切な分画を濃縮して、粗異性体を得た。各異性体について、95%から5%H_2O(0.1%TFA)/CH_3CN(0.1%TFA)の勾配溶離を用いるC-18ｶﾗﾑでの逆相ｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾌｨｰを行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、別々のｴﾅﾝﾁｵﾏｰを得た。	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (br s, 1H), 7.33 (dd, J = 5, 9 Hz, 2H), 7.00 (dt, J = 2, 7 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.78-4.80 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 4, 13 Hz, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 2, 13 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.40 (d, J = 11 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H). ES MS M+1 = 384
36	(6S)-2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-6-ｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ-4,8-ｼﾞﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3',4':4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,8H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (br s, 1H), 7.33 (dd, J = 5, 9 Hz, 2H), 7.02 (dt, J = 2, 7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.11 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 4.1, 9.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 1.3, 3.1 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.5

		Hz, 3H), 0.74 (t, J = 7 Hz, 3H). ES MS M+1 = 398
37	((6S)-8-エチル-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-6-イソプロピル-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,8H)-ジオン 	ES MS M+1 = 412
38	2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-イソプロピル-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, J = 5, 9 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ES MS M+1 = 384
39	4-エチル-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (br s 1H), 7.31 (dd, J = 5.5, 8.2 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.33 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES MS M+1 = 370
40	4-エチル-8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (br s. 1H), 7.31 (dd, J = 5.5, 8.2 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

		ES MS M+1 = 370
41	4-ベンジル-8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (br s. 1H), 7.35 - 7.20 (m), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.26 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H). ES MS M+1 = 432

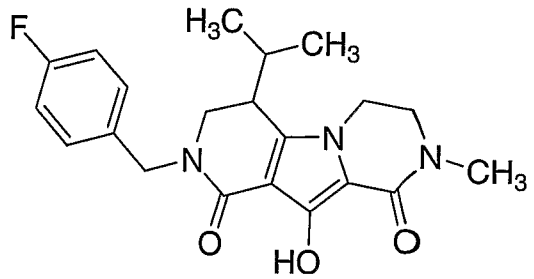
【０３６２】

（実施例４２）

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－イソプロピル－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０３６３】

【化７６】



【０３６４】

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－イソプロピル－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（実施例３８）の製造における副生成物として、標題化合物を単離した。

【０３６５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３０（ｄｄ、Ｊ＝５．５，８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．００（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．８２（ｄ、Ｊ＝１４．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｄ、Ｊ＝１４．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．９５（ｍ、２Ｈ）、３．５６（ｍ、２Ｈ）、３．３４（ｄ、Ｊ＝１３．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．０６（ｓ、３Ｈ）、３．３６（ｍ、１Ｈ）、１．７８（ｍ、１Ｈ）、０．８０（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）、０．６７（ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３６６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３８６。

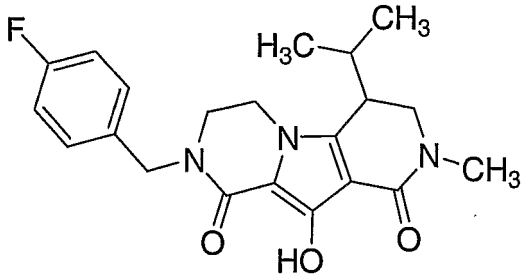
【０３６７】

（実施例４３）

８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－イソプロピル－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０３６８】

【化７７】



【０３６９】

段階１：Ｎ－（３－メチルブト－２－エン－１－イル）－８－（ベンジルオキシ）－６－ブロモ－２－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド

８－（ベンジルオキシ）－６－ブロモ－２－（４－フルオロベンジル）－Ｎ－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピロロ－［１，２－ａ］ピラジン－７－カルボキサミド（０．２４ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下に冷却し（０℃）、これにリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（１Ｍ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１５分間攪拌し、４－ブロモ－２－メチル－２－ブテン（０．１５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ；活性化塩基性アルミナに通した）で処理した。反応混合物を室温で４０分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレンと希ＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題生成物を得た。ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４８６、４８８（１：１）。

【０３７０】

段階２：８－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－イソプロピル－２－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

実施例３２段階１０および１１に記載の手順に相当する手順を用いて、得られた生成物混合物の分取ＨＰＬＣ精製により、標題化合物を得た。

【０３７１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３１（ｄｄ、Ｊ＝５．３、８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．０３（ｔ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．７１（ｄ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．６２（ｄ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．８９（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．９５（ｄｄ、Ｊ＝５，１３Ｈｚ、１Ｈ）、３．４９（ｍ、２Ｈ）、３．３９（ｄ、Ｊ＝１３．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．０３（ｓ、３Ｈ）、２．４９（ｔ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．９８（７重線、Ｊ＝６．６Ｈｚ、１Ｈ）、０．９７（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９２（ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０３７２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３８６。

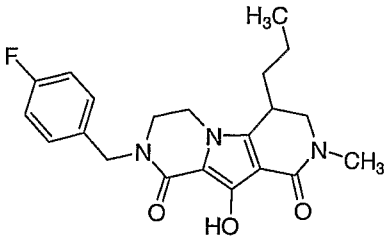
【０３７３】

（実施例４４）

適切な類縁の原料を用い、実施例４３に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

【０３７４】

【表７】

実施例	化合物	データ
44	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-プロピル-2-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (m, 2H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.79 – 4.56 (m, 2H), 3.95 -3.75 (m, 3H), 3.56 -3.35 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 249 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.62 - 1.22 (m, 6 H), 0.92 (m, 3H). ES MS M+1 = 386

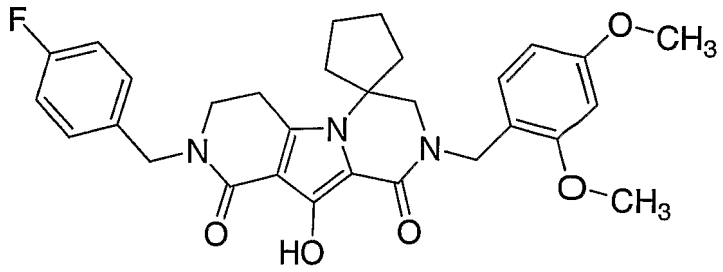
【０３７５】

（実施例４５）

８′－（２，４－ジメトキシベンジル）－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－ヒドロキシ－３′，４′，７′，８′－テトラヒドロ－１′Ｈ－スピロ［シクロペンタン－１，６′ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ）－ジオン

【０３７６】

【化７８】



【０３７７】

段階１：１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］シクロペンタンカルボン酸

１－アミノ－１－シクロペンタンカルボン酸（５．０ｇ、３８．７１ｍｍｏｌ）のジオキサン（１１０ｍＬ）溶液に０℃で、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（７７．４２ｍＬ、７７．４２ｍｍｏｌ）および１Ｍジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートのCH_2Cl_2溶液を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。ジオキサンを減圧下に除去し、残った水溶液を冷却して０℃とし、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で処理してｐＨ２とした。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。得られた水層をＮａＣｌで飽和させ、ＥｔＯＡｃでさらに２回抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油状物を$CHCl_3$と２回共沸させて、生成物を白色固体として得た。

【０３７８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ２．２７～２．２２（ｍ、２Ｈ）、１．９４（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．８０～１．７９（ｍ、４Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【０３７９】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２３０。

【０３８０】

段階２：ｔｅｒｔ－ブチル１－｛［メトキシ（メチル）アミノ］カルボニル｝シクロペンチルカーバメート

１－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］シクロペンタンカルボン酸（５．８

９ｇ、２５．６８ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２５ｍＬ）溶液に、ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（２．５１ｇ、２５．６８ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルモルホリン（２．８２ｍＬ、２５．６８ｍｍｏｌ）をその順序で加えた。混合物を冷却して０℃とし、１．０Ｍ ＤＣＣのCH_2Cl_2溶液で処理し、終夜で室温まで昇温させながら窒素雰囲気下に攪拌した。混合物を濾過し、CH_2Cl_2で洗浄し、得られた濾液を減圧下に濃縮して、油状物を得た。油状物をＥｔＯＡｃに再懸濁させ、混合物をさらに１回濾過した。得られた濾液について、０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を溶離液とするカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、生成物を不透明白色固体として得た。

【０３８１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ３．６３（ｓ、３Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、２．２７～２．２１（ｍ、２Ｈ）、１．８５～１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．６６～１．６３（ｍ、４Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）。

【０３８２】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝２７３。

【０３８３】

段階３：ｔｅｒｔ－ブチル１－ホルミルシクロペンチルカーバメート

ｔｅｒｔ－ブチル１－｛［メトキシ（メチル）アミノ］カルボニル｝－シクロペンチルカーバメート（３．３４ｇ、１２．２７ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１１２ｍＬ）溶液に０℃で窒素雰囲気下にて、ＬＡＨ（６９８ｍｇ、１８．４０ｍｍｏｌ）を少量ずつ加えた。反応液を０℃で３０分間攪拌し、$KHSO_4$（３．４ｇ）の水溶液（水７２ｍＬ）で処理し、Et_2Oで希釈し、５分間攪拌した。層を分離し、水層をEt_2Oでさらに３回抽出した。合わせた有機抽出液を、１Ｎ ＨＣｌ水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブラインでそれぞれ２回ずつ洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、生成物を粘稠性固体として得た。

【０３８４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ９．５５（ｓ、１Ｈ）、２．１１～２．０７（ｍ、２Ｈ）、１．７７～１．７４（ｍ、６Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【０３８５】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝２１４。

【０３８６】

段階４：ｔｅｒｔ－ブチル１－｛［（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ］メチル｝シクロペンチルカーバメート

ｔｅｒｔ－ブチル１－ホルミルシクロペンチルカーバメート（１．８７ｇ、８．７８ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（９ｍＬ）溶液に、２，４－ジメトキシルベンジルアミン（１．９８ｍＬ、１３．１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を１０分間攪拌し、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（２．９８ｇ、１４．０４ｍｍｏｌ）で処理し、室温で窒素雰囲気下にてさらに２時間攪拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、ガス発生が停止するまで混合物を攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、分離した水層をＮａＣｌで飽和させ、ＥｔＯＡｃでさらに１回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して生成物を得た。

【０３８７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．１４（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．４５～６．４３（ｍ、２Ｈ）、４．３０（ｂｒｓ、２Ｈ）、３．８７～８０（ｍ、６Ｈ）、２．８０（ｓ、２Ｈ）、１．９６（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．７３（ｂｒｓ、２Ｈ）、１．６０～１．５７（ｍ、４Ｈ）、１．４１（ｓ、９Ｈ）。

【０３８８】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝３６５。

【０３８９】

段階５：ｔｅｒｔ－ブチル（１－｛［（ブロモアセチル）（２，４－ジメトキシベンジ

ル）アミノ］－メチル｝シクロペンチル）カーバメート

ｔｅｒｔ－ブチル１－｛［（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ］メチル｝シクロペンチル－カーバメート（３．２０ｇ、８．７８ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に、Et_3N（１．３５ｍＬ、９．６５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を冷却して０℃とし、ブロモアセチルブロマイド（０．８４ｍＬ、９．６５ｍｍｏｌ）で処理し、３時間攪拌した。反応液を氷水に投入し、Et_2Oで３回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗材料について、０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を溶離液とするカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって生成物を得た。

【０３９０】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ６．９４（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．４６～６．４３（ｍ、２Ｈ）、４．７６～４．５８（ｍ、３Ｈ）、３．８６～３．７４（ｍ、１０Ｈ）、１．８８～１．７０（ｍ、８Ｈ）、１．４３（ｓ、９Ｈ）。

【０３９１】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝４８７。

【０３９２】

段階６：９－（２，４－ジメトキシベンジル）－８－オキソ－６，９－ジアザスピロ［４．５］デカン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

ｔｅｒｔ－ブチル（１－｛［（ブロモアセチル）（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ］メチル｝シクロペンチル）カーバメート（３．８４ｇ、７．９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７９ｍＬ）溶液に、１．０ＭナトリウムヘキサメチルジシリルアジドのＴＨＦ溶液（７．９０ｍＬ、７．９０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を室温で１．５時間攪拌し、追加の１．０Ｍナトリウムヘキサメチルジシリルアジドの ＴＨＦ溶液（２．９６ｍＬ、２．９６ｍｍｏｌ）で処理し、室温でさらに３時間攪拌した。ＭｅＯＨで反応停止し、減圧下に濃縮した。得られた粗油状物について、０％から７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を溶離液とするカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、生成物を黄色泡状物として得た。

【０３９３】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．２０（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．４６～６．４４（ｍ、２Ｈ）、４．５４（ｓ、２Ｈ）、４．０８（ｓ、２Ｈ）、３．７９（ｄ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、６Ｈ）、３．１４（ｓ、２Ｈ）、２．１５～１．７６（ｍ、６Ｈ）、１．４３（ｓ、９Ｈ）、１．４０～１．３３（ｍ、２Ｈ）。

【０３９４】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝４０５。

【０３９５】

段階７：９－（２，４－ジメトキシベンジル）－６，９－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－オン

９－（２，４－ジメトキシベンジル）－８－オキソ－６，９－ジアザスピロ［４．５］デカン－６－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．７６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）のジオキサン（３４ｍＬ）溶液に０℃で、４．０Ｍ ＨＣｌのジオキサン溶液（１０．２２ｍＬ、４０．８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で４日間攪拌し、ＭＰ－カーボネート樹脂（６．７０ｇ、添加値２．６２ｍｍｏｌ／ｇ）およびヒューニッヒ塩基（２６μＬ）で処理した。混合物を回転器上に２日間置き、濾過し、CH_2Cl_2で洗浄した。得られた濾液を減圧下に濃縮して、生成物を橙赤色油状物として得た。

【０３９６】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．１８（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．４６～６．４４（ｍ、２Ｈ）、４．５５（ｓ、２Ｈ）、３．８０（ｓ、６Ｈ）、３．７０（ｓ、１Ｈ）、３．５７（ｓ、２Ｈ）、３．１１（ｓ、２Ｈ）、１．７３～１．４５（ｍ、８Ｈ）。

【０３９７】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３０５。

【０３９８】

段階８：８′－（２，４－ジメトキシベンジル）－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－ヒドロキシ－３′，４′，７′，８′－テトラヒドロ－１′Ｈ－スピロ［シクロペンタン－１，６′ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ）－ジオン

１－（４－フルオロベンジル）－４－メトキシ－２－オキソ－１，２，５，６－テトラヒドロピリジン－３－カルボン酸エチル（７５ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロベンゼン（１．５ｍＬ）溶液に、９－（２，４－ジメトキシベンジル）－６，９－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－オン（２９７ｍｇ、０．９７６ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロベンゼン（１．５ｍＬ）溶液を加えた。溶液をガラス容器中に密閉し、マイクロ波リアクタ中で２０分間にわたり２５０℃で３回加熱した。窒素気流下に７０℃で溶媒を除去し、得られた粗残留物について、９５％から５％H_2O（０．１％ＴＦＡ）／CH_3CN（０．１％ＴＦＡ）の勾配溶離を用いるＣ－１８カラムでの逆相クロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０３９９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３１～７．２１（ｍ、２Ｈ）、７．０５～６．９７（ｍ、３Ｈ）、６．４８～６．４４（ｍ、２Ｈ）、５．０２（ｓ、１Ｈ）、４．６３～４．５５（ｍ、３Ｈ）、３．８０（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、６Ｈ）、３．７９～３．７２（ｍ、３Ｈ）、３．３９（ｓ、１Ｈ）、２．８９～２．８６（ｍ、２Ｈ）、１．８４～１．４９（ｍ、８Ｈ）。

【０４００】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝５３４．２３８３（実測値）；５３４．２３９９（計算値）。

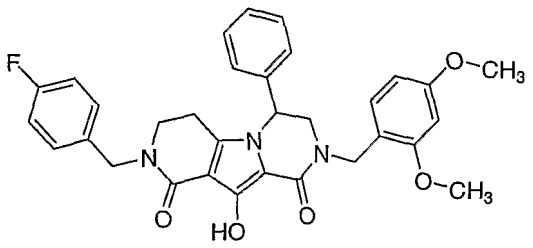
【０４０１】

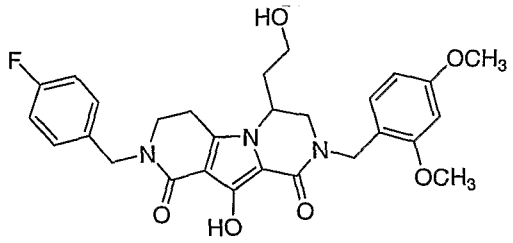
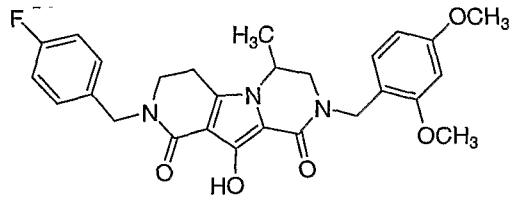
（実施例４６～６０）

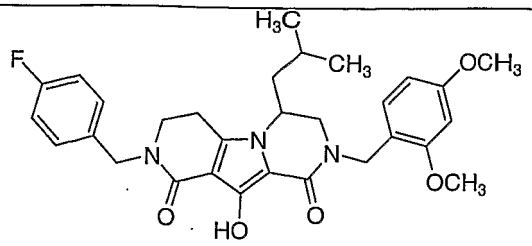
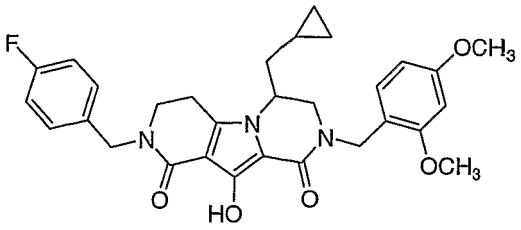
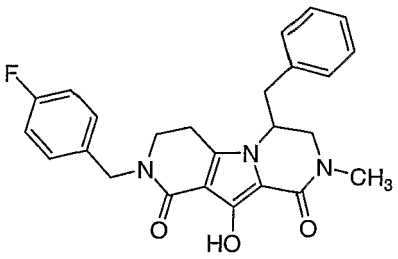
適切な類縁の原料を用い、実施例４５に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

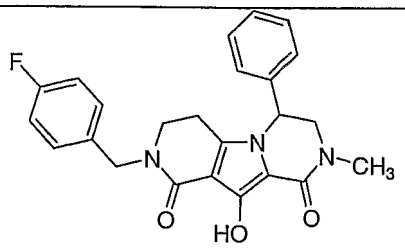
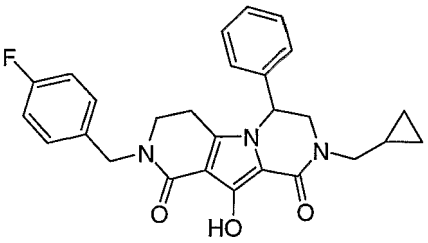
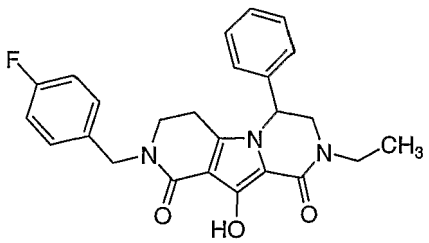
【０４０２】

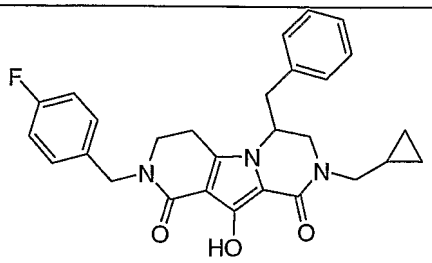
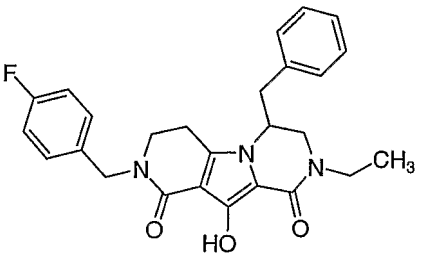
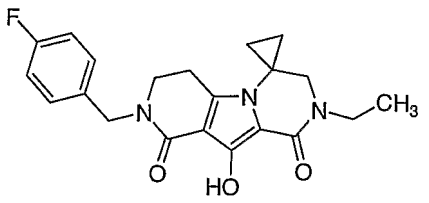
【表８】

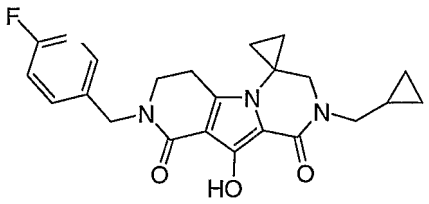
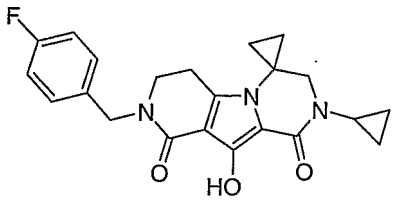
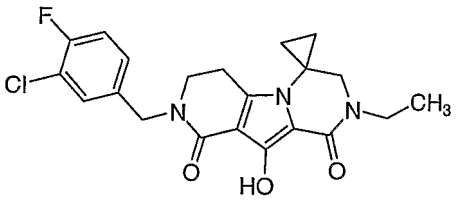
実施例	化合物	データ
46	8-(2,4-ｼﾞﾒﾄｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-6-ﾌｪﾆﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 – 7.21 (m, 7H), 6.98 – 6.95 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.27 (m, 2H), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.34 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 4.0,

		12.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 3.5, 13.0 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.52 – 2.46 (m, 1H), 2.30 – 2.24 (m, 1H). APCI HRMS M+1 = 556.2248 (実測値); 556.2242 (計算値)
47	8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.23 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.49-6.46 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.34-4.21 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 8H), 3.47-3.28 (m, 4H), 2.89-2.67 (m, 2H), 1.89-1.65 (m, 2H). ES MS M+1 = 524.2168 (実測値); 524.2192 (計算値)
48	8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-6-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31–7.26 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.47-6.45 (m, 2H), 4.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ES MS M+1 = 494.5
49	8-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-6-イソプチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.24 (m, 3H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.48-6.45 (m, 2H), 5.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J =

		11.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 6H). ES MS M+1 = 536
50	6-(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙ)-8-(2,4-ｼﾞﾒﾄｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.25 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.47-6.44 (m, 2H), 4.80 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.65-4.63 (m, 2H), 4.46 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 6H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 3H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 3H), 0.65-0.32 (m, 4H). ES MS M+1 = 534
51	6-ﾍﾞﾝｼﾞﾙ-2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-8-ﾒﾁﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 – 7.16 (m, 5H), 7.01 – 6.90 (m, 4H), 4.55 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.19 – 3.01 (m, 4H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.29 – 2.02 (m, 5H). APCI HRMS M+1 = 434.1852 (実測値); 434.1875 (計算値)
52	2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-8-ﾒﾁﾙ-6-ﾌｪﾆﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 – 7.33 (m, 3H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.01 – 6.96 (m, 4H), 5.18(見かけのt, J = 4.5 Hz, 1H), 4.63 (J_{AB} = 15.0 Hz, 1H), 4.57 (J_{AB} = 15.0 Hz,

		1H), 4.00 (dd, J = 4.5, 13.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 6.0, 12.5 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.52 – 2.46 (m, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H). ES HRMS M+1 = 420.1725 (実測値); 420.1718 (計算値)
53	2-(4-フルオロベンジル)-8-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-6-フェニル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロピリド-[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 9(2H, 6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.26 (m, 5H), 7.00-6.95 (m, 4H), 5.21-5.19 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 0.72-0.60 (m, 1H), 0.34-0.30 (m, 2H), 0.12-0.08 (m, 2H). ES MS M+1 = 460.2048 (実測値); 460.2031 (計算値)
54	2-(4-フルオロベンジル)-8-エチル-10-ヒドロキシ-6-フェニル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロピリド-[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 9(2H, 6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.25 (m, 5H), 7.00-6.95 (m, 4H), 5.20-5.18 (m, 1H), 4.61-4.60 (m, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.36-3.35 (m, 3H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ES MS M+1 = 434.1859 (実測値); 434.1875 (計算値)
55	6-ベンジル-2-(4-フルオロベンジル)-8-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロピリド-[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 9(2H, 6H)-ジオン	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.16 (m, 5H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.94-6.90 (m,

		2H), 4.54 (s, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 1H), 0.59-0.55 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H). ES MS M+1 = 474.2182 (実測値); 474.2187 (計算値)
56	6-ベンジル-2-(4-フルオロベンジル)-8-エチル-10-ヒドロキシ-3, 4, 7, 8-テトラヒドロピリド-[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 9(2H, 6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.01 (m, 5H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.90-6.89 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.20-1.14 (m, 1H). ES MS M+1 = 448.2017 (実測値); 448.2031 (計算値)
57	8′-エチル-2′-(4-フルオロベンジル)-10′-ヒドロキシ-3′, 4′, 7′, 8′-テトラヒドロピリド-1′H-スピロ[シクロプロパン1, 6′-ピリド[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1′, 9′(2′H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.28 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 2.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.37-1.34 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 4H), 1.09-1.00 (m, 1H). ES MS M+1 = 384.1721 (実測値); 384.1718 (計算値)
58		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.26 (m,

	8′－(ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙﾒﾁﾙ)－2′－(4－ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)－10′－ﾋﾄﾞﾛｷｼ－3′,4′,7′,8′－ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ－1′Ｈ－ｽﾋﾟﾛ[ｼｸﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ1,6′－ﾋﾟﾘﾄﾞ[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2－a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ－1′,9′(2′Ｈ)－ｼﾞｵﾝ 	2H), 7.02-6.97 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 3H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.65 (br s, 1H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.05-0.86 (m, 2H), 0.55-0.53 (m, 2H), 0.27-0.26 (m, 2H). ES MS M+1 = 410.1875 (実測値); 410.1875 (計算値)
59	8′－ｼｸﾛﾌﾟﾛﾋﾟﾙ－2′－(4－ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)－10′－ﾋﾄﾞﾛｷｼ－3′,4′,7′,8′－ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ－1′Ｈ－ｽﾋﾟﾛ[ｼｸﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ1,6′－ﾋﾟﾘﾄﾞ[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2－a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ－1′,9′(2′Ｈ)－ｼﾞｵﾝ 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.93-3.36 (m, 4H), 2.74-2.64 (m, 3H), 1.82 (br s, 1H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.98-0.86 (m, 4H), 0.68-0.64 (m, 2H). ES MS M+1 = 396.1735 (実測値); 396.1718 (計算値)
60	2′－(3－ｸﾛﾛ－4－ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)－8′－ｴﾁﾙ－10′－ﾋﾄﾞﾛｷｼ－3′,4′,7′,8′－ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ－1′Ｈ－ｽﾋﾟﾛ[ｼｸﾛﾌﾟﾛﾊﾟﾝ1,6′－ﾋﾟﾘﾄﾞ[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2－a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ－1′,9′(2′Ｈ)－ｼﾞｵﾝ 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.34 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H). ES MS M+1 = 418.1324 (実測値); 418.1328 (計算値)

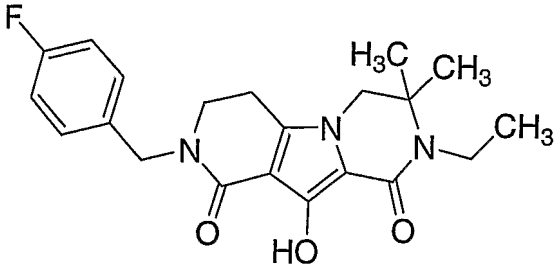
【０４０３】

（実施例６１）

８－エチル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，７－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０４０４】

【化７９】



【０４０５】

段階１：ベンジル２－アミノ－２－メチルプロピルカーバメート

２－メチルプロパン－１，２－ジアミン（１０．００ｇ、１１３．４４ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（２３．７１ｍＬ．１３６．１３ｍｍｏｌ）の脱水CH_2Cl_2（３７８ｍＬ）溶液に０℃で、窒素雰囲気下にてジベンジルジカーボネート（３２．４８ｇ、１１３．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物をH_2O（６００ｍＬ）に懸濁させ、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ２の酸性とした。混合物をCH_2Cl_2で２回洗浄し、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液で水層を強塩基性とした。溶液をCH_2Cl_2で４回抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、生成物を無色油状物として得た。

【０４０６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３９～７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．２９～５．２３（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．１１（ｓ、２Ｈ）、３．０７（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．０９（ｓ、６Ｈ）。

【０４０７】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２２３。

【０４０８】

段階２：ベンジル２－（エチルアミノ）－２－メチルプロピルカーバメート

ベンジル２－（エチルアミノ）－２－メチルプロピルカーバメート（３．５０ｇ、１５．７５ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（５６ｍＬ）溶液に窒素雰囲気下にて、アセトアルデヒド（８８４μＬ、１５．７５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を１０分間攪拌し、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（４．６７ｇ、２２．０４ｍｍｏｌ）および酢酸（９０１μＬ、１５．７５ｍｍｏｌ）で処理した。反応液を室温で終夜攪拌し、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（８０ｍＬ）を加えることで反応停止した。混合物を１：１　Et_2O／ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、生成物を無色油状物として得た。

【０４０９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３７～７．２９（ｍ、５Ｈ）、５．２４（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．１０（ｓ、２Ｈ）、３．０９（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５４～２．４９（ｍ、２Ｈ）、１．０６（ｓ、６Ｈ）１．０５～０．９６（ｍ、３Ｈ）。

【０４１０】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２５１。

【０４１１】

段階３：ベンジル２－［（ブロモアセチル）（エチル）アミノ］－２－メチルプロピルカーバメート

実施例４５段階５に記載のものと同様の手順を用いて、ベンジル２－（エチルアミノ）－２－メチルプロピルカーバメートから標記化合物を製造した。

【０４１２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３５～７．３０（ｍ、５Ｈ）、５．１５（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．０９（ｓ、２Ｈ）、３．８３（ｓ、２Ｈ）、３．６７（ｄ、

Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．４４～３．３８（ｍ、２Ｈ）、１．３９（ｓ、６Ｈ）１．２５（ｍ、３Ｈ）。

【０４１３】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３９７。

【０４１４】

段階４：４－エチル－３，３－ジメチル－５－オキソピペラジン－１－カルボン酸ベンジル

実施例４５段階６に記載のものと同様の手順を用いて、ベンジル２－［（ブロモアセチル）（エチル）アミノ］－２－メチルプロピルカーバメートから標記化合物を製造した。

【０４１５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３６～７．３１（ｍ、５Ｈ）、５．１６（ｓ、２Ｈ）、４．１５（ｓ、２Ｈ）、３．５０（ｓ、２Ｈ）、３．３９～３．３７（ｍ、２Ｈ）、１．２９（ｓ、６Ｈ）１．１９（ｔ、Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【０４１６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２９１。

【０４１７】

段階５：１－エチル－６，６－ジメチルピペラジン－２－オン

デグッサ型１０％パラジウム／炭素を触媒として用い、トルエンによる追加の濾過が必要なかった以外は、実施例６６段階６に記載のものと同様の手順を用いて、４－エチル－３，３－ジメチル－５－オキソピペラジン－１－カルボン酸ベンジルから標記化合物を製造した。

【０４１８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ３．４９～３．４８（ｍ、２Ｈ）、３．３７～３．３１（ｍ、２Ｈ）、２．８５～２．８４（ｍ、２Ｈ）、１．２８（ｓ、６Ｈ）１．２０（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０４１９】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝１５７。

【０４２０】

段階６：８－エチル－２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，７－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

反応液についてマイクロ波リアクタ条件で６０分間にわたって１回処理を行った以外は、実施例４５段階８に記載のものと同様の手順を用いて、１－エチル－６，６－ジメチルピペラジン－２－オンから標題化合物を製造した。粗生成物について９５％から５％Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１％ＴＦＡ）／ＣＨ$_{3}$ＣＮ（０．１％ＴＦＡ）および６５％から３５％Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１％ＴＦＡ）／ＣＨ$_{3}$ＣＮ（０．１％ＴＦＡ）の勾配溶離を用いるＣ－１８カラムでの逆相クロマトグラフィーを行うことで、精製を行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０４２１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３２～７．２９（ｍ、２Ｈ）、７．０２～６．９８（ｍ、２Ｈ）、４．６５（ｓ、２Ｈ）、３．６７（ｓ、２Ｈ）、３．５４～３．４５（ｍ、４Ｈ）、２．７３（ｔ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、６Ｈ）、１．２３（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【０４２２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３８６．１８７１（実測値）；３８６．１８７５（計算値）。

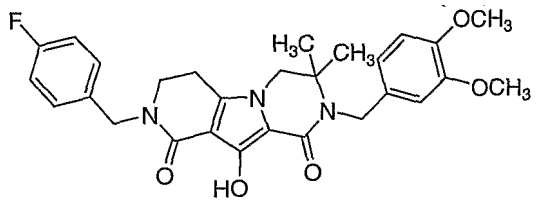
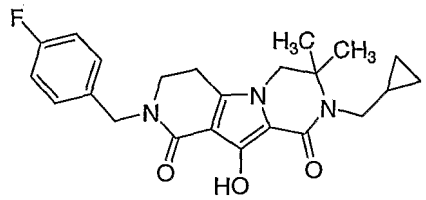
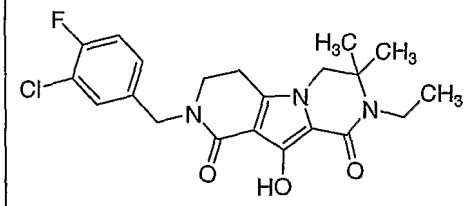
【０４２３】

（実施例６２～６４）

適切な類縁の原料を用い、実施例６１に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

【０４２４】

【表９】

実施例	化合物	データ
62	8-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.29 (m, 3H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.86-6.77 (m, 2H), 4.69-4.66 (m, 4H), 3.86 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H). ES MS M+1 = 508
63	8-(シクロプロピルメチル)-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.02 (m, 1H), 0.55-0.51 (m, 2H), 0.41-0.39 (m, 2H). ES MS M+1 = 412.2011 (実測値); 412.2031 (計算値)
64	8-エチル-2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.31 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ES MS M+1 = 420.1479 (実測値); 420.1485 (計算値)

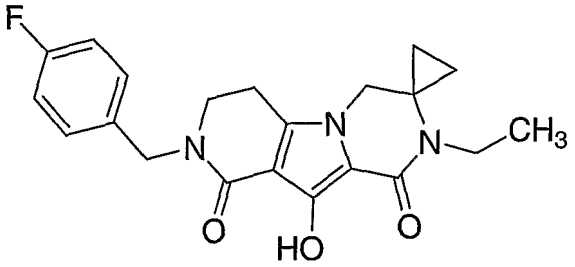
【０４２５】

（実施例６５）

８′－エチル－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－ヒドロキシ－３′，４′－ジヒドロスピロ［シクロプロパン１，７′－ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ，８′Ｈ）－ジオン

【０４２６】

【化８０】



段階１：ベンジル１－｛［メトキシ（メチル）アミノ］カルボニル｝シクロプロピルカーバメート

から標記化合物を製造した。１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝シクロ－プロパンカルボン酸に記載のものと同様の手順を用いて実施例４５、段階２．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３３～７．２８（ｍ、５Ｈ）、５．８５（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．１１（ｂｒｓ、２Ｈ）、３．６３（ｓ、３Ｈ）、３．１４（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、２Ｈ）、１．０６（ｓ、２Ｈ）。

【０４２７】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２７９。

【０４２８】

段階２：ベンジル１－ホルミルシクロプロピルカーバメート

実施例４５段階３に記載のものと同様の手順を用いて、ベンジル１－｛［メトキシ（メチル）アミノ］カルボニル｝－シクロプロピルカーバメートから標記化合物を製造した。

【０４２９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ９．１２（ｓ、１Ｈ）、７．３７～７．２６（ｍ、５Ｈ）、５．４４（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．１３（ｓ、２Ｈ）、１．５２～１．２９（ｍ、４Ｈ）。

【０４３０】

段階３：Ｎ－［（１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝シクロプロピル）メチル］グリシン酸エチル

グリシンメチルエステル塩酸塩（１６．２４ｇ、１１６．３１ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１６．２１ｍＬ、１１６．３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液に、ベンジル１－ホルミルシクロプロピルカーバメート（５．１０ｇ、２３．２６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）溶液および水素化シアノホウ素ナトリウム（１．８３ｇ、２９．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。得られた残留物をＥｔ$_2$Ｏに懸濁させ、５％ＮａＯＨ水溶液で洗浄した。水層をＥｔ$_2$Ｏで１回、ＥｔＯＡｃで１回抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して生成物を得た。

【０４３１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３７～７．２７（ｍ、５Ｈ）、５．０８（ｓ、２Ｈ）、４．２２～４．０９（ｍ、２Ｈ）、３．６１～３．４０（ｍ、２Ｈ）、２．７１（ｓ、２Ｈ）、１．２９～１．２４（ｍ、３Ｈ）、１．２１～０．６８（ｍ、４Ｈ）。

【０４３２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３０７。

【０４３３】

段階４：Ｎ－［（１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝シクロプロピル）メチル］－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン酸エチル

Ｎ－［（１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝シクロ－プロピル）メチル］グリシン酸エチル（６．９５ｇ、２２．６９ｍｍｏｌ）の脱水ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$１５０ｍＬ）溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ（３．４８ｍＬ、２４．９５ｍｍｏｌ）およびジメチルアミノピリジ

ン（２７７ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（５．４５ｇ、２４．９５ｍｍｏｌ）で処理し、室温で終夜攪拌した。反応液を、１０％クエン酸水溶液、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液およびブラインでそれぞれ１回洗浄した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物について、０％から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を溶離液とするカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって生成物を得た。

【０４３４】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４０７。

【０４３５】

段階５：Ｎ－（｛１－［［（ベンジルオキシ）カルボニル］（エチル）アミノ］シクロプロピル｝メチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン酸エチル

Ｎ－［（１－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝シクロプロピル）メチル］－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン酸エチル（１．６ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２３ｍＬ）溶液に０℃で、窒素雰囲気下にてＮａＨ（６０％オイル中分散品、１９ｍｇ、７．８７ｍｍｏｌ）を加えた。ガス発生が停止するまで、混合物を４０分間攪拌した。その反応液に、ヨウ化エチル（３４６μＬ、４．３３ｍｍｏｌ）を加え、この後室温で３時間攪拌した。水で反応停止し、ＤＭＦを減圧下に除去した。得られた水系混合物を、ＥｔＯＡｃおよびCH_2Cl_2で各２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、淡黄色粘稠固体を得た。この粗生成物について、０％から５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を溶離液とするカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、生成物を無色油状物として得た。

【０４３６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４３５。

【０４３７】

段階６：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－｛｛１－（エチルアミノ）シクロプロピル］メチル｝グリシン酸エチル

トルエンによる追加の濾過が必要なかった以外は、実施例６６段階６に記載のものと同様の手順を用いて、Ｎ－（｛１－［［（ベンジルオキシ）カルボニル］－エチル）アミノ］シクロプロピル｝メチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシン酸エチルから標記化合物を製造した。

【０４３８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．３４～４．１８（ｍ、２Ｈ）、４．００～３．９４（ｍ、２Ｈ）、３．３８～３．３６（ｍ、２Ｈ）、２．７５～２．６１（ｍ、２Ｈ）、１．４９～１．４２（ｍ、９Ｈ）、１．３１～１．２４（ｍ、３Ｈ）、１．１１～１．０２（ｍ、３Ｈ）、０．６２～０．５９（ｍ、２Ｈ）、０．３８～０．３７（ｍ、２Ｈ）。

【０４３９】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３０１。

【０４４０】

段階７：４－エチル－５－オキソ－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－｛｛１－（エチルアミノ）シクロプロピル］メチル｝グリシン酸エチル（４５４ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の水（１７ｍＬ）懸濁液に、K_2CO_3（１．７６ｇ）を加えた。混合物を加熱して１００℃として、３０分間経過させた。反応液をCH_2Cl_2で３回抽出し、水層をＮａＣｌで飽和させ、ＥｔＯＡｃで１回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、生成物を黄色油状物として得た。

【０４４１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．２２～４．１８（ｍ、２Ｈ）、３．３８～３．３６（ｍ、２Ｈ）、３．２９～３．２４（ｍ、２Ｈ）、１．５０～１．４３（

ｍ、９Ｈ）、１．３２～１．２６（ｍ、２Ｈ）、１．１８～１．１５（ｍ、３Ｈ）、１．１１～０．９０（ｍ、２Ｈ）。

【０４４２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２５５。

【０４４３】

段階８：４－エチル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－５－オン

４－エチル－５－オキソ－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－７－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７９ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2溶液に、窒素雰囲気下にてＴＦＡ（２５４μＬ、３．２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で２時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物について、９５％から５％H_2O（０．１％ＴＦＡ）／CH_3CN（０．１％ＴＦＡ）の勾配溶離を用いるＣ－１８カラムでの逆相クロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって黄色油状物を得て、これをCH_2Cl_2に溶かし、ＭＰ－カーボネートで処理した。混合物を４時間回転し、濾過した。得られた濾液を減圧下に濃縮して、生成物を淡黄色油状物として得た。　ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝１５５。

【０４４４】

段階９：８′－エチル－２′－（４－フルオロベンジル）－１０′－ヒドロキシ－３′，４′－ジヒドロスピロ［シクロプロパン１，７′－ピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１′，９′（２′Ｈ，８′Ｈ）－ジオン

反応液についてマイクロ波リアクタ条件で２．８時間処理した以外は、実施例４５段階８に記載のものと同様の手順を用いて、４－エチル－４，７－ジアザスピロ［２．５］オクタン－５－オンから標題化合物を製造した。９５％から５％H_2O（０．１％ＴＦＡ）／CH_3CN（０．１％ＴＦＡ）の勾配溶離を用いるＣ－１８カラムでの逆相クロマトグラフィーによって、精製を行った。適切な分画の回収および濃縮によって、標題化合物を橙赤色残留物として得た。

【０４４５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３２～７．２７（ｍ、２Ｈ）、７．０２～６．９８（ｍ、２Ｈ）、４．６５（ｓ、２Ｈ）、３．６６（ｓ、２Ｈ）、３．４６（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．４０～３．３４（ｍ、２Ｈ）、２．６９（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．６５～１．０９（ｍ、５Ｈ）、０．９０～０．８６（ｍ、２Ｈ）。

【０４４６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３８４．１７０２（実測値）；３８４．１７１８（計算値）。

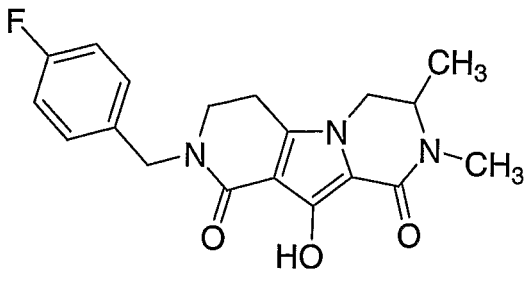
【０４４７】

（実施例６６）

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０４４８】

【化８１】



【０４４９】

段階１：Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－Ｎ－（カルボキシメチル）グリシン

Ｎ－（カルボキシメチル）グリシン（１３．３１ｇ、１００．００ｍｍｏｌ）の２Ｎ ＮａＯＨ水溶液（１００ｍＬ）中溶液に、クロルギ酸ベンジル（１８．７７ｇ、１１０．００ｍｍｏｌ）の２Ｎ ＮａＯＨ水溶液（５５ｍＬ）中溶液を０℃で加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、Et_2Oで洗浄した。水層を１Ｎ ＨＣｌ水溶液でｐＨ２の酸性とし、Et_2Oで４回抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、生成物を透明油状物として得た。

【０４５０】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ１０．２５（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．７１（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３４～７．１７（ｍ、５Ｈ）、５．１４（ｓ、２Ｈ）、４．１６（ｓ、２Ｈ）、４．１１（ｓ、２Ｈ）。

【０４５１】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝２６８。

【０４５２】

段階２：［［２－（メトキシメチルアミノ）－２－オキソエチル］［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－酢酸

Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－Ｎ－（カルボキシメチル）グリシン（２８．４５ｇ、１０６．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１６３ｍＬ）溶液に、ＥＤＣ（２４．０８ｇ、１２５．６２ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を冷却して０℃とし、Ｎ－メトキシメチルアミン塩酸塩（１２．２５ｇ、１２５．６２ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（２１．８８ｍＬ、１２５．６２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５５ｍＬ）中混合物で処理した。反応液を室温で終夜攪拌し、氷および１０％ＨＣｌ水溶液の混合物に投入した。混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を１０％ＨＣｌ水溶液で２回、ブラインで１回洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗油状物を得た。これを飽和$NaHCO_3$水溶液に懸濁させた。混合物をＥｔＯＡｃで洗浄し、１Ｎ ＨＣｌ水溶液でｐＨ２に調節し、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。最終的な３つの有機抽出液を合わせ、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、生成物を金色油状物として得た。

【０４５３】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３７～７．２７（ｍ、５Ｈ）、５．１７（ｓ、２Ｈ）、４．３６（ｓ、２Ｈ）、４．０５（ｓ、２Ｈ）、３．７９（ｓ、３Ｈ）、３．２７（ｓ、３Ｈ）。

【０４５４】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝３１１。

【０４５５】

段階３：Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－Ｎ－（２－オキソプロピル）グリシン

［［２－（メトキシメチルアミノ）－２－オキソエチル］［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］酢酸（６．５ｇ、２０．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１１６ｍＬ）溶液に０℃で、１．０Ｍメチルマグネシウムブロマイドの ＴＨＦ溶液（６９．１２ｍＬ、６９．１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３時間攪拌した。反応液を再度冷却して０℃とし、飽和NH_4Cl水溶液（５６ｍＬ）および水（５６ｍＬ）で処理し、１．５時間攪拌した。混合物をEt_2Oと１Ｎ ＮａＯＨ水溶液との間で分配し、水層を１Ｎ ＨＣｌ水溶液でｐＨ２の酸性とし、Et_2Oで２回抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して生成物を得た。

【０４５６】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３７～７．２７（ｍ、５Ｈ）、５．１７～５．１３（ｍ、２Ｈ）、４．２０～４．０６（ｍ、４Ｈ）、２．２０（ｍ、３Ｈ）。

【０４５７】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝２６６。

【０４５８】

段階４：Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－Ｎ－［２－（メチルアミノ）プロピル］グリシン

Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－Ｎ－（２－オキソプロピル）グリシン（２．２９ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（４４ｍＬ）溶液に、メチルアミン塩酸塩（１．５２ｇ、２２．４５ｍｍｏｌ）およびEt_3N（３．１３ｍＬ、２２．４５ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2溶液、酢酸（０．９９ｍＬ、１７．２７ｍｍｏｌ）および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（５．１２ｇ、２４．１７ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮して生成物を得た。

【０４５９】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２８１。

【０４６０】

段階５：３，４－ジメチル－５－オキソピペラジン－１－カルボン酸ベンジル

Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－Ｎ－［２－（メチルアミノ）プロピル］グリシン（２．４２ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液をＥＤＣ（１．６６ｇ、８．６３ｍｍｏｌ）で処理し、室温で終夜攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブラインで各１回洗浄した。合わせた水層をＥｔＯＡｃで１回抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物について、５０％から１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を溶離液とするカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって生成物を得た。

【０４６１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３９～７．２７（ｍ、５Ｈ）、５．１６（ｓ、３Ｈ）、４．３５～４．３０（ｍ、１Ｈ）、３．９９～３．８５（ｍ、２Ｈ）、３．４５（ｄ、Ｊ＝１２．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．９７（ｓ、３Ｈ）、１．２４（ｓ、３Ｈ）。

【０４６２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝２６３。

【０４６３】

段階６：１，６－ジメチルピペラジン－２－オン

３，４－ジメチル－５－オキソピペラジン－１－カルボン酸ベンジル（７８０ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液を脱気し、窒素でパージし、１０％パラジウム／炭素（７８ｍｇ）で処理した。混合物を脱気し、再度窒素でパージし、風船の水素雰囲気下に置いた。反応液を室温で３時間攪拌し、セライト層で濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。得られた濾液を濃縮して油状物を得て、これをトルエンに溶かした。溶液を再度セライトで濾過し、得られた濾液を減圧下に濃縮して生成物を得た。

【０４６４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ３．４９（ｍ、２Ｈ）、３．４５～３．３９（ｍ、１Ｈ）、３．１８～３．１５（ｍ、１Ｈ）、２．９５（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．８１～２．７６（ｍ、１Ｈ）、１．９６（ｓ、１Ｈ）、１．２８～１．２６（ｍ、３Ｈ）。

【０４６５】

段階７：２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－７，８－ジメチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

反応液をマイクロ波リアクタ中にて、２５０℃で２０分間を４回、１時間を１回、および４０分間を１回加熱した以外は、実施例４５段階８に記載のものと同様の手順を用いて、標題化合物を製造した。粗生成物について、７０％から５５％H_2O（０．１％ＴＦＡ）／CH_3CN（０．１％ＴＦＡ）の勾配溶離を用いるＣ－１８カラムでの逆相クロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０４６６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３２～７．２９（ｍ、２Ｈ）、７．０２～６．９８（ｍ、２Ｈ）、４．６９（ｄ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．５９（ｄ、Ｊ＝１４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５～４．０１（ｍ、１Ｈ）、３．７３～３．６６（ｍ、２Ｈ）、３．４８～３．４５（ｍ、２Ｈ）、３．０３（ｓ、３Ｈ）、２．７４（ｔ、Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．６１（ｂｒｓ、１Ｈ）、１．２８（ｄ、Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【０４６７】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３５８．１５６０（実測値）；３５８．１５６２（計算値）。

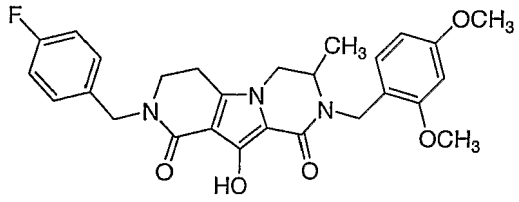
【０４６８】

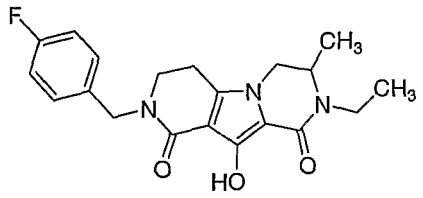
（実施例６７～７５）

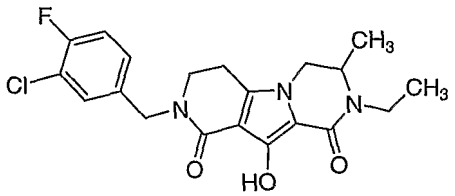
適切な類縁の原料を用い、実施例６６に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

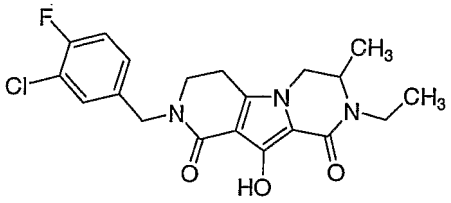
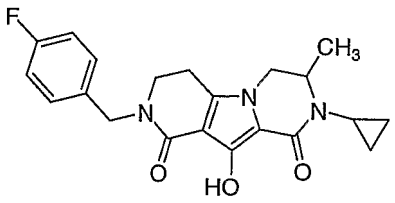
【０４６９】

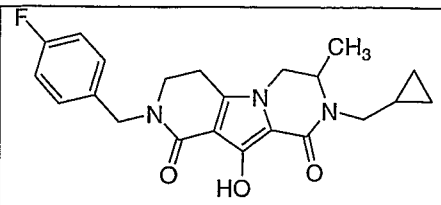
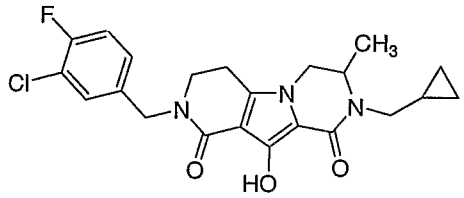
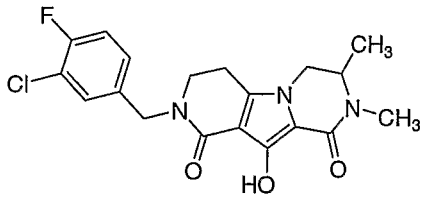
【表１０】

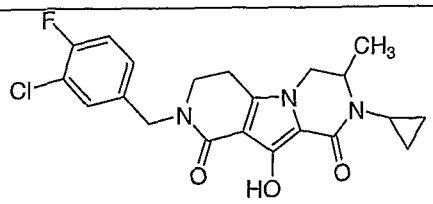
実施例	化合物	データ
67	8-(2,4-ｼﾞﾒﾄｷｼﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-7-ﾒﾁﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (br s, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.46-6.44 (m, 2H), 5.10 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H),

		3.89-3.79 (m, 10H), 3.62 (dd, J = 1.6, 12.0 Hz, 1H), 2.73-2.70 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H). ES MS M+1 = 494.2064 (実測値); 494.2086 (計算値)
68	8-エチル-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン  1:1EtOH/ヘキサンの定組成溶離を用いるキラルセルOJカラムでのキラルクロマトグラフィーによって混合物を分離し、適切な分画を濃縮して、粗異性体を得た。各異性体について、95%から5%H_2O(0.1%TFA)/CH_3CN(0.1%TFA)の勾配溶離を用いるC-18カラムでの逆相クロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、別々のエナンチオマーを得た。	ラセミ: ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 4.69 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 2.6, 12.4 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.31-1.27 (m, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ES MS M+1 = 372.1735 (実測値); 372.1718 (計算値) 先に溶出したエナンチオマー-^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 4.69 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 2.2, 12.2 Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.32-1.19 (m, 6H). ES MS M+1 = 372.1736 (実測値); 372.1718 (計算値) 後で溶出したエナンチオマー- ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H),

		5.91 (br s, 1H), 4.69 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 2.2, 12.2 Hz, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.32-1.19 (m, 6H). ES MS M+1 = 372.1730 (実測値); 372.1718 (計算値)
69	8-エチル-2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7-メチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロピリド-[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 9(2H, 6H)-ジオン  MeOHの定組成溶離を用いるキラルパックADカラムでのキラルクロマトグラフィーによってラセミ混合物を分離し、適切な分画を濃縮して粗異性体を得た。それについて95%から5%H_2O(0.1%TFA)/CH_3CN(0.1%TFA)の勾配溶離を用いるC-18カラムでの逆相クロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、先に溶出するエナンチオマーと後で溶出するエナンチオマーを得た。それらはそれぞれ、紫色固体およびピンク固体であった。	先に溶出したエナンチオマー-^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.36 (m, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 4.68 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.09-3.90 (m, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33-1.20 (m, 6H). ES MS M+1 = 406.1326 (実測値); 406.1328 (計算値) 後で溶出したエナンチオマー-^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.36 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 2.4, 12.4, 1H), 3.49 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (t, J =

		7.2 Hz, 3H). ES MS M+1 = 406.1323 (実測値); 406.1328 (計算値)
70	8-エチル-2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 2.4, 12.4 Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.33-1.19 (m, 6H). ES MS M+1 = 406.1324 (実測値); 406.1328 (計算値)
71	8-シクロプロピル-2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 4.4, 12.2 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 1.4, 12.2 Hz, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 4H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12-1.09 (m, 1H), 0.89-0.84 (m, 1H), 0.78-0.72 (m, 1H), 0.51-0.47 (m, 1H). ES MS M+1 = 384.1709 (実測値); 384.1718 (計算値)
72	2-(4-フルオロベンジル)-8-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-7-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.80-

		3.70 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (br s, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.62-0.49 (m, 2H), 0.34-0.26 (m, 2H). ES MS M+1 = 398.1878 (実測値); 398.1875 (計算値)
73	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-8-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-7-メチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロピリド-[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 9(2H, 6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.37 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31-1.25 (m, 3H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.60-0.50 (m, 2H), 0.32-0.28 (m, 2H). ES MS M+1 = 432.1473 (実測値); 432.1485 (計算値)
74	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-7, 8-ジメチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロピリド-[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 9(2H, 6H)-ジオン 	^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.28 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.31-1.28 (m, 3H). ES MS M+1 = 392.1162 (実測値); 392.1172 (計算値)
75	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-8-シクロプロピル-10-ヒドロキシ-7-メチル-3, 4, 7, 8-テトラヒドロピリド-[3′, 4′ :4, 5]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 9(2H, 6H)-ジオン	Racemate: ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.36 (m, 1H),

	 1:1EtOH/ﾍｷｻﾝの定組成溶離を用いるｷﾗﾙｾﾙODｶﾗﾑでのｷﾗﾙｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾌｨｰによってﾗｾﾐ混合物を分離し、適切な分画を濃縮して、別々のｴﾅﾝﾁｵﾏｰを得た。	7.24-7.20 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 4.68 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 5.6, 12.0 Hz, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.31 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 1H), 0.77-0.72 (m, 1H), 0.50-0.47 (m, 1H). ES MS M+1 = 418.1318 (実測値); 418.1328 (計算値) 先にｴﾅﾝﾁｵﾏｰ溶出した ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.34 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 4.66 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.52-3.49 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 3H), 1.07-1.06 (m, 1H), 0.85-0.82 (m, 1H), 0.77-0.75 (m, 1H), 0.53-0.51 (m, 1H). ES MS M+1 = 418.1333 (実測値); 418.1328 (計算値)

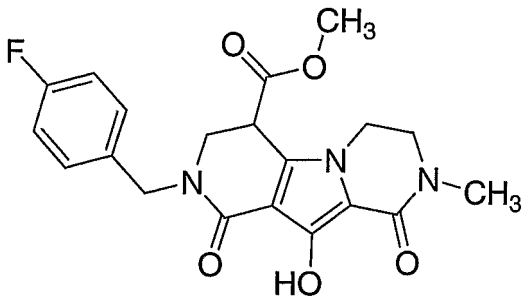
【０４７０】

（実施例７６）

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０４７１】

【化８２】



【０４７２】

段階１：８－（ベンジルオキシ）－６－ブロモ－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル

８－（ベンジルオキシ）－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル（５．０ｇ、１５．２ｍｍｏｌ；実施例３２、段階５）および重炭酸ナトリウム（１９．２ｇ、２２８ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１５０ｍＬ）中混合物に０℃で、臭素の塩化メチレン溶液（０．５Ｍ、３２ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で２時間攪拌し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、ヘキサン－酢酸エチル勾配で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行って、標題生成物を得た。

【０４７３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．５９（ｂｒｄ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．３７～７．２９（ｍ、３Ｈ）、５．２３（ｓ、２Ｈ）、４．３０（ｑ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、２Ｈ）、４．１４（ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．６４（ｔ、Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．１２（ｓ、３Ｈ）、１．３１（ｔ、Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【０４７４】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４０７、４０９（１：１）。

【０４７５】

段階２：１０－（ベンジルオキシ）－２－（４－フルオロベンジル）－８－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，３，４，６，７，８，９－オクタヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル

８－（ベンジルオキシ）－６－ブロモ－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル（４．０ｇ、９．８ｍｍｏｌ）、２－（トリ－ｎ－ブチルスタンニル）アクリル酸メチル（５．５ｇ、１４．７ｍｍｏｌ；Zhang, J. Org. Chem., 1990, 1857）、ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（１．２ｇ、２．４ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（２．０ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中混合物を窒素でパージし、油浴で封管中にて８０℃で終夜加熱した。生成物混合物を減圧下に濃縮し、残留物について酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、中間体の不飽和エステルを得た。この不飽和エステル（０．４０ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）、４－フルオロベンジルアミン（０．７３ｇ、５．８２ｍｍｏｌ）および酢酸（１．１７ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）の純粋エタノール（２５ｍＬ）溶液を、封管中において油浴で８０℃にて終夜加熱した。得られた混合物を減圧下に濃縮した。残留物について、２０％メタノール／酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０４７６】

段階３：２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

１０－（ベンジルオキシ）－２－（４－フルオロベンジル）－８－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，３，４，６，７，８，９－オクタヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル（５０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）およびパールマン触媒（５ｍｇ、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／炭素）のエタノール（４ｍＬ）中混合物を、水素ガス（１気圧）雰囲気下に室温で１時間攪拌した。反応混合物をセライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物について逆相ＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題生成物を得た。

【０４７７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．２０（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．４，５．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．６８（ｄ、Ｊ＝１４．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．５９（ｄ、Ｊ＝１４．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４～３．５６（ｍ）、３．６０（ｓ、３Ｈ）、３．０７（ｓ、３Ｈ）。

【０４７８】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４０２。

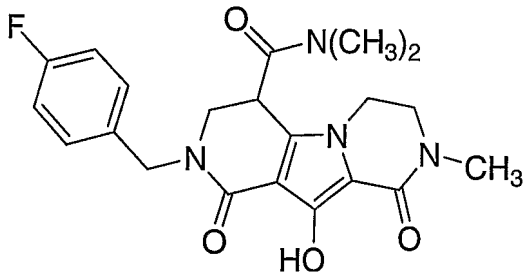
【０４７９】

（実施例７７）

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ジメチルカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０４８０】

【化８３】



【０４８１】

段階１：２－（４－フルオロベンジル）－１０－ベンジルオキシ－４－（ジメチルカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

１０－（ベンジルオキシ）－２－（４－フルオロベンジル）－８－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，３，４，６，７，８，９－オクタヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル（０．２５ｇ、０．５１ｍｍｏｌ；実施例７６段階２）および水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ、１Ｍ）のメタノール（１５ｍＬ）中混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をクロロホルムとＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、相当するカルボン酸を得た。この酸（８０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ、０．１５ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン／ＴＨＦ溶液（０．３４ｍＬ、２Ｍ）の脱水ＤＭＦ（５ｍＬ）中混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレンとブラインとの間で分配した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、１０％メタノール／塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題アミドを得た。

【０４８２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝５０５。

【０４８３】

段階２：２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（ジメチルカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

実施例７６段階３に記載の手順に従い、２－（４－フルオロベンジル）－１０－ベンジルオキシ－４－（ジメチルカルボニル）－８－メチル－３，４，７，８－テトラヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオンを原料として、標題生成物を得た。

【０４８４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．２８（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ、Ｊ＝８．４，５．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．９３（ｄ、Ｊ＝１５．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３２（ｍ、２Ｈ）、３．８８（ｍ、１Ｈ）、３．７７（ｍ、１Ｈ）、３．５９～３．４４（ｍ）、３．０４（ｓ、３Ｈ）、３．０３（ｓ、３Ｈ）、２．９３（ｓ、３Ｈ）。

【０４８５】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４１５。

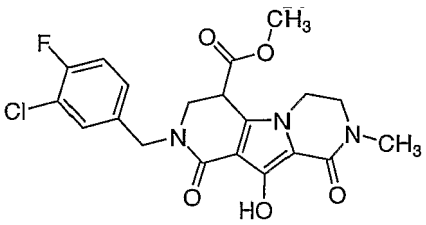
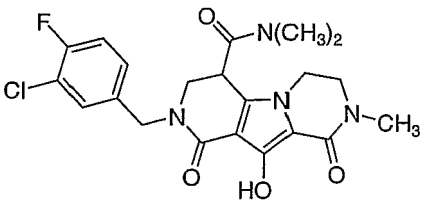
【０４８６】

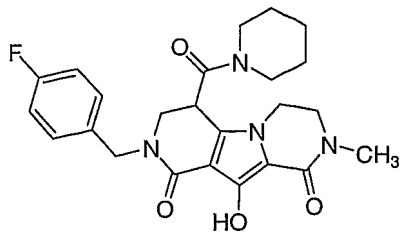
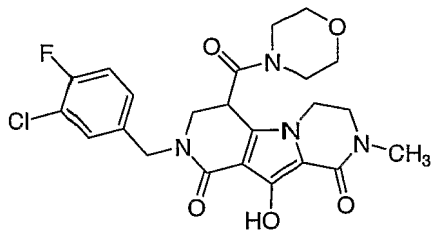
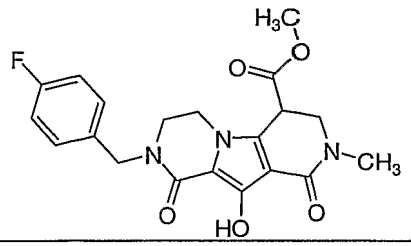
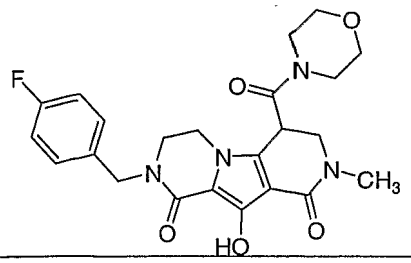
（実施例７８～８５）

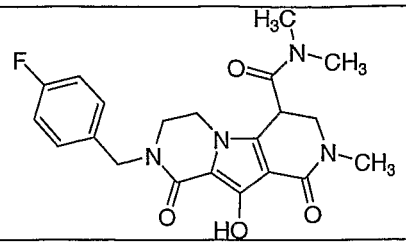
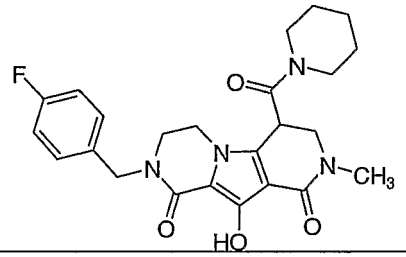
適切な類縁の原料を用い、実施例７６および７７に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

【０４８７】

【表１１】

実施例	化合物	データ
78	2-(3-ｸﾛﾛ-4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4-(ﾒﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ)-8-ﾒﾁﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.14 - 3.56 (m), 3.45 (s, 3H), 3.08 (s, 3H). ES MS M+1 = 436
79	2-(3-ｸﾛﾛ-4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4-(ｼﾞﾒﾁﾙｶﾙﾎﾞﾆﾙ)-8-ﾒﾁﾙ-3,4,7,8-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). ES MS M+1 = 449

80	2-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(ピペリジニルカルボニル)-8-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.92-3.78(m, 2H), 3.56-3.35 (m), 3.03 (s, 3H). ES MS M+1 = 455
81	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(モルホリニルカルボニル)-8-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.15 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.57 (m), 3.05 (s, 3H). ES MS M+1 = 491
82	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.06 -3.53 (m), 3.72 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). ES MS M+1 = 402
83	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(モルホリニルカルボニル)-2-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.96 -3.39 (m), 2.98 (s, 3H). ES MS M+1 = 457
84	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(ジメチルアミノカルボニル)-2-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.34 (d, J = 14.7 Hz, 1H),

		3.79 -3.42 (m), 3.26 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). ES MS M+1 = 415
85	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(ピペリジニルカルボニル)-2-メチル-3,4,7,8-テトラヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.82 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.89 -3.41 (m), 3.01 (s, 3H). ES MS M+1 = 455

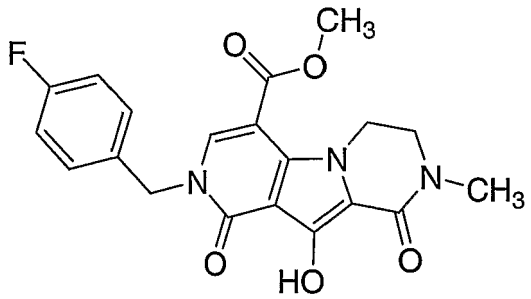
【０４８８】

（実施例８６）

２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０４８９】

【化８４】



【０４９０】

段階１：１０－（ベンジルオキシ）－２－（４－フルオロベンジル）－８－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，６，７，８，９－ヘキサヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル

１０－（ベンジルオキシ）－２－（４－フルオロベンジル）－８－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，３，４，６，７，８，９－オクタヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル（０．４ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）および酸化マンガン（ＩＶ）（０．２１ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）中混合物を、封管中において油浴にて８０℃で終夜加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、クロロホルム（１００ｍＬ）で希釈し、セライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。濾液について、酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０４９１】

段階２：２－（４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

１０－（ベンジルオキシ）－２－（４－フルオロベンジル）－８－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，６，７，８，９－ヘキサヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［

１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）および臭化水素／酢酸溶液（０．７ｍＬ、３０％溶液）の塩化メチレン（１０ｍＬ）溶液を、室温で６時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物について逆相ＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題生成物を得た。

【０４９２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ８．００（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．３５（ｄｄ、Ｊ＝８．４，５．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．０２（ｔ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、５．１５（ｓ、２Ｈ）、４．７０（ｂｒｔ、２Ｈ）、３．８５（ｓ、３Ｈ）、３．６３（ｂｒｔ、２Ｈ）、３．１０（ｓ、３Ｈ）。

【０４９３】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４００。

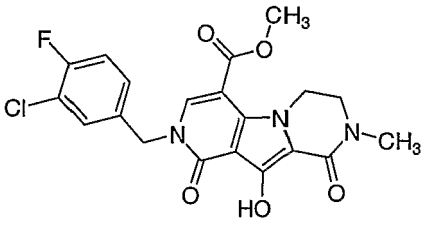
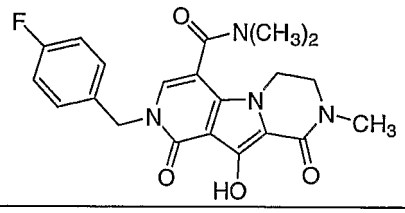
【０４９４】

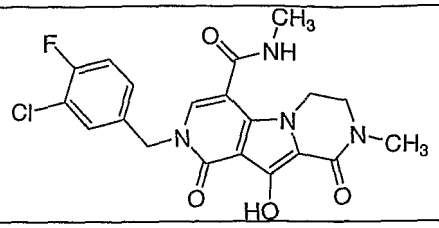
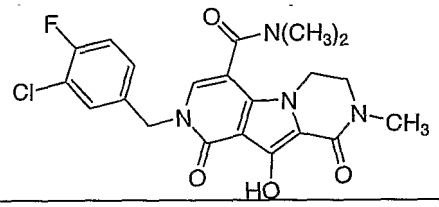
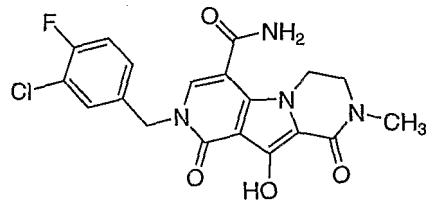
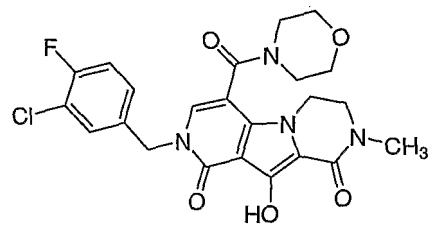
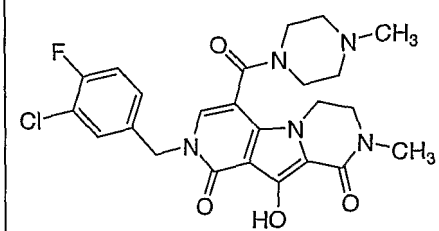
（実施例８７～９８）

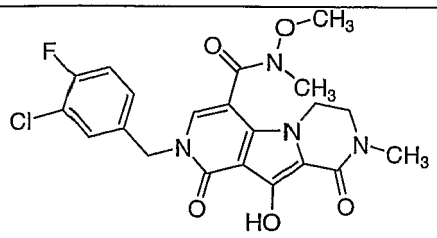
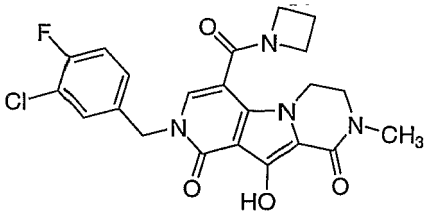
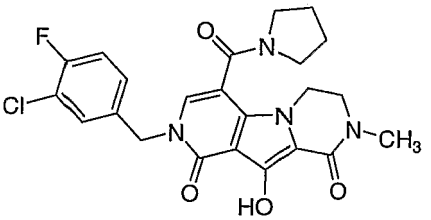
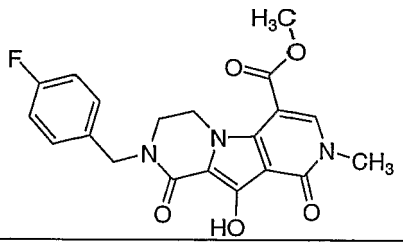
適切な類縁の原料を用い、実施例８６に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

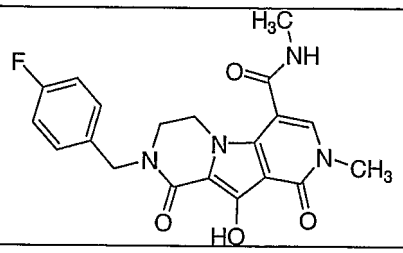
【０４９５】

【表１２】

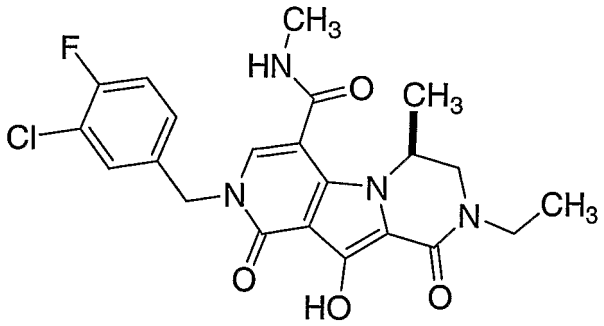
実施例	化合物	データ
87	2-(3-ｸﾛﾛ-4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4-(ﾒﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ)-8-ﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3',4':4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.72 (br t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (br t, 2H), 3.11 (s, 3H). ES MS M+1 = 434
88	2-(4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4-(ｼﾞﾒﾁﾙｱﾐﾉｶﾙﾎﾞﾆﾙ)-8-ﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3',4':4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.10 (br t, 2H), 3.61 (br t, 2H), 3.09 (brs, 9H). ES MS M+1 = 413
89	2-(3-ｸﾛﾛ-4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4-(ﾒﾁﾙｱﾐﾉｶﾙﾎﾞﾆﾙ)-8-ﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3',4':4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.56 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.22 (br t, 2H),

		3.62 (br t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). ES MS M+1 = 433
90	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(ジメチルアミノカルボニル)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (br s, 1H), 7.22 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.12 (br t, 2H), 3.64 (br t, 2H), 3.08 (br s, 9H). ES MS M+1 = 447
91	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(アミノカルボニル)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (br s, 1H), 7.64 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.36 (br t, 2H), 3.68 (br t, 2H), 3.02 (s, 3H). ES MS M+1 = 419
92	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(モルホリニルカルボニル)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 2.2, 6.7, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (広いシグナル, 2H), 3.63 (広いシグナル, 6 H), 3.09 (s, 3H). ES MS M+1 = 489
93	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(N-メチルピペラジニルカルボニル)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン・TFA塩 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.55 (br d, J = 7.2, 1H), 7.39 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 5.76 (br s, 2H), 3.88 (広いシグナル, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (s, 3H). ES MS M+1 = 502
94	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(N-メチル-N-メトキシアミノカルボニル)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0, 6.9,

		1H), 7.25 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.4, 2H), 3.61 (t, J = 6.4, 2H), 3.49 (s, 3H). 3.36 (s, 3H), 3.09 (s, 3H). ES MS M+1 = 463
95	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(アゼチジニルカルボニル)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 2.0, 7.3, 1H), 7.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.20 (m, 4H), 4.04 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.23 (p, . J = 7.7 Hz, 2H). ES MS M+1 = 459
96	2-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(ピロリジニルカルボニル)-8-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0, 7.2, 1H), 7.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.2, 2H), 3.61 (t, J = 6.2, 2H), 3.47 (t, J = 6.6, 2H), 3.40 (t, J = 6.4, 2H), 2.95 (s, 3H). 1.90-1.82 (m, 4H). ES MS M+1 = 473
97	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(メトキシカルボニル)メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン 	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H). ES MS M+1 = 400
98	8-(4-フルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4-(メチルアミノカルボニル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド-[3′,4′:4,5]ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,9(2H,6H)-ジオン	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.,58 (br q, J = 4.8 Hz ,1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t,

		J = 5.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 3H),. ES MS M+1 = 399

【０４９６】
（実施例９９）
（６Ｓ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－ヒドロキシ－６－メチル－４－（メチルアミノカルボニル）－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，８Ｈ）－ジオン
【０４９７】
【化８５】



【０４９８】
段階１：（４Ｓ）－２－エチル－８－（メトキシ）－４－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル
４（Ｓ）－２－エチル－８－ヒドロキシ－４－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル（６．６ｇ、２５．８ｍｍｏｌ；Ｎ－Ｂｏｃ－１－アラニンを原料として実施例３２および４５に記載の手順と同様にして製造）のＤＭＦ（１２５ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（１３．７ｇ、９９．１ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（１．８６ｍＬ、２９．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレンとブラインとの間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行って、標題物を得た。
【０４９９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．１９（ｓ、１Ｈ）、４．３０（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．２４～４．２２（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｓ、３Ｈ）、３．６８～３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．５８～３．５０（ｍ、２Ｈ）、３．４９～３．３４（ｍ、１Ｈ）、１．５２（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．３５（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．１９（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。
【０５００】
段階２：（４Ｓ）－２－エチル－８－（メトキシ）－６－［メトキシ（オキソ）アセチル］－４－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル
（４Ｓ）－２－エチル－８－（メトキシ）－４－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル（６．２ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（２０．０ｇ、２３８．０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５００ｍＬ）中混合物に０℃で、臭素の塩化メチレン溶液（０．５Ｍ、２４．２ｍｍｏｌ）を６０分間の時間をかけて加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチルで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって相当するブロマイドを得た。
【０５０１】
上記ブロマイド（２．２８ｇ、６．３５ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（２５０ｍＬ）溶液を無水窒素雰囲気下に冷却し（－７８℃）、それにｎ－ＢｕＬｉのヘキサン溶液（３．０５

ｍＬ、７．６ｍｍｏｌ、２．５Ｍ）を加えた。得られた混合物を－６０℃で５０分間撹拌し、再度冷却して－７８℃とした。シュウ酸ジメチル（２．４０ｇ、２０．３ｍｍｏｌ；減圧下でのベンゼンからの濃縮によって脱水）を加えた。反応混合物を－４５℃で１時間撹拌し、再度冷却して－７８℃とし、カニューレで硫酸水溶液（１７５ｍＬ、１Ｍ）に０℃で加えた。混合物を酢酸エチルで分配した（３回）。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチル－ヘキサン勾配で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０５０２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ５．０７（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｑ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．００（ｓ、３Ｈ）、３．９９～３．９３（ｍ、１Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．７４～３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．５３～３．４８（ｍ、１Ｈ）、３．２３（ｄｄ、Ｊ＝１．３、１３．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．４６（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．３６（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．２２（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５０３】

段階３：（４Ｓ）－２－エチル－８－（メトキシ）－６－［１－（メトキシカルボニル）ビニル］－４－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル

（４Ｓ）－２－エチル－８－（メトキシ）－６－［メトキシ（オキソ）－アセチル］－４－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル（１．０ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、それにテッペ試薬（６．０ｍＬ、０．５Ｍ）のトルエン溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。生成物混合物をエーテル（１００ｍＬ）で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液（４ｍＬ、１Ｍ）で処理した。混合物を濾過した。有機抽出液を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチル－ヘキサン勾配で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によってオレフィン化生成物を得た。

【０５０４】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３６５。

【０５０５】

段階４：（６Ｓ）－８－エチル－１０－（メトキシ）－６－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，６，７，８，９－ヘキサヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル

（４Ｓ）－２－エチル－８－（メトキシ）－６－［１－（メトキシカルボニル）ビニル］－４－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－７－カルボン酸エチル（０．１９ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）混合液中の溶液を、飽和アンモニア／メタノール溶液（１０ｍＬ）で処理した。混合物を室温で終夜撹拌した。生成物混合物を減圧下に濃縮して、相当する環化生成物を得た。上記中間体（０．３４ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）および酸化マンガン（ＩＶ）（０．２６ｇ、３．０４ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液を、封管中において油浴で８０℃にて終夜加熱処理した。反応混合物を冷却して室温とし、クロロホルム（１００ｍＬ）で希釈し、セライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。濾液について、酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０５０６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝３３４。

【０５０７】

段階５：（６Ｓ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－メトキシ－６－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，６，７，８，９－ヘキサヒドロピリ

ド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル

（６Ｓ）－８－エチル－１０－（メトキシ）－６－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，６，７，８，９－ヘキサヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチル（０．２９ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下に冷却し（－２５℃）、それにリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのＴＨＦ溶液（１Ｍ、０．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－２５℃で２５分間攪拌し、３－クロロ－４－フルオロベンジルブロマイド（０．２７ｇ、１．２ｍｍｏｌ；活性化塩基性アルミナに通した）で処理した。反応混合物を０℃で４０分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、酢酸エチルと希ＨＣｌ水溶液との間で分配した。有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、酢酸エチル－ヘキサン勾配で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題生成物を得た。

【０５０８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．００（ｓ、１Ｈ）、７．４０（ｄｄ、Ｊ＝２．４、６．８、１Ｈ）、７．２８～７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．１５（ｄ、Ｊ＝１５．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄ、Ｊ＝１５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２（ｓ、３Ｈ）、３．９４（ｄｄ、Ｊ＝３．８、１３．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．５２（ｍ、１Ｈ）、３．１９（ｄｄ、Ｊ＝１．８、１３．２、１Ｈ）、１．３９（ｄ、Ｊ＝６．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．２２（ｔ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５０９】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４７６。

【０５１０】

段階６：（６Ｓ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－ヒドロキシ－６－メチル－４－（メチルアミノカルボニル）－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，８Ｈ）－ジオン

実施例７７に記載の手順に従って、（６Ｓ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－メトキシ－６－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，６，７，８，９－ヘキサヒドロピリド［３′，４′：４，５］－ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸メチルを加水分解し、メチルアミンとカップリングさせ、脱保護して、標題化合物を得た。

【０５１１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３４（ｂｒｄ、Ｊ＝６．４、１Ｈ）、７．１７（ｍ、１Ｈ）、７．０６（ｂｒｔ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｂｒｓ、１Ｈ）、５．０８（ｂｒｓ、１Ｈ）、４．９６（ｄ、Ｊ＝１４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１（ｄ、Ｊ＝１４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｂｒｄ、Ｊ＝１０Ｈｚ、１Ｈ）、３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．１８（ｄｄ、Ｊ＝１２．６、１Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、１．２８（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．２１（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５１２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４６１。

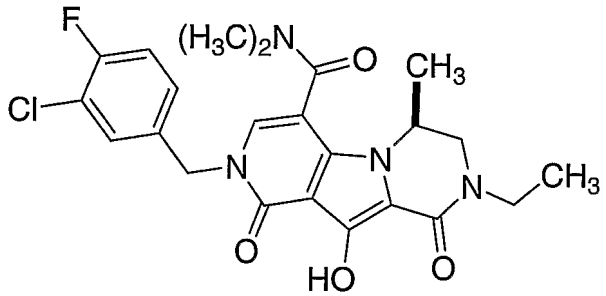
【０５１３】

（実施例１００）

（６Ｓ）－２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－８－エチル－１０－ヒドロキシ－６－メチル－４－（ジメチルアミノカルボニル）－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，８Ｈ）－ジオン

【０５１４】

【化８６】



【０５１５】

カップリング試薬としてメチルアミンに代えてジメチルアミンを用いて、実施例９９に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。

【０５１６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．３９（ｄｄ、Ｊ＝２．４、６．８、１Ｈ）、７．２５～７．２３（ｍ、１Ｈ）、７．０９（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０（ｓ、２Ｈ）、４．１２（ｓ、３Ｈ）、３．９５（ｄｄ、Ｊ＝３．８，１３．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．４９（ｍ、１Ｈ）、３．１９（ｄｄ、Ｊ＝１．８、１３．２、１Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）、３．０３（ｓ、３Ｈ）、１．２６（ｄ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．２１（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５１７】

ＥＳＭＳ Ｍ＋１＝４７５。

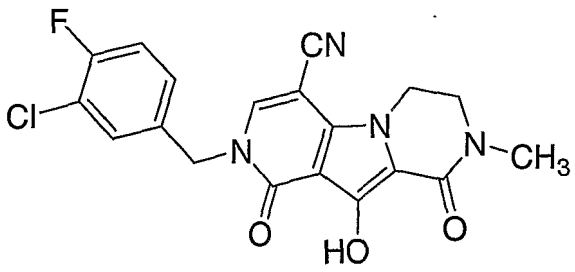
【０５１８】

（実施例１０１）

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－シアノ－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０５１９】

【化８７】



【０５２０】

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ベンジルオキシ－４－（アミノカルボニル）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（０．１０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（８７ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ溶液に０℃で、無水トリフルオロ酢酸（０．１１ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１時間攪拌した。生成物混合物を水およびジエチルエーテルで希釈した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、１０％から２０％メタノール／塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって、相当するベンジル化ニトリルを得た。上記ニトリル（２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５ｍＬ）溶液を、三臭化ホウ素／塩化メチレン溶液（０．１３ｍＬ、１Ｍ）で処理し、室温で２時間攪拌した。生成物混合物をメタノールで処理し、減圧下に濃縮した。残留物について逆相ＨＰＬＣ精製を

行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題生成物を得た。

【０５２１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．４０（ｄｄ、Ｊ＝２．２、６．８、１Ｈ）、７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｓ、２Ｈ）、４．５２（ｔ、Ｊ＝５．８，２Ｈ）、３．７２（ｔ、Ｊ＝５．８，２Ｈ）、３．１３（ｓ、３Ｈ）。

【０５２２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４０１。

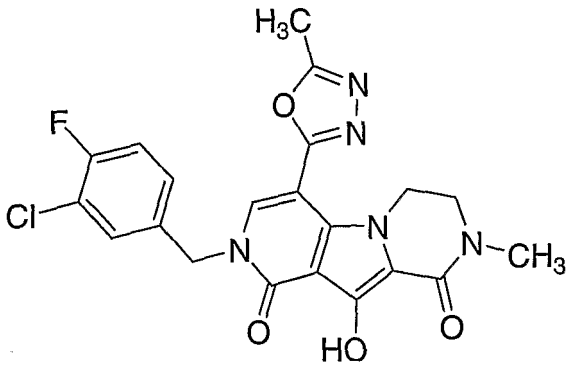
【０５２３】

（実施例１０２）

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－８－メチル－４－（５－メチル－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０５２４】

【化８８】



【０５２５】

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－８－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，６，７，８，９－ヘキサヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸（０．２２ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＢＯＰ、０．５３ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、アセチルヒドラジン（７５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．３５ｍＬ、２．０３ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（５ｍＬ）中混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をクロロホルムとブラインとの間で分配した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテルで磨砕し、固体を濾過して、相当するカップリング生成物を得た。ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４９０。

【０５２６】

上記ヒドラジンアミド（８７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）およびバージェス試薬（８５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ；［メトキシカルボニルスルファモイル］トリエチルアンモニウムヒドロキシド］）の脱水ＴＨＦ中混合物を、封管中において油浴で７０℃にて３６時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をクロロホルムとブラインとの間で分配した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、メタノール／酢酸エチルの勾配を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって相当するオキサジアゾールを得た。ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４７２。その取得物を、実施例１０１に記載の方法に従って三臭化ホウ素で処理することで、標題化合物を得た。

【０５２７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ７．７３（ｓ、１Ｈ）、７．４２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、６．９、１Ｈ）、７．３１～７．２５（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｔ、Ｊ＝

８．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．１７（ｓ、２Ｈ）、４．９１（ｍ、２Ｈ）、３．６６（ｍ、２Ｈ）、３．１２（ｓ、３Ｈ）、２．６３（ｓ、３Ｈ）。

【０５２８】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４５８、

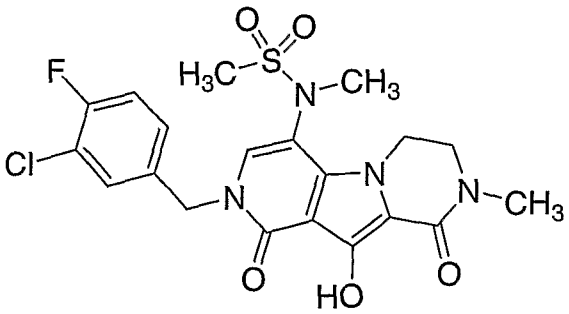
【０５２９】

（実施例１０３）

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－メタンスルホニル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０５３０】

【化８９】



【０５３１】

段階１：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシルカルボニルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－８－メチル－１，９－ジオキソ－１，２，６，７，８，９－ヘキサヒドロピリド［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］－ピラジン－４－カルボン酸（０．７４ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２８ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホリルアジド（０．５７ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロベンゼン（１０ｍＬ）および脱水ｔｅｒｔ－ブチルアルコール（１０ｍＬ）混合液中の溶液を、封管中において油浴で１２０℃にて１時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物について、メタノール／酢酸エチル勾配を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０５３２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３５（ｄｄ、Ｊ＝２．２、６．８、１Ｈ）、７．２２～７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．０６（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｓ、１Ｈ）、６．２１（ｂｒｓ、１Ｈ）、４．９７（ｓ、２Ｈ）、４．３３（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、３．５８（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．０４（ｓ、３Ｈ）、１．４８（ｓ、９Ｈ）。

【０５３３】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝５０５。

【０５３４】

段階２：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシルカルボニル－Ｎ－メタンスルホニル－アミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシルカルボニル－アミノ）８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（０．７４ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、これを水素化ナトリ

ウム（７ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を同じ温度で３０分間撹拌し、メタンスルホニルクロライド（３４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）で処理した。０℃で１時間撹拌後、生成物混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、クロロホルムとブラインとの間で分配した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、２０％メタノール／酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０５３５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．２９（ｄｄ、Ｊ＝２．２、６．８、１Ｈ）、７．１８～７．１４（ｍ、１Ｈ）、７．０８（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｓ、１Ｈ）、５．２８（ｄ、Ｊ＝１５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０（ｄ、Ｊ＝１５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６～４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．１５～４．０６（ｍ、１Ｈ）、４．１３（ｓ、３Ｈ）、３．７２～３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．４５（ｓ、３Ｈ）、３．１０（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。

【０５３６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝５８３。

【０５３７】

段階３：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－メタンスルホニル－アミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシルカルボニル－Ｎ－メタンスルホニル－アミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（９０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）の脱水塩化メチレン（３ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、これを３時間撹拌した。生成物混合物を減圧下に濃縮した。残留物について、２０％メタノール／酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。適切な分画の回収および濃縮によって標題化合物を得た。

【０５３８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、CD_3OD－$CDCl_3$）δ７．３６（ｄｄ、Ｊ＝２．２、６．８、１Ｈ）、７．３０（ｓ、１Ｈ）、７．２１～７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．０６（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、ＩＭ、４．９０（ｓ、２Ｈ）、４．５８（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、３．６１（ｔ、Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．０４（ｓ、３Ｈ）、２．９９（ｓ、３Ｈ）。

【０５３９】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４８３。

【０５４０】

段階４：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニル－アミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシルカルボニル－アミノ）８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（７４ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（８ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、これを水素化ナトリウム（１５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物をその温度で３０分間撹拌し、ヨウ化メチル（８７ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）で処理した。０℃で１時間撹拌後、生成物混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、クロロホルムとブラインとの間で分配した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。

【０５４１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３５（ｄｄ、Ｊ＝２．２、６．８、

１Ｈ）、７．２１～７．１８（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｓ、１Ｈ）、５．０９（ｄ、Ｊ＝１５．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｄ、Ｊ＝１５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．７０～４．６４（ｍ、１Ｈ）、４．３８～４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．１２（ｓ、３Ｈ）、３．６９～３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．２９（ｓ、３Ｈ）、３．１１（ｓ、３Ｈ）、２．９４（ｓ、３Ｈ）。

【０５４２】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４９７。

【０５４３】

段階５：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－メタンスルホニル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－メタンスルホニル－アミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（６０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および三臭化ホウ素（１８０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（３０ｍＬ）溶液を、室温で２時間攪拌した。生成物混合物をメタノールで処理し、減圧下に濃縮した。残留物について逆相ＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題生成物を得た。

【０５４４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ７．３６（ｄｄ、Ｊ＝２．２，６．８、１Ｈ）、７．２０（ｂｒｓ、１Ｈ）、７．１０（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、５．０９（ｂｒｓ、２Ｈ）、４．６６～４．６０（ｍ、１Ｈ）、４．３３～４．２７（ｍ、１Ｈ）、３．７１～３．４４（ｍ、２Ｈ）、３．２７（ｓ、３Ｈ）、３．１０（ｓ、３Ｈ）、２．９４（ｓ、３Ｈ）。

【０５４５】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４８３。

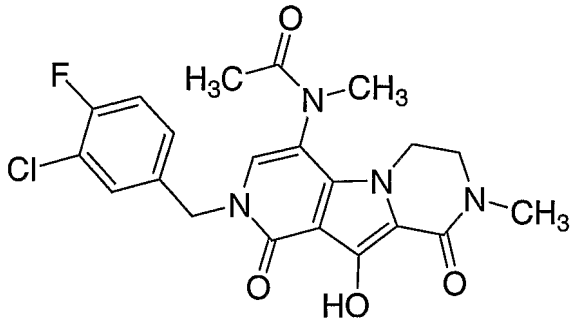
【０５４６】

（実施例１０４）

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－アセチル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

【０５４７】

【化９０】



【０５４８】

段階１：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシルカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシルカルボニル－アミノ）８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：

４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（０．５４ｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（６ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、これを水素化ナトリウム（３８ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた混合物を、同じ温度で３０分間攪拌し、ヨウ化メチル（０．２３ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）で処理した。０℃で１時間攪拌後、生成物混合物を減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルムとブラインとの間で分配した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。

【０５４９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．２９（ｄｄ、Ｊ＝２．２、６．８，１Ｈ）、７．１８～７．１４（ｍ、１Ｈ）、７．０８（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｓ、１Ｈ）、５．２８（ｄ、Ｊ＝１５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０（ｄ、Ｊ＝１５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６～４．５０（ｍ、１Ｈ）、４．１５～４．０６（ｍ、１Ｈ）、４．１３（ｓ、３Ｈ）、３．７２～３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．４５（ｓ、３Ｈ）、３．１０（ｓ、３Ｈ）、１．４５（ｓ、９Ｈ）。

【０５５０】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝５１９。

【０５５１】

段階２：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－メトキシ－４－（Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシルカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン（０．５５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の脱水塩化メチレン（２０ｍＬ）溶液を冷却し（０℃）、それをトリフルオロ酢酸（８ｍＬ）で処理した。得られた混合物を、同じ温度で３時間攪拌した。生成物混合物を減圧下に濃縮した。残留物について、逆相ＨＰＬＣ精製を行った。適切な分画の回収および凍結乾燥によって、標題生成物をＴＦＡ塩として得た。

【０５５２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３２（ｄｄ、Ｊ＝１．９、６．８、１Ｈ）、７．２０～７．１６（ｍ、１Ｈ）、７．０７（ｔ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．４７（ｓ、１Ｈ）、５．０２（ｓ、２Ｈ）、４．６３（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．０３（ｓ、３Ｈ）、３．６１（ｔ、Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．０７（ｓ、３Ｈ）、２．７４（ｓ、３Ｈ）。

【０５５３】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４１９。

【０５５４】

段階３：２－（３－クロロ－４－フルオロベンジル）－１０－ヒドロキシ－４－（Ｎ－アセチル－Ｎ－メチルアミノ）－８－メチル－７，８－ジヒドロピリド－［３′，４′：４，５］ピロロ［１，２－ａ］ピラジン－１，９（２Ｈ，６Ｈ）－ジオン

実施例１０３段階５に記載の方法に従って、無水酢酸を用いたアセチル化および三臭化ホウ素による脱保護を行った。

【０５５５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．３９（ｄｄ、Ｊ＝２．２、６．８、１Ｈ）、７．２６～７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｔ、Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｓ、２Ｈ）、４．０６（ｍ、２Ｈ）、３．６６（ｍ、２Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、３．１１（ｓ、３Ｈ）、１．９１（ｓ、３Ｈ）。

【０５５６】

ＥＳＭＳ　Ｍ＋１＝４４７。

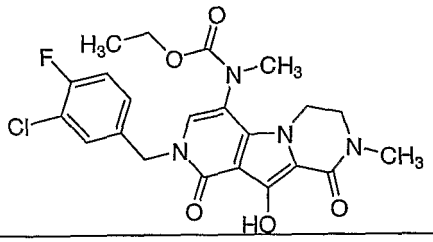
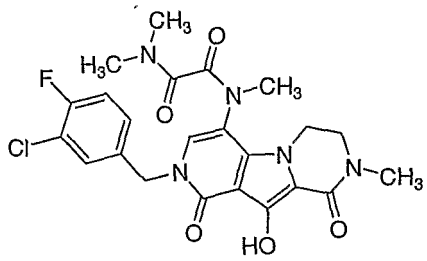
【０５５７】

（実施例１０５～１０６）

適切な類縁の原料を用い、実施例１０４に記載の手順に従って、下記表中の化合物を製造した。

【０５５８】

【表１３】

実施例	化合物	データ
105	2-(3-ｸﾛﾛ-4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4-(N-ｴﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ-N-ﾒﾁﾙｱﾐﾉ)-8-ﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.35 (br d, J = 6.3, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.07 (br s, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.13 (br s, 3H). ES MS M+1 = 477
106	2-(3-ｸﾛﾛ-4-ﾌﾙｵﾛﾍﾞﾝｼﾞﾙ)-10-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4-(2-N′,N′-ｼﾞﾒﾁﾙｱﾐﾉ-2-ｵｷｿｱｾﾁﾙ-N-ﾒﾁﾙｱﾐﾉ)-8-ﾒﾁﾙ-7,8-ｼﾞﾋﾄﾞﾛﾋﾟﾘﾄﾞ-[3′,4′:4,5]ﾋﾟﾛﾛ[1,2-a]ﾋﾟﾗｼﾞﾝ-1,9(2H,6H)-ｼﾞｵﾝ 	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.32 (dd, J = 2.4, 6.8, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.61 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.77
		(s, 3H), 2.60 (s, 3H). ES MS M+1 = 504

【０５５９】

（実施例１０７）

経口組成物

本発明の化合物の経口組成物の具体的な実施形態として、実施例１の化合物５０ｍｇを、量の十分に微粉砕した乳糖とともに製剤して総量５８０～５９０ｍｇとし、サイズ０の硬ゼラチンカプセルに充填する。実施例２～１０６のいずれかの化合物を含むカプセル封入した経口組成物も、同様に製造することができる。

【０５６０】

（実施例１０８）

ＨＩＶインテグラーゼアッセイ：組換えインテグラーゼを触媒とする鎖転写

インテグラーゼの鎖転写活性についてのアッセイを、組換えインテグラーゼに関するＷＯ００２／３０９３０に従って実施した。本発明の代表的な化合物は、このアッセイで鎖転写活性の阻害を示す。例えば、実施例１～１０６で製造した化合物をインテグラーゼアッセイで調べたところ、いずれも１μＭ未満のＩＣ$_{50}$値を有することが認められた。

【０５６１】

前集合複合体を用いるアッセイ実施についての詳細は、文献に記載されている（Wolfe, A. L. et al. , J. Virol. 1996, 70: 1424-1432, Hazuda et al., J. Virol. 1997, 71: 7005-7011; Hazuda et al., Drug Design and Discovery 1997, 15: 17-24; and Hazuda et al., Science 2000, 287: 646-650）。

【０５６２】

（実施例１０９）

ＨＩＶ複製阻害のアッセイ

Ｔ－リンパ球系細胞の急性ＨＩＶ感染の阻害に関するアッセイを、バッカらの報告（Vacca, J. P. et al., (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 4096）に従って実施した。本発明の代表的な化合物は、このアッセイでＨＩＶ複製の阻害を示す。例えば、実施例１～１０６で製造した化合物は、本アッセイにおいて１０μＭ以下のＩＣ$_{95}$値を有することが認められた。

【０５６３】

以上の明細書は、説明を目的として提供された実施例を用いて本発明の原理について説明したものであるが、本発明の実務には、添付の特許請求の範囲に含まれる通常の変更、修正および／または改良が全て含まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/34420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A01N 43/58, 43/60; A61K 31/495, 31/50; C07D 239/00, 471/00, 487/00, 491/00
US CL : 514/250; 544/343, 346
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/250; 544/343, 346

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN: structure search in file REGISTRY, answer set crossed in file CAPLUS.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3,891,643 (SELLSTEDT et al) 24 June 1975 (24.06.1975), claim 1.	1-16

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 March 2005 (24.03.2005)

Date of mailing of the international search report
01 APR 2005

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
Zachary C. Tucker
Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 43/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00 １１１	
Ａ６１Ｐ 31/18	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/18	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 ワイ，ジヨン・エス
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 フイツシヤー，ソーステン・イー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 チユワン，リンハン
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 スタース，ドネツト・デイー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 ライル，テリー・エイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 キム，ボヤン
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 エンブリー，マーク・ダブリユ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 ウイスカウント，キヤサリン・エム
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 トラン，レクハーン・オー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 エグバートソン，メリツサ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 サベージ，ケリー・エル

アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

Ｆターム(参考) 4C065 AA05 AA17 AA18 BB04 CC06 DD03 EE03 HH09 JJ04 KK09
LL04 LL05 PP03 PP04 PP08 PP10 PP12 PP13 PP15 PP16
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZB33 ZC20 ZC55