

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7536761号
(P7536761)

(45)発行日 令和6年8月20日(2024.8.20)

(24)登録日 令和6年8月9日(2024.8.9)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	471/14 (2006.01)	C 0 7 D	471/14 1 0 2
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	C 0 7 D	471/14 C S P
A 6 1 K	31/501(2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
請求項の数 17 (全304頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-527169(P2021-527169)	(73)特許権者	503323970
(86)(22)出願日	令和1年11月20日(2019.11.20)		エナンタ ファーマシューティカルズ イ
(65)公表番号	特表2022-507724(P2022-507724		ンコーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウ
(43)公表日	令和4年1月18日(2022.1.18)		ォータータウン アーセナル ストリート
(86)国際出願番号	PCT/US2019/062372		5 0 0
(87)国際公開番号	WO2020/106816	(74)代理人	110000855
(87)国際公開日	令和2年5月28日(2020.5.28)		弁理士法人浅村特許事務所
審査請求日	令和4年9月16日(2022.9.16)	(72)発明者	パナレーゼ、ジョゼフ
(31)優先権主張番号	62/770,428		アメリカ合衆国、マサチューセッツ、モ
(32)優先日	平成30年11月21日(2018.11.21)		ールデン、ストーン レイン 1
(33)優先権主張国・地域又は機関		(72)発明者	デイヴィス、デクスター
	米国(US)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウ
(31)優先権主張番号	62/884,486		ォータータウン、ハーソム ストリート
(32)優先日	令和1年8月8日(2019.8.8)		2 8
最終頁に続く		最終頁に続く	

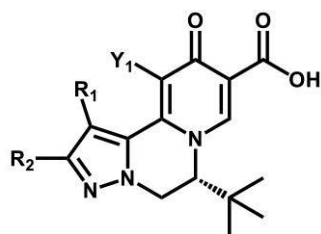
(54)【発明の名称】 抗ウイルス剤としての官能化複素環

(57)【特許請求の範囲】

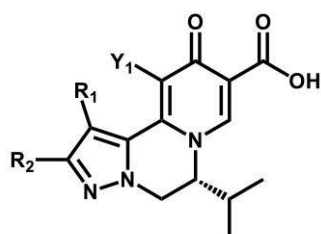
【請求項1】

式(X I I - 3)または(X I I - 6)：

【化 1】



(XII-3)



(XII-6)

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
Y₁ は、水素、ハロ、又は置換されていてもよい C₁～C₆ アルキルであり、
R₁ は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールで
 あり、

R₂ は、

- 1) 水素、
 - 2) ハロゲン、
 - 3) 置換されていてもよい -C₁～C₈ アルキル、
 - 4) 置換されていてもよい -C₂～C₈ アルケニル、
 - 5) 置換されていてもよい -C₂～C₈ アルキニル、
 - 6) 置換されていてもよい -C₃～C₈ シクロアルキル、
 - 7) 置換されていてもよい 3～12 員のヘテロシクロアルキル、
 - 8) 置換されていてもよいアリール、
 - 9) 置換されていてもよいアリールアルキル、
 - 10) 置換されていてもよいヘテロアリール、または
 - 11) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル
- である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R₂ は、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールで
 ある、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₂ は、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R₁ が、水素原子を除いて示されている以下の 1 つから選択され、

10

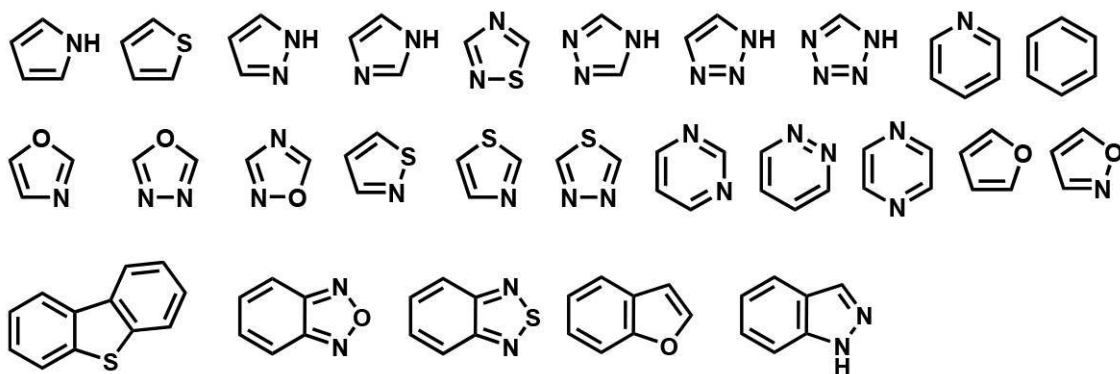
20

30

40

50

【化 2】



10

式中、これらの基の各々は、ハロ、CN、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び置換されていてもよい3～8員複素環から選択される1～4個の基で置換されていてもよく、

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_8$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールから選択され、

あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、0、1、2、又は3つの二重結合を含む置換されていてもよい3～8員複素環を形成する、請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

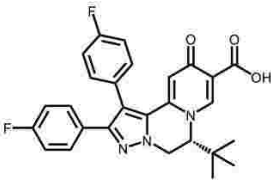
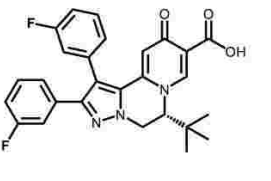
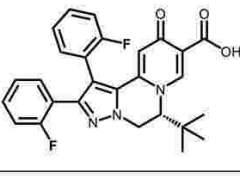
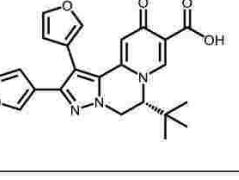
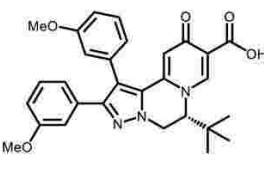
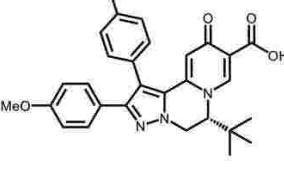
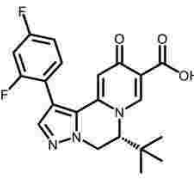
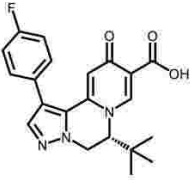
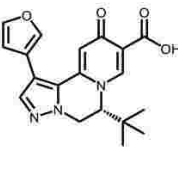
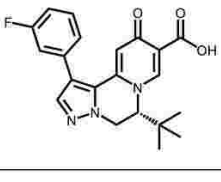
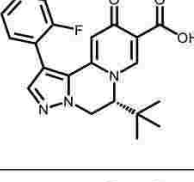
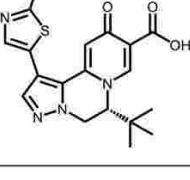
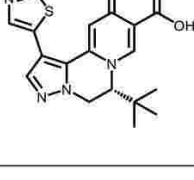
以下に示される化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1に記載の化合物。

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物	構造	化合物	構造
91		94	
95		96	
97		98	
		100	
101		102	
103		104	
105		106	

10

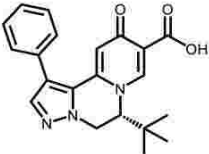
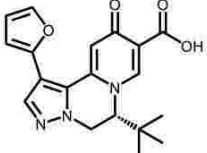
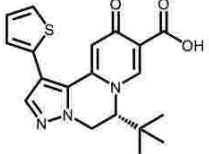
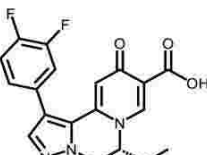
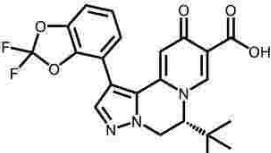
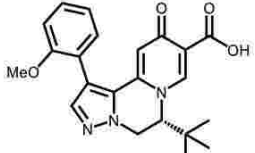
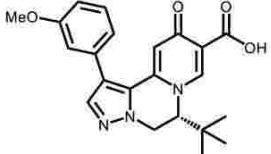
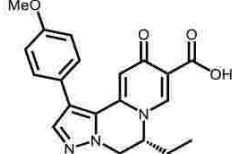
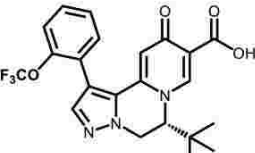
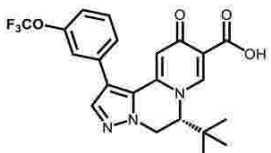
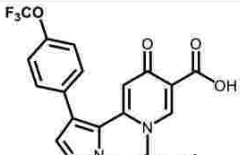
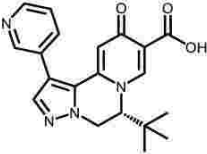
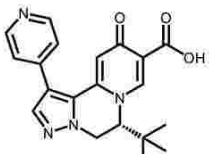
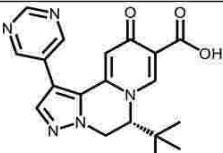
20

30

40

50

【表 1 - 2】

107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

10

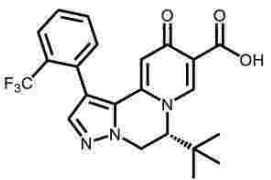
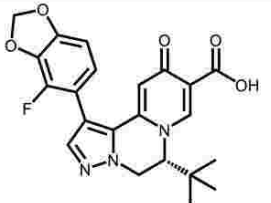
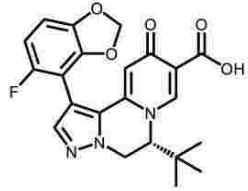
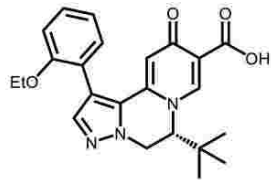
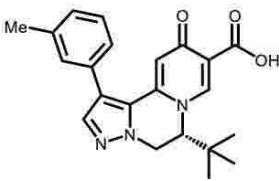
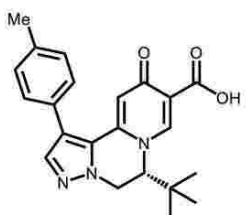
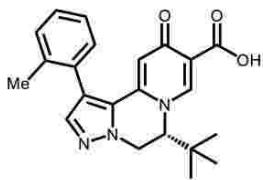
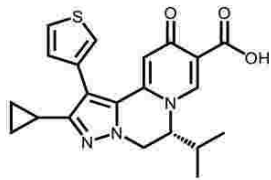
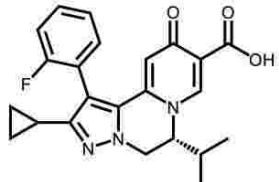
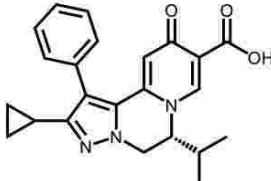
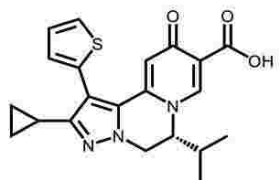
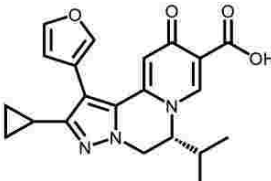
20

30

40

50

【表 1 - 3】

121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

10

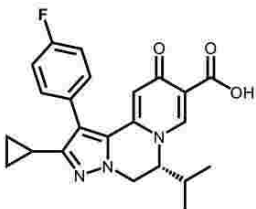
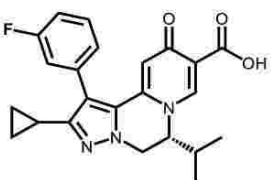
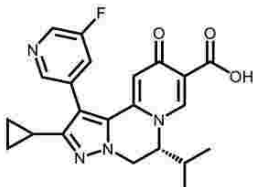
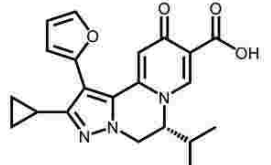
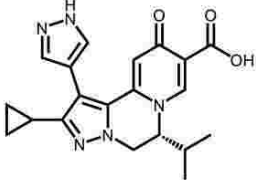
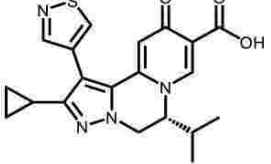
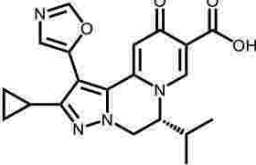
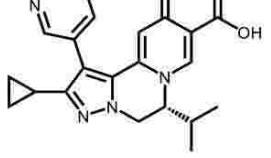
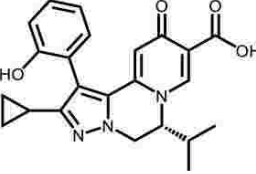
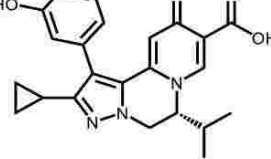
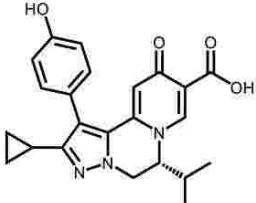
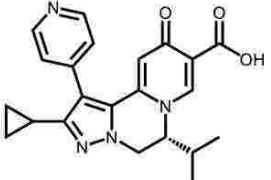
20

30

40

50

【表 1 - 4】

133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

10

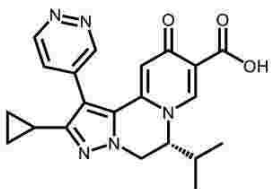
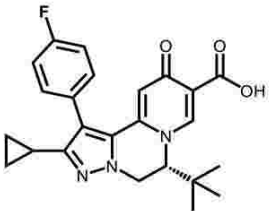
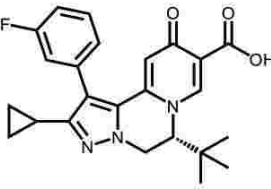
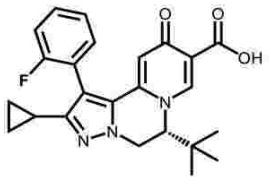
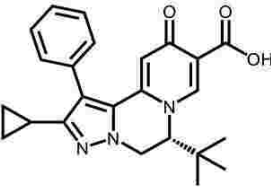
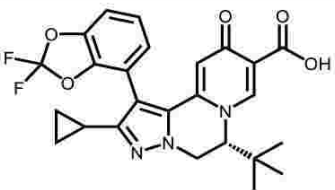
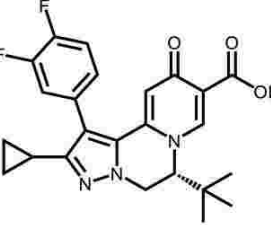
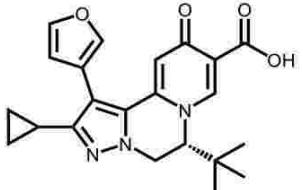
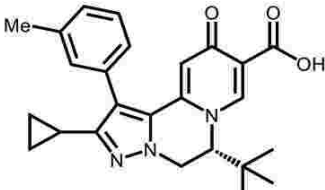
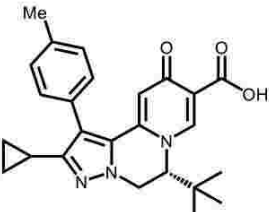
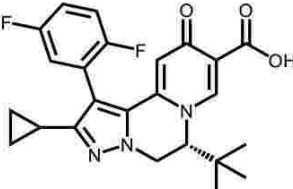
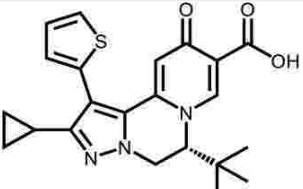
20

30

40

50

【表 1 - 5】

145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

10

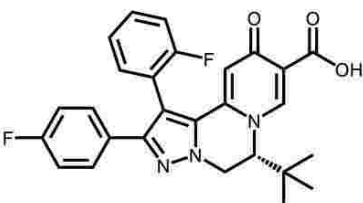
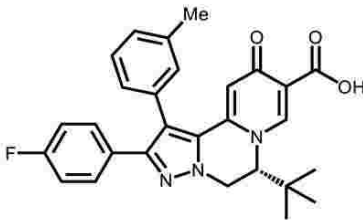
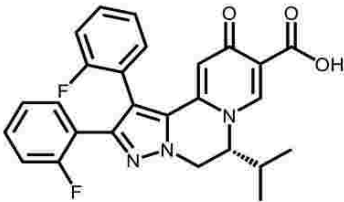
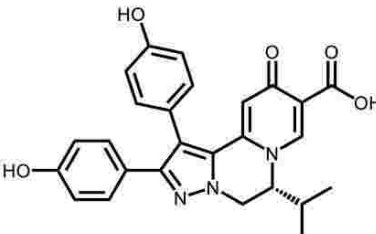
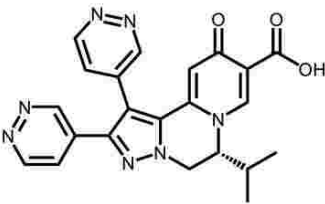
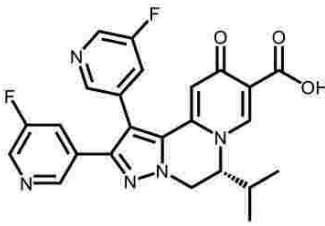
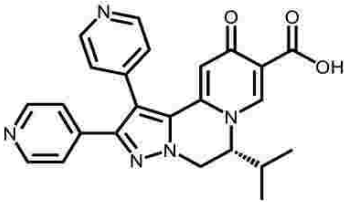
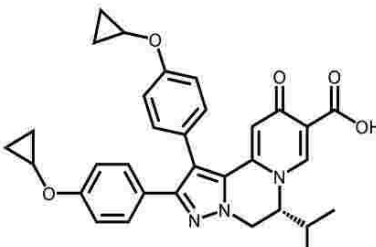
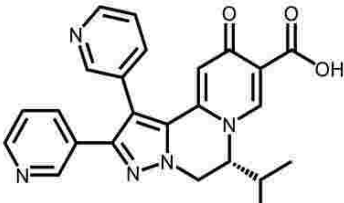
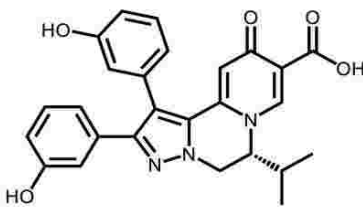
20

30

40

50

【表 1 - 7】

169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

10

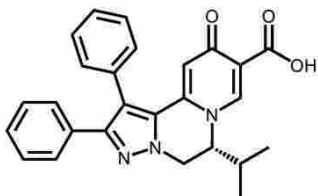
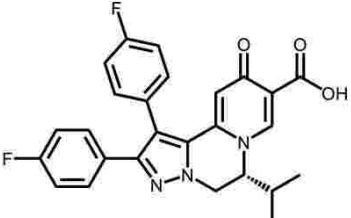
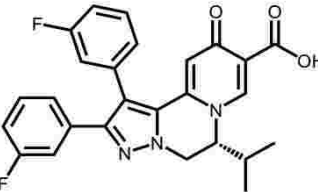
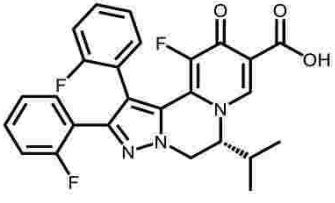
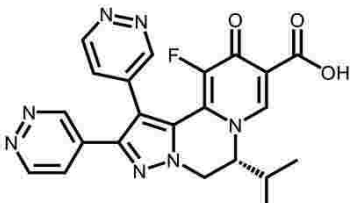
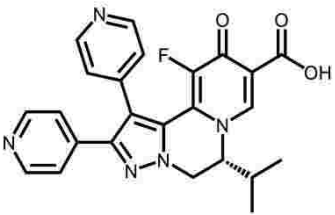
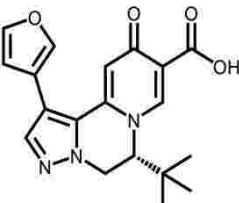
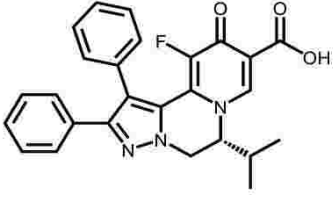
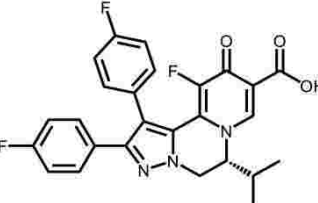
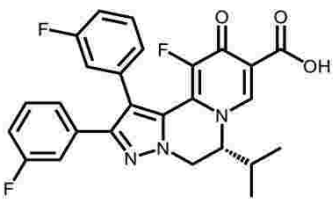
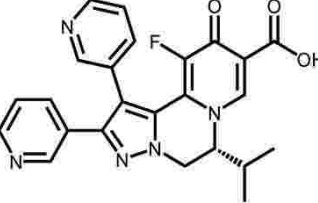
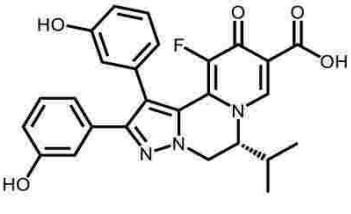
20

30

40

50

【表 1 - 8】

179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

10

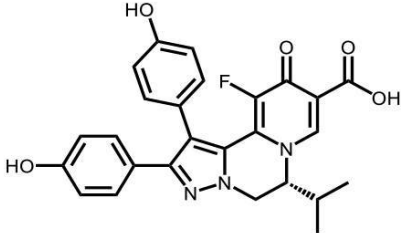
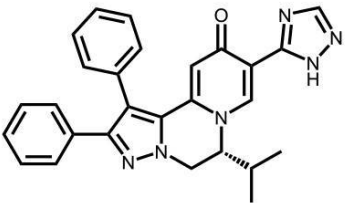
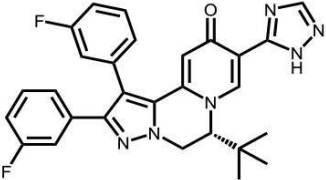
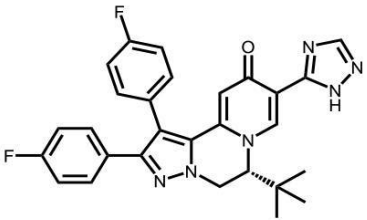
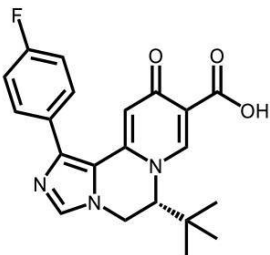
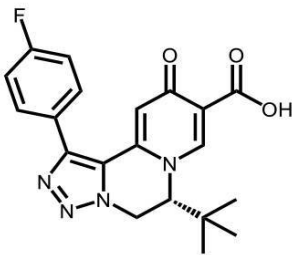
20

30

40

50

【表 1 - 9】

191		192	
193		194	
207		208	

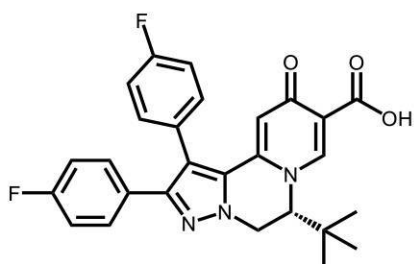
10

20

【請求項 6】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 3】

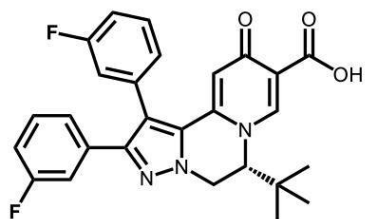


30

【請求項 7】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 4】



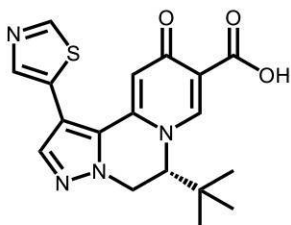
40

【請求項 8】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

50

【化 5】



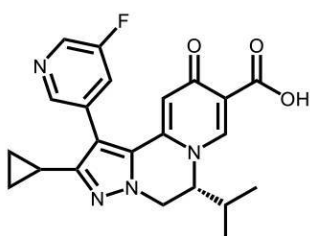
○

【請求項 9】

10

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 6】



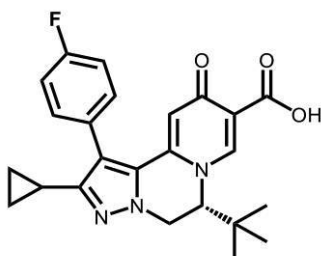
○

20

【請求項 10】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 7】



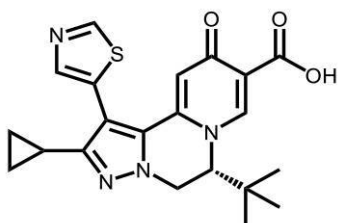
○

30

【請求項 11】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 8】



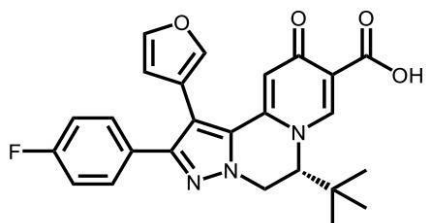
40

【請求項 12】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

50

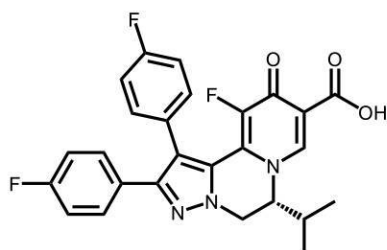
【化 9】



【請求項 13】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

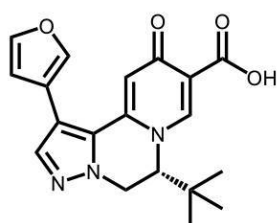
【化 10】



【請求項 14】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

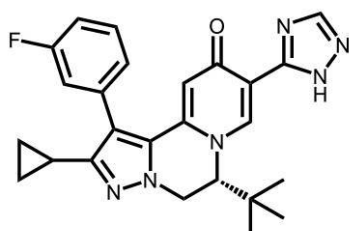
【化 11】



【請求項 15】

以下の構造を有する請求項 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 12】



【請求項 16】

薬学的に許容される担体又は賦形剤と組み合わせて、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、B型肝炎ウイルス感染を治療又は予防するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2018年11月21日に出願された米国仮出願第62/770,428号及び2019年8月8日に出願された米国仮出願第62/884,486号の利益を主張する。上記出願の全教示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、一般に、肝炎ウイルス複製阻害剤として有用な化合物及び医薬組成物に関する。具体的には、本発明は、B型肝炎ウイルス（HBV）などのウイルス感染症の治療に有用な四環式ピリドン化合物に関する。本発明は、本明細書に開示される新規な四環式ピリドン化合物、そのような化合物を含有する医薬組成物、並びにHBV感染の治療及び予防においてこれらの化合物及び組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

世界中で2億4000万人を超える人々がB型肝炎ウイルス（HBV）に慢性的に感染している。この患者集団のうち、少なくとも200万人が米国に存在する。慢性的に感染している人については、多くが肝硬変又は肝細胞癌（HCC）から肝疾患の合併症を発症する。

【0004】

HBVは、ヘパドナウイルスファミリーのメンバーであり、RNA中間体の逆転写を介して複製することができる。3.2 kbのHBVゲノムは、4つの重複するオープンリーディングフレーム（ORF）を有する、環状で部分的に二本鎖のDNAコンフォメーション（rcDNA）で存在する。これらは、ウイルスのコア、ポリメラーゼ、エンベロープ及びXタンパク質をコードする。ウイルスRNAの転写の前に、細胞内でrcDNAを共有結合的に閉じた環状DNA（cccDNA）に変換しなければならない。rcDNAは転写的に不活性であるため、cccDNAはHBV転写の唯一の鋳型であり、その存在は感染に必要である。

【0005】

HBVウイルスエンベロープは、表面抗原タンパク質（HBsAg）の混合物を含む。HBsAgコートは、3つのタンパク質のうちの最小のもの（SHBsAg）を含む共通領域を共有する3つのタンパク質を含む。他の2つのタンパク質、Medium HBsAg（MHBsAg）及びLarge HBsAg（LHBsAg）は両方とも、追加のポリペプチドセグメントを有するSHBsAgのセグメントを含有する。SHBsAg、MHBsAg及びLHBsAgはまた、感染性ウイルス粒子の周りに見られるのと同じタンパク質を含有する22 nm粒子として知られる非感染性サブウイルス粒子に集合することができる。22 nm粒子は、感染性HBVビリオンの周りに存在する同じ抗原性表面タンパク質を含むので、中和抗体を産生するためのワクチンとして使用することができる。

【0006】

慢性感染患者では、非感染性の22 nm粒子が感染性ビリオンよりもはるかに豊富に見られる。結果として、22 nm粒子は、感染性ビリオンを感染宿主の免疫応答から保護することができると考えられる。それらは感染性デコイとして機能することができるだけでなく、免疫細胞の正常な機能を抑制し、それによってHBVに対する宿主の免疫応答を損なう。したがって、サブウイルス粒子のレベルを低下させることは、HBV感染を治療するための実行可能な治療アプローチである。（国際公開第2015/13990号参照）。

【0007】

臨床現場では、慢性HBV感染の診断マーカーは、高い血清レベルのHBsAgである。近年、データは、持続性ウイルス学的著効（SVR）が初期治療中のHBsAgの減少に対応する一方で、HBsAg及び他のウイルス抗原への持続的曝露は不十分な免疫原性をもたらし得ることを示唆している。血清HBsAgのより高い減少を示す患者は、治療後にかなり高いSVRに達した。

10

20

30

40

50

【0008】

慢性感染HBV患者の現在の治療選択肢は、数及び範囲が限られている。それらには、インターフェロン療法及びHBV DNAポリメラーゼのヌクレオシドベースの阻害剤、すなわちエンテカビル及びテノホビルが含まれる。現在の標準的なケアは、ウイルス血症のレベル及び肝機能障害の許容度の低減に専念しているが、負の副作用及び薬剤耐性HBV変異体の持続性の増加に関連している。現在の治療法の重要な欠点は、cccDNAの肝臓への蓄積を排除すること、cccDNAからのHBsAgの転写を防止すること、又は最終的に免疫応答を抑制する血清へのHBsAgの分泌を制限することができないことである。化合物は血清HBsAgレベルを低下させることが報告されているが、HBV治療として承認されていない。（国際公開第2015/113990号、国際公開第2015/173164号、国際公開第2016/023877号、国際公開第2016/071215号、国際公開第2016/128335号、国際公開第2017/140821号、国際公開第2019097479号、国際公開第2019166951号、国際公開第2019123285号、国際公開第2018198079号、国際公開第2018073753号、国際公開第2018047109号、国際公開第2019110352号、国際公開第2019129681号、国際公開第2018087345号、国際公開第2018083136号、国際公開第2018083106号、国際公開第2018083081号、国際公開第2017216391号、国際公開第2018001952号、国際公開第2018001944号、国際公開第2016107832号、国際公開第2016177655号、国際公開第2017017042号、国際公開第2017017043号、国際公開第2017013046号、国際公開第2016128335号、国際公開第2016071215号、国際公開第2015173164号、国際公開第2015113990号、国際公開第2018219356号、国際公開第2018130152号、国際公開第2018154466号、国際公開第2019069293号、国際公開第2017061466号、国際公開第2018181883号、国際公開第2018161960号、国際公開第2017205115号、国際公開第2018144605号、国際公開第2018085619号、国際公開第2018019297号、及び国際公開第2018022282号を参照されたい。）

【0009】

慢性HBV感染のためのより効果的な治療法が、この満たされていない臨床的必要性の高さのために必要とされている。本発明は、HBsAgを含有するサブウイルス粒子の分泌を抑制すると考えられる化合物を調製する方法及びその使用方法を記載する。このタイプの化合物は、HBV感染を治療し、肝硬変又はHCCなどの肝疾患合併症の発生を減少させるために使用することができる。

【0010】

当技術分野では、HBV感染を治療、改善又は予防する新規治療剤が必要とされている。HBV感染患者へのこれらの治療剤の投与は、単独療法として、あるいは他のHBV治療又は補助的治療と組み合わせて、予後の有意な改善、疾患の進行の減少、及び抗体陽転率の向上をもたらす。

【発明の概要】

【0011】

本発明は、新規な抗ウイルス化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、並びに当該化合物によるそのような治療を必要とする対象におけるウイルス（特にHBV）感染を治療又は予防する方法に関する。本発明の化合物は、B型肝炎ウイルス（HBV）によってコードされるタンパク質を阻害するか、又はHBVのライフサイクルを妨害し、抗ウイルス剤としても有用である。さらに、本発明は、当該化合物の調製方法を提供する。

【0012】

本発明は、式（I）で表される化合物、

10

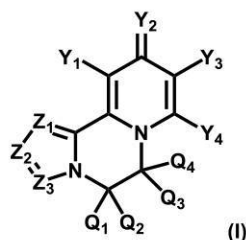
20

30

40

50

【化 1】



及びその薬学的に許容される塩、N-オキシド、エステル及びプロドラッグを提供し、
式中、

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、及び Q_4 はそれぞれ、水素、ハロ、 $NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールから独立して選択され、

あるいは、 Q_1 と Q_2 の1つ及び Q_3 と Q_4 の1つが、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、0、1、2、又は3つの二重結合を含む置換されていてもよい3～8員複素環又は炭素環を形成し、

あるいは、 Q_1 及び Q_2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、0、1、2、又は3つの二重結合を含む置換されていてもよい3～8員複素環又は炭素環を形成し、

あるいは、 Q_3 及び Q_4 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、0、1、2、又は3つの二重結合を含む置換されていてもよい3～8員複素環又は炭素環を形成し、

Y_1 は水素、ハロ、又は置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

Y_2 はO、 NR_{11} 、 $N(OR_{11})$ 、又は $N(NR_{11})$ であり、

Y_3 は $-COOR_{11}$ 、 $-C(O)NHSO_2R_{11}$ 、 $-C(O)NHSO_2NR_{11}R_{12}$ 、又は1、2、4-オキサジアゾール-3-イル-5(4H)-オンであるか、又は Y_3 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_5 \sim C_6$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい5～6員ヘテロシクロアルキルであり、

Y_4 は水素又は置換されていてもよいメチルであり、

あるいは、 Y_2 及び Y_3 は、一緒にあって、1、2、又は3つの二重結合を含む置換されていてもよい5～12員複素環を形成し、

Z_1 、 Z_2 、及び Z_3 の少なくとも1つがNである場合、 Z_1 はN又は CR_1 、 Z_2 はN又は CR_2 、 Z_3 はN又は CR_3 であり、

R_1 、 R_2 、及び R_3 は、それぞれ独立して以下から選択され、

- 1) 水素、
- 2) ハロゲン、
- 3) $-NO_2$ 、
- 4) シアノ、
- 5) 置換されていてもよい $-C_1 \sim C_8$ アルキル、
- 6) 置換されていてもよい $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、
- 7) 置換されていてもよい $-C_2 \sim C_8$ アルキニル、
- 8) 置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- 9) 置換されていてもよい3～12員のヘテロシクロアルキル、
- 10) 置換されていてもよいアリール、
- 11) 置換されていてもよいアリールアルキル、
- 12) 置換されていてもよいヘテロアリール、
- 13) 置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、
- 14) $-SR_{11}$ 、

- 15) $-S(O)_2R_{11}$ 、
 16) $-S(O)_2N(R_{11})(R_{12})$ 、
 17) $-C(O)R_{11}$ 、
 18) $-C(O)OR_{11}$ 、
 19) $-C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、
 20) $-C(O)N(R_{11})S(O)_2(R_{12})$ 、
 21) $-N(R_{11})(R_{12})$ 、
 22) $-N(R_{13})C(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、
 23) $-N(R_{11})C(O)(R_{12})$ 、
 24) $-N(R_{11})C(O)_2(R_{12})$ 、
 25) $-N(R_{13})S(O)_2N(R_{11})(R_{12})$ 、
 26) $-N(R_{11})S(O)_2(R_{12})$ 、
 27) $-OR_{11}$ 、
 28) $-OC(O)R_{11}$ 、
 29) $-OC(O)OR_{11}$ 、及び
 30) $-OC(O)N(R_{11})(R_{12})$ 、

式中、各 R_{11} 、 R_{12} 、及び R_{13} は、水素、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_8$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_8$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよい 3～8 員ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、及び置換されていてもよいヘテロアリールから独立して選択される。あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、0、1、2 又は 3 個の二重結合を含有する置換されていてもよい 3～8 員複素環を形成する。好ましくは、 R_2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよい二環式ヘテロシクロアルキル、より好ましくは置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0013】

好ましくは、 R_1 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は置換されていてもよい 3～12 員ヘテロシクロアルキルである。

【0014】

ある特定の実施形態では、 Z_3 は N であり、 Z_1 は CR_1 であり、 Z_2 は CR_2 であり、 R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、置換されていてもよい 3～7 員ヘテロシクロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、又は $-OC_1 \sim C_6$ アルキルではない。この実施形態では、 R_2 は、好ましくは、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキルであり、 R_1 は、好ましくは、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、水素又はハロゲンである。

【0015】

上記の各好ましい基は、1つ、任意又は全ての他の好ましい基と組み合わせて使用することができる。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明の一実施形態では、上記の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0017】

特定の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物及びその薬学的に許容される塩に関

10

20

30

40

50

し、式中、 Y_1 は水素、F、Cl、 $-CH_3$ 又は $-CF_3$ である。好ましくは、 Y_1 はH又はFである。

【0018】

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 Y_2 はOである。

【0019】

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 Y_3 は $-COOH$ 、又は $-C(O)NH SO_2 NR_{11} R_{12}$ であるか、又は Y_3 はトリアゾリルであり、 R_{11} 及び R_{12} は先に定義された通りである。

【0020】

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 Y_4 は水素又は CH_3 である。

【0021】

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 の少なくとも1つ、好ましくは R_2 は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。

【0022】

特定の実施形態では、 Z_3 はNであり、 Z_2 は CR_2 であり、 Z_1 は CR_1 であり、 R_1 及び R_2 は上に定義される通りである。特定の実施形態では、 R_1 は水素又はハロゲン、好ましくは水素である。特定の実施形態では、 R_2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールアルキルである。

【0023】

特定の実施形態では、 Z_3 はNであり、 Z_1 は CR_1 であり、 Z_2 は CR_2 であり、式中、 R_1 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい3～12員ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は先に定義された通りである。好ましくは、 R_1 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は先に定義された通りである。より好ましくは、 R_1 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は水素である。

【0024】

特定の実施形態では、 Z_3 はNであり、 Z_1 は CR_1 であり、 Z_2 は CR_2 であり、式中、 R_2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい3～12員ヘテロシクロアルキルであり、 R_1 は先に定義された通りである。好ましくは、 R_2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルであり、 R_1 は先に定義された通りである。より好ましくは、 R_2 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルであり、 R_1 は水素である。

【0025】

特定の実施形態では、 Z_3 はNであり、 Z_1 は CR_1 であり、 Z_2 は CR_2 であり、式中、 R_1 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置

10

20

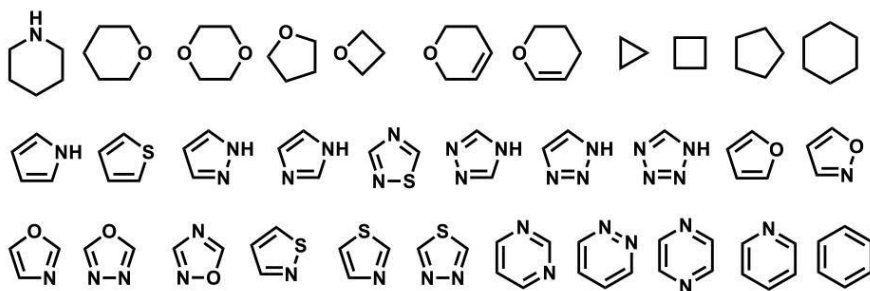
30

40

50

式中、各 R_{21} は、 $-CH_3$ 、 $-$ イソプロピル、 $-$ tert-ブチル、又は水素原子の除去による以下のうちの1つから独立して選択され、

【化4】



10

式中、これらの基の各々はハロ、CN、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び置換されていてもよい3～8員複素環から選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

【0028】

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 Q_1 は水素、Cl又はFであり、 Q_2 は水素、Cl又はFであり、 Q_3 は水素、Cl又はFである。

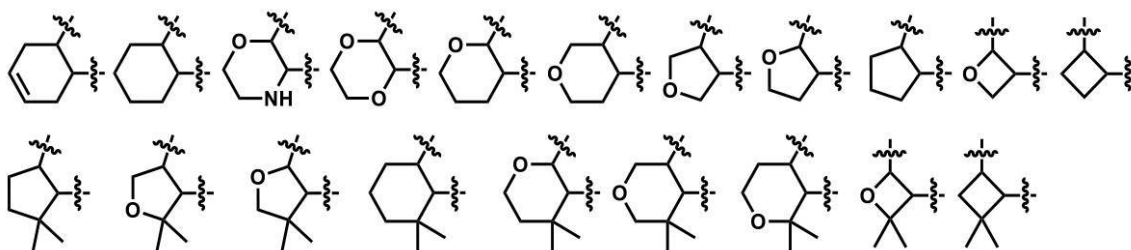
【0029】

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 Q_4 はtert-ブチル又はイソプロピルである。

【0030】

特定の実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 Q_4 は Q_1 又は Q_2 と一緒になって、及びそれらが結合しているピペリジニル環上の炭素原子と一緒に、以下から選択される置換されていてもよい環を形成する。

【化5】



30

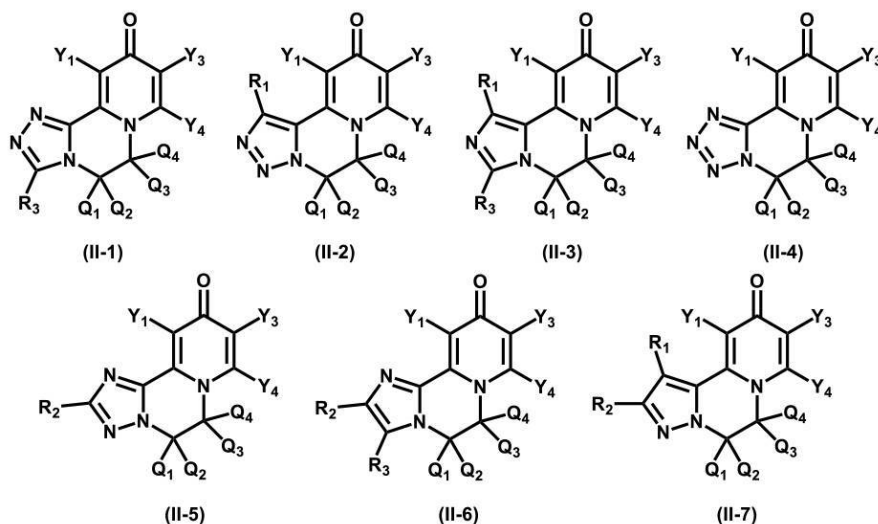
【0031】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(II-1)～(II-7)の1つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

40

50

【化 6】

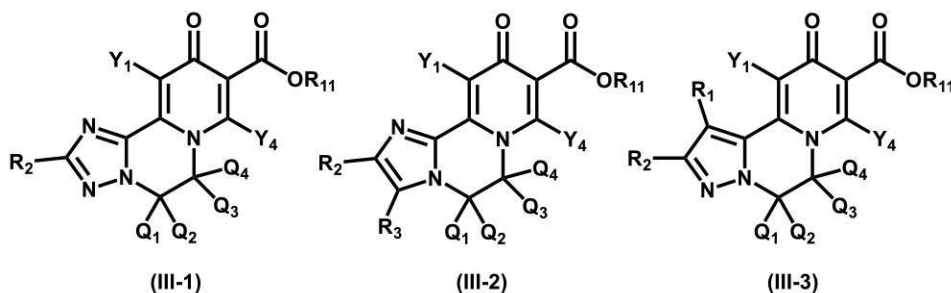


式中、 Y_1 、 Y_3 、 Y_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及び Q_4 は先に定義された通りである。特定の実施形態では、 Q_3 及び Q_4 は、それらが結合している炭素原子と一緒になってスピロ環を形成する。特定の実施形態では、 Q_1 及び Q_3 は両方とも水素であり、 Q_2 及び Q_4 は、それらが結合している炭素原子と一緒になってシス縮合環を形成する。

【0032】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(III-1)又は式(III-2)、あるいは式(III-3)によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

【化 7】

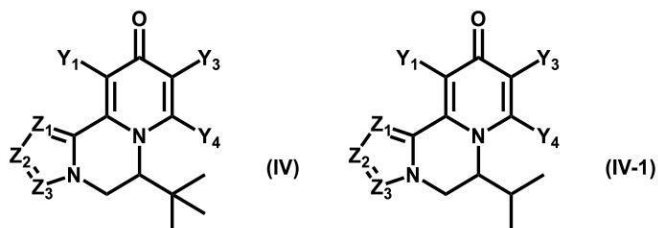


式中、 Y_1 、 Y_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{11} 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及び Q_4 は先に定義された通りである。

【0033】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IV)又は式(IV-1)によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

【化 8】

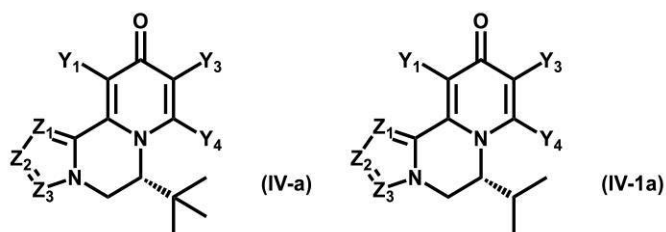


式中、 Y_1 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 及び Z_3 は先に定義された通りである。

【0034】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IV-a)又は式(IV-1a)によっ

て表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、
【化 9】



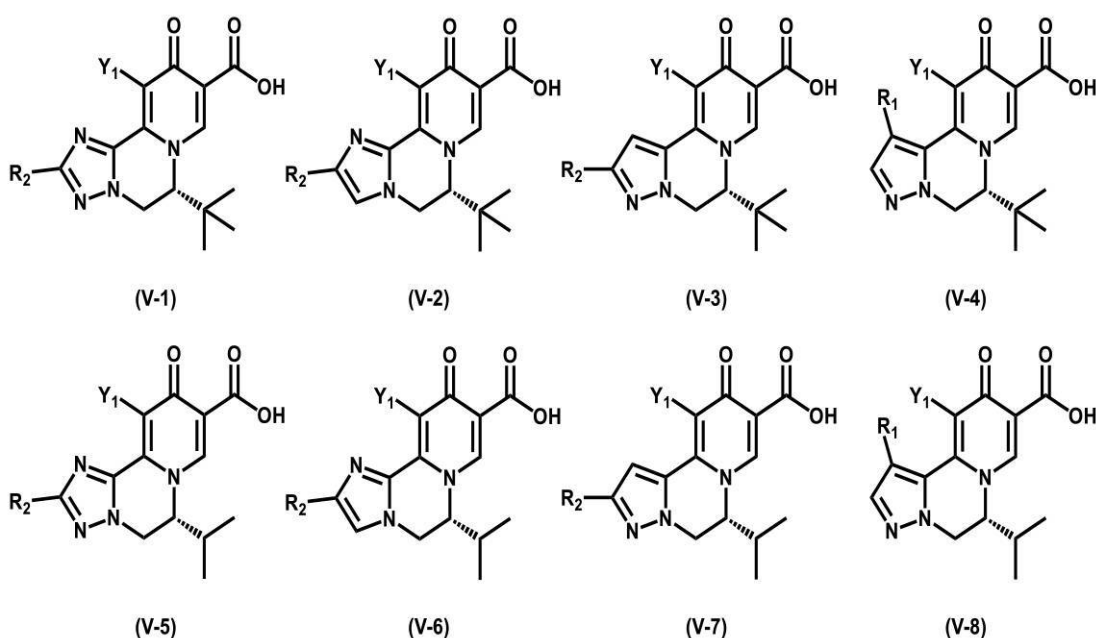
式中、 Y_1 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 及び Z_3 は先に定義された通りである。

10

【0035】

別の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V-1) ~ 式 (V-8) の1つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

【化 10】



20

30

式中、 Y_1 、 R_1 及び R_2 は先に定義された通りである。好ましくは、 R_1 は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい3~8員ヘテロシクロアルキルであり、 R_2 は、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、又は R_2 は、置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル又は置換されていてもよい3~8員ヘテロシクロアルキルである。

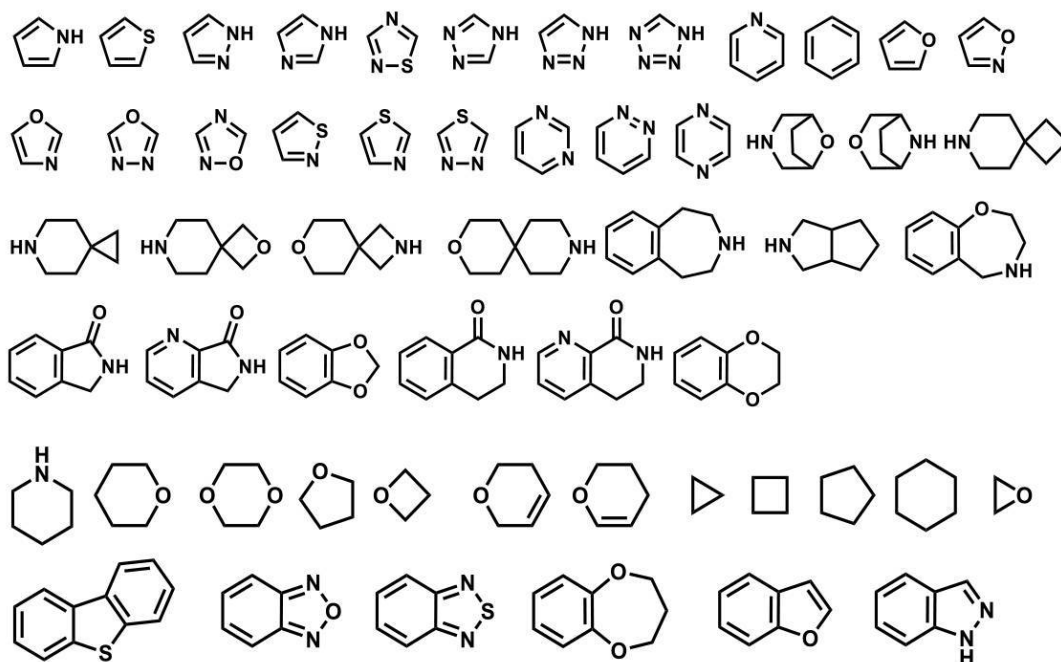
【0036】

特定の実施形態では、本発明は、式 (V-1) ~ 式 (V-8) の化合物、及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_1 及び R_2 は、水素原子の除去によって以下のうちの1つに由来し、

40

50

【化 1 1】

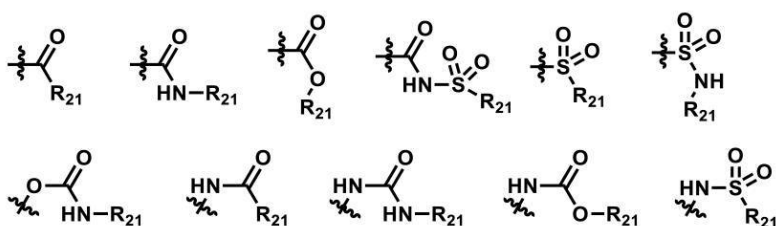


式中、これらの基の各々は、ハロ、CN、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び置換されていてもよい3～8員複素環から選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

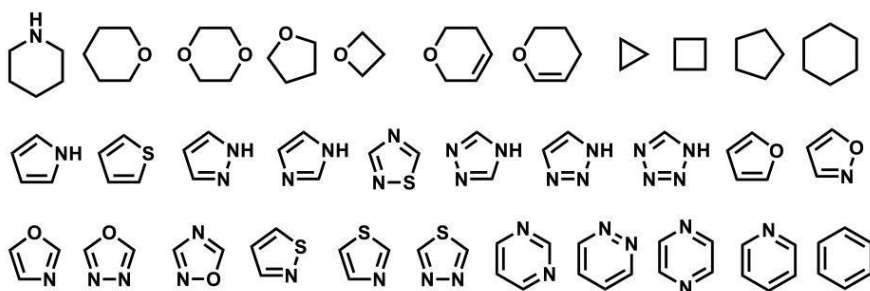
特定の実施形態では、本発明は、式（V-1）～式（V-8）の化合物及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R_1 及び R_2 は、以下のうちの1つから選択され、

【化 1 2】



式中、各 R_{21} は、 $-CH_3$ 、 $-i$ ソプロピル、 $-t$ ブチル、又は水素原子の除去による以下のうちの1つから独立して選択され、

【化 1 3】



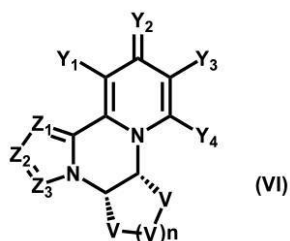
式中、これらの基の各々は、ハロ、CN、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び置換されていてもよい3～8員複素環から選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

【 0 0 3 8 】

別の実施形態では、式（I）の化合物は、式（VI）によって表されるか、又はその薬

学的に許容される塩であり、

【化 1 4】

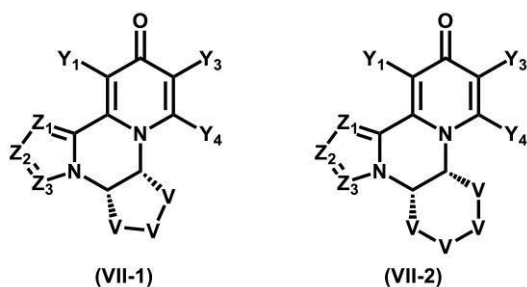


式中、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 及び Z_3 は、先に定義された通りであり、1 つの V は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR_{22}-$ 又は $-C(R_{22})_2-$ であり、他の V は、独立して $-O-$ 、 $-NR_{22}-$ 又は $-C(R_{22})_2-$ であり、各 R_{22} は、独立して、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていてもよい $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、置換されていてもよい 3～7 員複素環式、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであり、 n は、0、1、2 又は 3 である。特定の実施形態では、2 つの隣接する V s は、 $-C(R_{22})_2-$ である。あるいは、2 つの隣接する V は、一緒に $-C(R_{22})=C(R_{22})-$ を形成する。

【0039】

別の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (VII-1) 又は式 (VII-2) によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

【化 1 5】



式中、 Y_1 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び V は先に定義された通りである。あるいは、2 つの隣接する V は、一緒に $-C(R_{22})=C(R_{22})-$ を形成し、 R_{22} は先に定義された通りである。

【0040】

別の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (VIII-1) ～ (VIII-6) の 1 つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

10

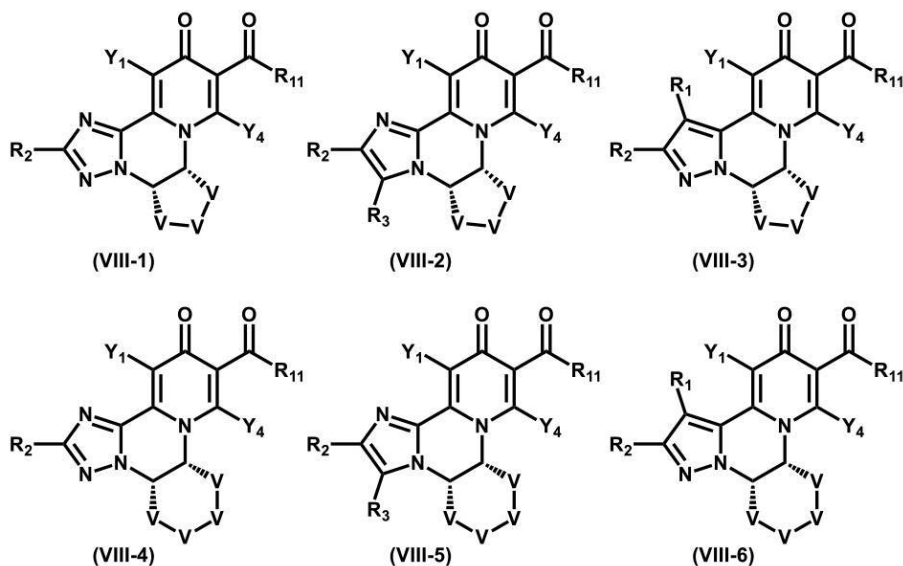
20

30

40

50

【化 1 6】



10

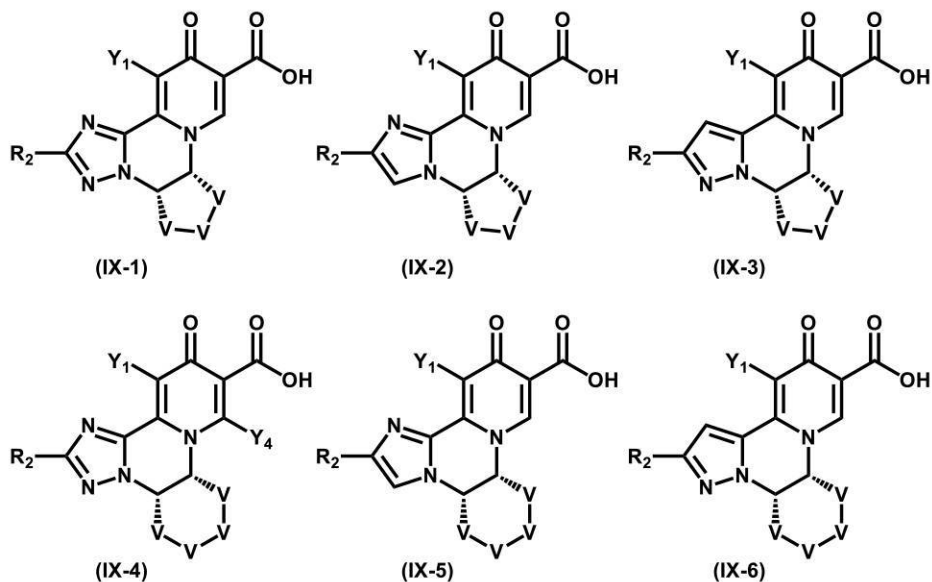
式中、 Y_1 、 Y_4 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{11} 及び V は先に定義された通りである。

【0041】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IX-1)～(IX-6)の1つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

20

【化 1 7】



30

式中、 Y_1 、 R_2 及び V は先に定義された通りである。好ましくは、 R_2 は、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールであるか、又は R_2 は、置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルである。

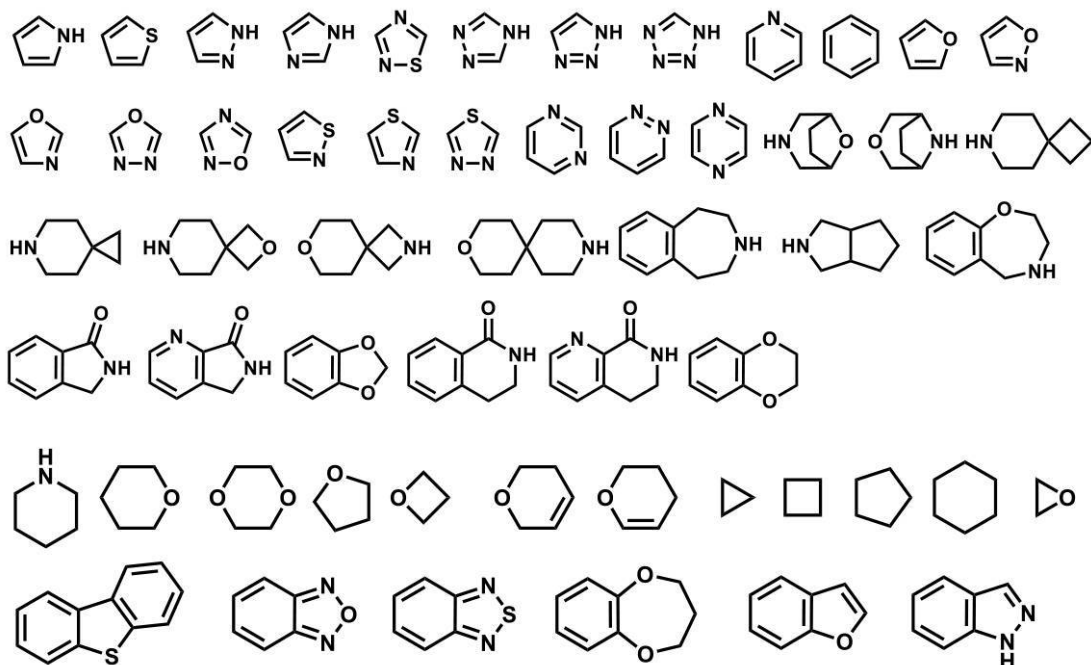
40

【0042】

別の実施形態では、式(IX-1)～(IX-6)のいずれかによって表される化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 は、水素原子の除去によって以下のうちの1つに由来し、

50

【化 18】



10

、又は

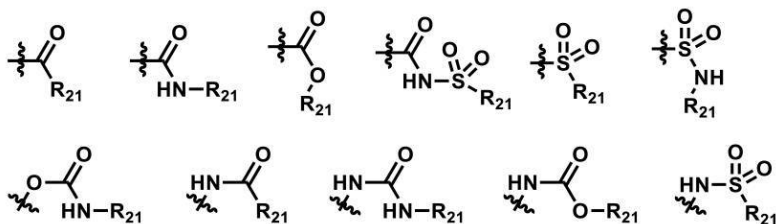
20

式中、これらの基の各々は、ハロ、CN、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び置換されていてもよい3～8員複素環から選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

【0043】

別の実施形態では、化合物は、式(I X-1)～(I X-6)の1つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 は、以下のうちの1つから独立して選択され、

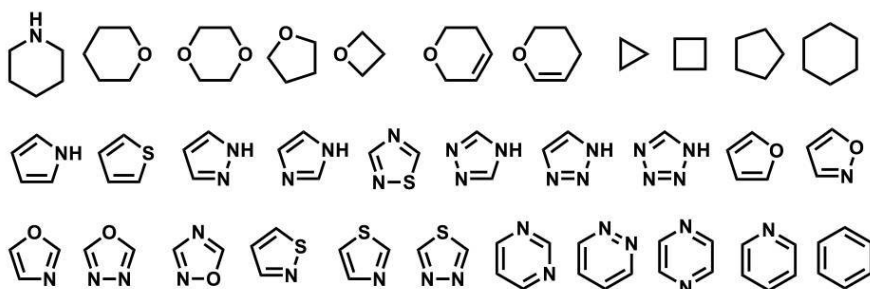
【化 19】



30

式中、各 R_{21} は、 $-CH_3$ 、 $-i$ プロピル、 $-t$ ブチル、又は水素原子の除去による以下のうちの1つから独立して選択され、

【化 20】



40

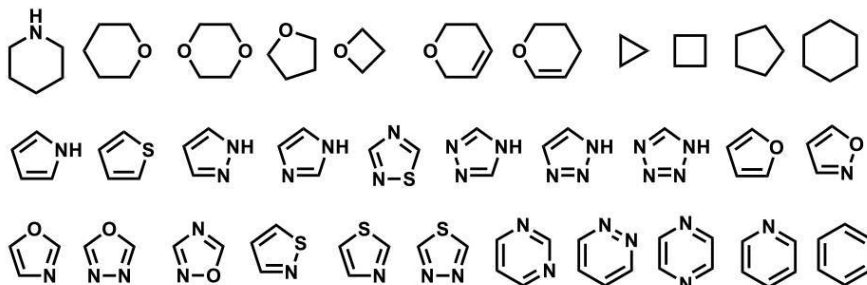
式中、これらの基の各々は、ハロ、CN、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び置換されていてもよい3～8員複素環から選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

50

【0044】

別の実施形態では、化合物は、式(V-1)、式(V-5)、式(IX-1)又は式(IX-4)によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHR_{12}$ から選択され、式中、 R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素原子の除去によって以下のうちの1つから選択され、

【化21】



10

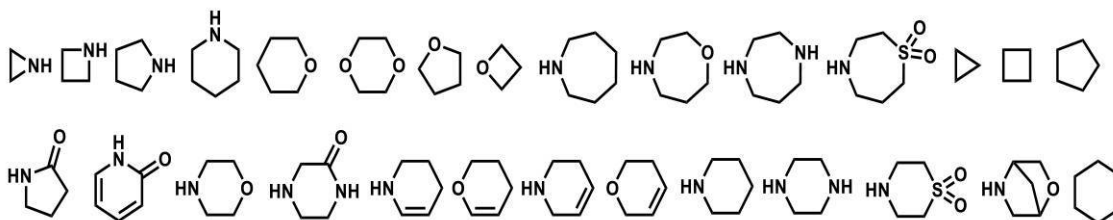
式中、これらの基の各々は、ハロ、 CN 、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び置換されていてもよい3～8員複素環から選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

20

【0045】

別の実施形態では、化合物は、式(V-1)、式(V-5)、式(IX-1)又は式(IX-4)によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 は、水素原子の除去によって以下のうちの1つに由来し、

【化22】



30

式中、これらの基の各々は、ハロ、 CN 、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び置換されていてもよい3～8員複素環から選択される1～4個の基で置換されていてもよい。

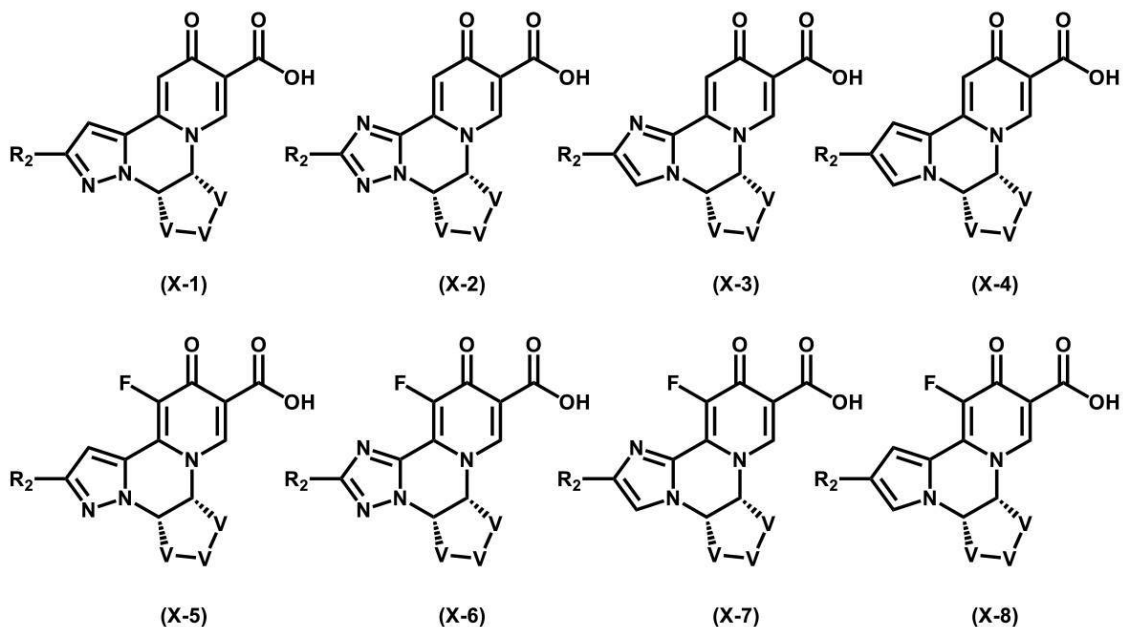
【0046】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(X-1)～(X-8)の1つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

40

50

【化 2 3】

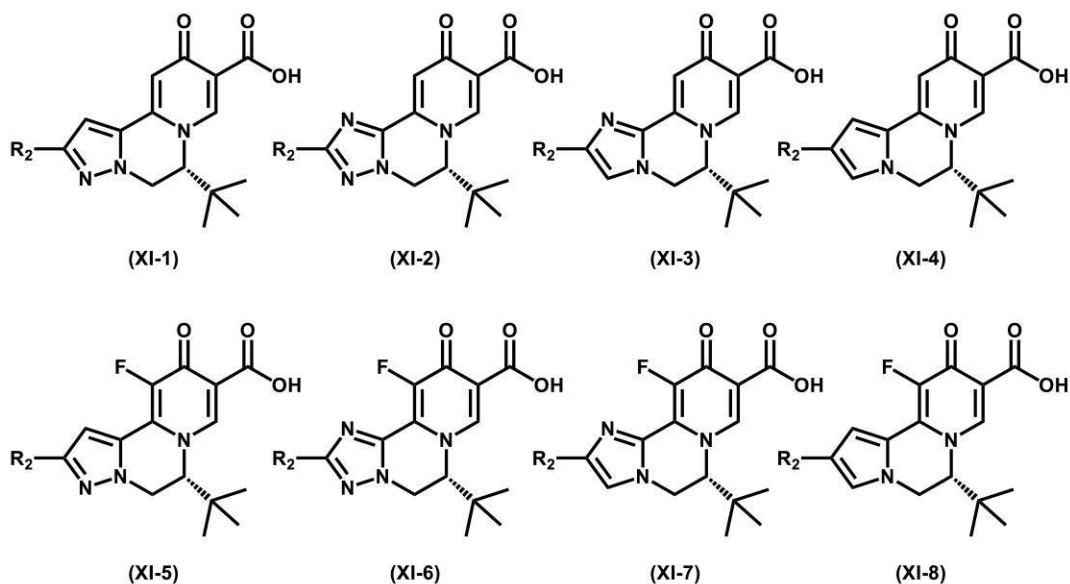


式中、R₂ 及び V は先に定義された通りである。好ましくは、R₂ は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい C₃ ~ C₈ シクロアルキル、又は置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。

【0047】

別の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XI-1) ~ (XI-8) の 1 つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

【化 2 4】



式中、R₂ は先に定義された通りである。好ましくは、R₂ は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい C₃ ~ C₈ シクロアルキル、又は置換されていてもよい 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。

【0048】

別の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XII-1) ~ (XII-6) の 1 つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

10

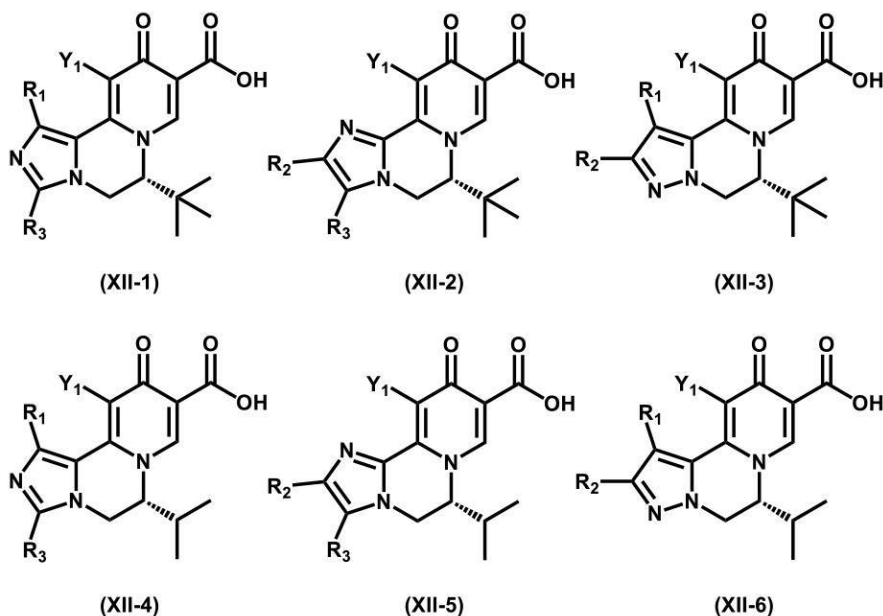
20

30

40

50

【化 2 5】

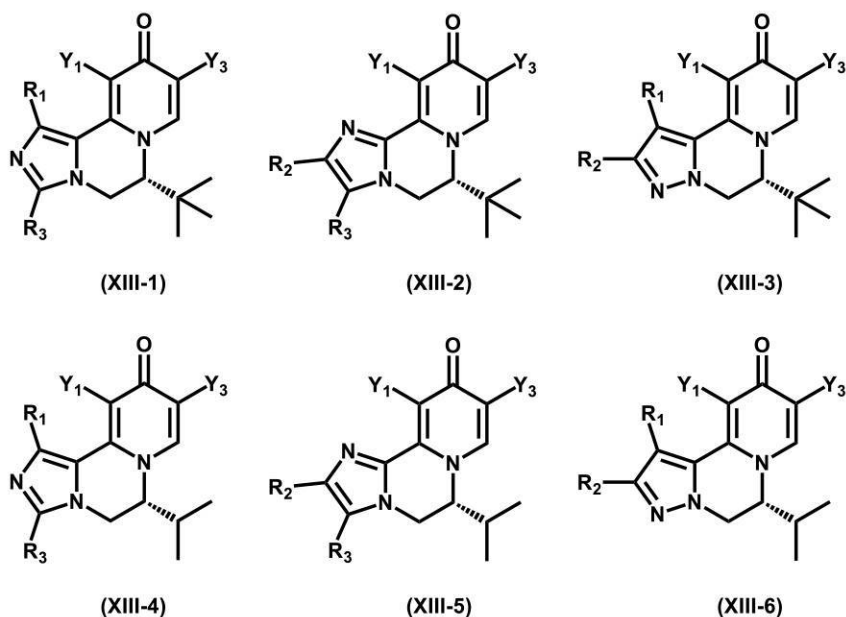


式中、 Y_1 、 R_1 、 R_2 及び R_3 は先に定義された通りである。好ましくは、 Y_1 はH又はFであり、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルから選択される。より好ましくは、 Y_1 はHであり、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール及び置換されていてもよいヘテロアリールから選択される。

【0049】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(XIII-1)～(XIII-6)の1つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

【化 2 6】



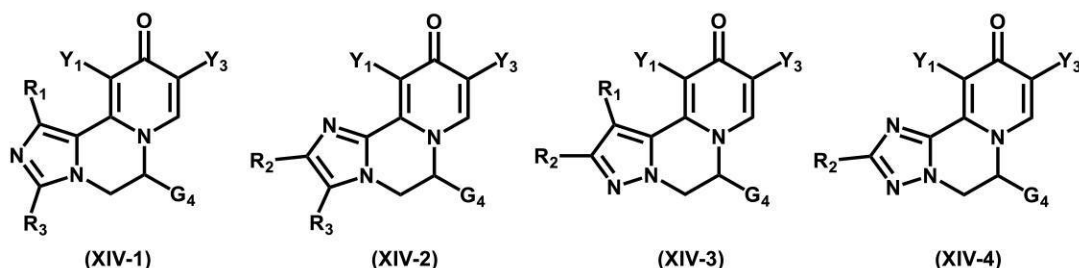
式中、 Y_1 、 Y_3 、 R_1 、 R_2 及び R_3 は先に定義された通りである。好ましくは、 Y_1 はH又はFであり、 Y_3 は $-COOH$ 又はトリアゾリルであり、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアリール、置換されていても

よいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルから選択される。より好ましくは、 Y_1 はHであり、 Y_3 は $-COOH$ であり、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0050】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(XIV-1)～(XIV-4)の1つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

【化27】

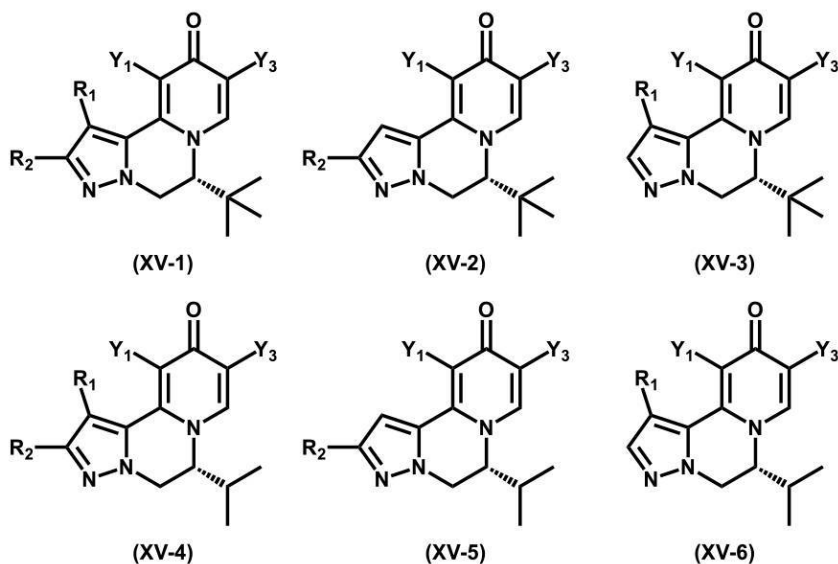


式中、 Y_1 、 Y_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び G_4 は先に定義された通りである。好ましくは、 Y_1 はH又はFであり、 Y_3 は $-COOH$ 又はトリアゾリルであり、 G_4 は t -ブチル又はイソプロピルであり、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルから選択される。より好ましくは、 Y_1 はHであり、 Y_3 は $-COOH$ 又はトリアゾリルであり、 G_4 は t -ブチル又はイソプロピルであり、 R_1 、 R_2 、及び R_3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0051】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(XV-1)～(XV-6)の1つによって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、

【化28】



10

20

30

40

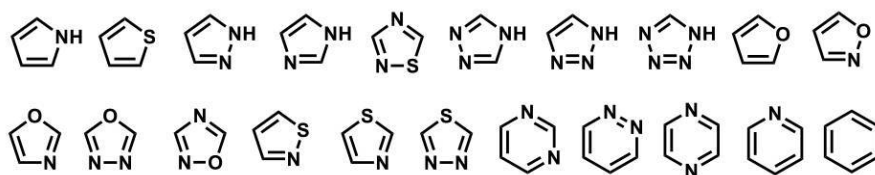
50

式中、 Y_1 、 Y_3 、 R_1 及び R_2 は先に定義された通りである。好ましくは、 Y_1 はH又はFであり、 Y_3 は $-COOH$ 又はトリアゾリルであり、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、任意に置換されたアリール、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルから選択される。より好ましくは、 Y_1 はHであり、 Y_3 は $-COOH$ 又はトリアゾリルであり、 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0052】

別の実施形態では、化合物は、式(XII-1)～式(XII-6)、又は式(XIII-1)～式(XIII-6)、又は式(XIV-1)～式(XIV-4)、又は式(XV-1)～式(XV-6)によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、水素原子の除去によって以下のうちの1つから選択され、

【化29】

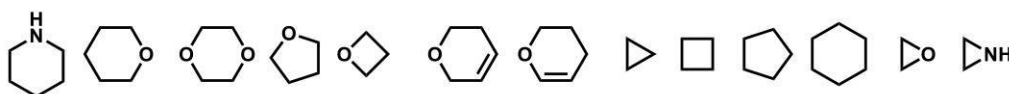


式中、これらの基の各々は、置換されていてもよい。

【0053】

別の実施形態では、化合物は、式(XII-1)～式(XII-6)、又は式(XIII-1)～式(XIII-6)、又は式(XIV-1)～式(XIV-4)、又は式(XV-1)～式(XV-6)によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、水素原子の除去によって以下のうちの1つから選択され、

【化30】



式中、これらの基の各々は、置換されていてもよい。

【0054】

別の実施形態では、本発明の化合物は、式(XII-1)～式(XII-6)、又は式(XIII-1)～式(XIII-6)、又は式(XIV-1)～式(XIV-4)、又は式(XV-1)～式(XV-6)によって表されるか、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 の少なくとも1つは、以下の表の基から独立して選択される。

10

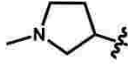
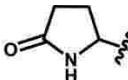
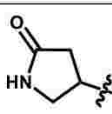
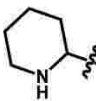
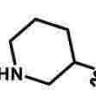
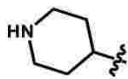
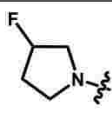
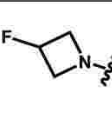
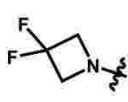
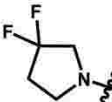
20

30

40

50

【表 1 - 1】

エントリ	R ₁ 、R ₂ 、又はR ₃	エントリ	R ₁ 、R ₂ 、又はR ₃
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

10

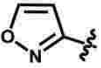
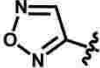
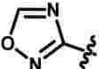
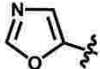
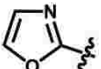
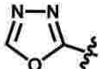
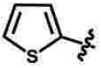
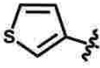
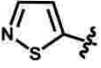
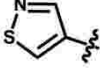
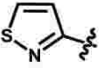
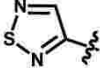
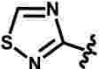
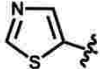
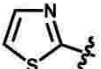
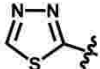
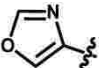
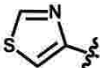
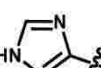
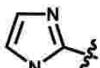
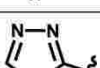
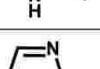
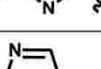
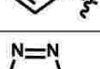
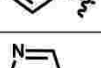
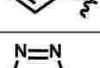
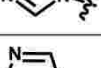
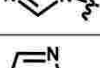
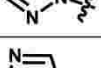
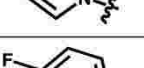
20

30

40

50

【表 1 - 2】

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

10

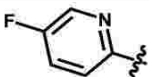
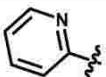
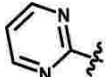
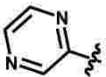
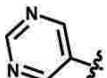
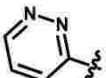
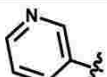
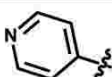
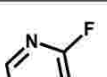
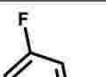
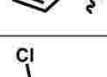
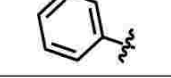
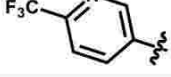
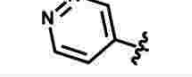
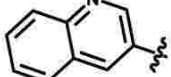
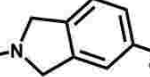
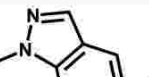
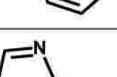
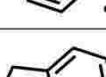
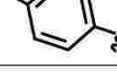
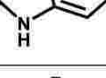
20

30

40

50

【表 1 - 3】

63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

10

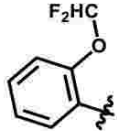
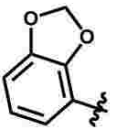
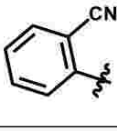
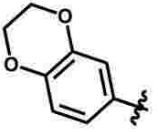
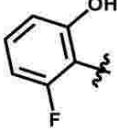
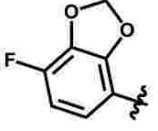
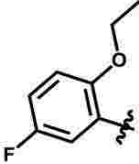
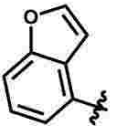
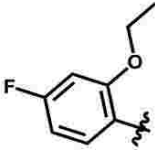
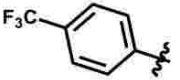
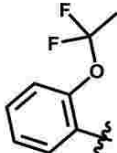
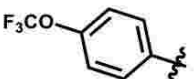
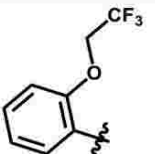
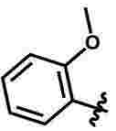
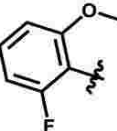
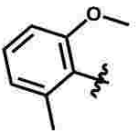
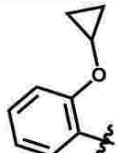
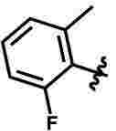
20

30

40

50

【表 1 - 4】

87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

10

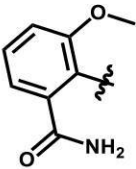
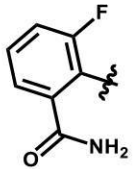
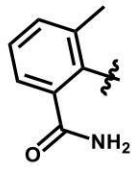
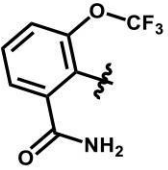
20

30

40

50

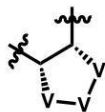
【表 1 - 5】

105		106	
107		108	
109		110	

【 0 0 5 5】

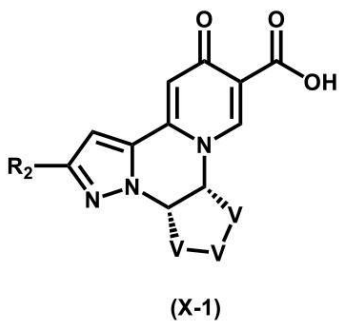
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X-1）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、R₂ 及び

【化 3 1】



は、表 1 の各化合物について定義される。

【化 3 2】



10

20

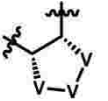
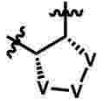
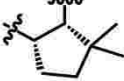
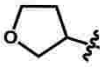
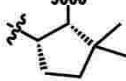
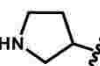
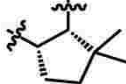
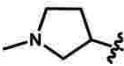
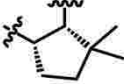
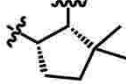
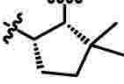
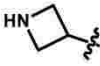
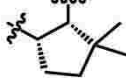
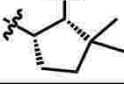
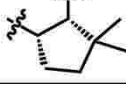
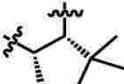
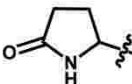
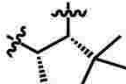
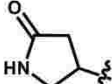
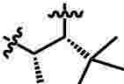
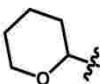
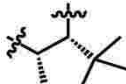
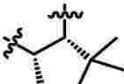
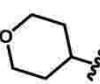
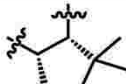
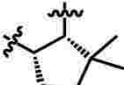
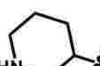
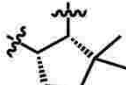
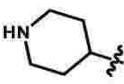
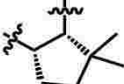
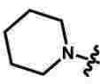
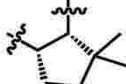
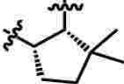
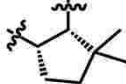
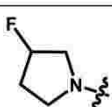
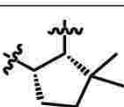
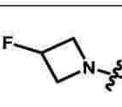
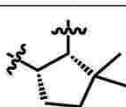
30

40

50

【表 2 - 1】

表 1

化合物	R ₂		化合物	R ₂	
1-1			1-2		
1-3			1-4		
1-5			1-6		
1-7			1-8		
1-9			1-10		
1-11			1-12		
1-13			1-14		
1-15			1-16		
1-17			1-18		
1-19			1-20		
1-21			1-22		
1-23			1-24		

10

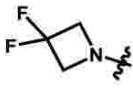
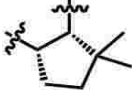
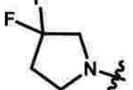
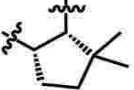
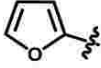
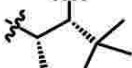
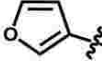
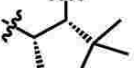
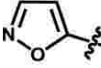
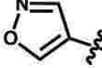
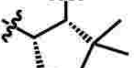
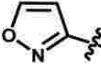
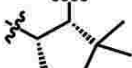
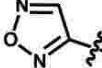
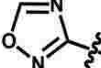
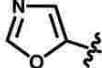
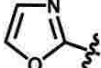
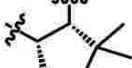
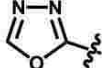
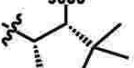
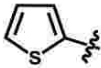
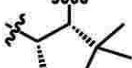
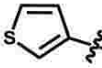
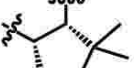
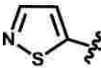
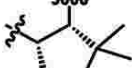
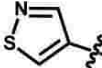
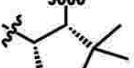
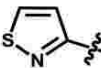
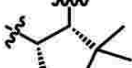
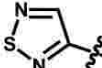
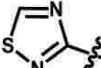
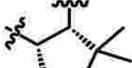
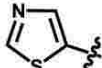
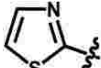
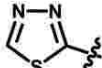
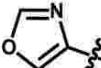
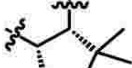
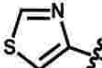
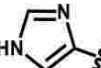
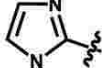
20

30

40

50

【表 2 - 2】

1-25			1-26		
1-27			1-28		
1-29			1-30		
1-31			1-32		
1-33			1-34		
1-35			1-36		
1-37			1-38		
1-39			1-40		
1-41			1-42		
1-43			1-44		
1-45			1-46		
1-47			1-48		
1-49			1-50		

10

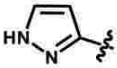
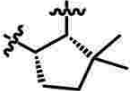
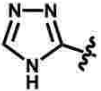
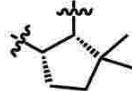
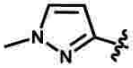
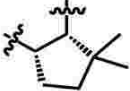
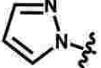
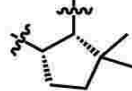
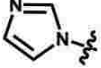
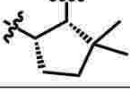
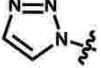
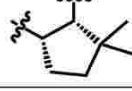
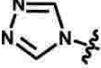
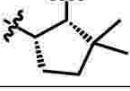
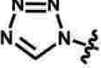
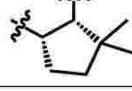
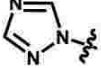
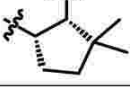
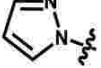
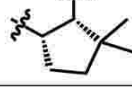
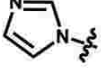
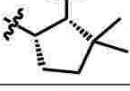
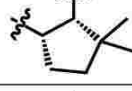
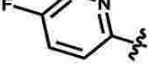
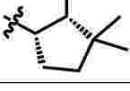
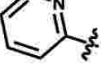
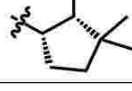
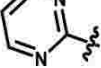
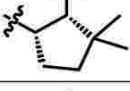
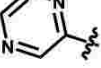
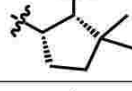
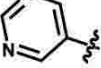
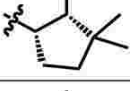
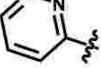
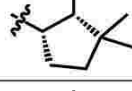
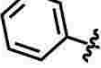
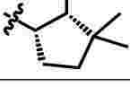
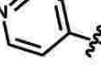
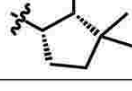
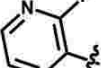
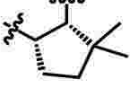
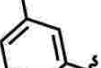
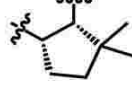
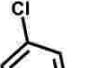
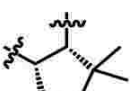
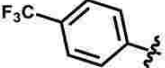
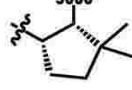
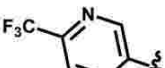
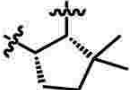
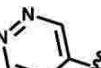
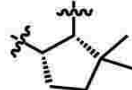
20

30

40

50

【表 2 - 3】

1-51			1-52		
1-53			1-54		
1-55			1-56		
1-57			1-58		
1-59			1-60		
1-61			1-62		
1-63			1-64		
1-65			1-66		
1-67			1-68		
1-69			1-70		
1-71			1-72		
1-73			1-74		
1-75			1-76		

10

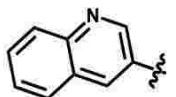
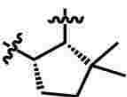
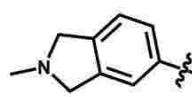
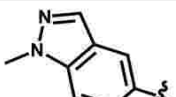
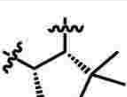
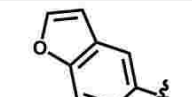
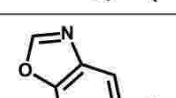
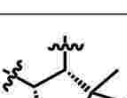
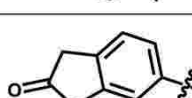
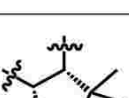
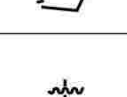
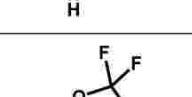
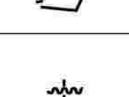
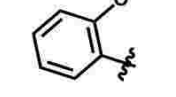
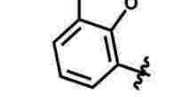
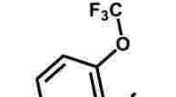
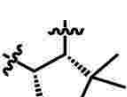
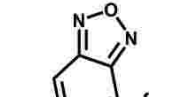
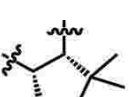
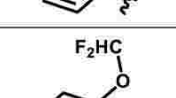
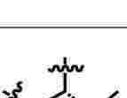
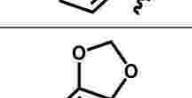
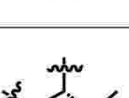
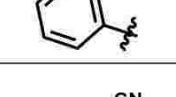
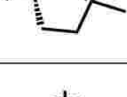
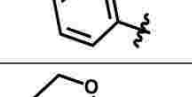
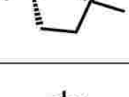
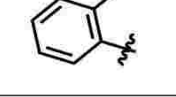
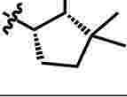
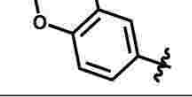
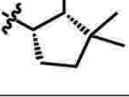
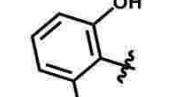
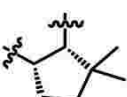
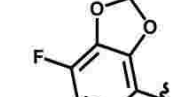
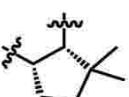
20

30

40

50

【表 2 - 4】

1-77			1-78		
1-79			1-80		
1-81			1-82		
1-83			1-84		
1-85			1-86		
1-87			1-88		
1-89			1-90		
1-91			1-92		
1-93			1-94		
1-95			1-96		

10

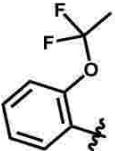
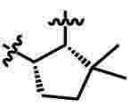
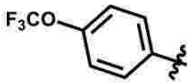
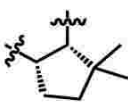
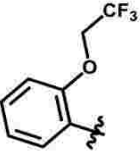
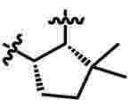
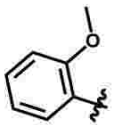
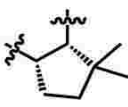
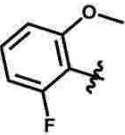
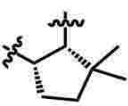
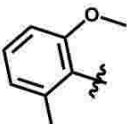
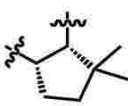
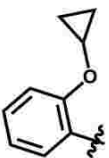
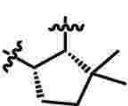
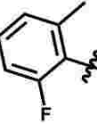
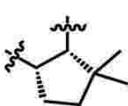
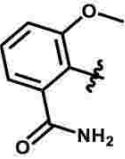
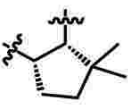
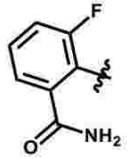
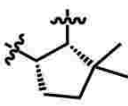
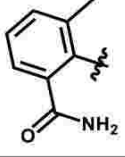
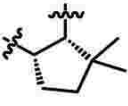
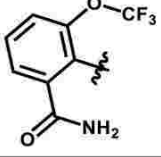
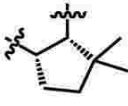
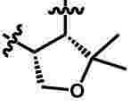
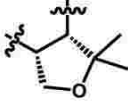
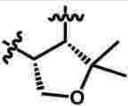
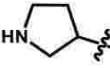
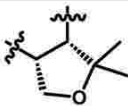
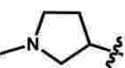
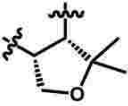
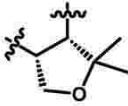
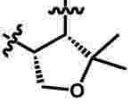
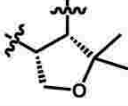
20

30

40

50

【表 2 - 5】

1-97			1-98		
1-99			1-100		
1-101			1-102		
1-103			1-104		
1-105			1-106		
1-107			1-108		
1-109			1-110		
1-111			1-112		
1-113			1-114		
1-115			1-116		

10

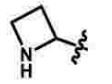
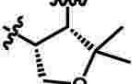
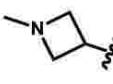
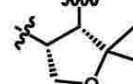
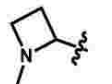
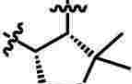
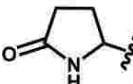
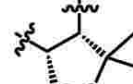
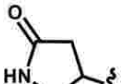
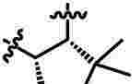
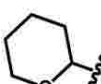
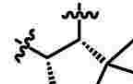
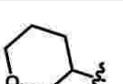
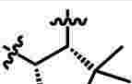
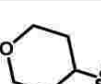
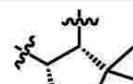
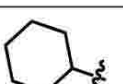
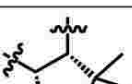
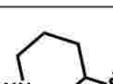
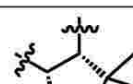
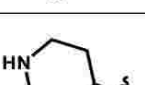
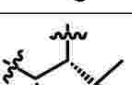
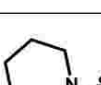
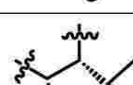
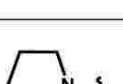
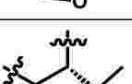
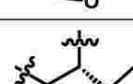
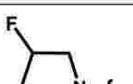
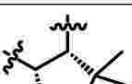
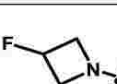
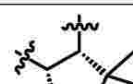
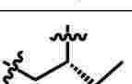
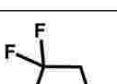
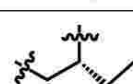
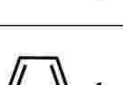
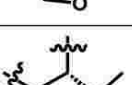
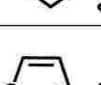
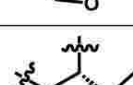
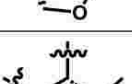
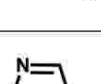
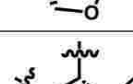
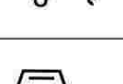
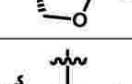
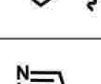
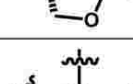
20

30

40

50

【表 2 - 6】

1-117			1-118		
1-119			1-120		
1-121			1-122		
1-123			1-124		
1-125			1-126		
1-127			1-128		
1-129			1-130		
1-131			1-132		
1-133			1-134		
1-135			1-136		
1-137			1-138		
1-139			1-140		

10

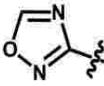
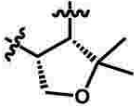
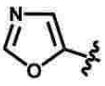
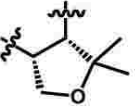
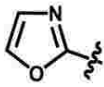
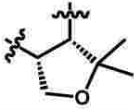
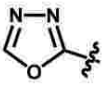
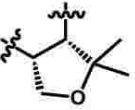
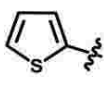
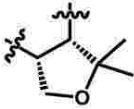
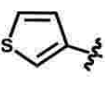
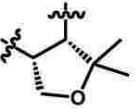
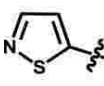
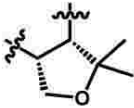
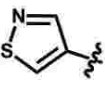
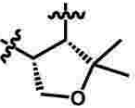
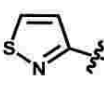
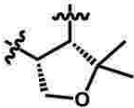
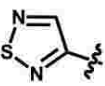
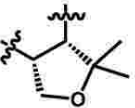
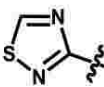
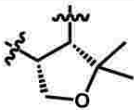
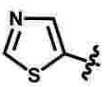
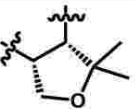
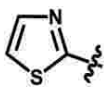
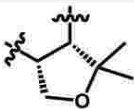
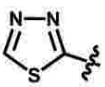
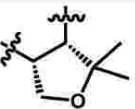
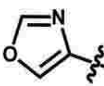
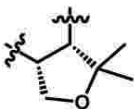
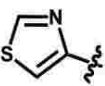
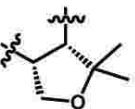
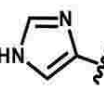
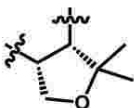
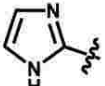
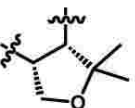
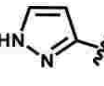
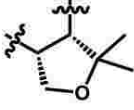
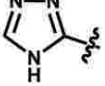
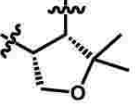
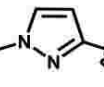
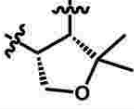
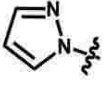
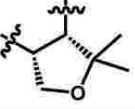
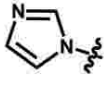
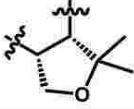
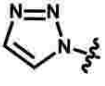
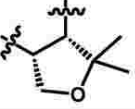
20

30

40

50

【表 2 - 7】

1-141			1-142		
1-143			1-144		
1-145			1-146		
1-147			1-148		
1-149			1-150		
1-151			1-152		
1-153			1-154		
1-155			1-156		
1-157			1-158		
1-159			1-160		
1-161			1-162		
1-163			1-164		

10

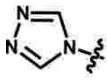
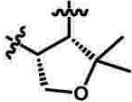
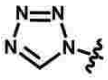
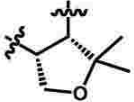
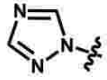
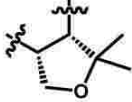
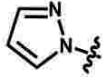
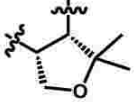
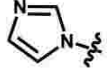
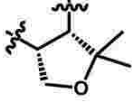
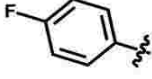
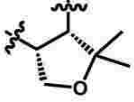
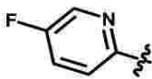
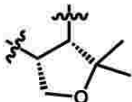
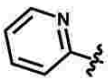
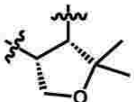
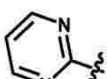
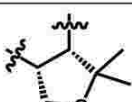
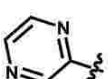
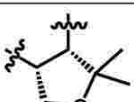
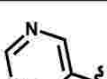
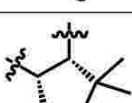
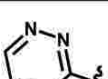
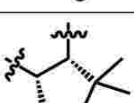
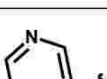
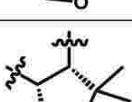
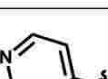
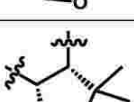
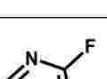
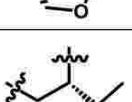
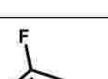
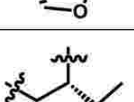
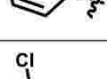
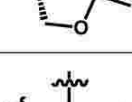
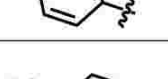
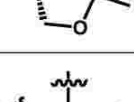
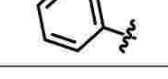
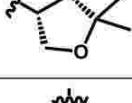
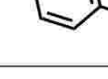
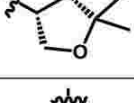
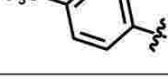
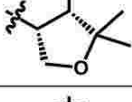
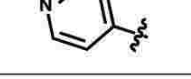
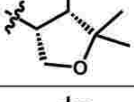
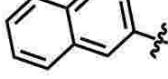
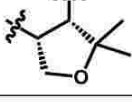
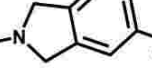
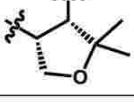
20

30

40

50

【表 2 - 8】

1-165			1-166		
1-167			1-168		
1-169			1-170		
1-171			1-172		
1-173			1-174		
1-175			1-176		
1-177			1-178		
1-179			1-180		
1-181			1-182		
1-183			1-184		
1-185			1-186		
1-187			1-188		

10

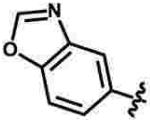
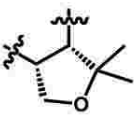
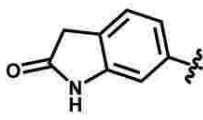
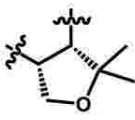
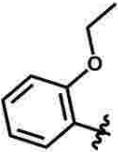
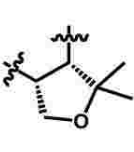
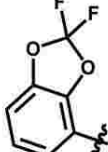
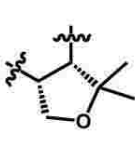
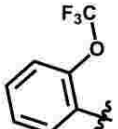
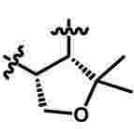
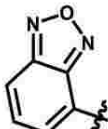
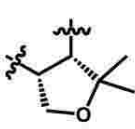
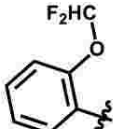
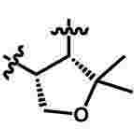
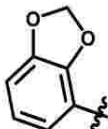
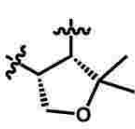
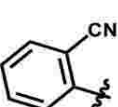
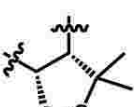
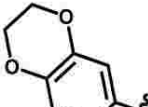
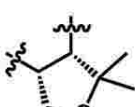
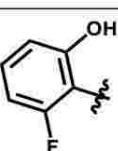
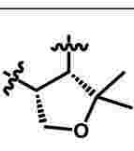
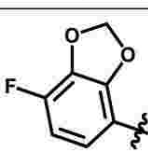
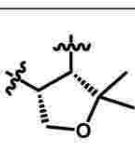
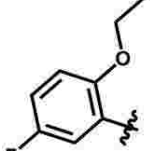
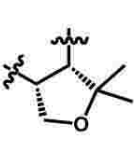
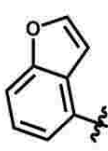
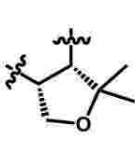
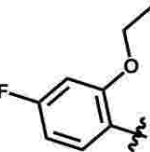
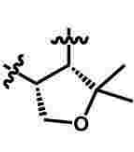
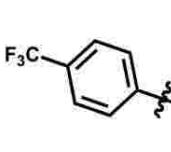
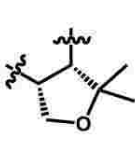
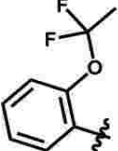
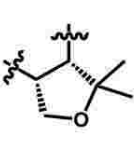
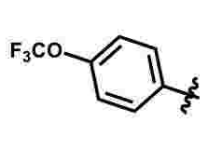
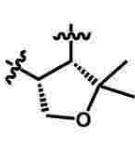
20

30

40

50

【表 2 - 9】

1-189			1-190		
1-191			1-192		
1-193			1-194		
1-195			1-196		
1-197			1-198		
1-199			1-200		
1-201			1-202		
1-203			1-204		
1-205			1-206		

10

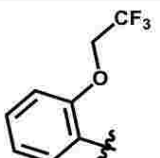
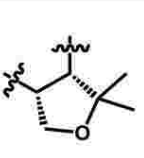
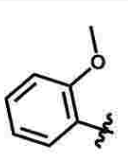
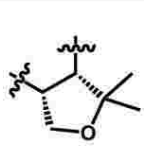
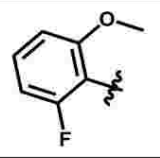
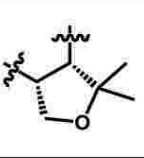
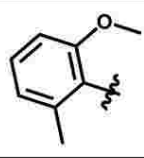
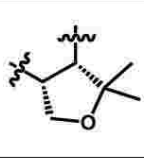
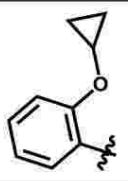
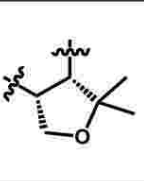
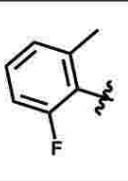
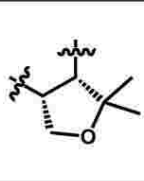
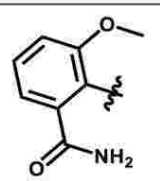
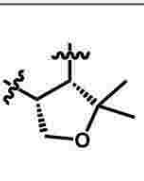
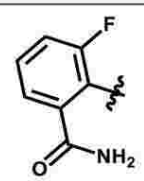
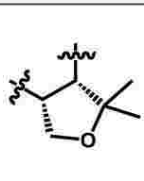
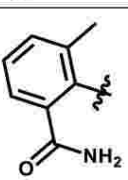
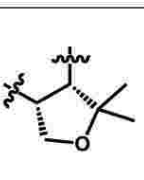
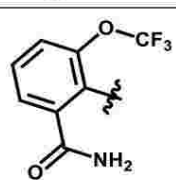
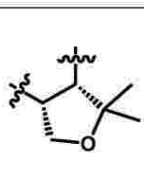
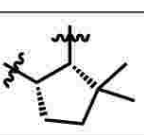
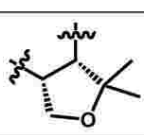
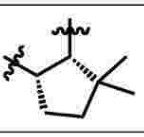
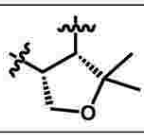
20

30

40

50

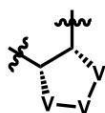
【表 2 - 10】

1-207			1-208		
1-209			1-210		
1-211			1-212		
1-213			1-214		
1-215			1-216		
1-217			1-218		
1-219			1-220		

【0056】

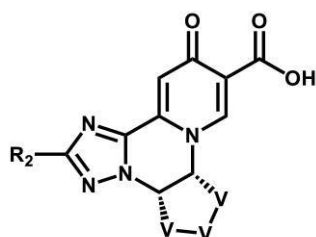
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X-2）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、 R_2 及び

【化33】



は、表2の各化合物について定義される。

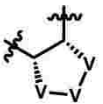
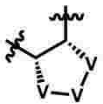
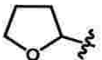
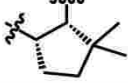
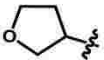
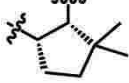
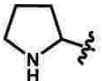
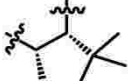
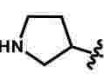
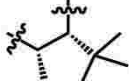
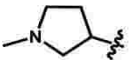
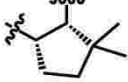
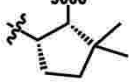
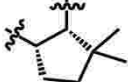
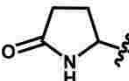
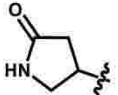
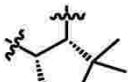
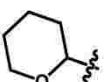
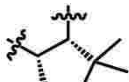
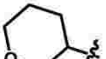
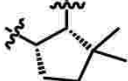
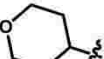
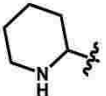
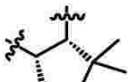
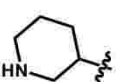
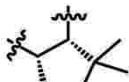
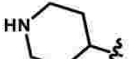
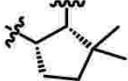
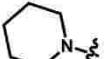
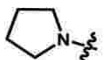
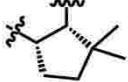
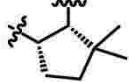
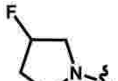
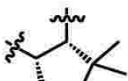
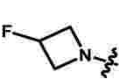
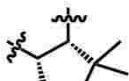
【化34】



(X-2)

【表 3 - 1】

表 2

化合物	R ₂		化合物	R ₂	
2-1			2-2		
2-3			2-4		
2-5			2-6		
2-7			2-8		
2-9			2-10		
2-11			2-12		
2-13			2-14		
2-15			2-16		
2-17			2-18		
2-19			2-20		
2-21			2-22		
2-23			2-24		

10

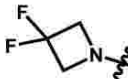
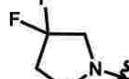
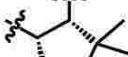
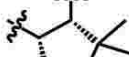
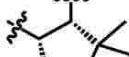
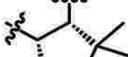
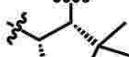
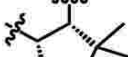
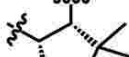
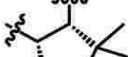
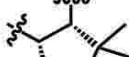
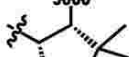
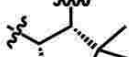
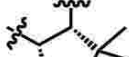
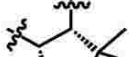
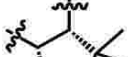
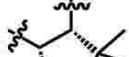
20

30

40

50

【表 3 - 2】

2-25			2-26		
2-27			2-28		
2-29			2-30		
2-31			2-32		
2-33			2-34		
2-35			2-36		
2-37			2-38		
2-39			2-40		
2-41			2-42		
2-43			2-44		
2-45			2-46		
2-47			2-48		
2-49			2-50		

10

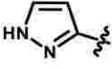
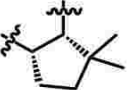
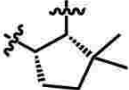
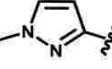
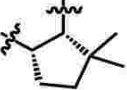
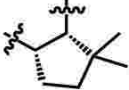
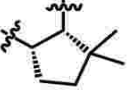
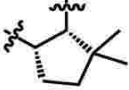
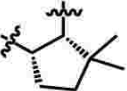
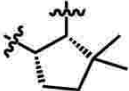
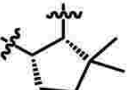
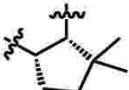
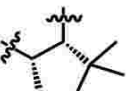
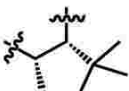
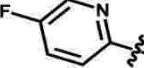
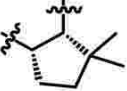
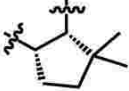
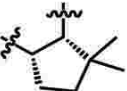
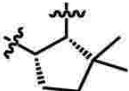
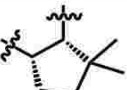
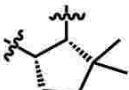
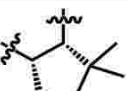
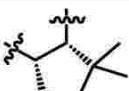
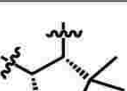
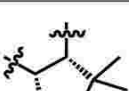
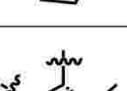
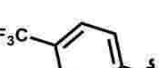
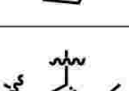
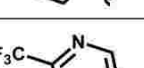
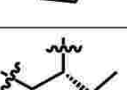
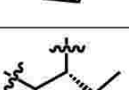
20

30

40

50

【表 3 - 3】

2-51			2-52		
2-53			2-54		
2-55			2-56		
2-57			2-58		
2-59			2-60		
2-61			2-62		
2-63			2-64		
2-65			2-66		
2-67			2-68		
2-69			2-70		
2-71			2-72		
2-73			2-74		
2-75			2-76		

10

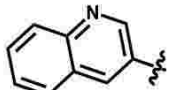
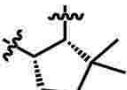
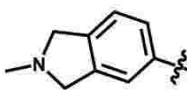
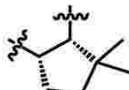
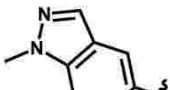
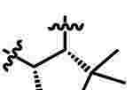
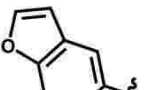
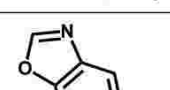
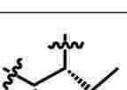
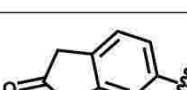
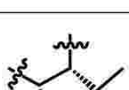
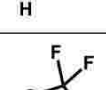
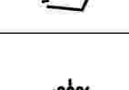
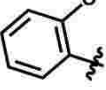
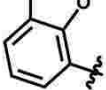
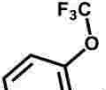
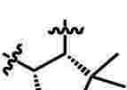
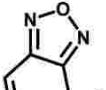
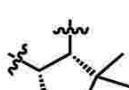
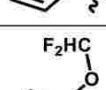
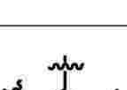
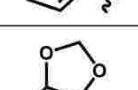
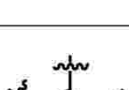
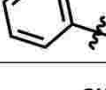
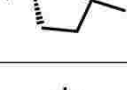
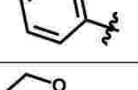
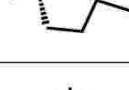
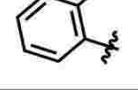
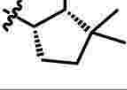
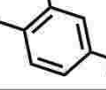
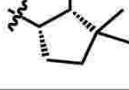
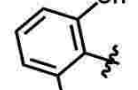
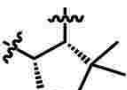
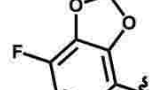
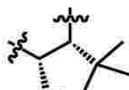
20

30

40

50

【表 3 - 4】

2-77			2-78		
2-79			2-80		
2-81			2-82		
2-83			2-84		
2-85			2-86		
2-87			2-88		
2-89			2-90		
2-91			2-92		
2-93			2-94		
2-95			2-96		

10

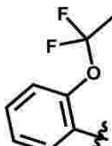
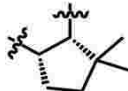
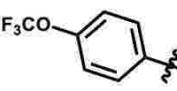
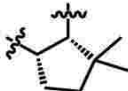
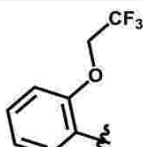
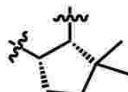
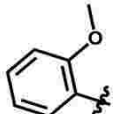
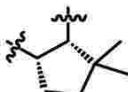
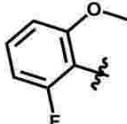
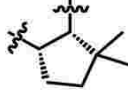
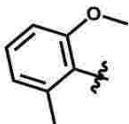
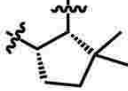
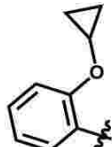
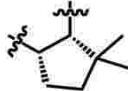
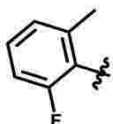
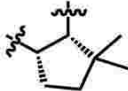
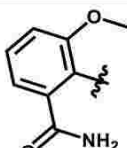
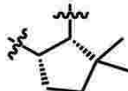
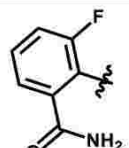
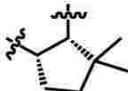
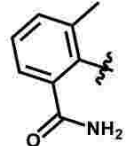
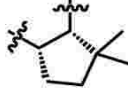
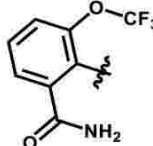
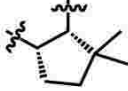
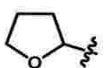
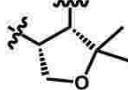
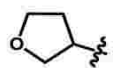
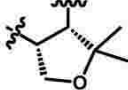
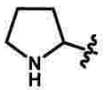
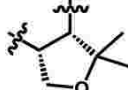
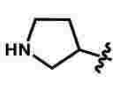
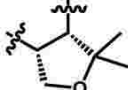
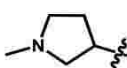
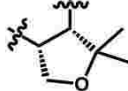
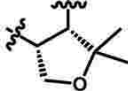
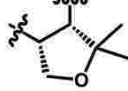
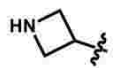
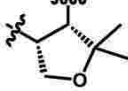
20

30

40

50

【表 3 - 5】

2-97			2-98		
2-99			2-100		
2-101			2-102		
2-103			2-104		
2-105			2-106		
2-107			2-108		
2-109			2-110		
2-111			2-112		
2-113			2-114		
2-115			2-116		

10

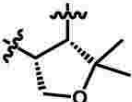
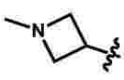
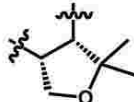
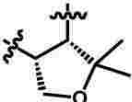
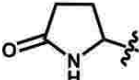
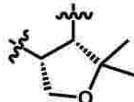
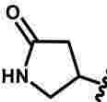
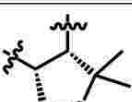
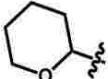
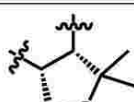
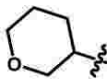
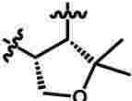
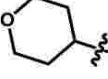
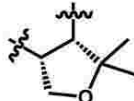
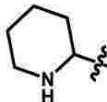
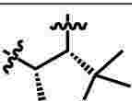
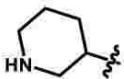
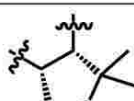
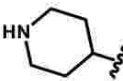
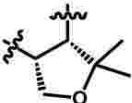
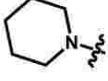
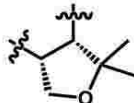
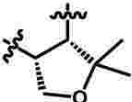
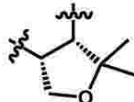
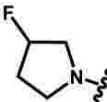
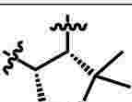
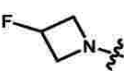
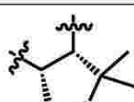
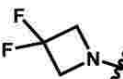
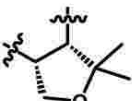
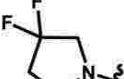
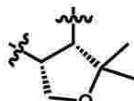
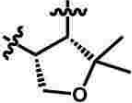
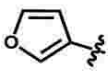
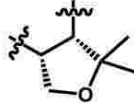
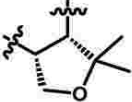
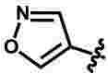
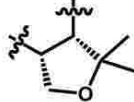
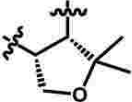
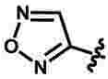
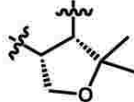
20

30

40

50

【表 3 - 6】

2-117			2-118		
2-119			2-120		
2-121			2-122		
2-123			2-124		
2-125			2-126		
2-127			2-128		
2-129			2-130		
2-131			2-132		
2-133			2-134		
2-135			2-136		
2-137			2-138		
2-139			2-140		

10

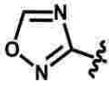
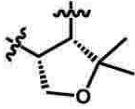
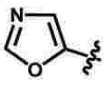
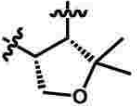
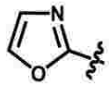
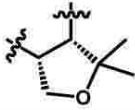
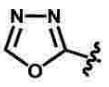
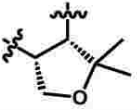
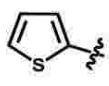
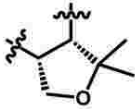
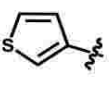
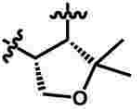
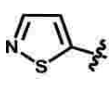
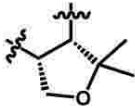
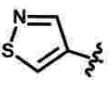
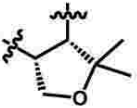
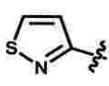
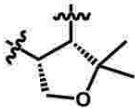
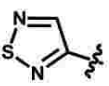
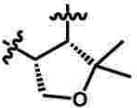
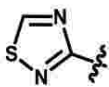
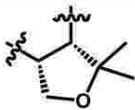
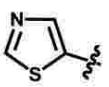
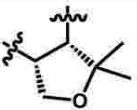
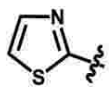
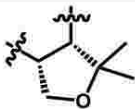
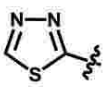
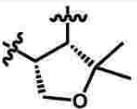
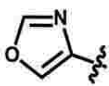
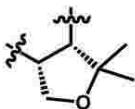
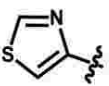
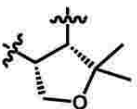
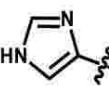
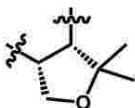
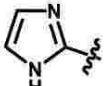
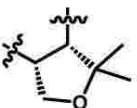
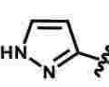
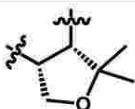
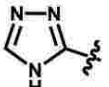
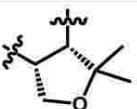
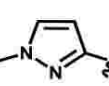
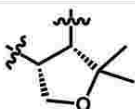
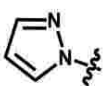
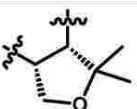
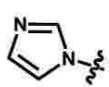
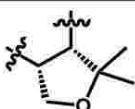
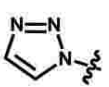
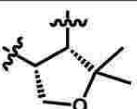
20

30

40

50

【表 3 - 7】

2-141			2-142		
2-143			2-144		
2-145			2-146		
2-147			2-148		
2-149			2-150		
2-151			2-152		
2-153			2-154		
2-155			2-156		
2-157			2-158		
2-159			2-160		
2-161			2-162		
2-163			2-164		

10

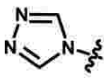
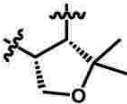
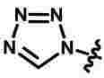
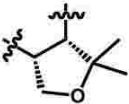
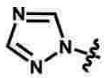
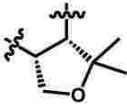
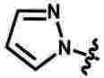
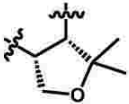
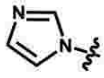
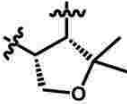
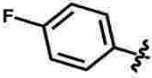
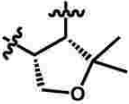
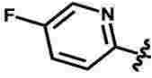
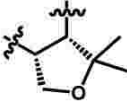
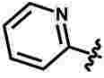
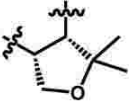
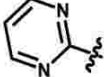
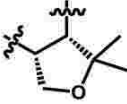
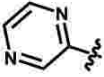
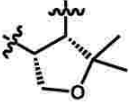
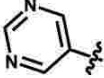
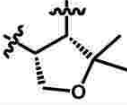
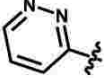
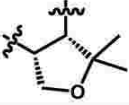
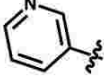
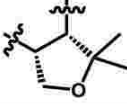
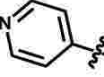
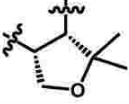
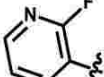
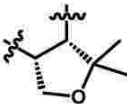
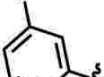
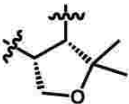
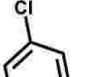
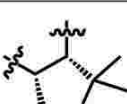
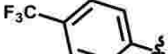
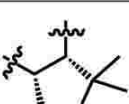
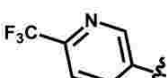
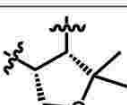
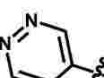
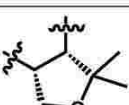
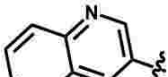
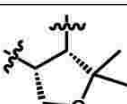
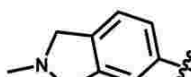
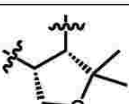
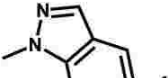
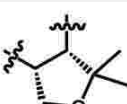
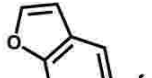
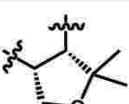
20

30

40

50

【表 3 - 8】

2-165			2-166		
2-167			2-168		
2-169			2-170		
2-171			2-172		
2-173			2-174		
2-175			2-176		
2-177			2-178		
2-179			2-180		
2-181			2-182		
2-183			2-184		
2-185			2-186		
2-187			2-188		

10

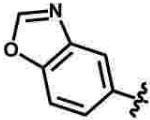
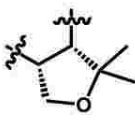
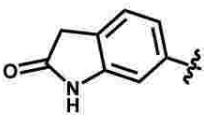
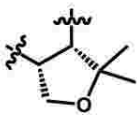
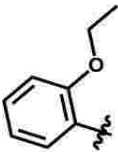
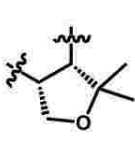
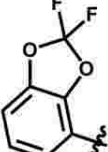
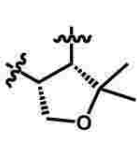
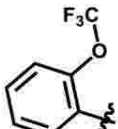
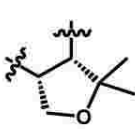
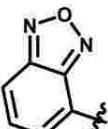
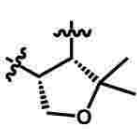
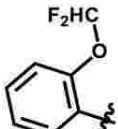
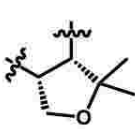
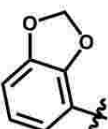
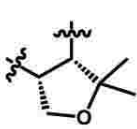
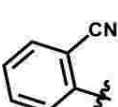
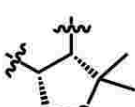
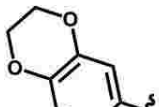
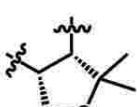
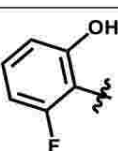
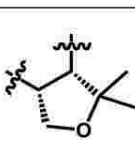
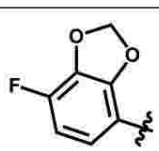
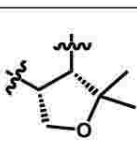
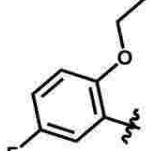
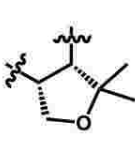
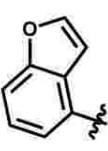
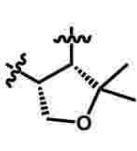
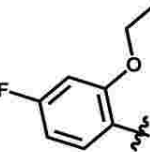
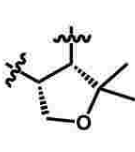
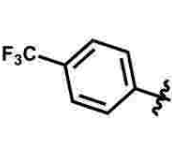
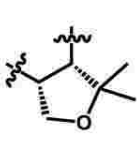
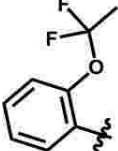
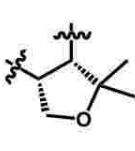
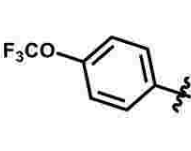
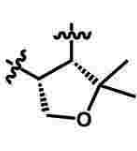
20

30

40

50

【表 3 - 9】

2-189			2-190		
2-191			2-192		
2-193			2-194		
2-195			2-196		
2-197			2-198		
2-199			2-200		
2-201			2-202		
2-203			2-204		
2-205			2-206		

10

20

30

40

50

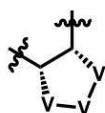
【表 3 - 1 0】

2-207			2-208		
2-209			2-210		
2-211			2-212		
2-213			2-214		
2-215			2-216		
2-217			2-218		
2-219			2-220		

【 0 0 5 7】

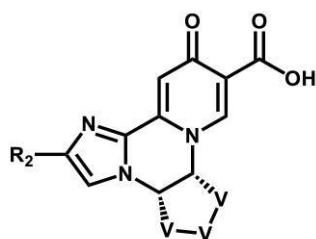
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X-3）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、R₂及び

【化 3 5】



は、表 3 の各化合物について定義される。

【化 3 6】



(X-3)

10

20

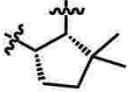
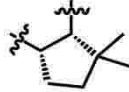
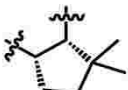
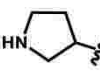
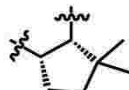
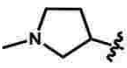
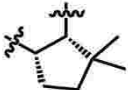
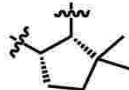
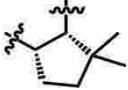
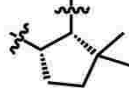
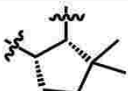
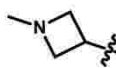
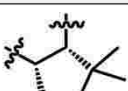
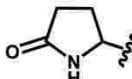
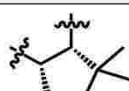
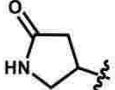
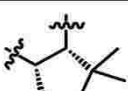
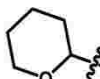
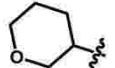
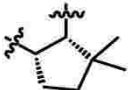
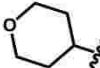
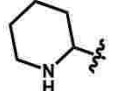
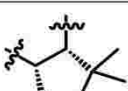
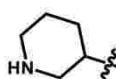
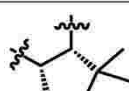
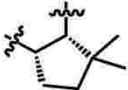
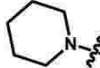
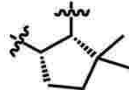
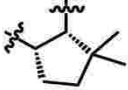
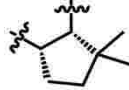
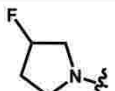
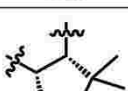
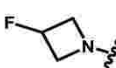
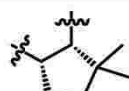
30

40

50

【表 4－1】

表 3

化合物	R ₂		化合物	R ₂	
3-1			3-2		
3-3			3-4		
3-5			3-6		
3-7			3-8		
3-9			3-10		
3-11			3-12		
3-13			3-14		
3-15			3-16		
3-17			3-18		
3-19			3-20		
3-21			3-22		
3-23			3-24		

10

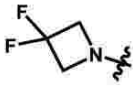
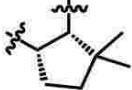
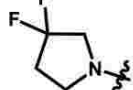
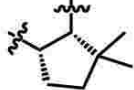
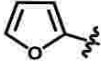
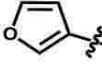
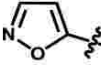
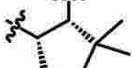
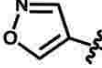
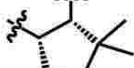
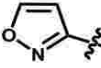
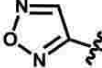
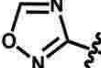
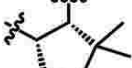
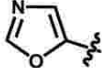
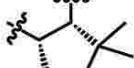
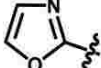
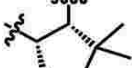
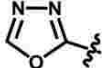
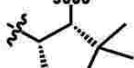
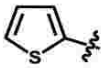
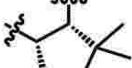
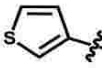
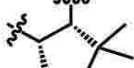
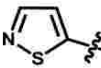
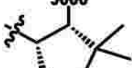
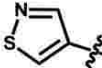
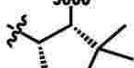
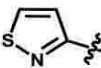
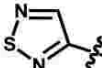
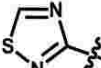
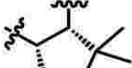
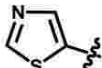
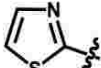
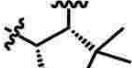
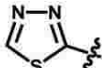
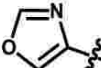
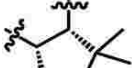
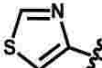
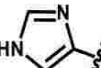
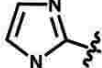
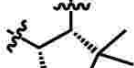
20

30

40

50

【表 4 - 2】

3-25			3-26		
3-27			3-28		
3-29			3-30		
3-31			3-32		
3-33			3-34		
3-35			3-36		
3-37			3-38		
3-39			3-40		
3-41			3-42		
3-43			3-44		
3-45			3-46		
3-47			3-48		
3-49			3-50		

10

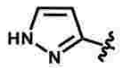
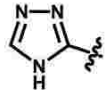
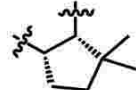
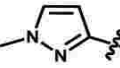
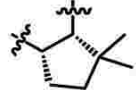
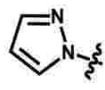
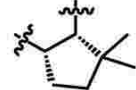
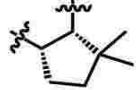
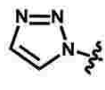
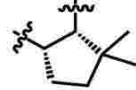
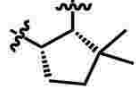
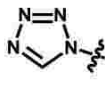
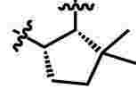
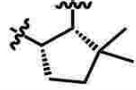
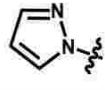
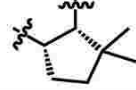
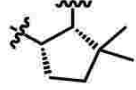
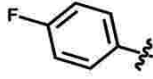
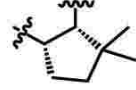
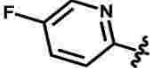
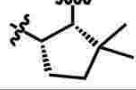
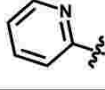
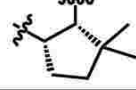
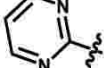
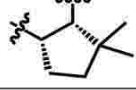
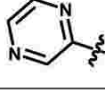
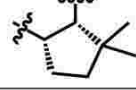
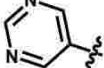
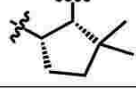
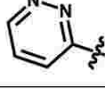
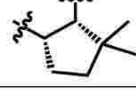
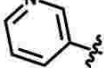
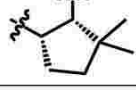
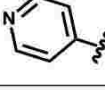
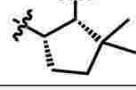
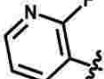
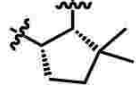
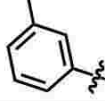
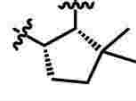
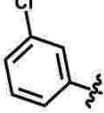
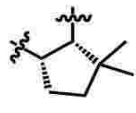
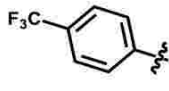
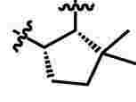
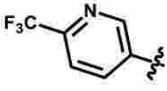
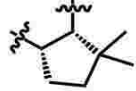
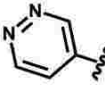
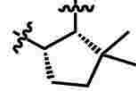
20

30

40

50

【表 4 - 3】

3-51			3-52		
3-53			3-54		
3-55			3-56		
3-57			3-58		
3-59			3-60		
3-61			3-62		
3-63			3-64		
3-65			3-66		
3-67			3-68		
3-69			3-70		
3-71			3-72		
3-73			3-74		
3-75			3-76		

10

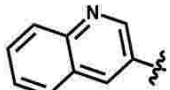
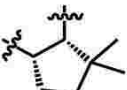
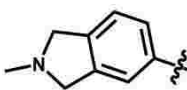
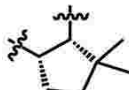
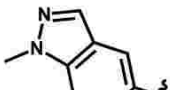
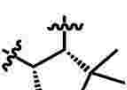
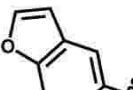
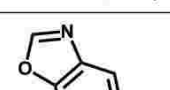
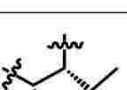
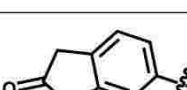
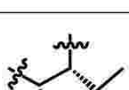
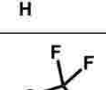
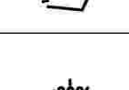
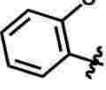
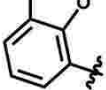
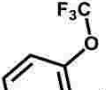
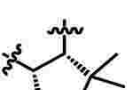
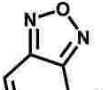
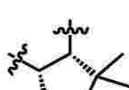
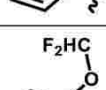
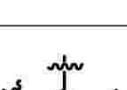
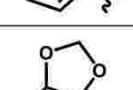
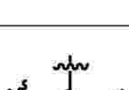
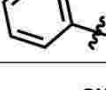
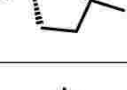
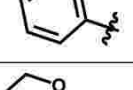
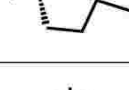
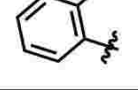
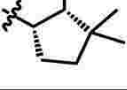
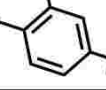
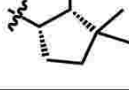
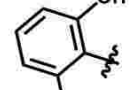
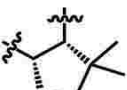
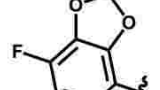
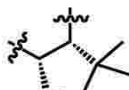
20

30

40

50

【表 4 - 4】

3-77			3-78		
3-79			3-80		
3-81			3-82		
3-83			3-84		
3-85			3-86		
3-87			3-88		
3-89			3-90		
3-91			3-92		
3-93			3-94		
3-95			3-96		

10

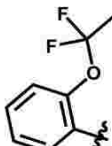
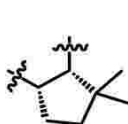
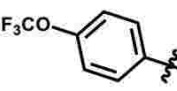
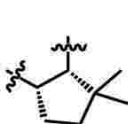
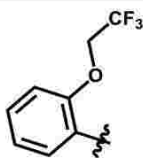
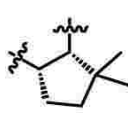
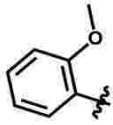
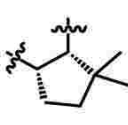
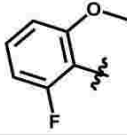
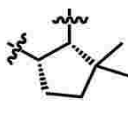
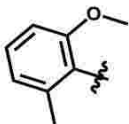
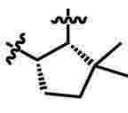
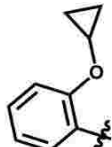
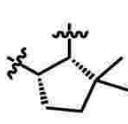
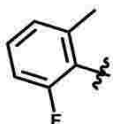
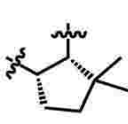
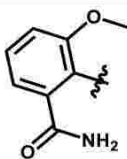
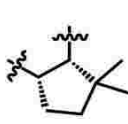
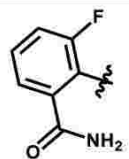
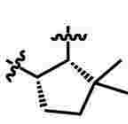
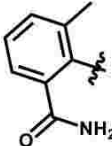
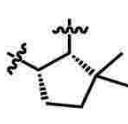
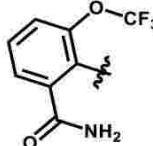
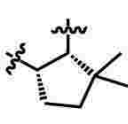
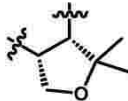
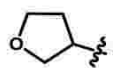
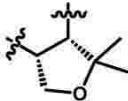
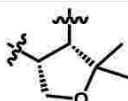
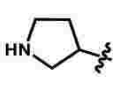
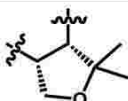
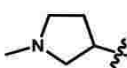
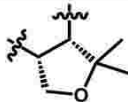
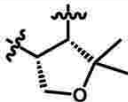
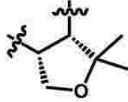
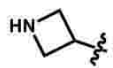
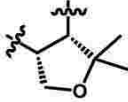
20

30

40

50

【表 4 - 5】

3-97			3-98		
3-99			3-100		
3-101			3-102		
3-103			3-104		
3-105			3-106		
3-107			3-108		
3-109			3-110		
3-111			3-112		
3-113			3-114		
3-115			3-116		

10

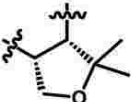
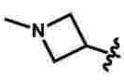
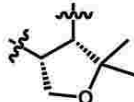
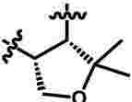
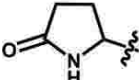
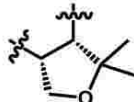
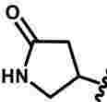
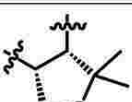
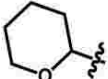
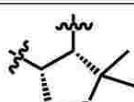
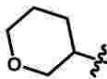
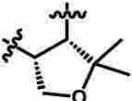
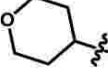
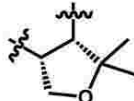
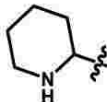
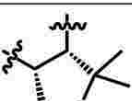
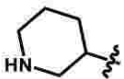
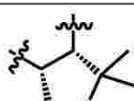
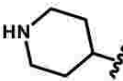
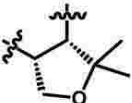
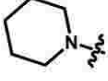
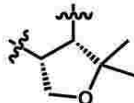
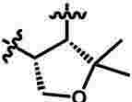
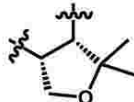
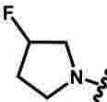
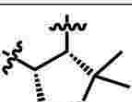
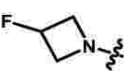
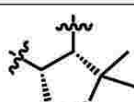
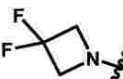
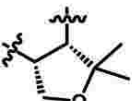
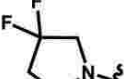
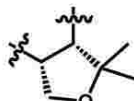
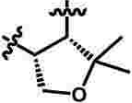
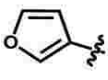
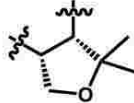
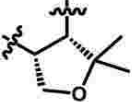
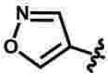
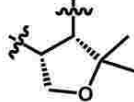
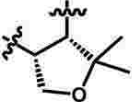
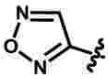
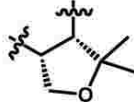
20

30

40

50

【表 4 - 6】

3-117			3-118		
3-119			3-120		
3-121			3-122		
3-123			3-124		
3-125			3-126		
3-127			3-128		
3-129			3-130		
3-131			3-132		
3-133			3-134		
3-135			3-136		
3-137			3-138		
3-139			3-140		

10

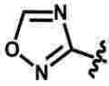
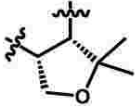
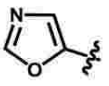
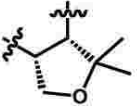
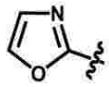
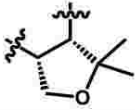
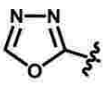
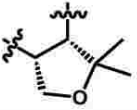
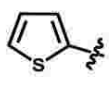
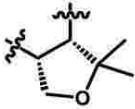
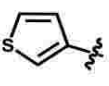
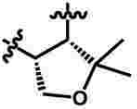
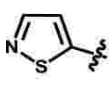
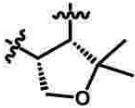
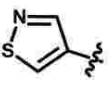
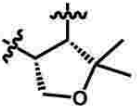
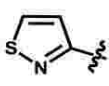
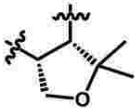
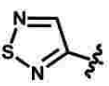
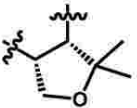
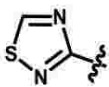
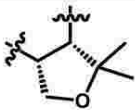
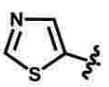
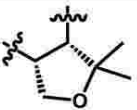
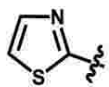
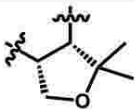
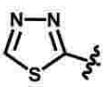
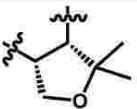
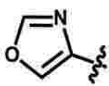
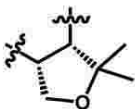
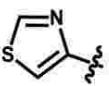
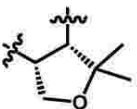
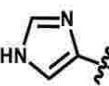
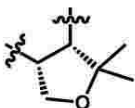
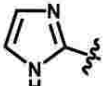
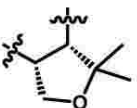
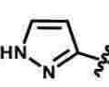
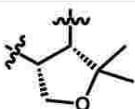
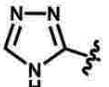
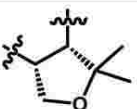
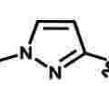
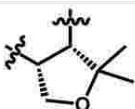
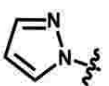
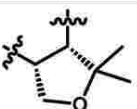
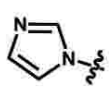
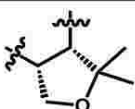
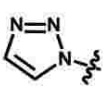
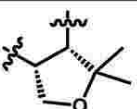
20

30

40

50

【表 4 - 7】

3-141			3-142		
3-143			3-144		
3-145			3-146		
3-147			3-148		
3-149			3-150		
3-151			3-152		
3-153			3-154		
3-155			3-156		
3-157			3-158		
3-159			3-160		
3-161			3-162		
3-163			3-164		

10

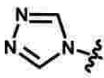
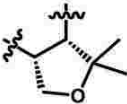
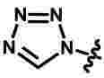
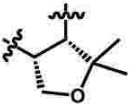
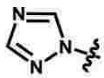
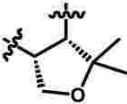
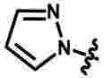
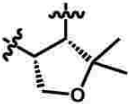
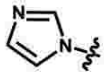
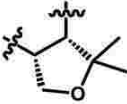
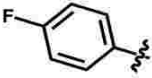
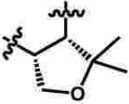
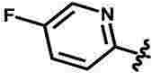
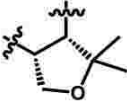
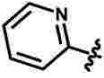
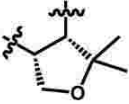
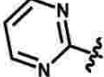
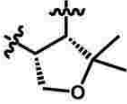
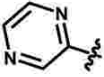
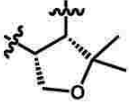
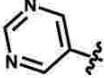
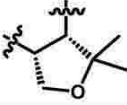
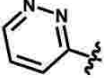
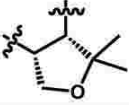
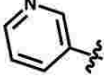
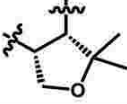
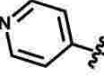
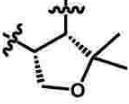
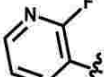
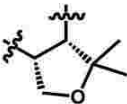
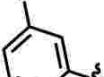
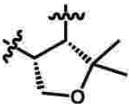
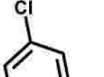
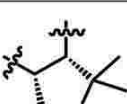
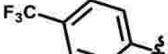
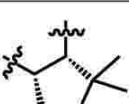
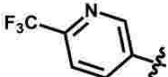
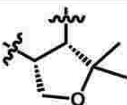
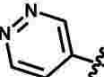
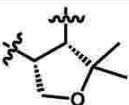
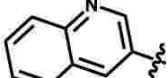
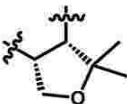
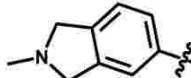
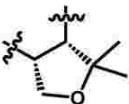
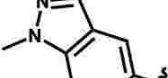
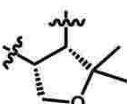
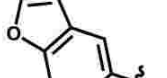
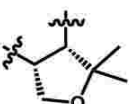
20

30

40

50

【表 4 - 8】

3-165			3-166		
3-167			3-168		
3-169			3-170		
3-171			3-172		
3-173			3-174		
3-175			3-176		
3-177			3-178		
3-179			3-180		
3-181			3-182		
3-183			3-184		
3-185			3-186		
3-187			3-188		

10

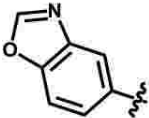
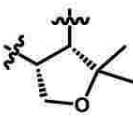
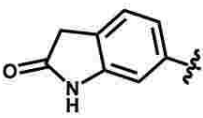
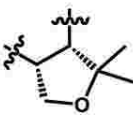
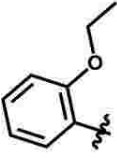
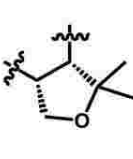
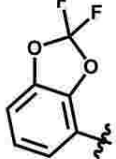
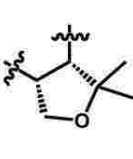
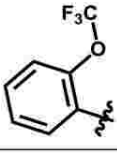
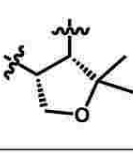
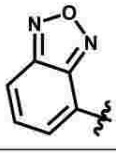
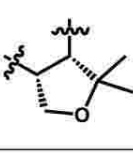
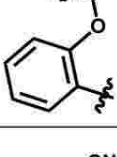
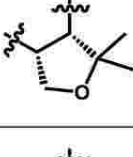
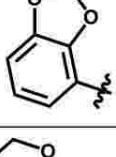
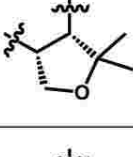
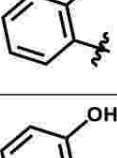
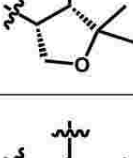
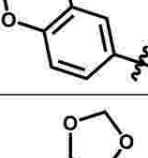
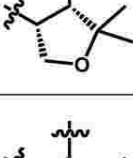
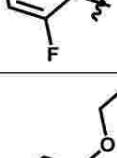
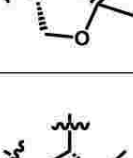
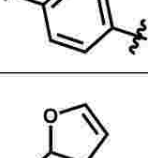
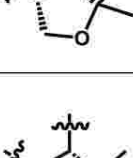
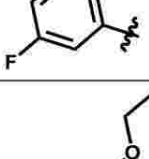
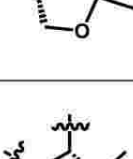
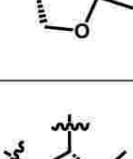
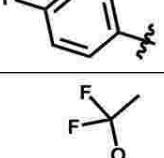
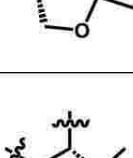
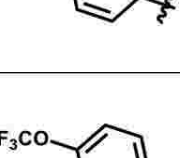
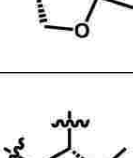
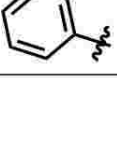
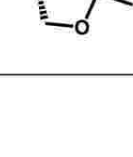
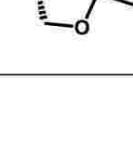
20

30

40

50

【表 4 - 9】

3-189			3-190		
3-191			3-192		
3-193			3-194		
3-195			3-196		
3-197			3-198		
3-199			3-200		
3-201			3-202		
3-203			3-204		
3-205			3-206		

10

20

30

40

50

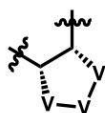
【表 4 - 10】

3-207			3-208		
3-209			3-210		
3-211			3-212		
3-213			3-214		
3-215			3-216		
3-217			3-218		
3-219			3-220		

【0058】

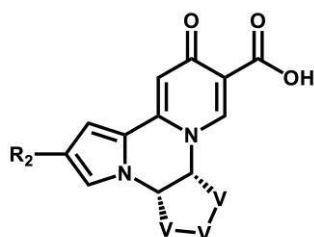
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X-4）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、R₂及び

【化37】



は、表4の各化合物について定義される。

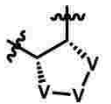
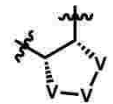
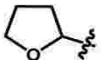
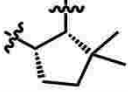
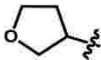
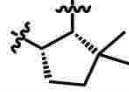
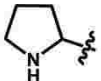
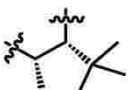
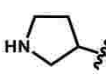
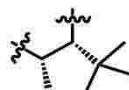
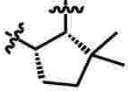
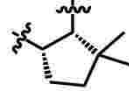
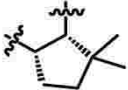
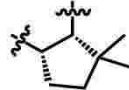
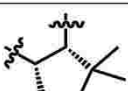
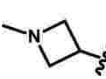
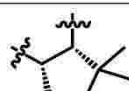
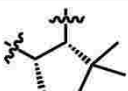
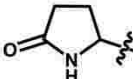
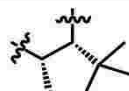
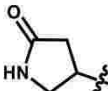
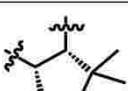
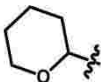
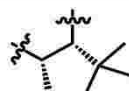
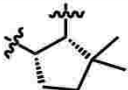
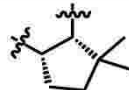
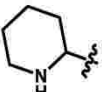
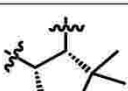
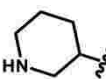
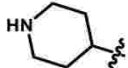
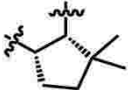
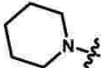
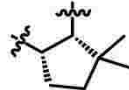
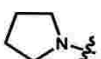
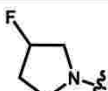
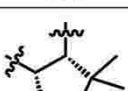
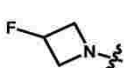
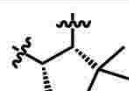
【化38】



(X-4)

【表 5 - 1】

表 4

化合物	R ₂		化合物	R ₂	
4-1			4-2		
4-3			4-4		
4-5			4-6		
4-7			4-8		
4-9			4-10		
4-11			4-12		
4-13			4-14		
4-15			4-16		
4-17			4-18		
4-19			4-20		
4-21			4-22		
4-23			4-24		

10

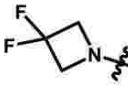
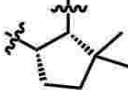
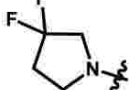
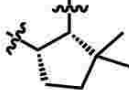
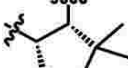
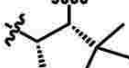
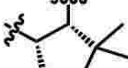
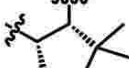
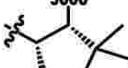
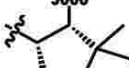
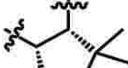
20

30

40

50

【表 5 - 2】

4-25			4-26		
4-27			4-28		
4-29			4-30		
4-31			4-32		
4-33			4-34		
4-35			4-36		
4-37			4-38		
4-39			4-40		
4-41			4-42		
4-43			4-44		
4-45			4-46		
4-47			4-48		
4-49			4-50		

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

4-51			4-52		
4-53			4-54		
4-55			4-56		
4-57			4-58		
4-59			4-60		
4-61			4-62		
4-63			4-64		
4-65			4-66		
4-67			4-68		
4-69			4-70		
4-71			4-72		
4-73			4-74		
4-75			4-76		

10

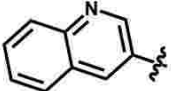
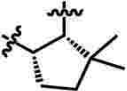
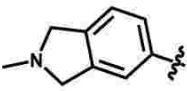
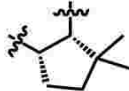
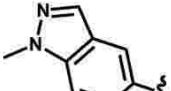
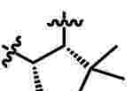
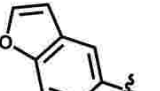
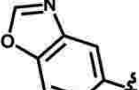
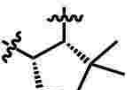
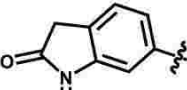
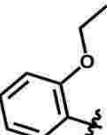
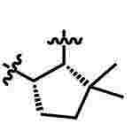
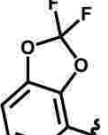
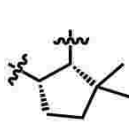
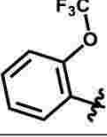
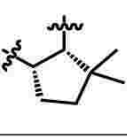
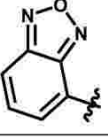
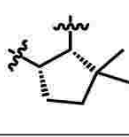
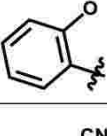
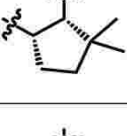
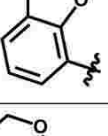
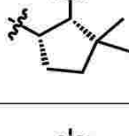
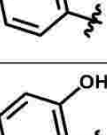
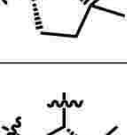
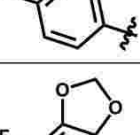
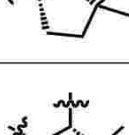
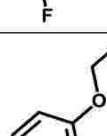
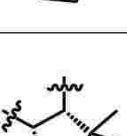
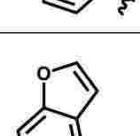
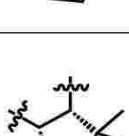
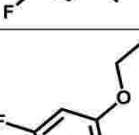
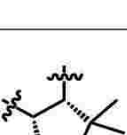
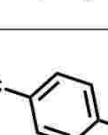
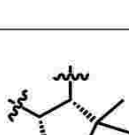
20

30

40

50

【表 5 - 4】

4-77			4-78		
4-79			4-80		
4-81			4-82		
4-83			4-84		
4-85			4-86		
4-87			4-88		
4-89			4-90		
4-91			4-92		
4-93			4-94		
4-95			4-96		

10

20

30

40

50

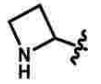
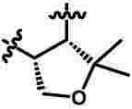
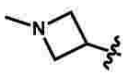
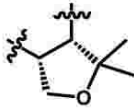
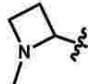
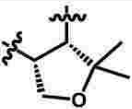
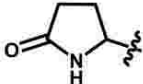
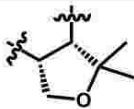
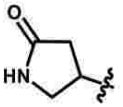
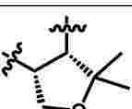
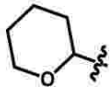
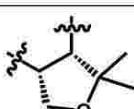
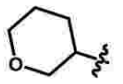
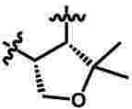
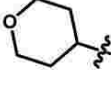
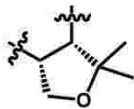
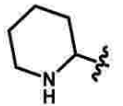
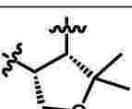
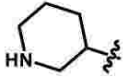
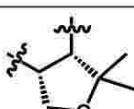
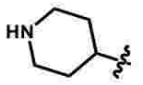
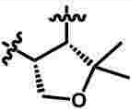
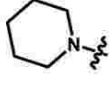
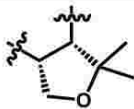
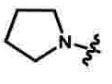
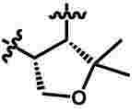
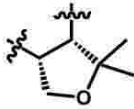
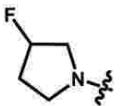
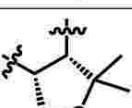
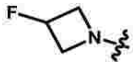
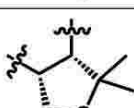
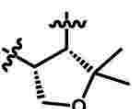
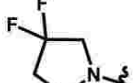
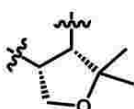
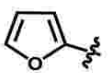
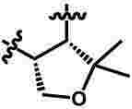
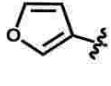
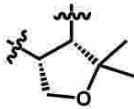
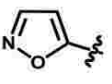
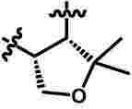
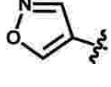
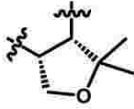
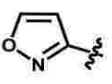
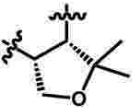
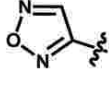
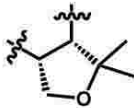
10

20

30

40

【表 5 - 6】

4-117			4-118		
4-119			4-120		
4-121			4-122		
4-123			4-124		
4-125			4-126		
4-127			4-128		
4-129			4-130		
4-131			4-132		
4-133			4-134		
4-135			4-136		
4-137			4-138		
4-139			4-140		

10

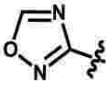
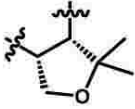
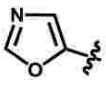
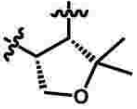
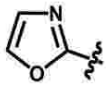
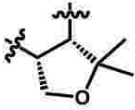
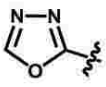
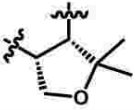
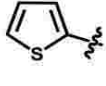
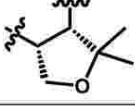
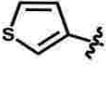
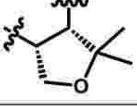
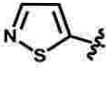
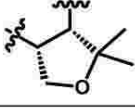
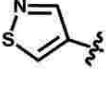
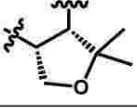
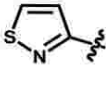
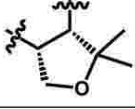
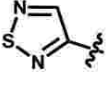
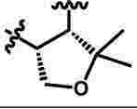
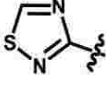
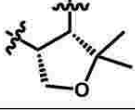
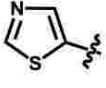
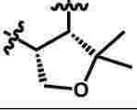
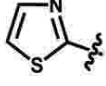
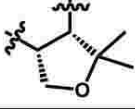
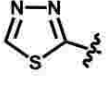
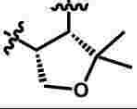
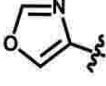
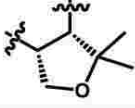
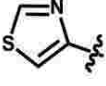
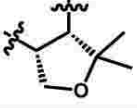
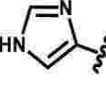
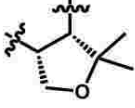
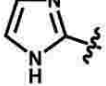
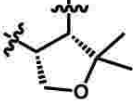
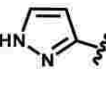
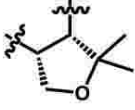
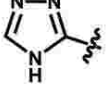
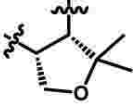
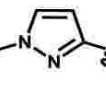
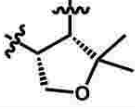
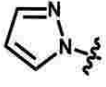
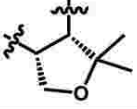
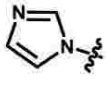
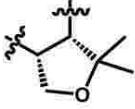
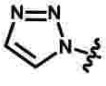
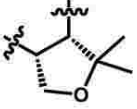
20

30

40

50

【表 5 - 7】

4-141			4-142		
4-143			4-144		
4-145			4-146		
4-147			4-148		
4-149			4-150		
4-151			4-152		
4-153			4-154		
4-155			4-156		
4-157			4-158		
4-159			4-160		
4-161			4-162		
4-163			4-164		

10

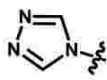
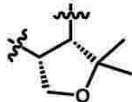
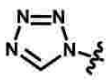
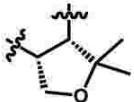
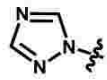
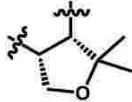
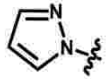
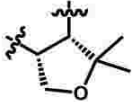
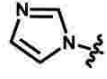
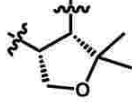
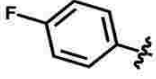
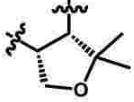
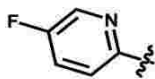
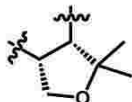
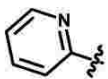
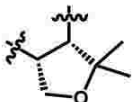
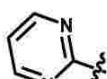
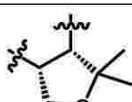
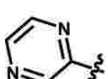
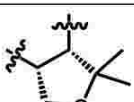
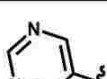
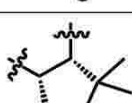
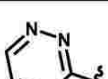
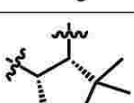
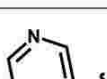
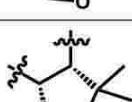
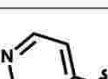
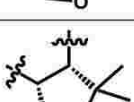
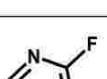
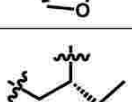
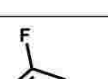
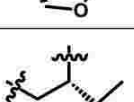
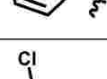
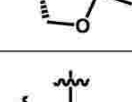
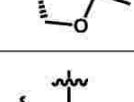
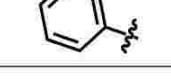
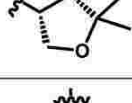
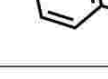
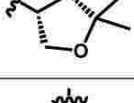
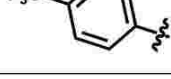
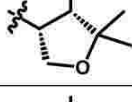
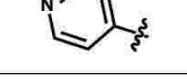
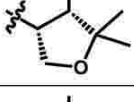
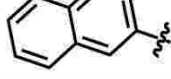
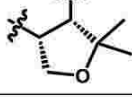
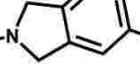
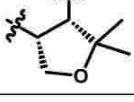
20

30

40

50

【表 5 - 8】

4-165			4-166		
4-167			4-168		
4-169			4-170		
4-171			4-172		
4-173			4-174		
4-175			4-176		
4-177			4-178		
4-179			4-180		
4-181			4-182		
4-183			4-184		
4-185			4-186		
4-187			4-188		

10

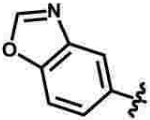
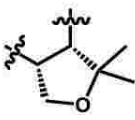
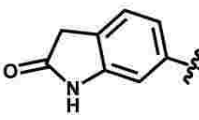
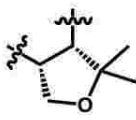
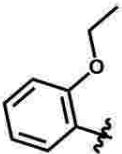
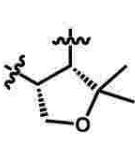
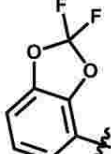
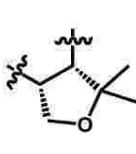
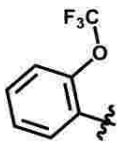
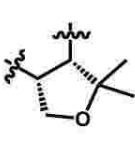
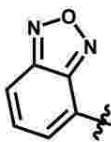
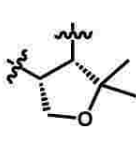
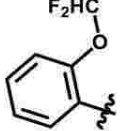
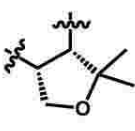
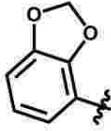
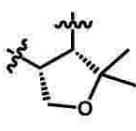
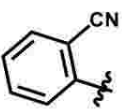
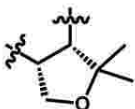
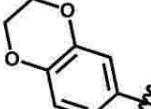
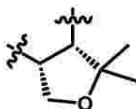
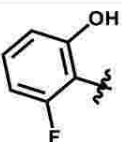
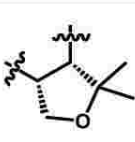
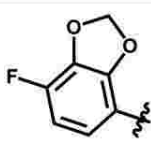
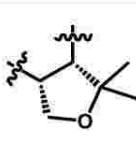
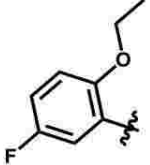
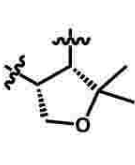
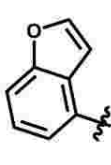
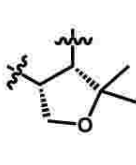
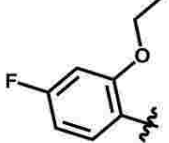
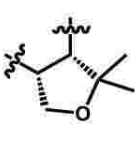
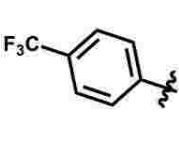
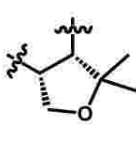
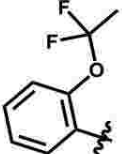
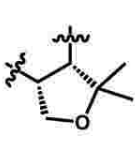
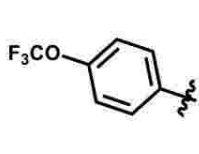
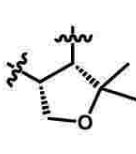
20

30

40

50

【表 5 - 9】

4-189			4-190		
4-191			4-192		
4-193			4-194		
4-195			4-196		
4-197			4-198		
4-199			4-200		
4-201			4-202		
4-203			4-204		
4-205			4-206		

10

20

30

40

50

【表 5 - 1 0】

4-207			4-208		
4-209			4-210		
4-211			4-212		
4-213			4-214		
4-215			4-216		
4-217			4-218		
4-219			4-220		

【 0 0 5 9】

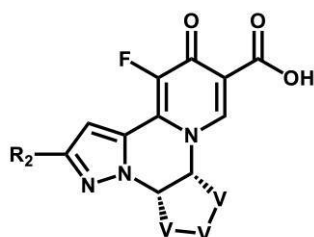
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X-5）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、R₂及び

【化 3 9】



は、表 5 の各化合物について定義される。

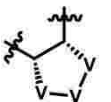
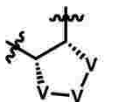
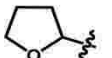
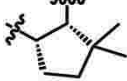
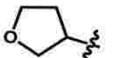
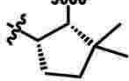
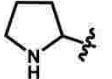
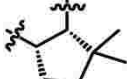
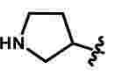
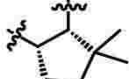
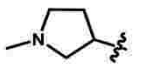
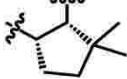
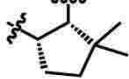
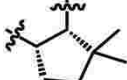
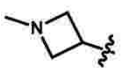
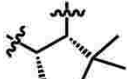
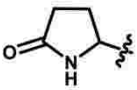
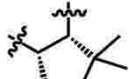
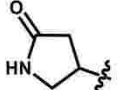
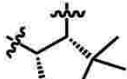
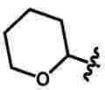
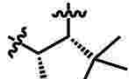
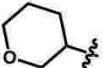
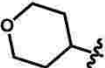
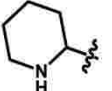
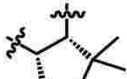
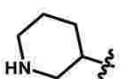
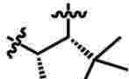
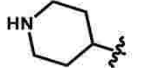
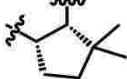
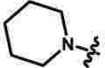
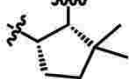
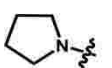
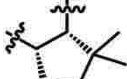
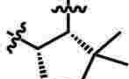
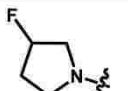
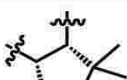
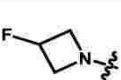
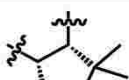
【化 4 0】



(X-5)

【表 6 - 1】

表 5

化合物	R ₂		化合物	R ₂	
5-1			5-2		
5-3			5-4		
5-5			5-6		
5-7			5-8		
5-9			5-10		
5-11			5-12		
5-13			5-14		
5-15			5-16		
5-17			5-18		
5-19			5-20		
5-21			5-22		
5-23			5-24		

10

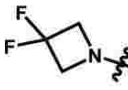
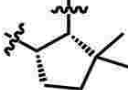
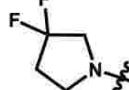
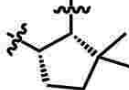
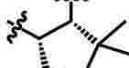
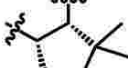
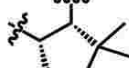
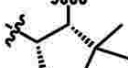
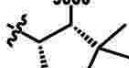
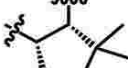
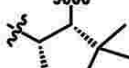
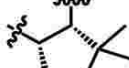
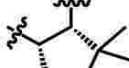
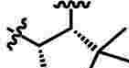
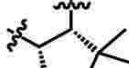
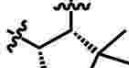
20

30

40

50

【表 6 - 2】

5-25			5-26		
5-27			5-28		
5-29			5-30		
5-31			5-32		
5-33			5-34		
5-35			5-36		
5-37			5-38		
5-39			5-40		
5-41			5-42		
5-43			5-44		
5-45			5-46		
5-47			5-48		
5-49			5-50		

10

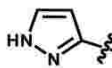
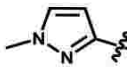
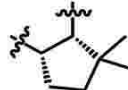
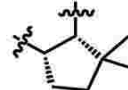
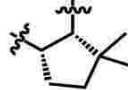
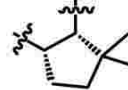
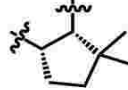
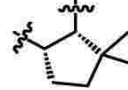
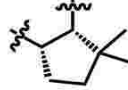
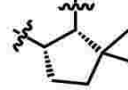
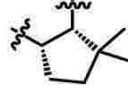
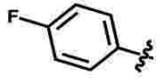
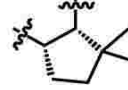
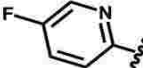
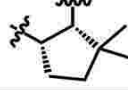
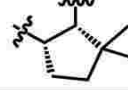
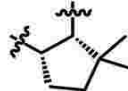
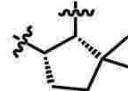
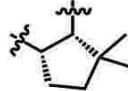
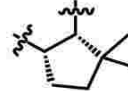
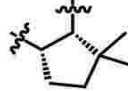
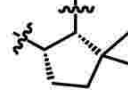
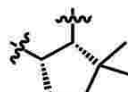
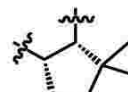
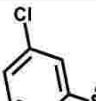
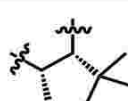
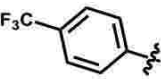
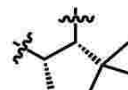
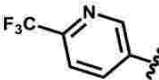
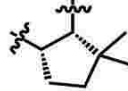
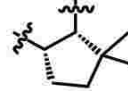
20

30

40

50

【表 6 - 3】

5-51			5-52		
5-53			5-54		
5-55			5-56		
5-57			5-58		
5-59			5-60		
5-61			5-62		
5-63			5-64		
5-65			5-66		
5-67			5-68		
5-69			5-70		
5-71			5-72		
5-73			5-74		
5-75			5-76		

10

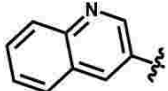
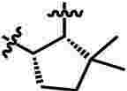
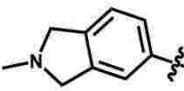
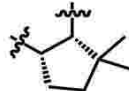
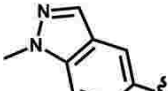
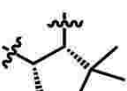
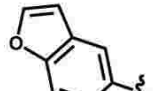
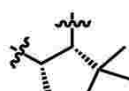
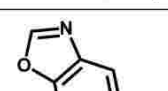
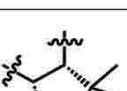
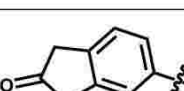
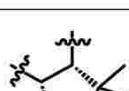
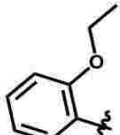
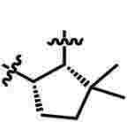
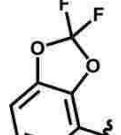
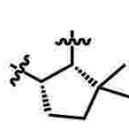
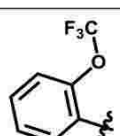
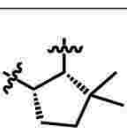
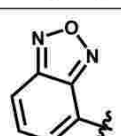
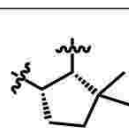
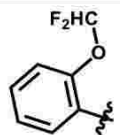
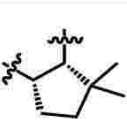
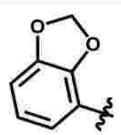
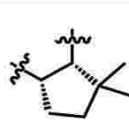
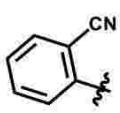
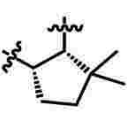
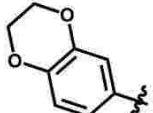
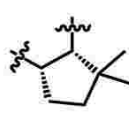
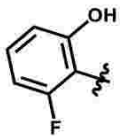
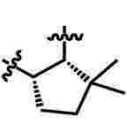
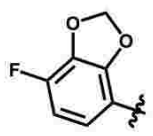
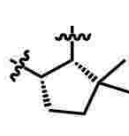
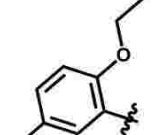
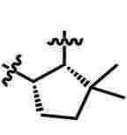
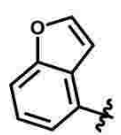
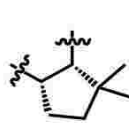
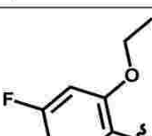
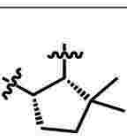
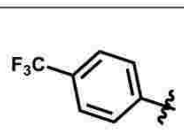
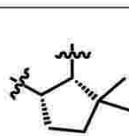
20

30

40

50

【表 6 - 4】

5-77			5-78		
5-79			5-80		
5-81			5-82		
5-83			5-84		
5-85			5-86		
5-87			5-88		
5-89			5-90		
5-91			5-92		
5-93			5-94		
5-95			5-96		

10

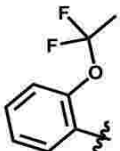
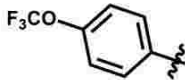
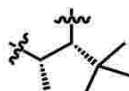
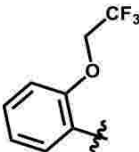
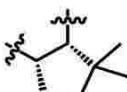
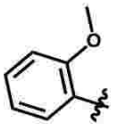
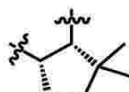
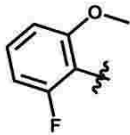
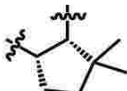
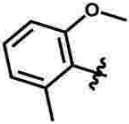
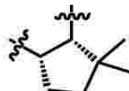
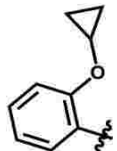
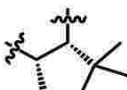
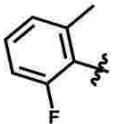
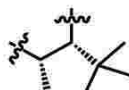
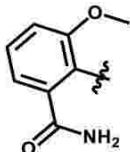
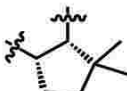
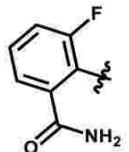
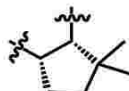
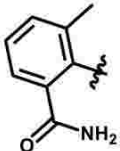
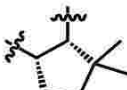
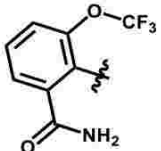
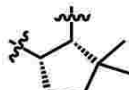
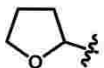
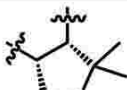
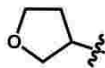
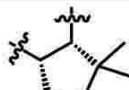
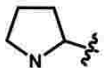
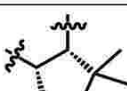
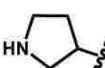
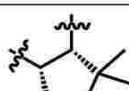
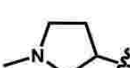
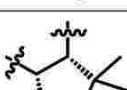
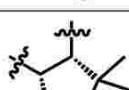
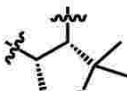
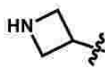
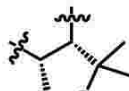
20

30

40

50

【表 6 - 5】

5-97			5-98		
5-99			5-100		
5-101			5-102		
5-103			5-104		
5-105			5-106		
5-107			5-108		
5-109			5-110		
5-111			5-112		
5-113			5-114		
5-115			5-116		

10

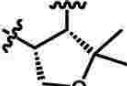
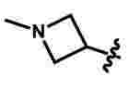
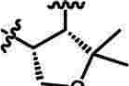
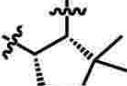
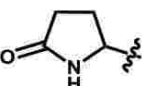
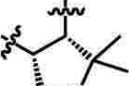
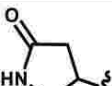
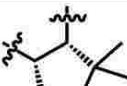
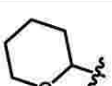
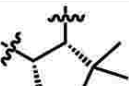
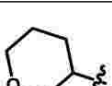
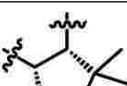
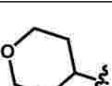
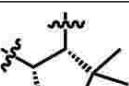
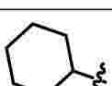
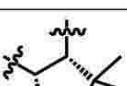
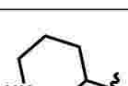
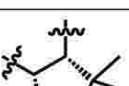
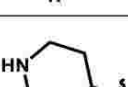
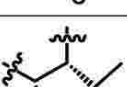
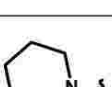
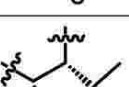
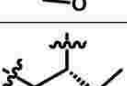
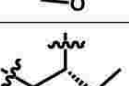
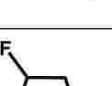
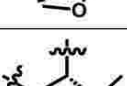
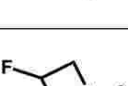
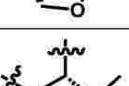
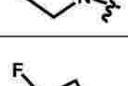
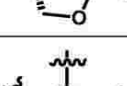
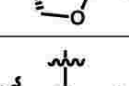
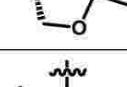
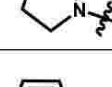
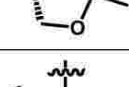
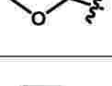
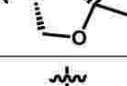
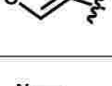
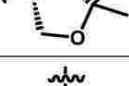
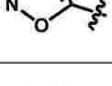
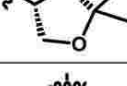
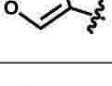
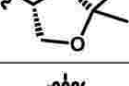
20

30

40

50

【表 6 - 6】

5-117			5-118		
5-119			5-120		
5-121			5-122		
5-123			5-124		
5-125			5-126		
5-127			5-128		
5-129			5-130		
5-131			5-132		
5-133			5-134		
5-135			5-136		
5-137			5-138		
5-139			5-140		

10

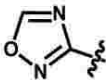
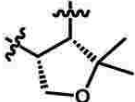
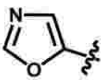
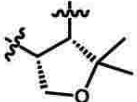
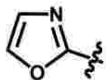
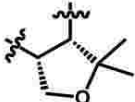
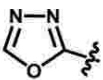
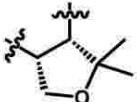
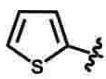
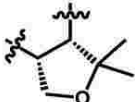
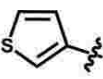
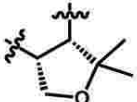
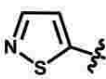
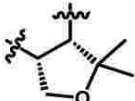
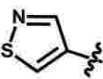
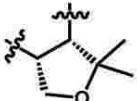
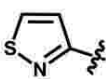
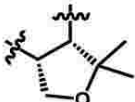
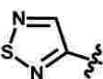
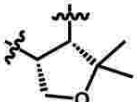
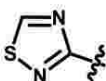
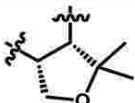
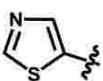
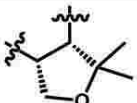
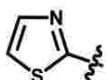
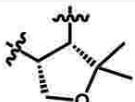
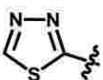
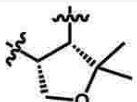
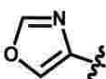
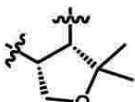
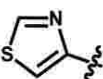
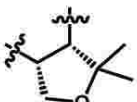
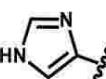
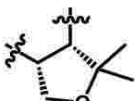
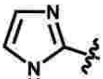
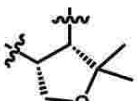
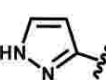
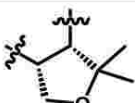
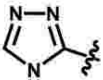
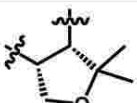
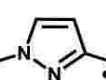
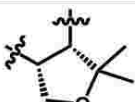
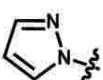
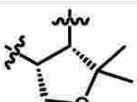
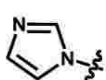
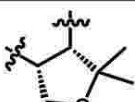
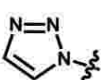
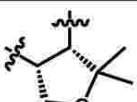
20

30

40

50

【表 6 - 7】

5-141			5-142		
5-143			5-144		
5-145			5-146		
5-147			5-148		
5-149			5-150		
5-151			5-152		
5-153			5-154		
5-155			5-156		
5-157			5-158		
5-159			5-160		
5-161			5-162		
5-163			5-164		

10

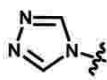
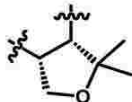
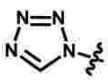
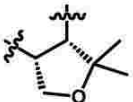
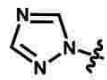
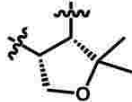
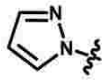
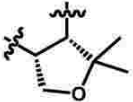
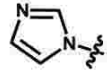
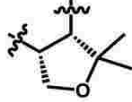
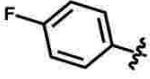
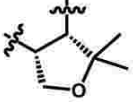
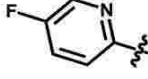
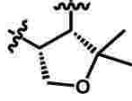
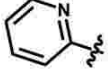
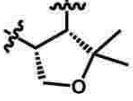
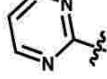
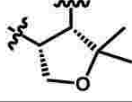
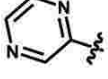
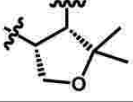
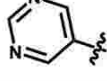
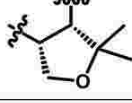
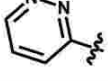
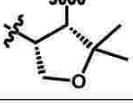
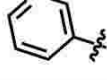
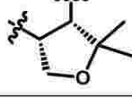
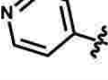
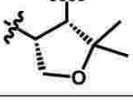
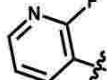
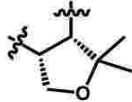
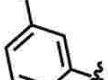
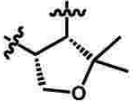
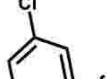
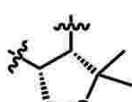
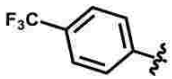
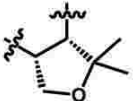
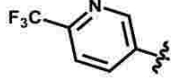
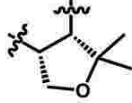
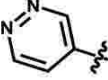
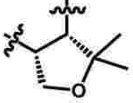
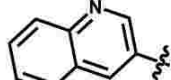
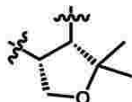
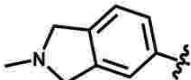
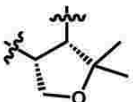
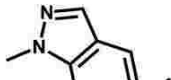
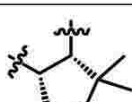
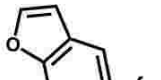
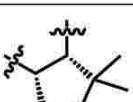
20

30

40

50

【表 6 - 8】

5-165			5-166		
5-167			5-168		
5-169			5-170		
5-171			5-172		
5-173			5-174		
5-175			5-176		
5-177			5-178		
5-179			5-180		
5-181			5-182		
5-183			5-184		
5-185			5-186		
5-187			5-188		

10

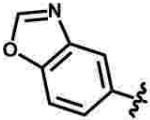
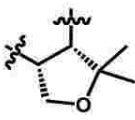
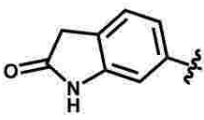
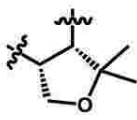
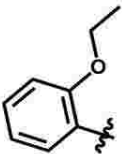
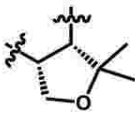
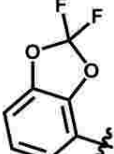
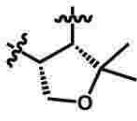
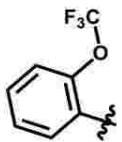
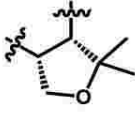
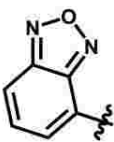
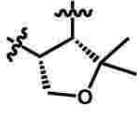
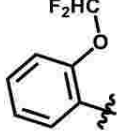
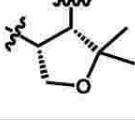
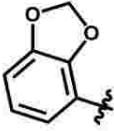
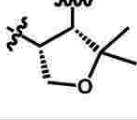
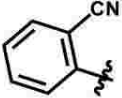
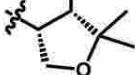
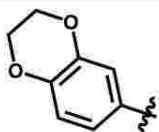
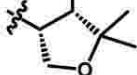
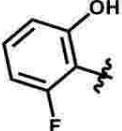
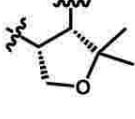
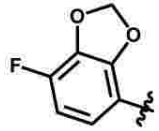
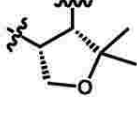
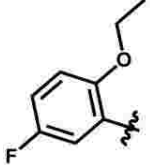
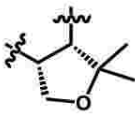
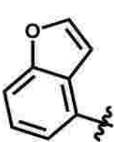
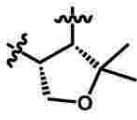
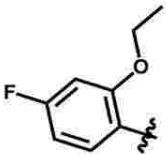
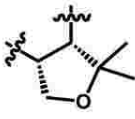
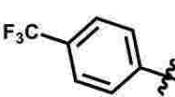
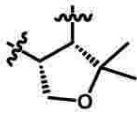
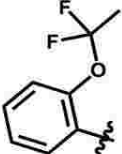
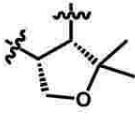
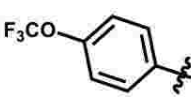
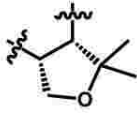
20

30

40

50

【表 6 - 9】

5-189			5-190		
5-191			5-192		
5-193			5-194		
5-195			5-196		
5-197			5-198		
5-199			5-200		
5-201			5-202		
5-203			5-204		
5-205			5-206		

10

20

30

40

50

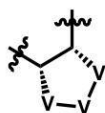
【表 6 - 1 0】

5-207			5-208		
5-209			5-210		
5-211			5-212		
5-213			5-214		
5-215			5-216		
5-217			5-218		
5-219			5-220		

【 0 0 6 0】

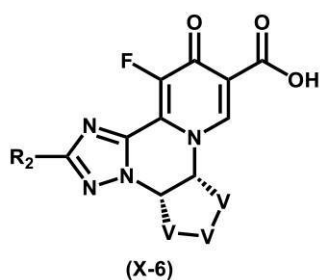
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X-6）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、R₂及び

【化 4 1】



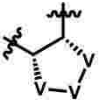
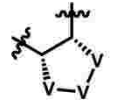
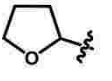
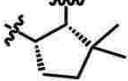
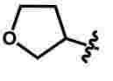
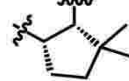
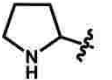
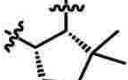
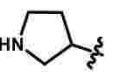
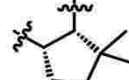
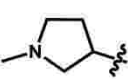
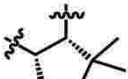
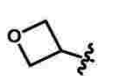
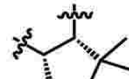
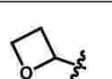
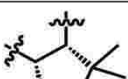
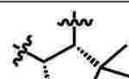
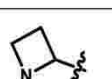
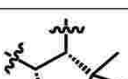
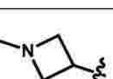
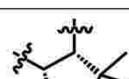
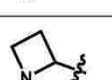
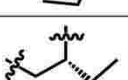
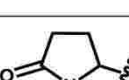
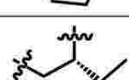
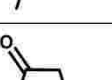
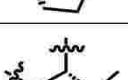
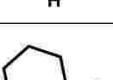
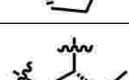
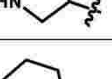
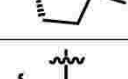
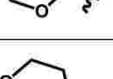
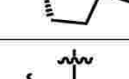
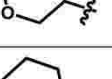
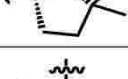
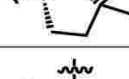
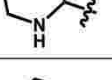
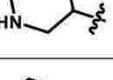
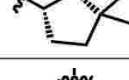
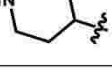
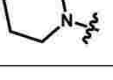
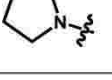
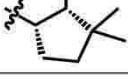
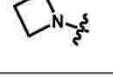
は、表 6 の各化合物について定義される。

【化 4 2】



【表 7 - 1】

表 6

化合物	R ₂		化合物	R ₂	
6-1			6-2		
6-3			6-4		
6-5			6-6		
6-7			6-8		
6-9			6-10		
6-11			6-12		
6-13			6-14		
6-15			6-16		
6-17			6-18		
6-19			6-20		
6-21			6-22		
6-23			6-24		

10

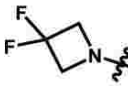
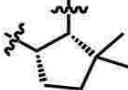
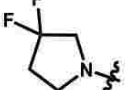
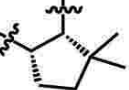
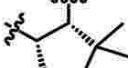
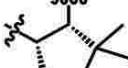
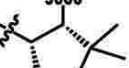
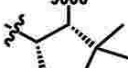
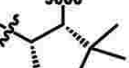
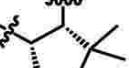
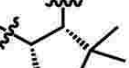
20

30

40

50

【表 7 - 2】

6-25			6-26		
6-27			6-28		
6-29			6-30		
6-31			6-32		
6-33			6-34		
6-35			6-36		
6-37			6-38		
6-39			6-40		
6-41			6-42		
6-43			6-44		
6-45			6-46		
6-47			6-48		
6-49			6-50		

10

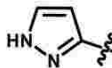
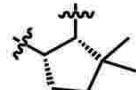
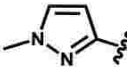
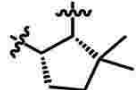
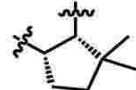
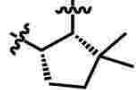
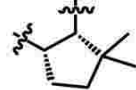
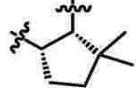
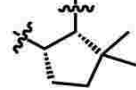
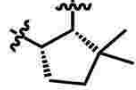
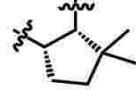
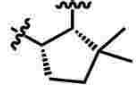
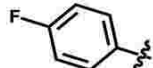
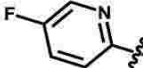
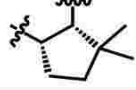
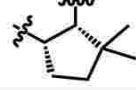
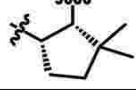
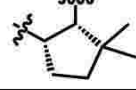
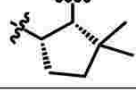
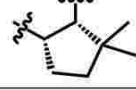
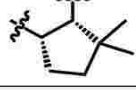
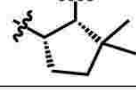
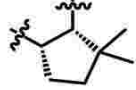
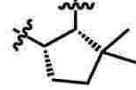
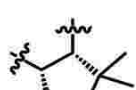
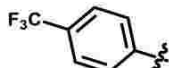
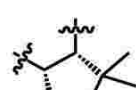
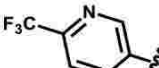
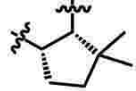
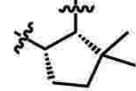
20

30

40

50

【表 7 - 3】

6-51			6-52		
6-53			6-54		
6-55			6-56		
6-57			6-58		
6-59			6-60		
6-61			6-62		
6-63			6-64		
6-65			6-66		
6-67			6-68		
6-69			6-70		
6-71			6-72		
6-73			6-74		
6-75			6-76		

10

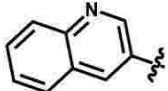
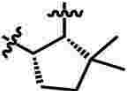
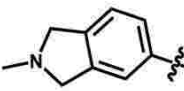
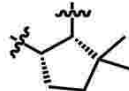
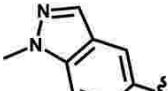
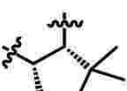
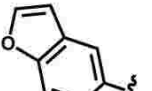
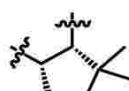
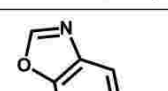
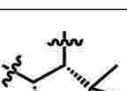
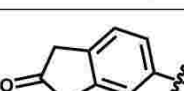
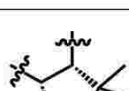
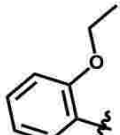
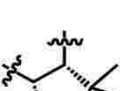
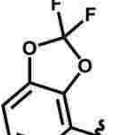
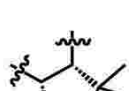
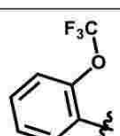
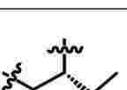
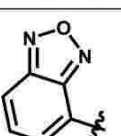
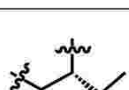
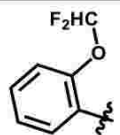
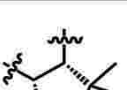
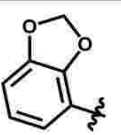
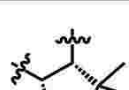
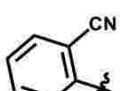
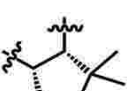
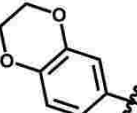
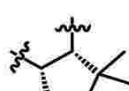
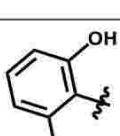
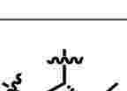
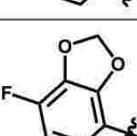
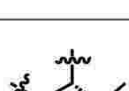
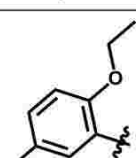
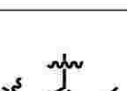
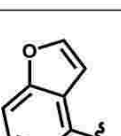
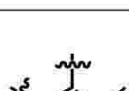
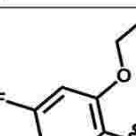
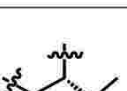
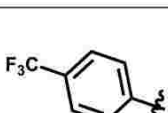
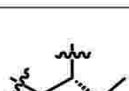
20

30

40

50

【表 7 - 4】

6-77			6-78		
6-79			6-80		
6-81			6-82		
6-83			6-84		
6-85			6-86		
6-87			6-88		
6-89			6-90		
6-91			6-92		
6-93			6-94		
6-95			6-96		

10

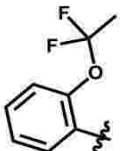
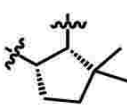
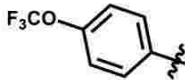
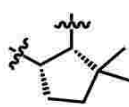
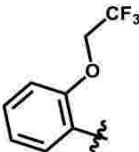
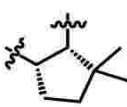
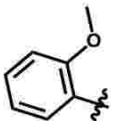
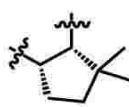
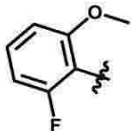
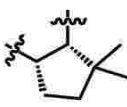
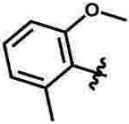
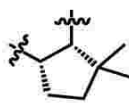
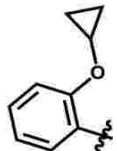
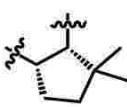
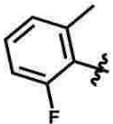
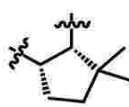
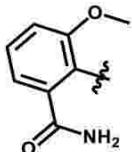
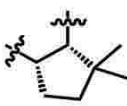
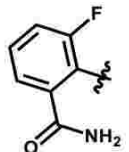
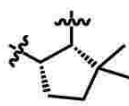
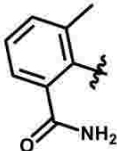
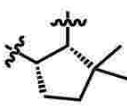
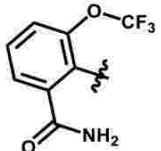
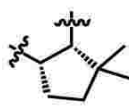
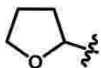
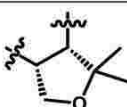
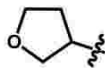
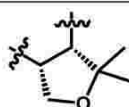
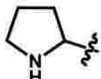
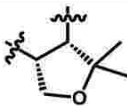
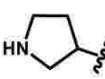
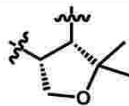
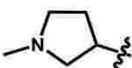
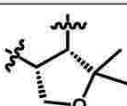
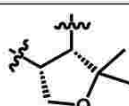
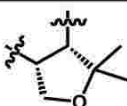
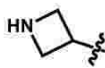
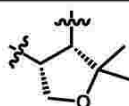
20

30

40

50

【表 7 - 5】

6-97			6-98		
6-99			6-100		
6-101			6-102		
6-103			6-104		
6-105			6-106		
6-107			6-108		
6-109			6-110		
6-111			6-112		
6-113			6-114		
6-115			6-116		

10

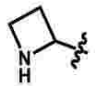
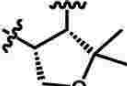
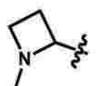
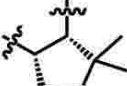
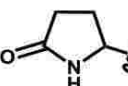
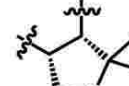
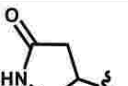
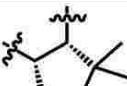
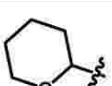
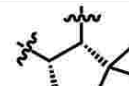
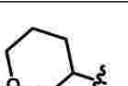
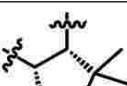
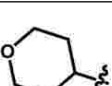
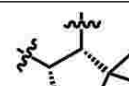
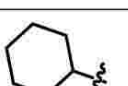
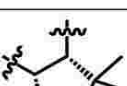
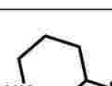
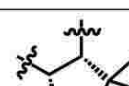
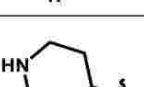
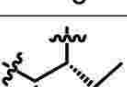
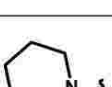
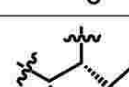
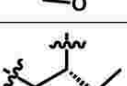
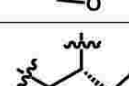
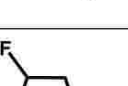
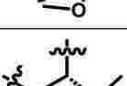
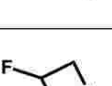
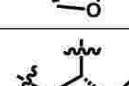
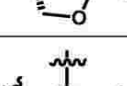
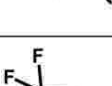
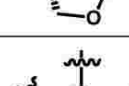
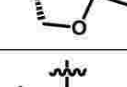
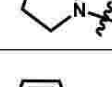
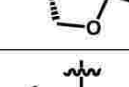
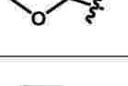
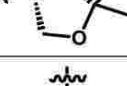
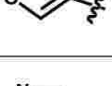
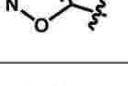
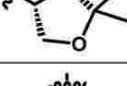
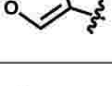
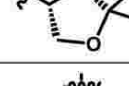
20

30

40

50

【表 7 - 6】

6-117			6-118		
6-119			6-120		
6-121			6-122		
6-123			6-124		
6-125			6-126		
6-127			6-128		
6-129			6-130		
6-131			6-132		
6-133			6-134		
6-135			6-136		
6-137			6-138		
6-139			6-140		

10

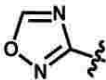
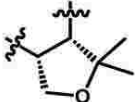
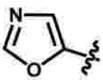
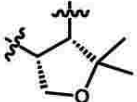
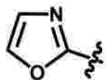
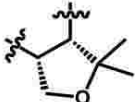
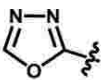
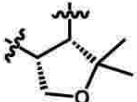
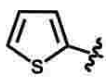
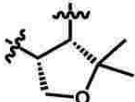
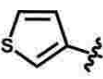
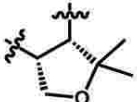
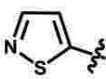
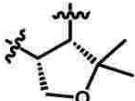
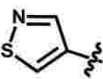
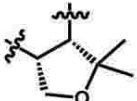
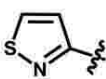
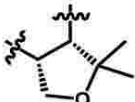
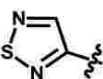
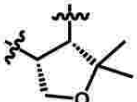
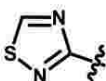
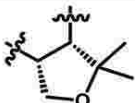
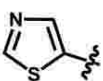
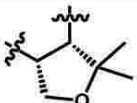
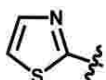
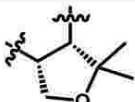
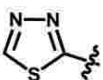
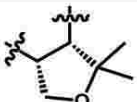
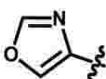
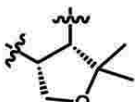
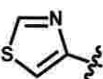
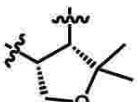
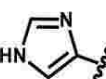
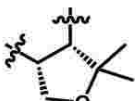
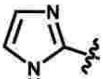
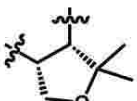
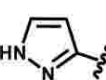
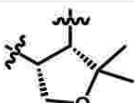
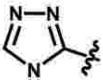
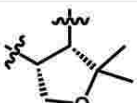
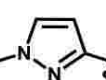
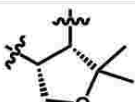
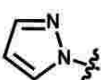
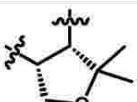
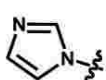
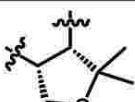
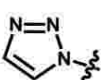
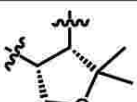
20

30

40

50

【表 7 - 7】

6-141			6-142		
6-143			6-144		
6-145			6-146		
6-147			6-148		
6-149			6-150		
6-151			6-152		
6-153			6-154		
6-155			6-156		
6-157			6-158		
6-159			6-160		
6-161			6-162		
6-163			6-164		

10

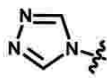
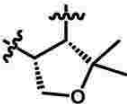
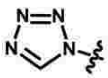
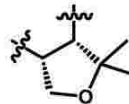
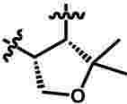
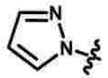
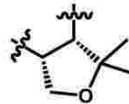
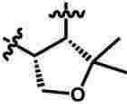
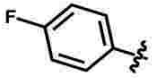
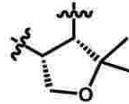
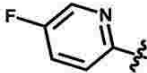
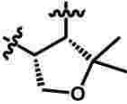
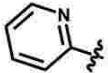
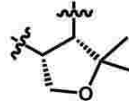
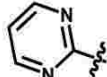
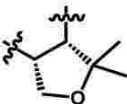
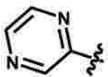
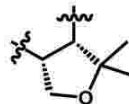
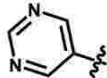
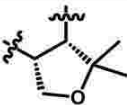
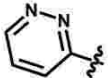
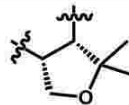
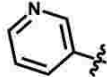
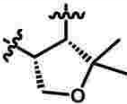
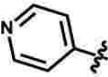
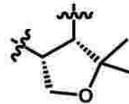
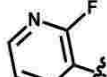
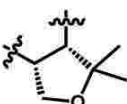
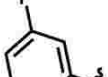
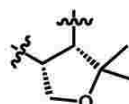
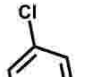
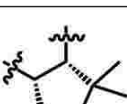
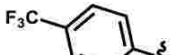
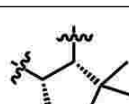
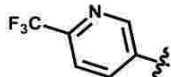
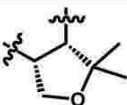
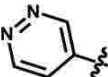
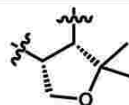
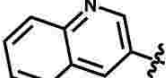
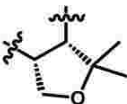
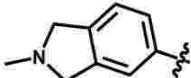
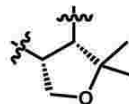
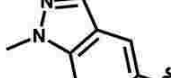
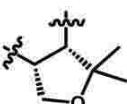
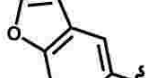
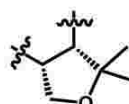
20

30

40

50

【表 7 - 8】

6-165			6-166		
6-167			6-168		
6-169			6-170		
6-171			6-172		
6-173			6-174		
6-175			6-176		
6-177			6-178		
6-179			6-180		
6-181			6-182		
6-183			6-184		
6-185			6-186		
6-187			6-188		

10

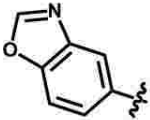
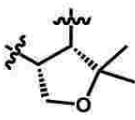
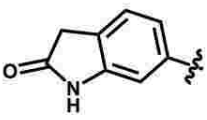
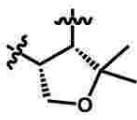
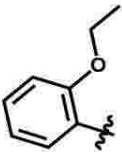
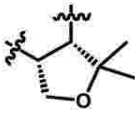
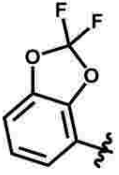
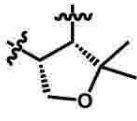
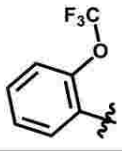
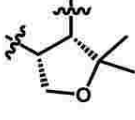
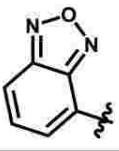
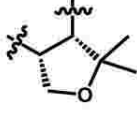
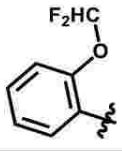
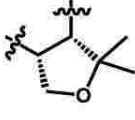
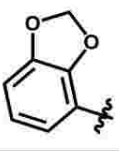
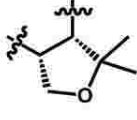
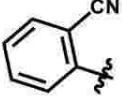
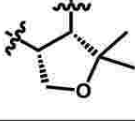
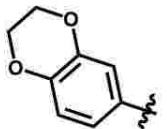
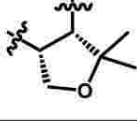
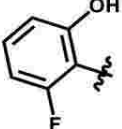
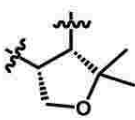
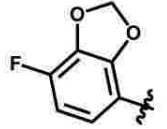
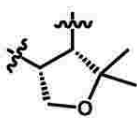
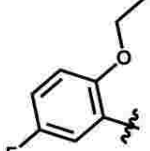
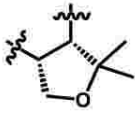
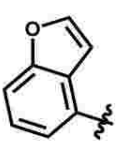
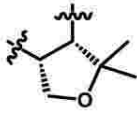
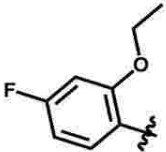
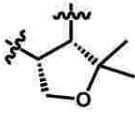
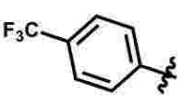
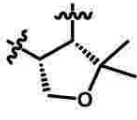
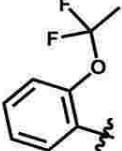
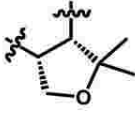
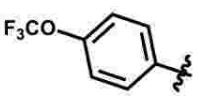
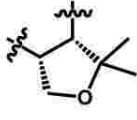
20

30

40

50

【表 7 - 9】

6-189			6-190		
6-191			6-192		
6-193			6-194		
6-195			6-196		
6-197			6-198		
6-199			6-200		
6-201			6-202		
6-203			6-204		
6-205			6-206		

10

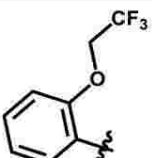
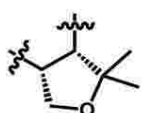
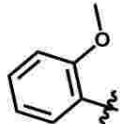
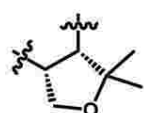
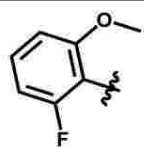
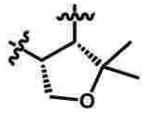
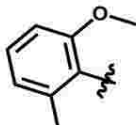
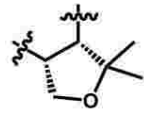
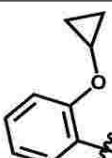
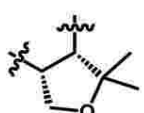
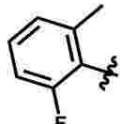
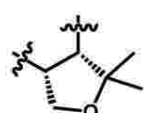
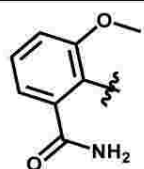
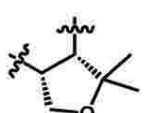
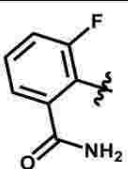
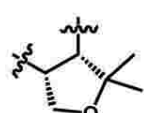
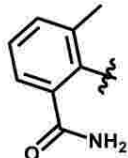
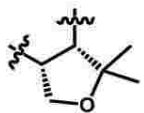
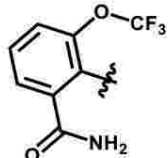
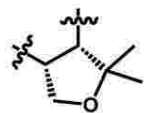
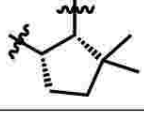
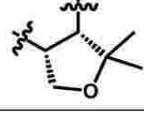
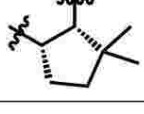
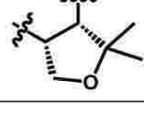
20

30

40

50

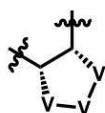
【表 7 - 1 0】

6-207			6-208		
6-209			6-210		
6-211			6-212		
6-213			6-214		
6-215			6-216		
6-217			6-218		
6-219			6-220		

【 0 0 6 1】

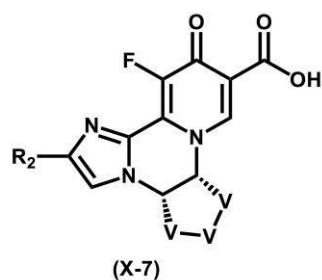
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X-7）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、R₂及び

【化 4 3】



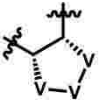
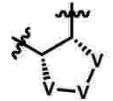
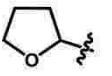
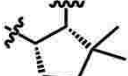
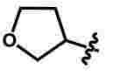
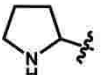
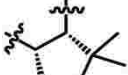
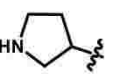
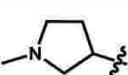
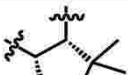
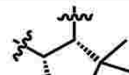
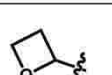
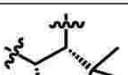
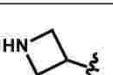
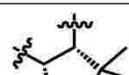
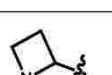
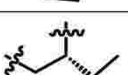
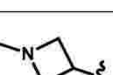
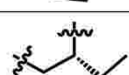
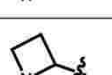
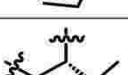
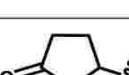
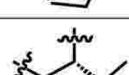
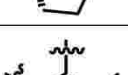
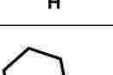
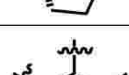
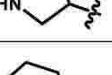
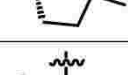
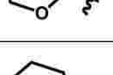
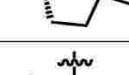
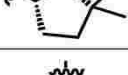
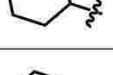
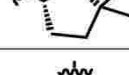
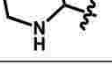
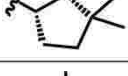
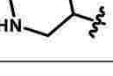
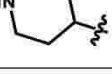
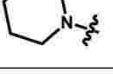
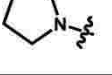
は、表 7 の各化合物について定義される。

【化 4 4】



【表 8 - 1】

表 7

化合物	R ₂		化合物	R ₂	
7-1			7-2		
7-3			7-4		
7-5			7-6		
7-7			7-8		
7-9			7-10		
7-11			7-12		
7-13			7-14		
7-15			7-16		
7-17			7-18		
7-19			7-20		
7-21			7-22		
7-23			7-24		

10

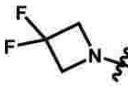
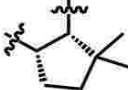
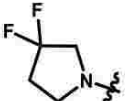
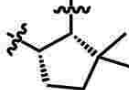
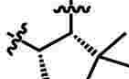
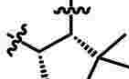
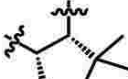
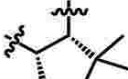
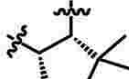
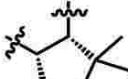
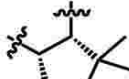
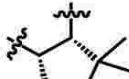
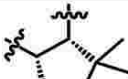
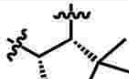
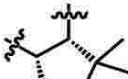
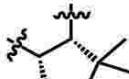
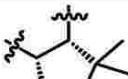
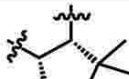
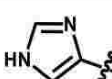
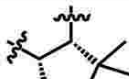
20

30

40

50

【表 8 - 2】

7-25			7-26		
7-27			7-28		
7-29			7-30		
7-31			7-32		
7-33			7-34		
7-35			7-36		
7-37			7-38		
7-39			7-40		
7-41			7-42		
7-43			7-44		
7-45			7-46		
7-47			7-48		
7-49			7-50		

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

7-51			7-52		
7-53			7-54		
7-55			7-56		
7-57			7-58		
7-59			7-60		
7-61			7-62		
7-63			7-64		
7-65			7-66		
7-67			7-68		
7-69			7-70		
7-71			7-72		
7-73			7-74		
7-75			7-76		

10

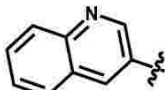
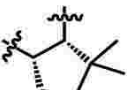
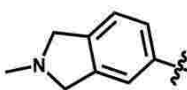
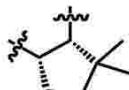
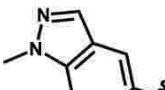
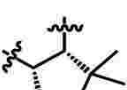
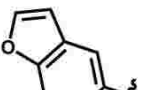
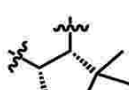
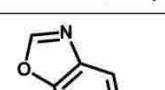
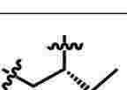
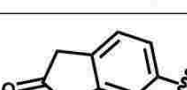
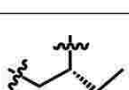
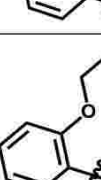
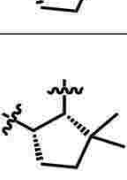
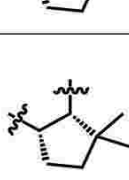
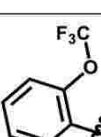
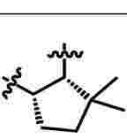
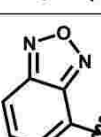
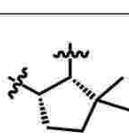
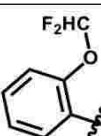
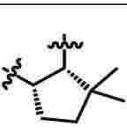
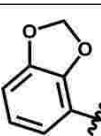
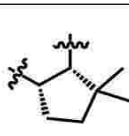
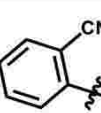
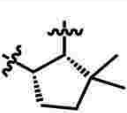
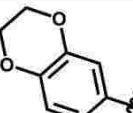
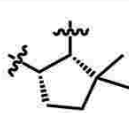
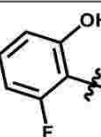
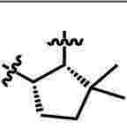
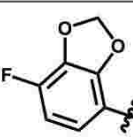
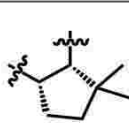
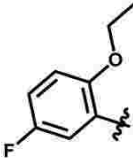
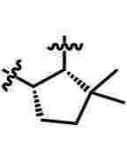
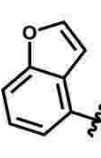
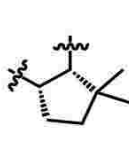
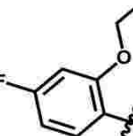
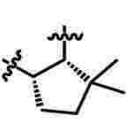
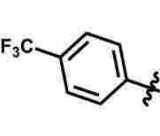
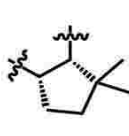
20

30

40

50

【表 8 - 4】

7-77			7-78		
7-79			7-80		
7-81			7-82		
7-83			7-84		
7-85			7-86		
7-87			7-88		
7-89			7-90		
7-91			7-92		
7-93			7-94		
7-95			7-96		

10

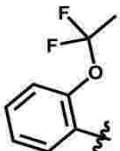
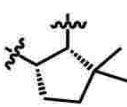
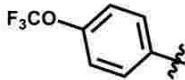
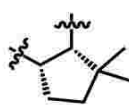
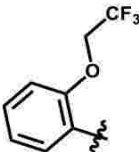
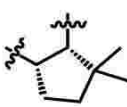
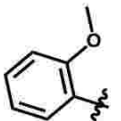
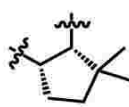
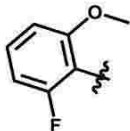
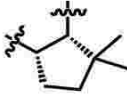
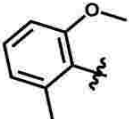
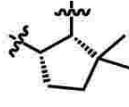
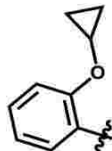
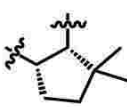
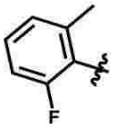
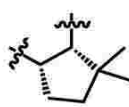
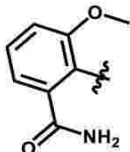
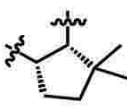
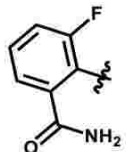
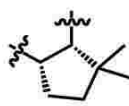
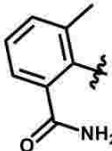
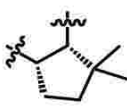
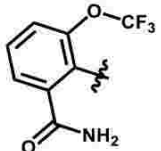
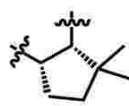
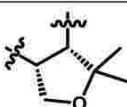
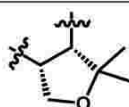
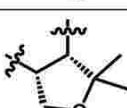
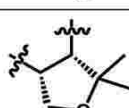
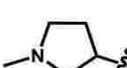
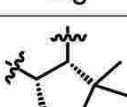
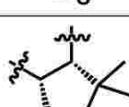
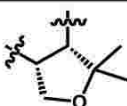
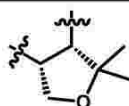
20

30

40

50

【表 8 - 5】

7-97			7-98		
7-99			7-100		
7-101			7-102		
7-103			7-104		
7-105			7-106		
7-107			7-108		
7-109			7-110		
7-111			7-112		
7-113			7-114		
7-115			7-116		

10

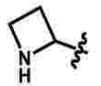
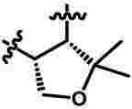
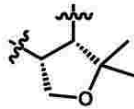
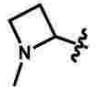
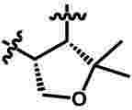
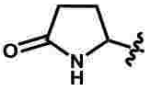
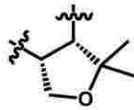
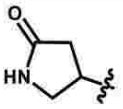
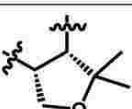
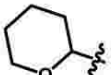
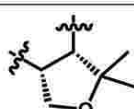
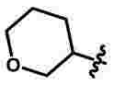
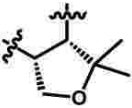
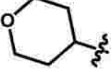
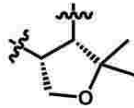
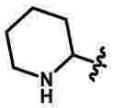
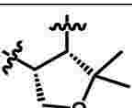
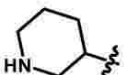
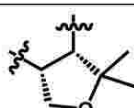
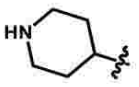
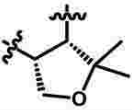
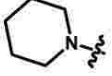
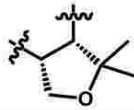
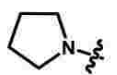
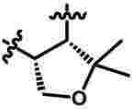
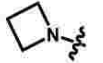
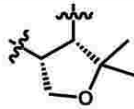
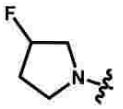
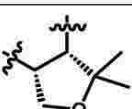
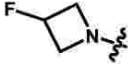
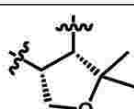
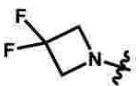
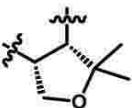
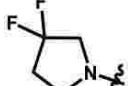
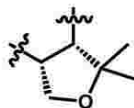
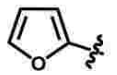
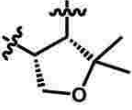
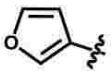
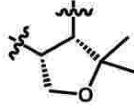
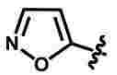
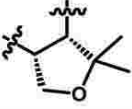
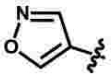
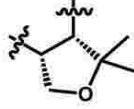
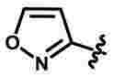
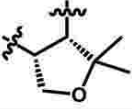
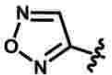
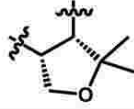
20

30

40

50

【表 8 - 6】

7-117			7-118		
7-119			7-120		
7-121			7-122		
7-123			7-124		
7-125			7-126		
7-127			7-128		
7-129			7-130		
7-131			7-132		
7-133			7-134		
7-135			7-136		
7-137			7-138		
7-139			7-140		

10

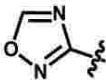
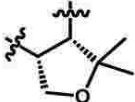
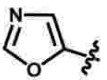
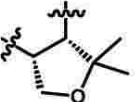
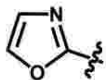
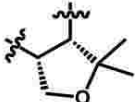
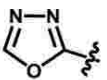
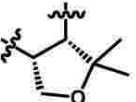
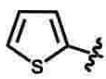
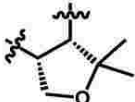
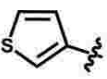
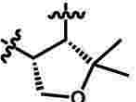
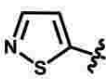
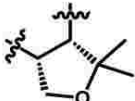
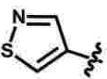
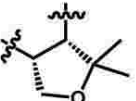
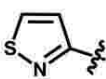
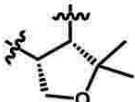
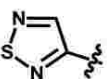
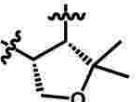
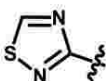
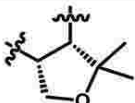
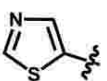
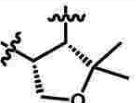
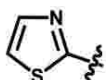
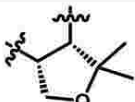
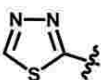
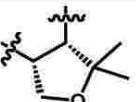
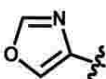
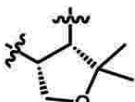
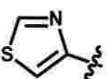
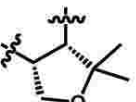
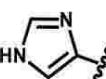
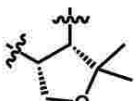
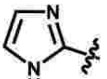
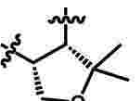
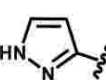
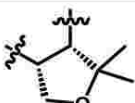
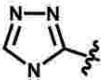
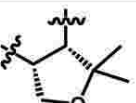
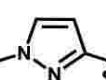
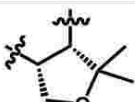
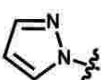
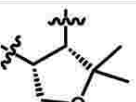
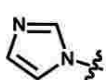
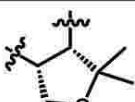
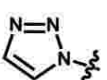
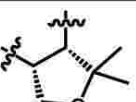
20

30

40

50

【表 8 - 7】

7-141			7-142		
7-143			7-144		
7-145			7-146		
7-147			7-148		
7-149			7-150		
7-151			7-152		
7-153			7-154		
7-155			7-156		
7-157			7-158		
7-159			7-160		
7-161			7-162		
7-163			7-164		

10

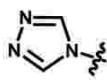
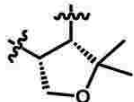
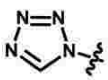
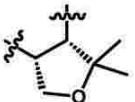
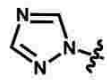
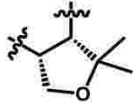
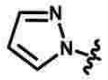
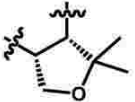
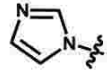
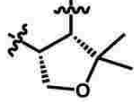
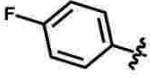
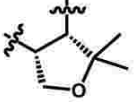
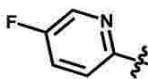
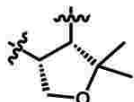
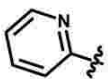
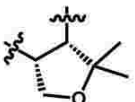
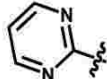
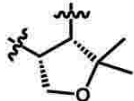
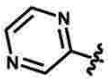
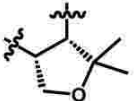
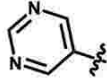
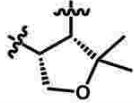
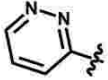
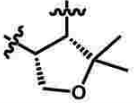
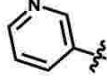
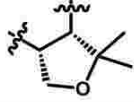
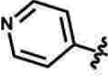
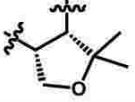
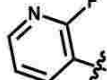
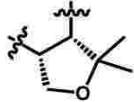
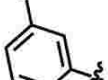
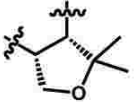
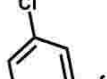
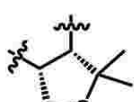
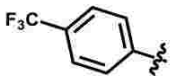
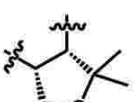
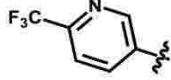
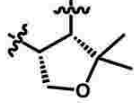
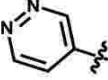
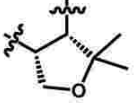
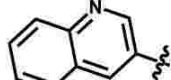
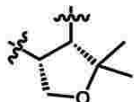
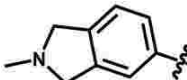
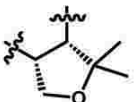
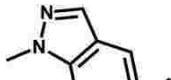
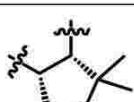
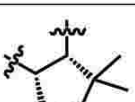
20

30

40

50

【表 8 - 8】

7-165			7-166		
7-167			7-168		
7-169			7-170		
7-171			7-172		
7-173			7-174		
7-175			7-176		
7-177			7-178		
7-179			7-180		
7-181			7-182		
7-183			7-184		
7-185			7-186		
7-187			7-188		

10

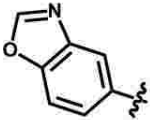
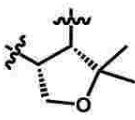
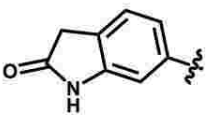
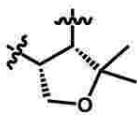
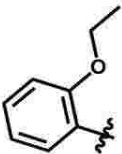
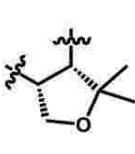
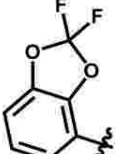
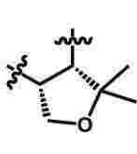
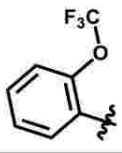
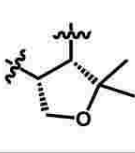
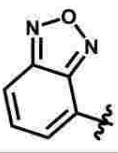
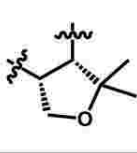
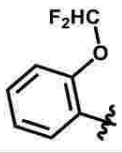
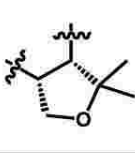
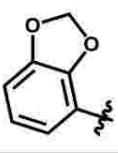
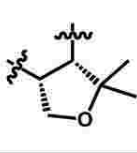
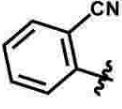
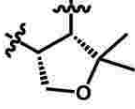
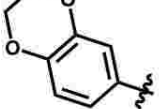
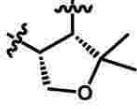
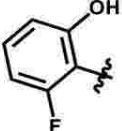
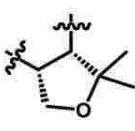
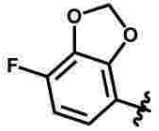
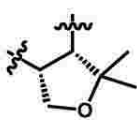
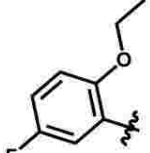
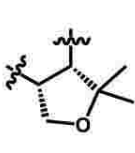
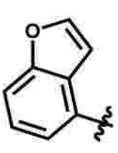
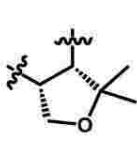
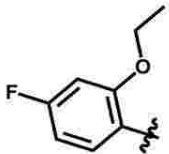
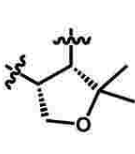
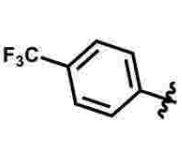
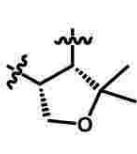
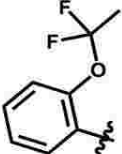
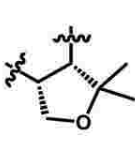
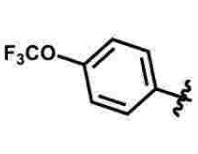
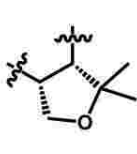
20

30

40

50

【表 8 - 9】

7-189			7-190		
7-191			7-192		
7-193			7-194		
7-195			7-196		
7-197			7-198		
7-199			7-200		
7-201			7-202		
7-203			7-204		
7-205			7-206		

10

20

30

40

50

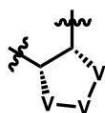
【表 8 - 10】

7-207			7-208		
7-209			7-210		
7-211			7-212		
7-213			7-214		
7-215			7-216		
7-217			7-218		
7-219			7-220		

【0062】

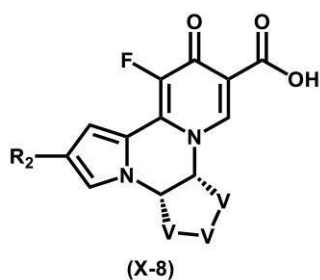
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X-8）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、R₂及び

【化 4 5】



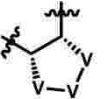
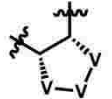
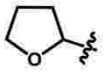
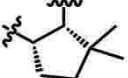
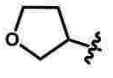
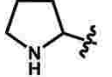
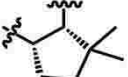
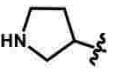
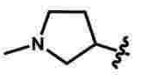
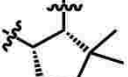
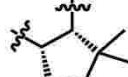
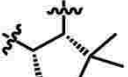
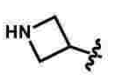
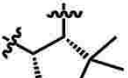
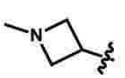
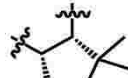
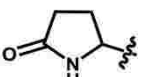
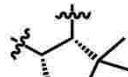
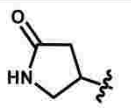
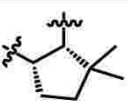
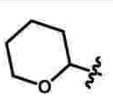
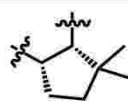
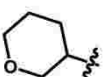
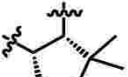
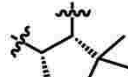
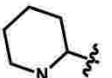
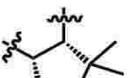
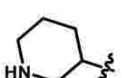
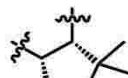
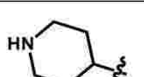
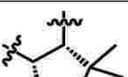
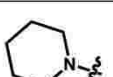
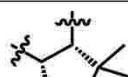
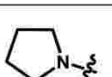
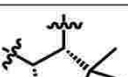
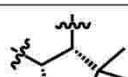
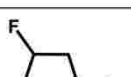
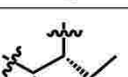
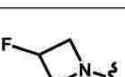
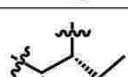
は、表 8 の各化合物について定義される。

【化 4 6】



【表 9 - 1】

表 8

化合物	R ₂		化合物	R ₂	
8-1			8-2		
8-3			8-4		
8-5			8-6		
8-7			8-8		
8-9			8-10		
8-11			8-12		
8-13			8-14		
8-15			8-16		
8-17			8-18		
8-19			8-20		
8-21			8-22		
8-23			8-24		

10

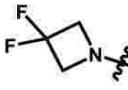
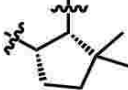
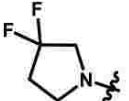
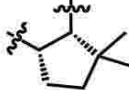
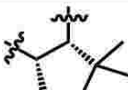
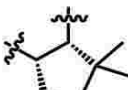
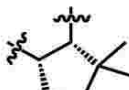
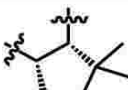
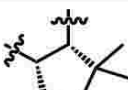
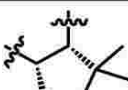
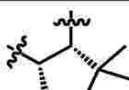
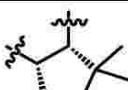
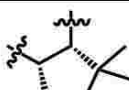
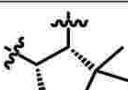
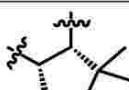
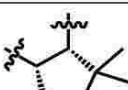
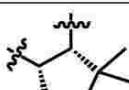
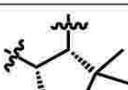
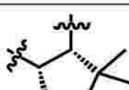
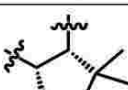
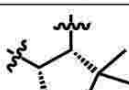
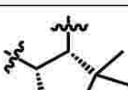
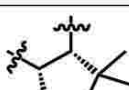
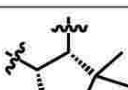
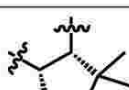
20

30

40

50

【表 9 - 2】

8-25			8-26		
8-27			8-28		
8-29			8-30		
8-31			8-32		
8-33			8-34		
8-35			8-36		
8-37			8-38		
8-39			8-40		
8-41			8-42		
8-43			8-44		
8-45			8-46		
8-47			8-48		
8-49			8-50		

10

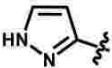
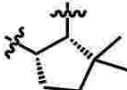
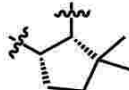
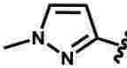
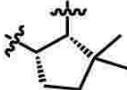
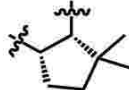
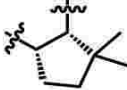
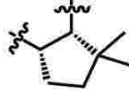
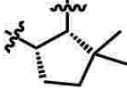
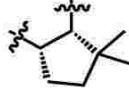
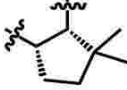
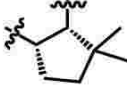
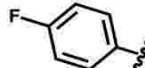
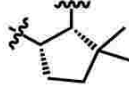
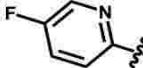
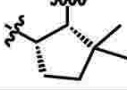
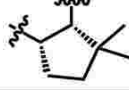
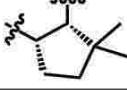
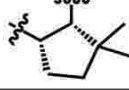
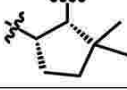
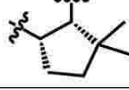
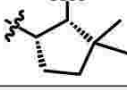
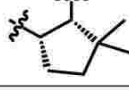
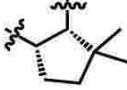
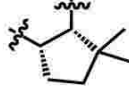
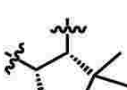
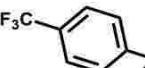
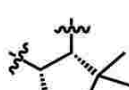
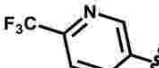
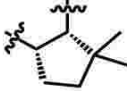
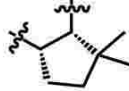
20

30

40

50

【表 9 - 3】

8-51			8-52		
8-53			8-54		
8-55			8-56		
8-57			8-58		
8-59			8-60		
8-61			8-62		
8-63			8-64		
8-65			8-66		
8-67			8-68		
8-69			8-70		
8-71			8-72		
8-73			8-74		
8-75			8-76		

10

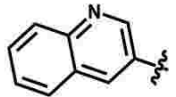
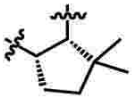
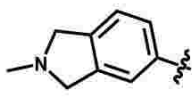
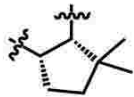
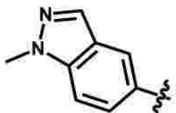
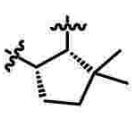
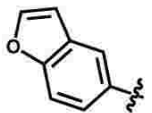
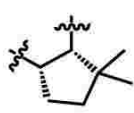
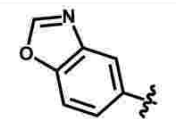
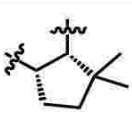
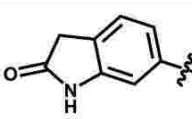
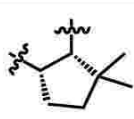
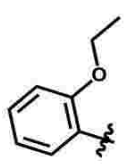
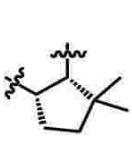
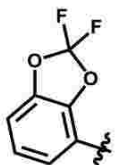
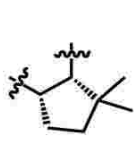
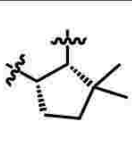
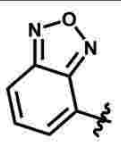
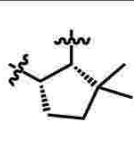
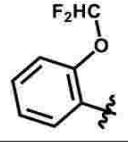
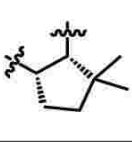
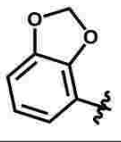
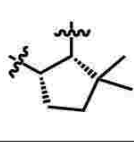
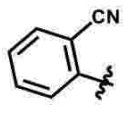
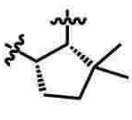
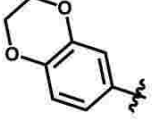
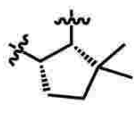
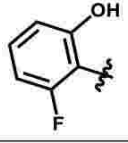
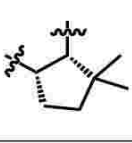
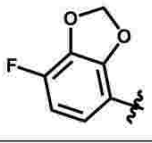
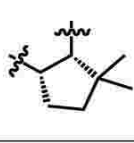
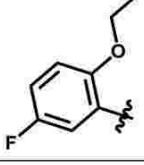
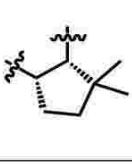
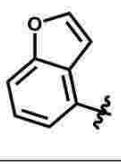
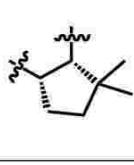
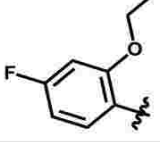
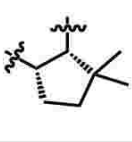
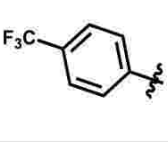
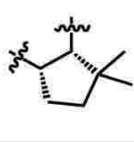
20

30

40

50

【表 9 - 4】

8-77			8-78		
8-79			8-80		
8-81			8-82		
8-83			8-84		
8-85			8-86		
8-87			8-88		
8-89			8-90		
8-91			8-92		
8-93			8-94		
8-95			8-96		

10

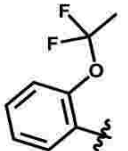
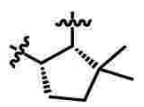
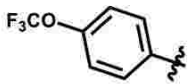
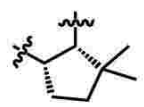
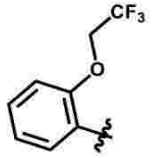
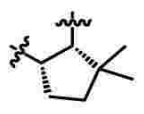
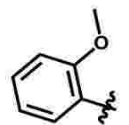
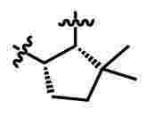
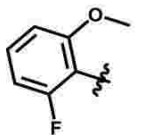
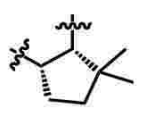
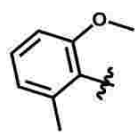
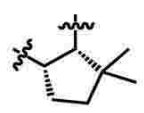
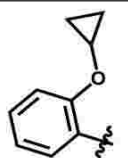
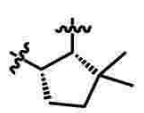
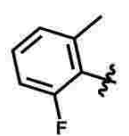
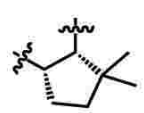
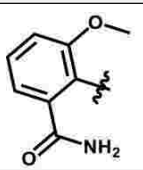
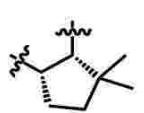
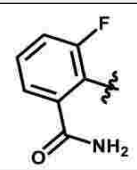
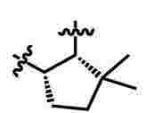
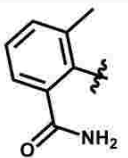
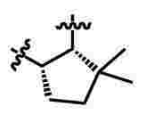
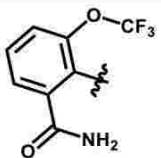
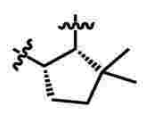
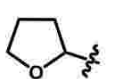
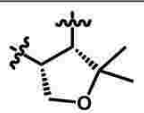
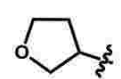
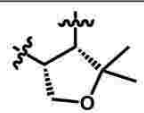
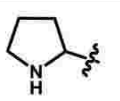
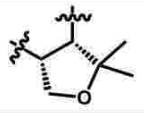
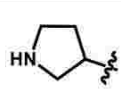
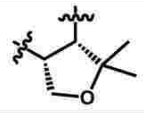
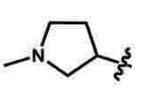
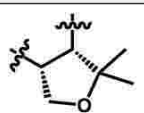
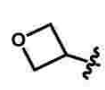
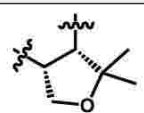
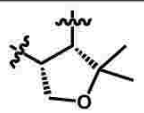
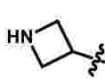
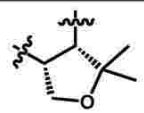
20

30

40

50

【表 9 - 5】

8-97			8-98		
8-99			8-100		
8-101			8-102		
8-103			8-104		
8-105			8-106		
8-107			8-108		
8-109			8-110		
8-111			8-112		
8-113			8-114		
8-115			8-116		

10

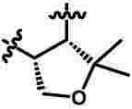
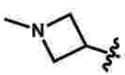
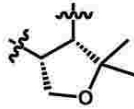
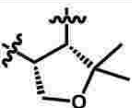
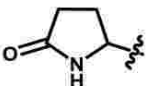
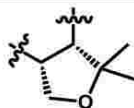
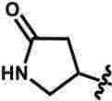
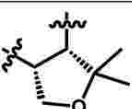
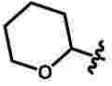
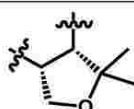
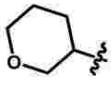
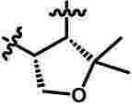
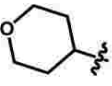
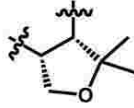
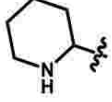
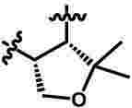
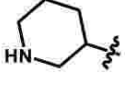
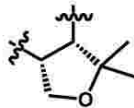
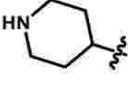
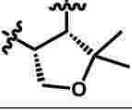
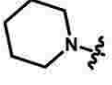
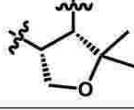
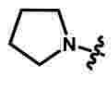
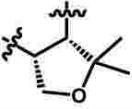
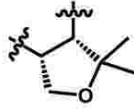
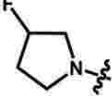
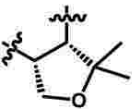
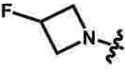
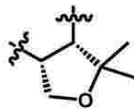
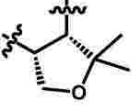
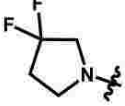
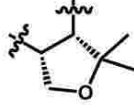
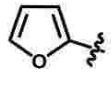
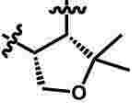
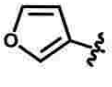
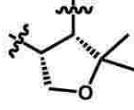
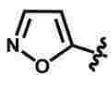
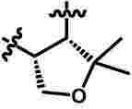
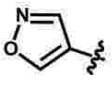
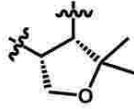
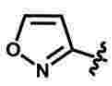
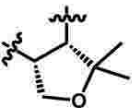
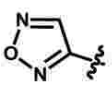
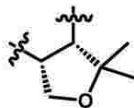
20

30

40

50

【表 9 - 6】

8-117			8-118		
8-119			8-120		
8-121			8-122		
8-123			8-124		
8-125			8-126		
8-127			8-128		
8-129			8-130		
8-131			8-132		
8-133			8-134		
8-135			8-136		
8-137			8-138		
8-139			8-140		

10

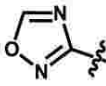
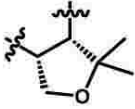
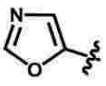
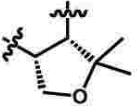
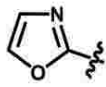
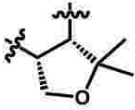
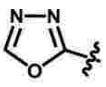
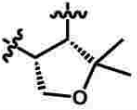
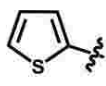
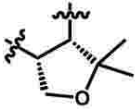
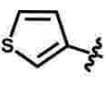
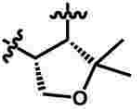
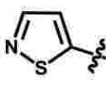
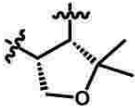
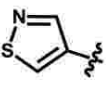
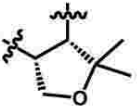
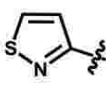
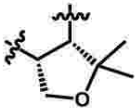
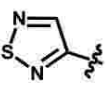
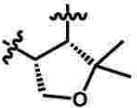
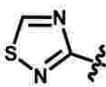
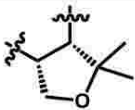
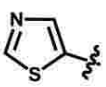
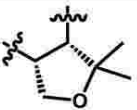
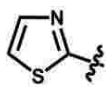
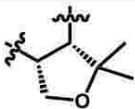
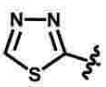
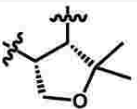
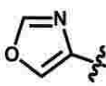
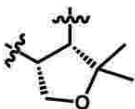
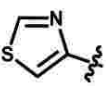
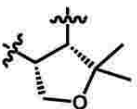
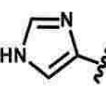
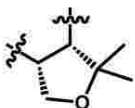
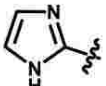
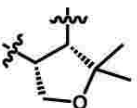
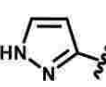
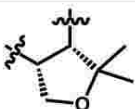
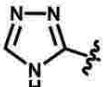
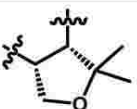
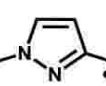
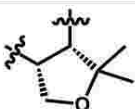
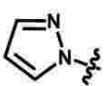
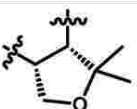
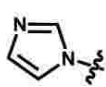
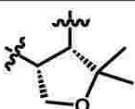
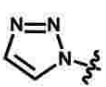
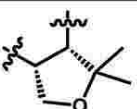
20

30

40

50

【表 9 - 7】

8-141			8-142		
8-143			8-144		
8-145			8-146		
8-147			8-148		
8-149			8-150		
8-151			8-152		
8-153			8-154		
8-155			8-156		
8-157			8-158		
8-159			8-160		
8-161			8-162		
8-163			8-164		

10

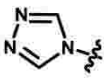
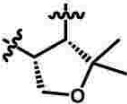
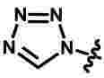
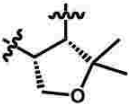
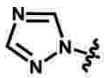
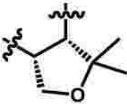
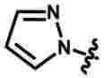
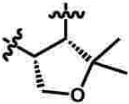
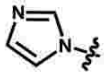
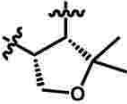
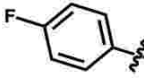
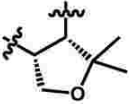
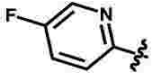
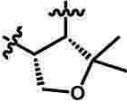
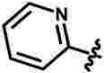
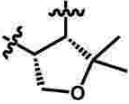
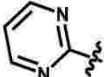
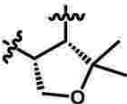
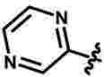
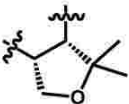
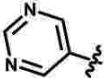
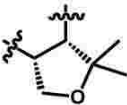
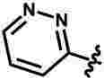
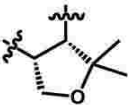
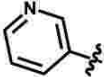
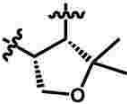
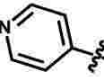
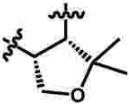
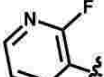
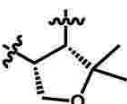
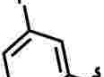
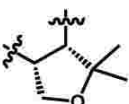
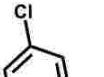
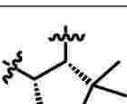
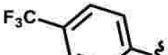
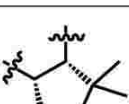
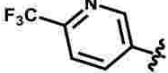
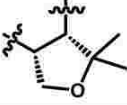
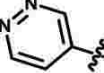
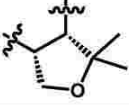
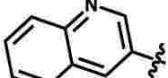
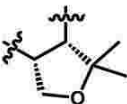
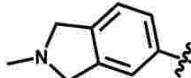
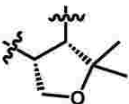
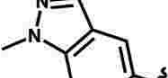
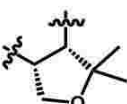
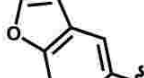
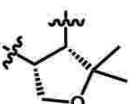
20

30

40

50

【表 9 - 8】

8-165			8-166		
8-167			8-168		
8-169			8-170		
8-171			8-172		
8-173			8-174		
8-175			8-176		
8-177			8-178		
8-179			8-180		
8-181			8-182		
8-183			8-184		
8-185			8-186		
8-187			8-188		

10

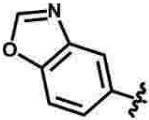
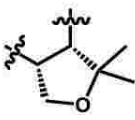
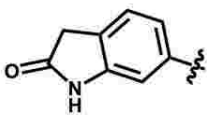
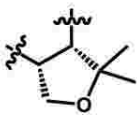
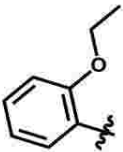
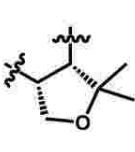
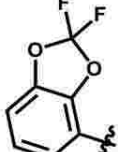
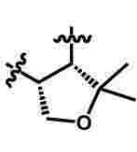
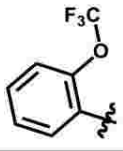
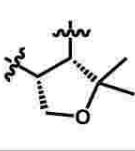
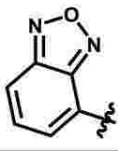
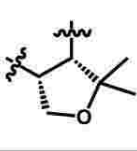
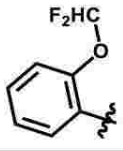
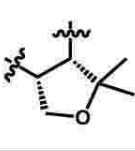
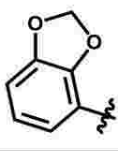
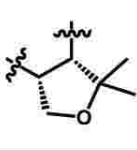
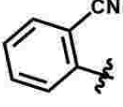
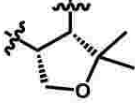
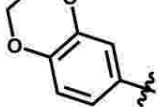
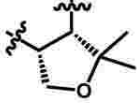
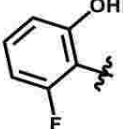
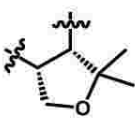
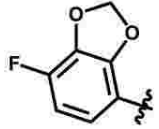
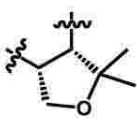
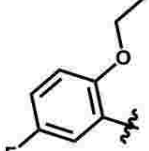
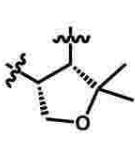
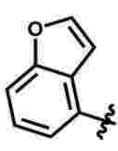
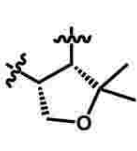
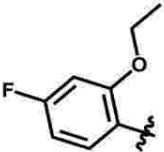
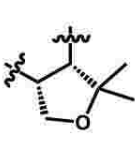
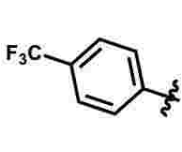
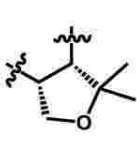
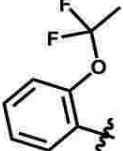
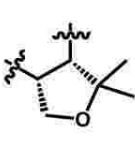
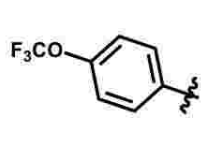
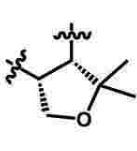
20

30

40

50

【表 9 - 9】

8-189			8-190		
8-191			8-192		
8-193			8-194		
8-195			8-196		
8-197			8-198		
8-199			8-200		
8-201			8-202		
8-203			8-204		
8-205			8-206		

10

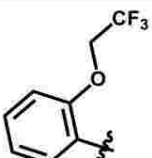
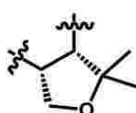
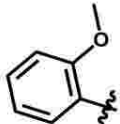
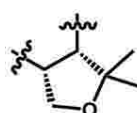
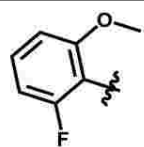
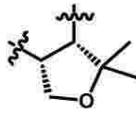
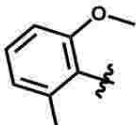
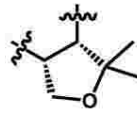
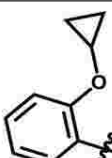
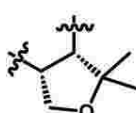
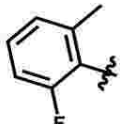
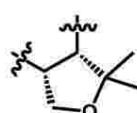
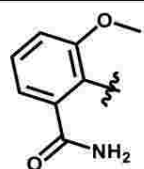
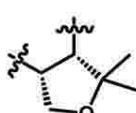
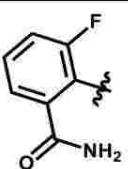
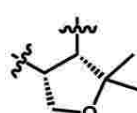
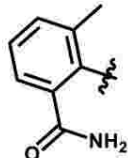
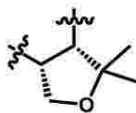
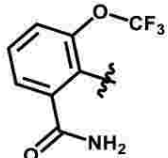
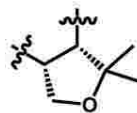
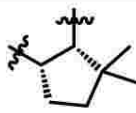
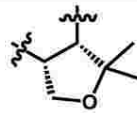
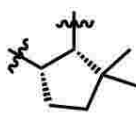
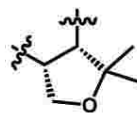
20

30

40

50

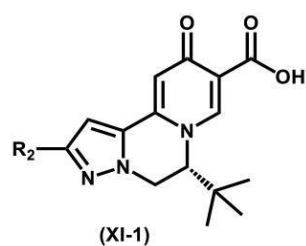
【表 9 - 10】

8-207			8-208		
8-209			8-210		
8-211			8-212		
8-213			8-214		
8-215			8-216		
8-217			8-218		
8-219			8-220		

【0063】

本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X I - 1）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、R₂は、表9の各化合物について定義される。

【化 4 7】



10

20

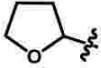
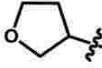
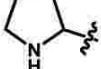
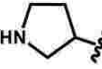
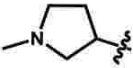
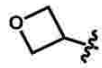
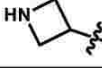
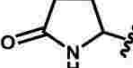
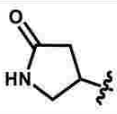
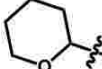
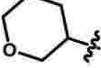
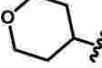
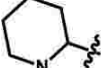
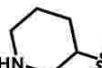
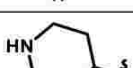
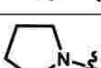
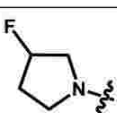
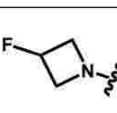
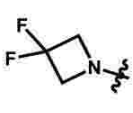
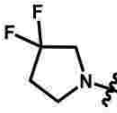
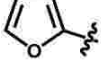
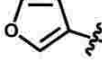
30

40

50

【表 10 - 1】

表 9

化合物	R ₂	化合物	R ₂
9-1		9-2	
9-3		9-4	
9-5		9-6	
9-7		9-8	
9-9		9-10	
9-11		9-12	
9-13		9-14	
9-15		9-16	
9-17		9-18	
9-19		9-20	
9-21		9-22	
9-23		9-24	
9-25		9-26	
9-27		9-28	

10

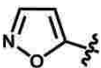
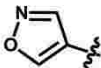
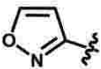
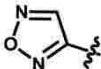
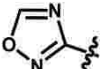
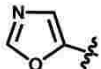
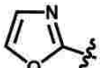
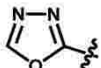
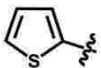
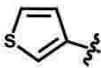
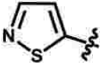
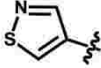
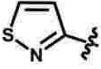
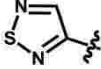
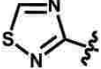
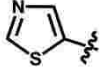
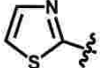
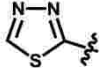
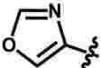
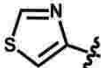
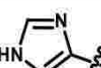
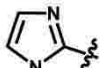
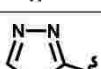
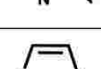
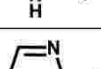
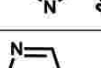
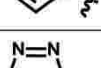
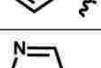
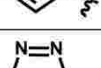
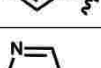
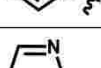
20

30

40

50

【表 10 - 2】

9-29		9-30	
9-31		9-32	
9-33		9-34	
9-35		9-36	
9-37		9-38	
9-39		9-40	
9-41		9-42	
9-43		9-44	
9-45		9-46	
9-47		9-48	
9-49		9-50	
9-51		9-52	
9-53		9-54	
9-55		9-56	
9-57		9-58	
9-59		9-60	

10

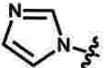
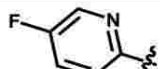
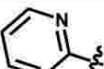
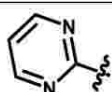
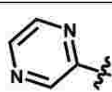
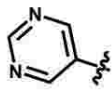
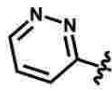
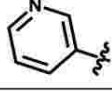
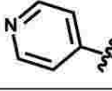
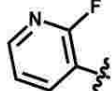
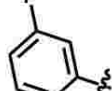
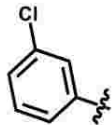
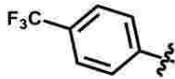
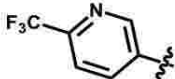
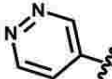
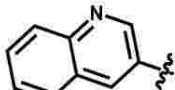
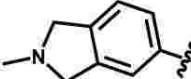
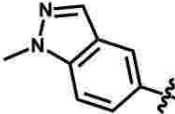
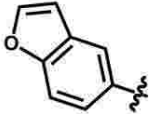
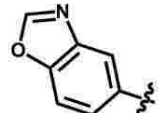
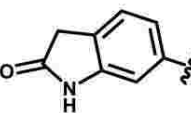
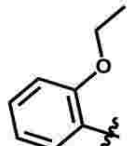
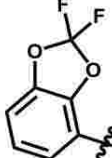
20

30

40

50

【表 10 - 3】

9-61		9-62	
9-63		9-64	
9-65		9-66	
9-67		9-68	
9-69		9-70	
9-71		9-72	
9-73		9-74	
9-75		9-76	
9-77		9-78	
9-79		9-80	
9-81		9-82	
9-83		9-84	

10

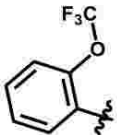
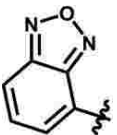
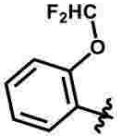
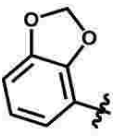
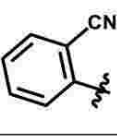
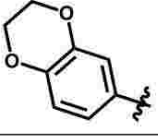
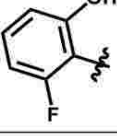
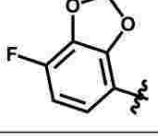
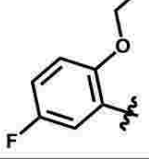
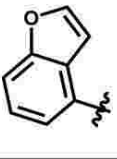
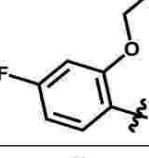
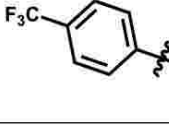
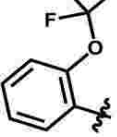
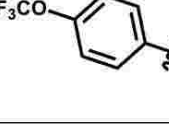
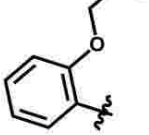
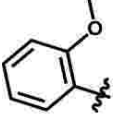
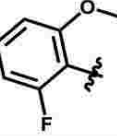
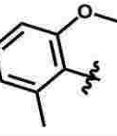
20

30

40

50

【表 10 - 4】

9-85		9-86	
9-87		9-88	
9-89		9-90	
9-91		9-92	
9-93		9-94	
9-95		9-96	
9-97		9-98	
9-99		9-100	
9-101		9-102	

10

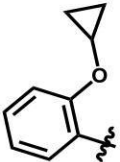
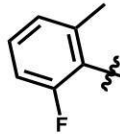
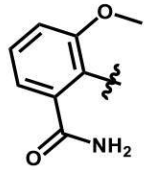
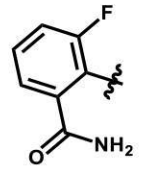
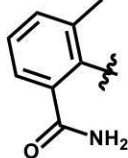
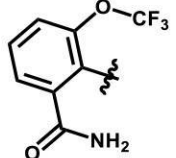
20

30

40

50

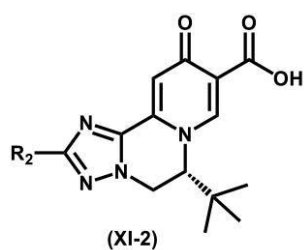
【表 10-5】

9-103		9-104	
9-105		9-106	
9-107		9-108	
9-109		9-110	

【0064】

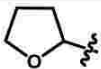
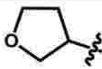
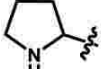
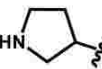
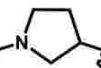
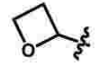
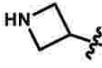
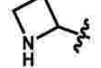
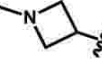
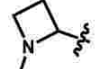
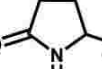
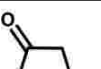
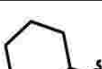
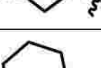
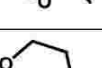
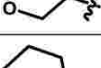
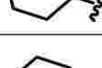
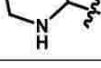
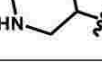
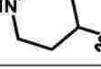
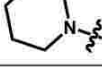
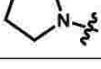
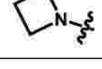
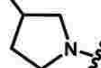
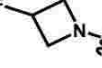
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（XI-2）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、 R_2 は、表 10 の各化合物について定義される。

【化 48】



【表 1 1 - 1】

表 1 0

化合物	R ₂	化合物	R ₂
10-1		10-2	
10-3		10-4	
10-5		10-6	
10-7		10-8	
10-9		10-10	
10-11		10-12	
10-13		10-14	
10-15		10-16	
10-17		10-18	
10-19		10-20	
10-21		10-22	
10-23		10-24	
10-25		10-26	
10-27		10-28	

10

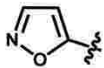
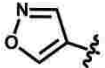
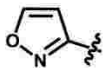
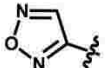
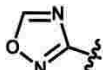
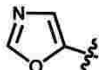
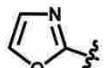
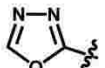
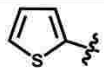
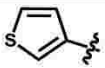
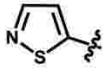
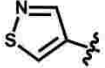
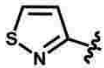
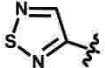
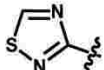
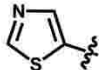
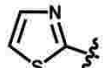
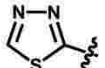
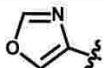
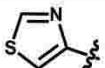
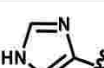
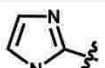
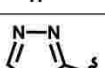
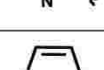
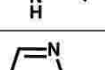
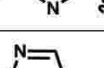
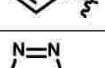
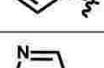
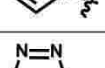
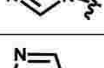
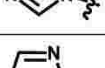
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

10-29		10-30	
10-31		10-32	
10-33		10-34	
10-35		10-36	
10-37		10-38	
10-39		10-40	
10-41		10-42	
10-43		10-44	
10-45		10-46	
10-47		10-48	
10-49		10-50	
10-51		10-52	
10-53		10-54	
10-55		10-56	
10-57		10-58	
10-59		10-60	

10

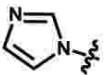
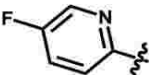
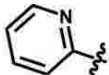
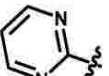
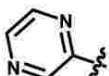
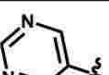
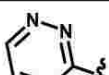
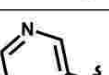
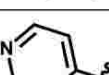
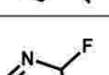
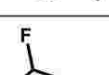
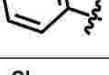
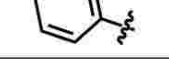
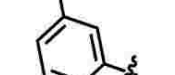
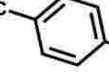
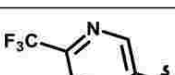
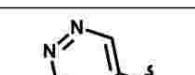
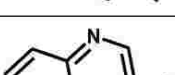
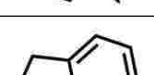
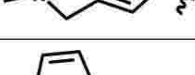
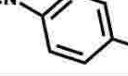
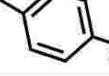
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

10-61		10-62	
10-63		10-64	
10-65		10-66	
10-67		10-68	
10-69		10-70	
10-71		10-72	
10-73		10-74	
10-75		10-76	
10-77		10-78	
10-79		10-80	
10-81		10-82	
10-83		10-84	

10

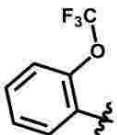
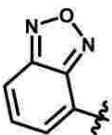
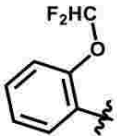
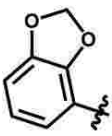
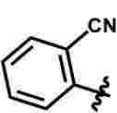
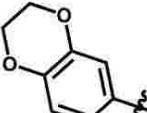
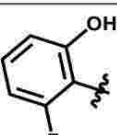
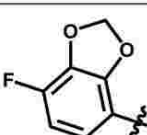
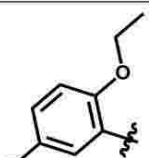
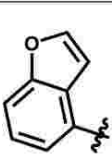
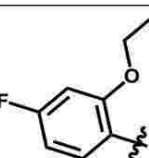
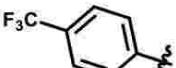
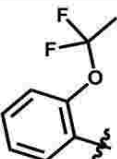
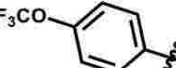
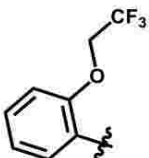
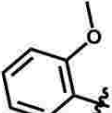
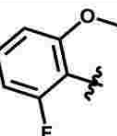
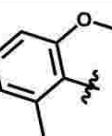
20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

10-85		10-86	
10-87		10-88	
10-89		10-90	
10-91		10-92	
10-93		10-94	
10-95		10-96	
10-97		10-98	
10-99		10-100	
10-101		10-102	

10

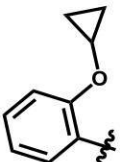
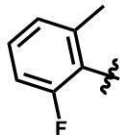
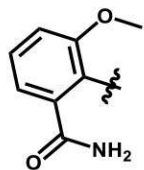
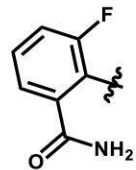
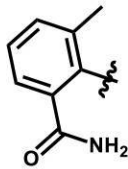
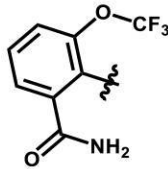
20

30

40

50

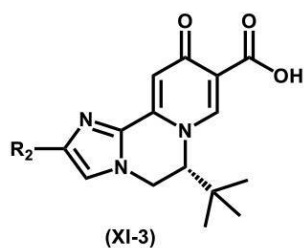
【表 1 1 - 5】

10-103		10-104	
10-105		10-106	
10-107		10-108	
10-109		10-110	

【0 0 6 5】

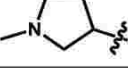
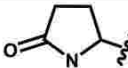
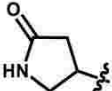
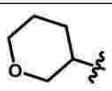
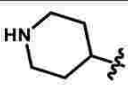
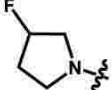
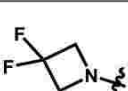
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X I - 3）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、 R_2 は、表 1 1 の各化合物について定義される。

【化 4 9】



【表 1 2 - 1】

表 1 1

化合物	R ₂	化合物	R ₂
11-1		11-2	
11-3		11-4	
11-5		11-6	
11-7		11-8	
11-9		11-10	
11-11		11-12	
11-13		11-14	
11-15		11-16	
11-17		11-18	
11-19		11-20	
11-21		11-22	
11-23		11-24	
11-25		11-26	
11-27		11-28	

10

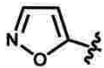
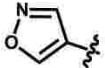
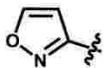
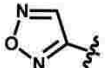
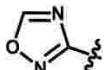
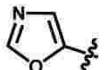
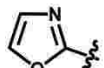
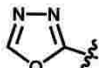
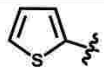
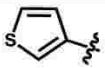
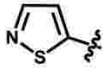
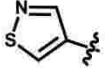
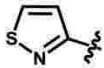
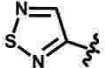
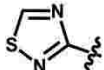
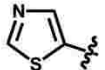
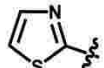
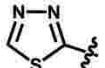
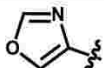
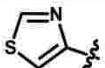
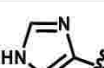
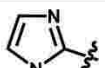
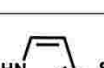
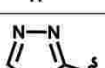
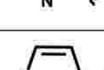
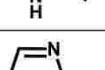
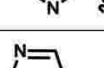
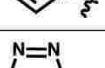
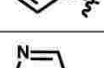
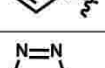
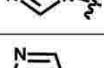
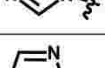
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

11-29		11-30	
11-31		11-32	
11-33		11-34	
11-35		11-36	
11-37		11-38	
11-39		11-40	
11-41		11-42	
11-43		11-44	
11-45		11-46	
11-47		11-48	
11-49		11-50	
11-51		11-52	
11-53		11-54	
11-55		11-56	
11-57		11-58	
11-59		11-60	

10

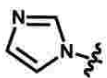
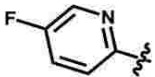
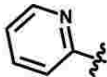
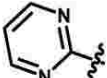
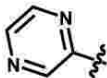
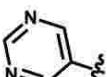
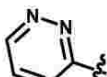
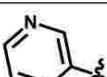
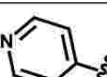
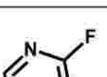
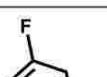
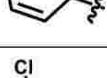
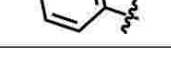
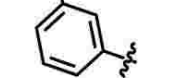
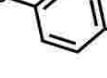
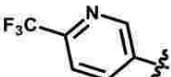
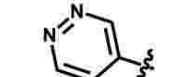
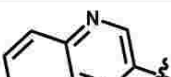
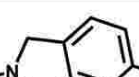
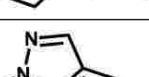
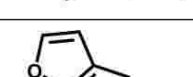
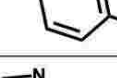
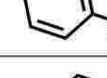
20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

11-61		11-62	
11-63		11-64	
11-65		11-66	
11-67		11-68	
11-69		11-70	
11-71		11-72	
11-73		11-74	
11-75		11-76	
11-77		11-78	
11-79		11-80	
11-81		11-82	
11-83		11-84	

10

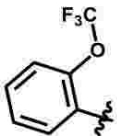
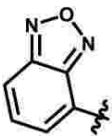
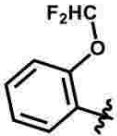
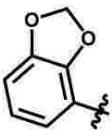
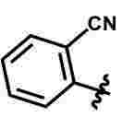
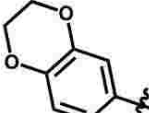
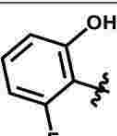
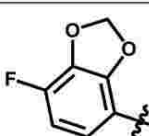
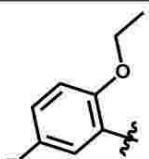
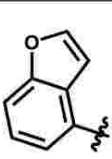
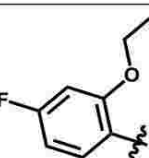
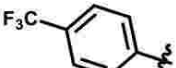
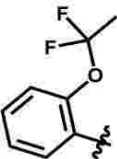
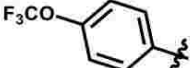
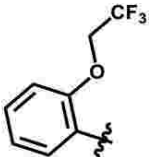
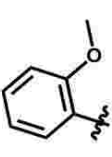
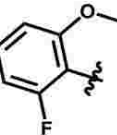
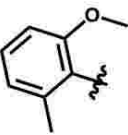
20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

11-85		11-86	
11-87		11-88	
11-89		11-90	
11-91		11-92	
11-93		11-94	
11-95		11-96	
11-97		11-98	
11-99		11-100	
11-101		11-102	

10

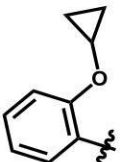
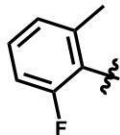
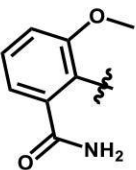
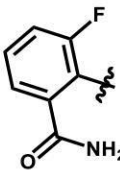
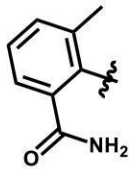
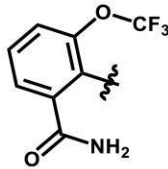
20

30

40

50

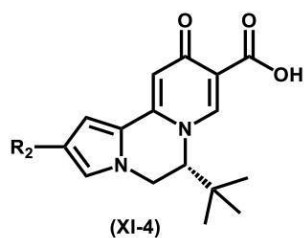
【表 1 2 - 5】

11-103		11-104	
11-105		11-106	
11-107		11-108	
11-109		11-110	

【 0 0 6 6】

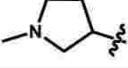
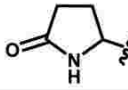
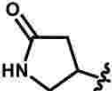
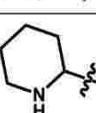
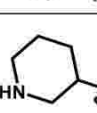
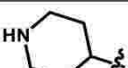
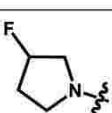
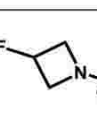
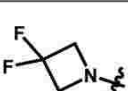
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X I - 4）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、 R_2 は、表 1 2 の各化合物について定義される。

【化 5 0】



【表 13 - 1】

表 1 2

化合物	R ₂	化合物	R ₂
12-1		12-2	
12-3		12-4	
12-5		12-6	
12-7		12-8	
12-9		12-10	
12-11		12-12	
12-13		12-14	
12-15		12-16	
12-17		12-18	
12-19		12-20	
12-21		12-22	
12-23		12-24	
12-25		12-26	
12-27		12-28	

10

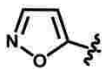
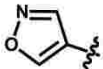
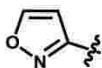
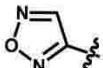
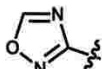
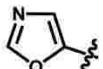
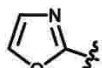
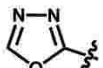
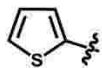
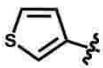
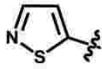
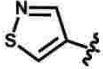
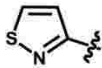
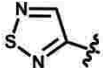
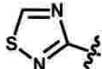
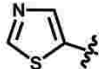
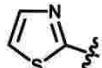
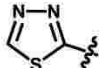
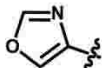
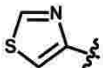
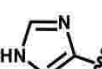
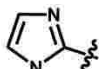
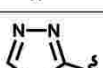
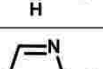
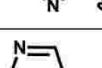
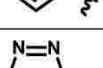
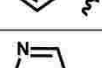
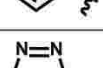
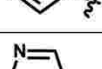
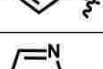
20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

12-29		12-30	
12-31		12-32	
12-33		12-34	
12-35		12-36	
12-37		12-38	
12-39		12-40	
12-41		12-42	
12-43		12-44	
12-45		12-46	
12-47		12-48	
12-49		12-50	
12-51		12-52	
12-53		12-54	
12-55		12-56	
12-57		12-58	
12-59		12-60	

10

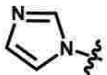
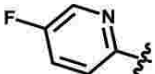
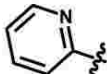
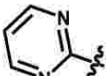
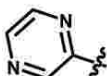
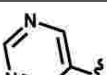
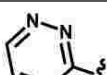
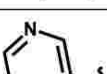
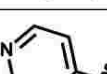
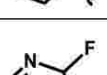
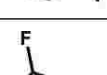
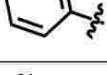
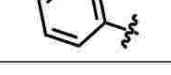
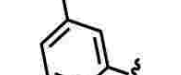
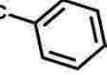
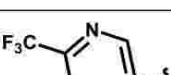
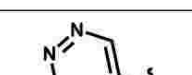
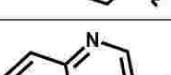
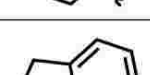
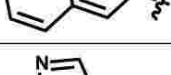
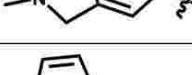
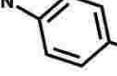
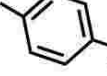
20

30

40

50

【表 1 3 - 3】

12-61		12-62	
12-63		12-64	
12-65		12-66	
12-67		12-68	
12-69		12-70	
12-71		12-72	
12-73		12-74	
12-75		12-76	
12-77		12-78	
12-79		12-80	
12-81		12-82	
12-83		12-84	

10

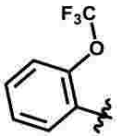
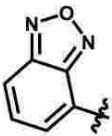
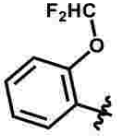
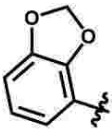
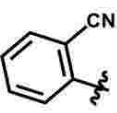
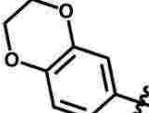
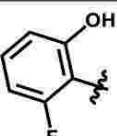
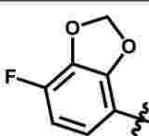
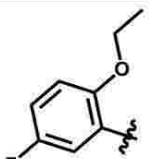
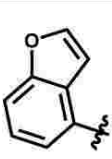
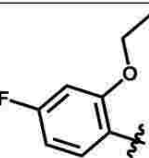
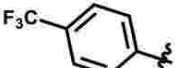
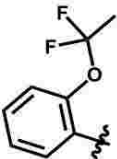
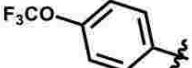
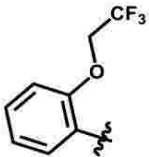
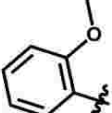
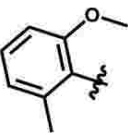
20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

12-85		12-86	
12-87		12-88	
12-89		12-90	
12-91		12-92	
12-93		12-94	
12-95		12-96	
12-97		12-98	
12-99		12-100	
12-101		12-102	

10

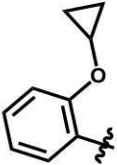
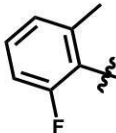
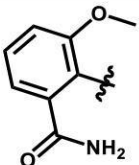
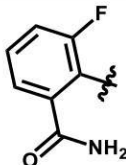
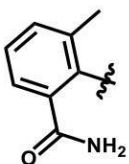
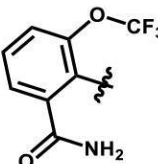
20

30

40

50

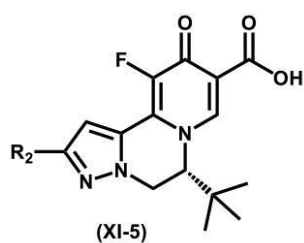
【表 1 3 - 5】

12-103		12-104	
12-105		12-106	
12-107		12-108	
12-109		12-110	

【0 0 6 7】

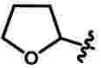
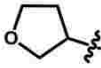
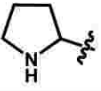
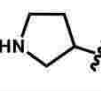
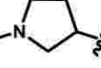
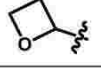
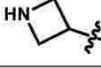
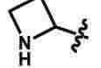
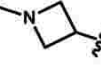
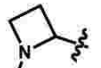
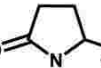
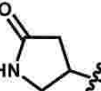
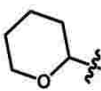
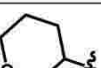
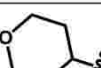
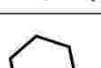
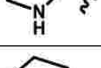
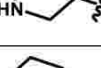
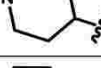
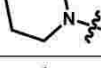
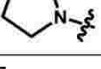
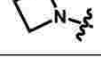
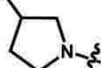
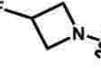
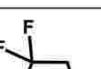
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（X I - 5）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、 R_2 は、表 1 3 の各化合物について定義される。

【化 5 1】



【表 1 4 - 1】

表 1 3

化合物	R ₂	化合物	R ₂
13-1		13-2	
13-3		13-4	
13-5		13-6	
13-7		13-8	
13-9		13-10	
13-11		13-12	
13-13		13-14	
13-15		13-16	
13-17		13-18	
13-19		13-20	
13-21		13-22	
13-23		13-24	
13-25		13-26	
13-27		13-28	

10

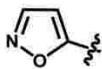
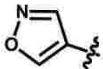
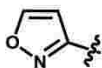
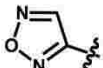
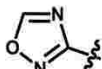
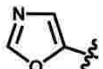
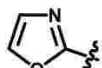
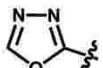
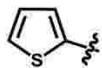
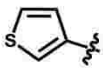
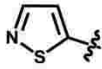
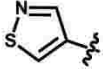
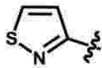
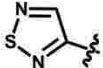
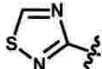
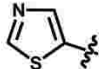
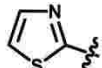
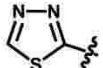
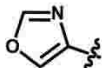
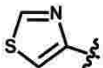
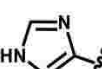
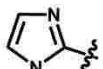
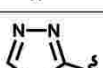
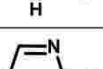
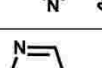
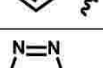
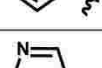
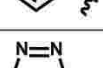
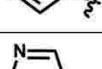
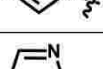
20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

13-29		13-30	
13-31		13-32	
13-33		13-34	
13-35		13-36	
13-37		13-38	
13-39		13-40	
13-41		13-42	
13-43		13-44	
13-45		13-46	
13-47		13-48	
13-49		13-50	
13-51		13-52	
13-53		13-54	
13-55		13-56	
13-57		13-58	
13-59		13-60	

10

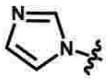
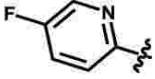
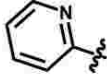
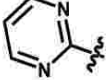
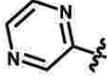
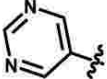
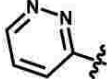
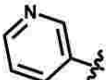
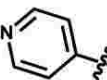
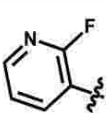
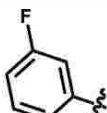
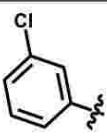
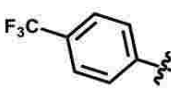
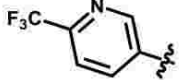
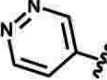
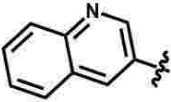
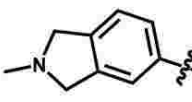
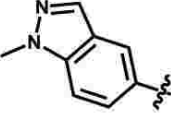
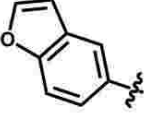
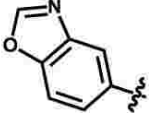
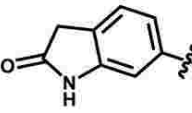
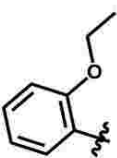
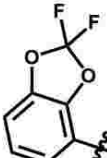
20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

13-61		13-62	
13-63		13-64	
13-65		13-66	
13-67		13-68	
13-69		13-70	
13-71		13-72	
13-73		13-74	
13-75		13-76	
13-77		13-78	
13-79		13-80	
13-81		13-82	
13-83		13-84	

10

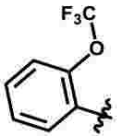
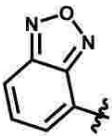
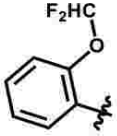
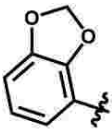
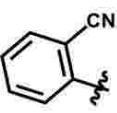
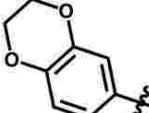
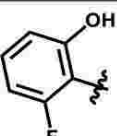
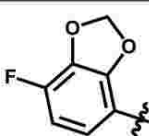
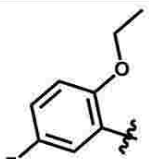
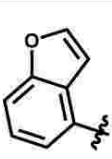
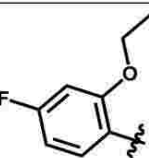
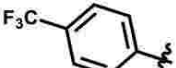
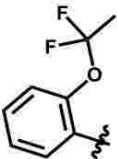
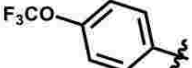
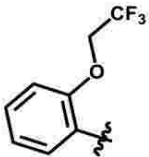
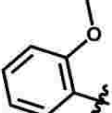
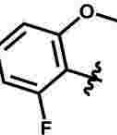
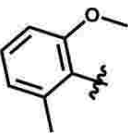
20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

13-85		13-86	
13-87		13-88	
13-89		13-90	
13-91		13-92	
13-93		13-94	
13-95		13-96	
13-97		13-98	
13-99		13-100	
13-101		13-102	

10

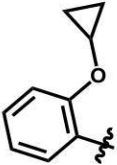
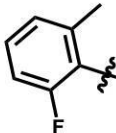
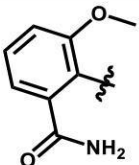
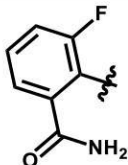
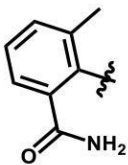
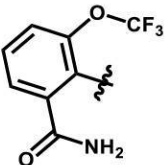
20

30

40

50

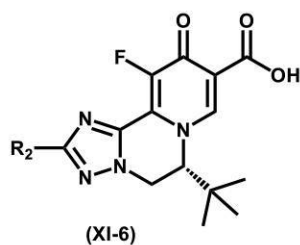
【表 1 4 - 5】

13-103		13-104	
13-105		13-106	
13-107		13-108	
13-109		13-110	

【0068】

本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（XI-6）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、 R_2 は、表 1 4 の各化合物について定義される。

【化 5 2】



【表 1 5 - 1】

表 1 4

化合物	R ₂	化合物	R ₂
14-1		14-2	
14-3		14-4	
14-5		14-6	
14-7		14-8	
14-9		14-10	
14-11		14-12	
14-13		14-14	
14-15		14-16	
14-17		14-18	
14-19		14-20	
14-21		14-22	
14-23		14-24	
14-25		14-26	
14-27		14-28	

10

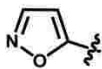
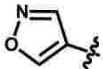
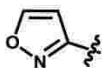
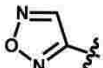
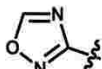
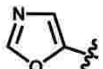
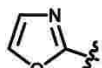
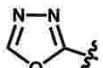
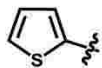
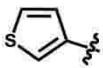
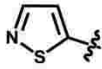
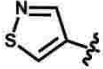
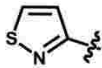
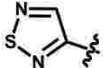
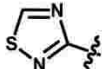
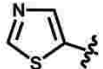
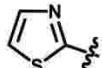
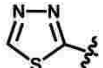
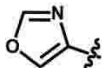
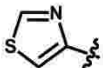
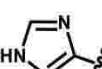
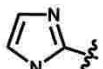
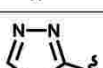
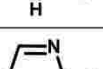
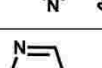
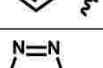
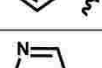
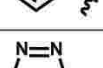
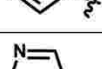
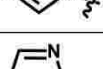
20

30

40

50

【表 15 - 2】

14-29		14-30	
14-31		14-32	
14-33		14-34	
14-35		14-36	
14-37		14-38	
14-39		14-40	
14-41		14-42	
14-43		14-44	
14-45		14-46	
14-47		14-48	
14-49		14-50	
14-51		14-52	
14-53		14-54	
14-55		14-56	
14-57		14-58	
14-59		14-60	

10

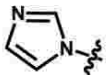
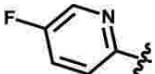
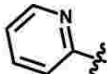
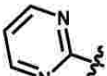
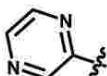
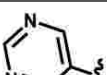
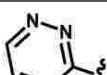
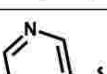
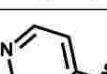
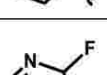
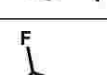
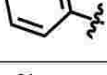
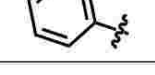
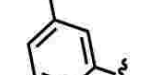
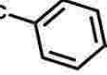
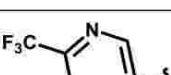
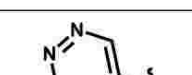
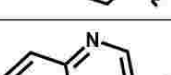
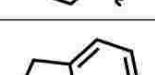
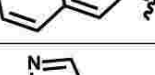
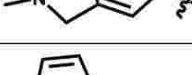
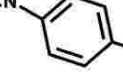
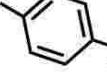
20

30

40

50

【表 15 - 3】

14-61		14-62	
14-63		14-64	
14-65		14-66	
14-67		14-68	
14-69		14-70	
14-71		14-72	
14-73		14-74	
14-75		14-76	
14-77		14-78	
14-79		14-80	
14-81		14-82	
14-83		14-84	

10

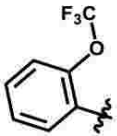
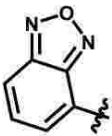
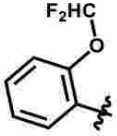
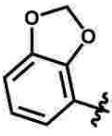
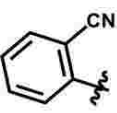
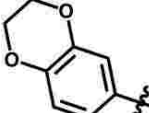
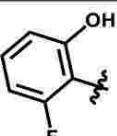
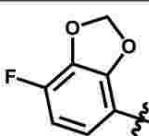
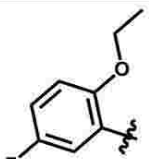
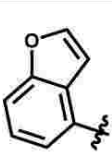
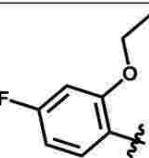
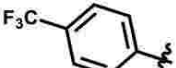
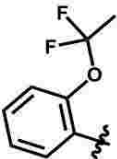
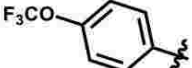
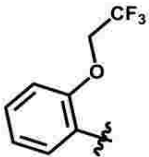
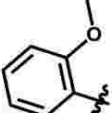
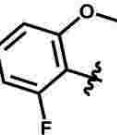
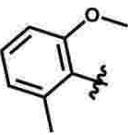
20

30

40

50

【表 15 - 4】

14-85		14-86	
14-87		14-88	
14-89		14-90	
14-91		14-92	
14-93		14-94	
14-95		14-96	
14-97		14-98	
14-99		14-100	
14-101		14-102	

10

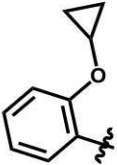
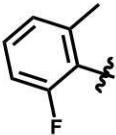
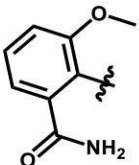
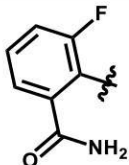
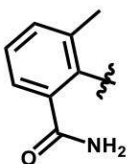
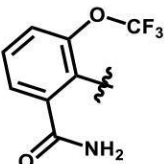
20

30

40

50

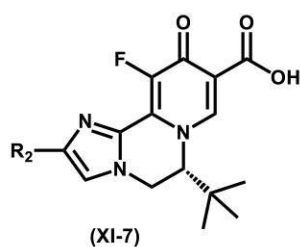
【表 15 - 5】

14-103		14-104	
14-105		14-106	
14-107		14-108	
14-109		14-110	

【0069】

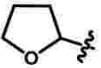
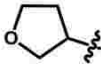
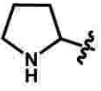
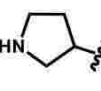
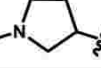
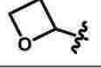
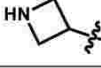
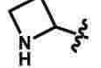
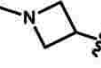
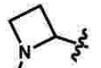
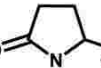
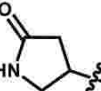
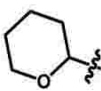
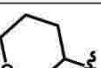
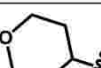
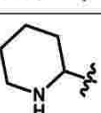
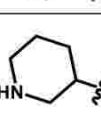
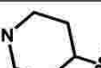
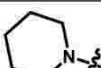
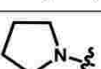
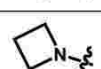
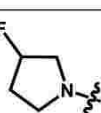
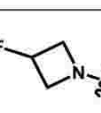
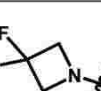
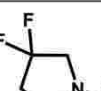
本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（XI-7）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、 R_2 は、表 15 の各化合物について定義される。

【化 53】



【表 1 6 - 1】

表 1 5

化合物	R ₂	化合物	R ₂
15-1		15-2	
15-3		15-4	
15-5		15-6	
15-7		15-8	
15-9		15-10	
15-11		15-12	
15-13		15-14	
15-15		15-16	
15-17		15-18	
15-19		15-20	
15-21		15-22	
15-23		15-24	
15-25		15-26	
15-27		15-28	

10

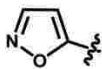
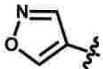
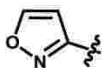
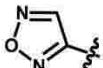
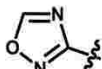
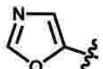
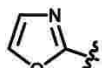
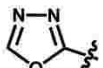
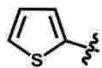
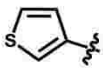
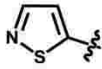
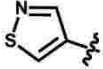
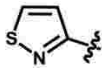
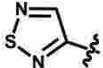
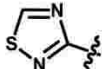
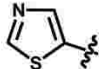
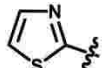
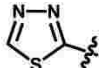
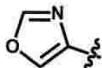
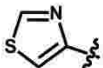
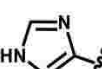
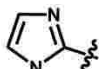
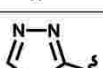
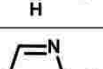
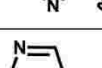
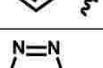
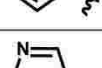
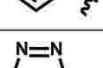
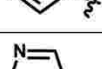
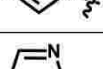
20

30

40

50

【表 16-2】

15-29		15-30	
15-31		15-32	
15-33		15-34	
15-35		15-36	
15-37		15-38	
15-39		15-40	
15-41		15-42	
15-43		15-44	
15-45		15-46	
15-47		15-48	
15-49		15-50	
15-51		15-52	
15-53		15-54	
15-55		15-56	
15-57		15-58	
15-59		15-60	

10

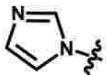
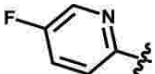
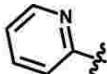
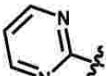
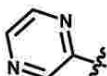
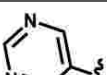
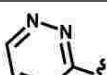
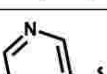
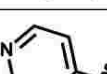
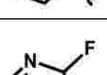
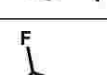
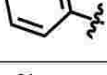
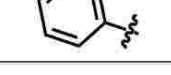
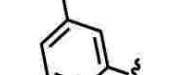
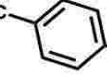
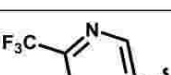
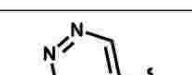
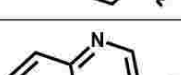
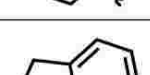
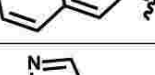
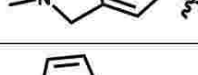
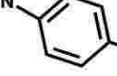
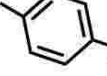
20

30

40

50

【表 1 6 - 3】

15-61		15-62	
15-63		15-64	
15-65		15-66	
15-67		15-68	
15-69		15-70	
15-71		15-72	
15-73		15-74	
15-75		15-76	
15-77		15-78	
15-79		15-80	
15-81		15-82	
15-83		15-84	

10

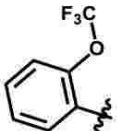
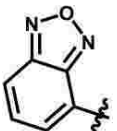
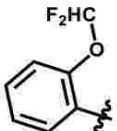
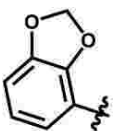
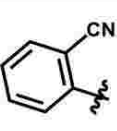
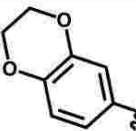
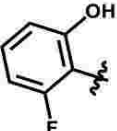
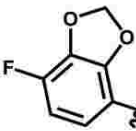
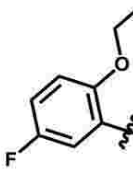
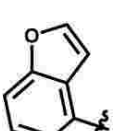
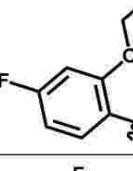
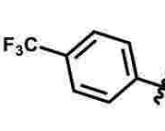
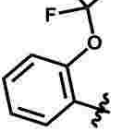
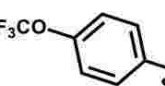
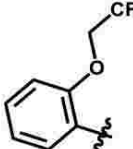
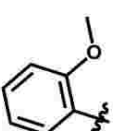
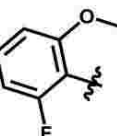
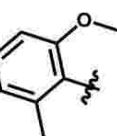
20

30

40

50

【表 16-4】

15-85		15-86	
15-87		15-88	
15-89		15-90	
15-91		15-92	
15-93		15-94	
15-95		15-96	
15-97		15-98	
15-99		15-100	
15-101		15-102	

10

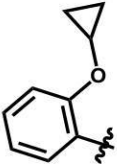
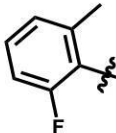
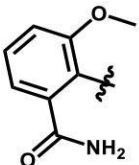
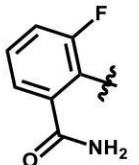
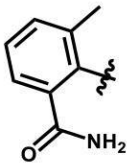
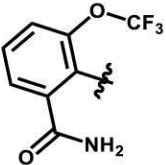
20

30

40

50

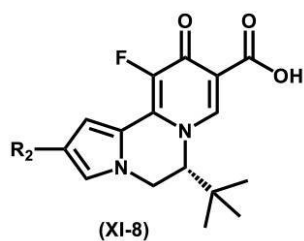
【表 16-5】

15-103		15-104	
15-105		15-106	
15-107		15-108	
15-109		15-110	

【0070】

本発明の代表的な化合物としては、限定されるものではないが、式（XI-8）による化合物及びその薬学的に許容される塩が挙げられ、式中、 R_2 は、表 16 の各化合物について定義される。

【化 54】



【表 17-1】

表 16

化合物	R ₂	化合物	R ₂
16-1		16-2	
16-3		16-4	
16-5		16-6	
16-7		16-8	
16-9		16-10	
16-11		16-12	
16-13		16-14	
16-15		16-16	
16-17		16-18	
16-19		16-20	
16-21		16-22	
16-23		16-24	
16-25		16-26	
16-27		16-28	

10

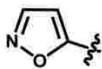
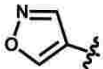
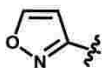
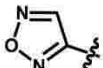
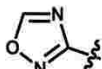
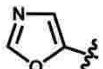
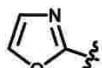
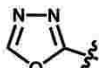
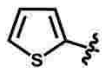
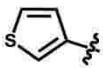
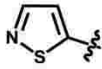
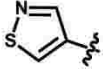
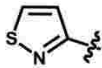
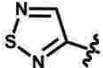
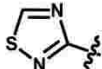
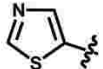
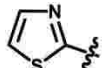
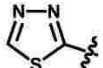
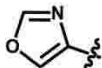
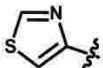
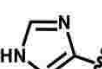
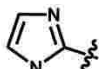
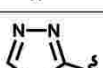
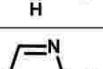
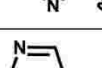
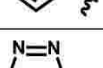
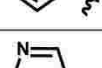
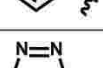
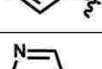
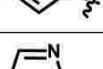
20

30

40

50

【表 17-2】

16-29		16-30	
16-31		16-32	
16-33		16-34	
16-35		16-36	
16-37		16-38	
16-39		16-40	
16-41		16-42	
16-43		16-44	
16-45		16-46	
16-47		16-48	
16-49		16-50	
16-51		16-52	
16-53		16-54	
16-55		16-56	
16-57		16-58	
16-59		16-60	

10

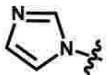
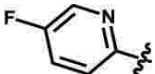
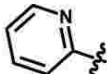
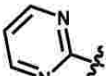
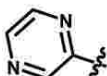
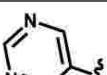
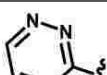
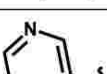
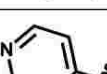
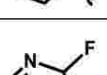
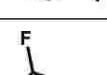
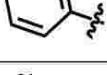
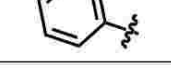
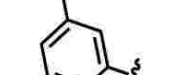
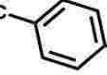
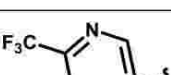
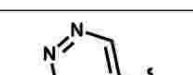
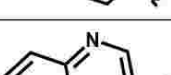
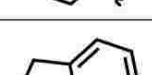
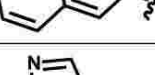
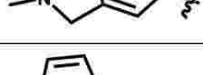
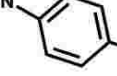
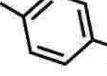
20

30

40

50

【表 17-3】

16-61		16-62	
16-63		16-64	
16-65		16-66	
16-67		16-68	
16-69		16-70	
16-71		16-72	
16-73		16-74	
16-75		16-76	
16-77		16-78	
16-79		16-80	
16-81		16-82	
16-83		16-84	

10

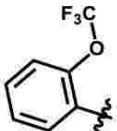
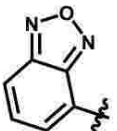
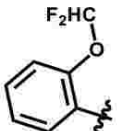
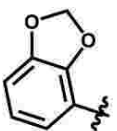
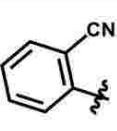
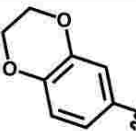
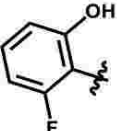
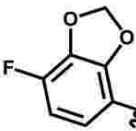
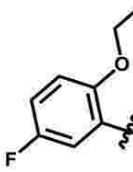
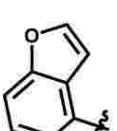
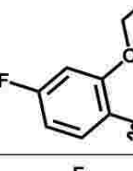
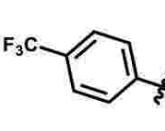
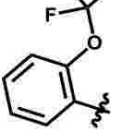
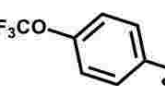
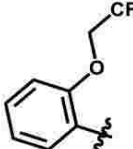
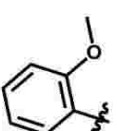
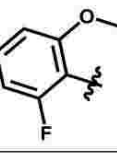
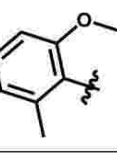
20

30

40

50

【表 17-4】

16-85		16-86	
16-87		16-88	
16-89		16-90	
16-91		16-92	
16-93		16-94	
16-95		16-96	
16-97		16-98	
16-99		16-100	
16-101		16-102	

10

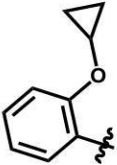
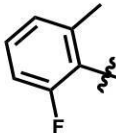
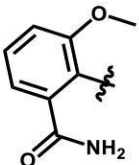
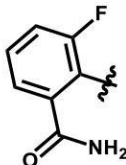
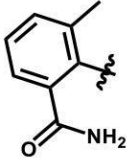
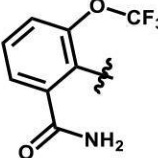
20

30

40

50

【表 17-5】

16-103		16-104	
16-105		16-106	
16-107		16-108	
16-109		16-110	

【0071】

本明細書における本発明の説明は、化学結合の法則及び原理と一致して解釈されるべきであることが理解されよう。場合によっては、任意の所与の位置に置換基を収容するために水素原子を除去することが必要な場合がある。

【0072】

本発明の化合物は、1個又は複数の不斉炭素原子を含有してもよく、ラセミ体、ジアステレオ異性体及び光学活性形態で存在してもよいことがさらに理解されるであろう。本発明の特定の化合物は、異なる互変異性形態で存在してもよいことが依然として理解されるであろう。全ての互変異性体が本発明の範囲内であると考えられる。

【0073】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、単剤療法に適しており、天然又はネイティブのHBV株及び現在知られている薬物に耐性のHBV株に対して有効である。別の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、併用療法での使用に適している。

【0074】

別の実施形態では、本発明の化合物を、HBV cccDNAの活性を調節する（例えば、阻害する、破壊する、又は加速する）方法に使用することができる。さらに別の実施形態では、本発明の化合物を、HBV cccDNAの形成を減少又は防止する方法に使用することができる。別の実施形態では、追加の治療剤は、GLS4、GLS4 JHS、JNJ-379、ABI-H0731、ABI-H2158、AB-423、AB-506、WX-066、及びQL-0A6Aを含むコア阻害剤；T細胞応答活性化因子AIC649及びインターフェロナルファ2a又は2bあるいはペグインターフェロン、アルファ2a、アルファ2b、ラムダなどの修飾インターフェロンなどのインターフェロングラスに属する生物学的因子を含む免疫モジュレータ又は免疫刺激療法；又はSTING（インターフェロン遺伝子の刺激因子）モジュレータ；あるいはTLR-7アゴニスト、TLR-8アゴニスト又はTLR-9アゴニストなどのTLRモジュレータ；又はHBcAgとHBsAgで構成されるウイルス様粒子、HBsAgとHBsAbの免疫複合体、又は酵母ベクターとの関連でHBx、HBsAg、HBcAgを含む組換えタンパク質などのHBV特異的免疫応答を刺激する治療ワクチン；又はRIG-I、NOD2及びMDA5タンパク質などの特定の細胞ウイルスRNAセンサのSB-9200などの免疫活性化因子、又はARC-520、ARC-521、ARB-1467、及びALN-HBV RNAiなどのRNA干渉（RNAi）又は低分子干渉RNA（siRNA）、あるいは

ウイルスの侵入又は成熟をブロックするか、あるいはヌクレオシド又はヌクレオチド又は非ヌクレオシ(チ)ドポリメラーゼ阻害剤などのHBVポリメラーゼを標的とする抗ウイルス剤、並びにREP 2139、RG7834、AB-452などのHBVの複製又は持続に必要な他の必須ウイルスタンパク質又は宿主タンパク質の機能を破壊する薬剤を含む別個の又は未知の機構の薬剤から選択される。併用療法の一実施形態では、逆転写酵素阻害剤は、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ddA、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、エムトリシタビン、エンテカビル、アプリシタビン、アテビラピン、リバビリン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、テノホビル、アデホビル、PMPA、シドホビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、又はエトラビリンの少なくとも1つである。

10

【0075】

併用療法別の実施形態では、TLR-7アゴニストは、SM360320(12ベンジル-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシ-エトキシ)アデニン)、AZD8848(メチル[3-(3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-1,2-イル)プロピル][3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノメチル)フェニル]アセタート)、GS-9620(4-アミノ-2-ブトキシ-8-[3-(2-ピロリジニルメチル)ベンジル]-7,8-ジヒドロ-6(5H)-プテリジノン)、AL-034(TQ-A3334)及びRO6864018からなる群から選択される。

【0076】

併用療法別の実施形態では、TLR-8アゴニストは、GS-9688である。

20

【0077】

これらの併用療法の一実施形態では、化合物及び追加の治療剤は同時処方される。別の実施形態では、化合物及び追加の治療剤は同時投与される。

【0078】

併用療法別の実施形態では、本発明の化合物の投与は、必要とする個体において、HBV感染を予防的に処置する際に同様の結果を達成するために必要とされる少なくとも1つの追加の治療剤単独の投与と比較して、より低い用量又は頻度で追加の治療剤を投与することを可能にする。

【0079】

併用療法別の実施形態では、治療有効量の本発明の化合物を投与する前に、個体は、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、別個のカプシド集合モジュレータ、別個の又は未知の機構の抗ウイルス化合物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物に対して抵抗性であることが知られている。

30

【0080】

本方法のさらに別の実施形態では、本発明の化合物の投与は、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、別個のカプシド集合モジュレータ、別個の又は未知の機構の抗ウイルス化合物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物の投与と比較して、個体におけるウイルス量をより大幅に減少させる。

40

【0081】

別の実施形態では、本発明の化合物の投与は、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、別個のカプシド集合モジュレータ、別個の又は未知の機構の抗ウイルス化合物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物の投与よりもウイルス変異及び／又はウイルス耐性の発生率を低くする。

【0082】

本発明に包含される化合物は、医薬品としての使用に適切に安定な化合物であることを理解されたい。

【0083】

50

定義

以下に挙げるのは、本発明を記述するために使用される様々な用語の定義である。これらの定義は、個々に又はより大きなグループの一部としてのいずれかで、特定の場合に特に限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通して使用されるときに用語に適用される。

【0084】

本明細書で使用される用語「アリアル」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びインデニルを含むがこれらに限定されない、少なくとも1つの芳香環を含む単環式又は多環式環状炭素系を指す。多環式アリアルは、少なくとも1つの芳香環を含む多環式環系である。多環式アリアルは、縮合環、共有結合した環、又はそれらの組み合わせを含み得る。

10

【0085】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリアル」は、S、O及びNから選択される1個又は複数の環原子を有する単環式又は多環式芳香族ラジカルを指し、残りの環原子は炭素であり、環内に含まれる任意のN又はSは酸化されていてもよい。ヘテロアリアルには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、キノキサリニルが含まれるが、これらに限定されない。多環式アリアルは、縮合環、共有結合した環、又はそれらの組み合わせを含み得る。

20

【0086】

本発明によれば、芳香族基は置換又は非置換であり得る。

【0087】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、飽和直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「C₂～C₄アルキル」、「C₂～C₆アルキル」、「C₂～C₈アルキル」、「C₂～C₁₂アルキル」、「C₂～C₄アルキル」、又は「C₃～C₆アルキル」は、それぞれ1～4個、1～6個、1～8個、1～12個、2～4個及び3～6個の炭素原子を含むアルキル基を指す。C₂～C₈アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、ヘプチル及びオクチルラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0088】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、単一の水素原子の除去による少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「C₂～C₈アルケニル」、「C₂～C₁₂アルケニル」、「C₂～C₄アルケニル」、「C₃～C₄アルケニル」又は「C₃～C₆アルケニル」は、それぞれ2～8個、2～12個、2～4個、3～4個又は3～6個の炭素原子を含むアルケニル基を指す。アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、2-メチル-2-ブテン-2-イル、ヘプテニル、オクテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0089】

本明細書で使用される用語「アルキニル」は、単一の水素原子の除去による少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを指す。「C₂～C₈アルキニル」、「C₂～C₁₂アルキニル」、「C₂～C₄アルキニル」、「C₃～C₄アルキニル」又は「C₃～C₆アルキニル」は、それぞれ2～8個、2～12個、2～4個、3～4個又は3～6個の炭素原子を含むアルキニル基を指す。代表的なアルキニル基としては、例えば、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、ヘプチニル、オクチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0090】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、単環式又は多環式飽和環状炭素、あるいは二環式又は三環式基縮合、架橋又はスピロ系を指し、炭素原子はオキソ置換されてもよく、又は環外オレフィン性二重結合で置換されてもよい。好ましいシクロアルキル基

50

としては、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル及び $C_4 \sim C_7$ シクロアルキルが挙げられる。 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロオクチル、4-メチレン-シクロヘキシル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[2.5]オクチル、3-メチレンビスクロ[3.2.1]オクチル、スピロ[4.4]ノナニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0091】

本明細書で使用される用語「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する単環式もしくは多環式環状炭素、又は二環式もしくは三環式基縮合、架橋もしくはスピロ系を指し、炭素原子はオキソ置換されてもよく、又は環外オレフィン性二重結合で置換されてもよい。好ましいシクロアルケニル基としては、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル又は $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル基が挙げられる。 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルケニルの例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エニル、ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エニル、スピロ[2.5]オクタ-4-エニル、スピロ[4.4]ノナー-2-エニル、ビスクロ[4.2.1]ノナー-3-エン-12-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

本明細書で使用される用語「アリーラルアルキル」は、アルキレン鎖がアリール基に結合している官能基、例えば $-CH_2CH_2-$ フェニルを意味する。用語「置換アリーラルアルキル」は、アリール基が置換されているアリーラルアルキル官能基を意味する。同様に、用語「ヘテロアリーラルアルキル」は、アルキレン鎖がヘテロアリール基に結合している官能基を意味する。用語「置換ヘテロアリーラルアルキル」は、ヘテロアリール基が置換されているヘテロアリーラルアルキル官能基を意味する。

【0093】

本明細書で使用される場合、単独で又は他の用語と組み合わせて使用される用語「アルコキシ」は、特に明記しない限り、酸素原子を介して分子の残りに結合する、指定された数の炭素原子を有するアルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、2-プロポキシ、2-プロポキシ（イソプロポキシ）及び高級同族体並びに異性体を意味する。好ましいアルコキシは、($C_2 \sim C_3$)アルコキシである。

【0094】

本明細書に記載のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環及びシクロアルケニル部分はいずれも、脂肪族基又は脂環式基でもあり得ることが理解される。

【0095】

「脂肪族」基は、炭素原子、水素原子、ハロゲン原子、酸素、窒素又は他の原子の任意の組み合わせからなる非芳香族部分であり、任意選択で、1つ又は複数の不飽和単位、例えば、二重結合及び／又は三重結合を含む。脂肪族基の例は、アルキル、アルケニル、アルキニル、O、OH、NH、 NH_2 、C(O)、S(O)₂、C(O)O、C(O)NH、OC(O)O、OC(O)NH、OC(O)NH₂、S(O)₂NH、S(O)₂NH₂、NHC(O)NH₂、NHC(O)C(O)NH、NHS(O)₂NH、NHS(O)₂NH₂、C(O)NHS(O)₂、C(O)NHS(O)₂NH又はC(O)NHS(O)₂NH₂などの官能基、1個又は複数の官能基を含む基、非芳香族炭化水素（置換されていてもよい）、及び非芳香族炭化水素（置換されていてもよい）の1個又は複数の炭素が官能基によって置き換えられている基を含む。脂肪族基の炭素原子は、オキソ置換されていてもよい。脂肪族基は、直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせであり得、好ましくは約1～約24個の炭素原子、より典型的には約1～約12個の炭素原子を含む。本明細書で使用される脂肪族炭化水素基に加えて、脂肪族基には、例えば、例えば、アルコキシアルキル、ポリアルコキシアルキル、例えば、ポリアルキレングリコール、ポリアミン、及びポリイミンが明示的に含まれる。脂肪族基は、置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0096】

用語「複素環式」又は「ヘテロシクロアルキル」は、互換的に使用することができ、非芳香環あるいは二環式又は三環式基縮合、架橋又はスピロ系を指し、(i)各環系は、酸素、硫黄及び窒素から選択された少なくとも1個のヘテロ原子を独立して含み、(ii)各環系は、飽和又は不飽和であり得、(iii)窒素及び硫黄ヘテロ原子は、酸化されてもよく、(iv)窒素ヘテロ原子は、四級化されてもよく、(v)任意の上述の環は、芳香族環に縮合していてもよく、(vi)残りの環原子は、オキソ置換されてもよく、又は環外オレフィン性二重結合で置換されてもよい炭素原子である。代表的なヘテロシクロアルキル基としては、[1, 3]ジオキソラン、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キノキサリニル、ピリダジノニル、2-アザビシクロ[2.2.1]-ヘプチル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、5-アザスピロ[2.5]オクチル、2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナニル、7-オキソオキセパン-4-イル、及びテトラヒドロフリルが挙げられるが、これらに限定されない。このような複素環式基は、さらに置換されていてもよい。ヘテロアリール又は複素環式基は、(可能な場合)C結合型又はN結合型であり得る。

【0097】

本明細書に記載される任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式、脂肪族部分などは、2つ以上の基又は置換基を連結するための連結として使用される場合、二価又は多価の基であってもよく、これらは同じ原子又は異なる原子にあってもよいことが理解される。当業者は、任意のそのような基の価数を、それが生じる文脈から容易に決定することができる。

【0098】

用語「置換された」は、1、2、又は3個以上の水素原子を、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、 $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル； $C_2 \sim C_{12}$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_{12}$ -アルキニル、 $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、保護されたヒドロキシ、-NO₂、-N₃、-CN、-NH₂、保護されたアミノ、オキソ、チオキソ、-NH- $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル、-NH- $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、-NH- $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、-NH- $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール、-NH-ヘテロシクロアリール、-ジアルキルアミノ、-ジアリールアミノ、-ジヘテロアリールアミノ、-O- $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル、-O- $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、-O- $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、-O- $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクロアルキル、-C(O)- $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル、-C(O)- $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、-C(O)- $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、-C(O)- $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロアリール、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、-CONH₂、-CONH- $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル、-CONH- $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、-CONH- $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、-CONH- $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、-CONH-アリール、-CONH-ヘテロアリール、-CONH-ヘテロシクロアルキル、-OCO₂- $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル、-OCO₂- $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、-OCO₂- $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、-OCO₂- $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、-OCO₂-アリール、-OCO₂-ヘテロアリール、-OCO₂-ヘテロシクロアルキル、-CO₂- $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル、-CO₂- $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、-CO₂- $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、-CO₂- $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、-CO₂-アリール、-CO₂-ヘテロアリール、-CO₂-ヘテロシクロアルキル、-OCONH₂、-OCONH- $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル、-OCONH- $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、-OCONH- $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、-OCONH- $C_3 \sim C_{12}$ -シクロアルキル、-OCONH-アリール、-OCONH-ヘテロアリール、-OCONH-ヘテロシクロアルキル、-NHC(O)H、-NHC(O)- $C_2 \sim C_{12}$ -アルキル、-NHC(O)- $C_2 \sim C_8$ -アルケニル、-NHC(O)- $C_2 \sim C_8$ -アルキニル、-NHC(O)- $C_3 \sim C_{12}$ -シ

クロアルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{アリール}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NHCO}_2-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{アリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{アリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{アリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{アリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{アリール}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{アリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{アリール}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{アリール}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{NHSO}_2-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{アリールアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{ヘテロアリールアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、 $-\text{メトキシメトキシ}$ 、 $-\text{メトキシエトキシ}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\sim\text{C}_8-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_3\sim\text{C}_{12}-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{S}-\text{アリール}$ 、 $-\text{S}-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{S}-\text{ヘテロシクロアルキル}$ 又はメチルチオ-メチルが挙げられるがこれらに限定されない置換基で、独立して交換したことによる置換を指す。特定の実施形態では、置換基は、ハロ、好ましくはCl及びF； $\text{C}_1\sim\text{C}_4-\text{アルキル}$ 、好ましくはメチル及びエチル；ハロ- $\text{C}_1\sim\text{C}_4-\text{アルキル}$ 、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチル； $\text{C}_2\sim\text{C}_4-\text{アルケニル}$ ；ハロ- $\text{C}_2\sim\text{C}_4-\text{アルケニル}$ ； $\text{C}_3\sim\text{C}_6-\text{シクロアルキル}$ 、例えばシクロプロピル； $\text{C}_1\sim\text{C}_4-\text{アルコキシ}$ 、例えばメトキシ及びエトキシ；ハロ- $\text{C}_1\sim\text{C}_4-\text{アルコキシ}$ 、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシ、 $-\text{CN}$ ； $-\text{OH}$ ； NH_2 ； $\text{C}_1\sim\text{C}_4-\text{アルキルアミノ}$ ；ジ($\text{C}_1\sim\text{C}_4-\text{アルキル}$)アミノ；及び NO_2 から独立して選択される。アリール、ヘテロアリール、アルキルなどは、さらに置換され得ることが理解される。場合によっては、置換された部分の各置換基は、さらに1つ又は複数の基で置換されていてもよく、各基は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4-\text{アルキル}$ ； $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、及び $-\text{NH}_2$ から独立して選択される。好ましくは、置

10

20

30

40

50

換アルキル基は、1つ又は複数のハロゲン原子、より好ましくは1つ又は複数のフッ素原子又は塩素原子で置換されている。

【0099】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、単独で、又は別の置換基の一部として、本明細書で使用される場合、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を指す。

【0100】

本明細書で使用される用語「置換されていてもよく」は、言及される基が置換されていても、いなくてもよいことを意味する。一実施形態において、言及される基は、ゼロ置換基で置換されていてもよく、すなわち言及される基は非置換である。他の実施形態において、言及される基は、本明細書に記載の基から個別かつ独立して選択される1つ又は複数の追加の基で置換されていてもよい。

10

【0101】

用語「水素」は、水素及び重水素を含む。加えて、得られる化合物が薬学的に許容される限り、原子の記載はその原子の他の同位体を含む。

【0102】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシ活性化基」は、ヒドロキシル基を活性化して、置換又は脱離反応などの合成手順中に脱離することが当業者に周知の不安定な化学部分を指す。ヒドロキシル活性化基の例としては、メシラート、トシラート、トリフラート、p-ニトロベンゾエート、ホスホネートなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0103】

本明細書で使用される用語「活性化ヒドロキシル」は、例えば、メシラート、トシラート、トリフラート、p-ニトロベンゾエート、ホスホネート基を含む、上で定義されたようなヒドロキシル活性化基で活性化されたヒドロキシ基を指す。

20

【0104】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシ保護基」は、合成手順中の望ましくない反応に対してヒドロキシル基を保護することが当業者に周知の不安定な化学部分を指す。上記合成手順の後、本明細書に記載のヒドロキシ保護基は、選択的に除去することができる。当業者に周知のヒドロキシ保護基は、T. H. Greene及びP. G. M. Wuts、Protective Group in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、ニューヨーク（1999年）に一般的に記載されている。ヒドロキシル保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ベンゾイル、メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、アリル、ベンジル、トリフェニルメチル（トリチル）、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-（トリメチルシリル）-エトキシメチル、メタンスルホニル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリルなどが挙げられる。

30

【0105】

本明細書で使用される用語「保護されたヒドロキシ」は、例えば、ベンゾイル、アセチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、メトキシメチル基を含む、上で定義されたようなヒドロキシ保護基で保護されたヒドロキシ基を指す。

40

【0106】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシプロドラッグ基」は、ヒドロキシ基を被覆又はマスキングすることによって、一過性の様式で、親薬物の物理化学的、したがって生物学的特性を変化させることが当業者に周知のプロモエティ基を指す。上記合成手順の後、本明細書に記載のヒドロキシプロドラッグ基は、インビボでヒドロキシ基に戻ることができなければならない。当技術分野で公知のヒドロキシプロドラッグ基は、Kenneth B. Sloan、Prodrugs、Topical and Ocular Drug

50

Delivery、(Drugs and the Pharmaceutical Sciences、第53巻)、Marcel Dekker社、ニューヨーク(1992)に一般的に記載されている。

【0107】

本明細書で使用される用語「アミノ保護基」は、合成手順中の望ましくない反応に対してアミノ基を保護することが当業者に周知の不安定な化学部分を指す。上記合成手順の後、本明細書に記載のアミノ保護基は、選択的に除去することができる。当該分野で周知のアミノ保護基は、T. H. Greene及びP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、ニューヨーク(1999年)に一般的に記載されている。アミノ保護基の例としては、メトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、12-フルオレニル-メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0108】

本明細書で使用される用語「保護されたアミノ」は、上で定義されたようなアミノ保護基で保護されたアミノ基を指す。

【0109】

用語「脱離基」は、求核置換反応などの置換反応において他の官能基又は原子によって置換され得る官能基又は原子を意味する。例として、代表的な脱離基としては、クロロ、ブロモ及びヨード基；メシラート、トシラート、ブロシラート、ノシラートなどのスルホン酸エステル基；及びアセトキシ、トリフルオロアセトキシなどのアシルオキシ基が挙げられる。

20

【0110】

本明細書で使用される用語「非プロトン性溶媒」は、プロトン活性に対して比較的不活性である、すなわちプロトン供与体として作用しない溶媒を指す。例としては、ヘキサン及びトルエンなどの炭化水素、例えば塩化メチレン、塩化エチレン、クロロホルムなどなどのハロゲン化炭化水素、例えばテトラヒドロフラン及びN-メチルピロリジノンなどの複素環式化合物、並びにジエチルエーテル、ビスメトキシメチルエーテルなどのエーテルが挙げられるがこれらに限定されない。そのような化合物は当業者に周知であり、個々の溶媒又はそれらの混合物は、例えば試薬の溶解度、試薬の反応性及び好ましい温度範囲のような因子に応じて、特定の化合物及び反応条件にとって好ましい可能性があることは当業者には明らかであろう。非プロトン性溶媒のさらなる議論は、有機化学の教科書又は専門のモノグラフ、例えば、Techniques of Chemistry Series、John Wiley & Sons、ニューヨーク、1986年のJohn A. Riddickらによる編集のOrganic Solvents Physical Properties and Methods of Purification、第4版、第2巻に見ることができる。

30

【0111】

本明細書で使用される用語「プロトン性溶媒」は、アルコールなど、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*t*-ブタノールなどのプロトンを提供する傾向がある溶媒を指す。そのような溶媒は当業者に周知であり、個々の溶媒又はそれらの混合物は、例えば試薬の溶解度、試薬の反応性及び好ましい温度範囲のような因子に応じて、特定の化合物及び反応条件にとって好ましい可能性があることは当業者には明らかであろう。プロトン性溶媒のさらなる議論は、有機化学の教科書又は専門のモノグラフ、例えば、Techniques of Chemistry Series、John Wiley & Sons、ニューヨーク、1986年のJohn A. Riddickらによる編集のOrganic Solvents Physical Properties and Methods of Purification、第4版、第2巻に見ることができる。

40

【0112】

50

本発明によって想定される置換基及び変数の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらすものだけである。本明細書で使用される用語「安定な」は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ本明細書に詳述される目的（例えば、対象への治療的又は予防的投与）に有用であるのに十分な期間にわたって化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【0113】

合成した化合物は、反応混合物から分離し、カラムクロマトグラフィ、高速液体クロマトグラフィ又は再結晶などの方法でさらに精製することができる。当業者によって理解され得るように、本明細書の式の化合物を合成するさらなる方法は、当業者には明らかであろう。さらに、様々な合成工程は、所望の化合物を得るために代替の順序又は順番で行われてもよい。本明細書に記載の化合物を合成するのに有用な合成化学変換及び保護基方法論（保護及び脱保護）は、当該技術分野で公知であり、例えば、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations、第2版、Wiley-VCH（1999年）；T. W. Greene及びP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley and Sons（1999年）；L. Fieser及びM. Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons（1994年）；及びL. Paquette編、Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis、John Wiley and Sons（1995年）、及びその後の版に記述されるものが挙げられる。

【0114】

本明細書で使用される用語「対象」は、動物を指す。好ましくは、動物は哺乳動物である。より好ましくは、哺乳動物はヒトである。また、対象は、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、モルモット、魚、鳥などを指す。

【0115】

本発明の化合物は、選択的な生物学的特性を高めるために適切な官能基を付加することによって修飾され得る。そのような修飾は当技術分野で知られており、所与の生物学的システム（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加させ、経口利用可能性を増加させ、注射による投与を可能にする溶解度を増加させ、代謝を変化させそして排泄速度を変化させるものを含み得る。

【0116】

本明細書に記載の化合物は、1つ又は複数の不斉中心を含み、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び絶対立体化学に関して、(R)－又は(S)－として、あるいはアミノ酸の場合(D)－又は(L)－として定義され得る他の立体異性体を生じさせる。本発明は、全てのそのような可能な異性体、並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学異性体は、それらのそれぞれの光学活性前駆体から、上記の手順によって、又はラセミ混合物を分割することによって調製することができる。分割は、分割剤の存在下で、クロマトグラフィによって、又は結晶化の繰り返しによって、又は当業者に周知のこれらの技術のいくつかの組み合わせによって行うことができる。分割に関するさらなる詳細は、Jacquesら、Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981年)で見ることができる。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合、他の不飽和、又は他の幾何学的不斉中心を含む場合、そして別段の定めがない限り、化合物はE及びZ幾何異性体又はcis-及びtrans-異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性型も含まれることが意図されている。互変異性体は、環状又は非環状であり得る。本明細書に現れる任意の炭素-炭素二重結合の立体配置は、便宜上選択されているに過ぎず、本文中にその旨が明記されていない限り、特定の立体配置を示すことを意図せず、したがって、本明細書において任意にトランスとして示されている炭素-炭素二重結合又は炭素-ヘテロ原子二重結合は、シス、トランス、又は任意の割合の2つの混合物であってもよい。

【0117】

本発明の特定の化合物はまた、分離可能であり得る異なる安定な配座形態で存在し得る。例えば立体障害又は環歪みのために、非対称単結合の周りの制限された回転によるねじれ非対称性は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明は、これらの化合物の各立体配座異性体及びそれらの混合物を含む。

【0118】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、妥当な利益／リスク比に見合ったものである、これらの塩を指す。薬学的に許容される塩は、当業者に周知である。S. M. Bergeらは、薬学的に許容される塩を J. Pharmaceutical Sciences、66: 2~19 (1977年)において詳述している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離及び精製の間にイン・サイチュで、又は遊離塩基官能基と適切な有機酸との反応によって別々に調製することができる。薬学的に許容される塩の例としては、非毒性酸付加塩である塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸、あるいは酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又はマロン酸などの有機酸と形成されるアミノ基の塩、又はイオン交換などの当業者で使用される他の方法を使用することにより形成されるアミノ基の塩が挙げられるがこれらに限定されない。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられるがこれらに限定されない。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合には、無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、並びにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1~6個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【0119】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容され得るエステル」は、インビボで加水分解するエステルを指し、人体で容易に分解して親化合物又はその塩を残すものを含む。適切なエステル基としては、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸及びアルカン二酸から誘導されるものが挙げられ、各アルキル又はアルケニル部分は6個以下の炭素原子を有することが好都合である。特定のエステルの例としては、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル及びエチルコハク酸エステルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0120】

医薬組成物

本発明の医薬組成物は、1つ又は複数の薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に製剤化された治療有効量の本発明の化合物を含む。

【0121】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される担体又は賦形剤」は、任意の種類の非

毒性の不活性固体、半固体又は液体充填剤、希釈剤、封入材料又は製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として役立つことができる材料のいくつかの例は、糖、例えばラクトース、グルコース、及びスクロース；澱粉、例えばコーンスターチ及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース；粉末トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオバター及び坐剤ワックス；油、例えばピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油；グリコール、例えばプロピレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝液、並びに他の非毒性適合性潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムであり、着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤も、配合者の判断に従って、組成物中に存在することができる。

【0122】

本発明の医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬側に、膺的に、又は埋め込まれたリザーバーを介して、好ましくは経口投与又は注射による投与によって投与され得る。本発明の医薬組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルを含有し得る。場合によっては、製剤化された化合物又はその送達形態の安定性を高めるために、製剤のpHを薬学的に許容される酸、塩基又は緩衝剤で調整することができる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、関節滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。

【0123】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が含まれる。活性化化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤も含むことができる。

【0124】

注射用製剤、例えば、無菌注射用水性又は油性懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、公知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液又はエマルジョン、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用できる許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、U.S.P.及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来使用されている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

【0125】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、あるいは使用前に滅菌水又は他の滅菌注射用媒体に溶解又は分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0126】

薬物の効果を延長するために、皮下注射又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましいことが多い。これは、水溶性が低い結晶性又は非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、溶解速度は結晶サイ

10

20

30

40

50

ズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作成される。薬物対ポリマーの比及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合するリポソーム又はマイクロエマルジョンに薬物を封入することによって調製される。

【0127】

直腸又は腔投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸又は腔で融解して活性化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックスなどの適切な非刺激性賦形剤又は担体と混合することによって調製することができる坐剤である。

【0128】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤又は担体、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム及び／又は：a) 充填剤又は増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸、b) 結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース及びアカシア、c) 湿潤剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩及び炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えばセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、h) 吸収剤、例えばカオリン及びベントナイトクレー並びにi) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

【0129】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

【0130】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらは、乳白剤を含有してもよく、活性成分のみを、又は優先的に、腸管の特定の部分において、場合により遅延様式で放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

【0131】

本発明の化合物の局所投与又は経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤又はパッチが含まれる。活性成分は、滅菌条件下で薬学的に許容される担体及び必要に応じて任意の必要な防腐剤又は緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤、眼軟膏、粉末及び溶液も、本発明の範囲内であると考えられる。

【0132】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本発明の活性化合物に加えて、賦形剤、例えば動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物を含有し得る。

【0133】

粉末及びスプレーは、本発明の化合物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、タルク、

10

20

30

40

50

ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレーは、慣用的な噴射剤、例えばクロロフルオロ炭化水素をさらに含むことができる。

【0134】

経皮パッチは、身体への化合物の制御された送達を提供するという追加の利点を有する。そのような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解又は分注することによって作成することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を通過する化合物の流動を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、あるいは化合物をポリマーマトリックス又はゲルに分散させることによって制御することができる。

【0135】

肺送達のために、本発明の治療用組成物を製剤化し、直接投与、例えば呼吸器系への吸入によって固体又は液体粒子形態で患者に投与する。本発明を実施するために調製される活性化合物の固体又は液体粒子形態には、呼吸可能なサイズの粒子、すなわち、吸入時に口及び喉頭を通過して気管支及び肺の肺胞に入るのに十分に小さいサイズの粒子が含まれる。エアロゾル化治療薬、特にエアロゾル化抗生物質の送達は、当技術分野で公知である（例えば、Van Devanterらによる米国特許第5,767,068号明細書、Smithらによる米国特許第5,508,269号及びMontgomeryによる国際公開第98/43650号を参照し、その全てが参照により本明細書に組み込まれる）。

【0136】

併用療法及び代替療法

HIV、HBV及びHCVの薬剤耐性変異体は、抗ウイルス剤による長期治療後に出現し得ることが認識されている。薬物耐性は、最も典型的には、ウイルス複製に使用される酵素などのタンパク質をコードする遺伝子の突然変異によって起こり、最も典型的には、HIVの場合、逆転写酵素、プロテアーゼ又はDNAポリメラーゼに生じ、HBVの場合、DNAポリメラーゼに生じ、HCVの場合、RNAポリメラーゼ、プロテアーゼ又はヘリカーゼに生じる。最近、HIV感染症に対する薬物の有効性は、主要な薬物によって引き起こされるものとは異なる変異を誘導する第2の抗ウイルス性化合物、あるいは第3の抗ウイルス性化合物と組み合わせる又は交互に化合物を投与することによって延長、増強又は回復され得ることが実証された。組み合わせに使用することができる化合物は、HBVポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、TLR-7アゴニスト又はTLR-9アゴニストなどのTLR調節剤、治療用ワクチン、特定の細胞ウイルスRNAセンサの免疫活性化剤、ウイルス侵入阻害剤、ウイルス成熟阻害剤、別個のカプシド集合モジュレータ、別個の又は未知の機構の抗ウイルス化合物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。あるいは、薬物の薬物動態、体内分布、又は他のパラメータは、そのような併用療法又は交互療法によって変更することができる。一般に、併用療法は、典型的には、ウイルスに対して複数の同時ストレスを誘導するので、交代療法よりも好ましい。

【0137】

HBVの治療のための併用療法又は交代療法のための好ましい化合物としては、3TC、FTC、L-FMAU、インターフェロン、アデホビルジビボキシル、エンテカビル、テルビブジン（L-dT）、バルトルシタピン（3'-バリンルL-dC）、 β -D-ジオキサニル-グアニン（DXG）、 β -D-ジオキサニル-2,6-ジアミノプリン（DAPD）、及び β -D-ジオキサニル-6-クロロプリン（ACP）、ファミシクロビル、ペンシクロビル、ロブカビル、ガンシクロビル、及びリバビリンが挙げられる。

【0138】

本発明を様々な好ましい実施形態に関して説明してきたが、それに限定されることを意図するものではなく、むしろ当業者であれば、本発明の精神及び添付の特許請求の範囲内にある変形及び修正を行うことができることを認識するであろう。

【0139】

抗ウイルス活性

本発明の化合物の阻害量又は用量は、約0.01mg/Kg～約500mg/Kg、あ

10

20

30

40

50

るいは約1～約50mg/Kgの範囲であってもよい。阻害量又は用量はまた、投与経路、並びに他の薬剤との併用の可能性に応じて変化する。

【0140】

本発明の治療方法によれば、所望の結果を達成するために必要な量及び時間で治療有効量の本発明の化合物を患者に投与することによって、ヒト又は別の動物などの患者においてウイルス感染、状態が治療又は予防される。

【0141】

本発明の化合物の「治療有効量」とは、任意の医療処置に適用可能な合理的な利益／リスク比で、処置された対象に治療効果を付与する化合物の量を意味する。治療効果は、客観的（すなわち、いくつかの試験又はマーカーによって測定可能である）又は主観的（すなわち、対象は、効果を示すか、又は効果を感じる）であってもよい。上記の化合物の有効量は、約0.1mg/Kg～約500mg/Kg、好ましくは約1～約50mg/Kgの範囲であってもよい。有効用量はまた、投与経路、並びに他の薬剤との併用の可能性に応じて変化する。しかし、本発明の化合物及び組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の患者に対する具体的な治療有効用量レベルは、処置される障害及び障害の重症度、使用される特定の化合物の活性、使用される特定の組成、患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度、治療期間、使用される特定の化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物、及び医学分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存する。

【0142】

単回用量又は分割用量でヒト又は他の動物に投与される本発明の化合物の総1日用量は、例えば0.01～50mg/kg体重又はそれ以上、通常0.1～25mg/kg体重の量であってもよい。単回用量組成物は、1日用量を構成するためにそのような量又はその約数を含むし得る。一般に、本発明による治療レジメンは、そのような治療を必要とする患者に、1日当たり約10mg～約1000mgの本発明の化合物を単回又は複数回投与で投与することを含む。

【0143】

本明細書に記載される本発明の化合物は、例えば、注射、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、又は皮下によって、あるいは経口的、口腔的、経鼻的、経粘膜的、局所的に、眼科用製剤において、又は吸入によって、約0.1～約500mg/kg体重の範囲の用量、あるいは1mg～1000mg/用量の間の用量で、4～120時間毎に、又は特定の薬物の要件に従って投与することができる。本明細書の方法は、所望の又は述べられた効果を達成するための有効量の化合物又は化合物組成物の投与を企図する。典型的には、本発明の医薬組成物は、1日当たり約1～約6回、又は代わりに連続注入として投与される。そのような投与は、慢性又は急性治療として使用することができる。単一剤形を生成するために薬学的賦形剤又は担体と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じて変化する。典型的な製剤は、約5%～約95%の活性化合物(w/w)を含む。あるいは、そのような製剤は、約20%～約80%の活性化合物を含むし得る。

【0144】

上に列挙した用量よりも低い用量又は高い用量が必要とされ得る。任意の特定の患者に対する具体的な投与量及び治療レジメンは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、疾患、状態又は症状の重症度及び経過、疾患、状態又は症状に対する患者の性質、及び治療する医師の判断を含む様々な要因に依存する。

【0145】

患者の状態が改善すると、必要に応じて、本発明の化合物、組成物又は組み合わせの維持用量が投与され得る。その後、投与量もしくは投与頻度、又はその両方を、症状の関数として、症状が所望のレベルまで緩和されたときに改善された状態が維持されるレベルま

で減少させることができる。しかし、患者は、疾患症状の再発に基づいて長期的に断続的な治療を必要とする場合がある。

【0146】

本発明の組成物が、本明細書中に記載される式の化合物と1つ又は複数の追加の治療薬又は予防薬との組み合わせを含む場合、化合物及びさらなる薬剤の両方が、単剤療法レジメンで通常投与される投与量の約1～100%、より好ましくは約5～95%の用量レベルで存在すべきである。追加の薬剤は、複数回用量計画の一部として、本発明の化合物とは別個に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一組成物中で本発明の化合物と混合された単一剤形の一部であってもよい。

【0147】

「追加の治療剤又は予防剤」としては、免疫療法（例えば、インターフェロン）、治療ワクチン、抗線維化薬、抗炎症薬、例えばコルチコステロイド又はNSAID、気管支拡張薬、例えばβ-2アドレナリンアゴニスト及びキサンチン（例えばテオフィリン）、粘液溶解薬、抗ムスカリン薬、抗ロイコトリエン、細胞接着阻害剤（例えば、ICAMアンタゴニスト）、抗酸化剤（例えばN-アセチルシステイン）、サイトカインアゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、肺界面活性剤並びに／又は抗菌剤及び抗ウイルス剤（例えば、リバビリン及びアマンチジン）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明による組成物は、遺伝子置換療法と組み合わせて使用することもできる。

【0148】

略語

スキームの説明及び以下の例で使用する略語は以下の通りである：アセチルはAc；酢酸はAcOH；ジ-tert-ブチルジカルボナートはBoc₂O；tert-ブチルカルボニルはBoc；ベンゾイルはBz；ベンジルはBn；カリウムtert-ブトキシドはt-BuOK；水中の塩化ナトリウム溶液用はブライン；カルボニルジイミダゾールはCDI；ジクロロメタンはDCM又はCH₂Cl₂；メチルはCH₃；アセトニトリルはCH₃CN；炭酸セシウムはCs₂CO₃；塩化銅（I）はCuCl；ヨウ化銅（I）はCuI；ジベンジリデンアセトンはdba；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデカ-7-エンはDBU；ジエチルアゾジカルボキシラートはDEAD；ジイソプロピルアゾジカルボキシラートはDIAD；N,N-ジイソプロピルエチルアミンはDIEEA又は(i-Pr)₂EtN；1,1,2-トリス（アセチルオキシ）-1,2-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3-（1H）-オンはDMP又はデス・マーチンペルヨージナン；4-ジメチルアミノピリジンはDMAP；1,2-ジメトキシエタンはDME；N,N-ジメチルホルムアミドはDMF；ジメチルスルホキシドはDMSO；酢酸エチルはEtOAc；エタノールはEtOH；ジエチルエーテルはEt₂O；O-（7-アザベンゾトリアゾール-2-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートはHATU；塩化水素はHCl；炭酸カリウムはK₂CO₃；n-ブチルリチウムはn-BuLi；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンはDDQ；リチウムジイソプロピルアミドはLDA；リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジナートはLiTMP；メタノールはMeOH；マグネシウムはMg；メトキシメチルはMOM；メシル又は-SO₂-CH₃はMs；ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドはNaHMDS；塩化ナトリウムはNaCl；水素化ナトリウムはNaH；重炭酸ナトリウム又は炭酸水素ナトリウムはNaHCO₃；炭酸ナトリウムはNa₂CO₃；水酸化ナトリウムはNaOH；硫酸ナトリウムはNa₂SO₄；重亜硫酸ナトリウム又は亜硫酸水素ナトリウムはNaHSO₃；チオ硫酸ナトリウムはNa₂S₂O₃；ヒドラジンはNH₂NH₂；塩化アンモニウムはNH₄Cl；ニッケルはNi；ヒドロキシルはOH；四酸化オスミウムはOsO₄；トリフラートはOTf；ポリリン酸はPPA；p-トルエンスルホン酸はPTSA；ピリジニウムp-トルエンスルホナートはPPTS；フッ化テトラブチルアンモニウムはTBAF；トリエチルアミンはTEA又はEt₃N；トリエチルシリルはTES；トリエチルシリルクロリドはTESCl；トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホナートはTESOTf；トリフルオロ酢酸はTFA；テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロフランはTHF；N，N，N'，N'－テトラメチルエチレンジアミンはTMEDA；トリフェニルホスフィンはTPP又はPPh₃；トシル又は－SO₂－C₆H₄CH₃はTos又はTs；トリルスルホン酸無水物又はトシル無水物はTs₂O；p－トリルスルホン酸はTsOH；パラジウムはPd；フェニルはPh；トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）はPd₂（dba）₃；テトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（0）はPd（PPh₃）₄；トランス－ジクロロビス－（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）はPdCl₂（PPh₃）₂；プラチナはPt；ロジウムはRh；室温はrt；ルテニウムはRu；tert－ブチルジメチルシリルはTBS；トリメチルシリルはTMS；又はトリメチルシリルクロリドはTMSCl。

【0149】

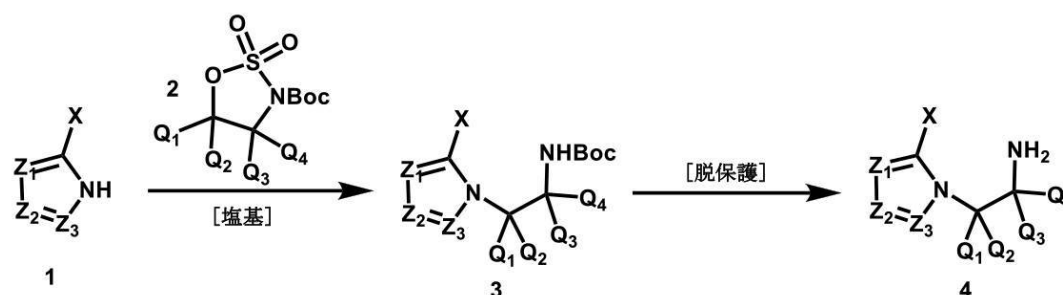
合成方法

本発明の化合物及びプロセスは、本発明の化合物を調製することができる方法を例示する以下の合成スキームに関連してよりよく理解されるであろう。これらのスキームは例示目的のものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。合成方法の一般的な範囲から逸脱することなく、本明細書に記載される特定の溶媒、試薬又は反応条件の代わりに、同等、類似又は適切な溶媒、試薬又は反応条件を用いてもよい。

【0150】

スキーム1：

【化55】

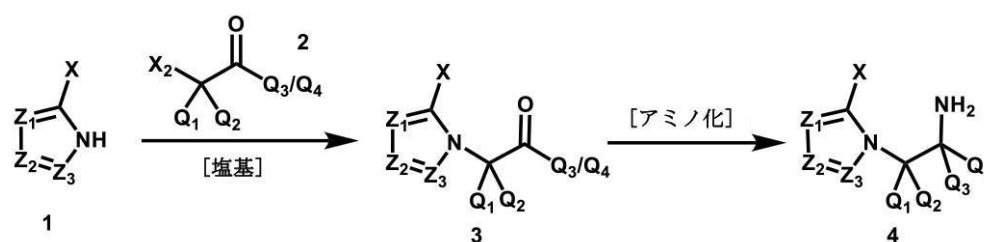


スキーム1に示すように、4（先に定義されたZ₁、Z₂、Z₃、Q₁、Q₂、Q₃、及びQ₄、Xはハロゲンと定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。中間体1は、典型的には、K₂CO₃、Cs₂CO₃、KOAc、NaOtBu、NaOH、KOH、NaH、Et₃N、又はDBUを含むがこれらに限定されない塩基（[塩基]と表す）によって媒介される、スルファミダート2との炭素－窒素結合形成反応で反応することができる。カルバマート3は、TFA、HCl、又はH₂SO₄を含むがこれらに限定されない試薬を使用して脱保護工程（[脱保護]と表す）で反応して、アミン4を生成することができる。

【0151】

スキーム2：

【化56】



スキーム2に示すように、4（先に定義されたZ₁、Z₂、Z₃、Q₁、Q₂、Q₃、及びQ₄、Xはハロゲンと定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。中間体1は、典型的に

【化 5 7】



20

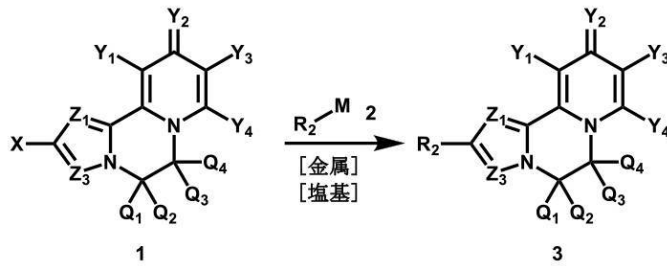
【化. 5 8】



40

スキーム 5 :

【化59】

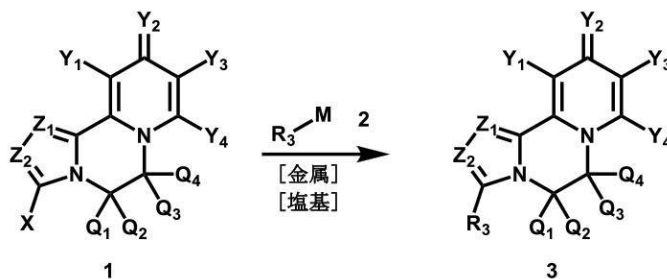


スキーム5に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_3 、 R_2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。化合物1（ X は、ハロゲン、 $-B(OH)_2$ 、 $-BF_3K$ 、 $-B(pin)$ 、 $-OTf$ 、又は $-OMs$ として定義される）を、 Pd 、 Cu 、 Zn 、 Fe 、 Ir 、 Ru 、 Rh 又は Ni を含む試薬を含むがこれらに限定されない金属含有試薬（〔金属〕と表す）及び $KOAc$ 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Et_3N 又は K_3PO_4 を含むがこれらに限定されない塩基（〔塩基〕と表す）によって媒介される2（ M は、ハロゲン、 $-B(OH)_2$ 、 $-BF_3K$ 、 $-B(pin)$ 、 $-OTf$ 、又は $-OMs$ として定義される）とカップリング反応させて、3を生成することができる。

【0155】

スキーム6：

【化60】



スキーム6に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 R_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。化合物1（ X は、ハロゲン、 $-B(OH)_2$ 、 $-BF_3K$ 、 $-B(pin)$ 、 $-OTf$ 、又は $-OMs$ として定義される）を、 Pd 、 Cu 、 Zn 、 Fe 、 Ir 、 Ru 、 Rh 又は Ni を含む試薬を含むがこれらに限定されない金属含有試薬（〔金属〕と表す）及び $KOAc$ 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Et_3N 又は K_3PO_4 を含むがこれらに限定されない塩基（〔塩基〕と表す）によって媒介される2（ M は、ハロゲン、 $-B(OH)_2$ 、 $-BF_3K$ 、 $-B(pin)$ 、 $-OTf$ 、又は $-OMs$ として定義される）とカップリング反応させて、3を生成することができる。

【0156】

スキーム7：

10

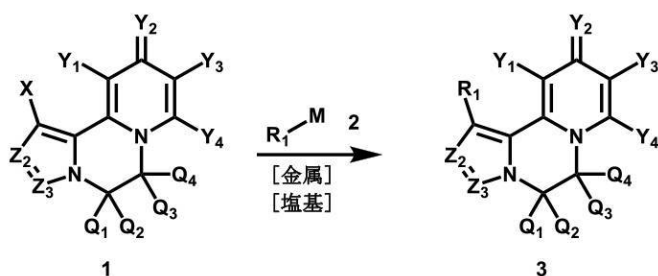
20

30

40

50

【化 6 1】

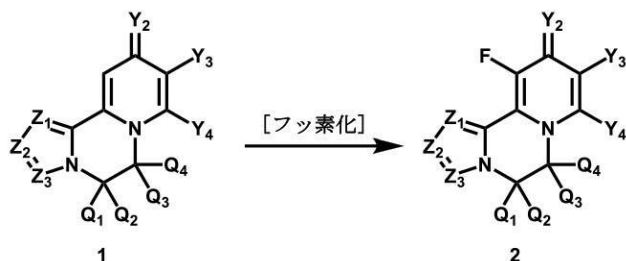


スキーム 7 に示すように、3（先に定義された Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。化合物 1（ X は、ハロゲン、 $-B(OH)_2$ 、 $-BF_3K$ 、 $-B(pin)$ 、 $-OTf$ 、又は $-OMs$ として定義される）を、 Pd 、 Cu 、 Zn 、 Fe 、 Ir 、 Ru 、 Rh 又は Ni を含む試薬を含むがこれらに限定されない金属含有試薬（〔金属〕と表す）及び $KOAc$ 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Et_3N 又は K_3PO_4 を含むがこれらに限定されない塩基（〔塩基〕と表す）によって媒介される 2（ M は、ハロゲン、 $-B(OH)_2$ 、 $-BF_3K$ 、 $-B(pin)$ 、 $-OTf$ 、又は $-OMs$ として定義される）とカップリング反応させて、3 を生成することができる。

【0157】

スキーム 8：

【化 6 2】

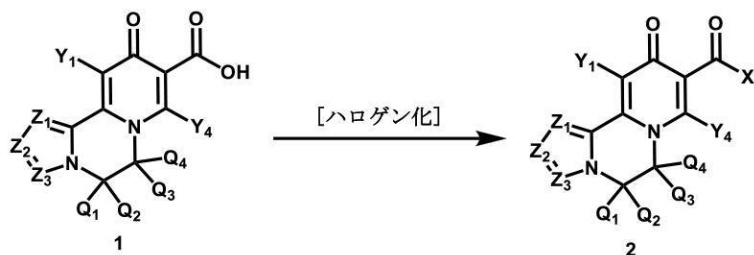


スキーム 8 に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。1 を、フッ素化反応（〔フッ素化〕と表す）において、 $NFSI$ 又は $SelectFluor$ を含むがこれらに限定されない求電子試薬と反応させて、フッ素化化合物 2 を生成することができる。

【0158】

スキーム 9：

【化 6 3】



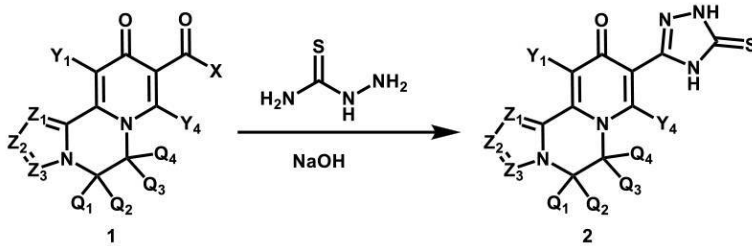
スキーム 9 に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 、 X はハロゲンと定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。酸 1 を、ハロゲン化反応（〔ハロゲン化〕と表す）において、 $SOCl_2$ 、塩化オキサリル、 $Gh o$

se z ' Reagent、又は POB_3 を含むがこれらに限定されない求電子試薬と反応させて、ハロゲン化アシル 2 を生成することができる。

【0159】

スキーム 10：

【化 6 4】



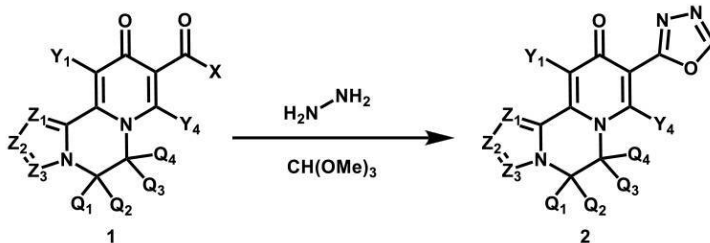
10

スキーム 10 に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化アシル 1（ X をハロゲンと定義する）を環化反応でヒドラジンカルボチオアミド及び NaOH と反応させて 2 を生成することができる。

【0160】

スキーム 11：

【化 6 5】



20

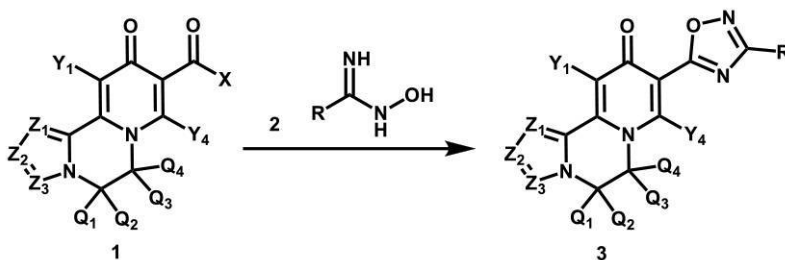
スキーム 11 に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化アシル 1（ X をハロゲンと定義する）をヒドラジン及びトリメチルオルトホルマートと環化反応させて 2 を生成することができる。

30

【0161】

スキーム 12：

【化 6 6】



40

スキーム 12 に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 、 R は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリアルとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化アシル 1（ X をハロゲンと定

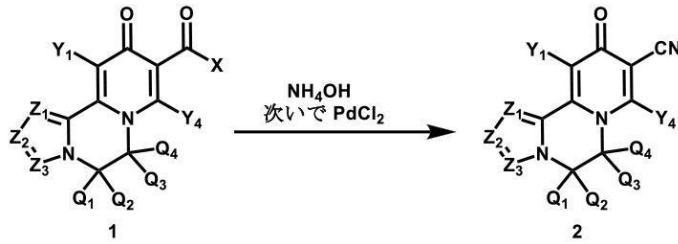
50

義する)を環化反応で2と反応させて3を生成することができる。

【0162】

スキーム13：

【化67】



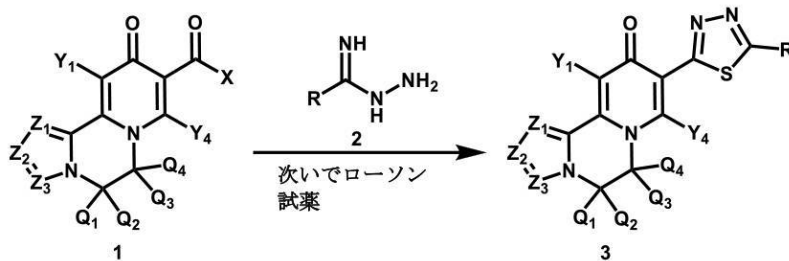
10

スキーム13に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化アシル1（ X はハロゲンとして定義される）を水酸化アンモニウム及び塩化パラジウム（II）と官能化反応で反応させて2を生成することができる。

【0163】

スキーム14：

【化68】



20

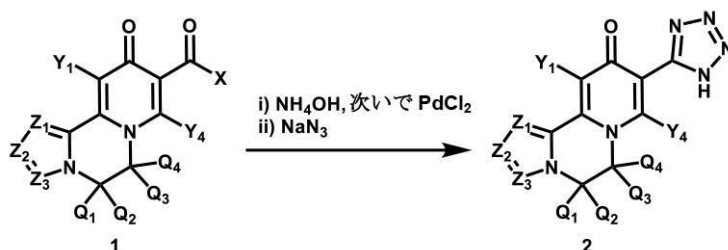
スキーム14に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ； R は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化アシル1（ X はハロゲンとして定義される）を環化反応で2と反応させることができ、ローソン試薬で処理した後、3などの化合物が生成される。

30

【0164】

スキーム15：

【化69】



40

スキーム15に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化アシル1（ X はハロゲンと

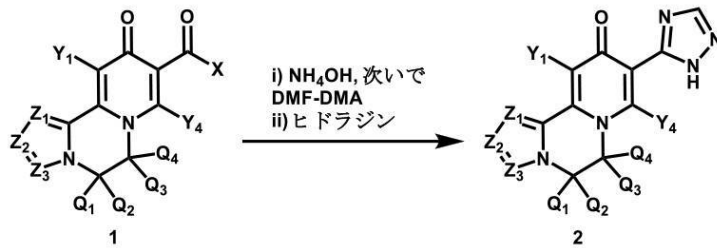
50

して定義される)は、水酸化アンモニウム及び塩化パラジウム(II)と環化反応で反応させ、続いてアジ化ナトリウムと反応させて2を生成することができる。

【0165】

スキーム16:

【化70】



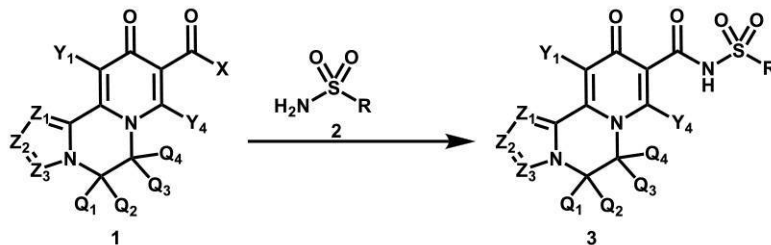
10

スキーム16に示すように、2(先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4)などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化アシル1(Xはハロゲンとして定義される)は、水酸化アンモニウム及びDMF-DMAとの環化反応、続いてヒドラジンとの反応で反応させて2を生成することができる。

【0166】

スキーム17:

【化71】



20

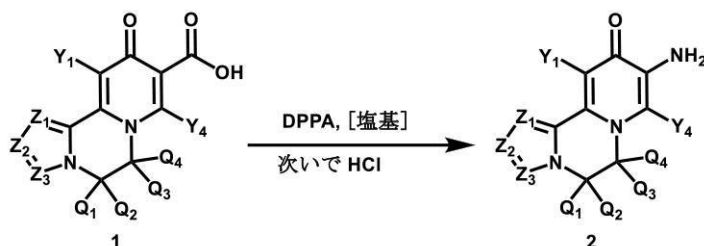
スキーム17に示すように、3(先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ; Rは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される)などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化アシル1(Xはハロゲンとして定義される)をスルホン2と反応させて3を生成することができる。

30

【0167】

スキーム18:

【化72】



40

スキーム18に示すように、2(先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4)などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。酸1は、DPPA、 Et_3N 又はヒューニツヒ塩基を含むがこれらに限定されない適切な塩基([塩基]と表す)との再配列反

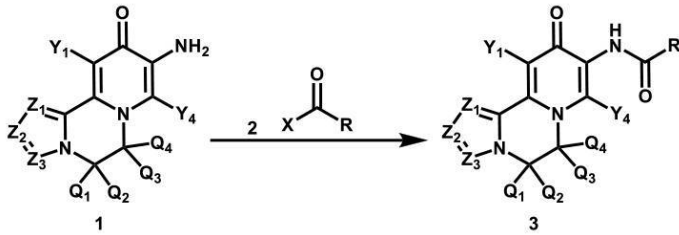
50

応で反応させ、続いてHClと反応させると、2などの化合物を生成することができる。

【0168】

スキーム19：

【化73】



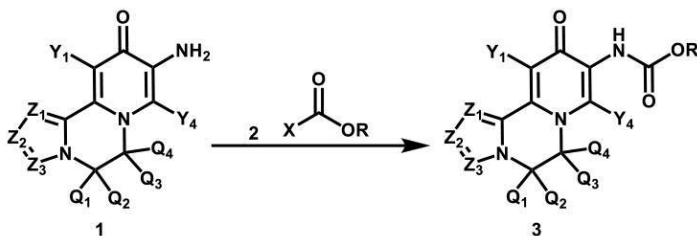
10

スキーム19に示すように、（先に定義されたZ₁、Z₂、Z₃、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Y₁、及びY₄；Rは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アミン1をハロゲン化アシル2（Xはハロゲンとして定義される）と反応させて3を生成することができる。

【0169】

スキーム20：

【化74】



20

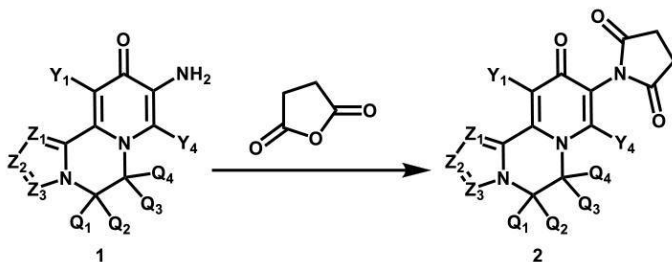
スキーム20に示すように、3（先に定義されたZ₁、Z₂、Z₃、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Y₁、及びY₄；Rは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アミン1をハロゲン化アシル2（Xはハロゲンとして定義される）と反応させて3を生成することができる。

30

【0170】

スキーム21：

【化75】



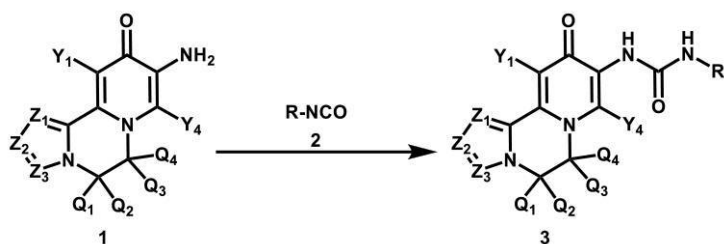
40

スキーム21に示すように、2（先に定義されたZ₁、Z₂、Z₃、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Y₁、及びY₄）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アミン1を、環化反応でジヒドロフラン-2,5-ジオンと反応させて2を生成することができる。

【0171】

50

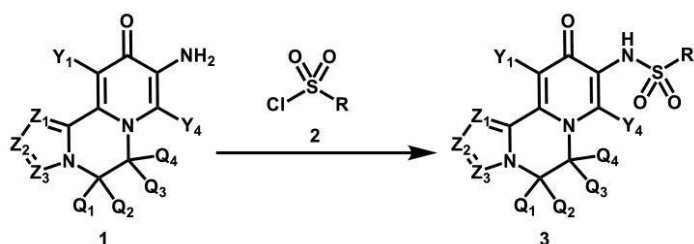
スキーム 22 :
【化 7 6】



スキーム 22 に示すように、（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ； R は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アミン 1 を、イソシアナート 2 と反応させて 3 を生成することができる。

【0172】

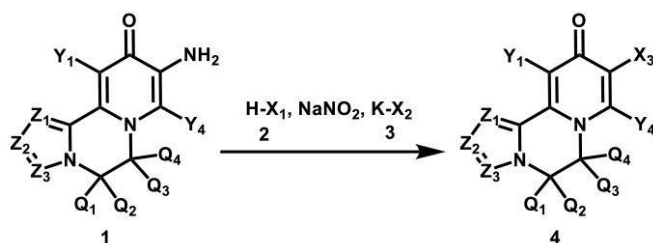
スキーム 23 :
【化 7 7】



スキーム 23 に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 、 R は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アミン 1 を、スルホニルクロリド 2 と反応させて 3 を生成することができる。

【0173】

スキーム 24 :
【化 7 8】

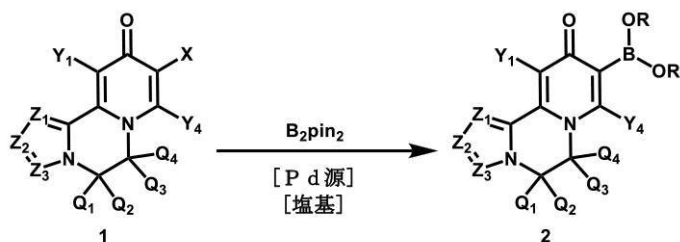


スキーム 24 に示すように、4（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 、 X_3 はハロゲンと定義）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アミン 1 を、サンドマイヤー型反応において、プロトン性化合物 2（ X_1 はハロゲンと定義）、亜硝酸ナトリウム、及びカリウム塩（ X_2 はハロゲンと定義）と反応させて 4 を生成することができる。

【0174】

スキーム25：

【化79】



10

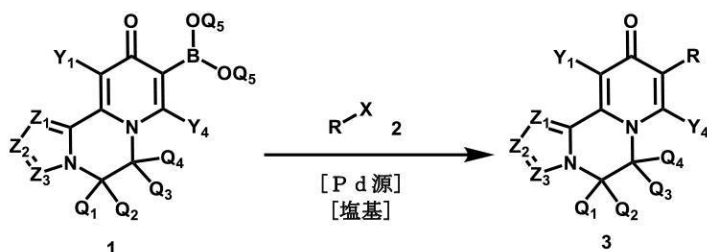
スキーム25に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ；各Rは、独立して、水素又は置換されていてもよいアルキルと定義され、あるいは、R基は、組み合わせて、置換されていてもよい複素環を形成することができる）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化物1を、典型的には、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 又は $Pd(PPh_3)_4$ を含むがこれらに限定されないPd含有試薬（[Pd源]と表す）と、 $KOAc$ 、 K_2CO_3 又は Et_3N を含むがこれらに限定されない塩基（[塩基]と表す）とによって媒介されるボリル化反応で反応させて、2を生成することができる。

20

【0175】

スキーム26：

【化80】



30

スキーム26に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ；Rは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ホウ素含有中間体1（各 Q_5 は、独立して、水素又は置換されていてもよいアルキルと定義され、あるいは、R基は、組み合わせて、置換されていてもよい複素環を形成することができる）を、典型的には、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 、又は $Pd(PPh_3)_4$ を含むがこれらに限定されないPd含有試薬（[Pd源]と表す）、及び $KOAc$ 、 K_2CO_3 、又は Et_3N を含むがこれらに限定されない塩基（[塩基]と表す）によって媒介される、ハロゲン化物2（Xはハロゲンとして定義される）とカップリング反応させて、3を生成することができる。

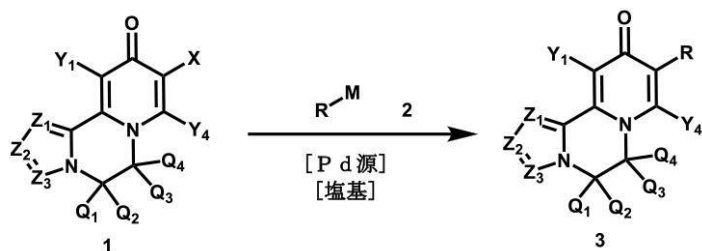
40

【0176】

スキーム27：

50

【化 8 1】

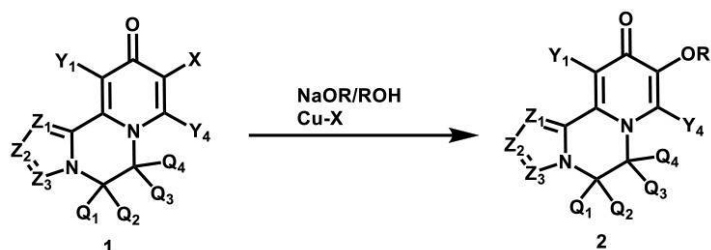


スキーム 27 に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ； R は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化物 1（ X はハロゲンとして定義される）を、典型的には、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(dppf)$ 又は $Pd(PPh_3)_4$ を含むがこれらに限定されない Pd 含有試薬（ $[Pd源]$ と表す）、及び $KOAc$ 、 K_2CO_3 又は Et_3N を含むがこれらに限定されない塩基（ $[塩基]$ と表す）によって媒介される、2（ M は、 B 、 Sn 、 Al 、 Si 、 Zn 、又は Mg を含むがこれらに限定されない原子を含む官能基として定義される）とカップリング反応させて、3 を生成することができる。

【0177】

スキーム 28：

【化 8 2】

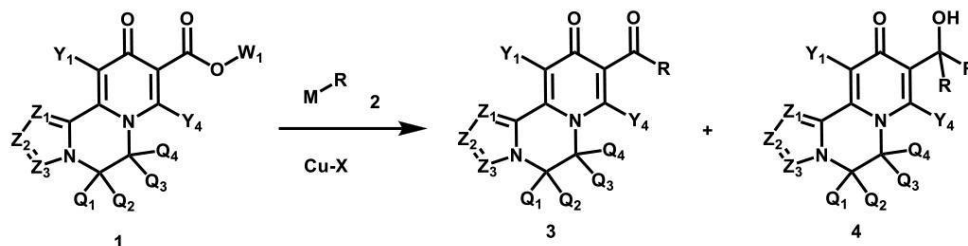


スキーム 28 に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 、 R は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールとして定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。ハロゲン化物 1（ X はハロゲンとして定義される）を、 $CuBr$ 又は CuI を含むがこれらに限定されない Cu 含有試薬、並びにアルコール及びその共役塩基、すなわち $NaOR/ROH$ とカップリング反応させて、3 を生成することができる。

【0178】

スキーム 29：

【化 8 3】



10

20

30

40

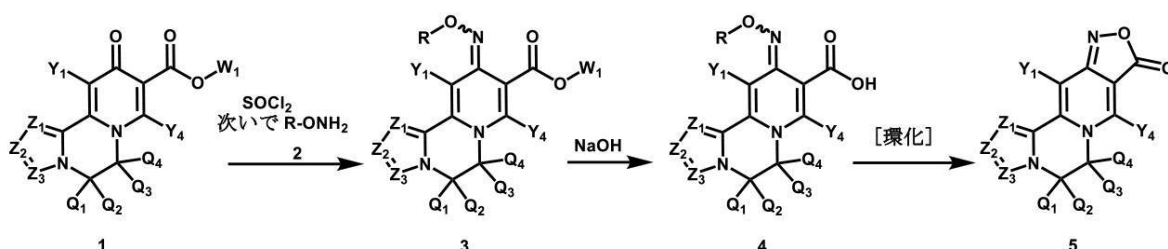
50

スキーム 29 に示すように、3 及び／又は 4 などの化合物（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ；各 R は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル又は置換されていてもよいヘテロアリールとして独立して定義される）は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。エステル 1 (W_1 は置換されていてもよいアルキルとして定義される) を、典型的には CuI 又は $CuBr$ を含むがこれらに限定されない Cu 含有試薬によって媒介される、2 (M は、 B 、 Sn 、 Al 、 Si 、 Zn 、又は Mg を含むがこれらに限定されない原子を含む官能基として定義される) との置換反応で反応させて、3 及び／又は 4 を生成することができる。

【0179】

スキーム 30：

【化 84】

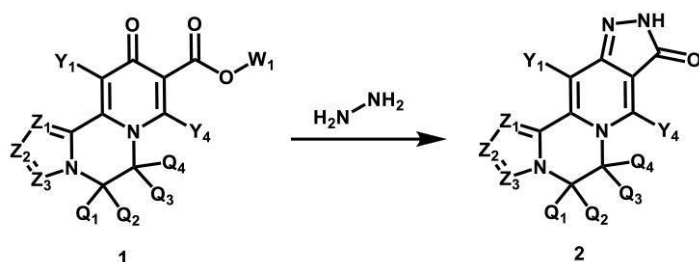


スキーム 30 に示すように、5（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。エステル 1 (W_1 は置換されていてもよいアルキルとして定義される) を塩化チオニルによって活性化し、次いでアミン 2 (R は水素又は置換されていてもよいアルキルとして定義される) と反応させて、オキシム 3 を生成することができる。これを $NaOH$ で鹼化して酸 4 を生成することができる。この中間体を環化反応（[環化]）として示される）で反応させて 5 を生成することができる。

【0180】

スキーム 31：

【化 85】



スキーム 31 に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。エステル 1 (W_1 は置換されていてもよいアルキルとして定義される) を環化反応でヒドラジンと反応させて 2 を生成することができる。

【0181】

スキーム 32：

10

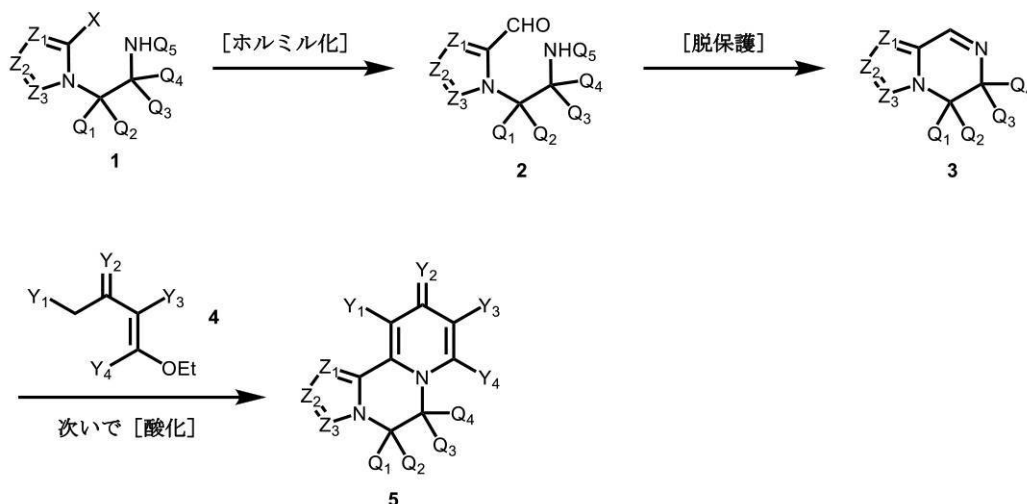
20

30

40

50

【化 8 6】

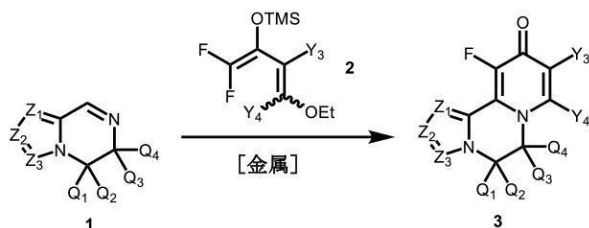


スキーム 32 に示すように、5（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アゾール 1（ X はハロゲンとして定義され、 Q_5 は Boc 又はトリチルを含むがこれらに限定されない炭素系保護基として定義される）を、イソプロピルマグネシウムクロリド又は $LiDA$ を含むがこれらに限定されない強塩基によって媒介されるホルミル化反応（スキーム 32 において [ホルミル化] と表す）で反応させて、アルデヒド 2 を生成することができる。これを、 TFA 又は HCl を含むがこれらに限定されない酸性試薬によって媒介される脱保護反応（スキーム 32 において [脱保護] と表す）で反応させて、中間体 3 を生成することができる。これを化合物 4 と反応させて中間体環状付加物を生成することができ、これを酸化して（スキーム 32 において [酸化] と表す）ピリドン 5 を生成することができる。

【0182】

スキーム 33：

【化 8 7】



スキーム 33 に示すように、3（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_3 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アゾール 1 を、 ZnI_2 、 $ZnBr_2$ 又は $ZnCl_2$ を含むがこれらに限定されない金属系試薬（スキーム 33 において [金属] と表す）によって媒介される、中間体 2 と環化反応させて、ピリドン 3 を生成することができる。

【0183】

スキーム 34：

10

20

30

40

50

【化 8 8】

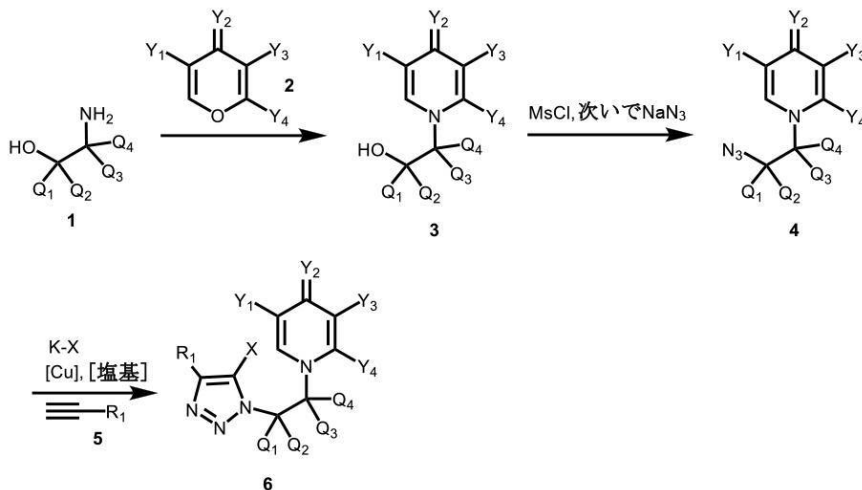


スキーム 34 に示すように、2（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、 Y_2 、及び Y_4 ）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。エステル 1（ R は置換されていてもよいアルキルとして定義される）をアンモニア、次いで DMF-DMA と反応させることができる。ヒドラジンとの反応後、トリアゾール 2 を生成することができる。

【0184】

スキーム 35：

【化 8 9】

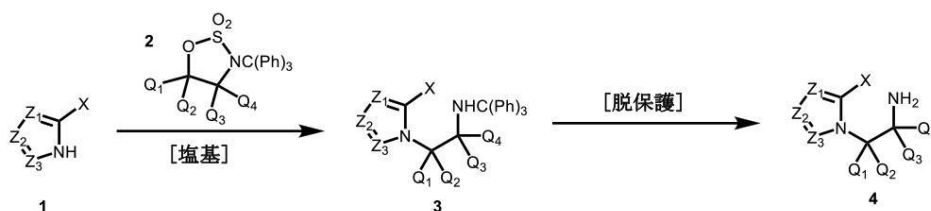


スキーム 35 に示すように、6（先に定義された R_1 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、及び Y_4 ； X はハロゲンと定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。アミノアルコール 1 をピラン 2 と縮合させて中間体 3 を生成することができる。アルコール官能基を MsCl で活性化し、次いで NaN_3 で置換してアジド 4 を生成することができる。これは、カリウム塩、 CuCl_2 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、又は $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ 六水和物を含むがこれらに限定されない銅試薬（スキーム 35 において $[\text{Cu}]$ と表す）、及び Et_3N 、 DBU 、又は DIEA を含むがこれらに限定されない塩基（スキーム 35 において $[\text{塩基}]$ と表す）によって媒介される、アルキン 5 との環化付加反応を受けて、トリアゾール 6 を生成することができる。

【0185】

スキーム 36：

【化 9 0】



10

20

30

40

50

スキーム 36 に示すように、4（先に定義された Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、及び Q_4 ； X はハロゲンと定義される）などの化合物は、本明細書に示す合成方法に従って、又は当業者に公知の同様の方法によって調製することができる。中間体 1 は、典型的には、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $KOAc$ 、 $NaOtBu$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、 NaH 、 Et_3N 、又は DBU を含むがこれらに限定されない塩基（「塩基」と表す）によって媒介される、スルファミダート 2 との炭素-窒素結合形成反応で反応することができる。アミン 3 は、 TFA 、 HCl 、又は H_2SO_4 を含むがこれらに限定されない試薬を使用して脱保護工程（「脱保護」と表す）で反応して、アミン 4 を生成することができる。

【0186】

印刷物、電子的、コンピュータ可読記憶媒体又はその他の形態を問わず、本明細書で引用した全ての参考文献は、要約、記事、ジャーナル、出版物、テキスト、論文、インターネットウェブサイト、データベース、特許及び特許公報を含むがこれらに限定されない、それらの全体が参照により明示的に組み込まれる。

10

【0187】

開示された実施形態に対する様々な変更及び修正は、当業者には明らかであり、本発明の化学構造、置換基、誘導体、配合及び／又は方法に関する変更及び修正を含むがこれらに限定されない変更及び修正は、本発明の趣旨及び添付の特許請求の範囲から逸脱せずに行ってよい。

【0188】

本発明を様々な好ましい実施形態に関して説明してきたが、それに限定されることを意図するものではなく、むしろ当業者であれば、本発明の精神及び添付の特許請求の範囲内にある変形及び修正を行うことができることを認識するであろう。

20

【0189】

例

本発明の化合物及び方法は、例示としてのみ意図され、本発明の範囲を限定することを意図しない、以下の例に関連してよりよく理解される。出発材料は、商業的販売業者から入手可能であるか、又は当業者に周知の方法によって生成された。

【0190】

一般条件：

質量スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化を使用して $LC-MS$ システムで実行した。これらは、*Agilent 6120 Quadrupole* 検出器を備えた *Agilent 1290 Infinity II* システムであった。*ZORBAX Eclipse XDB-C18* カラム（ $4.6 \times 30\text{ mm}$ 、 $1.8\text{ }\mu\text{m}$ ）を使用してスペクトルを得た。水中 0.1% ギ酸（A）及びアセトニトリル中 0.1% ギ酸（B）の移動相を使用して 298 K でスペクトルを得た。以下の溶媒勾配である $0 \sim 1.5$ 分で 5% （B）、 $1.5 \sim 4.5$ 分で $5 \sim 95\%$ （B）、及び $4.5 \sim 6$ 分で 95% （B）を用いてスペクトルを得た。溶媒流量は 1.2 mL/分 であった。化合物を 210 nm 及び 254 nm の波長で検出した。 $[M+H]^+$ は、モノ同位体分子量を指す。

30

【0191】

NMR スペクトルは、*Bruker 400 MHz* 分光計で実行した。スペクトルを 298 K で測定し、溶媒ピークを用いて参照した。 ^1H NMR の化学シフトは百万分率（ppm）で報告されている。

40

【0192】

Gilson GX-281 自動液体処理システムを使用して、逆相高速液体クロマトグラフィ（*RPHPLC*）によって化合物を精製した。特に明記しない限り、化合物を *Phenomenex Kinetex EVO C18* カラム（ $250 \times 21.2\text{ mm}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$ ）で精製した。特に明記しない限り、 $0\% \sim 100\%$ （B）の勾配溶出を使用した水（A）及びアセトニトリル（B）の移動相を使用して、化合物を 298 K で精製した。溶媒流量は 2.0 mL/分 であり、化合物は波長 254 nm で検出した。

【0193】

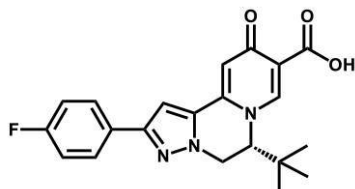
50

あるいは、化合物を、Teledyne ISCO CombiFlash精製システムを用いて順相液体クロマトグラフィ（NPLC）によって精製した。化合物をREDISEPシリカゲルカートリッジで精製した。化合物を298 Kで精製し、254 nmの波長で検出した。

【0194】

例1：(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化91】



工程1：乾燥器で乾燥させたフラスコに、3,5-ジブromo-1H-ピラゾール（3 g、13.28 mmol）及びTHF（30 mL）を入れた。反応混合物を氷浴中で冷却し、これに水素化ナトリウム（584 mg、14.61 mmol）を添加した。この温度で20分間撹拌した後、tert-ブチル(R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシド（4.45 g、15.94 mmol）の溶液をTHF（20 mL）中の溶液として添加した。次いで、反応混合物を室温に加温した。6時間後、MeOH（1 mL）を添加し、次いで、揮発性物質を除去した。残渣をDCM（50 mL）に溶解し、次いで、TFA（10 mL）を添加した。室温で14時間撹拌した後、揮発性物質を除去し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用了。

【数1】

ESI MS $m/z = 326.1$ $[M+H]^+$.

工程2：前の工程からの材料を2：1のEtOH：AcOH（25 mL）に溶解した。これに、エチル4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボキシラート（3.34 g、19.84 mmol）の溶液をEtOH（10 mL）中の溶液として添加した。反応混合物を18時間加熱還流し、次いで、室温に到達させた。揮発性物質を除去し、残渣をシリカゲル上で0～15%のMeOH：EtOAcを用いて精製して、エチル(R)-2-(2-(3,5-ジブromo-1H-ピラゾール-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート（3.5 g、3工程で収率57%）を得た。

【数2】

ESI MS $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

工程3：乾燥器で乾燥させたバイアルに、エチル(R)-2-(2-(3,5-ジブromo-1H-ピラゾール-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート（3 g、6.31 mmol）、PdBr₂（168 mg、0.631 mmol）、KOAc（929 mg、9.47 mmol）及びDMF（25 mL）を入れた。反応混合物を90℃で14時間撹拌した。次いで、DMFを除去し、残渣をシリカゲル上で0～15%のMeOH：EtOAcを用いて精製して、エチル(R)-2-ブromo-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボキシラート（1.3 g、収率52%）を得た。

【数 3】

ESI MS $m/z = 395.1$ $[M+H]^+$.

工程 4：乾燥器で乾燥させたバイアルに、エチル（R）-2-ブロモ-6-（tert-ブチル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボキシラート（25mg、0.063mmol）、（4-フルオロフェニル）ボロン酸（9mg、0.063mmol）、 Cs_2CO_3 （62mg、0.19mmol）、及び Pd-XPhos-G3（7mg、0.006mmol）を入れた。バイアルを窒素ガスでパージし、次いで、1,4-ジオキサン（2mL）及び水（1mL）を添加した。反応混合物を 100℃で 16 時間加熱し、次いで、室温に到達させた。反応混合物を DCM（5mL）で希釈し、1M HCl 水溶液で pH を 3 に調整した。生成物を DCM（3×5mL）で抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残渣を RP-HPLC により精製して、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（4-フルオロフェニル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸（2mg、収率 12%）を得た。

10

【数 4】

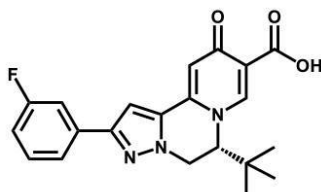
ESI MS $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$.

20

【0195】

例 2：（R）-6-（tert-ブチル）-2-（3-フルオロフェニル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化 92】



30

標記分子の合成手順は、工程 4 で（4-フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（3-フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（4-フルオロフェニル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（3-フルオロフェニル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸（2mg）を得た。

【数 5】

ESI MS $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$.

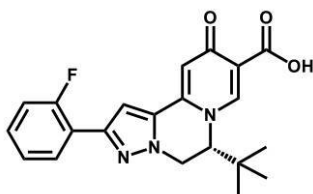
40

【0196】

例 3：（R）-6-（tert-ブチル）-2-（2-フルオロフェニル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

50

【化 9 3】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（２．６ｍｇ）を得た。

10

【数 6】

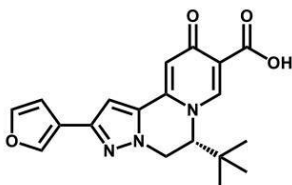
ESI MS $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$.

【 0 1 9 7 】

例 4：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（フラン－３－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

20

【化 9 4】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにフラン－３－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（フラン－３－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．５ｍｇ）を得た。

30

【数 7】

ESI MS $m/z = 354.1$ $[M+H]^+$.

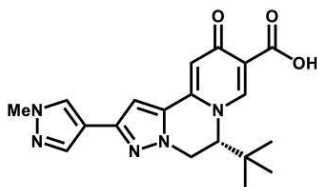
40

【 0 1 9 8 】

例 5：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

50

【化 9 5】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに 2－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを使用した以外は、（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－２－（２－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．９ｍｇ）を得た。

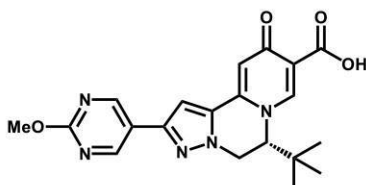
【数 8】

ESI MS $m/z = 368.1$ $[M+H]^+$.

【0199】

例 6：（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－２－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 9 6】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－メトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－２－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．５ｍｇ）を得た。

【数 9】

ESI MS $m/z = 396.1$ $[M+H]^+$.

【0200】

例 7：（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－２－（オキサゾール－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

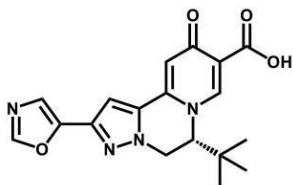
20

30

40

50

【化 9 7】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに 5－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾールを使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（オキサゾール－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４ｍｇ）を得た。

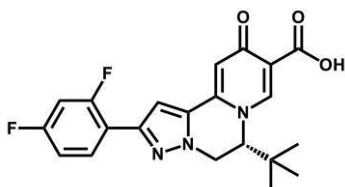
【数 1 0】

ESI MS $m/z = 355.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 0 1】

例 8：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 9 8】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４ｍｇ）を得た。

【数 1 1】

ESI MS $m/z = 400.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (td, $J = 8.6, 6.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 2H), 4.94 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

【 0 2 0 2】

例 9：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－２－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

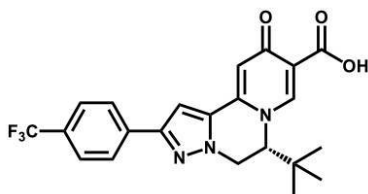
20

30

40

50

【化 9 9】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．５ｍｇ）を得た。

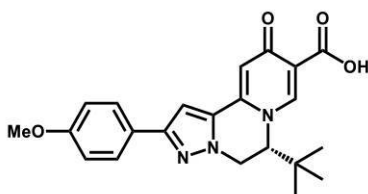
【数 1 2】

ESI MS $m/z = 432.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 0 3】

例 10：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 0 0】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．７ｍｇ）を得た。

【数 1 3】

ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 0 4】

例 11：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（３－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

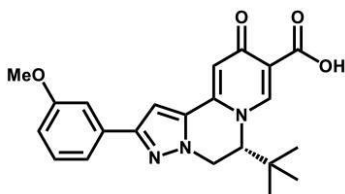
20

30

40

50

【化 101】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（３－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．７ｍｇ）を得た。

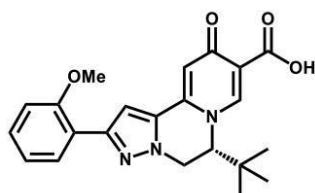
【数 14】

ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

【0205】

例 12：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 102】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．７ｍｇ）を得た。

【数 15】

ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 3H), 4.92 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 14.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 0.89 (s, 9H).

【0206】

例 13：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－クロロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

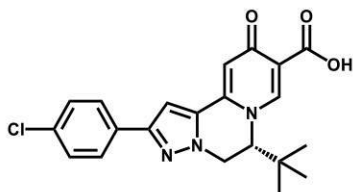
20

30

40

50

【化 103】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－クロロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－クロロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．３mg）を得た。

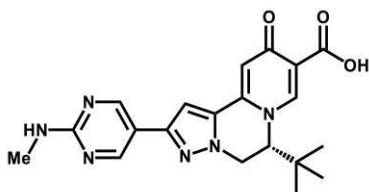
【数 16】

ESI MS $m/z = 398.1$ $[M+H]^+$.

【0207】

例 14：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 104】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－（メチルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．１mg）を得た。

【数 17】

ESI MS $m/z = 395.1$ $[M+H]^+$.

【0208】

例 15：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

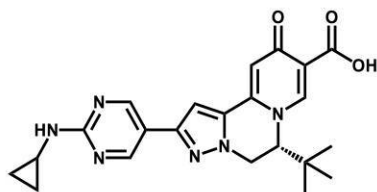
20

30

40

50

【化 105】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．１mg）を得た。

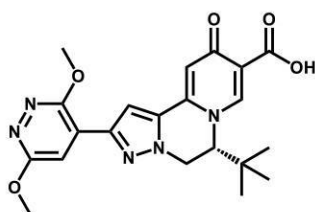
【数 18】

ESI MS $m/z = 421.1$ $[M+H]^+$.

【0209】

例 16：（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（３，６－ジメトキシピリダジン－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 106】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３，６－ジメトキシピリダジン－４－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（３，６－ジメトキシピリダジン－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．５mg）を得た。

【数 19】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.95 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 0.90 (s, 9H).

【0210】

例 17：（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－１０－オキソ－２－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

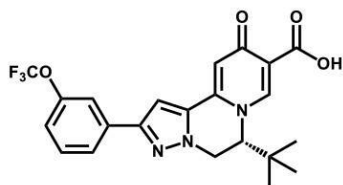
20

30

40

50

【化 107】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－１０－オキソ－２－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．９ｍｇ）を得た。

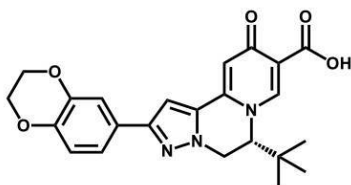
【数 20】

ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

【0211】

例 18：（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（２，３－ジヒドロベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキシシ－６－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 108】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，３－ジヒドロベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキシシ－６－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（２，３－ジヒドロベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキシシ－６－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．３ｍｇ）を得た。

【数 21】

ESI MS $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$.

【0212】

例 19：（Ｒ）－６－（tert-ブチル）－２－（２－メチルチアゾール－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

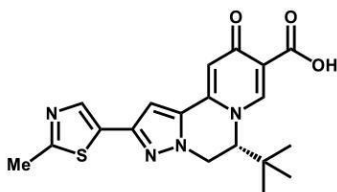
20

30

40

50

【化 109】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－メチルチアゾール－５－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－メチルチアゾール－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．１ｍｇ）を得た。

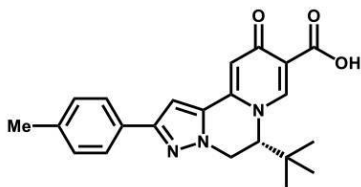
【数 22】

ESI MS $m/z = 385.1$ $[M+H]^+$.

【0213】

例 20：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－２－（ｐ－トリル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 110】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに p-トリルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－２－（ｐ－トリル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．７ｍｇ）を得た。

【数 23】

ESI MS $m/z = 378.1$ $[M+H]^+$.

【0214】

例 21：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，２－ジフルオロベンゾ〔d〕〔１，３〕ジオキソール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

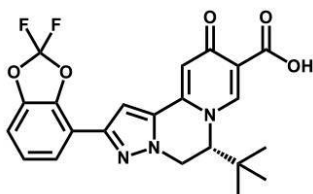
20

30

40

50

【化 1 1 1】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－４－イル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン－１２－カルボン酸（１．９mg）を得た。

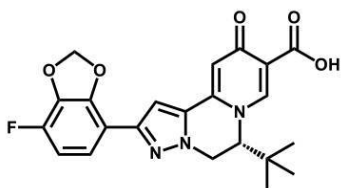
【数 2 4】

ESI MS $m/z = 444.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.44 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 4.97 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 14.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

【0 2 1 5】

例 2 2：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（７－フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 1 2】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（７－フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－４－イル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（７－フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン－１２－カルボン酸（１．５mg）を得た。

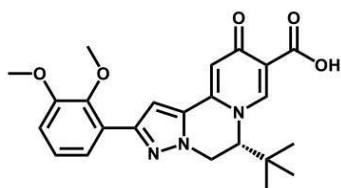
【数 2 5】

ESI MS $m/z = 426.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.22 – 6.15 (m, 2H), 4.94 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 14.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H).

【0216】

例23：(R)-6-(tert-ブチル)-2-(2,3-ジメトキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化113】



10

標記分子の合成手順は、工程4で(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2,3-ジメトキシフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(2,3-ジメトキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸(1.9mg)を得た。

【数26】

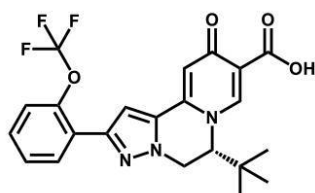
ESI MS $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$.

20

【0217】

例24：(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化114】



30

標記分子の合成手順は、工程4で(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸(1.1mg)を得た。

【数27】

ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

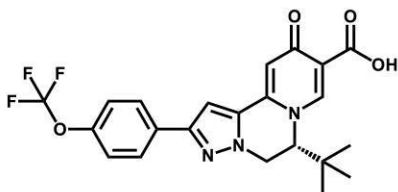
40

【0218】

例25：(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

50

【化 1 1 5】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジニン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジニン－１２－カルボン酸（１．５mg）を得た。

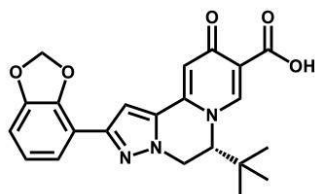
【数 2 8】

ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 1 9】

例 2 6：（R）－２－（ベンゾ〔d〕〔１，３〕ジオキサール－４－イル）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジニン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 1 6】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにベンゾ〔d〕〔１，３〕ジオキサール－４－イルボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジニン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－２－（ベンゾ〔d〕〔１，３〕ジオキサール－４－イル）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジニン－１２－カルボン酸（１．５mg）を得た。

【数 2 9】

ESI MS $m/z = 408.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 2 0】

例 2 7：（R）－２－（ベンゾフラン－７－イル）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジニン－１２－カルボン酸の合成。

10

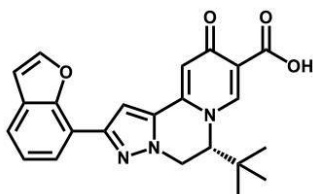
20

30

40

50

【化 1 1 7】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにベンゾフラン－７－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－２－（ベンゾフラン－７－イル）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．２ｍｇ）を得た。

10

【数 3 0】

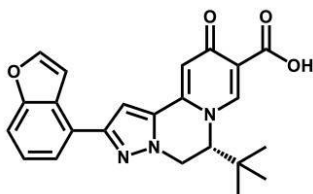
ESI MS $m/z = 404.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 2 1】

例 2 8：（Ｒ）－２－（ベンゾフラン－４－イル）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

20

【化 1 1 8】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにベンゾフラン－４－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－２－（ベンゾフラン－４－イル）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．７ｍｇ）を得た。

30

【数 3 1】

ESI MS $m/z = 404.1$ $[M+H]^+$.

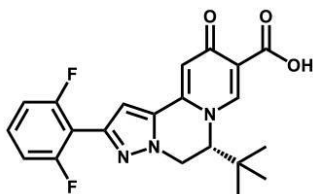
40

【 0 2 2 2】

例 2 9：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，６－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

50

【化 1 1 9】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，６－ジフルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，６－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４ｍｇ）を得た。

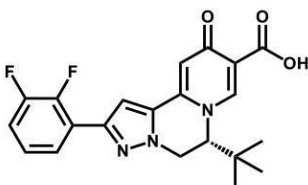
【数 3 2】

ESI MS $m/z = 400.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 2 3】

例 3 0：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，３－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 2 0】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，３－ジフルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，３－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４ｍｇ）を得た。

【数 3 3】

ESI MS $m/z = 400.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 2 4】

例 3 1：（Ｒ）－２－（ベンゾ〔ｄ〕チアゾール－４－イル）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

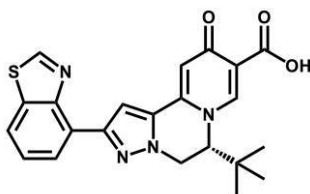
20

30

40

50

【化 1 2 1】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにベンゾ
 [d]チアゾール－４－イルボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert-ブチ
 ル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラ
 ザロ [1, 5-a] ピリド [2, 2-c] ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にし
 て、（R）－２－（ベンゾ [d]チアゾール－４－イル）－６－（tert-ブチル）－
 １０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 2-c]
] ピラジン－１２－カルボン酸（１．７mg）を得た。

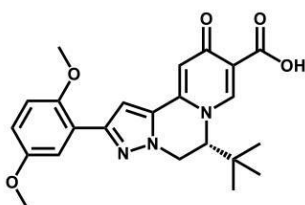
【数 3 4】

ESI MS $m/z = 421.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.50 (s, 1H),
 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.97
 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 14.4,$
 4.9 Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H).

【0 2 2 5】

例 3 2：（R）－６－（tert-ブチル）－２－（２，５－ジメトキシフェニル）－
 １０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 2-c]
] ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 2 2】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，
 ５－ジメトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert-ブチル
 ）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾ
 ロ [1, 5-a] ピリド [2, 2-c] ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして
 、（R）－６－（tert-ブチル）－２－（２，５－ジメトキシフェニル）－１０－オ
 キソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 2-c] ピラジ
 ン－１２－カルボン酸（１．４mg）を得た。

【数 3 5】

ESI MS $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.47
 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H),
 4.94 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 14.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.90 (s,
 3H), 3.85 (s, 3H), 0.91 (s, 9H).

【0 2 2 6】

10

20

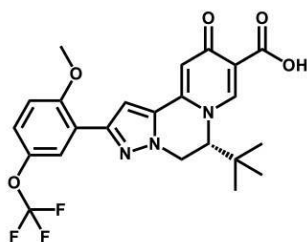
30

40

50

例 33：(R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化 123】



10

標記分子の合成手順は、工程 4 で (4-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸 (1.7 mg) を得た。

20

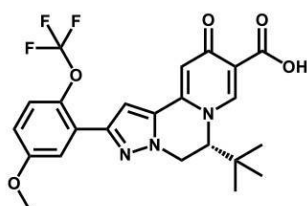
【数 36】

ESI MS $m/z = 478.1 [M+H]^+$.

【0227】

例 34：(R)-6-(tert-ブチル)-2-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化 124】



30

標記分子の合成手順は、工程 4 で (4-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (2-エトキシ-5-メトキシフェニル) ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(5-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸 (1.7 mg) を得た。

40

【数 37】

ESI MS $m/z = 478.1 [M+H]^+$.

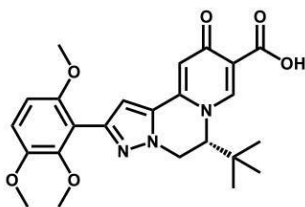
【0228】

例 35：(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-2-(2,3,6-トリメトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,

50

2-c] ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化125】



標記分子の合成手順は、工程4で（4-フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（2, 3, 6-トリメトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（4-フルオロフェニル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、（R）-6-（tert-ブチル）-10-オキソ-2-（2, 3, 6-トリメトキシフェニル）-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸（1.7mg）を得た。

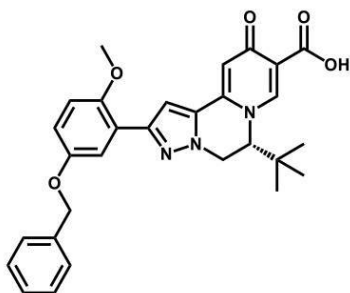
【数38】

ESI MS $m/z = 454.1$ $[M+H]^+$.

【0229】

例36：（R）-2-（5-（ベンジルオキシ）-2-メトキシフェニル）-6-（tert-ブチル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化126】



標記分子の合成手順は、工程4で（4-フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（5-（ベンジルオキシ）-2-メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（4-フルオロフェニル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、（R）-2-（5-（ベンジルオキシ）-2-メトキシフェニル）-6-（tert-ブチル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸（1.7mg）を得た。

【数39】

ESI MS $m/z = 500.1$ $[M+H]^+$.

【0230】

例37：（R）-6-（tert-ブチル）-2-（2-エトキシ-5-メトキシフェニル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

10

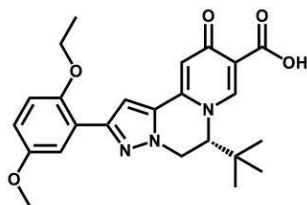
20

30

40

50

【化 1 2 7】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－エトキシ－５－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－５－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．３ｍｇ）を得た。

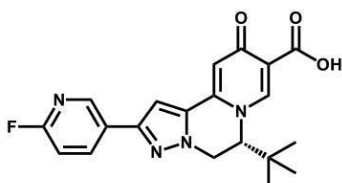
【数 4 0】

ESI MS $m/z = 438.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 1】

例 38：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（６－フルオロピリジン－３－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 2 8】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（６－フルオロピリジン－３－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（６－フルオロピリジン－３－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．５ｍｇ）を得た。

【数 4 1】

ESI MS $m/z = 383.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 2】

例 39：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，４－ジフルオロ－５－メチルフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

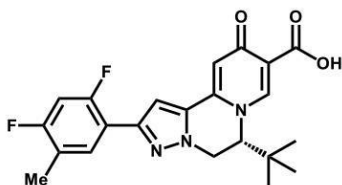
20

30

40

50

【化 1 2 9】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，４－ジフルオロ－５－メチルフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（*tert*-ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリド〔２，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（*tert*-ブチル）－２－（２，４－ジフルオロ－５－メチルフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリド〔２，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

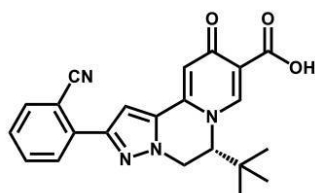
【数 4 2】

ESI MS $m/z = 414.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 3】

例 4 0：（Ｒ）－６－（*tert*-ブチル）－２－（２－シアノフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリド〔２，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 3 0】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－シアノフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（*tert*-ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリド〔２，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（*tert*-ブチル）－２－（２－シアノフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリド〔２，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

【数 4 3】

ESI MS $m/z = 389.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 4】

例 4 1：（Ｒ）－６－（*tert*-ブチル）－２－（３－フルオロピリジン－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリド〔２，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

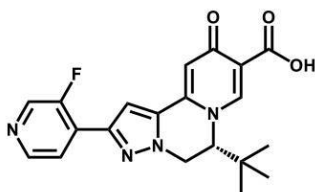
20

30

40

50

【化 1 3 1】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－フルオロピリジン－４－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に
10

して、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（３－フルオロピリジン－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

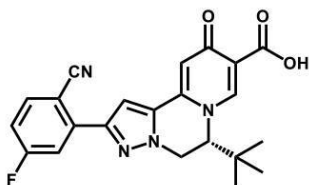
【数 4 4】

ESI MS $m/z = 383.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 5】

例 4 2：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－シアノ－５－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，
20

【化 1 3 2】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－シアノ－５－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に
30

して、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－シアノ－５－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（０．８ｍｇ）を得た。

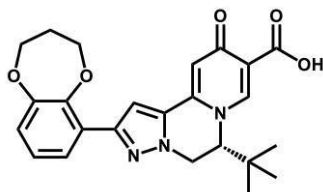
【数 4 5】

ESI MS $m/z = 407.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 6】

例 4 3：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキセピン－６－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。
40

【化 1 3 3】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキセピン－６－イル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキセピン－６－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．５mg）を得た。

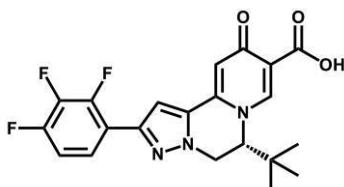
【数 4 6】

ESI MS $m/z = 436.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 3 7】

例 4 4：（R）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－２－（２，３，４－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 3 4】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，３，４－トリフルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－２－（２，３，４－トリフルオロフェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４mg）を得た。

【数 4 7】

ESI MS $m/z = 418.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 3 8】

例 4 5：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－シアノ－３－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

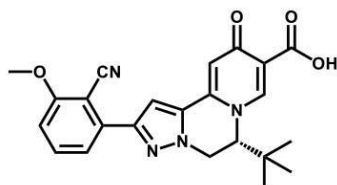
20

30

40

50

【化 1 3 5】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－シアノ－３－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジーン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－シアノ－３－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジーン－１２－カルボン酸（１．７ｍｇ）を得た。

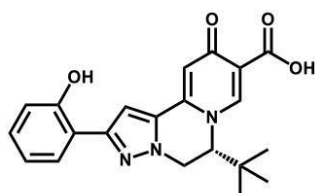
【数 4 8】

ESI MS $m/z = 419.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 9】

例 4 6：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジーン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 3 6】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジーン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－ヒドロキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジーン－１２－カルボン酸（１．１ｍｇ）を得た。

【数 4 9】

ESI MS $m/z = 380.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 4 0】

例 4 7：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジーン－１２－カルボン酸の合成。

10

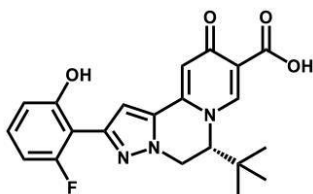
20

30

40

50

【化 1 3 7】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－フルオロ－６－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０

Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－フルオロ－６－ヒドロキシ

フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．２ｍｇ）を得た。

【数 5 0】

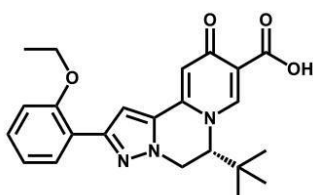
ESI MS $m/z = 398.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.29

(s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.73 (ddd, $J = 11.5, 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 14.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

【 0 2 4 1】

例 4 8：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 3 8】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－エトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．５ｍｇ）を得た。

【数 5 1】

ESI

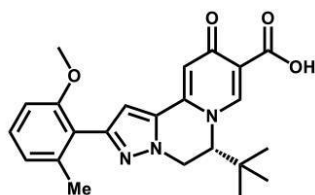
MS $m/z = 408.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 3H), 4.93 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 14.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 3H), 1.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H).

【 0 2 4 2】

例 4 9：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－メトキシ－６－メチルフェニ

ル) - 10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化139】



標記分子の合成手順は、工程4で(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-メトキシ-6-メチルフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸(1.3 mg)を得た。

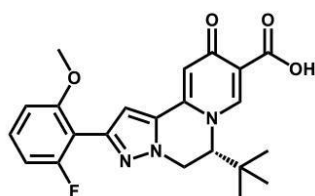
【数52】

ESI MS $m/z = 408.1$ $[M+H]^+$.

【0243】

例50: (R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化140】



標記分子の合成手順は、工程4で(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸(1 mg)を得た。

【数53】

ESI MS $m/z = 412.1$ $[M+H]^+$.

【0244】

例51: (R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

10

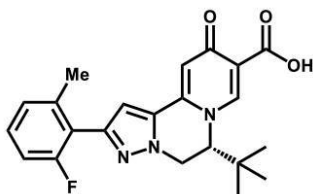
20

30

40

50

【化 1 4 1】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

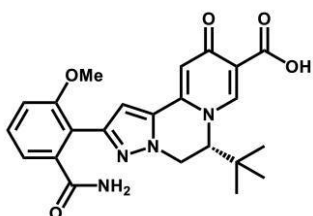
【数 5 4】

ESI MS $m/z = 396.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 4 5】

例 5 2：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－カルバモイル－６－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 4 2】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－シアノ－６－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－カルバモイル－６－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．２ｍｇ）を得た。

【数 5 5】

ESI MS $m/z = 437.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 4 6】

例 5 3：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－カルバモイル－６－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

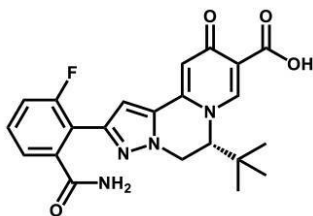
20

30

40

50

【化 1 4 3】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－シアノ－６－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－カルバモイル－６－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．３ｍｇ）を得た。

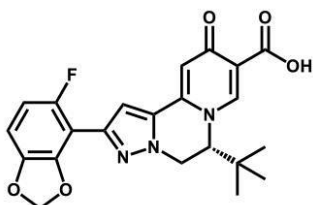
【数 5 6】

ESI MS $m/z = 425.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 4 7】

例 5 4：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（５－フルオロベンゾ〔ｄ〕〔１，３〕ジオキソール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 4 4】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（５－フルオロベンゾ〔ｄ〕〔１，３〕ジオキソール－４－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（５－フルオロベンゾ〔ｄ〕〔１，３〕ジオキソール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

【数 5 7】

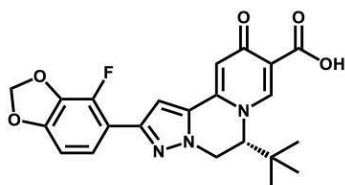
ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15.36 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.79 – 6.63 (m, 2H), 6.16 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 14.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H).

【 0 2 4 8】

例 5 5：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロベンゾ〔ｄ〕〔１，３〕ジオキソール－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔

1, 5-a] ピリド [2, 2-c] ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化145】



標記分子の合成手順は、工程4で(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(5-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸(1mg)を得た。

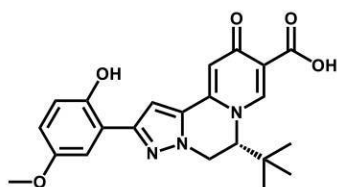
【数58】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$.

【0249】

例56: (R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

【化146】



標記分子の合成手順は、工程4で(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸(1.3mg)を得た。

【数59】

ESI MS $m/z = 410.1$ $[M+H]^+$.

【0250】

例57: (R)-6-(tert-ブチル)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシ-5-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,2-c]ピラジン-12-カルボン酸の合成。

10

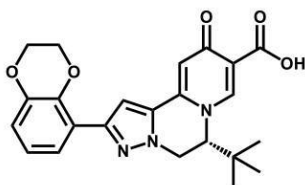
20

30

40

50

【化 1 4 7】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，３－ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン－５－イル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２，３－ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン－５－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－１２－カルボン酸（１．３mg）を得た。

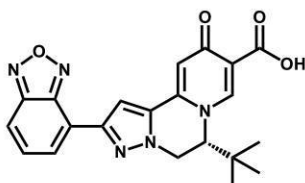
【数 6 0】

ESI MS $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 5 1】

例 58：（R）－２－（ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール－４－イル）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 4 8】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール－４－イルボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－２－（ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール－４－イル）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－１２－カルボン酸（１mg）を得た。

【数 6 1】

ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 5 2】

例 59：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

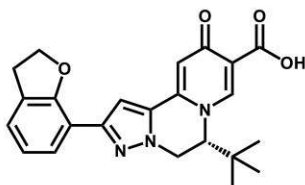
20

30

40

50

【化 1 4 9】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．２ｍｇ）を得た。

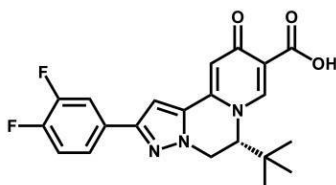
【数 6 2】

ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 5 3】

例 6 0：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 5 0】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（３，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．１ｍｇ）を得た。

【数 6 3】

ESI MS $m/z = 400.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 5 4】

例 6 1：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

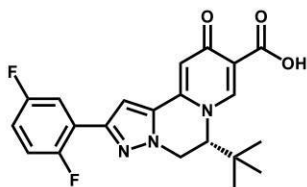
20

30

40

50

【化 1 5 1】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，５－ジフルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，５－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４ｍｇ）を得た。

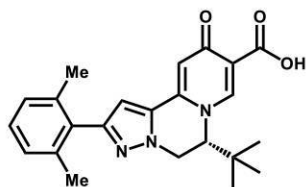
【数 6 4】

ESI MS $m/z = 400.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 5 5】

例 6 2：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，６－ジメチルフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 5 2】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，６－ジメチルフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２，６－ジメチルフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．５ｍｇ）を得た。

【数 6 5】

ESI MS $m/z = 412.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 5 6】

例 6 3：（Ｒ）－２－（ベンゾ〔ｃ〕〔１，２，５〕チアジアゾール－４－イル）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

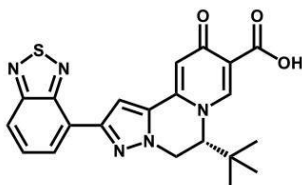
20

30

40

50

【化 1 5 3】



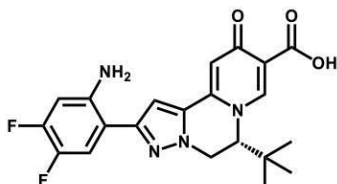
標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにベンゾ
 [c] [1, 2, 5] チアジアゾール－４－イルボロン酸を使用した以外は、（R）－6
 －（tert－ブチル）－2－（４－フルオロフェニル）－10－オキソ－5, 6－ジヒ
 ドロ－10H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－12－カルボン
 酸の合成と同様にして、（R）－2－（ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール－4
 －イル）－6－（tert－ブチル）－10－オキソ－5, 6－ジヒドロ－10H－ピラ
 ザロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－12－カルボン酸（1mg）を得た。
 【数 6 6】

ESI MS $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 5 7】

例 6 4：（R）－2－（2－アミノ－4, 5－ジフルオロフェニル）－6－（tert
 －ブチル）－10－オキソ－5, 6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド
 [2, 2－c] ピラジン－12－カルボン酸の合成。

【化 1 5 4】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（2－
 アミノ－4, 5－ジフルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－6－（t e
 r t－ブチル）－2－（４－フルオロフェニル）－10－オキソ－5, 6－ジヒドロ－1
 0H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2, 2－c] ピラジン－12－カルボン酸の合成
 と同様にして、（R）－2－（2－アミノ－4, 5－ジフルオロフェニル）－6－（t e
 r t－ブチル）－10－オキソ－5, 6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ [1, 5－a] ピ
 リド [2, 2－c] ピラジン－12－カルボン酸（1mg）を得た。

【数 6 7】

ESI MS $m/z = 415.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 5 8】

例 6 5：（R）－6－（tert－ブチル）－2－（2－クロロ－6－フルオロフェニ
 ル）－10－オキソ－5, 6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ [1, 5－a] ピリド [2,
 2－c] ピラジン－12－カルボン酸の合成。

10

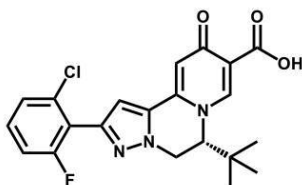
20

30

40

50

【化 1 5 5】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－クロロ－６－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

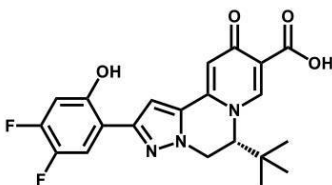
【数 6 8】

ESI MS $m/z = 416.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 5 9】

例 6 6：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４，５－ジフルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 5 6】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４，５－ジフルオロ－２－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４，５－ジフルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．６ｍｇ）を得た。

【数 6 9】

ESI MS $m/z = 416.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 0】

例 6 7：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（１Ｈ－インダゾール－７－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

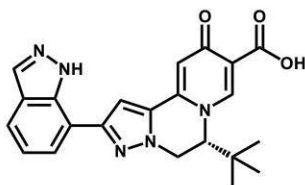
20

30

40

50

【化 1 5 7】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（１Ｈ－インダゾール－７－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にし、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（１Ｈ－インダゾール－７－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

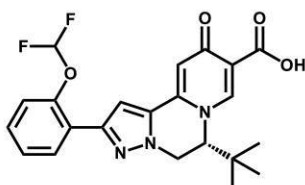
【数 7 0】

ESI MS $m/z = 404.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 1】

例 6 8：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 5 8】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にし、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（２．１ｍｇ）を得た。

【数 7 1】

ESI MS $m/z = 430.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 2】

例 6 9：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（３，４－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

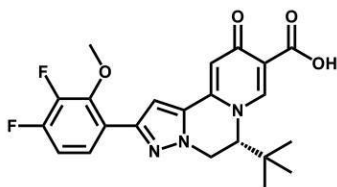
20

30

40

50

【化 1 5 9】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３，４－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（３，４－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．２ｍｇ）を得た。

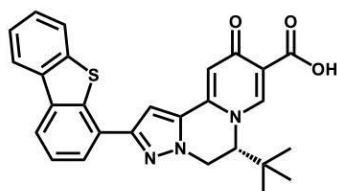
【数 7 2】

ESI MS $m/z = 430.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 3】

例 7 0：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（ジベンゾ〔ｂ，ｄ〕チオフェン－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 6 0】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにジベンゾ〔ｂ，ｄ〕チオフェン－４－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（ジベンゾ〔ｂ，ｄ〕チオフェン－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

【数 7 3】

ESI MS $m/z = 470.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 4】

例 7 1：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－３－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

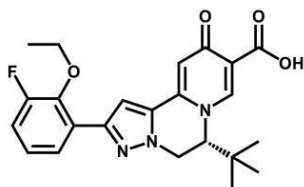
20

30

40

50

【化 1 6 1】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－エトキシ－３－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－３－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４ｍｇ）を得た。

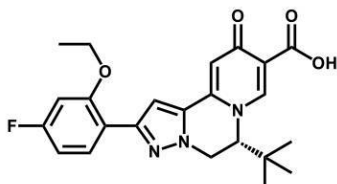
【数 7 4】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 5】

例 7 2：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 6 2】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－エトキシ－４－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．８ｍｇ）を得た。

【数 7 5】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 6】

例 7 3：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－５－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

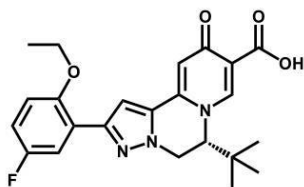
20

30

40

50

【化 1 6 3】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－エトキシ－５－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－５－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４ｍｇ）を得た。

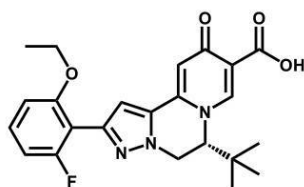
【数 7 6】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 7】

例 7 4：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－６－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 6 4】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－エトキシ－６－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシ－６－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．４ｍｇ）を得た。

【数 7 7】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 6 8】

例 7 5：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

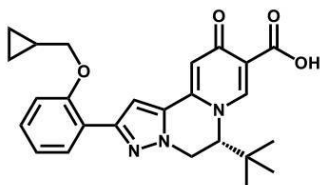
20

30

40

50

【化 1 6 5】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－（シクロプロピルメトキシ）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．３mg）を得た。

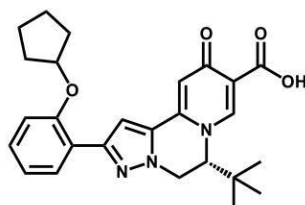
【数 7 8】

ESI MS $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 6 9】

例 7 6：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 6 6】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（シクロペンチルオキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－（シクロペンチルオキシ）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．２mg）を得た。

【数 7 9】

ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 7 0】

例 7 7：（R）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－２－（２－プロポキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

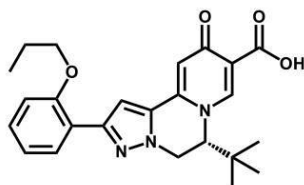
20

30

40

50

【化 1 6 7】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－プロポキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－２－（２－プロポキシフェニル）－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．６mg）を得た。

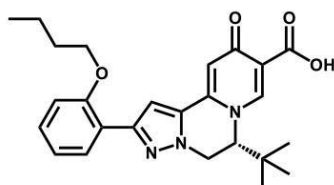
【数 8 0】

ESI MS $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 7 1】

例 7 8：（R）－２－（２－ブトキシフェニル）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 6 8】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－ブトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－２－（２－ブトキシフェニル）－６－（tert－ブチル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．３mg）を得た。

【数 8 1】

ESI MS $m/z = 436.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 7 2】

例 7 9：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

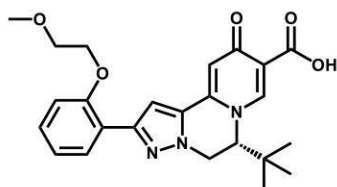
20

30

40

50

【化 1 6 9】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．１mg）を得た。

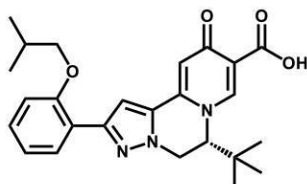
【数 8 2】

ESI MS $m/z = 438.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 7 3】

例 8 0：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－イソブトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 7 0】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－イソブトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－イソブトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．７mg）を得た。

【数 8 3】

ESI MS $m/z = 436.1$ $[M+H]^+$.

【0 2 7 4】

例 8 1：（R）－６－（tert－ブチル）－２－（２－シクロプロポキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，２－c〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

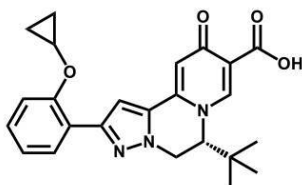
20

30

40

50

【化 1 7 1】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－シクロプロポキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にし

10

【数 8 4】

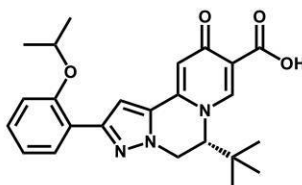
ESI MS $m/z = 420.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 7 5】

例 8 2：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－イソプロポキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

20

【化 1 7 2】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－イソプロポキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にし

30

【数 8 5】

ESI MS $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$.

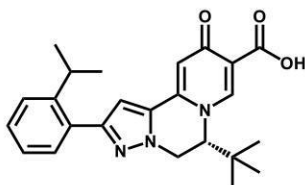
40

【 0 2 7 6】

例 8 3：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－イソプロピルフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

50

【化 1 7 3】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－イソプロピルフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－イソプロピルフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．３ｍｇ）を得た。

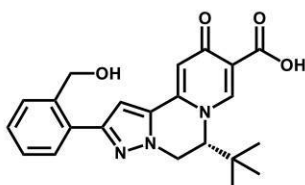
【数 8 6】

ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 7 7】

例 8 4：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 7 4】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．３ｍｇ）を得た。

【数 8 7】

ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 7 8】

例 8 5：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，２－ｃ〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

10

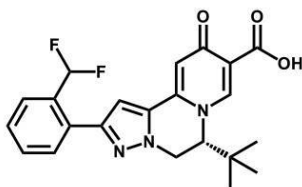
20

30

40

50

【化 1 7 5】



標記分子の合成手順は、工程 4 で（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（ジフルオロメチル）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（*tert*－ブチル）－２－（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリド〔２，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成と同様に、（Ｒ）－６－（*tert*－ブチル）－２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリド〔２，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸（１．７ｍｇ）を得た。

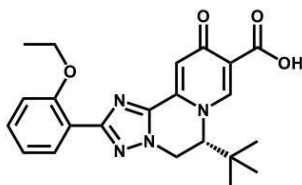
【数 8 8】

ESI MS $m/z = 414.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 7 9】

例 8 6：（Ｒ）－６－（*tert*－ブチル）－２－（２－エトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピリド〔１，２－*a*〕〔１，２，４〕トリアゾロ〔５，２－*c*〕ピラジン－１２－カルボン酸の合成。

【化 1 7 6】



工程 1：乾燥器で乾燥させたフラスコに、３，５－ジブロモ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（５ｇ、２２．０４ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１００ｍＬ）を入れた。反応混合物を氷浴中で冷却し、これに水素化ナトリウム（５８２ｍｇ、２４．２４ｍｍｏｌ）を添加した。この温度で２０分間攪拌した後、*tert*－ブチル（Ｒ）－４－（*tert*－ブチル）－１，２，３－オキサチアゾリジン－３－カルボキシラート２，２－ジオキド（７．３９ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）の溶液をＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液として添加した。次いで、反応混合物を室温に加温した。６時間後、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）を添加し、次いで、揮発性物質を除去した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、次いで、ＴＦＡ（２０ｍＬ）を添加した。室温で１４時間攪拌した後、揮発性物質を除去し、粗生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【数 8 9】

ESI MS $m/z = 327.1$ $[M+H]^+$.

工程 2：前の工程からの材料を２：１のＥｔＯＨ：ＡｃＯＨ（２５ｍＬ）に溶解した。これに、エチル ４－オキソ－４Ｈ－ピラン－３－カルボキシラート（３．０９ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）の溶液をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液として添加した。反応混合物を１８時間加熱還流し、次いで、室温に到達させた。揮発性物質を除去し、残渣をシリカゲル上で０～１５％のＭｅＯＨ：ＥｔＯＡｃを用いて精製して、エチル（Ｒ）－２－（２－（３，５－ジブロモ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－２－イル）－３，３－ジメチルブタン－２－イル）－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－カルボキシラート（１．

5 g、3工程で収率21%)を得た。

【数90】

ESI MS $m/z = 477.1$ $[M+H]^+$.

工程3：乾燥器で乾燥させたバイアルに、エチル(R)-2-(2-(3,5-ジブromo-1H-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート(530mg、1.11mmol)、PdBr₂(59mg、0.223mmol)、KOAc(328mg、3.34mmol)及びDMF(25mL)を入れた。反応混合物を90℃で14時間攪拌した。次いで、DMFを除去し、残渣をシリカゲル上で0~15%のMeOH:EtOAcを用いて精製して、エチル(R)-2-ブromo-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[5,2-c]ピラジン-12-カルボキシラート(6mg、収率1%)を得た。

【数91】

ESI MS $m/z = 396.1$ $[M+H]^+$.

工程4：乾燥器で乾燥させたバイアルに、エチル(R)-2-ブromo-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[5,2-c]ピラジン-12-カルボキシラート(6mg、0.015mmol)、(2-エトキシフェニル)ボロン酸(4mg、0.023mmol)、Cs₂CO₃(15mg、0.046mmol)、及びPd-XPhos-G3(1.2mg、0.002mmol)を入れた。バイアルを窒素ガスでパージし、次いで、1,4-ジオキサン(2mL)及び水(1mL)を添加した。反応混合物を100℃で16時間加熱し、次いで、室温に到達させた。反応混合物をDCM(5mL)で希釈し、1M HCl水溶液でpHを3に調整した。生成物をDCM(3×5mL)で抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残渣をRP-HPLCにより精製して、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(2-エトキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-a][1,2,4]トリアゾロ[5,2-c]ピラジン-12-カルボン酸(1.7mg、収率29%)を得た。

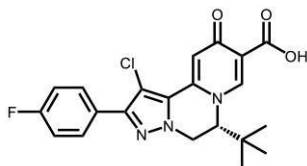
【数92】

ESI MS $m/z = 409.1$ $[M+H]^+$.

【0280】

例87：(R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化177】



工程1：水(1.5L)中の4-クロロ-1H-ピラゾール(80.0g)及びNaOH(125.5g)の溶液に、Br₂(100.0mL)を0℃で滴加した。添加後、混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、2N HCl水溶液で酸性にした。固体を濾過し、水(500mL×3)で洗浄した。濾過ケーキをPE/EA(10:1)で数回粉碎し、濾

過した。白色固体を真空中で乾燥させて、3, 5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール (101 g、収率50%) を得た。

【数93】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.14 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 119.70, 110.95.

工程2: THF (100 mL) 中の3, 5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール (5.0 g) の溶液を窒素下で0℃に冷却した。60重量%の水素化ナトリウム (0.845 g) を少しずつ添加した。混合物を、泡立ちが止むまで0℃で攪拌した。tert-ブチル (R)-4-(tert-ブチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2, 2-ジオキソド (6.44 g) を0℃で少しずつ添加した。混合物を5分間攪拌し、次いで、室温に到達させた。反応混合物をさらに30分間攪拌し、次いで、空気に開放し、少量のメタノールでクエンチした。揮発性物質を除去し、残渣をDCM (100 mL) に溶解した。次いで、トリフルオロ酢酸 (37 mL) を添加し、得られた溶液を15分間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣をエタノール (48 mL) 及び酢酸 (24 mL) に溶解した。次いで、エチル4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボキシラート (4.84 g) をエタノール (24 mL) 中の溶液として添加した。混合物を5時間加熱還流した。揮発性物質を除去し、生成物をシリカゲル (MeOH: EtOAc 0~15%) で精製して、エチル (R)-1-(1-(3, 5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (2100 mg、収率21%) を得た。

工程3: マイクロ波バイアルに、窒素下でエチル (R)-1-(1-(3, 5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート (500 mg)、ピバル酸セシウム (690 mg)、臭化パラジウム (II) (250 mg) 及びDMF (20 mL) を入れた。得られた溶液に窒素を10分間吹き込んだ。得られた溶液をマイクロ波中120℃で60分間加熱した。得られた溶液を濾過し、濃縮し、シリカゲル (MeOH: EtOAc 0~15%) で精製して、エチル (R)-2-ブromo-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボキシラート (313 mg、収率74%) を得た。

工程4: 1, 4-ジオキサン (1.4 mL) 及び水 (0.7 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (16 mg)、エチル (R)-2-ブromo-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボキシラート (27 mg)、炭酸セシウム (61 mg) 及びPd (PPh₃)₄ (7 mg) の溶液を、密閉バイアル中で攪拌しながら100℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、塩化メチレン及び1N HClを添加した。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をRPHPLCにより精製して、(R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (4.4 mg、収率17%) を得た。

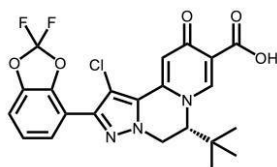
【数94】

ESI MS m/z = 416.1 [M+H]⁺.

【0281】

例88: (R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-

10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。
【化178】



標記分子の合成手順は、工程4で2-(4-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例87)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-4-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(2.2mg)を得た。

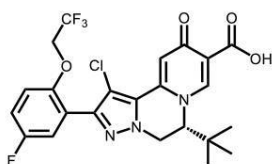
【数95】

ESI MS $m/z = 478.1 [M+H]^+$.

【0282】

例89: (R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(5-フルオロ-2-(2,2,2トリフルオロエトキシ)フェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化179】



標記分子の合成手順は、工程4で2-(4-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに2-(5-フルオロ-2-(2,2,2トリフルオロエトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例87)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(5-フルオロ-2-(2,2,2トリフルオロエトキシ)フェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(1.1mg)を得た。

【数96】

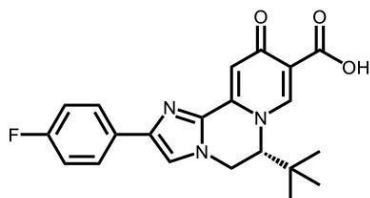
ESI MS $m/z = 514.1 [M+H]^+$.

【0283】

例90: (R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-イミダゾ[1,2-a]ピリド[2,1-c]ピラ

ジン-9-カルボン酸の合成。

【化180】



工程1：THF（100 mL）中の2,4-ジブromo-1H-イミダゾール（5.0 g）の溶液を窒素下で0℃に冷却した。60重量%の水素化ナトリウム（0.975 g）を少しずつ添加した。混合物を、泡立ちが止むまで0℃で攪拌した。tert-ブチル（R）-4-（tert-ブチル）-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキド（7.42 g）を0℃で少しずつ添加した。混合物を5分間攪拌し、次いで、室温に到達させた。反応混合物をさらに30分間攪拌し、次いで、空気に開放し、少量のメタノールでクエンチした。揮発性物質を除去し、残渣をDCM（100 mL）に溶解した。次いで、トリフルオロ酢酸（43 mL）を添加し、得られた溶液を15分間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣をエタノール（55 mL）及び酢酸（28 mL）に溶解した。次いで、エチル4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボキシレート（5.6 g）をエタノール（55 mL）中の溶液として添加した。混合物を5時間加熱還流した。揮発性物質を除去し、生成物をシリカゲル（MeOH：EtOAc 0～15%）で精製して、エチル（R）-1-（1-（3,5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル）-3,3-ジメチルブタン-2-イル）-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（2 g、収率19%）を得た。

工程2：マイクロ波バイアルに、窒素下でエチル（R）-1-（1-（2,4-ジブromo-1H-イミダゾール-1-イル）-3,3-ジメチルブタン-2-イル）-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（60 mg）、ピバル酸セシウム（89 mg）、PCy₃-Pd G4（9 mg）及びDMF（5 mL）を入れた。得られた溶液に窒素を10分間吹き込んだ。得られた溶液をマイクロ波中130℃で10分間加熱した。得られた溶液を濾過し、濃縮し、シリカゲル（MeOH：EtOAc 0～15%）で精製して、エチル（R）-2-ブromo-6-（tert-ブチル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-イミダゾ[1,2-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（10 mg、収率16%）を得た。

工程3：1,4-ジオキサン（1.4 mL）及び水（0.7 mL）中の2-（4-フルオロフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（15 mg）、エチル（R）-2-ブromo-6-（tert-ブチル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-イミダゾ[1,2-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシレート（22 mg）、炭酸セシウム（55 mg）及びXPhos-Pd G3（5 mg）の溶液を、密閉バイアル中で攪拌しながら100℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、塩化メチレン及び1N HClを添加した。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をRPHPLCにより精製して、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（4-フルオロフェニル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-イミダゾ[1,2-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（7.4 mg、収率35%）を得た。

【数97】

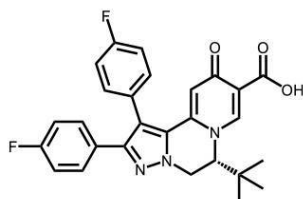
ESI MS m/z = 382.1 $[M+H]^+$.

【0284】

例91：（R）-6-（tert-ブチル）-1,2-ビス（4-フルオロフェニル）

ー１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化１８１】



１，４－ジオキサン（１．４ｍＬ）及び水（０．７ｍＬ）中の（４－フルオロフェニル）ボロン酸（４１ｍｇ）、エチル（Ｒ）－２－ブロモ－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－クロロ－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボキシラート（２７ｍｇ）、炭酸セシウム（４２ｍｇ）及びＸＰｈｏｓ－Ｐｄ　Ｇ３（２ｍｇ）の溶液を、密閉バイアル中で攪拌しながら１００℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、塩化メチレン及び１Ｎ　ＨＣｌを添加した。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をＲＰＨＰＬＣにより精製して、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，２－ビス（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（３．９ｍｇ、収率８％）を得た。

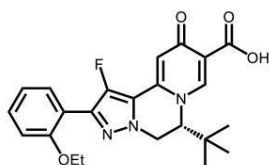
【数９８】

ESI MS $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

【０２８５】

例９２：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２－（２－エトキシフェニル）－１－フルオロ－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化１８２】



工程１：ＭｅＣＮ（１１０ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－１Ｈ－ピラゾール（５．０ｇ）及びＳｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（２３．５ｇ）の溶液を１６時間にわたって１００℃まで加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、３，５－ジブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール（５．４ｇ、収率９９％）を得て、これをさらに精製することなく直接使用した。

工程２：ＴＨＦ（１１ｍＬ）中の３，５－ジブロモ－４－フルオロ－１Ｈ－ピラゾール（５４０ｍｇ）の溶液を窒素下で０℃に冷却した。６０重量％の水素化ナトリウム（９７ｍｇ）を添加した。混合物を、泡立ちが止むまで０℃で攪拌した。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，２，３－オキサチアゾリジン－３－カルボキシラート２，２－ジオキシド（７４０ｍｇ）を０℃で少しずつ添加した。混合物を５分間攪拌し、次いで、室温に到達させた。反応混合物をさらに３０分間攪拌し、次いで、空気に開放し、少量のメタノールでクエンチした。揮発性物質を除去し、残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。次いで、トリフルオロ酢酸（４ｍＬ）を添加し、得られた溶液を１５分間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣をエタノール（５ｍＬ）及び酢酸（３ｍＬ）に溶解した。次いで、エチル４－オキソ－４Ｈ－ピラン－３－カルボキシラート（５５９ｍｇ）を

エタノール（5 mL）中の溶液として添加した。混合物を5時間加熱還流した。揮発性物質を除去し、生成物をシリカゲル（MeOH：EtOAc 0～15%）で精製して、エチル（R）-1-（1-（3,5-ジブromo-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル）-3,3-ジメチルブタン-2-イル）-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート（183 mg、収率17%）を得た。

工程3：マイクロ波バイアルに、窒素下でエチル（R）-1-（1-（3,5-ジブromo-4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル）-3,3-ジメチルブタン-2-イル）-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート（30 mg）、ピバル酸セシウム（40 mg）、PCy₃-Pd G4（3 mg）及びDMF（2 mL）を入れた。得られた溶液に窒素を10分間吹き込んだ。得られた溶液をマイクロ波中120℃で30分間加熱した。得られた溶液を濾過し、濃縮し、シリカゲル（MeOH：EtOAc 0～15%）で精製して、エチル（R）-2-ブromo-6-（tert-ブチル）-1-フルオロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシラート（5 mg、収率22%）を得た。

工程4：1,4-ジオキサン（3 mL）及び水（1.5 mL）中の（2-エトキシフェニル）ボロン酸（24 mg）、エチル（R）-2-ブromo-6-（tert-ブチル）-1-フルオロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシラート（50 mg）、炭酸セシウム（120 mg）及びPd（Ph₃P）₄（14 mg）の溶液を、密閉バイアル中で撹拌しながら100℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、塩化メチレン及び1N HClを添加した。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をRP HPLCで精製して、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（2-エトキシフェニル）-1-フルオロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（3.2 mg、収率6%）を得た。

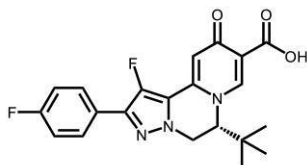
【数99】

ESI MS m/z = 426.1 [M+H]⁺.

【0286】

例93：（R）-6-（tert-ブチル）-2-（4-フルオロフェニル）-1-フルオロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化183】



標記分子の合成手順は、工程3で（2-エトキシフェニル）ボロン酸の代わりに（4-フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（2-エトキシフェニル）-1-フルオロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例92）の合成と同様にして、（R）-6-（tert-ブチル）-2-（4-フルオロフェニル）-1-フルオロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（11 mg）を得た。

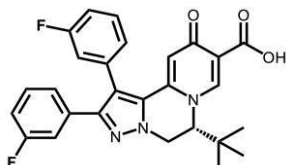
【数100】

ESI MS m/z = 400.1 [M+H]⁺.

【0287】

例94：(R)-6-(tert-ブチル)-1,2-ビス(3-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化184】



10

標記分子の合成手順は、(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(3-フルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1,2-ビス(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例91)の合成と同様にし、(R)-6-(tert-ブチル)-1,2-ビス(3-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(1.5mg)を得た。

【数101】

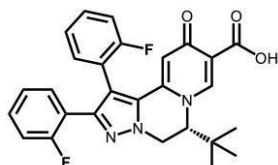
ESI MS $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

20

【0288】

例95：(R)-6-(tert-ブチル)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化185】



30

標記分子の合成手順は、(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-フルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1,2-ビス(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例91)の合成と同様にし、(R)-6-(tert-ブチル)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(2.1mg)を得た。

【数102】

ESI MS $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

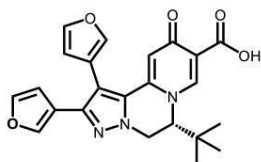
40

【0289】

例96：(R)-6-(tert-ブチル)-1,2-ジ(フラン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

50

【化 1 8 6】



標記分子の合成手順は、（４－フルオロフェニル）ボロン酸（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに２－（フラン－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，２－ビス（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例 9 1）の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，２－ジ（フラン－３－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（１．２ｍｇ）を得た。

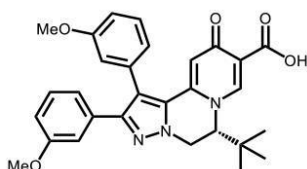
【数 1 0 3】

ESI MS $m/z = 420.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 9 0】

例 9 7：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，２－ビス（３－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 1 8 7】



標記分子の合成手順は、（４－フルオロフェニル）ボロン酸（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，２－ビス（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例 9 1）の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，２－ビス（３－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（２．１ｍｇ）を得た。

【数 1 0 4】

ESI MS $m/z = 500.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 9 1】

例 9 8：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，２－ビス（４－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

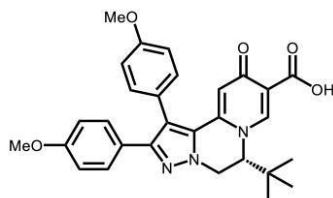
20

30

40

50

【化 188】



標記分子の合成手順は、（４－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）－６－（tert－ブチル）－１，２－ビス（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，１－c〕ピラジン－９－カルボン酸（例 91）の合成と同様にし、（R）－６－（tert－ブチル）－１，２－ビス（４－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，１－c〕ピラジン－９－カルボン酸（22mg）を得た。

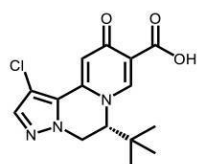
【数 105】

ESI MS $m/z = 500.1$ $[M+H]^+$.

【0292】

例 99：（R）－６－（tert－ブチル）－１－クロロ－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，１－c〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 189】



工程 1：１，４－ジオキサン（3mL）及び水（1mL）中のエチル（R）－２－ブromo－６－（tert－ブチル）－１－クロロ－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，１－c〕ピラジン－９－カルボキシレート（50mg）、炭酸セシウム（120mg）及び Pd（PPh₃）₄（15mg）の溶液を、密閉バイアル中で攪拌しながら 80℃で 8 時間加熱した。室温に冷却した後、塩化メチレン及び 1N HCl を添加した。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を濃縮した。残渣を RPHPLC により精製して、（R）－６－（tert－ブチル）－１－クロロ－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，１－c〕ピラジン－９－カルボン酸（12mg）を得た。

【数 106】

ESI MS $m/z = 322.1$ $[M+H]^+$.

【0293】

例 100：（R）－６－（tert－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０H－ピラゾロ〔１，５－a〕ピリド〔２，１－c〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

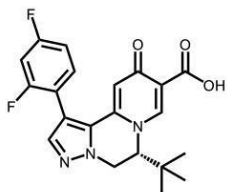
20

30

40

50

【化 190】



工程 1 : DMF (3 mL) 及び水 (1 mL) 中の (R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (50 mg)、(2,4-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (62 mg)、炭酸セシウム (120 mg) 及び Pd-XPhos-G3 (12 mg) の溶液を、密閉したバイアル中で攪拌しながら 120℃ で 11 時間加熱した。室温に冷却した後、1 N HCl を添加した。反応混合物を相分離器を通して濾過し、濃縮した。残渣を RPHPLC により精製して、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (2 mg) を得た。

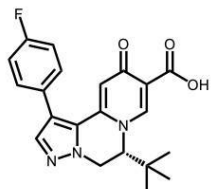
【数 107】

ESI MS $m/z = 400.1$ $[M+H]^+$.

【0294】

例 101 : (R)-6-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 191】



標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (4-フルオロフェニル) ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 100) の合成と同様に、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (3 mg) を得た。

【数 108】

ESI MS $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$.

【0295】

例 102 : (R)-6-(tert-ブチル)-1-(フラン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

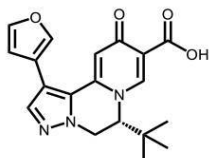
20

30

40

50

【化 1 9 2】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに３－フ
ニル－ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－
ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－
ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様にして、
（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（フラン－３－イル）－１０－オキソ－５，６
－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カル
ボン酸（５ｍｇ）を得た。

10

【数 1 0 9】

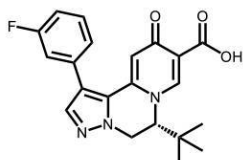
ESI MS $m/z = 354.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 9 6】

例 1 0 3：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（３－フルオロフェニル）－１０
－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピ
ラジン－９－カルボン酸の合成。

20

【化 1 9 3】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－フ
ルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－
（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ
〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同
様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（３－フルオロフェニル）－１０－
オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラ
ジン－９－カルボン酸（４ｍｇ）を得た。

30

【数 1 1 0】

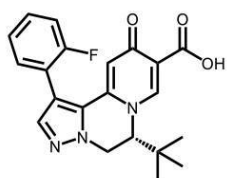
ESI MS $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$.

40

【 0 2 9 7】

例 1 0 4：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２－フルオロフェニル）－１０
－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピ
ラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 1 9 4】



50

標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-フルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例100)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(2mg)を得た。

【数111】

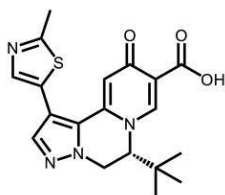
ESI MS $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$.

10

【0298】

例105: (R)-6-(tert-ブチル)-1-(2-メチルチアゾール-5-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化195】



20

標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-メチルチアゾール-5-イル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例100)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2-メチルチアゾール-5-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(3mg)を得た。

【数112】

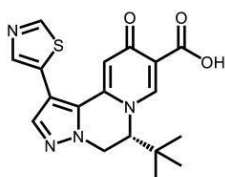
ESI MS $m/z = 385.1$ $[M+H]^+$.

30

【0299】

例106: (R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-1-(チアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化196】



40

標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりにチアゾール-5-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例100)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-1-(チアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン

50

－9－カルボン酸（1 mg）を得た。

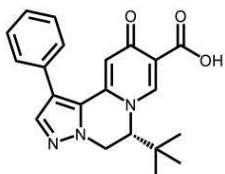
【数 1 1 3】

ESI MS $m/z = 371.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 0 0】

例 1 0 7：（R）－6－（tert－ブチル）－10－オキソ－1－フェニル－5，6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ〔1，5－a〕ピリド〔2，1－c〕ピラジン－9－カルボン酸の合成。

【化 1 9 7】



標記分子の合成手順は、（2，4－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用した以外は、（R）－6－（tert－ブチル）－1－（2，4－ジフルオロフェニル）－10－オキソ－5，6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ〔1，5－a〕ピリド〔2，1－c〕ピラジン－9－カルボン酸（例 1 0 0）の合成と同様にして、（R）－6－（tert－ブチル）－10－オキソ－1－フェニル－5，6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ〔1，5－a〕ピリド〔2，1－c〕ピラジン－9－カルボン酸（3 mg）を得た。

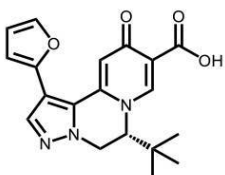
【数 1 1 4】

ESI MS $m/z = 364.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 0 1】

例 1 0 8：（R）－6－（tert－ブチル）－1－（フラン－2－イル）－10－オキソ－5，6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ〔1，5－a〕ピリド〔2，1－c〕ピラジン－9－カルボン酸の合成。

【化 1 9 8】



標記分子の合成手順は、（2，4－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりにフラン－2－イルボロン酸を使用した以外は、（R）－6－（tert－ブチル）－1－（2，4－ジフルオロフェニル）－10－オキソ－5，6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ〔1，5－a〕ピリド〔2，1－c〕ピラジン－9－カルボン酸（例 1 0 0）の合成と同様にして、（R）－6－（tert－ブチル）－1－（フラン－2－イル）－10－オキソ－5，6－ジヒドロ－10H－ピラゾロ〔1，5－a〕ピリド〔2，1－c〕ピラジン－9－カルボン酸（3 mg）を得た。

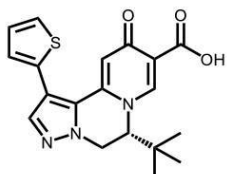
【数 1 1 5】

ESI MS $m/z = 354.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 0 2】

例 109: (R)-6-(tert-butyl)-10-oxo-1-(thiophen-2-yl)-5,6-dihydro-10H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-9-carboxylic acid.

【化 199】



10

標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりにチオフェン-2-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-butyl)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-oxo-5,6-dihydro-10H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-9-carboxylic acid (例 100) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-butyl)-10-oxo-1-(thiophen-2-yl)-5,6-dihydro-10H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-9-carboxylic acid (8 mg) を得た。

【数 116】

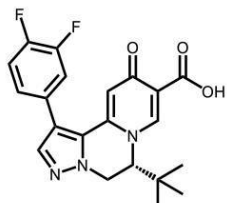
ESI MS $m/z = 370.1$ $[M+H]^+$.

20

【0303】

例 110: (R)-6-(tert-butyl)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-10-oxo-5,6-dihydro-10H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-9-carboxylic acid.

【化 200】



30

標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-butyl)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-oxo-5,6-dihydro-10H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-9-carboxylic acid (例 100) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-butyl)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-10-oxo-5,6-dihydro-10H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-9-carboxylic acid (2 mg) を得た。

【数 117】

ESI MS $m/z = 400.1$ $[M+H]^+$.

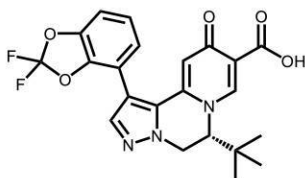
40

【0304】

例 111: (R)-6-(tert-butyl)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-10-oxo-5,6-dihydro-10H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-9-carboxylic acid.

50

【化 2 0 1】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－４－イル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－１－（２，２－ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール－４－イル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン－９－カルボン酸（６ｍｇ）を得た。

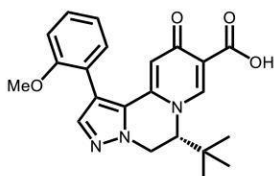
【数 1 1 8】

ESI MS $m/z = 444.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 0 5】

例 1 1 2：（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－１－（２－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 0 2】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－１－（２－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン－９－カルボン酸（７ｍｇ）を得た。

【数 1 1 9】

ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 0 6】

例 1 1 3：（Ｒ）－６－（tert－ブチル）－１－（３－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

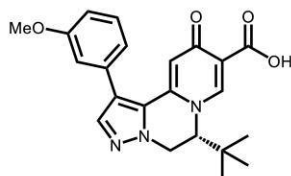
20

30

40

50

【化 2 0 3】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ

10

【数 1 2 0】

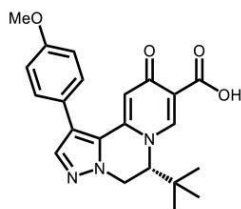
ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 0 7】

例 1 1 4：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（４－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン－９－カルボン酸の合成。

20

【化 2 0 4】



30

標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－メトキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン－９－カルボン酸（例 1 0 0）の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（４－メトキシフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン－９－カルボン酸（1 1 m g）を得た。

【数 1 2 1】

ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

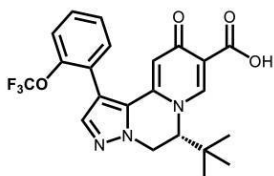
40

【 0 3 0 8】

例 1 1 5：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン－９－カルボン酸の合成。

50

【化 2 0 5】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（２ｍｇ）を得た。

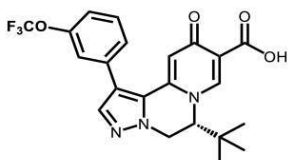
【数 1 2 2】

ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 0 9】

例 1 1 6：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 0 6】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様にして、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（１２ｍｇ）を得た。

【数 1 2 3】

ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 1 0】

例 1 1 7：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

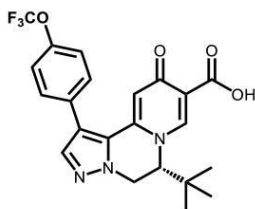
20

30

40

50

【化 2 0 7】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（５ｍｇ）を得た。

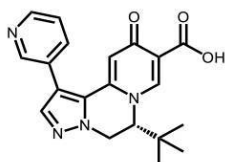
【数 1 2 4】

ESI MS $m/z = 448.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 1 1】

例 1 1 8：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（ピリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 0 8】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりにピリジン－３－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様に、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（ピリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（２ｍｇ）を得た。

【数 1 2 5】

ESI MS $m/z = 365.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 1 2】

例 1 1 9：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（ピリジン－４－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

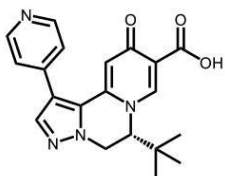
20

30

40

50

【化 2 0 9】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりにピリジン－４－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様にし、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（ピリジン－４－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

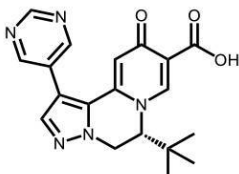
【数 1 2 6】

ESI MS $m/z = 365.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 1 3】

例 1 2 0：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（ピリミジン－５－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 1 0】



標記分子の合成手順は、（２，４－ジフルオロフェニル）ボロン酸の代わりにピリミジン－５－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１００）の合成と同様にし、（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（ピリミジン－５－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（１ｍｇ）を得た。

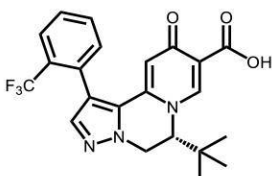
【数 1 2 7】

ESI MS $m/z = 366.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 1 4】

例 1 2 1：（Ｒ）－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１０－オキソ－１－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 1 1】



標記分子の合成手順は、(2, 4-ジフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (2- (トリフルオロメチル) フェニル) ボロン酸を使用した以外は、(R) - 6- (tert-ブチル) - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 100) の合成と同様にして、(R) - 6- (tert-ブチル) - 10-オキソ-1- (2- (トリフルオロメチル) フェニル) - 5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (3 mg) を得た。

【数 128】

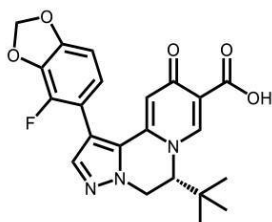
ESI MS $m/z = 432.1$ $[M+H]^+$.

10

【0315】

例 122: (R) - 6- (tert-ブチル) - 1- (4-フルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - 10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 212】



20

標記分子の合成手順は、(2, 4-ジフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (4-フルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) ボロン酸を使用した以外は、(R) - 6- (tert-ブチル) - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 100) の合成と同様にして、(R) - 6- (tert-ブチル) - 1- (4-フルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) - 10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (10 mg) を得た。

30

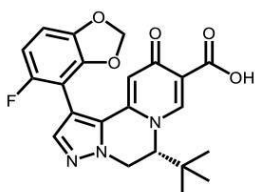
【数 129】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$.

【0316】

例 123: (R) - 6- (tert-ブチル) - 1- (5-フルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) - 10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 213】



40

標記分子の合成手順は、(2, 4-ジフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (5-フルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル) ボロン酸を使用した以外は、(R) - 6- (tert-ブチル) - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-

50

9-カルボン酸（例100）の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(5-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（13mg）を得た。

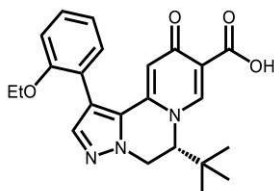
【数130】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$.

【0317】

例124：(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2-エトキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化214】



標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-エトキシフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例100）の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2-エトキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（4mg）を得た。

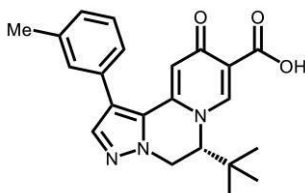
【数131】

ESI MS $m/z = 408.1$ $[M+H]^+$.

【0318】

例125：(R)-6-(tert-ブチル)-1-(m-トリル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化215】



標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりにm-トリルボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例100）の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(m-トリル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（7mg）を得た。

【数132】

10

20

30

40

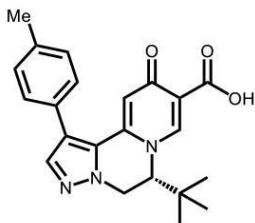
50

ESI MS $m/z = 378.1$ $[M+H]^+$.

【0319】

例126：(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-1-(p-トリル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化216】



10

標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりにp-トリルボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例100)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-1-(p-トリル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(4 mg)を得た。

20

【数133】

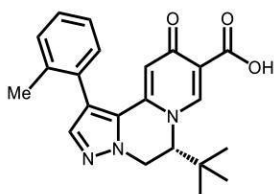
ESI MS $m/z = 378.1$ $[M+H]^+$.

【0320】

例127：(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-1-(o-トリル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

30

【化217】



標記分子の合成手順は、(2,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりにo-トリルボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例100)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-1-(o-トリル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(8 mg)を得た。

40

【数134】

ESI MS $m/z = 378.1$ $[M+H]^+$.

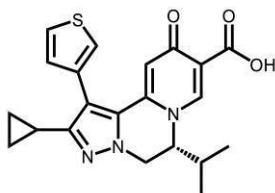
【0321】

例128：(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チ

50

オフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化218】



工程1：THF中の3,5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール(48g、184.62mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、NaH(14.8g、369.24mmol、2.00当量、60%)を0℃で少しずつ添加した。上記混合物に、tert-ブチル(R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキソド(48.9g、184.62mmol、1.00当量)を0℃で添加した。得られた混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3×1L)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチルN-[(2R)-1-(3,5-ジブromo-4-クロロピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン-2-イル]カルバマート(85g、粗生成物)を黄色固体として得た。

工程2：THF中のtert-ブチルN-[(2R)-1-(3,5-ジブromo-4-クロロピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン-2-イル]カルバマート(85g、188.34mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、クロロ(イソプロピル)マグネシウム(565mL、565mmol、3.00当量、1M)を窒素雰囲気下、-40℃で滴加した。上記混合物に、DMF(137.5g、1883.4mmol、10.00当量)を-40℃で滴加した。得られた混合物を-40℃でさらに1時間攪拌した。反応物を室温で飽和NH₄Cl(水溶液)でクエンチした。得られた混合物をEtOAc(3×1L)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル(R)-(1-(5-bromo-4-クロロ-3-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン-2-イル)カルバマート(80g、粗生成物)を黄色油状物として得た。

工程3：TFA(100.00mL)及びDCM(100.00mL)中のtert-ブチルN-[(2R)-1-(5-bromo-4-クロロ-3-ホルミルピラゾール-1-イル)-3-メチルブタン-2-イル]カルバマート(80g、粗生成物)の溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲル(PE/EtOAc=10/1)により精製して、(R)-2-bromo-3-クロロ-6-イソプロピル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン(20g)を黄色油状物として得た。

工程4：EtOH中の(R)-2-bromo-3-クロロ-6-イソプロピル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン(5.5g、19.78mmol、1.00当量)及びエチル(Z)-2-(エトキシメチレン)-3-オキソブタノアート(11.0g、59.35mmol、3.00当量)の溶液を還流下で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、RPHPLCにより精製して、エチル(R)-2-bromo-1-クロロ-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシレート(3.5g、43%)を黄色油状物として得た。

工程5：DME中のエチル(R)-2-bromo-1-クロロ-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシレート(3.5g、8.39mmol、1.00当量)及びp-クロラニル(4.10g)の溶液を70℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、RPHPLCにより精製して、エチル(R)-2-bromo-1-クロロ-6

ーイソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシラート(2.6g、74%)を黄色油状物として得た。

工程6: ジオキサン(10ml)及びH₂O(2ml)中の(R)-エチル2-ブromo-1-クロロ-6-イソプロピル-10-オキソ-6,10-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシラート(500mg、1.20mmol、1.00当量)、シクロプロピルボロン酸(258mg、3.00mmol、2.5当量)、Pd(PPh₃)₄(139mg、0.12mmol、0.1当量)及びCs₂CO₃(782mg、2.40mmol、2.00当量)の混合物を窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。混合物をH₂O(10ml)で希釈し、EtOAc(3×20ml)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をRPHPLC(H₂O/MeCN、20分で0%~100%)により精製して、(R)-1-クロロ-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-6,10-ジヒドロ-5H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(350mg、88.3%)を褐色固体として得た。

工程7: DMF(2.00mL)及びH₂O(0.20mL)中の(R)-1-クロロ-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(50.00mg、0.144mmol、1.00当量)及びチオフェン-3-イルボロン酸(91.97mg、0.719mmol、5.00当量)の溶液に、Cs₂CO₃(140.52mg、0.431mmol、3.00当量)及びXphos Pd G3(24.34mg、0.029mmol、0.20当量)を添加した。窒素雰囲気下、120℃で一晩撹拌した後、混合物をH₂O(10ml)で希釈し、EtOAc(3×20ml)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をRPHPLCにより精製して、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(21mg、37%)を黄色固体として得た。

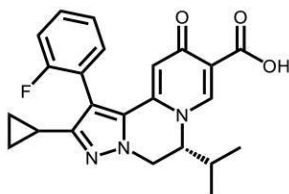
【数135】

ESI MS m/z = 396.1 [M+H]⁺.

【0322】

例129: (R)-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化219】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりに(2-フルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(4mg)を得た。

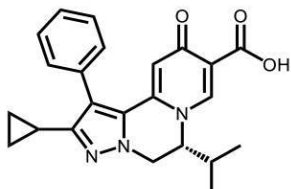
【数 1 3 6】

ESI MS $m/z = 408.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 2 3】

例 1 3 0 : (R) - 2 - シクロプロピル - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 1 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 10 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸の合成。

【化 2 2 0】



10

標記分子の合成手順は、チオフェン - 3 - イルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用した以外は、(R) - 2 - シクロプロピル - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 10 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸 (例 1 2 8) の合成と同様にして、(R) - 2 - シクロプロピル - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 1 - フェニル - 5, 6 - ジヒドロ - 10 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸 (22 mg) を得た。

20

【数 1 3 7】

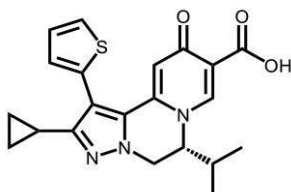
ESI MS $m/z = 390.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 2 4】

例 1 3 1 : (R) - 2 - シクロプロピル - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 1 - (チオフェン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 10 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸の合成。

30

【化 2 2 1】



標記分子の合成手順は、チオフェン - 3 - イルボロン酸の代わりにチオフェン - 2 - イルボロン酸を使用した以外は、(R) - 2 - シクロプロピル - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 10 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸 (例 1 2 8) の合成と同様にして、(R) - 2 - シクロプロピル - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 1 - (チオフェン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 10 H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸 (12 mg) を得た。

40

【数 1 3 8】

ESI MS $m/z = 396.1$ $[M+H]^+$.

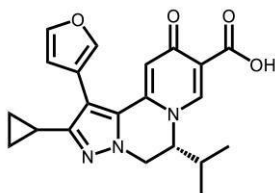
【0 3 2 5】

例 1 3 2 : (R) - 2 - シクロプロピル - 1 - (フラン - 3 - イル) - 6 - イソプロピ

50

ル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化222】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりにフラン-3-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-1-(フラン-3-イル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(3mg)を得た。

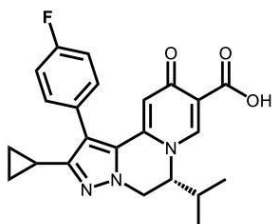
【数139】

ESI MS $m/z = 380.1$ $[M+H]^+$.

【0326】

例133: (R)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化223】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりに(4-フルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(16mg)を得た。

【数140】

ESI MS $m/z = 408.1$ $[M+H]^+$.

【0327】

例134: (R)-2-シクロプロピル-1-(3-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

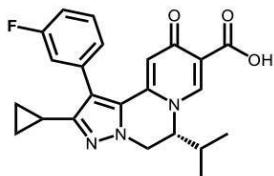
20

30

40

50

【化 2 2 4】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりに（3-フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-（チオフェン-3-イル）-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例128）の合成と同様にして、（R）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロフェニル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（5mg）を得た。

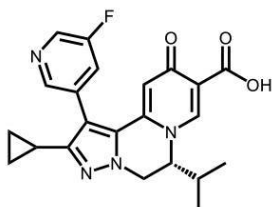
【数 1 4 1】

ESI MS $m/z = 408.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 2 8】

例 1 3 5：（R）-2-シクロプロピル-1-（5-フルオロピリジン-3-イル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 2 5】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりに（5-フルオロピリジン-3-イル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-（チオフェン-3-イル）-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例128）の合成と同様にして、（R）-2-シクロプロピル-1-（5-フルオロピリジン-3-イル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（1mg）を得た。

【数 1 4 2】

ESI MS $m/z = 409.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 2 9】

例 1 3 6：（R）-2-シクロプロピル-1-（フラン-2-イル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

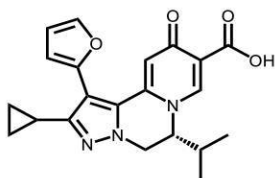
20

30

40

50

【化 2 2 6】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりにフラン-2-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-1-(フラン-2-イル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(7 mg)を得た。

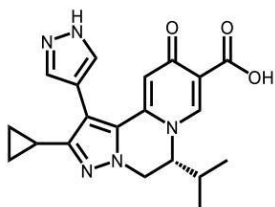
【数 1 4 3】

ESI MS $m/z = 380.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 0】

例 1 3 7: (R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 2 7】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりに(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(13 mg)を得た。

【数 1 4 4】

ESI MS $m/z = 380.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 1】

例 1 3 8: (R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-1-(イソチアゾール-4-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

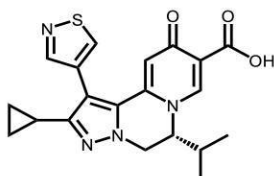
20

30

40

50

【化 2 2 8】



標記分子の合成手順は、チオフエン-3-イルボロン酸の代わりにイソチアゾール-4-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様に
 して、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-1-(イソチアゾール-4-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(3mg)を得た。

10

【数 1 4 5】

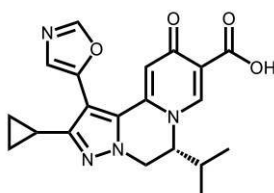
ESI MS $m/z = 397.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 2】

例139: (R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-1-(オキサゾール-5-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

20

【化 2 2 9】



標記分子の合成手順は、チオフエン-3-イルボロン酸の代わりにオキサゾール-5-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様に
 して、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-1-(オキサゾール-5-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(2mg)を得た。

30

【数 1 4 6】

ESI MS $m/z = 381.1$ $[M+H]^+$.

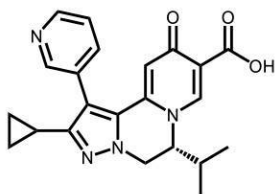
40

【0 3 3 3】

例140: (R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

50

【化 2 3 0】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりにピリジン-3-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(8mg)を得た。

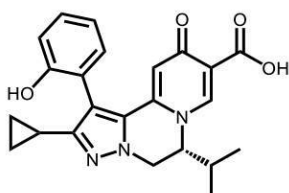
【数 1 4 7】

ESI MS $m/z = 391.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 4】

例141: (R)-2-シクロプロピル-1-(2-ヒドロキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 3 1】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりに(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-1-(2-ヒドロキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(14mg)を得た。

【数 1 4 8】

ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 5】

例142: (R)-2-シクロプロピル-1-(3-ヒドロキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

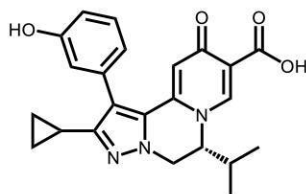
20

30

40

50

【化 2 3 2】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりに（3-ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-（チオフェン-3-イル）-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例128）の合成と同様にして、（R）-2-シクロプロピル-1-（3-ヒドロキシフェニル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（1mg）を得た。

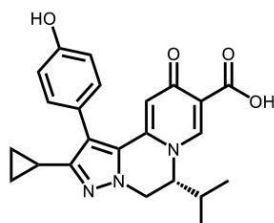
【数 1 4 9】

ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 6】

例 1 4 3：（R）-2-シクロプロピル-1-（4-ヒドロキシフェニル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 3 3】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりに（4-ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-（チオフェン-3-イル）-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例128）の合成と同様にして、（R）-2-シクロプロピル-1-（4-ヒドロキシフェニル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（3mg）を得た。

【数 1 5 0】

ESI MS $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 7】

例 1 4 4：（R）-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-（ピリジン-4-イル）-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

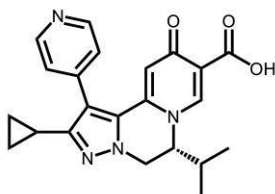
20

30

40

50

【化 2 3 4】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりにピリジン-4-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(17mg)を得た。

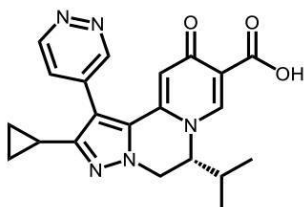
【数 1 5 1】

ESI MS $m/z = 391.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 8】

例145: (R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 3 5】



標記分子の合成手順は、チオフェン-3-イルボロン酸の代わりにピリダジン-4-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(1mg)を得た。

【数 1 5 2】

ESI MS $m/z = 392.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 3 9】

例146: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

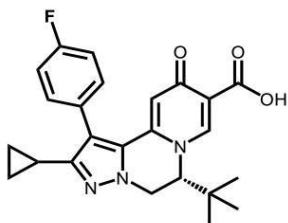
20

30

40

50

【化 2 3 6】



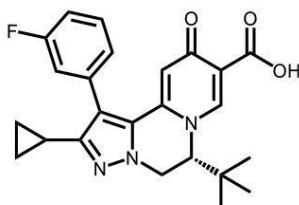
標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりに（4-フルオロフェニル）ボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル（*R*）-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル（*R*）-4-（*tert*-ブチル）-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、（*R*）-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-（チオフエン-3-イル）-5, 6-ジヒドロ-10*H*-ピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリド〔2, 1-*c*〕ピラジン-9-カルボン酸（例 128）の合成と同様にして、（*R*）-6-（*tert*-ブチル）-2-シクロプロピル-1-（4-フルオロフェニル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10*H*-ピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリド〔2, 1-*c*〕ピラジン-9-カルボン酸（9 mg）を得た。
【数 1 5 3】

ESI MS $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 4 0】

例 147：（*R*）-6-（*tert*-ブチル）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロフェニル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10*H*-ピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリド〔2, 1-*c*〕ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 3 7】



標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりに（3-フルオロフェニル）ボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル（*R*）-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル（*R*）-4-（*tert*-ブチル）-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、（*R*）-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-（チオフエン-3-イル）-5, 6-ジヒドロ-10*H*-ピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリド〔2, 1-*c*〕ピラジン-9-カルボン酸（例 128）の合成と同様にして、（*R*）-6-（*tert*-ブチル）-2-シクロプロピル-1-（3-フルオロフェニル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10*H*-ピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリド〔2, 1-*c*〕ピラジン-9-カルボン酸（13 mg）を得た。

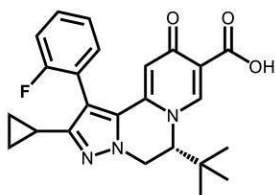
【数 1 5 4】

ESI MS $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 4 1】

例 148: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 238】



標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフェン-3-イルボロン酸の代わりに (2-フルオロフェニル) ボロン酸を使用し、工程 1 で tert-ブチル (R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドの代わりに tert-ブチル (R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (10 mg) を得た。

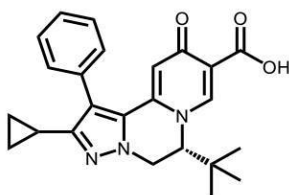
【数 155】

ESI MS $m/z = 422.1 [M+H]^+$.

【0342】

例 149: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 239】



標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフェン-3-イルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用し、工程 1 で tert-ブチル (R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドの代わりに tert-ブチル (R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (9 mg) を得た。

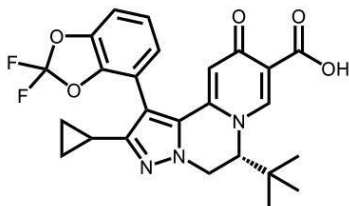
【数 156】

ESI MS $m/z = 404.1 [M+H]^+$.

【0343】

例150：(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化240】



10

標記分子の合成手順は、工程7でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりに(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ボロン酸を使用し、工程1でtert-ブチル(R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドの代わりにtert-ブチル(R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(14mg)を得た。

20

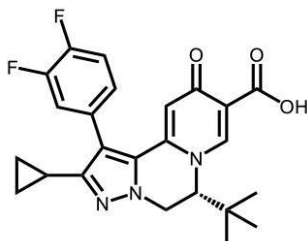
【数157】

ESI MS $m/z = 484.1 [M+H]^+$.

【0344】

例151：(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化241】



40

標記分子の合成手順は、工程7でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりに(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸を使用し、工程1でtert-ブチル(R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドの代わりにtert-ブチル(R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シ

50

クロプロピル-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(5 mg)を得た。

【数158】

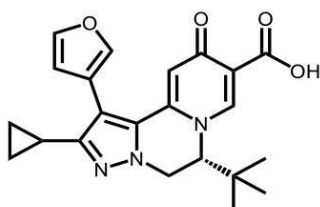
ESI MS $m/z = 440.1$ $[M+H]^+$.

【0345】

例152: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(フラン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

【化242】



標記分子の合成手順は、工程7でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりにフラン-3-イルボロン酸を使用し、工程1でtert-ブチル(R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドの代わりにtert-ブチル(R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(フラン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(12 mg)を得た。

20

【数159】

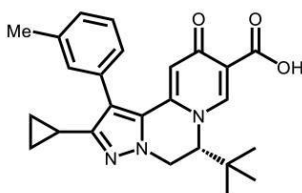
30

ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

【0346】

例153: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-(m-トリル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化243】



40

標記分子の合成手順は、工程7でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりにm-トリルボロン酸を使用し、工程1でtert-ブチル(R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドの代わりにtert-ブチル(R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H

50

ーピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-(m-トリル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (3 mg) を得た。

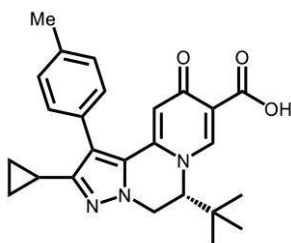
【数 160】

ESI MS $m/z = 418.1$ $[M+H]^+$.

【0347】

例 154: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-(p-トリル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 244】



標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフェン-3-イルボロン酸の代わりに p-トリルボロン酸を使用し、工程 1 で tert-ブチル (R)-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに tert-ブチル (R)-4-(tert-ブチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-(p-トリル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (7 mg) を得た。

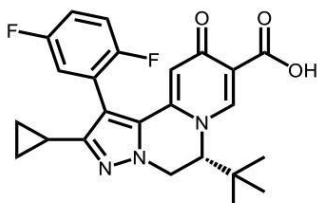
【数 161】

ESI MS $m/z = 418.1$ $[M+H]^+$.

【0348】

例 155: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 245】



標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフェン-3-イルボロン酸の代わりに (2, 5-ジフルオロフェニル) ボロン酸を使用し、工程 1 で tert-ブチル (R)-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの

代わりに *tert*-ブチル (R)-4-(*tert*-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (2 mg) を得た。

【数 162】

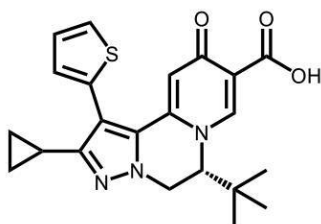
ESI MS $m/z = 440.1$ $[M+H]^+$.

10

【0349】

例 156: (R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 246】



20

標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフェン-3-イルボロン酸の代わりにチオフェン-2-イルボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル (R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル (R)-4-(*tert*-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (6 mg) を得た。

30

【数 163】

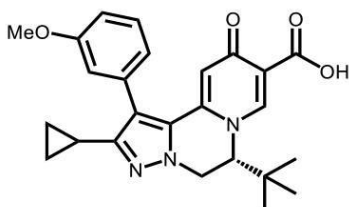
ESI MS $m/z = 410.1$ $[M+H]^+$.

【0350】

例 157: (R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(3-メトキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

40

【化 247】



50

標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフェン-3-イルボロン酸の代わりに 3-メトキシフェニルボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル (R)-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル (R)-4-(*tert*-ブチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(3-メトキシフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (7 mg) を得た。

10

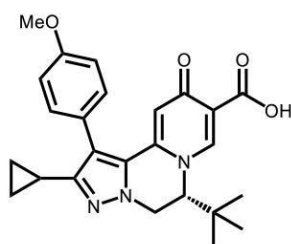
【数 164】

ESI MS $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$.

【0351】

例 158: (R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 248】



20

標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフェン-3-イルボロン酸の代わりに (4-メトキシフェニル) ボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル (R)-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル (R)-4-(*tert*-ブチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフェン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (4 mg) を得た。

30

【数 165】

ESI MS $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$.

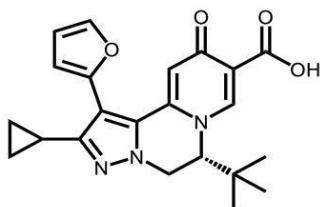
40

【0352】

例 159: (R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(フラン-2-イル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

50

【化 2 4 9】



標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりにフラン-2-イルボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル (R)-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル (R)-4-(*tert*-ブチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(フラン-2-イル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (15 mg) を得た。

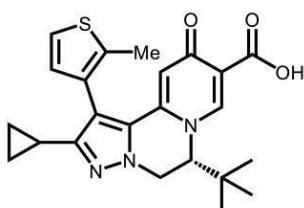
【数 1 6 6】

ESI MS $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 5 3】

例 160: (R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2-メチルチオフエン-3-イル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 5 0】



標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりに (2-メチルチオフエン-3-イル) ボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル (R)-4-イソプロピル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル (R)-4-(*tert*-ブチル)-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(*tert*-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2-メチルチオフエン-3-イル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸 (2 mg) を得た。

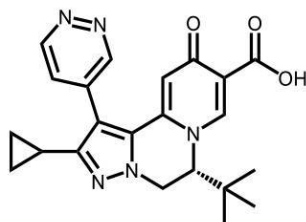
【数 1 6 7】

ESI MS $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 5 4】

例 161: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-(ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 251】



10

標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりにピリダジン-4-イルボロン酸を使用し、工程 1 で tert-ブチル (R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドの代わりに tert-ブチル (R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-10-オキソ-1-(ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (2 mg) を得た。

20

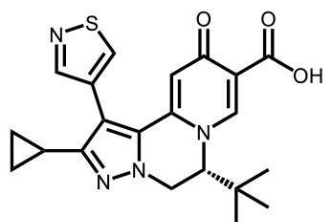
【数 168】

ESI MS $m/z = 406.1 [M+H]^+$.

【0355】

例 162: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(イソチアゾール-4-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 252】



30

標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりにイソチアゾール-4-イルボロン酸を使用し、工程 1 で tert-ブチル (R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドの代わりに tert-ブチル (R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (例 128) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(イソチアゾール-4-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (8 mg) を得た。

40

【数 169】

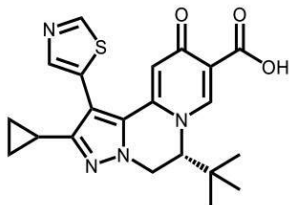
50

ESI MS $m/z = 411.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 5 6 】

例 1 6 3 : (R) - 6 - (t e r t - ブチル) - 2 - シクロプロピル - 1 0 - オキソ - 1 - (チアゾール - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 0 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリド [2 , 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸の合成。

【 化 2 5 3 】



10

標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフエン - 3 - イルボロン酸の代わりにチアゾール - 5 - イルボロン酸を使用し、工程 1 で t e r t - ブチル (R) - 4 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート 2 , 2 - ジオキシドの代わりに t e r t - ブチル (R) - 4 - (t e r t - ブチル) - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート 2 , 2 - ジオキシドを使用した以外は、(R) - 2 - シクロプロピル - 6 - イソプロピル - 1 0 - オキソ - 1 - (チオフエン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 0 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリド [2 , 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸 (例 1 2 8) の合成と同様にして、(R) - 6 - (t e r t - ブチル) - 2 - シクロプロピル - 1 0 - オキソ - 1 - (チアゾール - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 0 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリド [2 , 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸 (2 m g) を得た。

20

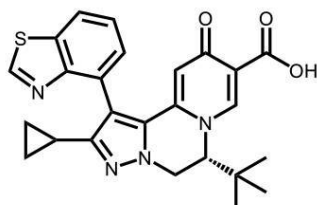
【 数 1 7 0 】

ESI MS $m/z = 411.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 5 7 】

例 1 6 4 : (R) - 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - (t e r t - ブチル) - 2 - シクロプロピル - 1 0 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 0 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリド [2 , 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸の合成。

【 化 2 5 4 】



40

標記分子の合成手順は、工程 7 でチオフエン - 3 - イルボロン酸の代わりにベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルボロン酸を使用し、工程 1 で t e r t - ブチル (R) - 4 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート 2 , 2 - ジオキシドの代わりに t e r t - ブチル (R) - 4 - (t e r t - ブチル) - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシラート 2 , 2 - ジオキシドを使用した以外は、(R) - 2 - シクロプロピル - 6 - イソプロピル - 1 0 - オキソ - 1 - (チオフエン - 3 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 0 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリド [2 , 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸 (例 1 2 8) の合成と同様にして、(R) - 1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - (t e r t - ブチル) - 2 - シクロプロピル - 1 0 - オキソ - 5 , 6 -

50

ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(1mg)を得た。

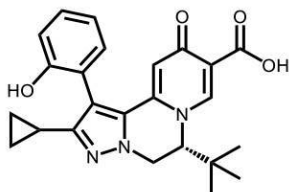
【数171】

ESI MS $m/z = 461.1$ $[M+H]^+$.

【0358】

例165: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2-ヒドロキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化255】



標記分子の合成手順は、工程7でチオフエン-3-イルボロン酸の代わりに(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸を使用し、工程1でtert-ブチル(R)-4-イソプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドの代わりにtert-ブチル(R)-4-(tert-ブチル)-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート2,2-ジオキシドを使用した以外は、(R)-2-シクロプロピル-6-イソプロピル-10-オキソ-1-(チオフエン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例128)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(2-ヒドロキシフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(6mg)を得た。

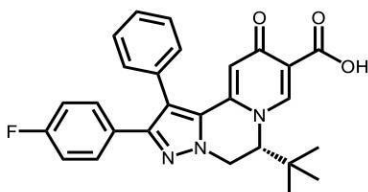
【数172】

ESI MS $m/z = 420.1$ $[M+H]^+$.

【0359】

例166: (R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化256】



工程1: DMF(5mL)中のフェニルボロン酸(16mg)、(R)-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例87、27mg)、炭酸セシウム(61mg)及びPd-tBuXPhos G3(7mg)の溶液を、密閉したバイアル中で攪拌しながら100℃で18時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、RPHPLCにより精製して、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-1-フェニル-5,6

ージヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(10mg)を得た。

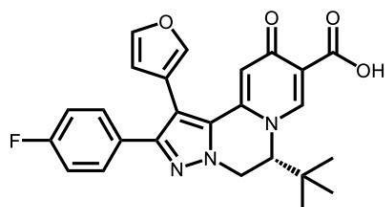
【数173】

ESI MS $m/z = 458.1 [M+H]^+$.

【0360】

例167: (R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(フラン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化257】



標記分子の合成手順は、フェニルボロン酸の代わりにフラン-3-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例166)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(フラン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(2mg)を得た。

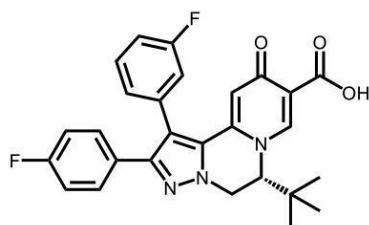
【数174】

ESI MS $m/z = 448.1 [M+H]^+$.

【0361】

例168: (R)-6-(tert-ブチル)-1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化258】



標記分子の合成手順は、フェニルボロン酸の代わりに(3-フルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例166)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(8mg)を得た。

【数175】

10

20

30

40

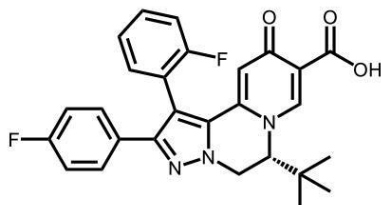
50

ESI MS $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

【0362】

例169：(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化259】



10

標記分子の合成手順は、フェニルボロン酸の代わりに(2-フルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例166)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(2-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(9mg)を得た。

20

【数176】

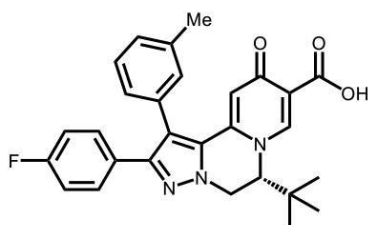
ESI MS $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

【0363】

例170：(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-1-(m-トリル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

30

【化260】



標記分子の合成手順は、フェニルボロン酸の代わりにm-トリルボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-1-フェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例166)の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-1-(m-トリル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(1mg)を得た。

40

【数177】

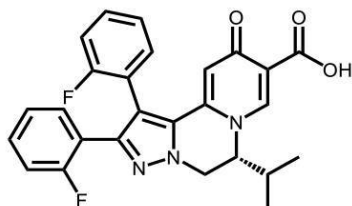
ESI MS $m/z = 472.1$ $[M+H]^+$.

【0364】

50

例 171: (R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 261】



10

工程 1: バイアルに、エチル (R)-2-ブromo-1-クロロ-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシレート (例 128、工程 5、50.00 mg、0.121 mmol、1.00 当量)、DMF (1.00 mL)、2-フルオロフェニルボロン酸 (84.35 mg、0.603 mmol、5.00 当量)、H₂O (0.25 mL)、Cs₂CO₃ (112.96 mg、0.347 mmol、3.00 当量) 及び XPhos Pd G3 (19.56 mg、0.023 mmol、0.20 当量) を入れた。得られた混合物を窒素雰囲気下、120℃で一晩撹拌した。混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を RPHPLC により精製して、(R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (10.4 mg、18.69%) を淡黄色固体として得た。

20

【数 178】

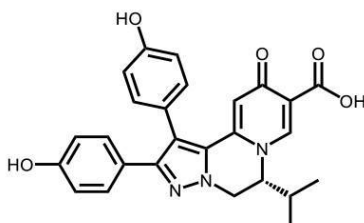
ESI MS m/z = 462.1 [M+H]⁺.

【0365】

例 172: (R)-1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

30

【化 262】



40

標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (例 171) の合成と同様にして、(R)-1,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (4 mg) を得た。

【数 179】

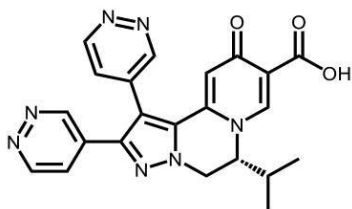
ESI MS m/z = 458.1 [M+H]⁺.

50

【0366】

例173：(R)-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化263】



10

標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりにピリダジン-4-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例171)の合成と同様にして、(R)-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(2mg)を得た。

【数180】

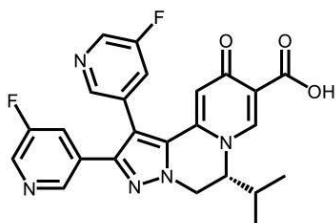
20

ESI MS $m/z = 430.1$ $[M+H]^+$.

【0367】

例174：(R)-1,2-ビス(5-フルオロピリジン-3-イル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化264】



30

標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに(5-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例171)の合成と同様にして、(R)-1,2-ビス(5-フルオロピリジン-3-イル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(1mg)を得た。

40

【数181】

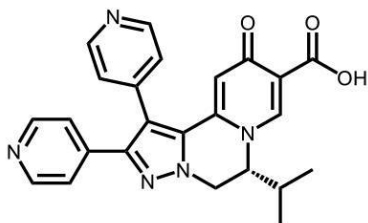
ESI MS $m/z = 464.1$ $[M+H]^+$.

【0368】

例175：(R)-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

50

【化 2 6 5】



標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりにピリジン-4-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例171)の合成と同様にして、(R)-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(3mg)を得た。

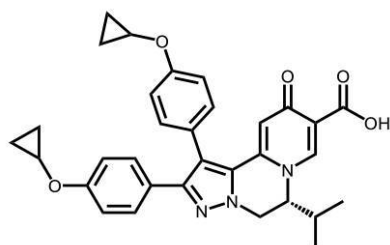
【数 1 8 2】

ESI MS $m/z = 428.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 6 9】

例176: (R)-1,2-ビス(4-シクロプロポキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 6 6】



標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに(4-シクロプロポキシフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例171)の合成と同様にして、(R)-1,2-ビス(4-シクロプロポキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(3mg)を得た。

【数 1 8 3】

ESI MS $m/z = 538.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 7 0】

例177: (R)-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

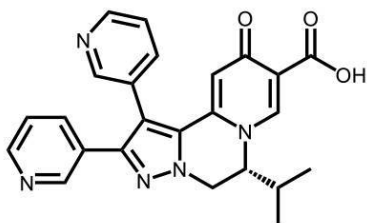
20

30

40

50

【化 2 6 7】



標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりにピリジン-3-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例171)の合成と同様にして、(R)-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(5mg)を得た。

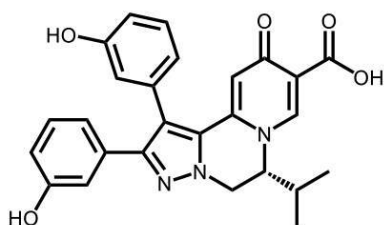
【数 1 8 4】

ESI MS $m/z = 428.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 7 1】

例178: (R)-1,2-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 6 8】



標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに(3-ヒドロキシフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例171)の合成と同様にして、(R)-1,2-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(2mg)を得た。

【数 1 8 5】

ESI MS $m/z = 458.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 7 2】

例179: (R)-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジフェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

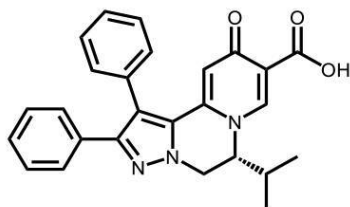
20

30

40

50

【化 2 6 9】



標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-bis(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例171)の合成と同様にして、(R)-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジフェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(8mg)を得た。

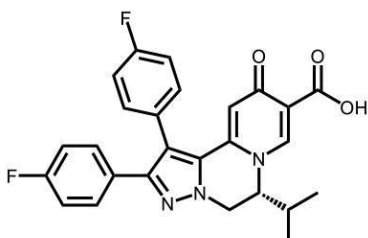
【数 1 8 6】

ESI MS $m/z = 426.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 7 3】

例180：(R)-1,2-bis(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 7 0】



標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに(4-フルオロフェニル)ボロン酸を使用した以外は、(R)-1,2-bis(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例171)の合成と同様にして、(R)-1,2-bis(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(12mg)を得た。

【数 1 8 7】

ESI MS $m/z = 462.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 7 4】

例181：(R)-1,2-bis(3-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

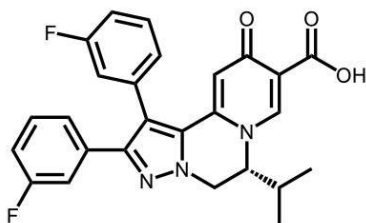
20

30

40

50

【化 2 7 1】



標記分子の合成手順は、2-フルオロフェニルボロン酸の代わりに（3-フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（R）-1, 2-ビス（2-フルオロフェニル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例171）の合成と同様にして、（R）-1, 2-ビス（3-フルオロフェニル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボン酸（3mg）を得た。

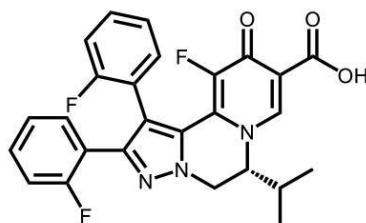
【数 1 8 8】

ESI MS $m/z = 462.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 7 5】

例182：（R）-11-フルオロ-1, 2-ビス（2-フルオロフェニル）-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 7 2】



工程1：アルゴン雰囲気下で、Mg（7.83g、322.094mmol、8.00当量）及びTMSCl（34.99g、322.094mmol、8.00当量）の混合物を20分間超音波照射で処理した。DMF（64.00mL）及びエチル（Z）-2-（エトキシメチレン）-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノアート（9.67g、40.262mmol、1.00当量）をアルゴン雰囲気下、15℃で滴加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、50℃で5時間攪拌した。真空中で過剰のTMSClを除去した後、粗混合物を濾過し、濾液（DMF及びエチル（Z）-2-（エトキシメチレン）-4, 4-ジフルオロ-3-（（トリメチルシリル）オキシ）ブター3-エノアート）をさらに精製することなく次の工程で使用した。

工程2：乾燥MeCN（34.00mL）中のZnI₂（4.25g、13.314mmol、1.00当量）及び（R）-2-ブロモ-3-クロロ-6-イソプロピル-6, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピラジン（例128、工程3、3.68g、13.306mmol、1.00当量）の懸濁液に、乾燥DMF（64.00mL）中の粗エチル（Z）-2-（エトキシメチレン）-4, 4-ジフルオロ-3-（（トリメチルシリル）オキシ）ブター3-エノアート（11.75g、39.919mmol、3.00当量）の溶液を20℃で滴加した。得られた混合物を50℃で一晩攪拌した。混合物をH₂O（100mL）で希釈し、EtOAc（3×100mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をRPHPLCにより精製して、エチル（R）-2-ブロモ-1-クロロ-11-フルオロ-6-イソプロピル-1

0-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシレート (3.4 g、59.06%) を暗褐色固体として得た。

工程3: バイアルに、エチル(R)-2-ブロモ-1-クロロ-11-フルオロ-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシレート (50.00 mg、0.116 mmol、1.00 当量)、DMF (1.00 mL)、(2-フルオロフェニル) ボロン酸 (80.85 mg、0.578 mmol、5.00 当量)、H₂O (0.25 mL)、Cs₂CO₃ (112.96 mg、0.347 mmol、3.00 当量) 及び XPhos Pd G₃ (19.56 mg、0.023 mmol、0.20 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、120℃で一晩攪拌した。残渣をRPHPLCにより精製して、(R)-11-フルオロ-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (9.6 mg、17.33%) を黄色固体として得た。

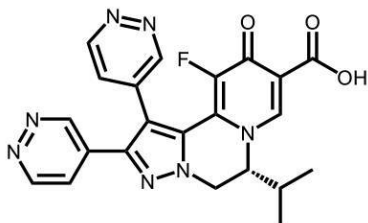
【数189】

ESI MS m/z = 480.1 [M+H]⁺.

【0376】

例183: (R)-11-フルオロ-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化273】



標記分子の合成手順は、(2-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりにピリダジン-4-イルボロン酸を使用した以外は、(R)-11-フルオロ-1,2-ビス(2-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(例182)の合成と同様に、(R)-11-フルオロ-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリダジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸 (2 mg) を得た。

【数190】

ESI MS m/z = 448.1 [M+H]⁺.

【0377】

例184: (R)-11-フルオロ-6-イソプロピル-10-オキソ-1,2-ジ(ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

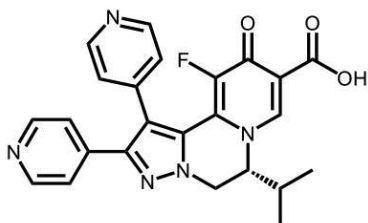
20

30

40

50

【化 2 7 4】



標記分子の合成手順は、（２－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにピリジン－４－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１８２）の合成と同様にして、（Ｒ）－１１－フルオロ－６－イソプロピル－１０－オキソ－１，２－ジ（ピリジン－４－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（２ｍｇ）を得た。

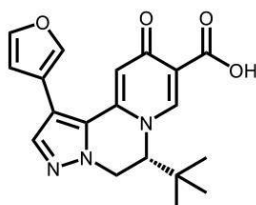
【数 1 9 1】

ESI MS $m/z = 446.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 7 8】

例 1 8 5：（Ｒ）－１，２－ビス（３－クロロフェニル）－１１－フルオロ－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 7 5】



標記分子の合成手順は、（２－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－クロロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１８２）の合成と同様にして、（Ｒ）－１，２－ビス（３－クロロフェニル）－１１－フルオロ－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（５ｍｇ）を得た。

【数 1 9 2】

ESI MS $m/z = 512.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 7 9】

例 1 8 6：（Ｒ）－１１－フルオロ－６－イソプロピル－１０－オキソ－１，２－ジフェニル－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

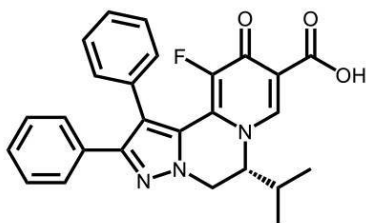
20

30

40

50

【化 2 7 6】



標記分子の合成手順は、（２－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１８２）の合成と同様にして、（Ｒ）－１１－フルオロ－６－イソプロピル－１０－オキソ－１，２－ジフェニル－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（５ｍｇ）を得た。

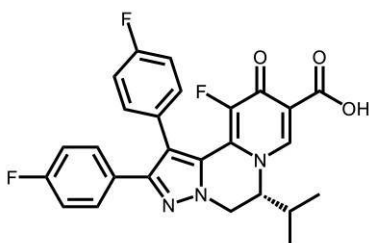
【数 1 9 3】

ESI MS $m/z = 444.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 8 0】

例１８７：（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 7 7】



標記分子の合成手順は、（２－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１８２）の合成と同様にして、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（９ｍｇ）を得た。

【数 1 9 4】

ESI MS $m/z = 480.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 8 1】

例１８８：（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（３－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

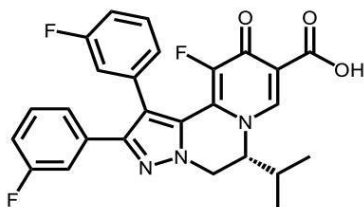
20

30

40

50

【化 2 7 8】



標記分子の合成手順は、（２－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１８２）の合成と同様にして、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（３－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（７ｍｇ）を得た。

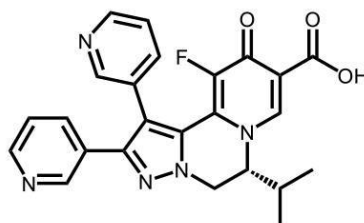
【数 1 9 5】

ESI MS $m/z = 480.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 8 2】

例 1 8 9：（Ｒ）－１１－フルオロ－６－イソプロピル－１０－オキソ－１，２－ジ（ピリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 7 9】



標記分子の合成手順は、（２－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりにピリジン－３－イルボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１８２）の合成と同様にして、（Ｒ）－１１－フルオロ－６－イソプロピル－１０－オキソ－１，２－ジ（ピリジン－３－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（４ｍｇ）を得た。

【数 1 9 6】

ESI MS $m/z = 446.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 8 3】

例 1 9 0：（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（３－ヒドロキシフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

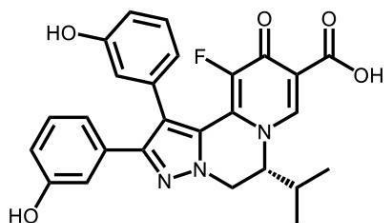
20

30

40

50

【化 280】



標記分子の合成手順は、（２－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（３－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１８２）の合成と同様にして、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（３－ヒドロキシフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（２ｍｇ）を得た。

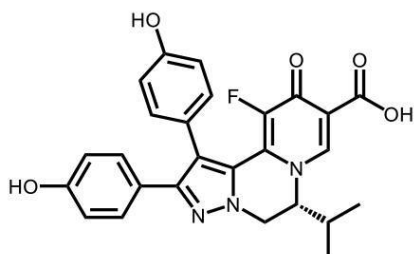
【数 197】

ESI MS $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

【0384】

例 191：（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（４－ヒドロキシフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 281】



標記分子の合成手順は、（２－フルオロフェニル）ボロン酸の代わりに（４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を使用した以外は、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１８２）の合成と同様にして、（Ｒ）－１１－フルオロ－１，２－ビス（４－ヒドロキシフェニル）－６－イソプロピル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（６ｍｇ）を得た。

【数 198】

ESI MS $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$.

【0385】

例 192：（Ｒ）－６－イソプロピル－１，２－ジフェニル－９－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－１０－オンの合成。

10

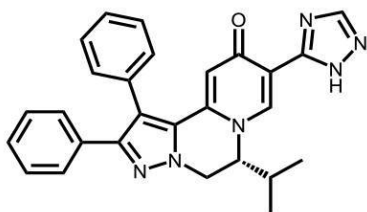
20

30

40

50

【化 2 8 2】



工程 1：NH₃/MeOH（20 mL、7 M）中のエチル（R）-2-ブromo-1-クロロ-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキシレート（例 128、工程 5、1.10 g、2.653 mmol、1.00 当量）の溶液を 60℃で一晩撹拌した。溶媒を真空下で濃縮し、（R）-2-ブromo-1-クロロ-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキサミド（1.02 g、99.7%）を黄褐色固体として得た。

工程 2：MeCN（10.00 mL）中の DMF-DMA（14.31 g、120 mmol、50.00 当量）中の（R）-2-ブromo-1-クロロ-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキサミド（927.50 mg、2.4 mmol、1.00 当量）の溶液を 60℃で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、溶媒を除去して、（R, E）-2-ブromo-1-クロロ-N-（（ジメチルアミノ）メチレン）-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキサミド及び（R）-2-ブromo-1-クロロ-N-ホルミル-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキサミド（1:3 の比、1.48 g）を褐色半固体として得た。

工程 3：（R, E）-2-ブromo-1-クロロ-N-（（ジメチルアミノ）メチレン）-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキサミド及び（R）-2-ブromo-1-クロロ-N-ホルミル-6-イソプロピル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキサミド（1:3 の比、1.48 g、3.578 mmol、1.00 当量）並びに AcOH 中のヒドラジン水和物（895.55 mg、17.889 mmol、5.00 当量）の溶液を 95℃で 0.5 時間撹拌した。反応が完了した後、減圧下で溶媒を除去した。残渣を RP HPLC により精製して、（R）-2-ブromo-1-クロロ-6-イソプロピル-9-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-10-オン（800 mg、54.58%）を褐色固体として得た。

工程 4：ジオキサン（2.00 mL）及び H₂O（0.40 mL）中の（R）-2-ブromo-1-クロロ-6-イソプロピル-9-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-10-オン（50.00 mg、0.122 mmol、1.00 当量）、フェニルボロン酸（74.41 mg、0.610 mmol、5.00 当量）、Pd(PPh₃)₄（28.21 mg、0.024 mmol、0.20 当量）及び Cs₂CO₃（19.88 mg、0.061 mmol、5.00 当量）の溶液を窒素雰囲気下、120℃で一晩撹拌した。混合物を H₂O（10 mL）で希釈し、EtOAc（3×20 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を RP HPLC により精製して、（R）-6-イソプロピル-1, 2-ジフェニル-9-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-10-オン（23.3 mg、40.3%）を白色固体

として得た。

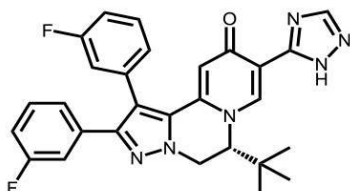
【数 1 9 9】

ESI MS $m/z = 449.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 8 6】

例 1 9 3：(R) - 6 - (tert-ブチル) - 1, 2 - ビス (3 - フルオロフェニル) - 9 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 10 - オンの合成。

【化 2 8 3】



標記分子の合成手順は、工程 1 でエチル (R) - 2 - ブロモ - 1 - クロロ - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボキシラートの代わりにエチル (R) - 2 - ブロモ - 6 - (tert-ブチル) - 1 - クロロ - 10 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボキシレート (例 8 7、工程 3) を使用し、工程 4 でフェニルボロン酸の代わりに (3 - フルオロフェニル) ボロン酸を使用した以外は、(R) - 6 - イソプロピル - 1, 2 - ジフェニル - 9 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 10 - オン (例 1 9 2) の合成と同様にして、(R) - 6 - (tert-ブチル) - 1, 2 - ビス (3 - フルオロフェニル) - 9 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 10 - オン (2 mg) を得た。

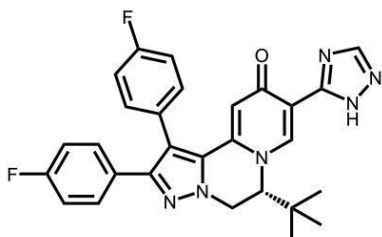
【数 2 0 0】

ESI MS $m/z = 499.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 8 7】

例 1 9 4：(R) - 6 - (tert-ブチル) - 1, 2 - ビス (4 - フルオロフェニル) - 9 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 10 - オンの合成。

【化 2 8 4】



標記分子の合成手順は、工程 1 でエチル (R) - 2 - ブロモ - 1 - クロロ - 6 - イソプロピル - 10 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボキシラートの代わりにエチル (R) - 2 - ブロモ - 6 - (tert-ブチル) - 1 - クロロ - 10 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボキシレート (例 8 7、工程

3) を使用し、工程 4 でフェニルボロン酸の代わりに (4-フルオロフェニル) ボロン酸を使用した以外は、(R)-6-イソプロピル-1,2-ジフェニル-9-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-10-オン (例 192) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-1,2-ビス(4-フルオロフェニル)-9-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-10-オン (9 mg) を得た。

【数 201】

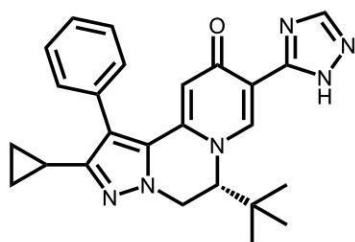
ESI MS m/z =499.1 $[M+H]^+$.

10

【0388】

例 195: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-フェニル-9-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-10-オンの合成。

【化 285】



20

工程 1: NH_3 / MeOH (10 mL, 7 M) 中のエチル (R)-2-ブロモ-6-(tert-ブチル)-1-クロロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシラート (例 87、工程 3、500 mg) の溶液を 60°C で一晩攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、(R)-2-ブロモ-1-クロロ-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキサミド (490 mg) を黄褐色固体として得た。

30

工程 2: DMF-DMA (7 g) 及び MeCN (5 mL) 中の (R)-2-ブロモ-1-クロロ-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキサミド (450 mg) の溶液を 60°C で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、溶媒を除去して、(R,E)-2-ブロモ-1-クロロ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキサミド及び (R)-2-ブロモ-1-クロロ-N-ホルミル-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキサミド (1:3 の比、750 mg) を褐色半固体として得た。

40

工程 3: AcOH 中の (R,E)-2-ブロモ-1-クロロ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキサミド及び (R)-2-ブロモ-1-クロロ-N-ホルミル-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキサミド (1:3 の比、750 mg) 並びにヒドラジン水和物 (400 mg) の溶液を 95°C で 0.5 時間攪拌した。反応が完了した後、減圧下で溶媒を除去した。残渣を RP HPLC により精製して、(R)-2-ブロモ-1-クロロ-6-(tert-ブチル)-9-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10

50

H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-10-オン (403 mg) を褐色固体として得た。

工程4: ジオキサン (5 ml) 及び H₂O (1 ml) 中の (R)-6-(tert-ブチル)-9-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-10-オン (50 mg)、シクロプロピルボロン酸 (25 mg)、Pd(PPh₃)₄ (13 mg) 及び Cs₂CO₃ (78 mg) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。混合物を H₂O (10 ml) で希釈し、EtOAc (3×20 ml) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を RPHPLC (H₂O/MeCN、20分で0%~100%) により精製して、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-9-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-10-オン (35 mg) を褐色固体として得た。

10

工程5: DMF (2 ml) 及び H₂O (0.2 ml) 中の (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-9-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-10-オン (50 mg) 及びフェニルボロン酸 (10 mg) の溶液に、Cs₂CO₃ (14 mg) 及び Xphos Pd G3 (4 mg) を添加した。窒素雰囲気下、120℃で一晩撹拌した後、混合物を H₂O (10 ml) で希釈し、EtOAc (3×10 ml) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を RPHPLC により精製して、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-フェニル-9-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-10-オン (2 mg) を黄色固体として得た。

20

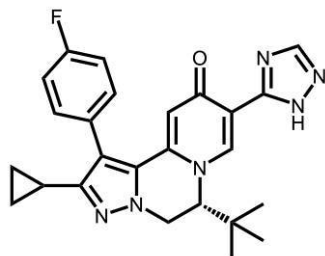
【数202】

ESI MS m/z = 427.1 [M+H]⁺.

【0389】

例196: (R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロフェニル)-9-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-10-オンの合成。
【化286】

30



40

標記分子の合成手順は、フェニルボロン酸の代わりに4-フルオロフェニルボロン酸を使用した以外は、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-フェニル-9-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-10-オン (例195) の合成と同様にして、(R)-6-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-1-(4-フルオロフェニル)-9-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-10-オン (5 mg) を得た。

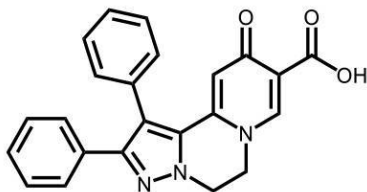
【数203】

50

【0392】

例199：10-オキソ-1,2-ジフェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化289】



工程1：THF（10 mL）中の3,5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール（1 g）の溶液を窒素下で0℃に冷却した。60重量%の水素化ナトリウム（0.169 g）を少しずつ添加した。混合物を、泡立ちが止むまで0℃で攪拌した。tert-ブチル1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキシド（1.3 g）を0℃で少しずつ添加した。混合物を5分間攪拌し、次いで、室温に到達させた。反応混合物をさらに30分間攪拌し、次いで、空気に開放し、少量のメタノールでクエンチした。揮発性物質を除去し、残渣をDCM（25 mL）に溶解した。次いで、トリフルオロ酢酸（10 mL）を添加し、得られた溶液を15分間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣をエタノール（10 mL）及び酢酸（5 mL）に溶解した。次いで、エチル4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボキシレート（1 g）をエタノール（8 mL）中の溶液として添加した。混合物を5時間加熱還流した。揮発性物質を除去し、生成物をシリカゲル（MeOH：EtOAc 0～15%）で精製して、エチル1-（2-（3,5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル）エチル）-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（410 mg）を得た。

工程2：マイクロ波バイアルに、窒素下でエチル1-（2-（3,5-ジブromo-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル）エチル）-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート（100 mg）、ピバル酸セシウム（120 mg）、臭化パラジウム（II）（50 mg）及びDMF（10 mL）を入れた。得られた溶液に窒素を10分間吹き込んだ。得られた溶液をマイクロ波中120℃で60分間加熱した。得られた溶液を濾過し、濃縮し、シリカゲル（MeOH：EtOAc 0～15%）で精製して、エチル2-ブromo-1-クロロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシレート（55 mg）を得た。

工程3：1,4-ジオキサン（5 mL）及び水（1 mL）中のエチル2-ブromo-1-クロロ-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボキシレート（25 mg）、フェニルボロン酸（100 mg）、炭酸セシウム（60 mg）及びPd-tBuXPhos G3（5 mg）の溶液を、密閉バイアル中で攪拌しながら100℃で18時間加熱した。室温に冷却した後、塩化メチレン及び1N HClを添加した。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をRPHPLCにより精製して、10-オキソ-1,2-ジフェニル-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸（2 mg）を得た。

【数206】

ESI MS $m/z = 384.1$ $[M+H]^+$.

【0393】

例200：1,2-ビス（4-フルオロフェニル）-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

10

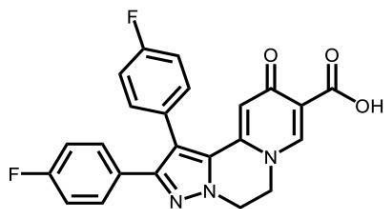
20

30

40

50

【化 2 9 0】



標記分子の合成手順は、フェニルボロン酸の代わりに（４－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、１０オキソ－１，２－ジフェニル－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１９９）の合成と同様にして、１，２－ビス（４－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（４ｍｇ）を得た。

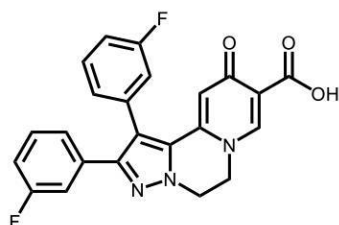
【数 2 0 7】

ESI MS $m/z = 420.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 9 4】

例 2 0 1：１，２－ビス（３－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 9 1】



標記分子の合成手順は、フェニルボロン酸の代わりに（４－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、１０オキソ－１，２－ジフェニル－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１９９）の合成と同様にして、１，２－ビス（３－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（５ｍｇ）を得た。

【数 2 0 8】

ESI MS $m/z = 420.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 9 5】

例 2 0 2：１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

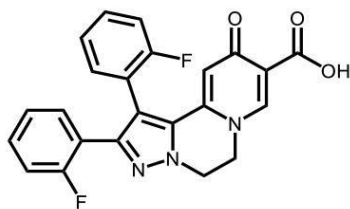
20

30

40

50

【化 2 9 2】



標記分子の合成手順は、フェニルボロン酸の代わりに（２－フルオロフェニル）ボロン酸を使用した以外は、１０オキソ－１，２－ジフェニル－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１９９）の合成と同様にして、１，２－ビス（２－フルオロフェニル）－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（３ｍｇ）を得た。

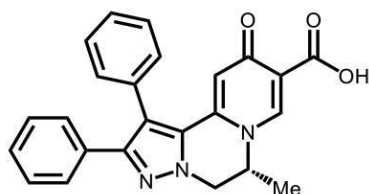
【数 2 0 9】

ESI MS $m/z = 420.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 9 6】

例 2 0 3：（Ｒ）－６－メチル－１０－オキソ－１，２－ジフェニル－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

【化 2 9 3】



標記分子の合成手順は、工程１でtert-ブチル１，２，３－オキサチアゾリジン－３－カルボキシラート２，２－ジオキシドの代わりにtert-ブチル（Ｒ）－４－メチル－１，２，３－オキサチアゾリジン－３－カルボキシラート２，２－ジオキシドを使用した以外は、１０オキソ－１，２－ジフェニル－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（例１９９）の合成と同様にして、（Ｒ）－６－メチル－１０－オキソ－１，２－ジフェニル－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸（５ｍｇ）を得た。

【数 2 1 0】

ESI MS $m/z = 398.1$ $[M+H]^+$.

【 0 3 9 7】

例 2 0 4：（Ｒ）－１，２－ビス（４－フルオロフェニル）－６－メチル－１０－オキソ－５，６－ジヒドロ－１０Ｈ－ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリド〔２，１－ｃ〕ピラジン－９－カルボン酸の合成。

10

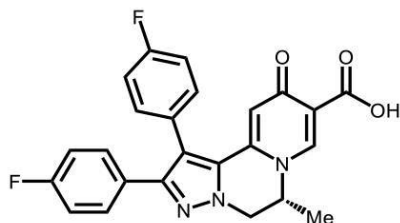
20

30

40

50

【化 2 9 4】



標記分子の合成手順は、工程 3 でフェニルボロン酸の代わりに（４－フルオロフェニル）ボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル 1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル（R）-4-メチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、10-オキソ-1, 2-ジフェニル-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸（例 199）の合成と同様にし、（R）-1, 2-ビス（４－フルオロフェニル）-6-メチル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸（2 mg）を得た。

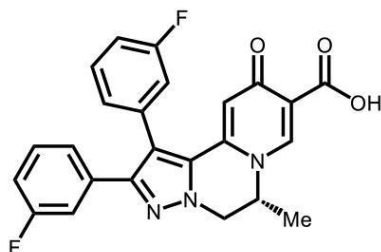
【数 2 1 1】

ESI MS $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 9 8】

例 205：（R）-1, 2-ビス（３－フルオロフェニル）-6-メチル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 9 5】



標記分子の合成手順は、工程 3 でフェニルボロン酸の代わりに（３－フルオロフェニル）ボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル 1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル（R）-4-メチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、10-オキソ-1, 2-ジフェニル-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸（例 199）の合成と同様にし、（R）-1, 2-ビス（３－フルオロフェニル）-6-メチル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン-9-カルボン酸（2 mg）を得た。

【数 2 1 2】

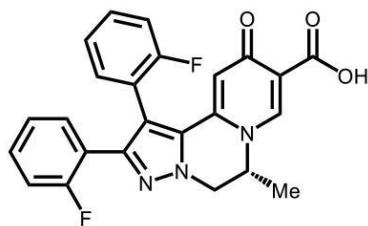
ESI MS $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$.

【0 3 9 9】

例 206：（R）-1, 2-ビス（２－フルオロフェニル）-6-メチル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1, 5-a] ピリド [2, 1-c] ピラジン

－ 9 － カルボン酸の合成。

【化 2 9 6】



標記分子の合成手順は、工程 3 でフェニルボロン酸の代わりに（2－フルオロフェニル）ボロン酸を使用し、工程 1 で *tert*-ブチル 1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドの代わりに *tert*-ブチル（R）-4-メチル-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシドを使用した以外は、10オキソ-1, 2-ジフェニル-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボン酸（例 199）の合成と同様にし、（R）-1, 2-ビス（2-フルオロフェニル）-6-メチル-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボン酸（4 mg）を得た。

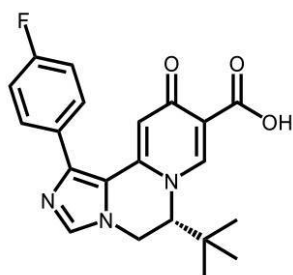
【数 2 1 3】

ESI MS $m/z = 434.1$ $[M+H]^+$.

【0 4 0 0】

例 207：（R）-6-（*tert*-ブチル）-1-（4-フルオロフェニル）-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-イミダゾ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化 2 9 7】



工程 1：フラスコに炭酸セシウム（670 mg）、4-ブromo-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド（300 mg）、及び DMA（10 mL）を入れた。次いで、*tert*-ブチル（R）-4-（*tert*-ブチル）-1, 2, 3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシラート 2, 2-ジオキシド（480 mg）を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、6 M HCl 水溶液（20 mL）を添加し、混合物を 2 時間攪拌し、次いで、濾過した。濾液を濃縮し、RPHPLC により精製して、（R）-1-ブromo-6-（*tert*-ブチル）-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン（190 mg）を得た。

工程 2：バイアルに、（R）-1-ブromo-6-（*tert*-ブチル）-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン（188 mg）、エチル（E）-2-（エトキシメチレン）-3-オキソブタノアート（410 mg）及び EtOH（5 mL）を入れた。反応混合物を 95℃ に 18 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した。

工程 3：DME 中のエチル（6R）-1-ブromo-6-（*tert*-ブチル）-10-

オキソ-5, 6, 11, 11a-テトラヒドロ-10H-イミダゾ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキシラート(166mg)及びp-クロラニル(180mg)の溶液を70℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、RPHPLCにより精製して、エチル(R)-1-ブromo-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-イミダゾ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキシラート(120mg)を得た。

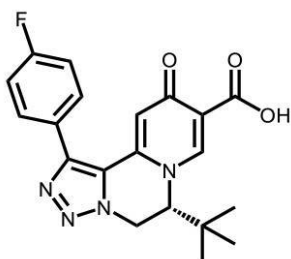
工程4: バイアルに、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(64mg)、エチル(R)-1-ブromo-6-(tert-ブチル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-イミダゾ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボキシラート(120mg)、XPhos-Pd-G3(50mg)及び炭酸セシウム(300mg)を入れた。バイアルを窒素ガスで5分間パージし、次いで、1, 4-ジオキサン(5mL)及び水(1mL)を添加した。バイアルを90℃に2時間加熱した。次いで、反応物を室温に到達させた。MeOH(5mL)及び5M NaOH水溶液(1.5mL)を添加した。1時間後、1M HCl水溶液でpHを3に調整し、生成物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機画分を濃縮し、残渣をRPHPLCで精製して、(R)-6-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-イミダゾ[1, 5-a]ピリド[2, 1-c]ピラジン-9-カルボン酸(60mg)を得た。
【数214】

ESI MS $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$.

【0401】

例208: (R)-6-(tert-ブチル)-1-(4-フルオロフェニル)-10-オキソ-5, 6-ジヒドロ-10H-ピリド[1, 2-a][1, 2, 3]トリアゾロ[5, 1-c]ピラジン-9-カルボン酸の合成。

【化298】



工程1: フラスコに、(R)-2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン-1-オール(3g)、エチル4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボキシラート(4.5g)、EtOH(25mL)及びAcOH(12.5mL)を入れた。反応混合物を75℃に5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上(0~30%のMeOH/EtOAc)で精製して、エチル(R)-1-(1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート(3.8g)を得た。

工程2: フラスコに、DIPEA(950mg)、エチル(R)-1-(1-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルブタン-2-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート(655mg)、DMAP(45mg)及びDCM(15mL)を入れた。次いで、メタンスルホニルクロリド(340mg)を0℃で添加した。30分後、水(10mL)を添加した。有機層をDCMで抽出し、濃縮した。残渣をDMSO(10mL)に溶解した。次いで、アジ化ナトリウム(480mg)を室温で添加した。混合物を80℃に72時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水(10mL)及び飽和NaHCO₃(10mL)で希釈した。生成物をDCMで抽出し、ブラインで洗浄し、濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した。

工程 3：フラスコに、エチル (R) - 1 - (1 - アジド - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシラート (150 mg) 及び THF (5 mL) を入れた。次いで、トリス [(1 - ベンジル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル] アミン (25 mg)、ヨウ化カリウム (340 mg) 及び過塩素酸銅 (II) 六水和物 (380 mg) を添加した。次いで、トリエチルアミン (58 mg) 及び 1 - エチニル - 4 - フルオロベンゼン (125 mg) を添加した。反応混合物を空気に開放し、室温で 16 時間撹拌した。反応物を EtOAc (2 mL)、水 (2 mL)、及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) で希釈した。反応混合物をセライトを通して濾過し、次いで、有機層を分離し、濃縮した。残渣をシリカゲル上 (50% の EtOAc / ヘキサン) で精製して、エチル (R) - 1 - (1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシラート (65 mg) を得た。

10

工程 4：バイアルに、ピバル酸セシウム (75 mg)、臭化パラジウム (II) (30 mg)、エチル (R) - 1 - (1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - ヨード - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシラート (60 mg) 及び DMF (1.5 mL) を入れた。混合物をマイクロ波中 120 °C で 1 時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮し、次いで、RPHPLC により精製して、エチル (R) - 6 - (tert - ブチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 10 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピリド [1, 2 - a] [1, 2, 3] トリアゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボキシラート (20 mg) を得た。

20

工程 5：バイアルに、エチル (R) - 6 - (tert - ブチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 10 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピリド [1, 2 - a] [1, 2, 3] トリアゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボキシラート (20 mg)、THF (2 mL)、MeOH (2 mL) 及び 3 M NaOH (1 mL) 水溶液を入れた。反応混合物を 1 時間撹拌し、次いで、3 M HCl 水溶液で pH を 3 に調整した。生成物を EtOAc で抽出し、濃縮した。残渣を RPHPLC により精製して、(R) - 6 - (tert - ブチル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 10 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピリド [1, 2 - a] [1, 2, 3] トリアゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸 (9 mg) を得た。

30

【数 215】

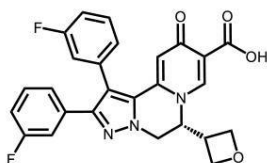
ESI MS $m/z = 383.1$ $[M+H]^+$.

【0402】

例 209：(R) - 1, 2 - ビス (3 - フルオロフェニル) - 6 - (オキセタン - 3 - イル) - 10 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 10H - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリド [2, 1 - c] ピラジン - 9 - カルボン酸の合成。

【化 299】

40



工程 1：THF 中の 3, 5 - ジブromo - 4 - クロロ - 1H - ピラゾール (2.49 g、9.57 mmol、1.10 当量) の撹拌溶液に、NaH (0.70 g、17.40 mmol、2.0 当量、60%) を 0 °C で少しずつ添加した。上記混合物に、4 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - トリチル - 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン 2, 2 - ジオキシド (

50

3.67 g、8.70 mmol、1.00 当量) を 0℃ で添加した。得られた混合物を 50℃ で一晩撹拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、2-(3,5-ジブロモ-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-N-トリルエタン-1-アミン (6.0 g、粗生成物) を黄色固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。

工程 2: THF 中の 2-(3,5-ジブロモ-4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(オキセタン-3-イル)-N-トリルエタン-1-アミン (6.0 g、10.00 mmol、1.00 当量) の撹拌溶液に、クロロ (イソプロピル) マグネシウム (30 mL、30.00 mmol、3.00 当量、1M) を窒素雰囲気下、-40℃ で滴加した。上記混合物に、DMF (8.7 g、100.00 mmol、10.00 当量) を -40℃ で滴加した。得られた混合物を -40℃ でさらに 1 時間撹拌した。反応物を室温で飽和 NH₄Cl (水溶液) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、3-ブロモ-4-クロロ-1-(2-(オキセタン-3-イル)-2-(トリチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (6.30 g、粗生成物) を黄色油状物として得た。

工程 3: TFA (5.00 mL) 及び DCM (25.00 mL) 中の 3-ブロモ-4-クロロ-1-(2-(オキセタン-3-イル)-2-(トリチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (6.30 g、11.43 mmol、1.00 当量) の溶液を 0℃ で 1 時間撹拌した。混合物を飽和 Na₂CO₃ で pH 8 に調整し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を RPHPLC により精製して、2-ブロモ-3-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン (550 mg) を黄色固体として得た。

工程 4: EtOH 中の 2-ブロモ-3-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a] ピラジン (550 mg、1.89 mmol、1.00 当量) 及びエチル (Z)-2-(エトキシメチレン)-3-オキソブタノアート (1.05 g、5.67 mmol、3.00 当量) の溶液を還流で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、RPHPLC により精製して、エチル 2-ブロモ-1-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)-10-オキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボキシラート (370 mg、45%) を黄色油状物として得た。

工程 5: DME 中のエチル 2-ブロモ-1-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)-10-オキソ-5,6,11,11a-テトラヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボキシラート (370 mg、0.86 mmol、1.00 当量) 及び p-クロラニル (432 mg、1.72 mmol、2.00 当量) の溶液を 70℃ で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、RPHPLC により精製して、エチル 2-ブロモ-1-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボキシラート (170 mg、46%) を黄色油状物として得た。

工程 6: バイアルに、ジオキサン (1.50 mL)、エチル 2-ブロモ-1-クロロ-6-(オキセタン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ [1,5-a] ピリド [2,1-c] ピラジン-9-カルボキシラート (75.00 mg、0.175 mmol、1.00 当量)、(3-フルオロフェニル) ボロン酸 (122.40 mg、0.875 mmol、5.00 当量)、Cs₂CO₃ (171.02 mg、0.525 mmol、3 当量)、H₂O (0.15 mL) 及び Pd(PPh₃)₄ (40.44 mg、0.035 mmol、0.2 当量) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、120℃ で一晩撹拌した。混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×20

10

20

30

40

50

ml) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をSFCにより精製して、(R)-1,2-ビス(3-フルオロフェニル)-6-(オキセタン-3-イル)-10-オキソ-5,6-ジヒドロ-10H-ピラゾロ[1,5-a]ピリド[2,1-c]ピラジン-9-カルボン酸(25mg、30.05%)を淡黄色固体として得た。

【数216】

ESI MS $m/z = 476.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0403】

生物学的活性

方法：

2.2.15細胞を、10%FBS、Penn/Strep及び250ug/mL G418の存在下、DMEM/F12培地中でコンフルエントになった時点で継代する。新規化合物をDMSOで5倍連続希釈し、35,000細胞/ウェルを含有する96ウェルプレートに1:200希釈で添加し、DMSOの最終濃度が0.5%になるようにする。5日目に、処理後の細胞溶解物及び上清を分析のために回収する。

【0404】

アジレント社Sidesstep Lysis緩衝液を使用して細胞を溶解し、1:100に希釈し、定量的リアルタイムPCRによって定量する。市販のELISAキットを使用して、それぞれのアッセイの線形範囲に適合するように試料を希釈した後、製造業者の推奨プロトコルに従ってウイルスタンパク質HBsAg (Alpco) 又はHBeAg (US Biological社) を定量する。読み出しに関係なく、細胞溶解物又は上清中のウイルス生成物蓄積を薬物なし対照と比較して50%減少させる化合物濃度(EC_{50}) が報告されており、 EC_{50} 範囲は以下のA<0.1 μM 、B 0.2~1 μM 、C>1 μM の通りである。

【0405】

さらに、5,000細胞/ウェルで播種したHepG2細胞を、最終DMSO濃度0.5%の連続希釈化合物に3日間曝露することによって、化合物誘導性細胞毒性を評価する。3日目に、播種後の細胞を製造業者の指示に従ってATPlite 1 Stepで処理する。ウェル中の総ATPレベルを薬物なし対照と比較して50%低下させる化合物濃度(CC_{50}) が報告されており、 CC_{50} 範囲は以下のA>25 μM 、B 10~25 μM 、C<10 μM の通りである。

10

20

30

40

50

【表 18 - 1】

表 2. 活性の概要

例番号	2. 2. 15細胞 EC ₅₀ (μ M)	HepG2細胞 CC ₅₀ (μ M)	例番号	2. 2. 15細胞 EC ₅₀ (μ M)	HepG2細胞 CC ₅₀ (μ M)
1	A	A	2	A	A
3	A	A	4	B	A
5	A	A	6	A	A
7	B	A	8	A	A
9	A	A	10	A	A
11	A	A	12	A	A
13	A	A	14	B	A
15	A	A	16	A	A
17	A	A	18	A	A
19	A	A	20	A	A
21	A	A	22	A	A
23	B	A	24	A	A
25	B	A	26	A	A
27	A	A	28	A	A
29	A	A	30	A	A
31	A	A	32	A	A
33	A	A	34	A	A
35	B	A	36	A	A
37	A	A	38	A	A
39	A	A	40	A	A
41	A	A	42	A	A
43	A	A	44	A	A
45	A	A	46	A	A
47	A	A	48	A	A
49	B	A	50	B	A
51	B	A	52	B	A
53	B	A	54	A	A
55	A	A	56	A	A
57	A	A	58	A	A
59	A	A	60	A	A
61	A	A	62	B	A
63	A	A	64	A	A
65	A	A	66	A	A
67	A	A	68	A	A
69	A	A	70	B	A

10

20

30

40

50

【表 18 - 2】

71	A	A	72	A	A
73	A	A	74	A	A
75	A	A	76	A	A
77	A	A	78	A	A
79	A	A	80	A	A
81	A	A	82	A	A
83	B	A	84	B	A
85	B	A	86	A	A
87	A		88	A	A
89	A		90	B	
91	A	A	92	A	
93	A	A	94	A	A
95	A	A	96	A	A
97	A	A	98	A	A
99	B		100	A	A
101	A	A	102	A	A
103	A	A	104	A	B
105	B		106	A	
107	A	C	108	A	B
109	A	A	110	A	C
111	A	A	112	A	A
113	A	A	114	A	A
115	A	A	116	A	A
117	C		118	A	
119	A		120	C	
121	C		122	A	A
123	A	A	124	A	
125	A	A	126	A	A
127	A	A	128	A	A
129	A	A	130	A	A
131	A	A	132	A	A
133	A	A	134	A	A
135	A		136	A	A
137	B		138	A	
139	B		140	A	A
141	A		142	A	A
143	A	A	144	A	
145	B		146	A	A
147	A	A	148	A	A

10

20

30

40

50

【表 18 - 3】

149	A	A	150	A	A
151	A	A	152	A	A
153	A	B	154	A	A
155	A	A	156	A	A
157	A	A	158	A	A
159	A	A	160	A	A
161	B		162	A	A
163	A	A	164	A	A
165	A	A	166	A	A
167	A		168	A	B
169	A	B	170	A	B
171	A	A	172	A	A
173	B		174	B	
175	B		176	B	
177	B		178	A	
179	A	A	180	A	B
181	A	B	182	A	A
183	B		184	B	
185	B		186	A	A
187	A	B	188	A	A
189	B		190	B	
191	A	A	192	A	A
193	A	A	194	A	B
195	A	A	196	A	A
197	A	A	198	A	A
199	A	A	200	A	
201	A	A	202	A	
203	A	A	204	A	A
205	A	B	206	A	B
207	A	A	208	A	A
209	A	A			

【0406】

本発明は、その好ましい実施形態を参照して特に示され、記載されてきたが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における様々な変更が可能であることは、当業者には理解されるであろう。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 バートレット、サミュエル

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ブライトン、マーケット ストリート 410、アパートメン
ト 4

(72)発明者 チョン、キャサリン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ベルモント、アービング ストリート 27、ユニット ナン
バー 2

(72)発明者 ケントン、ナサニエル

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウォータータウン、マウント オーバーン ストリート 764

(72)発明者 オル、ヤット、サン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ、ウォルサム、マイケルクリス ドライブ 29

審査官 三木 寛

(56)参考文献 中国特許出願公開第108530449 (CN, A)

国際公開第2018/085619 (WO, A1)

国際公開第2018/198079 (WO, A1)

国際公開第2018/073753 (WO, A1)

国際公開第2017/153919 (WO, A1)

国際公開第2019/123285 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 1 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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