(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520183
(P2025-520183A)
(43)公表日　令和7年7月1日(2025.7.1)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	104Z		4C084
C07D 491/20 (2006.01)	C07D	491/20		CSP	4C086
A61K 31/496 (2006.01)	A61K	31/496		ZNA	4C087
A61K 31/438 (2006.01)	A61K	31/438			4H045
C07D 519/00 (2006.01)	C07D	519/00	311		

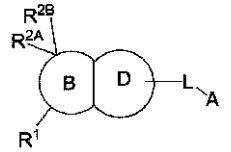
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全410頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-571189(P2024-571189)
(86)(22)出願日　令和5年6月2日(2023.6.2)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月31日(2025.1.31)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/064898
(87)国際公開番号　WO2023/233033
(87)国際公開日　令和5年12月7日(2023.12.7)
(31)優先権主張番号　22305814.0
(32)優先日　令和4年6月3日(2022.6.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

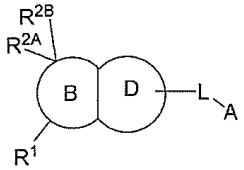
(71)出願人　512112208
ドメイン・セラピューティクス
フランス国　６７４００　イルキルシュー
グラフェンスタデン，ブールバール・ゴンティエ・ダンデルナッハ　２２０
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100106080
弁理士　山口 晶子
(72)発明者　ルジェッリ，バティスト
フランス国　６７４００　イルキルシュー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規ＰＡＲ－２阻害剤

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）の新規化合物およびこれらの化合物を含有する医薬組成物を提供する。式（Ｉ）の化合物は、ＰＡＲ－２阻害剤として作用することができ、それにより、これらの化合物は、療法、特に疼痛、自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性障害、中枢神経系障害、脊髄傷害、代謝障害、胃腸障害、心血管障害、線維性障害、呼吸障害、皮膚障害、アレルギー性障害、またはがんの処置または予防における使用に非常に有利となる。

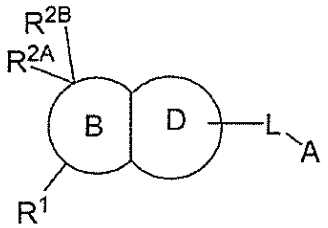


(I)



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式（Ｉ）の化合物
【化１】



(I)

［式中、
環Ｂは、環Ｄに縮合している非芳香族Ｃ４～８炭素環式環または非芳香族４～８員複素環式環であり、
前記炭素環式環または前記複素環式環は、（ｉ）基Ｒ１で置換されており、（ｉｉ）前記炭素環式環または前記複素環式環の同じ環炭素原子に結合している基Ｒ２Ａおよび Ｒ２Ｂで置換されており、（ｉｉｉ）１個または複数の基Ｒ Ｙで置換されていてもよく、
環Ｄは、環Ｂに縮合している５または６員芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、少なくとも１個の窒素環原子を含み、前記芳香族複素環は、基－Ｌ－Ａで置換されており、前記芳香族複素環は、１個または複数の基Ｒ Ｘで置換されていてもよく、
Ｒ１は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され、
前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数の基Ｒ１２で置換されていてもよく、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数の－ＣＨ２－単位は、各々、－Ｃ（Ｒ Ｌ１）（Ｒ Ｌ１）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ２－、－ＣＯ－、および－Ｎ（Ｒ Ｌ１）－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、各Ｒ Ｌ１は、独立して、水素またはＣ１～５アルキルであり、同じ炭素原子に結合している２個の基Ｒ Ｌ１はまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、
前記－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ１１で置換されていてもよく、
各Ｒ１１は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３

アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ０～３アルキレン）－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Cyc}で置換されていてもよく、

各Ｒ^{12}は、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、１個または複数の基Ｒ^{Cyc}で置換されていてもよく、

Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}は、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルを形成し、前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルケニルは、１個または複数の基Ｒ^{21}で置換されていてもよいか、

またはＲ^{2A}およびＲ^{2B}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリルから各々独立して選択され、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニ

ル、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数の基R^{22}で置換されていてもよく、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数の－CH_2－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－SO_2－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、さらに、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{cyc}で置換されていてもよく、

R^{2A}および基R^{Y}はまた、相互に接合して、それらが結合している環原子と一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成してもよく、前記カルボシクリルまたは前記ヘテロシクリルは、１個または複数の基R^{cyc}で置換されていてもよく、

各R^{21}は、$C_{1～5}$アルキル、$C_{2～5}$アルケニル、$C_{2～5}$アルキニル、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－NH_2、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ハロゲン、－（$C_{0～3}$アルキレン）－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｏ－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＣＮ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＣＨＯ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－NH_2、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－SO_2－NH_2、－（$C_{0～3}$アルキレン）－SO_2－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－SO_2－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＳＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－カルボシクリル、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ヘテロシクリル、および－L^{Z}－R^{Z}から独立して選択され、前記－（$C_{0～3}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0～3}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{cyc}で置換されていてもよく、

各R^{22}は、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アル

キル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよく、

各Ｒ^{X}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ０～３アルキレン）－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよく、

各Ｒ^{Y}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３ア

ルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ０～３アルキレン）－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよく、

同じ環炭素原子に結合している任意の２個の基Ｒ^{Y}はまた、（ｉ）相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよいか、または（ｉｉ）相互に基＝Ｏを形成してもよく、

Ｌは、－ＣＯ－、－ＳＯ－および－ＳＯ２－から選択され、

基Ａは、－Ｎ（－Ｒ^{N}）－Ｒ^{N}またはヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、環窒素原子を介して基Ｌに結合しており、前記ヘテロシクリルは、１個または複数の基Ｒ^{A}で置換されていてもよく、

各Ｒ^{N}は、水素、Ｃ１～８アルキル、Ｃ２～８アルケニル、Ｃ２～８アルキニル、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｃ１～５ハロアルキル、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～８ハロアルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８

アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_1$～$_8$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_1$～$_8$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_1$～$_8$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_1$～$_8$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ＳＯ$_2$－ＮＨ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_1$～$_8$アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_1$～$_8$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ヘテロシクリルから独立して選択され、前記Ｃ$_1$～$_8$アルキル、前記Ｃ$_2$～$_8$アルケニル、前記Ｃ$_2$～$_8$アルキニル、ならびに前述のＣ$_0$～$_8$アルキレンおよびＣ$_1$～$_8$アルキレン基のいずれかに含まれる１個または複数の－ＣＨ$_2$－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ$_2$－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、前記－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ$_0$～$_8$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Cyc}で置換されていてもよく、少なくとも１個の基Ｒ^{N}は、水素ではなく、

各Ｒ^{A}は、Ｃ$_1$～$_5$アルキル、Ｃ$_2$～$_5$アルケニル、Ｃ$_2$～$_5$アルキニル、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_1$～$_5$アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_1$～$_5$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_1$～$_5$アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_1$～$_5$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－Ｏ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－（Ｃ$_1$～$_5$ハロアルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$～$_5$ハロアルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－ＣＯ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＳＯ$_2$－ＮＨ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_1$～$_5$アルキル）、－（Ｃ$_0$～$_3$アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ$_0$～$_3$

アルキレン）－ヘテロシクリル、および－L^Z－R^Zから独立して選択され、前記－（$C_{0～3}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0～3}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよく、さらに、基Ａの同じ炭素原子に結合している任意の２個の基R^Aはまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよく、

各R^{Cyc}は、$C_{1～5}$アルキル、$C_{2～5}$アルケニル、$C_{2～5}$アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＣＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－NH_2、－SO_2－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－ＯＨ）、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－Ｏ－$C_{1～5}$アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ－$C_{1～5}$アルキル）（－Ｏ－$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－シクロアルキル、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、および－L^Z－R^Zから独立して選択され、

各L^Zは、共有結合、$C_{1～7}$アルキレン、$C_{2～7}$アルケニレン、および$C_{2～7}$アルキニレンから独立して選択され、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンは、各々、ハロゲン、$C_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）から独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、さらに、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる１個または複数の－CH_2－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－SO_2－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、

各R^Zは、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＣＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－NH_2、－SO_2－ＮＨ（C_{1}

～5アルキル）、－SO_2－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－NH－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－SO－（$C_{1～5}$アルキル）、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、および前記ヘテロシクロアルキルは、各々、$C_{1～5}$アルキル、$C_{2～5}$アルケニル、$C_{2～5}$アルキニル、ハロゲン、$C_{1～5}$ハロアルキル、－O－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、－CN、－OH、－O（$C_{1～5}$アルキル）、－SH、－S（$C_{1～5}$アルキル）、－NH_2、－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－CHO、－CO－（$C_{1～5}$アルキル）、－COOH、－CO－O－（$C_{1～5}$アルキル）、－O－CO－（$C_{1～5}$アルキル）、－CO－NH_2、－CO－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－CO－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－NH－CO－（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）－CO－（$C_{1～5}$アルキル）、－NH－COO（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）－COO（$C_{1～5}$アルキル）、－O－CO－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－O－CO－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－NH_2、－SO_2－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－NH－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－SO－（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、$C_{1～5}$アルキル、$C_{2～5}$アルケニル、$C_{2～5}$アルキニル、ハロゲン、$C_{1～5}$ハロアルキル、－O－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、－CN、－OH、－O（$C_{1～5}$アルキル）、－SH、－S（$C_{1～5}$アルキル）、－NH_2、－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－CHO、－CO－（$C_{1～5}$アルキル）、－COOH、－CO－O－（$C_{1～5}$アルキル）、－O－CO－（$C_{1～5}$アルキル）、－CO－NH_2、－CO－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－CO－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－NH－CO－（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）－CO－（$C_{1～5}$アルキル）、－NH－COO（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）－COO（$C_{1～5}$アルキル）、－O－CO－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－O－CO－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－NH_2、－SO_2－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－NH－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－SO－（$C_{1～5}$アルキル）、および－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）から独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよいが、

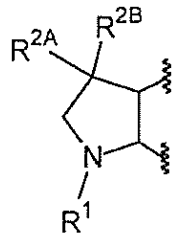
ただし、

－　環Ｂがピロリジニル環であり、環Ｄがピリジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピルを形成し、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａがモルホリン－４－イルである場合、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではなく、

－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル環または６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリダジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が各々メチルであり、R^1が１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよいフェニルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではなく、

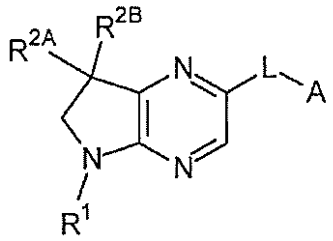
－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって３－R^X－４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル環であり、R^Xが－ＯＨであり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの１個がメチルであり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの他の１個が－ＣＯＮ（－CH_3）$_2$であり、R^1がメチルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである

場合、R^Nは、４－フルオロベンジルではなく、
－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン環または２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nであり、R^1が－CH_2－フェニルまたは－CH_2－ピリジニルであり、前記－CH_2－フェニル中のフェニルおよび前記－CH_2－ピリジニル中のピリジニルが、各々、１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよい場合、R^{2A}およびR^{2B}は、メチルではないことを条件とする］、
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２】
　環Ｂが、１個または複数の基R^Yで置換されていてもよい非芳香族４～８員複素環式環である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
　環Ｂが、ピロリジニル環またはピペリジニル環であり、前記ピロリジニル環または前記ピペリジニル環が、１個または複数の基R^Yで置換されていてもよく、基R^1が、前記ピロリジニル環または前記ピペリジニル環の窒素環原子に結合している、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
　環Ｂが、１または２個の基R^Yで置換されていてもよい以下の式の基：
【化２】



である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
　環Ｄが、１または２個の窒素環原子を含むが、残りのすべての環原子が炭素原子である６員芳香族複素環であり、前記芳香族複素環が、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよい、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
　環Ｄが、ピリジニル環またはピラジニル環であり、前記ピリジニル環または前記ピラジニル環が、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよい、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
　環Ｄが、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよいピラジニル環であり、前記ピラジニル環が、その環炭素原子２および３を介して環Ｂに縮合している、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
　式（Ｉ）の化合物が、以下の構造：

【化３】



を有する、請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

R^1が、－L^1－カルボシクリルまたは－L^1－ヘテロシクリルであり、前記－L^1－カルボシクリル中のカルボシクリルまたは前記－L^1－ヘテロシクリル中のヘテロシクリルが、１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよく、各L^1が、結合、－Ｃ（R^{L1}）（R^{L1}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＣＯ－、および－Ｎ（R^{L1}）－から独立して選択され、各R^{L1}が、独立して、水素または$C_{1\sim5}$アルキルであり、さらに、同じ炭素原子に結合している２個の基R^{L1}がまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよい、請求項１から８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

R^1が、１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよいフェニルである、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】

R^1が、３－R^{11}－４－R^{11}－フェニルまたは３－R^{11}－４－R^{11}－５－R^{11}－フェニルであり、各R^{11}が、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、および$C_{1\sim5}$アルキルから独立して選択され、

好ましくは、R^1が、４－クロロ－３－フルオロ－フェニル、３，４－ジクロロ－フェニル、３，４－ジフルオロ－フェニル、３－クロロ－４－フルオロ－フェニル、３－フルオロ－４－トリフルオロメチル－フェニル、３－クロロ－４－トリフルオロメチル－フェニル、３－フルオロ－４－メチル－フェニル、３－クロロ－４－メチル－フェニル、３，４，５－トリフルオロ－フェニル、および４－クロロ－３，５－ジフルオロ－フェニルから選択される、請求項１から１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

R^{2A}およびR^{2B}が、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルが、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよい、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

R^{2A}およびR^{2B}が、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロペンチルまたはテトラヒドロフラニルを形成し、前記シクロペンチルまたは前記テトラヒドロフラニルが、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよい、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４】

R^{2A}およびR^{2B}が、$C_{1\sim5}$アルキル、－（$C_{0\sim5}$アルキレン）－シクロアルキル、－（$C_{0\sim5}$アルキレン）－アリール、－（$C_{0\sim5}$アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、および－（$C_{0\sim5}$アルキレン）－ヘテロアリールから各々独立して選択され、前記アルキルまたは前記－（$C_{0\sim5}$アルキレン）－シクロアルキル、前記－（$C_{0\sim5}$アルキレン）－アリール、前記－（$C_{0\sim5}$アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、もしくは前記－（$C_{0\sim5}$アルキレン）－ヘテロアリールのいずれか中のアルキレン基が、－Ｏ

Ｈ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、さらに、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－シクロアルキル中のシクロアルキル基、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－アリール中のアリール基、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクロアルキル中のヘテロシクロアルキル基、および前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロアリール中のヘテロアリール基が、各々、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよい、請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５】

ＲＡ２およびＲＢ２が、各々独立して、Ｃ１～５アルキルであり、

好ましくは、ＲＡ２およびＲＢ２が、各々、メチルである、請求項１から１１または１４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

Ｌが、－ＣＯ－である、請求項１から１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７】

基Ａが、環窒素原子を介して基Ｌに結合しているヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルが、１個または複数の基ＲＡで置換されていてもよい、請求項１から１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

基Ａが、２，２－ジメチル－ピペラジン－１－イルであり、前記２，２－ジメチル－ピペラジン－１－イル中のピペラジニル基が、１個または複数の基ＲＡで置換されていてもよく、

好ましくは、基Ａが、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イルである、請求項１から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’－（２，２－ジメチル－３－オキソピペラジン－１－カルボニル）－２，３，５，６－テトラヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン；

１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’－（２，２－ジメチル－３－オキソピペラジン－１－カルボニル）スピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン；

４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；

８－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；

メチル１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペリジン－４－カルボキシレート；

１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペリジン－４－カルボン酸；

メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロ

スピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（１’－（３－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（１’－（２－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（３，３－ジメチル－１－（チオフェン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル６－（４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（１－（４－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル６－（４－（１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－エチル－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（３，３－ジメチルモルホリノ）メタノン；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（４－エチル－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン；

１－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）エタン－１－オン；
エチル４－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－オキソブタノエート；
４－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－オキソブタン酸；
エチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタノエート；
５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸；
８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－メチル－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－４－オン；
２－（３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）酢酸；
メチル２－（３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）アセテート；
メチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）アセテート；
２－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）酢酸；
エチル１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－カルボキシレート；
１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸；
メチル２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸；
２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
メチル２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
メチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニ

ル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－ピリミジン－５－カルボン酸；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸；
メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタン酸；
メチル３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタノエート；
メチル（Ｒ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタノエート；
（Ｒ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタン酸；
Ｎ－（１－カルバモイルシクロプロピル）－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド；
メチル６－（（２－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）エチル）（メチル）アミノ）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（（２－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）エチル）（メチル）アミノ）－２，４－ジメチルニコチン酸；
１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピ

リジン－５－カルボキサミド；
１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド；
４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
Ｎ－（１－カルバモイルシクロプロピル）－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
ｃｉｓ－４－（８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（（３ａＲ，８ａＲ）－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（（３ａＳ，８ａＳ）－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
エチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシレート；

（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸；
エチル２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－イル）アセテート；
２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－イル）酢酸；
メチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチルチアゾール－４－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチルチアゾール－４－カルボン酸；
１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－７，７－ジメチル－１，４－ジアゼパン－５－オン；
８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン；
８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
１－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）イミダゾリジン－２－オン；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルチアゾール－４－カルボキサミド；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（４－（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）チアゾール－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（４－（モルホリン－４－カルボニル）チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン；

２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
メチル６－（４－（１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２－エン－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
メチル２－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
エチル（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボニル）グリシネート；
（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボニル）グリシン；
メチル２－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；

メチル６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン；
メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチネート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチン酸；
エチル３－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチネート；
３－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチン酸；
エチル６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ニコチネート；
６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ニコチン酸；
エチル６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）（メチル）アミノ）ニコチネート；
６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）（メチル）アミノ）ニコチン酸塩酸塩；
メチル６－（４－（１’－（３，４－ジフルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（３，４－ジフルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）アセテート；
２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２

，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）酢酸；
エチル２－（５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アセテート；
２－（５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
１’－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）スピロ［インドリン－３，３’－ピロリジン］－２－オン；
８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
エチル６－（６－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ニコチネート；
６－（６－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ニコチン酸；
メチル２－（１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）ピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）アセテート；
２－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（６－（５－（４－（５－（メトキシカルボニル）－４，６－ジメチル

ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（１－（５－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（６－（５－（４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（１－（５－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（３，３－ジメチル－１－（ピリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
エチル１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート；
（ｃｉｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボン酸；
（ｔｒａｎｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボン酸；
メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチルピコリネート；
６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチルピコリン酸；
メチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メトキシニコチネート；
５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メトキシニコチン酸；
メチル６－（４－（（１Ｓ，３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（（１Ｒ，３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（（３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１Ｓ，３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メト

キシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（（１Ｒ，３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（（３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（（１Ｓ，３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（（１Ｒ，３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（（３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１Ｓ，３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（（１Ｒ，３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（（３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチネート；
メチル５－（４－（１－（３－フルオロ－４－（４－（５－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチネート；
５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチル

ピペラジン－１－イル）ニコチン酸；
５－（４－（４－（５－（４－（５－カルボキシピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－２－フルオロベンゾイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボ

ニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）プロパノエート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）プロパン酸；
メチル６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（４－カルバモイルシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
４－（５－（４－（４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボニトリル；
メチル２－（６－（４－（１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルプロパノエート；

２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルプロパン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８，８－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８，８－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－シクロペンチル－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－シクロペンチル－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチル

ピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，

３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（１－アセチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメ

チルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；

６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（３，３－ジメチル－５’－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（３，３－ジメチル－５’－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；

２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８－メトキシ－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８－メトキシ－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニ

ル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル８－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタノエート；
８－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタン酸；
Ｎ－（３７－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチル－４，１７，３０，３７－テトラオキソ－７，１０，１３，２０，２３，２６－ヘキサオキサ－３，１６，２９－トリアザヘプタトリアコンチル）－Ｎ－メチルパルミトアミド；
メチル４－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，６－ジメチルニコチネート；
４－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，６－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
１－（１－（（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）イミダゾリジン－２－オン；
メチル２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－７，７－ジメチル－２，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；

メチル６－（４－（１－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（１－（４－シクロプロピルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（４－シクロプロピルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
または前述の化合物のいずれかの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項２０】
リンカーを介して膜アンカーにコンジュゲートされている、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】
請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項２２】
疼痛、自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性障害、中枢神経系障害、脊髄傷害、代謝障害、胃腸障害、心血管障害、線維性障害、呼吸障害、皮膚障害、アレルギー性障害、またはがんの処置または予防における使用のための、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物または請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２３】
神経障害性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、術後切開疼痛、骨折疼痛、骨粗鬆症性骨折疼痛、痛風性関節疼痛、慢性疼痛、脊髄傷害、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、皮膚乾燥性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、乾癬性関節炎、多発性硬化症、非アルコール性脂肪性肝炎、肥満、糖尿病、脂肪組織炎症、膵炎、代謝症候群、ＰＡＲ－２関連代謝機能不全、歯周炎、歯肉炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍疾患、感染性腸炎、過敏性腸症候群、アテローム性動脈硬化症、喘息、間質性肺疾患、肺線維症、関節リウマチ関連間質性肺疾患、肝臓線維症、嚢胞性線維症、腎線維症、腹膜線維症、膵臓線維症、腸管線維症、心臓線維症、皮膚線維症、全身性

エリテマトーデス、強皮症、皮膚湿疹、ざ瘡、酒さ、炎症後色素過剰、扁平苔癬、そう痒症、多発性筋炎、血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、ネザートン症候群、皮膚筋炎、ぶどう膜炎、肝硬変、アルツハイマー病、パーキンソン病、チリダニアレルギー、ゴキブリアレルギー、またはアレルギー性喘息の処置または予防における使用のための、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物または請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

がんの処置または予防における使用のための、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物または請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

前記がんが、結腸直腸がん、結腸がん、胃がん、直腸がん、肝臓がん、乳がん、膵臓がん、子宮頸がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、子宮肉腫、胚細胞がん、食道がん、白血病、肺がん、副腎がん、胆管がん、膀胱がん、頭頸部がん、腎臓がん、リンパ腫、中皮腫、肉腫、黒色腫、甲状腺癌、胸腺がん、および神経膠芽細胞腫から選択される、請求項２４に記載の使用のための化合物または請求項２４に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２６】

１つまたは複数の抗がん薬と組み合わせて投与される、請求項２４もしくは２５に記載の使用のための化合物または請求項２４もしくは２５に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項２７】

がんの処置または予防における使用のための抗がん薬であって、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物または請求項２１に記載の医薬組成物と組み合わせて投与される、使用のための抗がん薬。

【請求項２８】

前記抗がん薬が、免疫チェックポイント阻害剤から選択される、請求項２６に記載の使用のための化合物または請求項２６に記載の使用のための医薬組成物または請求項２７に記載の使用のための抗がん薬。

【請求項２９】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、および抗ＬＡＧ３抗体から選択される、請求項２８に記載の使用のための化合物または請求項２８に記載の使用のための医薬組成物または請求項２８に記載の使用のための抗がん薬。

【請求項３０】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ジムベレリマブ、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４、ＪＴＸ－４０１４、ＩＮＣＭＧＡ００００１２、ＡＰＥ０２０５８、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ６４６９、ビントラフスプアルファ、チラゴルマブ、ビボストリマブ、ドムバナリマブ、エチギリマブ、ＢＭＳ－９８６２０７、ＥＯＳ－４４８、ＣＯＭ９０２、ＡＳＰ８３７４、ＳＥＡ－ＴＧＴ、ＢＧＢ－Ａ１２１７、ＩＢＩ－９３９、Ｍ６２２３、レラトリマブ、イエラミリマブ、エンセリマブ、テボテリマブ、ＲＥＧＮ３７６７、ＦＳ１１８、ＩＭＰ７０１、およびＩＭＰ７３１から選択される、請求項２８もしくは２９に記載の使用のための化合物または請求項２８もしくは２９に記載の使用のための医薬組成物または請求項２８もしくは２９に記載の使用のための抗がん薬。

【請求項３１】

ＰＡＲ－２阻害剤としての、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物のｉｎｖｉｔｒｏでの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
本発明は、式（Ｉ）の新規化合物およびこれらの化合物を含有する医薬組成物を提供する。式（Ｉ）の化合物は、ＰＡＲ－２阻害剤として作用することができ、それにより、これらの化合物は、療法、特に疼痛、自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性障害、中枢神経系障害、脊髄傷害、代謝障害、胃腸障害、心血管障害、線維性障害、呼吸障害、皮膚障害、アレルギー性障害、またはがんの処置または予防における使用に非常に有利となる。
【背景技術】
【０００２】
プロテアーゼ活性化受容体（ＰＡＲ）ファミリー
Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）は、ヒト膜タンパク質の最大のファミリー（約８００のメンバー）を形成し、多くの生理学的プロセスに関与する。ＧＰＣＲを標的とする化合物もまた、治療薬の世界市場のおよそ２７％を占める（Ｈａｕｓｅｒら、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖ．、２０１７、１６（１２）：８２９～８４２）。
【０００３】
ヒトゲノムの２％が、プロテアーゼ（プロテイナーゼとも呼ばれる）をコードし、これは、身体の正しい機能におけるその重要性を示唆する（Ｈｏｌｌｅｎｂｅｒｇら、Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、２０１４、１７１（５）：１１８０～９４）。実際、ある特定の可溶性および膜結合性プロテイナーゼは、細胞表面でＧＰＣＲを切断して、プロテアーゼ活性化受容体（ＰＡＲ）などの受容体を活性化または不活性化することによって細胞機能を調節し得ることが示されている。ＰＡＲファミリーは、４つのメンバー（ＰＡＲ－１、ＰＡＲ－２、ＰＡＲ－３およびＰＡＲ－４）から構成され、クラスＡ　ＧＰＣＲ受容体サブファミリーに属する（Ｍａｒｃｆａｒｌａｎｅら、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ、２００１、４７５（７３５７）：５１９～２３）。それらは、血小板、免疫細胞、内皮細胞、筋細胞、星状細胞、ニューロン、上皮細胞および線維芽細胞などの広く多様な細胞において発現され、多くの一連の生理学的および病態生理学的機能に関与する（Ｏｓｓｏｖｓｋａｙａら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｖ．、２００４、８４（２）：５７９～６２１）。
ＰＡＲ－２：作用機序
ＰＡＲの活性化は、特異的部位でのプロテアーゼによる受容体の細胞外Ｎ末端部分の切断を伴う。これは、折り畳まれて「係留リガンド」（ＴＬ）として作用するアミノ末端のアミノ酸配列を露出させ、ＴＬは、切断された受容体の第２細胞外ループ内の保存領域に結合し、細胞内シグナル伝達を誘発する（Ｏｓｓｏｖｓｋａｙａら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｖ．、２００４、８４（２）：５７９～６２１；Ｈｏｌｌｅｎｂｅｒｇら、Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、２０１４、１７１（５）：１１８０～９４）。
【０００４】
ＰＡＲ－２は、トリプシン、肥満細胞トリプターゼ、カリクレインならびに凝固カスケードのメンバーであるＴＦ－ＦＶＩＩａおよびＦＶａ－ＦＸａなどの複数の宿主および病原体由来のセリンプロテアーゼによって活性化される。ヒトにおいては、これらのプロテアーゼは、$R^{34}\downarrow S^{35}$ＬＩＧＫＶで切断し、係留リガンドＳＬＩＧＫＶを露出させる。人工的に、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでは、ＴＬ（ＳＬＩＧＫＶ）に対応する合成ペプチドは、受容体を切断することなく活性化し得る。
【０００５】
ＰＡＲ－２の活性化は、G_q、G_i、および$G_{12/13}$などのいくつかのＧタンパク質が関与する複数のシグナル伝達カスケードを誘導する。これまでに最もよく記載された経路は、そのG_qとの相互作用および複数の細胞型の機能に影響を与える細胞内カルシウムの動員を伴う。繰り返し活性化された後に、ＰＡＲ２は、β－アレスチン依存性機構によるそのエンドサイトーシスおよびそのリソソームへの標的化を介して急速に脱感作される（Ｏｓｓｏｖｓｋａｙａら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｖ．、２００４、８４（２）：５７９～６２１）。
生理学的状態におけるＰＡＲ－２

ＰＡＲ－２は、多臓器において主要な機能を有することが示されている（Ｏｓｓｏｖｓｋａｙａら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｖ．、２００４、８４（２）：５７９～６２１）。ＰＡＲ－２は、脳においてニューロンおよびグリア細胞内に発現される。これはまた、末梢において脊髄求心性ニューロンおよび侵害受容ＤＲＧニューロンに見出される。ＰＡＲ－２シグナル伝達は、これらの細胞の生存、感作およびそのシグナル伝送に関与しており、それにより、ニューロンの損傷、炎症および疼痛を制御する。

【０００６】

ＰＡＲ－２は、心血管系の機能に関与する。実際、その活性化は、肺動脈、冠動脈および心筋内動脈などの一部の血管の弛緩または収縮を誘導し、したがって、血流を調節し得る。これはまた、血管透過性に影響を与える内皮の炎症および修復を制御する。

【０００７】

ＰＡＲ－２発現は、胃腸系内で小腸、結腸、肝臓、膵臓および胃において検出されている。その活性化は、腸粘膜からのイオン輸送、胃縦走筋の収縮、膵液、唾液および胃液の分泌、腸管筋ニューロンの興奮、腸管バリアの完全性、腸細胞からのプロスタグランジンの放出の調節に関与している。したがって、ＰＡＲ－２は、体液分泌、腸炎症、および胃腸痛覚過敏の制御において主要な役割を果たす。

【０００８】

ＰＡＲ－２は、肺内の上皮および内皮細胞によって発現されることから、気道機能に関与する。その活性化は、気管支拡張または気管支収縮（使用される実験系に応じて）、気道上皮におけるイオン輸送、気道平滑筋細胞および肺線維芽細胞の増殖および活性化を調節することが示されている。したがって、ＰＡＲ－２は、気道抵抗、肺炎症および肺線維症を調節し得る。

【０００９】

皮膚においては、ＰＡＲ－２発現は、ケラチノサイト、微小血管系および免疫細胞中で検出されている。その活性化は、皮膚色素沈着、皮膚炎症、および創傷治癒に関与している。

【００１０】

最後に、ＰＡＲ－２発現は、マクロファージなどの免疫細胞中で検出されており、そこで、細胞成熟およびサイトカイン分泌に影響を与え、それにより、炎症を調節する。

病態におけるＰＡＲ－２

ＰＡＲ－２は、多数かつ多様な生物学的プロセスを調節することから、その機能不全が同数の病態に関与することは驚くべきことではない。

【００１１】

ＰＡＲ－２は、脳、後根神経節、脊髄求心性ニューロンおよび侵害受容ＤＲＧニューロンにおいて発現される。肥満細胞によって放出されるトリプターゼなどのプロテアーゼによるその活性化は、カルシウムおよびｃＡＭＰのシグナル伝達をもたらす（Ｓｔｅｉｎｈｏｆｆら、Ｎａｔ　Ｍｅｄ、２０００、６（２）：１５１～８；Ｚｈａｏら、Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．、２０１５、２９０（２２）：１３８７５～８７）。これは、脊髄求心性ニューロンからのＣＧＲＰ（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）およびＳＰ（サブスタンスＰ）の放出ならびに感覚ニューロンにおけるＴｒａｎｓｉｅｎｔ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ　Ｖａｎｉｌｌｏｉｄ（ＴＲＰＶ）ＴＲＰＶ１およびＴＲＰＶ４の感作を介して、炎症および痛覚過敏を促進する（Ｖｅｒｇｎｏｌｌｅら、Ｎａｔ　Ｍｅｄ、２００１、６（２）：１５１～８；Ｓｔｅｉｎｈｏｆｆら、Ｎａｔ　Ｍｅｄ、２０００、６（２）：１５１～８；Ａｍａｄｅｓｉら、Ｊ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ、２００４、２４（１８）：４３００～１２；Ｇｒａｎｔら、Ｊ　Ｐｈｙｓｉｏｌ、２００７、５７８（Ｐｔ　３）、７１５～３３；Ｊｉｍｅｎｅｚ　Ｖａｒｇａｓら、Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ、２０１８、１１５（３１）：Ｅ７４３８～Ｅ７４４７）。これは、動物モデルにおいてＰＡＲ－２の阻害が炎症性疼痛、神経障害性疼痛、がん疼痛および処置誘導性疼痛を減少させることを実証する、文献で利用可能な大量のｉｎ　ｖｉｖｏデータによって裏付けられる（Ｂａｏら、Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ　Ｔｈｅｒ　Ｔａｒｇｅｔｓ、

２０１４；１８（１）：１５～２７；Ｃｈｅｎら、Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ、２０１１、１９３、４４０～５１）。したがって、ＰＡＲ－２は、疼痛シグナルの発生および伝送、神経原性炎症ならびに侵害受容に明らかに関与する。

【００１２】

ＰＡＲ－２およびプロテアーゼの発現は、挫傷－圧迫傷害の後の脊髄において上昇する（Ｒａｄｕｌｏｖｉｃら、Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ Ｄｉｓ、２０１５、８３、７５～８９；Ｌｉら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｓ．、２０１９、６８（２）：３０５～３１６）。その活性化は、乏突起神経膠細胞におけるｃＡＭＰシグナル伝達を生じ得る（Ｙｏｏｎら、Ｇｌｉａ、２０１７、６５（１２）：２０７０～２０８６）。げっ歯類におけるｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏでの実験は、実験的脊髄傷害中のＰＡＲ－２シグナル伝達の阻害が、炎症、瘢痕形成ならびに機械的および温熱性痛覚過敏を減少させ、乏突起神経膠細胞の再髄鞘化および運動機能回復を改良することを示している（Ｒａｄｕｌｏｖｉｃら、Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ Ｄｉｓ、２０１５、８３、７５～８９；Ｌｉら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｓ．、２０１９、６８（２）：３０５～３１６；Ｙｏｏｎら、Ｇｌｉａ、２０１７、６５（１２）：２０７０～２０８６；Ｌｉら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｓ．、２０１９、６８（２）：３０５～３１６；Ｗｅｉら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｓ．、２０１６、６５（１）：１４５～５３）。したがって、ＰＡＲ－２阻害剤は、脊髄傷害からの回復を改良し得る。

【００１３】

免疫系の障害は、多数の疾患の基礎にある。すべての場合において、免疫系は、生物の正常な構成要素を異物とみなして攻撃する。これは、病原性となり、特定の臓器で（例えば、膵臓における１型糖尿病または脳における多発性硬化症）または全身に（例えば、関節リウマチまたは全身性エリテマトーデス、ＳＬＥ）病変を誘導する。

【００１４】

サイトカインは、免疫応答を指揮する細胞シグナル伝達に関与する小型のタンパク質である。その調節障害は、自己炎症性疾患の病因の基礎にある。これらの状態は、免疫活性化、浸潤および異常なサイトカイン産生によって特徴付けられる。それらは、リウマチ性炎症性疾患、皮膚炎症性疾患、肺炎症性疾患、筋肉炎症性疾患、腸炎症性疾患、脳炎症性疾患および自己免疫疾患などの状態を含む。

【００１５】

自己炎症性疾患は、慢性的に進行するが、一部の状態は、急性免疫障害をもたらし得る。実際、サイトカインストームとも呼ばれる炎症促進性サイトカインの突然の過剰かつ無制御な放出が、移植片対宿主病、多発性硬化症、膵炎、多臓器機能不全症候群、ウイルス疾患、細菌感染、血球貪食性リンパ組織球症、および敗血症において観察されている（Ｇｅｒｌａｃｈ Ｈ、Ｆ１０００Ｒｅｓ、２０１６、５、２９０９；Ｔｉｓｏｎｃｉｋ ＪＲら、Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ Ｒｅｖ、２０１２、７６（１）：１６～３２）。これらの状態においては、免疫応答の調節障害およびその後の過剰炎症が、致命的となり得る多臓器不全をもたらし得る。

【００１６】

ＰＡＲ－２は、炎症性サイトカインの産生および多様な臓器の機能に影響を与えることから、多数の研究が、これが様々な自己炎症性疾患の有望な治療標的であることを実証している。

【００１７】

プロテイナーゼおよびＰＡＲ－２の発現は、アテローム性動脈硬化症患者の冠動脈（Ｊｏｎｅｓら、Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ、２０１８、３８（６）：１２７１～１２８２）、アトピー性皮膚炎および乾癬患者の皮膚（Ｎａｔｋｅｍｐｅｒら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ、２０１８、１３８：１３１１～１３１７）、関節リウマチおよび変形性関節症患者の関節（Ｔｉｎｄｅｌｌら、Ｒｈｅｕｍ Ｉｎｔ、２０１２、３２（１０）：３０７７～８６）、炎症性腸疾患患者の結腸（Ｃｈｒｉｓｔｅｒｓｏｎら、Ｊ Ｃｒｏｈｎｓ

Ｃｏｌｉｔｉｓ、２００９、３（１）：１５～２４；Ｋｉｍら、Ｉｎｆｌａｍｍ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓ.、２００３、９（４）：２２４～９）、特発性肺線維症患者の肺（Ｂａｒｄｏｕら、Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ、２０１６、１９３（８）：８４７～６０）、非アルコール性脂肪性肝炎患者の肝臓（Ｒａｎａら、Ｍｏｌ Ｍｅｔａｂ、２０１９、２９：９９～１１３）、多発性硬化症患者の脳内の活動性脱髄エリア（Ｎｏｏｒｂａｋｈｓｈら、Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ、２００６、２０３（２）：４２５～３５）などの自己炎症性疾患に直接関与する臓器において有意に増加する。

【００１８】

そこで、ＰＡＲ－２活性化は、骨芽細胞、線維芽細胞、単球、ケラチノサイトなどの複数の細胞におけるカルシウムシグナル伝達をもたらす（Ａｂｒａｈａｍら、Ｂｏｎｅ、２０００、２６（１）：７～１４；Ｌｉｎら、Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．、２０１５、１９（６）：１３４６～５６；Ｊｏｈａｎｓｓｏｎら、Ｊ ｌｅｕｋｏｃ Ｂｉｏｌ、２００５、７８（４）：９６７～７５；Ｊｏｏら、Ｂｉｏ Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ、２０１６、２４（５）：５２９～５３５）。このシグナル伝達は、血管平滑筋細胞、滑膜細胞、単球、ケラチノサイト、星状細胞、軟骨細胞、脂肪細胞および線維芽細胞などの様々な細胞型における細胞の成熟および／または遊走、活性化ならびにＩＬ－８、ＩＬ－６、ＴＮＦαおよびＩＬ－１βなどの炎症性サイトカインの分泌に関連する（Ｄｅｍｅｔｚら、Ａｔｈｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ、２０１０、２１２：４６６～４７１；Ｋｅｌｓｏら、Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ、２００７、５６（３）：７６５～７１；Ｊｏｈａｎｓｓｏｎら、Ｊ Ｌｅｕｋｏｃ Ｂｉｏｌ、２００５、７８（４）：９６７～７５；Ｓｔｅｖｅｎら、Ｉｎｎａｔｅ Ｉｍｍｕｎ、２０１３、１９（６）：６６３～７２；Ｋｉｍら、Ｂｉｏ Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ、２０１２、２０（５）：４６３～９；Ｒａｄｕｌｏｖｉｃら、Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ Ｄｉｓ、２０１５、８３、７５～８９；Ｌｉｎら、Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．、２０１５、１９（６）：１３４６～５６；Ｂａｇｈｅｒら、Ｃｅｌｌ Ｃｏｍｍｕｎｉ ａｎｄ Ｓｉｇｎａｌ、２０１８、１６（１）、５９；Ｈｕａｎｇら、Ａｇｉｎｇ、２０１９、１１（２４）：１２５３２～１２５４５；Ｂａｎｄｅａｎｌｏｕら、Ｎａｔ．Ｍｅｄ．、２０１１、１７：１４９０～１４９７）。ＰＡＲ－２シグナル伝達はまた、中枢神経系障害およびリウマチ性炎症性疾患におけるそれぞれニューロンおよび軟骨細胞などの主要な細胞の生存（Ａｆｋｈａｍｉ－Ｇｏｌｉら、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２００７、１７９（８）：５４９３～５０３；Ｈｕａｎｇら、Ａｇｉｎｇ、２０１９、１１（２４）：１２５３２～１２５４５）、ならびに増殖因子（例えば、ＣＴＧＦ）および細胞外構成成分（例えば、コラーゲン）の分泌（Ｌｉｎら、Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．、２０１５、２１（１）：５７６～８３；Ｃｈｕｎｇら、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ、２０１３、２８８（５２）：３７３１９～３１）におけるその役割を介して、組織リモデリングに影響を与える。肺胞マクロファージにおける環状ＡＭＰおよび肝細胞におけるＧｉなどの他のシグナル伝達経路は、それぞれサイトカイン分泌および脂肪症を調節するのに重要と思われることに留意することが重要である（Ｒａｙｅｅｓら、Ｃｅｌｌ Ｒｅｐ、２０１９、２７（３）：７９３～８０５．ｅ４；Ｒａｎａら、Ｍｏｌ Ｍｅｔａｂ、２０１９、２９、９９～１１３）。

【００１９】

ｉｎ ｖｉｖｏでは、マウスモデルにおいて、薬理学的なまたは遺伝子修飾によるＰＡＲ－２シグナル伝達の阻害が、アテローム性動脈硬化症、特発性肺線維症、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、関節炎、非アルコール性脂肪性肝炎および炎症性腸疾患の症状を有意に減少させたことが明らかに示されている（Ｊｏｎｅｓら、ＡｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒＴｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ、２０１８、３８（６）：１２７１～１２８２；Ｂｏｒｅｎｓｚｔａｊｎら、Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ、２０１０、１７７（６）：２７５３～６４；Ｍｏｎｉａｇａら、Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ、２０１３、１８２：８４１ｅ８５１；Ｎｏｏｒｂａｋｈｓｈら、Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ、２００６、２０３（２）：４２５～３５、Ｆｅｒｒｅｌｌら、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ、２００３、１１１（１）：３５～４１；Ｒａｎａら、Ｍｏｌ Ｍｅｔａｂ、２０１９、２９：９９～１１３；Ｈｙｕｎら、

Ｇｕｔ、２００８、５７（９）：１２２２～９）。したがって、ＰＡＲ－２は、自己炎症性疾患の病因の根底にある分子および細胞機構において主要な役割を果たす。

【００２０】

ＰＡＲ－２依存性炎症はまた、細胞代謝を損ない、インスリン抵抗性を促進し、これは、ひいては、糖尿病、肥満および代謝症候群の病因をもたらし得る。実際、脂肪細胞組織におけるＰＡＲ－２発現は、ボランティアの人々のＢＭＩの増加と相関しており、ＰＡＲ－２シグナル伝達の阻害は、マウスにおける代謝障害の症状を減弱させる（Ｌｉｍら、ＦＡＳＥＢ Ｊｏｕｒｎａｌ、２０１３、２７（１２）：４７５７～４７６７；Ｂａｄｅａｎｌｏｕら、Ｎａｔ．Ｍｅｄ．、２０１１、１７（１１）：１４９０～１４９７）。

【００２１】

室内チリダニおよびゴキブリアレルゲン由来の多くの空中アレルゲンは、プロテアーゼ活性を含有する。このプロテアーゼ活性は、ヒト気道上皮細胞、内皮細胞および免疫細胞上に発現されるＰＡＲ－２を活性化し、カルシウムシグナル伝達を誘導し得る。これは、最終的に、ゴキブリアレルギーおよびアレルギー性喘息の病因の基礎にある炎症性サイトカインの放出および血管新生応答をもたらす（Ｄｏら、Ａｌｌｅｒｇｙ、２０１６、７１（４）：４６３～７４；Ａｓｏｓｉｎｇｈら、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ、２０１８、１２８（７）：３１１６～３１２８）。ｉｎ ｖｉｖｏでは、マウスにおいて、アレルゲン負荷中の気道におけるＰＡＲ－２の機能的遮断は、アレルゲン誘導性炎症および気道過敏性を改良する（Ａｓａｄｕｚｚａｍａｎら、Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ａｌｌｅｒｇｙ、２０１５、４５（１２）：１８４４～５５）。

【００２２】

ＰＡＲ－２およびプロテアーゼの発現はまた、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸管内腺癌、結腸腺癌、食道癌、多形性神経膠芽細胞腫、急性骨髄性白血病、肺腺癌、肺扁平上皮癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、前立腺腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、精巣胚細胞腫瘍、子宮体部子宮内膜癌、子宮癌肉腫、肝細胞癌、および乳がんなどの多くのがん型において有意に増加し、これは、予後不良と関連し得る（Ｋａｕｆｍａｎｎら、Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ、２００９、３０（９）：１４８７～９６；Ｓｕら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、２００９、２８（３４）：３０４７～５７；Ａｒａｋａｋｉら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｓｃｉ．２０１８、１９、１８８６）。がん細胞におけるこの受容体の活性化は、カルシウム、β－アレスチンおよびＧｉシグナル伝達などの複数のシグナル伝達カスケードをもたらし得る（Ｋａｕｆｍａｎｎら、Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ、２０１１、１３７（６）：９６５～７３；Ｗｕら、Ｍｏｌ Ｍｅｄ Ｒｅｐ、２０１４、１０（６）：３０２１～６；Ｇｅら、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ、２００４、２７９（５３）：５５４１９～２４）。これは、最終的に、がん細胞の遊走、増殖、生存、および炎症性サイトカインの発現を制御する（Ｊｉａｎｇら、Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ、２０１８、３６４（２）：２４６～２５７；Ｄａｒｍｏｕｌら、Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ、２００１、８５（５）：７７２～９；Ｑｕａｎら、Ｏｎｃｏｌ Ｒｅｓ．、２０１９、２７（７）：７７９～７８８）。腫瘍微小環境の他の細胞、例えば免疫細胞、線維芽細胞、内皮細胞およびＤＲＧニューロン上のＰＡＲ－２の発現はまた、がん細胞に対する免疫応答、線維症、ならびに血管新生およびがん誘導性疼痛を制御し得る（Ｍｕｂｂａｃｈら、Ｍｏｌ ｃａｎｃｅｒ、２０１６、１５（１）：５４；Ｕｕｓｉｔａｌｏ－Ｊａｒｖｉｎｅｎら、Ａｒｔｅｒｉｏｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ、２００７、２７（６）：１４５６～６２；Ｄ’Ａｎｄｒｅａら、Ａｍ Ｊ Ｐａｔｈｏｌ、２００１、１５８（６）：２０３１～４１；Ｇｒａｆら、Ｓｃｉ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２０１９、４（３９）：ｅａａｗ８４０５；Ｑｉａｎら、Ｏｎｃｏｌ Ｌｅｔｔ、２０１８、１６（２）：１５１３～２０；Ｔｕら、Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ、２０２１、４１（１）：１９３～２１０）。ｉｎ ｖｉｖｏでは、乳がん、肝臓がんおよび結腸がんなどの異なるがんのマウスモデルにおいて、ＰＡＲ－２の阻害は、腫瘍成長を減少させ、生存期間を増加させる効率的な方式であることが示されている（Ｖｅｒｓｔｅｅｇら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ、２００８、６８（１７）：７２１９～２７；Ｓｕｎら、Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓ

ｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ、２０１８、２４（１０）：１１２０～１１３３；Ｑｕａｎら、Ｏｎｃｏｌ Ｒｅｓ．、２０１９、２７（７）：７７９～７８８）。重要なことに、複数の同系マウスモデルにおいて、ＰＡＲ２またはそのリガンドの１つの阻害は、免疫抑制性腫瘍関連マクロファージおよび調節性Ｔ細胞の浸潤の減少をもたらした一方、腫瘍における細胞傷害性Ｔ細胞を増加させ、かつ、流入領域リンパ節における抗原提示細胞を増加させ、これは、抗腫瘍免疫応答を引き起こし、臨床において現在使用されている免疫チェックポイント阻害剤の効力を増加させた（Ｇｒａｆら、Ｓｃｉ Ｉｍｍｕｎｏｌ、２０１９、４（３９）：ｅａａｗ８４０５）。したがって、ＰＡＲ－２は、腫瘍学および免疫腫瘍学における有望な治療標的を構成する。

【００２３】

複数の病態生理学的状態におけるＰＡＲ－２の役割を考慮すると、この受容体の阻害剤は、多種多様なヒト疾患において治療用途を有し得る。これは、そのような化合物を開発するために製薬業界から大きな関心を集めている。様々なＰＡＲ－２阻害剤およびその治療的使用が、例えば、Ｙａｕら、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｐａｔ、２０１６、２６（４）：４７１～８３；Ｊｉａｎｇら、Ｊ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ、２０１８、３６４（２）：２４６～５７；ＷＯ２００４／００２４１８；ＷＯ２００５／０３０７７３；ＷＯ２０１２／０１２８４３；ＷＯ２０１２／０２６７６５；ＷＯ２０１２／０２６７６６；ＷＯ２０１２／１０１４５３；ＷＯ２０１５／０４８２４５；ＷＯ２０１６／１５４０７５；ＷＯ２０１７／１９４７１６；ＷＯ２０１７／１９７４６３；ＷＯ２０１８／０４３４６１（ＥＰ３５０８４８７）；ＷＯ２０１８／０５７５８８；ＷＯ２０１９／１６３９５６（ＥＰ３７６０６３１）；ＷＯ２０１９／１９９８００；ＪＰ２０２０／００７２６２；およびＷＯ２０２１／１０６８６４において提案されている。しかしながら、過去１０年間になされた努力にもかかわらず、ＰＡＲ－２阻害剤は、まだ市場に到達していない（Ｙａｕら、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｔｈｅｒ Ｐａｔ．、２０１６、２６（４）：４７１～８３）。したがって、高い効力、選択性およびバイオアベイラビリティを有する新規かつ／または改良されたＰＡＲ－２阻害剤に対する満たされていない必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００２４】

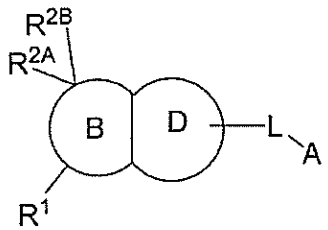
本発明は、この必要性に対処し、新規かつ非常に強力なＰＡＲ－２阻害剤を提供するという課題を解決する。特に、驚くべきことに、本明細書で提供される式（Ｉ）の化合物は、ＰＡＲ－２シグナル伝達の強力な阻害剤であり、それにより、これらの化合物は、療法、例えば特に疼痛、自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性障害、中枢神経系障害、脊髄傷害、代謝障害、胃腸障害、心血管障害、線維性障害、呼吸障害、皮膚障害、アレルギー性障害、またはがんの処置または予防における使用に有利となることが見出された。

【００２５】

したがって、本発明は、以下の式（Ｉ）の化合物

【００２６】

【化１】



(I)

【００２７】
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。
式（Ｉ）中、環Ｂは、環Ｄに縮合している非芳香族Ｃ$_{4～8}$炭素環式環または非芳香族４～８員複素環式環であり、前記炭素環式環または前記複素環式環は、（ｉ）基Ｒ^{1}で置換されており、（ｉｉ）前記炭素環式環または前記複素環式環の同じ環炭素原子に結合している基Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}で置換されており、（ｉｉｉ）１個または複数の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。
【００２８】
環Ｄは、環Ｂに縮合している５または６員芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、少なくとも１個の窒素環原子を含み、前記芳香族複素環は、基－Ｌ－Ａで置換されており、前記芳香族複素環は、１個または複数の基Ｒ^{X}で置換されていてもよい。
【００２９】
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル、Ｃ$_{2～5}$アルケニル、Ｃ$_{2～5}$アルキニル、－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{12}で置換されていてもよく、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数の－ＣＨ$_{2}$－単位は、各々、－Ｃ（Ｒ^{L1}）（Ｒ^{L1}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_{2}$－、－ＣＯ－、および－Ｎ（Ｒ^{L1}）－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、各Ｒ^{L1}は、独立して、水素またはＣ$_{1～5}$アルキルであり、同じ炭素原子に結合している２個の基Ｒ^{L1}はまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{11}で置換されていてもよい。
【００３０】
各Ｒ^{11}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル、Ｃ$_{2～5}$アルケニル、Ｃ$_{2～5}$アルキニル、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ$_{2}$、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ$_{2}$、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$ア

ルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－SO_2－NH_2、－（$C_{0～3}$アルキレン）－SO_2－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－SO_2－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ＳＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－（$C_{0～3}$アルキレン）－カルボシクリル、－（$C_{0～3}$アルキレン）－ヘテロシクリル、および－L^Z－R^Zから独立して選択され、前記－（$C_{0～3}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0～3}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよい。

【００３１】

各R^{12}は、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1～5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－NH_2、－SO_2－ＮＨ（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ－（$C_{1～5}$アルキル）、－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および－L^Z－R^Zから独立して選択され、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよい。

【００３２】

R^{2A}およびR^{2B}は、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルを形成し、前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルケニルは、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよいか、

またはR^{2A}およびR^{2B}は、$C_{1～5}$アルキル、$C_{2～5}$アルケニル、$C_{2～5}$アルキニル、－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリルから各々独立して選択され、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数の基R^{22}で置換されていてもよく、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数の－CH_2－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（$C_{1～5}$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－SO_2－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、さらに、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよく、

R^{2A}および基R^{Y}はまた、相互に接合して、それらが結合している環原子と一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成してもよく、前記カルボシクリルまたは前記ヘテロシクリルは、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよい。

【００３３】

各R^{21}は、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ハロゲン、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＮ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＨＯ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－カルボシクリル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクリル、および－L^{Z}－R^{Z}から独立して選択され、前記－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよい。

【００３４】

各R^{22}は、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル

）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。

【００３５】

各Ｒ^{X}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ０～３アルキレン）－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。

【００３６】

各Ｒ^{Y}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）

、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ０～３アルキレン）－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよく、

同じ環炭素原子に結合している任意の２個の基Ｒ^{Y}はまた、（ｉ）相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよいか、または（ｉｉ）相互に基＝Ｏを形成してもよい。

【００３７】

Ｌは、－ＣＯ－、－ＳＯ－および－ＳＯ２－から選択される。

基Ａは、－Ｎ（－Ｒ^{N}）－Ｒ^{N}またはヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、環窒素原子を介して基Ｌに結合しており、前記ヘテロシクリルは、１個または複数の基Ｒ^{A}で置換されていてもよい。

【００３８】

各Ｒ^{N}は、水素、Ｃ１～８アルキル、Ｃ２～８アルケニル、Ｃ２～８アルキニル、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｃ１～５ハロアルキル、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～８ハロアルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－

ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ０～８アルキレン）－ヘテロシクリルから独立して選択され、前記Ｃ１～８アルキル、前記Ｃ２～８アルケニル、前記Ｃ２～８アルキニル、ならびに前述のＣ０～８アルキレンおよびＣ１～８アルキレン基のいずれかに含まれる１個または複数の－ＣＨ２－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ２－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、前記－（Ｃ０～８アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～８アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよく、少なくとも１個の基R^{N}は、水素ではない。

【００３９】

各R^{A}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ０～３アルキレン）－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および$-L^{Z}-R^{Z}$から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{Cy}

^{c}で置換されていてもよく、さらに、基Ａの同じ炭素原子に結合している任意の２個の基R^{A}はまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基R^{cyc}で置換されていてもよい。

【００４０】

各R^{cyc}は、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－SO_2－NH_2、－SO_2－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－SO_2－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－ＯＨ）、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－Ｏ－$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ－$C_{1\sim5}$アルキル）（－Ｏ－$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－シクロアルキル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、および－L^{Z}－R^{Z}から独立して選択される。

【００４１】

各L^{Z}は、共有結合、$C_{1\sim7}$アルキレン、$C_{2\sim7}$アルケニレン、および$C_{2\sim7}$アルキニレンから独立して選択され、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンは、各々、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）から独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、さらに、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる１個または複数の－CH_2－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－SO_2－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよい。

【００４２】

各R^{Z}は、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－Ｃ

Ｏ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、および前記ヘテロシクロアルキルは、各々、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、および－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）から独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよい。

【００４３】

好ましくは、以下の条件が式（Ｉ）の化合物に適用される：

－　環Ｂがピロリジニル環であり、環Ｄがピリジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピルを形成し、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａがモルホリン－４－イルである場合、R^{1}は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではなく、

－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル環または６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリダジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が各々メチルであり、R^{1}が１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよいフェニルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^{N}である場合、R^{N}は、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではなく、

－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって３－R^{X}－４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル環であり、R^{X}が－ＯＨであり、R^{2A}およびR^{2}

^{B}のうちの１個がメチルであり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの他の１個が－ＣＯＮ（－ＣＨ$_3$）$_2$であり、R^{1}がメチルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^{N}である場合、R^{N}は、４－フルオロベンジルではなく、

－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン環または２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^{N}であり、R^{1}が－ＣＨ$_2$－フェニルまたは－ＣＨ$_2$－ピリジニルであり、前記－ＣＨ$_2$－フェニル中のフェニルおよび前記－ＣＨ$_2$－ピリジニル中のピリジニルが、各々、１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよい場合、R^{2A}およびR^{2B}は、メチルではない。

【００４４】

本発明はまた、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物に関する。したがって、本発明は、医薬としての使用のための、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体（ｅｎｔｉｔｙ）のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【００４５】

本発明はさらに、ＰＡＲ－２媒介性疾患または障害の処置または予防における使用のための、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。したがって、本発明は、特に、ＰＡＲ－２媒介性疾患または障害の処置または予防における使用のための、活性成分として、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される賦形剤とともに含む医薬組成物を提供する。

【００４６】

さらに、本発明は、ＰＡＲ－２媒介性疾患または障害の処置または予防のための医薬の調製における、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

【００４７】

同様に、本発明は、ＰＡＲ－２媒介性疾患または障害を処置または予防する方法であって、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを、薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物を、それを必要とする対象（好ましくはヒト）に投与するステップを含む、方法に関する。治療有効量の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（または医薬組成物）が、この方法に従って投与されることが理解されよう。

【００４８】

上記で説明されたとおり、本発明による式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物（または対応する医薬組成物）で処置または予防される疾患または障害は、任意のＰＡＲ－２媒介性疾患または障害を含む。本発明に従って処置または予防される疾患／障害は、疼痛（例えば、慢性疼痛）、自己免疫障害、自己炎症性障害、炎症性障害（例えば、リウマチ性炎症性障害、皮膚炎症性障害、肺炎症性障害、筋肉炎症性障害、腸炎症性障害、または脳炎症性障害）、中枢神経系障害、脊髄傷害、代謝障害、胃腸障害、心血管障害、線維性障害、呼吸障害、皮膚障害、アレルギー性障害、またはがんであることが好ましい。より好ましくは、本発明に従って処置または予防される疾患／障害は、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、術後切開疼痛、骨折疼痛、骨粗鬆症性骨折疼痛、痛風性関節疼痛、慢性疼痛、脊髄傷害、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、皮膚乾燥性皮膚炎（ｄｒｙ　ｓｋｉｎ　ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ）、脂漏性皮膚炎、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、乾癬性関節炎、多発性硬化症、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肥満（例えば、食事誘導性肥満）、糖尿病（例えば、１型糖尿病または２型糖尿病）、脂肪組織炎症（ａｄｉｐｏｓｅ　ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ）、膵炎、代謝症候群、ＰＡＲ－２関連代謝機能不全、歯周炎、歯肉炎、炎症性腸疾患、クローン病、

潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍疾患（例えば、胃潰瘍または十二指腸潰瘍）、感染性腸炎、過敏性腸症候群、アテローム性動脈硬化症、喘息、間質性肺疾患、肺線維症（例えば、特発性肺線維症）、関節リウマチ関連間質性肺疾患、肝臓線維症、嚢胞性線維症、腎線維症、腹膜線維症、膵臓線維症、腸管線維症、心臓線維症、皮膚線維症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、強皮症、皮膚湿疹、ざ瘡、酒さ、炎症後色素過剰、扁平苔癬、そう痒症、多発性筋炎、血管炎、ウェゲナー肉芽腫症（または多発血管炎を伴う肉芽腫症）、ネザートン症候群、皮膚筋炎、ぶどう膜炎、肝硬変、アルツハイマー病、パーキンソン病、チリダニアレルギー（ｄｕｓｔ ｍｉｔｅ ａｌｌｅｒｇｙ）（例えば、室内チリダニアレルギー（ｈｏｕｓｅ ｄｕｓｔ ｍｉｔｅ ａｌｌｅｒｇｙ））、ゴキブリアレルギー、アレルギー性喘息、結腸直腸がん、結腸がん（例えば、結腸腺癌）、胃がん（例えば、胃腺癌）、直腸がん（例えば、直腸腺癌）、肝臓がん（例えば、肝細胞癌）、乳がん、膵臓がん（例えば、膵臓腺癌または膵管腺癌）、子宮頸がん（例えば、子宮頸部扁平上皮癌または子宮頸管内腺癌）、前立腺がん（例えば、前立腺腺癌）、卵巣がん（例えば、卵巣漿液性嚢胞腺癌）、子宮内膜がん（例えば、子宮体部子宮内膜癌）、子宮肉腫（例えば、子宮癌肉腫）、胚細胞がん（例えば、精巣胚細胞がん）、食道がん、白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、肺がん（例えば、肺腺癌または肺扁平上皮癌）、副腎がん（例えば、副腎皮質癌）、胆管がん（例えば、肝内胆管癌（ｃｈｏｌａｎｇｉｏ ｃａｒｃｉｎｏｍａ））、膀胱がん（例えば、膀胱尿路上皮癌）、頭頸部がん、腎臓がん（例えば、腎臓嫌色素性細胞、腎臓腎細胞癌、腎臓腎明細胞癌、または腎臓乳頭状腎細胞癌）、リンパ腫（例えば、リンパ系新生物びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫）、中皮腫、肉腫、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫（ｓｋｉｎ ｃｕｔａｎｅｏｕｓ ｍｅｌａｎｏｍａ）、またはぶどう膜黒色腫）、甲状腺癌、胸腺がん（例えば、胸腺腫）、または神経膠芽細胞腫から選択される。

【００４９】

したがって、本発明は、特に、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、術後切開疼痛、骨折疼痛、骨粗鬆症性骨折疼痛、痛風性関節疼痛、慢性疼痛、脊髄傷害、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、皮膚乾燥性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬、乾癬性関節炎、多発性硬化症、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肥満（例えば、食事誘導性肥満）、糖尿病、脂肪組織炎症、膵炎、代謝症候群、ＰＡＲ－２関連代謝機能不全、歯周炎、歯肉炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍疾患（例えば、胃潰瘍または十二指腸潰瘍）、感染性腸炎、過敏性腸症候群、アテローム性動脈硬化症、喘息、間質性肺疾患、肺線維症（例えば、特発性肺線維症）、関節リウマチ関連間質性肺疾患、肝臓線維症、嚢胞性線維症、腎線維症、腹膜線維症、膵臓線維症、腸管線維症、心臓線維症、皮膚線維症、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、強皮症、皮膚湿疹、ざ瘡、酒さ、炎症後色素過剰、扁平苔癬、そう痒症、多発性筋炎、血管炎、ウェゲナー肉芽腫症（または多発血管炎を伴う肉芽腫症）、ネザートン症候群、皮膚筋炎、ぶどう膜炎、肝硬変、アルツハイマー病、パーキンソン病、チリダニアレルギー（例えば、室内チリダニアレルギー）、ゴキブリアレルギー、アレルギー性喘息、またはがん（例えば、結腸直腸がん、結腸がん（例えば、結腸腺癌）、胃がん（例えば、胃腺癌）、直腸がん（例えば、直腸腺癌）、肝臓がん（例えば、肝細胞癌）、乳がん、膵臓がん（例えば、膵臓腺癌または膵管腺癌）、子宮頸がん（例えば、子宮頸部扁平上皮癌または子宮頸管内腺癌）、前立腺がん（例えば、前立腺腺癌）、卵巣がん（例えば、卵巣漿液性嚢胞腺癌）、子宮内膜がん（例えば、子宮体部子宮内膜癌）、子宮肉腫（例えば、子宮癌肉腫）、胚細胞がん（例えば、精巣胚細胞がん）、食道がん、白血病（例えば、急性骨髄性白血病）、肺がん（例えば、肺腺癌または肺扁平上皮癌）、副腎がん（例えば、副腎皮質癌）、胆管がん（例えば、肝内胆管癌）、膀胱がん（例えば、膀胱尿路上皮癌）、頭頸部がん、腎臓がん（例えば、腎臓嫌色素性細胞、腎臓腎細胞癌、腎臓腎明細胞癌、または腎臓乳頭状腎細胞癌）、リンパ腫（例えば、リンパ系新生物びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫）、中皮腫、肉腫、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫、またはぶどう膜黒色腫）、甲状腺癌、胸腺がん（例えば、胸腺腫）、または神経膠芽細胞腫の処置または予防における使用のた

めの、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【００５０】

本発明はまた、リンカーを介して膜アンカーにコンジュゲートされている、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する。対応するコンジュゲートは、本明細書に記載された任意の使用または目的のために、例えば、本明細書で上に記述された疾患／障害のいずれかを含むＰＡＲ－２媒介性疾患または障害の処置または予防における使用のために、式（Ｉ）の化合物の代わりに用いられ得る。そのようなコンジュゲートは、コンジュゲートされた式（Ｉ）の化合物をＰＡＲ－２に近接する細胞膜に係留し、したがって、そのＰＡＲ－２との相互作用を容易にすることを可能にするという点で有利である。

【００５１】

膜アンカーは、脂質膜（好ましくは細胞膜）に挿入／分配することが可能である任意の部分、特に疎水性部分または脂質部分であってもよく、コンジュゲートされた式（Ｉ）の化合物は、それにより、対応する脂質膜に「固定」される。例えば、膜アンカーは、$C_{12\sim20}$アルカノイル基（例えば、ヘキサデカノイル基、－ＣＯ－（CH_2）$_{14}$－CH_3）、コレステロール、コレスタノール、スフィンゴ脂質、またはグリコホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）であってもよい。膜アンカーはまた、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１７／１９７４６３、特にＷＯ２０１７／１９７４６３の１０から１５ページに記載され、定義された式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＸＩＩＩ）、（ＸＩＶ）または（ＸＶ）の部分であってもよい。膜アンカーはさらに、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２００５／０９７１９９に記載され、定義されたラフトフィル（ｒａｆｔｏｐｈｉｌｅ）ＡもしくはＡ’、または式２、２００ａから２００ｍ、３、３００ａから３００ｇ、４ａ、４００ａａから４００ａｐ、４ｂ、４００ｂａ、５ａ、５００ａａから５００ａｅ、５ｂ、５００ｂａ、６、６００、７、７００、７００ａから７００ｃ、８ａ、８００ａ、８ｂ、９、９００、１０、１０００、１１、１１００ａ、１１００ｂ、１２、１２００ａ、１２００ｂ、１３ａ、１３００ａａから１３００ａｃ、１３ｂ、１３００ｂ、１４ａ、１４００ａａから１４００ａｅ、１４ｂ、１４００ｂ、１４ｃ、１５、１５００ａ、１６、１６００ａ、１８ａ、１８００ａから１８００ｄ、１８ｂ、１９ａ、１９００ａ、１９ｂもしくは１９００ｂのいずれか１つの部分であってもよい。

【００５２】

リンカーは、膜アンカーおよび式（Ｉ）の化合物（またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）に共有結合している。リンカーは、特に限定されないが、これは、好ましくは、約１ｎｍから約５０ｎｍの長さを有し、かつ／またはこれは、好ましくは、式（Ｉ）の化合物と膜アンカーとの間に少なくとも８原子の距離を提供する。例えば、リンカーは、１個または複数のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）単位を含んでも（またはそれからなっても）よく、またはペプチド（例えば、２から２００個のアミノ酸残基から構成されてもよい）を含んでも（またはそれからなっても）よい。リンカーはまた、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１７／１９７４６３、特にＷＯ２０１７／１９７４６３の１５から１８ページに記載され、定義された式（ＩＶ）、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）または（ＸＸＩＩ）の部分であってもよい。リンカーはさらに、例えば、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２００５／０９７１９９に記載され、定義されたリンカーＢもしくはＢ’、または式２０、２０００、２００１、２１、２１００、２１０１、２２、２３、２８もしくは２８ａのいずれか１つの部分であってもよい。リンカーは、任意の好適な化学連結を介して、例えば、アミド連結を介してまたはエステル連結を介して膜アンカーに結合していてもよいことが理解されよう。同様に、リンカーは、任意の好適な化学連結を介して、例えば、アミド連結を介してまたはエステル連結を介して式（Ｉ）の化合物（またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）に結合していてもよい。リンカーは、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の任意の位置

で（または任意の官能基に）結合していてもよいが、リンカーは、基Ａまたは基Ａ上の置換基R^Aに結合していることが好ましい。

【００５３】

さらに、リンカーおよび膜アンカーは、一緒になって、例えば、ＷＯ２０１７／１９７４６３（参照により本明細書に組み込まれる）においてＰＡＲ－２阻害剤、またはＷＯ２０１７／１７３３４７（参照により本明細書に組み込まれる）においてＰＡＲ－２モジュレート化合物、またはＷＯ２００５／０９７１９９（参照により本明細書に組み込まれる）においてファーマコフォアに結合していると記載された部分のいずれか１つを形成してもよい。対応するリンカーおよび膜アンカーの調製のための好適なプロトコールもまた、これらの文献に記載されている。

【００５４】

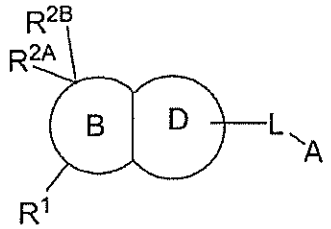
式（Ｉ）の化合物がリンカーを介して膜アンカーにコンジュゲートされている対応するコンジュゲートの例は、実施例２６１に記載されている。

したがって、本発明は、リンカーを介して膜アンカーにコンジュゲートされている、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、膜アンカーは、$C_{12\sim20}$アルカノイル基（例えば、ヘキサデカノイル基、－ＣＯ－（CH_2）$_{14}$－CH_3）である。本発明は、特に、化合物Ｎ－（３７－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチル－４，１７，３０，３７－テトラオキソ－７，１０，１３，２０，２３，２６－ヘキサオキサ－３，１６，２９－トリアザヘプタトリアコンチル）－Ｎ－メチルパルミトアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【００５５】

本発明はさらに、研究におけるプロテアーゼ活性化受容体２（ＰＡＲ－２）の阻害剤としての、特にＰＡＲ－２を阻害するための研究ツール化合物としての、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用に関する。したがって、本発明は、ＰＡＲ－２阻害剤としての、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のｉｎ　ｖｉｔｒｏでの使用に言及し、特に、ＰＡＲ－２阻害剤として作用する研究ツール化合物としての、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のｉｎ　ｖｉｔｒｏでの使用に言及する。同様に、本発明は、ＰＡＲ－２を阻害する方法、特にｉｎ　ｖｉｔｒｏでの方法であって、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の適用を含む、方法に関する。本発明はさらに、ＰＡＲ－２を阻害する方法であって、試験試料（例えば、生体試料）または試験動物（すなわち、非ヒト試験動物）に、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を適用するステップを含む、方法に関する。本発明はまた、試料（例えば、生体試料）においてＰＡＲ－２を阻害する方法、特にｉｎ　ｖｉｔｒｏでの方法であって、前記試料に、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を適用するステップを含む、方法に言及する。本発明はさらに、ＰＡＲ－２を阻害する方法であって、試験試料（例えば、生体試料）または試験動物（すなわち、非ヒト試験動物）を式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む、方法を提供する。「試料」、「試験試料」および「生体試料」という用語は、細胞、細胞培養物または細胞もしくは細胞内抽出物；動物（例えば、ヒト）から得られる生検材料、またはその抽出物；または血液、血清、血漿、唾液、尿、糞便、もしくは他の任意の体液、またはその抽出物を含むが、それに限定されない。「ｉｎ　ｖｉｔｒｏ」という用語は、この特定の文脈では、「生きているヒトまたは動物の体外」という意味で使用され、これは、特に、例えば、フラスコ、試験管、ペトリ皿、マイクロタイタープレート等において提供され得る、水溶液または培養培地などの人工環境において、細胞、細胞もしくは細胞内抽出物、および／または生体分子を用いて実施される実験を含むことが理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】
【００５６】
式（Ｉ）の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物は、以下により詳細に記載される。
【００５７】
【化２】



(I)

【００５８】
式（Ｉ）中、環Ｂは、環Ｄに縮合している非芳香族Ｃ$_{4\sim8}$炭素環式環または非芳香族４～８員複素環式環であり、前記炭素環式環または前記複素環式環は、（ｉ）基Ｒ^{1}で置換されており、（ｉｉ）前記炭素環式環または前記複素環式環の同じ環炭素原子に結合している基Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}で置換されており、（ｉｉｉ）１個または複数（例えば、１、２または３個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。
【００５９】
環Ｄは、環Ｂに縮合している５または６員芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、少なくとも１個の窒素環原子を含み、前記芳香族複素環は、基－Ｌ－Ａで置換されており、前記芳香族複素環は、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基Ｒ^{X}で置換されていてもよい。
【００６０】
したがって、式（Ｉ）にも描写されたとおり、環ＢおよびＤは、縮合しており、すなわち、それらは、２個の隣接する環原子（環Ｂおよび環Ｄの両方の一部を形成する）を共有し、それにより、縮合二環式環系を形成する。この縮合二環式環系においては、環Ｄのみが芳香族であるのに対し、環Ｂは非芳香族である。
【００６１】
上記で説明されたとおり、環Ｂは、非芳香族Ｃ$_{4\sim8}$炭素環式環または非芳香族４～８員複素環式環であり、前記炭素環式環または前記複素環式環は、１個または複数の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。環Ｂは、環Ｄに縮合しており、基Ｒ^{1}で置換されており、基Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}（環Ｂの同じ環炭素原子に結合している）で置換されているが、これらの特徴は、式（Ｉ）にも描写されており、環Ｂが本明細書で下にさらに記載されるすべての事例で繰り返されるとは限らないことが理解されよう。
【００６２】
前記非芳香族Ｃ$_{4\sim8}$炭素環式環は、Ｃ$_{4\sim8}$シクロアルキル環またはＣ$_{4\sim8}$シクロアルケニル環、より好ましくはＣ$_{5\sim7}$シクロアルキル環またはＣ$_{5\sim7}$シクロアルケニル環（例えば、シクロヘキセニル環）、さらにより好ましくはシクロペンチル環、シクロヘキシル環、またはシクロヘプチル環であることが好ましい。
【００６３】
さらに、前記非芳香族４～８員複素環式環は、４～８員ヘテロシクロアルキル環または４～８員ヘテロシクロアルケニル環、より好ましくは５～７員ヘテロシクロアルキル環（すなわち、５、６または７個の環原子を有するヘテロシクロアルキル環）または５～７員ヘテロシクロアルケニル環（すなわち、５、６または７個の環原子を有するヘテロシクロアルケニル環；例えば、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル環または３，６－ジヒドロ－

２Ｈ－ピラニル環）、さらにより好ましくは５～７員ヘテロシクロアルキル環（例えば、ピロリジニル環、ピペリジニル環、１，３－ジアジナニル環、ピペラジニル環、アゼパニル環、テトラヒドロピラニル環、モルホリノ環、１，４－オキサゼパニル環、または１，４－チアゼパニル環）であることが好ましい。前記非芳香族複素環式環（前記ヘテロシクロアルキル環または前記ヘテロシクロアルケニル環も含む）は、窒素、酸素および硫黄から選択される１個または複数（例えば、１または２個）の環ヘテロ原子を有するが、残りのすべての環原子が炭素原子であり、任意の窒素環原子（存在する場合）および／または任意の硫黄環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよい（すなわち、オキソ基を形成するように）ことがさらに好ましい。より好ましくは、前記複素環式環（前記ヘテロシクロアルキル環または前記ヘテロシクロアルケニル環も含む）は、１個または複数（例えば、１または２個）の窒素環原子を有するが、残りのすべての環原子が炭素原子であり、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよく、対応する例は、特に、ピロリジニル環、ピペリジニル環、１，３－ジアジナニル環、ピペラジニル環、またはアゼパニル環を含む。前記複素環式環（または前記ヘテロシクロアルキル環）の特に好ましい例は、ピロリジニル環である。

【００６４】

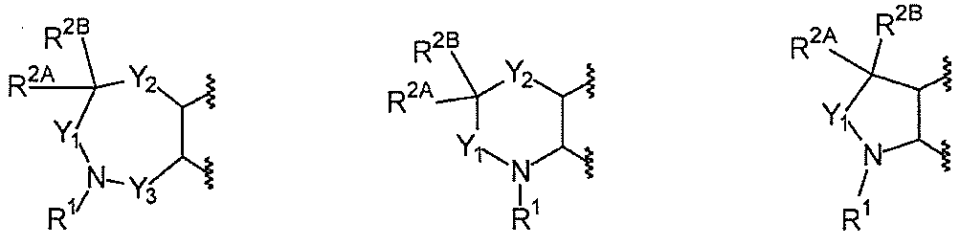
好ましくは、環Ｂは、非芳香族４～８員複素環式環（例えば、４～８員ヘテロシクロアルキル環または４～８員ヘテロシクロアルケニル環）であり、前記複素環式環は、１個または複数の基R^Yで置換されていてもよい。より好ましくは、環Ｂは、１個または複数のR^Yで置換されていてもよい非芳香族５～７員複素環式環（例えば、５、６もしくは７個の環員を有するヘテロシクロアルキル環、または５、６もしくは７個の環員を有するヘテロシクロアルケニル環）である。さらにより好ましくは、環Ｂは、１個または複数のR^Yで置換されていてもよい５～７員ヘテロシクロアルキル環である。またさらにより好ましくは、環Ｂは、１個または複数のR^Yで置換されていてもよい５～７員ヘテロシクロアルキル環であり、前記ヘテロシクロアルキル環は、窒素、酸素および硫黄から選択される１または２個の環ヘテロ原子（好ましくは１または２個の窒素環原子）を有するが、残りのすべての環原子が炭素原子であり、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよい。対応する好ましい例は、ピロリジニル環、ピペリジニル環、１，３－ジアジナニル環、モルホリニル環、またはアゼパニル環、特にピロリジニル環またはピペリジニル環、さらにより好ましくはピロリジニル環を含む。環Ｂの前述の好ましい定義の各々について、環Ｂは、少なくとも１個の窒素環原子を含み、基R^1は、前記窒素環原子に結合していることがさらに好ましい。したがって、環Ｂの特に好ましい例は、ピロリジニル環またはピペリジニル環であり、前記ピロリジニル環または前記ピペリジニル環は、１個または複数のR^Yで置換されていてもよく、基R^1は、前記ピロリジニル環または前記ピペリジニル環の窒素環原子に結合している。環Ｂのさらにより好ましい例は、ピロリジニル環（１個または複数のR^Yで置換されていてもよい）であり、基R^1は、前記ピロリジニル環の窒素環原子に結合している。

【００６５】

環Ｂの上記の一般的および好ましい定義によれば、環Ｂは、以下の式（Ｂ１）の基、さらにより好ましくは以下の式（Ｂ２）の基、より一層好ましくは以下の式（Ｂ３）の基：

【００６６】

【化３】



(B1) (B2) (B3)

【００６７】
であることが特に好ましい。
式（Ｂ１）、（Ｂ２）および（Ｂ３）の上記に描写された基は、２個の隣接する環炭素原子（すなわち、式（Ｂ１）中のＹ$_2$とＹ$_3$との間の２個の環炭素原子、式（Ｂ２）中のＹ$_2$とＮ（－Ｒ^1）との間の２個の環炭素原子、または式（Ｂ３）中のＣ（－Ｒ^{2A}）（－Ｒ^{2B}）とＮ（－Ｒ^1）との間の２個の環炭素原子）を介して環Ｄに縮合しており、これは、式（Ｂ１）、（Ｂ２）および（Ｂ３）において、これらの隣接する環炭素原子から延びる結合（波線によって切断される）によって反映されていることが理解されよう。
【００６８】
Ｙ$_1$、Ｙ$_2$（存在する場合）およびＹ$_3$（存在する場合）は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＣＯ－、－ＮＨ－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim5}$アルキル）－から各々独立して選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＮＨ－は、基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、さらに、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－中の１個の－ＣＨ$_2$－単位は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＣＯ－、－ＮＨ－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim5}$アルキル）－から選択される基によって置き換えられていてもよいが、ただし、式（Ｂ１）が４から８個の環原子を有することを条件とする（すなわち、式（Ｂ１）中のＹ$_1$、Ｙ$_2$およびＹ$_3$の選択肢は、得られる環Ｂが４～８員環であるという追加の要件によって限定される）。特に、前記－ＣＨ$_2$－は、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、１、２、３または４個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。Ｙ$_1$、Ｙ$_2$およびＹ$_3$の定義は、これらの基が式（Ｉ）の化合物中に存在する限りにおいてのみ適用され、これがＹ$_1$、Ｙ$_2$およびＹ$_3$の定義において「存在する場合」という用語によって明確に反映されているか否かを問わないことが理解されよう。したがって、Ｙ$_1$の定義は、式（Ｂ１）、（Ｂ２）および（Ｂ３）の各々に適用され、Ｙ$_2$の定義は、式（Ｂ１）および（Ｂ２）にのみ適用され、Ｙ$_3$の定義は、式（Ｂ１）にのみ適用される。
【００６９】
好ましくは、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$（存在する場合）およびＹ$_3$（存在する場合）は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、および－ＮＨ－から各々独立して選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数（例えば、１または２個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＮＨ－は、基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－中の１個の－ＣＨ$_2$－単位は、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から選択される基によって置き換えられていてもよいが、ただし、式（Ｂ１）が４から８個の環原子を有することを条件とする。より好ましくは、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$（存在する場合）およびＹ$_3$（存在する場合）は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から各々独立して選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数（例えば、１または２個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよいが、ただし、式（Ｂ１）が４から８個の環原子を有することを条件とする。さらにより好ましくは、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$（存在する場合）およびＹ$_3$（存在する

場合）は、結合、－ＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－から各々独立して選択され、前記－ＣＨ$_2$－は、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、１、２、３または４個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよいが、ただし、式（Ｂ１）が４から８個の環原子を有することを条件とする。

【００７０】

式（Ｂ１）中、Ｙ$_1$は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、および－ＮＨ－から選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数（例えば、１または２個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＮＨ－は、基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－中の１個の－ＣＨ$_2$－単位は、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から選択される基によって置き換えられていてもよく、Ｙ$_2$およびＹ$_3$は、結合、－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から各々独立して選択され、前記－ＣＨ$_2$－は、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよいことが特に好ましい。より好ましくは、式（Ｂ１）中のＹ$_1$は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数（例えば、１または２個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、式（Ｂ１）中のＹ$_2$およびＹ$_3$は、各々独立して、結合または－ＣＨ$_2$－であり、前記－ＣＨ$_2$－は、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。

【００７１】

式（Ｂ２）中、Ｙ$_1$およびＹ$_2$は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、および－ＮＨ－から各々独立して選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数（例えば、１または２個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＮＨ－は、基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－中の１個の－ＣＨ$_2$－単位は、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から選択される基によって置き換えられていてもよいことが好ましい。より好ましくは、式（Ｂ２）中のＹ$_1$およびＹ$_2$は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から各々独立して選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数（例えば、１または２個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。さらにより好ましくは、式（Ｂ２）中のＹ$_1$およびＹ$_2$は、結合、－ＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－から各々独立して選択され、前記－ＣＨ$_2$－は、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、１、２、３または４個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。

【００７２】

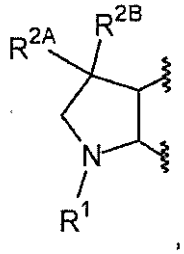
式（Ｂ３）中、Ｙ$_1$は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＯ－、および－ＮＨ－から選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数（例えば、１または２個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＮＨ－は、基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－中の１個の－ＣＨ$_2$－単位は、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から選択される基によって置き換えられていてもよいことが好ましい。より好ましくは、式（Ｂ３）中のＹ$_1$は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－、－Ｓ－、および－ＣＯ－から選択され、前記－ＣＨ$_2$－および前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、各々、１個または複数（例えば、１または２個）の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。さらにより好ましくは、式（Ｂ３）中のＹ$_1$は、結合、－ＣＨ$_2$－、および－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－から選択され、前記－ＣＨ$_2$－は、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、１、２、３または４個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。またさらにより好ましくは、式（Ｂ３）中のＹ$_1$は、－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－であり、前記－ＣＨ$_2$－は、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよく、前記－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－は、１、２、３または４個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい。より一層好ましくは、式（Ｂ３）中のＹ$_1$は、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい－ＣＨ$_2$－である。

【００７３】

したがって、環Ｂは、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換されていてもよい以下の式の基：

【００７４】

【化４】



【００７５】

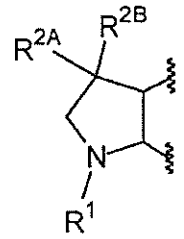
であることが特に好ましい。前記式（すなわち、環Ｂ）は、０、１または２個の基Ｒ^{Y}で置換され得るが、これは、好ましくは、０または１個の基Ｒ^{Y}で置換されており、より好ましくは、これは、いかなる基Ｒ^{Y}でも置換されていない。

【００７６】

したがって、最も好ましくは、環Ｂは、以下の式の基：

【００７７】

【化５】



【００７８】

である。

上記で説明されたとおり、環Ｄは、少なくとも１個の窒素環原子を含む５または６員芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、１個または複数の基Ｒ^{X}で置換されていてもよい。環Ｄは、環Ｂに縮合しており、環Ｄは、基－Ｌ－Ａで置換されているが、これらの特徴は、式（Ｉ）にも描写されており、環Ｄが本明細書で下にさらに記載されるすべての事例で繰り返されるとは限らないことが理解されよう。

【００７９】

好ましくは、環Ｄは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１、２または３個の環ヘテロ原子を有し、前記環ヘテロ原子の少なくとも１個が窒素環原子である（好ましくはすべての環ヘテロ原子が窒素環原子である）が、残りのすべての環原子が炭素原子である５または６員芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、１個または複数の基Ｒ^{X}で置換されていてもよい。環Ｄの対応する好ましい例は、ピリジニル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、１，２，４－トリアジニル環、１Ｈ－ピロリル環、ピラゾリル環、イミダゾリル環、１，２，３－トリアゾリル環、フラニル環、チオフェニル環、オキサゾリル環、イソオキサゾリル環、チアゾリル環、またはイソチアゾリル環を含む。特に、環Ｄは、例えば、１個の窒素環原子を含み、窒素、酸素および硫黄から選択される１個のさらなる環ヘテロ原子（好ましくはさらなる窒素環原子）を含んでもよく、残りのすべての環原子が炭素原子である５または６員芳香族複素環であってもよく、前記芳香

族複素環は、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよい。より好ましくは、環Ｄは、１、２または３個の窒素環原子を含むが、残りのすべての環原子が炭素原子である６員芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよい。さらにより好ましくは、環Ｄは、１または２個の窒素環原子を含むが、残りのすべての環原子が炭素原子である６員芳香族複素環であり、前記芳香族複素環は、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよく、対応する例は、特に、ピリジニル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、またはピラジニル環を含む。さらにより好ましくは、環Ｄは、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよいピリジニルまたはピラジニル環である。またさらにより好ましくは、環Ｄは、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよいピリジニルまたはピラジニル環であり、前記ピリジニルまたはピラジニル環は、その環炭素原子２および３を介して環Ｂに縮合している。より一層好ましくは、環Ｄは、１個または複数の基R^Xで置換されていてもよいピラジニル環であり、前記ピラジニル環は、その環炭素原子２および３を介して環Ｂに縮合している。環Ｄは、０、１または２個の基R^X、より好ましくは０または１個の基R^Xで置換されていることがさらに好ましく、さらにより好ましくは、環Ｄは、いかなる基R^Xでも置換されていない。

【００８０】

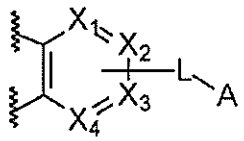
式（Ｉ）にも描写されたとおり、基－Ｌ－Ａは、環Ｄに結合している。基－Ｌ－Ａは、原則として、環Ｄの任意の環原子（環Ｂおよび環Ｄによって共有される２個の環原子以外）に結合していてもよいが、環Ｄとしての５員芳香族複素環の場合、－Ｌ－Ａは、環Ｂおよび環Ｄによって共有される２個の環原子から最も遠い前記５員芳香族複素環の環原子に結合していることが好ましい。環Ｄとしての６員芳香族複素環の場合、－Ｌ－Ａは、環Ｂおよび環Ｄによって共有される２個の環原子から最も遠い前記６員芳香族複素環の２個の環原子の１個、より好ましくは、基R^{2A}およびR^{2B}を有する環Ｂの環原子により近い（すなわち、より近接した）環原子（環Ｂおよび環Ｄによって共有される２個の環原子から最も遠い前述の２個の環原子のうち）に結合していることが好ましい。

【００８１】

環Ｄの上記の一般的および好ましい定義によれば、環Ｄは、以下の式（Ｄ１）の基：

【００８２】

【化６】



(D1)

【００８３】

［式中、環原子X_1、X_2、X_3およびX_4は、各々独立して、炭素原子または窒素原子であり、X_2およびX_3のうち１個は、炭素原子であり、基－Ｌ－Ａを有し、X_1、X_2、X_3およびX_4のうち残りの環原子の少なくとも１個は、窒素原子であり、環原子X_1、X_2、X_3およびX_4のうち炭素原子である（かつ基－Ｌ－Ａを有さない）ものは、基R^Xで置換されていてもよいことが特に好ましい］

である。

【００８４】

式（Ｄ１）の上記に描写された基は、２個の隣接する環炭素原子（X_1からX_4以外）を介して環Ｂに縮合しており、これは、式（Ｄ１）において、これらの隣接する環炭素原子から延びる（かつ、波線によって切断される）結合によって反映されていることが理解されよう。X_1、X_2、X_3およびX_4のいずれかが基R^Xで置換されている炭素原子である場合、基R^Xは、そうでなければ（すなわち、任意選択の置換基R^Xの非存在下で）

それぞれの炭素原子に結合している水素原子を交換することがさらに理解されよう。さらに、環原子X_1、X_2、X_3およびX_4のうち窒素原子であるものは、いかなる任意選択の置換基も有さないことが理解されよう。

【００８５】

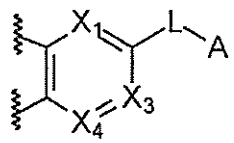
式（Ｄ１）中、環原子X_1、X_2、X_3およびX_4のうちの１または２個は、各々、窒素原子であり、残りのすべての環原子（X_1、X_2、X_3およびX_4のうち）が炭素原子であり、それにより、X_2およびX_3のうちの１個は、基－Ｌ－Ａを有する炭素原子であることが好ましい。例えば、X_1は、窒素原子であってもよいが、残りのすべての環原子X_2、X_3およびX_4が炭素原子である（それにより、X_2およびX_3のうちの１個は、基－Ｌ－Ａを有する炭素原子である）か、またはX_4は、窒素原子であってもよいが、残りのすべての環原子X_1、X_2およびX_3が炭素原子である（それにより、X_2およびX_3のうちの１個は、基－Ｌ－Ａを有する炭素原子である）か、またはX_1およびX_4は、窒素原子であってもよいが、残りの環原子X_2およびX_3が炭素原子である（それにより、X_2およびX_3のうちの１個は、基－Ｌ－Ａを有する炭素原子である）。より好ましくは、X_1は、窒素原子であり、X_2、X_3およびX_4のうちの１個は、窒素原子または炭素原子であり、X_2、X_3およびX_4のうちの他の２個は、各々、炭素原子であり、それにより、X_2およびX_3のうちの１個は、基－Ｌ－Ａを有する炭素原子である。さらにより好ましくは、X_1は、窒素原子であり、X_4は、窒素原子または炭素原子であり、X_2およびX_3は、各々、炭素原子であり、それにより、X_2およびX_3のうちの１個は、基－Ｌ－Ａを有する炭素原子である。またさらにより好ましくは、X_1およびX_4は、各々、窒素原子であり、X_2およびX_3は、各々、炭素原子であり、それにより、X_2またはX_3のいずれかにおける炭素原子は、基－Ｌ－Ａを有する。上記で説明されたとおり、式（Ｉ）の化合物は、０、１または２個の基R^X、より好ましくは０または１個の基R^X、さらにより好ましくは０個（すなわち、存在しない）の基R^Xを含むことが好ましい。したがって、X_1およびX_4は、各々、窒素原子であり、X_2およびX_3のうちの１個は、Ｃ（－Ｌ－Ａ）であり、X_2およびX_3のうちの他の１個は、Ｃ（－Ｈ）であることが特に好ましい。

【００８６】

より一層好ましくは、環Ｄは、以下の式（Ｄ２）の基：

【００８７】

【化７】



(D2)

【００８８】

（式中、環原子X_1、X_3およびX_4は、各々独立して、炭素原子または窒素原子であり、X_1、X_3およびX_4のうち少なくとも１個は、窒素原子であり、環原子X_1、X_3およびX_4のうち炭素原子であるものは、基R^Xで置換されていてもよい）

である。

【００８９】

好ましくは、環原子X_1、X_3およびX_4のうちの１または２個は、各々、窒素原子であり、残りのすべての環原子（X_1、X_3およびX_4のうち）が炭素原子である。より好ましくは、X_1は、窒素原子であり、X_3およびX_4のうちの１個は、窒素原子または炭素原子であり、X_3およびX_4のうちの他の１個は、炭素原子である。したがって、例えば、X_1は、窒素原子であってもよく、X_3およびX_4は、各々、炭素原子であってもよ

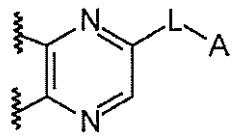
いか、または代替的には、X_1およびX_3は、各々、窒素原子であってもよく、X_4は、炭素原子であってもよいか、または代替的には、X_1およびX_4は、各々、窒素原子であってもよく、X_3は、炭素原子であってもよい。X_1およびX_4は、各々、窒素原子であり、X_3は、炭素原子であることが特に好ましい。上記で説明されたとおり、環原子X_1、X_3およびX_4のうち炭素原子であるものは、基R^Xで置換されていてもよい。しかし、式（Ｉ）の化合物は、０、１または２個の基R^X、より好ましくは０または１個の基R^X、さらにより好ましくは０個の基R^Xを含み、その結果、環原子X_1、X_3およびX_4のうち炭素原子であるものは、好ましくは、基R^Xで置換されていない、すなわち、環原子Ｃ（－Ｈ）であることが好ましい。したがって、X_1およびX_4は、各々、窒素原子であり、X_3は、R^Xで置換されていてもよい炭素原子であることが特に好ましく、さらにより好ましくは、X_1およびX_4は、各々、Ｎであり、X_3は、Ｃ（－Ｈ）である。

【００９０】

したがって、さらにより好ましくは、環Ｄは、以下の式（Ｄ３）の基：

【００９１】

【化８】



(D3)

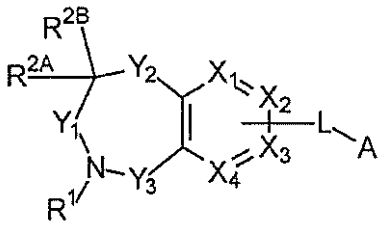
【００９２】

である。

環ＢおよびＤの上記の定義によれば、式（Ｉ）の化合物は、以下の構造：

【００９３】

【化９】

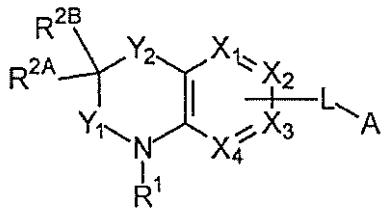


【００９４】

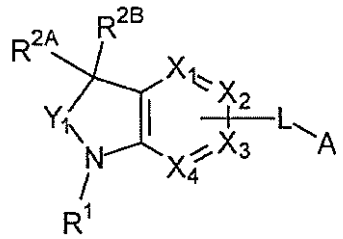
を有し、より好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、以下の構造：

【００９５】

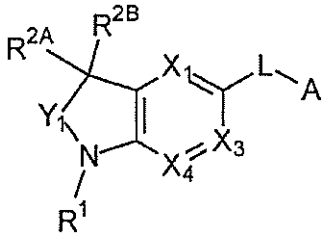
【化１０】



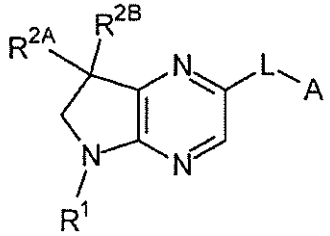
【００９６】
を有し、さらにより好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、以下の構造：
【００９７】
【化１１】



【００９８】
を有し、またさらにより好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、以下の構造：
【００９９】
【化１２】



【０１００】
を有し、より一層好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、以下の構造：
【０１０１】
【化１３】



【０１０２】
を有することが特に好ましい。
式（Ｉ）中、基Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1\sim5}$アルキル、Ｃ$_{2\sim5}$アルケニル、Ｃ$_{2\sim5}$アルキニル、－（Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{12}で置換されていてもよく、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（Ｃ$_{0\sim5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数（例えば、１、２、または３個）の－ＣＨ$_{2}$－単位は、各々、－Ｃ（Ｒ^{L1}）（Ｒ^{L1}

）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＣＯ－、および－Ｎ（Ｒ^{Ｌ１}）－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、各Ｒ^{Ｌ１}は、独立して、水素またはＣ$_{1～5}$アルキルであり、同じ炭素原子に結合している２個の基Ｒ^{Ｌ１}はまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の基Ｒ^{１１}で置換されていてもよい。

【０１０３】

好ましくは、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル、－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され、前記アルキル、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{１２}で置換されていてもよく、前記アルキル、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数の－ＣＨ$_2$－単位は、各々、－Ｃ（Ｒ^{Ｌ１}）（Ｒ^{Ｌ１}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＣＯ－、および－Ｎ（Ｒ^{Ｌ１}）－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、各Ｒ^{Ｌ１}は、独立して、水素またはＣ$_{1～5}$アルキルであり、同じ炭素原子に結合している２個の基Ｒ^{Ｌ１}はまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキル（例えば、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル）またはヘテロシクロアルキル（例えば、３～６員ヘテロシクロアルキル）を形成してもよく、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{１１}で置換されていてもよい。

【０１０４】

より好ましくは、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル（例えば、イソブチル）、－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{１２}で置換されていてもよく、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基または前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数の－ＣＨ$_2$－単位は、各々、－Ｃ（Ｒ^{Ｌ１}）（Ｒ^{Ｌ１}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＣＯ－、および－Ｎ（Ｒ^{Ｌ１}）－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、各Ｒ^{Ｌ１}は、独立して、水素またはＣ$_{1～5}$アルキルであり、同じ炭素原子に結合している２個の基Ｒ^{Ｌ１}はまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{１１}で置換されていてもよい。

【０１０５】

さらにより好ましくは、Ｒ^{1}は、－Ｌ^{1}－カルボシクリルまたは－Ｌ^{1}－ヘテロシクリルであり、前記－Ｌ^{1}－カルボシクリル中のカルボシクリルまたは前記－Ｌ^{1}－ヘテロシクリル中のヘテロシクリルは、１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の基Ｒ^{１１}で置換されていてもよい。

【０１０６】

例えば、Ｒ^{1}は、－Ｌ^{1}－アリール、－Ｌ^{1}－シクロアルキル、－Ｌ^{1}－シクロアルケニル、－Ｌ^{1}－ヘテロアリール、－Ｌ^{1}－ヘテロシクロアルキル、または－Ｌ^{1}－ヘテロシクロアルケニルであってもよく、前述の基の各々における環状部分は、１個または複数の基Ｒ^{１１}で置換されていてもよい。Ｒ^{1}は、－Ｌ^{1}－アリール、－Ｌ^{1}－シクロアルキル、－Ｌ^{1}－ヘテロアリールまたは－Ｌ^{1}－ヘテロシクロアルキルであり、前記－Ｌ^{1}－

アリール中のアリール、前記－Ｌ^{1}－シクロアルキル中のシクロアルキル、前記－Ｌ^{1}－ヘテロアリール中のヘテロアリールまたは前記－Ｌ^{1}－ヘテロシクロアルキル中のヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基Ｒ^{11}で置換されていてもよいことが特に好ましい。より好ましくは、Ｒ^{1}は、－Ｌ^{1}－アリール、－Ｌ^{1}－シクロアルキルまたは－Ｌ^{1}－ヘテロアリールであり、前記－Ｌ^{1}－アリール中のアリール、前記－Ｌ^{1}－シクロアルキル中のシクロアルキルまたは前記－Ｌ^{1}－ヘテロアリール中のヘテロアリールは、１個または複数の基Ｒ^{11}で置換されていてもよい。特に、Ｒ^{1}は、－Ｌ^{1}－フェニル、－Ｌ^{1}－ナフチル（例えば、－Ｌ^{1}－ナフタレン－１－イルまたは－Ｌ^{1}－ナフタレン－２－イル）、－Ｌ^{1}－（Ｃ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル）、－Ｌ^{1}－（単環式５または６員ヘテロアリール）、または－Ｌ^{1}－（二環式９または１０員ヘテロアリール）から選択され、前述の基の各々における環状部分は、１個または複数の基Ｒ^{11}で置換されていてもよいことが好ましい。例として、Ｒ^{1}が－Ｌ^{1}－ヘテロアリール［例えば、－Ｌ^{1}－（単環式５または６員ヘテロアリール）または－Ｌ^{1}－（二環式９または１０員ヘテロアリール）］であり、前記－Ｌ^{1}－ヘテロアリール中のヘテロアリールが１個または複数の基Ｒ^{11}で置換されていてもよい場合、前記－Ｌ^{1}－ヘテロアリール中のヘテロアリールは、例えば、ピロリル（例えば、１Ｈ－ピロール－１－イル、１Ｈ－ピロール－２－イル、または１Ｈ－ピロール－３－イル）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イル、ピラゾール－３－イル、またはピラゾール－４－イル）、イミダゾリル（例えば、イミダゾール－１－イル、イミダゾール－２－イル、またはイミダゾール－４－イル）、トリアゾリル（例えば、１Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、２Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、１Ｈ－１，２，４－トリアゾリル、または４Ｈ－１，２，４－トリアゾリル；例えば、１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル、１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル、１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル、または１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルなど）、フラニル（例えば、フラン－２－イルまたはフラン－３－イル）、チオフェニル（例えば、チオフェン－２－イルまたはチオフェン－３－イル）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール－２－イル、オキサゾール－４－イル、またはオキサゾール－５－イル）、イソオキサゾリル（例えば、イソオキサゾール－３－イル、イソオキサゾール－４－イル、またはイソオキサゾール－５－イル）、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル（例えば、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、またはピリジン－４－イル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１Ｈ－インドリル、２Ｈ－イソインドリル、インドリジニル（例えば、インドリジン－１－イルまたはインドリジン－２－イル）、１Ｈ－インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル（例えば、ベンゾフラン－２－イル、ベンゾフラン－３－イル、ベンゾフラン－４－イル、ベンゾフラン－５－イル、ベンゾフラン－６－イル、またはベンゾフラン－７－イル）、イソベンゾフラニル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル（例えば、ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－５－イル、ベンゾ［ｂ］チオフェン－６－イル、またはベンゾ［ｂ］チオフェン－７－イル）、ベンゾ［ｃ］チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、キナゾリニル、およびシンノリニルから選択されてもよい。Ｒ^{1}が－Ｌ^{1}－シクロアルキル［例えば、－Ｌ^{1}－（Ｃ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル）］であり、前記－Ｌ^{1}－シクロアルキル中のシクロアルキルが１個または複数の基Ｒ^{11}で置換されていてもよい場合、前記－Ｌ^{1}－シクロアルキル中のシクロアルキルは、例えば、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、またはシクロヘプチルから選択されてもよい。さらにより好ましくは、Ｒ^{1}は、－Ｌ^{1}－フェニル、－Ｌ^{1}－（単環式５または６員ヘテロアリール）、または－Ｌ^{1}－（二環式９または１０員ヘテロアリール）から選択され、前記－Ｌ^{1}－フェニル中のフェニル、前記－Ｌ^{1}－（単環式５または６員ヘテロアリール）中のヘテロアリールおよび前記－Ｌ^{1}－（二環式９または１０員ヘテロアリール）中のヘテロアリールは、各々、１個または複数の基Ｒ^{11}で置換されていてもよい。またさらにより好ましくは、Ｒ^{1}は、－Ｌ^{1}－フェニルであり、前記－Ｌ^{1}－フェニル中のフェニルは、

１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基R^{11}で置換されていてもよい。

【０１０７】

R^1のさらなる例は、実施例の節、特に実施例１から２８２のいずれか１つに記載される式（Ｉ）の化合物に含まれる特定の基R^1のいずれかを含む。

L^1は、結合、－Ｃ（R^{L1}）（R^{L1}）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＣＯ－、および－Ｎ（R^{L1}）－から独立して選択され、各R^{L1}は、独立して、水素または$C_{1\sim5}$アルキルであり、さらに、同じ炭素原子に結合している２個の基R^{L1}はまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキル（例えば、$C_{3\sim6}$シクロアルキル）またはヘテロシクロアルキル（例えば、３～６員ヘテロシクロアルキル）を形成してもよい。

【０１０８】

好ましくは、L^1は、結合、－CH_2－、－ＣＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）－、－Ｃ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）－、$C_{3\sim6}$シクロアルキル－１，１－エン、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＣＯ－、－ＮＨ－、および－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－から独立して選択される。より好ましくは、L^1は、結合、－CH_2－、－ＣＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）－、－Ｃ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）－、および$C_{3\sim5}$シクロアルキル－１，１－エン（例えば、シクロプロピル－１，１－エン）から独立して選択される。さらにより好ましくは、L^1は、結合、－CH_2－、－ＣＨ（$C_{1\sim3}$アルキル）－、および－Ｃ（$C_{1\sim3}$アルキル）（$C_{1\sim3}$アルキル）－から独立して選択される。またさらにより好ましくは、L^1は、結合である。

【０１０９】

L^1の上記の定義によれば、R^1は、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基R^{11}で置換されていてもよいフェニルであることが特に好ましい。前記フェニルが１個の基R^{11}で置換されていてもよい場合、前記基R^{11}は、フェニルのメタまたはパラ位（好ましくはパラ位）に結合していること、すなわち、R^1は、３－R^{11}－フェニルまたは４－R^{11}－フェニル（好ましくは４－R^{11}－フェニル）であることが好ましい。前記フェニルが２個の基R^{11}で置換されていてもよい場合、２個の基R^{11}は、メタおよびパラ位に結合していること、すなわち、R^1は、３－R^{11}－４－R^{11}－フェニルであることが好ましい。前記フェニルが３個の基R^{11}で置換されていてもよい場合、３個の基R^{11}のうちの２個は、メタ位に結合しており、１個の基R^{11}は、パラ位に結合していること、すなわち、R^1は、３－R^{11}－４－R^{11}－５－R^{11}－フェニルであることが好ましい。前記フェニルは、２または３個（特に２個）の基R^{11}で置換されていることがさらに好ましい。したがって、R^1は、３－R^{11}－４－R^{11}－フェニルまたは３－R^{11}－４－R^{11}－５－R^{11}－フェニルであり、各R^{11}は、ハロゲン（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、または－Ｉ）、$C_{1\sim5}$ハロアルキル（例えば、－CF_3）、および$C_{1\sim5}$アルキル（例えば、－CH_3）から独立して選択され、さらにより好ましくは、各R^{11}は、－Ｆ、－Ｃｌ、－CF_3、および－CH_3から独立して選択されることが特に好ましい。R^1の対応する好ましい例は、４－クロロ－３－フルオロ－フェニル、３，４－ジクロロ－フェニル、３，４－ジフルオロ－フェニル、３－クロロ－４－フルオロ－フェニル、３－フルオロ－４－トリフルオロメチル－フェニル、３－クロロ－４－トリフルオロメチル－フェニル、３－フルオロ－４－メチル－フェニル、３－クロロ－４－メチル－フェニル、３，４，５－トリフルオロ－フェニル、または４－クロロ－３，５－ジフルオロ－フェニルを含む。R^1の特に好ましい例は、４－クロロ－３－フルオロ－フェニルまたは３，４－ジフルオロ－フェニルである。

【０１１０】

各R^{11}は、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$ア

ルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ０～３アルキレン）－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。

【０１１１】

好ましくは、各Ｒ^{１１}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。より好ましくは、各Ｒ

R^{11}は、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクリルから独立して選択され、前記－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよい。さらにより好ましくは、各R^{11}は、$C_{1\sim5}$アルキル、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される。またさらにより好ましくは、各R^{11}は、ハロゲン（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、または－Ｉ）、$C_{1\sim5}$ハロアルキル（例えば、－CF_3）、および$C_{1\sim5}$アルキル（例えば、メチル）から独立して選択される。より一層好ましくは、各R^{11}は、独立して、ハロゲン（特に－Ｆまたは－Ｃｌ）または$C_{1\sim5}$ハロアルキル（特に－CF_3）である。

【０１１２】

各R^{12}は、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－SO_2－NH_2、－SO_2－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－SO_2－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および－L^Z－R^Zから独立して選択され、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基R^{Cyc}で置換されていてもよい。

【０１１３】

好ましくは、各R^{12}は、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－NH_2、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－SO_2－NH_2、－SO_2－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－SO_2－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－

SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）、－SO－（$C_{1～5}$アルキル）、および－SO_2－（$C_{1～5}$アルキル）から独立して選択される。より好ましくは、各R^{12}は、－OH、－O（$C_{1～5}$アルキル）、－SH、－S（$C_{1～5}$アルキル）、－NH_2、－NH（$C_{1～5}$アルキル）、－N（$C_{1～5}$アルキル）（$C_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1～5}$ハロアルキル、－O－（$C_{1～5}$ハロアルキル）、および－CNから独立して選択される。

【０１１４】

R^{2A}およびR^{2B}は、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニルを形成し、前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルケニルは、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基R^{21}で置換されていてもよいか、

あるいは、R^{2A}およびR^{2B}は、$C_{1～5}$アルキル、$C_{2～5}$アルケニル、$C_{2～5}$アルキニル、－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリルから各々独立して選択され、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数の基R^{22}で置換されていてもよく、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数の－CH_2－単位は、各々、－O－、－NH－、－N（$C_{1～5}$アルキル）－、－CO－、－S－、－SO－、および－SO_2－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、さらに、前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよく、

R^{2A}および基R^{Y}（存在する場合）はまた、相互に接合して、それらが結合している環原子と一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成してもよく、前記カルボシクリルまたは前記ヘテロシクリルは、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基R^{Cyc}で置換されていてもよい。

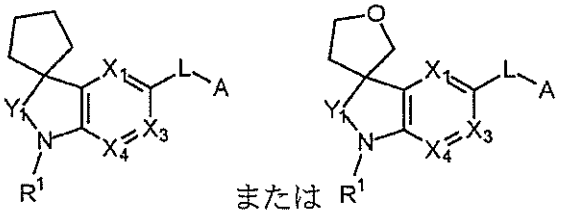
【０１１５】

上記で説明されたとおり、R^{2A}およびR^{2B}は、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルを形成してもよく、前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルケニルは、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよい。前記シクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記ヘテロシクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルケニルは、縮合した環BおよびDと一緒になって、スピロ環式環系を形成することが理解されよう。前記シクロアルキル（R^{2A}、R^{2B}ならびにR^{2A}およびR^{2B}を有する炭素原子から形成される）は、好ましくは、単環式シクロアルキル、より好ましくは、$C_{3～7}$シクロアルキル（例えば、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、またはシクロヘプチル）であり、前記シクロアルキルの特に好ましい例は、シクロペンチルである。前記シクロアルケニル（R^{2A}、R^{2B}ならびにR^{2A}およびR^{2B}を有する炭素原子から形成される）は、好ましくは、単環式シクロアルケニル、より好ましくは、$C_{4～7}$シクロアルケニル（例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、またはシクロヘペンチル（ｃｙｃｌｏｈｅｐｅｎｔｙｌ））であり、前記シクロアルケニルの特に好ましい例は、シクロブテニルまたはシクロペンテニルである。前記ヘテロシクロアルキル（R^{2A}、R^{2B}ならびにR^{2A}およびR^{2B}を有する炭素原子から形成される）は、好ましくは、単環式ヘテロシクロアルキル、より好ましくは、３～７員ヘテロシクロアルキル（例えば、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される１または２個の環ヘテロ原子を含有し、残りのすべての環原子が炭素原子である）、さらにより好ましくは、酸素、硫黄および窒素から選択される１個の環ヘテロ原子を有する（他のすべての環原子が炭素原子である

）４～７員ヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルの対応する例は、テトラヒドロフラニル（例えば、３位の炭素環原子を介して結合していてもよい）、テトラヒドロピラニル（例えば、４位の炭素環原子を介して結合していてもよい）、テトラヒドロチオフェニル（例えば、３位の炭素環原子を介して結合していてもよい）、チアニル（例えば、４位の炭素環原子を介して結合していてもよい）、ピロリジニル（例えば、３位の炭素環原子を介して結合していてもよい）、またはピペリジニル（例えば、４位の炭素環原子を介して結合していてもよい）を含み、前記ヘテロシクロアルキルの特に好ましい例は、テトラヒドロフラニル（例えば、３位の炭素環原子を介して結合していてもよい）である。前記ヘテロシクロアルケニル（R^{2A}、R^{2B}ならびにR^{2A}およびR^{2B}を有する炭素原子から形成される）は、好ましくは、単環式ヘテロシクロアルケニル、より好ましくは、４～７員ヘテロシクロアルケニル（例えば、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される１または２個の環ヘテロ原子を含有し、残りのすべての環原子が炭素原子である）、さらにより好ましくは、酸素、硫黄および窒素から選択される１個の環ヘテロ原子を有する（他のすべての環原子が炭素原子である）４～７員ヘテロシクロアルケニルである。R^{2A}およびR^{2B}は、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよいことが特に好ましい。さらにより好ましくは、R^{2A}およびR^{2B}は、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロペンチルまたはテトラヒドロフラニルを形成し、前記シクロペンチルまたは前記テトラヒドロフラニルは、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよく（またさらにより好ましくは、R^{2A}およびR^{2B}は、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよいシクロペンチルを形成する）、したがって、環Ｂおよび環Ｄの上記の好ましい定義によれば、式（Ｉ）の化合物は、以下の構造：

【０１１６】

【化１４】

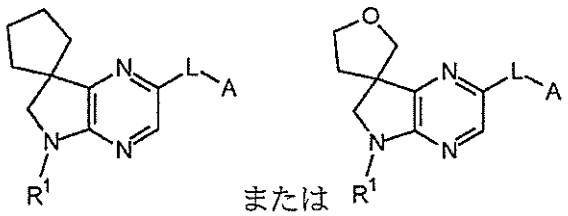


【０１１７】

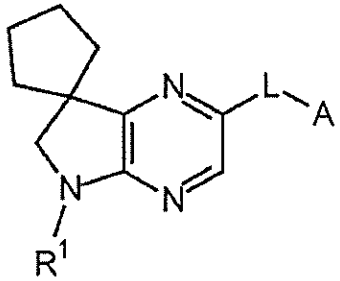
のうちの１つを有し、上記に描写された式中のシクロペンチル環およびテトラヒドロフラン環は、各々、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよいことが特に好ましい。この場合、環Ｂおよび環Ｄの上記の好ましい定義によれば、式（Ｉ）の化合物は、以下の構造：

【０１１８】

【化１５】



【０１１９】
のうちの１つを有し、上記に描写された式中のシクロペンチル環およびテトラヒドロフラン環は、各々、１個または複数の基Ｒ^{21}で置換されていてもよいことがさらにより好ましく、またさらにより好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、以下の構造：
【０１２０】
【化１６】



【０１２１】
を有し、上記に描写された式中のシクロペンチル環は、１個または複数の基Ｒ^{21}で置換されていてもよい。
あるいは（すなわち、Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が相互に接合していない場合）、基Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル、Ｃ$_{2～5}$アルケニル、Ｃ$_{2～5}$アルキニル、－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリルから各々独立して選択され、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{22}で置換されていてもよく、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数（例えば、１、２、または３個）の－ＣＨ$_2$－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ$_2$－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、さらに、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{Cyc}で置換されていてもよい。
【０１２２】
Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}が相互に接合していない場合、Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル、Ｃ$_{2～5}$アルケニル、Ｃ$_{2～5}$アルキニル、－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリルから各々独立して選択され、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、および前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基は、各々、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基で置換されていてもよく、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中のアルキレン基、または前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のアルキレン基に含まれる１個または複数（例えば、１、２、または３個）の－ＣＨ$_2$－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ$_2$－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、さらに、前記－（Ｃ$_{0～5}$アルキレン）－カルボシクリル中の

カルボシクリル基および前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよいことが好ましい。より好ましくは、Ｒ^{２Ａ}およびＲ^{２Ｂ}は、Ｃ１～５アルキル、－（Ｃ０～５アルキレン）－シクロアルキル、－（Ｃ０～５アルキレン）－アリール、－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、および－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロアリールから各々独立して選択され、前記アルキルまたは前記－（Ｃ０～５アルキレン）－シクロアルキル、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－アリール、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、もしくは前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロアリールのいずれか中のアルキレン基は、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ$_２$、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、前記アルキルまたは前記－（Ｃ０～５アルキレン）－シクロアルキル、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－アリール、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、もしくは前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロアリールのいずれか中のアルキレン基に含まれる１個または複数の－ＣＨ$_２$－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ$_２$－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、さらに、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－シクロアルキル中のシクロアルキル基、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－アリール中のアリール基、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクロアルキル中のヘテロシクロアルキル基、および前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロアリール中のヘテロアリール基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。さらにより好ましくは、Ｒ^{２Ａ}およびＲ^{２Ｂ}は、Ｃ１～５アルキル、－（Ｃ０～５アルキレン）－シクロアルキル、－（Ｃ０～５アルキレン）－アリール（例えば、－ＣＨ$_２$－フェニルなどの－（Ｃ０～５アルキレン）－フェニル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、および－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロアリールから各々独立して選択され、前記アルキルまたは前記－（Ｃ０～５アルキレン）－シクロアルキル、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－アリール、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、もしくは前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロアリールのいずれか中のアルキレン基は、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ$_２$、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、さらに、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－シクロアルキル中のシクロアルキル基、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－アリール中のアリール基、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクロアルキル中のヘテロシクロアルキル基、および前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロアリール中のヘテロアリール基は、各々、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ$_２$、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよい。またさらにより好ましくは、Ｒ^{２Ａ}およびＲ^{２Ｂ}は、Ｃ１～５アルキル、－（Ｃ０～３アルキレン）－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、－ＣＨ$_２$－シクロプロピル、シクロブチル、－ＣＨ$_２$－シクロブチル、シクロペンチル、または－ＣＨ$_２$－シクロペンチル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクロアルキル［例えば、オキセタニル（オキセタン－２－イルまたはオキセタン－３－イルなど）、－ＣＨ$_２$－オキセタニル（オキセタン－２－イルメチルまたはオキセタン－３－イルメチルなど）、テトラヒドロフラニル（テトラヒドロフラン－３－イルなど）、－ＣＨ$_２$－テトラヒドロフラニル（テトラヒドロフラン－３－イルメチルなど）、テトラヒドロピラニル（テトラヒドロピラン－４－イルなど）、または－ＣＨ$_２$－テトラヒドロピラニル（テトラヒドロピラン－４－イルメチルなど）］、または－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロアリー

ル［例えば、－ＣＨ$_2$－オキサゾリル（オキサゾール－２－イルメチル、オキサゾール－４－イルメチル、またはオキサゾール－５－イルメチルなど）、－ＣＨ$_2$－ピリジニル（ピリジン－２－イルメチル、ピリジン－３－イルメチル、またはピリジン－４－イルメチルなど）、－Ｃ（－ＣＨ$_3$）（－ＣＨ$_3$）－ピリジニル（－Ｃ（－ＣＨ$_3$）（－ＣＨ$_3$）－（ピリジン－２－イル）など）、－ＣＨ$_2$－ピリミジニル（ピリミジン－２－イルメチルなど）、－ＣＨ$_2$－ピラジニル（ピラジン－２－イルメチルなど）］から各々独立して選択され、前記アルキルは、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、さらに、前記－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－シクロアルキル中のシクロアルキル基、前記－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ヘテロシクロアルキル中のヘテロシクロアルキル基および前記－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ヘテロアリール中のヘテロアリール基は、各々、Ｃ$_{1～5}$アルキル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよい。したがって、例えば、Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}は、各々独立して、Ｃ$_{1～5}$アルキルであってもよく、該Ｃ$_{1～5}$アルキルは、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、Ｒ^{2A}および／またはＲ^{2B}の対応する好ましい例は、１または２個の基－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）で置換されたＣ$_{1～5}$アルキル（例えば、ｔｅｒｔ－ブチル）、例えば、－Ｃ（－ＣＨ$_3$）（－ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｃ（－ＣＨ$_3$）（－ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$）（－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$）、－ＣＨ（－ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$などである。Ｒ^{2A}および／またはＲ^{2B}のさらなる例は、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－フェニルであり、該－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－フェニルは、Ｃ$_{1～5}$アルキル、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよく、特に４－クロロ－３－フルオロフェニルまたは４－クロロ－３－フルオロフェニルメチルである。したがって、例えば、Ｒ^{2A}は、４－クロロ－３－フルオロフェニルであってもよく、Ｒ^{2B}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル（例えば、メチル）であってもよい。Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}の各々の特に好ましい例は、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル（例えば、（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルまたは（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロプロピルメチル、１－メチルシクロブチル、３－（メトキシメチル）シクロブチルメチル、２，２，２－トリフルオロエチル

、－Ｃ（－ＣＨ$_3$）（－ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－Ｃ（－ＣＨ$_3$）（－ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（－ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$（例えば、（Ｓ）－ＣＨ（－ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$または（Ｒ）－ＣＨ（－ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、－ＣＨ（－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$）（－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$）、－ＣＨ$_2$－（シクロブタ－１，３－ジイル）－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、ピリジン－２－イルメチル、６－メトキシピリジン－２－イルメチル、または１－メチル－１－（ピリジン－２－イル）エチルを含む。より一層好ましくは、Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}は、各々独立して、Ｃ$_{1～5}$アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、またはｔｅｒｔ－ブチル）である。したがって、特に好ましい例として、Ｒ^{2A}およびＲ^{2B}は、各々、メチルであってもよい。本明細書で上に記載されたＲ^{2A}およびＲ^{2B}の一般的および好ましい定義の各々について、基Ｒ^{2A}およびＲ

^{2B}は、同じであっても異なっていてもよいことが理解されよう。

【０１２３】

さらに、上記で説明されたとおり、基R^{2A}はまた、基R^{Y}（存在する場合；好ましくは、R^{2A}を有する炭素環原子に直接隣接する環原子に結合している基R^{Y}）と相互に接合して、前記基R^{2A}およびR^{Y}が結合している環原子と一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成してもよく、前記カルボシクリルまたは前記ヘテロシクリルは、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基R^{Cyc}で置換されていてもよい。特に、基R^{2A}は、基R^{Y}（存在する場合）と相互に接合していてもよく、前記基R^{Y}は、R^{2A}を有する炭素環原子に直接隣接する環原子に結合して、前記基R^{2A}およびR^{Y}が結合している環原子と一緒になって、カルボシクリルまたはヘテロシクリルを形成し、前記カルボシクリルまたは前記ヘテロシクリルは、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよく、対応するカルボシクリルまたはヘテロシクリルは、環Ｂに縮合しており、環Ｂは、環Ｄと一緒になって、縮合三環式環系を生じることが理解されよう。前記基R^{2A}およびR^{Y}から（ならびにこれらの基R^{2A}およびR^{Y}が結合している環原子から）形成されるカルボシクリルは、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはアリールであってもよく、好ましくは、前記カルボシクリルは、シクロアルキル、例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどである。前記基R^{2A}およびR^{Y}から（ならびにこれらの基R^{2A}およびR^{Y}が結合している環原子から）形成されるヘテロシクリルは、例えば、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、またはヘテロアリールであってもよく、好ましくは、前記ヘテロシクリルは、ヘテロシクロアルキル、例えば、テトラヒドロフラニル（例えば、２および３位の環炭素原子を介して結合していてもよい）などである。したがって、R^{2A}および基R^{Y}（好ましくは、R^{2A}を有する炭素環原子に直接隣接する環原子に結合している基R^{Y}）が相互に接合している場合、それらは、相互に接合して、それらが結合している環原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよいことが特に好ましい。R^{2A}および基R^{Y}が相互に接合している場合、基R^{2B}は、本明細書で上に記載されたのと同じ意味を有することが理解されよう（R^{2A}およびR^{2B}が相互に接合していない場合のR^{2B}の一般的および好ましい意味を参照）。

【０１２４】

各R^{21}は、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ハロゲン、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＮ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＨＯ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－

ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。

【０１２５】

好ましくは、各Ｒ^{２１}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。より好ましくは、各Ｒ^{２１}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリルから独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよい。さらにより好ましくは、各Ｒ^{２１}は、Ｃ１～５アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、または－Ｉ）、Ｃ１～５ハロアルキル（例えば、－ＣＦ３）、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）（例えば、－ＯＣＦ３）、および－ＣＮから独立して選択される。

【０１２６】

各Ｒ^{２２}は、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アル

キル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、カルボシクリル、ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。

【０１２７】

好ましくは、各Ｒ^{22}は、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＣＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、および－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）から独立して選択される。より好ましくは、各Ｒ^{22}は、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される。

【０１２８】

各Ｒ^{X}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル、Ｃ$_{2～5}$アルケニル、Ｃ$_{2～5}$アルキニル、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ$_2$、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$ア

ルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。

【０１２９】

好ましくは、各Ｒ^{X}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル、および－Ｌ^{Z}－Ｒ^{Z}から独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。より好ましくは、各Ｒ^{X}は、Ｃ１～５アルキル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－（Ｃ０～３アルキレン）－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、および－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－シクロアルキル中のシクロアルキル基および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクロアルキル中のヘテロシクロアルキル基は、各々、１個または複数の基

R^{cyc}で置換されていてもよい。

【０１３０】

各R^{Y}は、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ハロゲン、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＮ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＨＯ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－カルボシクリル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクリル、および－L^{Z}－R^{Z}から独立して選択され、前記－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基R^{cyc}で置換されていてもよく、

同じ環炭素原子に結合している任意の２個の基R^{Y}（存在する場合）はまた、（ｉ）相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基R^{cyc}で置換されていてもよいか、または（ｉｉ）相互に基＝Ｏを形成してもよい。

【０１３１】

好ましくは、各R^{Y}は、$C_{1\sim5}$アルキル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ハロゲン、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＮ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＨＯ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アル

キレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－アリール、－（Ｃ０～３アルキレン）－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロアリール（例えば、ピリジニル；例えばピリジン－２－イル）、および－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－アリール中のアリール基、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－シクロアルキル中のシクロアルキル基、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロアリール中のヘテロアリール基、および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクロアルキル中のヘテロシクロアルキル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよく、同じ環炭素原子に結合している任意の２個の基Ｒ^{Ｙ}（存在する場合）はまた、（ｉ）相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキル（例えば、Ｃ３～７シクロアルキル）またはヘテロシクロアルキル（例えば、３～７員ヘテロシクロアルキル）を形成してもよく、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよいか、または（ｉｉ）相互に基＝Ｏを形成してもよい。より好ましくは、各Ｒ^{Ｙ}は、Ｃ１～５アルキル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される。環Ｂは、０、１、２または３個の基Ｒ^{Ｙ}、より好ましくは０、１または２個の基Ｒ^{Ｙ}、さらにより好ましくは０または１個の基Ｒ^{Ｙ}で置換されていることがさらに好ましく、またさらにより好ましくは、環Ｂは、いかなる基Ｒ^{Ｙ}でも置換されていない。

【０１３２】

基Ｌは、－ＣＯ－、－ＳＯ－および－ＳＯ２－から選択される。好ましくは、Ｌは、－ＣＯ－または－ＳＯ２－である。より好ましくは、Ｌは、－ＣＯ－である。

基Ａは、－Ｎ（－Ｒ^{Ｎ}）－Ｒ^{Ｎ}またはヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、環窒素原子を介して基Ｌに結合しており、前記ヘテロシクリルは、１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の基Ｒ^{Ａ}で置換されていてもよい。

【０１３３】

各Ｒ^{Ｎ}は、水素、Ｃ１～８アルキル、Ｃ２～８アルケニル、Ｃ２～８アルキニル、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｃ１～５ハロアルキル、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～８ハロアルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、

－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～８アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～８アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ０～８アルキレン）－ヘテロシクリルから独立して選択され、前記Ｃ１～８アルキル、前記Ｃ２～８アルケニル、前記Ｃ２～８アルキニル、ならびに前述のＣ０～８アルキレンおよびＣ１～８アルキレン基のいずれかに含まれる１個または複数（例えば、１、２、または３個）の－ＣＨ２－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ２－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、前記－（Ｃ０～８アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～８アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよく、少なくとも１個の基Ｒ^{Ｎ}は、水素ではない。

【０１３４】

好ましくは、各Ｒ^{Ｎ}は、水素、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｃ１～５ハロアルキル、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリルから独立して選択され、前記Ｃ１～５アルキル、前記Ｃ２～５アルケニル、前記Ｃ２～５アルキニル、ならびに前述のＣ０～５アルキレンおよびＣ１～５アルキレン基のいずれかに含まれる１個または複数（例えば、１、２、または３個）の－ＣＨ２－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ２－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリ

ル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよく、少なくとも１個の基Ｒ^{Ｎ}は、水素ではない。

【０１３５】

上記で説明されたとおり、基Ａが－Ｎ（－Ｒ^{Ｎ}）－Ｒ^{Ｎ}である場合、少なくとも１個の基Ｒ^{Ｎ}は、水素ではない。特に、基Ａは、例えば、－ＮＨ－Ｒ^{Ｎ}、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｒ^{Ｎ}、または－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－Ｒ^{Ｎ}であってもよく、Ｒ^{Ｎ}は、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＯＨ、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＨ、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ２、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ハロゲン、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｃ１～５ハロアルキル、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＮ、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＨＯ、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ２、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリル、および－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリルから選択され、前記Ｃ１～５アルキル、前記Ｃ２～５アルケニル、前記Ｃ２～５アルキニル、ならびに前述のＣ０～５アルキレンおよびＣ１～５アルキレン基のいずれかに含まれる１個または複数（例えば、１、２、または３個）の－ＣＨ２－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ２－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよく、さらに、前記－（Ｃ０～５アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（Ｃ０～５アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよい。基Ａの対応する好ましい例は、－ＮＨ－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）、－ＮＨ－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－ピリジン－２－イル）、－ＮＨ－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＨ２、－ＮＨ－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）、－ＮＨ－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－ＮＨ－ＣＨ３、－ＮＨ－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯＯＨ、－ＮＨ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＯＯＨ、－ＮＨ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯＯＨ、－ＮＨ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＨ２、－ＮＨ－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ３、－ＮＨ－（１－（アミノカルボニル）シクロプロパン－１－イル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）、

－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－ピリジン－２－イル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＨ２、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－ＮＨ－ＣＨ３、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＯＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＨ２、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ３、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－（１－（アミノカルボニル）シクロプロパン－１－イル）、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－ピリジン－２－イル）、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＨ２、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－ＮＨ－ＣＨ３、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯＯＨ、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＯＯＨ、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯＯＨ、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＨ２、－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ３、または－Ｎ［－（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）］－（１－（アミノカルボニル）シクロプロパン－１－イル）を含む。基Ａの特に好ましい例は、－Ｎ（－ＣＨ３）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）、－Ｎ（－ＣＨ３）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－ピリジン－２－イル）、－Ｎ（－ＣＨ２ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ３）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）、－Ｎ（－ＣＨ２ＣＨ２－Ｏ－ＣＨ３）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＨ２－Ｎ（－ＣＨ３）－（５－カルボキシ－ピリジン－２－イル）、－Ｎ（－ＣＨ３）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＨ２、－Ｎ（－ＣＨ３）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）、－Ｎ（－ＣＨ３）－Ｃ（－ＣＨ３）（－ＣＨ３）－ＣＯ－ＮＨ－ＣＨ３、－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯＯＨ、－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＯＯＨ、－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯＯＨ、－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－

ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－ＮＨ２、－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－ＣＯ－Ｎ（－ＣＨ３）－ＣＨ３、または－ＮＨ－（１－（アミノカルボニル）シクロプロパン－１－イル）を含む。

【０１３６】

好ましくは、基Ａは、環窒素原子を介して基Ｌに結合しているヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、１個または複数の基Ｒ^{A}で置換されていてもよい。前記ヘテロシクリルは、例えば、５から１４員ヘテロシクリルであってもよい。より好ましくは、基Ａは、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルであり、前記ヘテロシクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルケニルは、環窒素原子を介して基Ｌに結合しており、前

記ヘテロシクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルケニルは、１個または複数の基R^Aで置換されていてもよい。前記ヘテロシクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルケニルは、例えば、５から１４員ヘテロシクロアルキルまたは５から１４員ヘテロシクロアルケニルであってもよい。さらにより好ましくは、基Ａは、環窒素原子を介して基Ｌに結合しているヘテロシクロアルキルであり、前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基R^Aで置換されていてもよい。前記ヘテロシクロアルキルは、好ましくは、１個の窒素環原子（ヘテロシクロアルキルがそれを介して基Ｌに結合している）を含有し、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、または３個）のさらなる環ヘテロ原子を含有してもよく、残りのすべての環原子が炭素原子である５から１１員ヘテロシクロアルキルであり、任意の窒素環原子（存在する場合）および／または任意の硫黄環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよい（すなわち、オキソ基を形成するように）。より好ましくは、前記ヘテロシクロアルキルは、１個の窒素環原子（ヘテロシクロアルキルがそれを介して基Ｌに結合している）を含有し、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１または２個のさらなる環ヘテロ原子を含有してもよく、残りのすべての環原子が炭素原子である５～７員（さらにより好ましくは６員）単環式ヘテロシクロアルキルであり、任意の窒素環原子（存在する場合）および／または任意の硫黄環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよい。さらに、ヘテロシクロアルキルは、ラクタム官能基を含有してもよく、すなわち、ヘテロシクロアルキルは、酸化された炭素環原子（Ｃ＝Ｏ）に隣接する第２の窒素環原子（基Ａがそれを介して基Ｌに結合している第１の窒素環原子に加えて）を含有してもよい。基Ａの対応する好ましい例は、１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の基R^Aで置換されていてもよい３－オキソピペラジン－１－イルであり、基Ａの対応する特に好ましい例は、２，２－ジメチル－ピペラジン－３－オン－１－イル（１個または複数のR^Aでさらに置換されていてもよい）である。基Ａのさらなる好ましい例は、１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の基R^Aで置換されていてもよい４－（５－カルボキシピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イルであり、基Ａの対応する好ましい例は、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イルまたは２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル（各々、１個または複数のR^Aでさらに置換されていてもよい）、特に２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イルを含む。基Ａのさらなる好ましい例は、１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の基R^Aで置換されていてもよい４－（５－カルボキシメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イルであり、基Ａの対応する好ましい例は、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル（１個または複数のR^Aでさらに置換されていてもよい）を含む。基Ａのさらなる好ましい例は、各々、１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の基R^Aで置換されていてもよい４－（４－カルボキシチアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イルまたは４－（５－カルボキシチアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イルであり、基Ａの対応する好ましい例は、２，２－ジメチル－４－（４－カルボキシチアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イルまたは２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシチアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル（各々、１個または複数のR^Aでさらに置換されていてもよい）を含む。基Ａのさらなる好ましい例は、１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の基R^Aで置換されていてもよい４－（カルボキシメチル）ピペリジン－１－イルであり、基Ａの対応する好ましい例は、３－メトキシ－４－（カルボキシメチル）ピペリジン－１－イル、３－メチル－４－（カルボキシメチル）ピペリジン－１－イル、または３－フルオロ－４－（カルボキシメチル）ピペリジン－１－イル（各々、１個または複数のR^Aでさらに置換されていてもよい）を含む。

【０１３７】

基Ａのさらなる例は、実施例の節、特に実施例１から２８２のいずれか１つに記載され

る式（Ｉ）の化合物に含まれる特定の基Ａのいずれかを含む。

各R^Aは、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ハロゲン、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＮ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＨＯ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－SO_2－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－カルボシクリル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクリル、および－L^Z－R^Zから独立して選択され、前記－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－カルボシクリル中のカルボシクリル基および前記－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクリル中のヘテロシクリル基は、各々、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基R^{Cyc}で置換されていてもよく、さらに、基Ａの同じ炭素原子に結合している任意の２個の基R^Aはまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成してもよく、前記シクロアルキルまたは前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数（例えば、１、２または３個）の基R^{Cyc}で置換されていてもよい。

【０１３８】

好ましくは、各R^Aは、$C_{1\sim5}$アルキル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＳＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ハロゲン、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＮ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＨＯ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯＯＨ、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－Ｏ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－NH_2、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン

）－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ２、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－アリール、－（Ｃ０～３アルキレン）－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロアリール（例えば、ピリジニル；例えばピリジン－２－イル）、および－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクロアルキルから独立して選択され、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－アリール中のアリール基、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－シクロアルキル中のシクロアルキル基、前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロアリール中のヘテロアリール基、および前記－（Ｃ０～３アルキレン）－ヘテロシクロアルキル中のヘテロシクロアルキル基は、各々、１個または複数の基Ｒ^{Ｃｙｃ}で置換されていてもよく、さらに、基Ａの同じ炭素原子に結合している任意の２個の基Ｒ^{Ａ}はまた、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロアルキル（例えば、Ｃ３～７シクロアルキル、例えばシクロプロピル）を形成してもよい。

【０１３９】

基Ａがヘテロシクリル（本明細書で上に記載されており、本明細書に記載された対応する好ましいまたは例示的な環状基Ａのいずれかを含む；以下で「環Ａ」と称される）である場合、少なくとも２個の置換基Ｒ^{Ａ}が存在し、それらは、環Ａの同じ炭素環原子に結合しており、各々独立して、Ｃ１～５アルキル基であるか、または相互に接合して、それらが結合している炭素環原子と一緒になって、Ｃ３～７シクロアルキル基を形成することが特に好ましい。したがって、基Ａは、環窒素原子を介して基Ｌに結合しているヘテロシクロアルキル（本明細書で上に記載された特定のヘテロシクロアルキル基のいずれかを含む）であり、前記ヘテロシクロアルキルは、（ｉ）同じ環炭素原子に結合している２個のＣ１～５アルキル基で置換されているか、または（ｉｉ）同じ環炭素原子に結合しており、相互に接合して、それらが結合している環炭素原子と一緒になって、Ｃ３～７シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル基）を形成する２個の置換基Ｒ^{Ａ}で置換されており、前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基Ｒ^{Ａ}でさらに置換されていてもよいことが特に好ましい。さらにより好ましくは、基Ａは、環窒素原子を介して基Ｌに結合しているヘテロシクロアルキル（本明細書で上に記載された特定のヘテロシクロアルキル基のいずれかを含む）であり、前記ヘテロシクロアルキルは、同じ環炭素原子に結合している２個のＣ１～５アルキル基で置換されており、前記ヘテロシクロアルキルは、１個または複数の基Ｒ^{Ａ}で（例えば、５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イルである１個の基Ｒ^{Ａ}で）さらに置換されていてもよい。同じ環炭素原子に結合している２個のＣ１～５アルキル基は、同じであっても異なっていてもよく、好ましくは、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから独立して選択され、より好ましくは、同じ環炭素原子に結合している２個のＣ１～５アルキル基は、各々、メチルである。Ｃ３～７シクロアルキル基（２個の相互に接合した置換基Ｒ^{Ａ}から形成される）は、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルから選択され、より好ましくは、Ｃ３～７シクロアルキル基は、シクロプロピル基である。２個のＣ１～５アルキル基または２個の相互に接合した置換基Ｒ^{Ａ}（一緒になって、Ｃ３～７シクロアルキル基を形成する）が結合している位置、すなわち、環Ａの特定の炭素環原子は、特に限定されない。例えば、２個のＣ１～５アルキル基または２個の相互に接合した置換基Ｒ^{Ａ}（一緒になって、Ｃ３～７シクロアルキル基を形成する）は、（ｉ）環Ａがそれを介して基Ｌに結合している窒素環原子に直接隣接するか、または（ｉｉ）前記窒素環原子（環Ａがそれを介して基

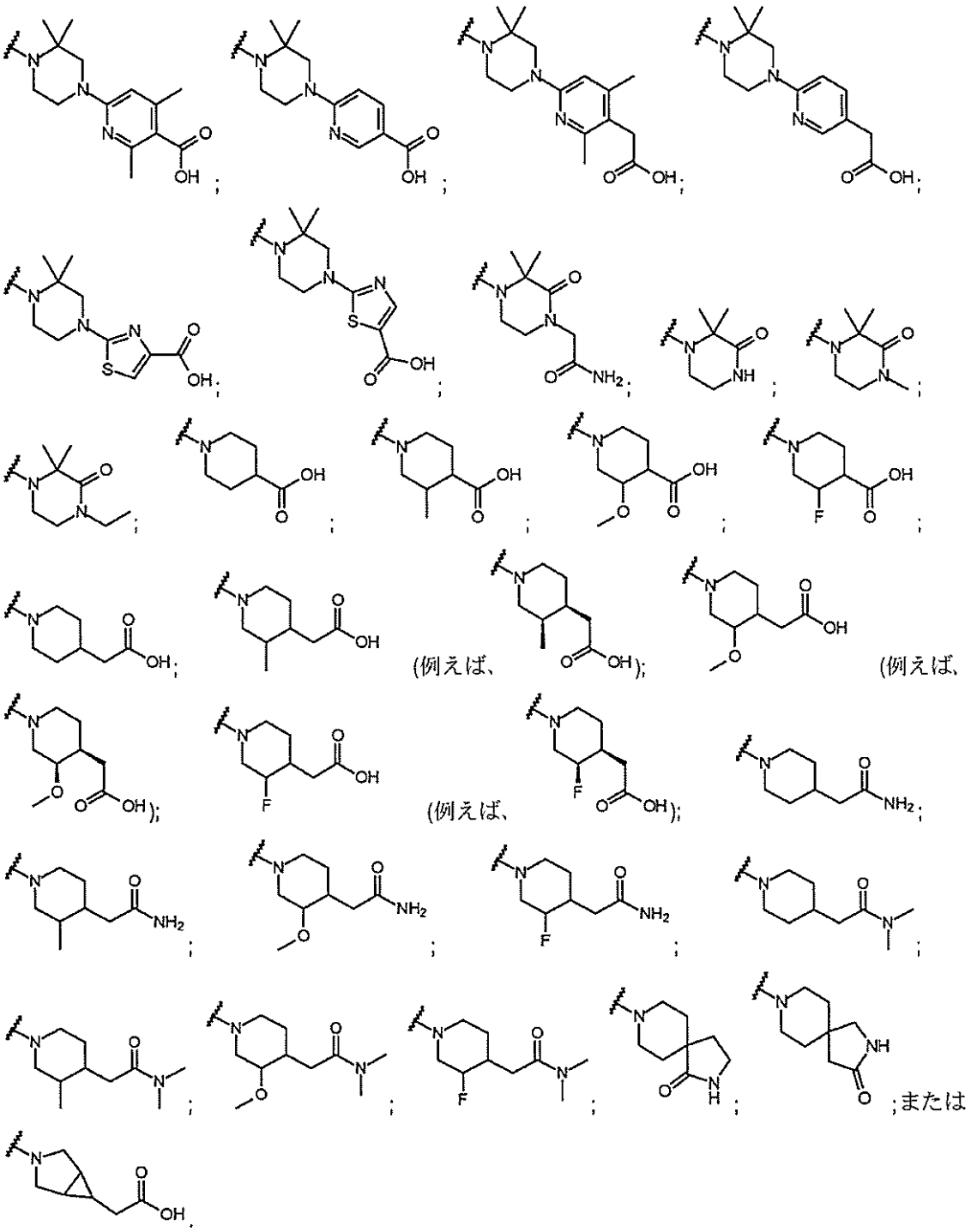
Ｌに結合している）から１個の環原子によって隔てられているか、または（ｉｉｉ）前記窒素環原子（環Ａがそれを介して基Ｌに結合している）から２個の環原子によって隔てられている、炭素環原子（環Ａの）に結合していてもよい。環Ａの対応する好ましい例は、２，２－ジメチル－ピペラジン－１－イル、３，３－ジメチル－ピペラジン－１－イル、２，２－ジメチル－ピペラジン－３－オン－１－イル、２，２，４－トリメチル－ピペラジン－３－オン－１－イル、４－エチル－２，２－ジメチル－ピペラジン－３－オン－１－イル、スピロ［ピペラジン－２，１’－シクロプロパン］－１－イル、スピロ［ピペラジン－３，１’－シクロプロパン］－１－イル、２，２－ジメチル－ピペリジン－１－イル、３，３－ジメチル－ピペリジン－１－イル、４，４－ジメチル－ピペリジン－１－イル、スピロ［ピペリジン－２，１’－シクロプロパン］－１－イル、スピロ［ピペリジン－３，１’－シクロプロパン］－１－イル、またはスピロ［ピペリジン－４，１’－シクロプロパン］－１－イルを含み、前述の基の各々におけるピペラジニル部分、ピペラジノニル部分またはピペリジニル部分は、１個または複数（例えば、１または２個）の基R^Aで（例えば、５－カルボキシピリジン－２－イル、５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル、５－カルボキシメチル－ピリジン－２－イル、５－カルボキシメチル－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル、４－カルボキシチアゾール－２－イル、および５－カルボキシチアゾール－２－イルから選択される１個の基R^Aで）さらに置換されていてもよい。２個の$C_{1\sim5}$アルキル基または２個の相互に接合した置換基R^A（一緒になって、$C_{3\sim7}$シクロアルキル基、好ましくはシクロプロピル基を形成する）は、環Ａがそれを介して基Ｌに結合している窒素環原子に直接隣接する炭素環原子に結合していることが特に好ましい。環Ａの対応する特に好ましい例は、２，２－ジメチル－ピペラジン－１－イルであり、前記２，２－ジメチル－ピペラジン－１－イル中のピペラジニル基は、１個または複数の基R^Aでさらに置換されていてもよく、したがって、環Ａは、例えば、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシメチルピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシメチル－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル、２，２－ジメチル－４－（４－カルボキシチアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル、または２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシチアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イルであってもよい。環Ａのさらにより好ましい例は、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イルである。

【０１４０】

上記によれば、基Ａは、以下の基：

【０１４１】

【化１７】



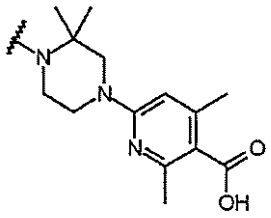
【０１４２】

のいずれか１つから選択されることが特に好ましい。

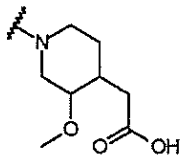
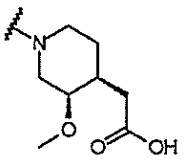
基Ａの特に好ましい例は、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル：

【０１４３】

【化１８】

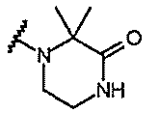


【０１４４】
である。
本発明は、特に、基Ａが、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イルであり、R^{2A}およびR^{2B}が、相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル（好ましくはシクロペンチル）を形成する、式（Ｉ）の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。本発明はまた、具体的には、基Ａが、２，２－ジメチル－４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチル－ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イルであり、R^{2A}およびR^{2B}が、各々独立して、$C_{1\sim5}$アルキルである（例えば、R^{2A}およびR^{2B}が、各々、メチルであってもよい）、式（Ｉ）の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。
【０１４５】
基Ａのさらなる特に好ましい例は、３－メトキシ－４－（カルボキシメチル）ピペリジン－１－イル：
【０１４６】
【化１９】


(例えば、

)

【０１４７】
である。
本発明は、特に、基Ａが、３－メトキシ－４－（カルボキシメチル）ピペリジン－１－イルであり、R^{2A}およびR^{2B}が、各々独立して、$C_{1\sim5}$アルキルである（例えば、R^{2A}およびR^{2B}が、各々、メチルであってもよい）、式（Ｉ）の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。
【０１４８】
基Ａのさらなる特に好ましい例は、２，２－ジメチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル：
【０１４９】

【化２０】



【０１５０】
である。
本発明は、特に、基Ａが、２，２－ジメチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イルであり、R^{2A}およびR^{2B}が、各々独立して、$C_{1\sim5}$アルキルである（例えば、R^{2A}およびR^{2B}が、各々、メチルであってもよい）、式（Ｉ）の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物に関する。
【０１５１】
各R^{Cyc}は、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、$-CO-NH_2$、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、$-SO_2-NH_2$、－ＳＯ$_2$－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＳＯ$_2$－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＯ－（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－ＯＨ）、－Ｐ（＝Ｏ）（－ＯＨ）（－Ｏ－$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｐ（＝Ｏ）（－Ｏ－$C_{1\sim5}$アルキル）（－Ｏ－$C_{1\sim5}$アルキル）、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－シクロアルキル、－（$C_{0\sim3}$アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、および－L^Z－R^Zから独立して選択される。
【０１５２】
好ましくは、各R^{Cyc}は、$C_{1\sim5}$アルキル、$C_{2\sim5}$アルケニル、$C_{2\sim5}$アルキニル、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキレン）－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、$-NH_2$、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、ハロゲン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、$-CO-NH_2$、－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）－ＣＯＯ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）、$-SO_2-NH_2$、－ＳＯ$_2$－ＮＨ（$C_{1\sim5}$

アルキル）、－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－シクロアルキル、－（Ｃ$_{0～3}$アルキレン）－ヘテロシクロアルキル、および－Ｌ^Z－Ｒ^{Z}から独立して選択される。より好ましくは、各Ｒ^{Cyc}は、Ｃ$_{1～5}$アルキル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、および－ＣＮから独立して選択される。

【０１５３】

各Ｌ^{Z}は、共有結合、Ｃ$_{1～7}$アルキレン、Ｃ$_{2～7}$アルケニレン、およびＣ$_{2～7}$アルキニレンから独立して選択され、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンは、各々、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）から独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基で置換されていてもよく、さらに、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる１個または複数（例えば、１、２、または３個）の－ＣＨ$_2$－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ$_2$－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよい。

【０１５４】

好ましくは、各Ｌ^{Z}は、共有結合、Ｃ$_{1～5}$アルキレン、Ｃ$_{2～5}$アルケニレン、およびＣ$_{2～5}$アルキニレンから独立して選択され、前記アルキレン、前記アルケニレンおよび前記アルキニレンは、各々、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）から独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、または３個）の基で置換されていてもよく、さらに、前記アルキレン、前記アルケニレンまたは前記アルキニレンに含まれる１個または複数（例えば、１、２、または３個）の－ＣＨ$_2$－単位は、各々、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－、－ＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、および－ＳＯ$_2$－から独立して選択される基によって置き換えられていてもよい。

【０１５５】

各Ｒ^{Z}は、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキレン）－Ｓ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－Ｏ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、ハロゲン、Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ$_{1～5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ$_2$、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＣＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$－ＮＨ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～5}$アルキル）－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ$_2$－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ$_{1～5}$アルキル）、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、前記

アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、および前記ヘテロシクロアルキルは、各々、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、カルボシクリル、およびヘテロシクリルから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２または３個）の基で置換されていてもよく、前記カルボシクリルおよび前記ヘテロシクリルは、各々、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＨＯ、－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ－Ｏ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ－（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、および－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）から独立して選択される１個または複数の基で置換されていてもよい。

【０１５６】

好ましくは、各Ｒ^{Z}は、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－ＳＨ、－Ｓ（Ｃ１～５アルキレン）－Ｓ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＯＨ、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＯＨ、－ＮＨ－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－Ｏ（Ｃ１～５アルキル）、ハロゲン、Ｃ１～５ハロアルキル、－Ｏ－（Ｃ１～５ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＣＨＯ、－ＣＯ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－ＮＨ２、－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯ（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＣＯＯ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－Ｏ－ＣＯ－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－ＮＨ２、－ＳＯ２－ＮＨ（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）（Ｃ１～５アルキル）、－ＮＨ－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－Ｎ（Ｃ１～５アルキル）－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ２－（Ｃ１～５アルキル）、－ＳＯ－（Ｃ１～５アルキル）、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、前記アリール、前記ヘテロアリール、前記シクロアルキル、および前記ヘテロシクロアルキルは、各々、Ｃ１～５アルキル、Ｃ２～５アルケニル、Ｃ２～５アルキニル、ハロゲ

ン、$C_{1\sim5}$ハロアルキル、－Ｏ－（$C_{1\sim5}$ハロアルキル）、－ＣＮ、－ＯＨ、－Ｏ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－ＳＨ、－Ｓ（$C_{1\sim5}$アルキル）、－NH_2、－ＮＨ（$C_{1\sim5}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1\sim5}$アルキル）（$C_{1\sim5}$アルキル）から独立して選択される１個または複数（例えば、１、２または３個）の基で置換されていてもよい。

【０１５７】

以下の条件の少なくとも１つ（より好ましくはすべて）が式（Ｉ）の化合物に適用されることが好ましい：

－　環Ｂがピロリジニル環であり、環Ｄがピリジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピルを形成し、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａがモルホリン－４－イルである場合、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではなく、ならびに／または

－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル環もしくは６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリダジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が各々メチルであり、R^1が１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよいフェニルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではなく、ならびに／または

－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって３－R^X－４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル環であり、R^Xが－ＯＨであり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの１個がメチルであり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの他の１個が－ＣＯＮ（－CH_3）$_2$であり、R^1がメチルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、４－フルオロベンジルではなく、ならびに／または

－　環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン環もしくは２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nであり、R^1が－CH_2－フェニルまたは－CH_2－ピリジニルであり、前記－CH_2－フェニル中のフェニルおよび前記－CH_2－ピリジニル中のピリジニルが、各々、１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよい場合、R^{2A}およびR^{2B}は、メチルではない。

【０１５８】

したがって、上記で説明されたとおり、以下の条件が式（Ｉ）の化合物に適用されることが好ましい：環Ｂがピロリジニル環であり、環Ｄがピリジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、シクロプロピルを形成し、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａがモルホリン－４－イルである場合、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではない。したがって、Ｂがピロリジニル環であり、Ｄがピリジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が相互に接合して、（それらが結合している炭素原子と一緒になって）シクロプロピルを形成し、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａがモルホリン－４－イルである場合、基R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではないことが好ましい（すなわち、R^1は、ピリミジン環の５位に１個の置換基R^{11}を有するピリミジン－２－イル基ではなく、R^1は、アセチルではないことが好ましい）。より好ましくは、環Ｂがピロリジニル環であり、環Ｄがピリジニル環であり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａがモルホリン－４－イルである場合、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではない。さらにより好ましくは、環Ｂがピロリジニル環であり、環Ｄがピリジニル環であり、Ｌが－ＣＯ－である場合、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではない。さらにより好ましくは、環Ｂがピロリジニル環であり、Ｌが－ＣＯ－である場合、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではない。さらにより好ましくは、環Ｂがピロリジニル環である場合、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルまたはアセチルではない。またさらに

より好ましくは、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルではなく（すなわち、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルとは異なる基である）、および／またはR^1は、アセチルではない。より一層好ましくは、R^1は、５－R^{11}－ピリミジン－２－イルではなく、アセチルではない。

【０１５９】

さらに、上記で説明されたとおり、以下の条件が式（Ｉ）の化合物に適用されることが好ましい：環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル環または６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリダジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が各々メチルであり、R^1が１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよいフェニルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではない。したがって、環Ｂおよび環Ｄが縮合して、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル環または６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリダジニル環を形成し、R^{2A}およびR^{2B}が各々メチルであり、R^1が１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよいフェニルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－Ｎ（－R^N）－R^Nであり、１個の基R^Nが水素である場合、他の基R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子（特に環原子－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－）を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではないことが好ましい。より好ましくは、環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル環または６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリダジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}が各々メチルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではない。さらにより好ましくは、環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジニル環または６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリダジニル環であり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではない。さらにより好ましくは、環Ｂが２－オキソピロリジニル環であり、環Ｄがピリジニル環またはピリダジニル環であり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではない。さらにより好ましくは、環Ｂが２－オキソピロリジニル環であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルではない。またさらにより好ましくは、基Ａは、－ＮＨ－R^Nではなく、R^Nは、１個の酸化された硫黄環原子を含み、他のすべての環原子が炭素原子であり、メチル基で置換されている、ヘテロシクロアルキルである。より一層好ましくは、基Ａは、－ＮＨ－R^Nではなく、R^Nは、１個または複数の基R^{Cyc}で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである。

【０１６０】

さらに、上記で説明されたとおり、以下の条件が式（Ｉ）の化合物に適用されることが好ましい：環Ｂおよび環Ｄが一緒になって３－R^X－４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル環であり、R^Xが－ＯＨであり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの１個がメチルであり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの他の１個が－ＣＯＮ（－CH_3）$_2$であり、R^1がメチルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^N

である場合、R^Nは、４－フルオロベンジルではない。したがって、環Ｂおよび環Ｄが一緒になって、－ＯＨである１個の基R^Xで３位が置換されている４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル環であり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの１個がメチルであり、R^{2A}およびR^{2B}のうちの他の１個が－ＣＯＮ（－CH_3）CH_3であり、R^1がメチルであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^Nは、４－フルオロベンジルではないこと（すなわち、R^Nは、基－CH_2－（４－フルオロフェニル）ではないこと）が好ましい。より好ましくは、環Ｂおよび環Ｄが一緒になって３－R^X－４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル環であり、Ｌが－ＣＯ－である場合、R^Xは、－ＯＨではない。さらにより好ましくは、環Ｄが１個または複数の基R^Xで置換されていてもよいピラゾリル環であり、Ｌが－ＣＯ－である場合、前記１個または複数の基R^Xは、－ＯＨではない。

【０１６１】

同じく上記で説明されたとおり、以下の条件が式（Ｉ）の化合物に適用されることが好ましい：環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン環または２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nであり、R^1が－CH_2－フェニルまたは－CH_2－ピリジニルであり、前記－CH_2－フェニル中のフェニルおよび前記－CH_2－ピリジニル中のピリジニルが、各々、１個または複数の基R^{11}で置換されていてもよい場合、R^{2A}およびR^{2B}は、メチルではない。より好ましくは、環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン環または２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンであり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^{2A}およびR^{2B}は、メチルではない。さらにより好ましくは、環Ｂおよび環Ｄが一緒になって２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン環、２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｃ］ピリジンまたは２－R^Y－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン環であり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^{2A}およびR^{2B}は、メチルではない。またさらにより好ましくは、環Ｂが２－オキソピロリジニル環または２－R^Y－ピロリジニル環であり、環Ｄがピリジニル環であり、Ｌが－ＣＯ－であり、基Ａが－ＮＨ－R^Nである場合、R^{2A}およびR^{2B}は、メチルではない。

【０１６２】

上記に加えて、化合物１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（（４－フルオロフェニル）カルバモイル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロスピロ［ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－３，３’－ピロリジン］は、式（Ｉ）から除外されることが好ましい。より好ましくは、環ＢがR^{2A}およびR^{2B}を有する環炭素原子に隣接する－Ｃ（＝Ｏ）－環原子を含む非芳香族４～８員複素環式環であり、前記環Ｂが１個または複数の基R^Yで置換されていてもよく、R^{2A}およびR^{2B}が相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよいピロリジン－３－イル基を形成する場合、R^1は、ｔｅｒｔ－ブチルではない。さらにより好ましくは、環ＢがR^{2A}およびR^{2B}を有する環炭素原子に隣接する－Ｃ（＝Ｏ）－環原子を含む非芳香族４～８員複素環式環であり、前記環Ｂが１個または複数の基R^Yで置換されていてもよく、R^{2A}およびR^{2B}が相互に接合して、それらが結合している炭素原子と一緒になって、１個または複数の基R^{21}で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを形成する場合、前記ヘテロシクロアルキルは、ピロリジン－３－イルではない。

【０１６３】

式（Ｉ）の化合物は、本明細書の実施例の節に記載される式（Ｉ）の特定の化合物のいずれか１つであり、非塩形態および／もしくは非溶媒和形態の、またはそれぞれの化合物の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物としての、さらに下に記載される実施例１から

２８２のいずれか１つを含むことが特に好ましい。
【０１６４】
したがって、式（Ｉ）の化合物は、
１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’－（２，２－ジメチル－３－オキソピペラジン－１－カルボニル）－２，３，５，６－テトラヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン；
１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’－（２，２－ジメチル－３－オキソピペラジン－１－カルボニル）スピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
８－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン；
メチル１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペリジン－４－カルボキシレート；
１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペリジン－４－カルボン酸；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（１’－（３－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（１’－（２－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（３，３－ジメチル－１－（チオフェン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル６－（４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（１－（４－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル６－（４－（１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラ

ジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－エチル－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（３，３－ジメチルモルホリノ）メタノン；
ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（４－エチル－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン；
１－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）エタン－１－オン；
エチル４－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－オキソブタノエート；
４－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－オキソブタン酸；
エチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタノエート；
５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸；
８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－メチル－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－４－オン；
２－（３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）酢酸；
メチル２－（３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）アセテート；
メチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）アセテート；
２－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，

３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）酢酸；
エチル１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－カルボキシレート；
１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸；
メチル２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸；
２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
メチル２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
メチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－ピリミジン－５－カルボン酸；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸；
メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；

３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタン酸；
メチル３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタノエート；
メチル（Ｒ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタノエート；
（Ｒ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタン酸；
Ｎ－（１－カルバモイルシクロプロピル）－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド；
メチル６－（（２－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）エチル）（メチル）アミノ）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（（２－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）エチル）（メチル）アミノ）－２，４－ジメチルニコチン酸；
１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド；
１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド；
４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
Ｎ－（１－カルバモイルシクロプロピル）－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カル

ボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
４－（８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
ｃｉｓ－４－（８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（（３ａＲ，８ａＲ）－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
４－（（３ａＳ，８ａＳ）－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
エチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシレート；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸；
エチル２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－イル）アセテート；
２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－イル）酢酸；
メチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチルチアゾール－４－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチルチアゾール－４－カルボン酸；
１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－７，７－ジメチル－１，４－ジアゼパン－５－オン；
８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン；
８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒド

ロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン；
１－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）イミダゾリジン－２－オン；
エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキシレート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルチアゾール－４－カルボキサミド；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（４－（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）チアゾール－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（４－（モルホリン－４－カルボニル）チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド；
メチル６－（４－（１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２－エン－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニ

ル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
メチル２－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
エチル（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボニル）グリシネート；
（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボニル）グリシン；
メチル２－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン；
メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチネート；
２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチン酸；
エチル３－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチネート；
３－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチン酸；

エチル６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ニコチネート；
６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ニコチン酸；
エチル６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）（メチル）アミノ）ニコチネート；
６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）（メチル）アミノ）ニコチン酸塩酸塩；
メチル６－（４－（１’－（３，４－ジフルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（３，４－ジフルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）アセテート；
２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）酢酸；
エチル２－（５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アセテート；
２－（５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
１’－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）スピロ［インドリン－３，３’－ピロリジン］－２－オン；
８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン；
エチル６－（６－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ニコチネート；
６－（６－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ニコチン酸；
メチル２－（１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）

ピペリジン－４－イル）アセテート；
２－（１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸；
４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；
メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）アセテート；
２－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（６－（５－（４－（５－（メトキシカルボニル）－４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（１－（５－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（６－（５－（４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（１－（５－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（３，３－ジメチル－１－（ピリジン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
エチル１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート；
（ｃｉｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボン酸；
（ｔｒａｎｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボン酸；
メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチルピコリネート；

６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチルピコリン酸；
メチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メトキシニコチネート；
５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メトキシニコチン酸；
メチル６－（４－（（１Ｓ，３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（（１Ｒ，３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１Ｓ，３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（（１Ｒ，３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（（３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（（１Ｓ，３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（（１Ｒ，３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
メチル６－（４－（（３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１Ｓ，３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（（１Ｒ，３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メト

キシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
６－（４－（（３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチネート；
メチル５－（４－（１－（３－フルオロ－４－（４－（５－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチネート；
５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチン酸；
５－（４－（４－（５－（４－（５－カルボキシピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－２－フルオロベンゾイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－

３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）プロパノエート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）プロパン酸；
メチル６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（４－カルバモイルシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
４－（５－（４－（４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボニトリル；
メチル２－（６－（４－（１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；

メチル２－（６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルプロパノエート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルプロパン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８，８－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８，８－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－シクロペンチル－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－シクロペンチル－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６

，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３

－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（１－アセチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；

メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリ

ジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（３，３－ジメチル－５’－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（３，３－ジメチル－５’－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（（１ｓ，３ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１

－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（（１ｒ，３ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，

７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８－メトキシ－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８－メトキシ－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル８－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタノエート；
８－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタン酸；
Ｎ－（３７－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチル－４，１７，３０，３７－テトラオキソ－７，１０，１３，２０，２３，２６－ヘキサオキサ－３，１６，２９－トリアザヘプタトリアコンチル）－Ｎ－メチルパルミトアミド；
メチル４－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，６－ジメチルニコチネート；
４－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，６－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
１－（１－（（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）イミダゾリジン－２－オン；

メチル２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－７，７－ジメチル－２，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
メチル６－（４－（１－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル６－（４－（１－（４－シクロプロピルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート；
６－（４－（１－（４－シクロプロピルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸；
メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート；
２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸；
４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン；

または上述の化合物のいずれか１つの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択されることが特に好ましい。

【０１６５】

本発明はまた、さらに下の本明細書の実施例の節に記載される中間体の各々に関し、非塩形態および／もしくは非溶媒和形態の、またはそれぞれの化合物の塩もしくは溶媒和物（例えば、薬学的に許容される塩または溶媒和物）の形態の、これらの中間体のいずれか１つを含む。そのような中間体は、特に、式（Ｉ）の化合物の合成において使用され得る。

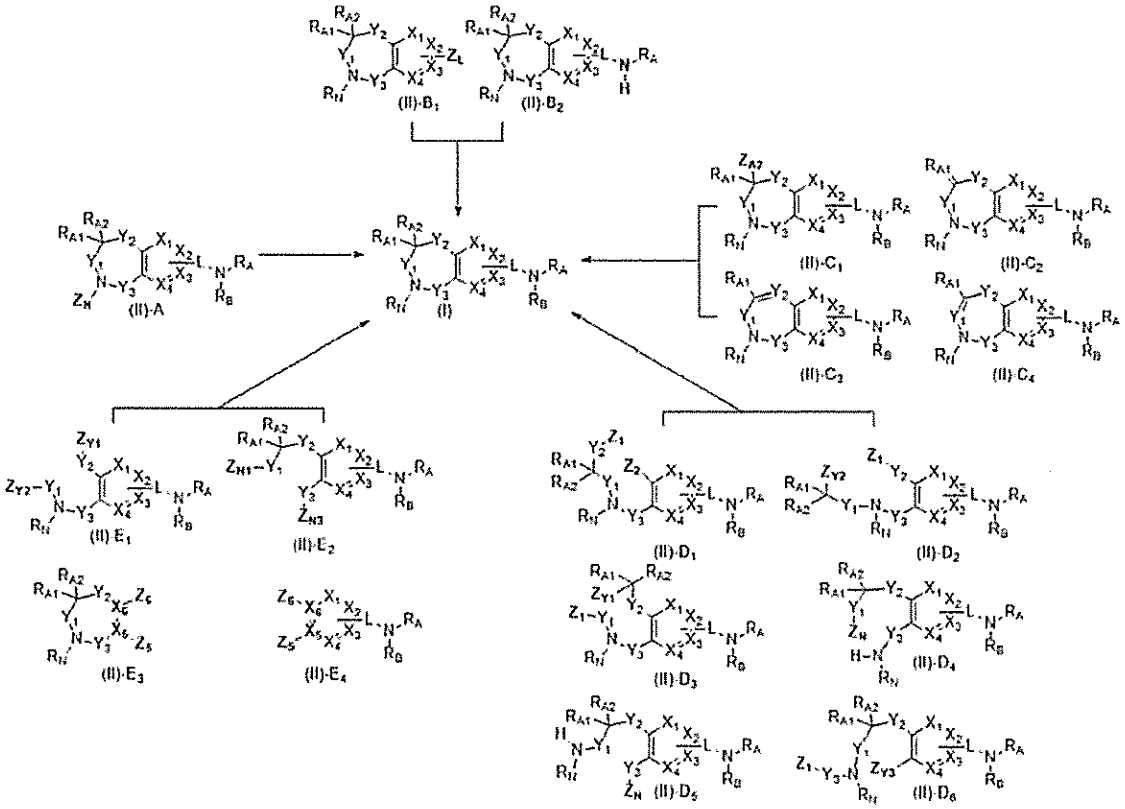
【０１６６】

合成化学の分野の当業者には、一般式（Ｉ）の化合物ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物の調製のための様々な方式が容易に明らかとなる。例えば、本発明の化合物は、実施例の節に詳細に記載される合成経路に従って、またはそれに類似して、調製され得る。特に、式（Ｉ）の化合物は、以下の一般的スキーム（一般的切断）に記載される方法に従って合成され得る。

図式的概観：

【０１６７】

【化２１】



【０１６８】

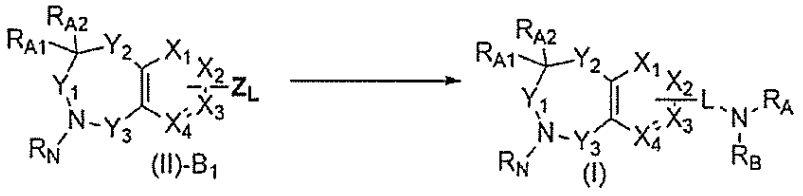
式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－Ａから一般的切断Ａに従って得ることができる：

【０１６９】

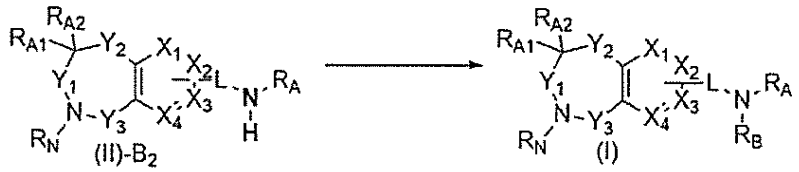
【化２２】



【０１７０】
　Ｚ$_N$が水素原子である場合：
－　適切なパートナーを用いた、当業者に公知のＮ－誘導体化（ｄｅｒｉｖａｔｉｏｎ）によって（Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．、２０１６、１１６、１２５６４～１２６４９、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１９、１１９、１１８５７～１１９１１、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１９、１１９、１２４９１～１２５２３、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１９、１１９、１１２４５～１１２９０、Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．、２０１４、３５２５～３５５０、またはＮａｔｕｒｅ、２０２０、５８１、４１５～４２０に記載された研究に基づく）
－　適切なアルデヒドまたはケト誘導体からのアニリン合成によって（Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．、２０１２、１４、５６０６～５６０９またはＮａｔｕｒｅ、２０２０、５８４、７５～８１に記載された研究に基づく）。
【０１７１】
　Ｚ$_N$がメチル基である場合：
－　適切なアリーン前駆体を用いたＮ－アリール化によって（Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．、２０１３、１５、５４５２～５４５５に記載された研究に基づく）。
【０１７２】
　Ｚ$_N$が安息香酸基である場合：
－　適切な有機金属パートナーを用いた金属触媒脱ベンゾイル化的（ｄｅｂｅｎｚｏｙｌａｔｉｖｅ）Ｎ－アリール化によって（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、２００６、７１、２１９～２２４に記載された研究に基づく）
　Ｚ$_N$が置換カルボニル基である場合：
－　対応するアミド誘導体の転位によって（Ｓｙｎｌｅｔｔ　２０１３、２４、１４４８～１４５４に記載された研究に基づく）、または対応するカルバメート誘導体の転位によって（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、２０１９、１４１、７２６２～７２６５に記載された研究に基づく）
－　適切なハロゲン化または擬ハロゲン化アリールを用いた金属触媒脱アシル化的（ｄｅａｃｙｌａｔｉｖｅ）Ｎ－アリール化によって（Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２０２１、２３、３、６８７～６９１またはＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、２０１２、７７、９２３６～９２３９に記載された研究に基づく）
　式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－Ｂ$_1$から一般的切断Ｂ$_1$に従って得ることができる：
【０１７３】
【化２３】

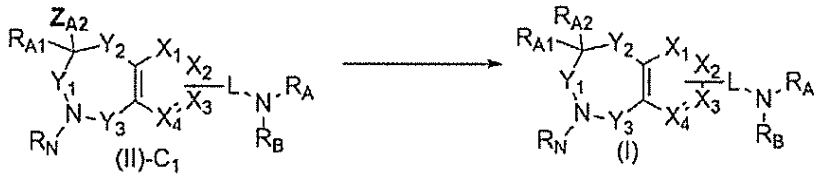


【０１７４】
　Z_Lが水素原子である場合（ＡＲＫＩＶＯＣ　２０１３、１、１５４～１７４、ＡＲＫＩＶＯＣ　２００１、１、２４２～２６８またはＳｙｎｔｈｅｓｉｓ　２０１１、２０、３２０９～３２１９に記載された研究に基づく）：
－　Ｎ－酸化に続いて、カルボン酸、スルホン酸またはスルフィン酸をもたらすシーケンスおよびその後の適切なアミンを用いたアミド、スルホンアミドまたはスルフィンアミド合成によって。
－　Ｎ－酸化に続いて、Z_Lからハロゲンまたは擬ハロゲンへの転化をもたらすシーケンス、続いて、下記の変換またはシーケンスによって。
－　Z_Lからハロゲン、擬ハロゲン、または有機金属基への転化をもたらす金属を用いた炭素－水素結合活性化、続いて、下記の変換またはシーケンスによって。
【０１７５】
　Z_Lがヒドロキシ基である場合（Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．２００４、８、６２～７１またはＴｅｔ．Ｌｅｔｔ．、１９９２、３３、１１８１～１１８４に記載された研究に基づく）：
－　Z_Lからハロゲンまたは擬ハロゲンへの当業者に公知の変換またはシーケンス、続いて、下記の変換またはシーケンスによって。
【０１７６】
　Z_Lがハロゲンもしくは擬ハロゲン、または有機金属基である場合：
－　適切なアミンを用いた直接の金属触媒アミノ－カルボニル化反応、スルフィンアミドまたはスルホンアミド合成によって（ＲＳＣ　Ａｄｖ．、２０１４、４、１０３６７～１０３８９またはＳｙｎｔｈｅｓｉｓ、２００８、３１１～３１２に記載された研究に基づく）
－　カルボン酸、スルホン酸またはスルフィン酸をもたらす当業者に公知の変換またはシーケンス、続いて、適切なアミンを用いたアミド、スルホンアミドまたはスルフィンイミド合成によって（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、２００８、７３、３９６７～３９６９に記載された研究に基づく）
　式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－B_2から一般的切断B_2に従って得ることができる：
【０１７７】
【化２４】



【０１７８】
　例えば、脱プロトン化および適切なパートナーを用いたＮ－置換、または金属触媒Ｎ－誘導体化を含むシーケンスによる、第三級アミド、スルホンアミドまたはスルフィンイミドをもたらす当業者に公知の変換またはシーケンスによって。
【０１７９】
　式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－C_1から一般的切断C_1に従って得ることができる：
【０１８０】

【化２５】



【０１８１】

ＺＡ２がハロゲンまたは擬ハロゲンであり、ＲＡ１、Ｙ１またはＹ２がカルボニルと連結している場合（ＣｈｅｍｉｓｔｒｙＯｐｅｎ、２０２０、９、１００～１７、またはＡｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．２００８、４１、１１、１５４５～１５５４に記載された研究に基づく）：

－　ハロゲン金属交換、続いて、適切なパートナーを用いた金属触媒カップリングによる誘導体化によって。

－　ハロゲン金属交換、続いて、適切なパートナーに対する求核置き換え（ｎｕｃｌｅｏｐｈｉｌｉｃ　ｄｉｓｐｌａｃｅｍｅｎｔ）または求核付加によって。

－　適切な求核剤を用いたハロゲンまたは擬ハロゲンの直接求核置き換えによって。

【０１８２】

ＺＡ２が水素原子であり、ＲＡ１、Ｙ１またはＹ２がカルボニルと連結している場合（ＣｈｅｍｉｓｔｒｙＯｐｅｎ、２０２０、９、１００～１７、またはＡｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．２００８、４１、１１、１５４５～１５５４に記載された研究に基づく）：

－　メタル化に続いて、適切なパートナーを用いた金属触媒カップリングによる誘導体化によって。

－　メタル化に続いて、適切なパートナーに対する求核置き換えまたは求核付加によって。

－　適切な求核剤を用いたハロゲンまたは擬ハロゲンの直接求核置き換えによって。

－　酸化的カップリングによって（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２０１７、５６、５９２１～５９２５に記載された研究に基づく）

ＺＡ２が水素原子であり、Ｙ１が結合である場合：

－　適切なラジカルアクセプターを用いたアミンの光レドックス触媒アルファ誘導体化によって（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２０２０、１５、１４２、１１９７２～１１９７７、またはＣｈｅｍ．Ｒｅｖ．、２０１３、１１３、５３２２～５３６３に記載された研究に基づく）。

【０１８３】

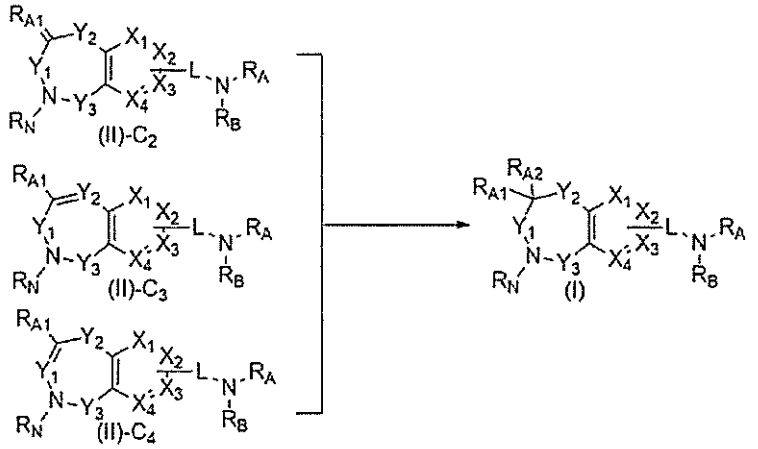
ＺＡ２がハロゲンまたは擬ハロゲンであり、Ｙ２が結合である場合：

－　適切なパートナーを用いた金属触媒カップリングによって（Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．、２００９、１１、２３、５５１４～５５１７に記載された研究に基づく）

式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－Ｃ２、（ＩＩ）－Ｃ３または（ＩＩ）－Ｃ４から一般的切断Ｃ２／３／４に従って得ることができる：

【０１８４】

【化２６】



【０１８５】

－　適切なパートナーを用いた［２＋１］環化付加によって（Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１７、１１７、１８、１１６５１～１１６７９に記載された研究に基づく）。

－　エポキシ化に続いて、適切なパートナーを用いたエポキシド開環によって（Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．、２０１１、４０、１７２２～１７６０、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９３、１１５、１９、８８６７～８８６８、またはＳｙｎｌｅｔｔ、２００５、８、１１９９～１２２２に記載された研究に基づく）。

－　適切なパートナーを用いた［２＋２］環化付加によって（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、２０２０、１０、１３１０～１３２６、またはＣｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１６、１１６、９７４８～９８１５に記載された研究に基づく）。

－　適切なカルボニルを用いた［２＋２］環化付加、最終的に続いて、適切なパートナーを用いた対応するオキセタン開環によって（Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ、２０１３、１８、１１３８４～１１４２８、またはＣｈｅｍ．Ｒｅｖ．、２０１６、１１６、１２１５０～１２２３３に記載された研究に基づく）。

－　適切なパートナーを用いた［２＋３］環化付加によって（Ｂｅｉｌｓｔｅｉｎ　Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０２０、１６、３０１５～３０３１、またはＣｈｅｍ．Ｒｅｖ．２００５、１０５、２７６５～２８０９に記載された研究に基づく）。

－　適切なジエンまたは適切なジエノフィルを用いた［２＋４］ディールス－アルダー環化付加によって（Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９４２、３１、２、３１９～５２３、またはＣｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．、２０１８、４７、７９２６に記載された研究に基づく）。

－　共役二重結合（Y_2が－ＣＺ－である）もしくはイミン（Y_2がＮである）を含有する（ＩＩ）－C_3またはα，β－不飽和カルボニル（Y_1が－CZ_2－Ｃ（Ｏ）－である）スルホノニル（Y_1が－CZ_2－Ｓ（Ｏ）$_2$－である）もしくはイミン（Y_1が結合である）を含有する（ＩＩ）－C_4を用いた当業者に公知の求核付加によって。

－　（ＩＩ）－C_4（Y_1が－ＣＺ－である）上のエキソ環状二重結合に対する当業者に公知の求電子付加によって。

【０１８６】

加えて、特定の中間体（ＩＩ）－C_2　（ＩＩ）－C_3および（ＩＩ）－C_4は、それぞれの芳香族化合物の脱芳香族化に存在する合成戦略を使用して、得ることができ、または式（Ｉ）の化合物を得るための前駆体とすることができる（Ｓｙｎｌｅｔｔ、２０２０、３１、１７７５～１７８８、Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．Ｆｒｏｎｔ．、２０２０、７、３９６７～３９９８、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、２０１５、７１、３５４９～３５９、Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．２０１９、２１、４４５９～４４６３、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、２０２２、５４、９２～１１０、Ｃｈｅｍ　Ｓｃｉ．２０１７、８、７１１２～７１１８、Ｏｒｇ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２０１４、１２、４８０７～４８１５、またはＴｅｔｒａｈｅｄ

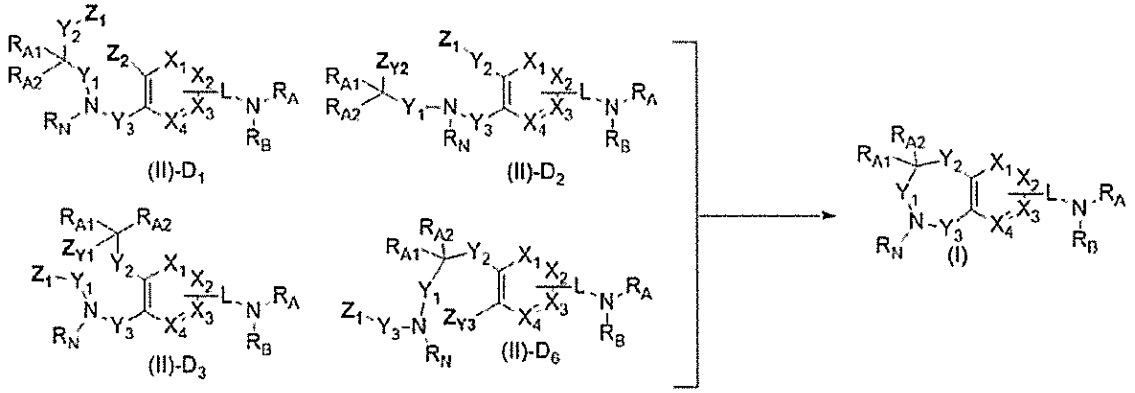
ｒｏｎ、２０１９、７５、２０６３～２０９７に記載された研究に基づく）。

【０１８７】

式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－Ｄ$_1$　（ＩＩ）－Ｄ$_2$、（ＩＩ）－Ｄ$_3$、または（ＩＩ）－Ｄ$_6$から一般的切断Ｄ$_1$／$_2$／$_3$／$_6$に従って得ることができる：

【０１８８】

【化２７】



【０１８９】

Ｚ$_1$が水素もしくは有機金属基、またはハロゲンもしくは擬ハロゲンであり、Ｚ$_2$、Ｚ$_{Y1}$、Ｚ$_{Y2}$、Ｚ$_{Y3}$がそれぞれハロゲンもしくは擬ハロゲン、または水素もしくは有機金属基である場合：

－　当業者に公知の金属触媒カップリング反応によって。

【０１９０】

Ｚ$_1$が水素、またはハロゲンもしくは擬ハロゲンであり、Ｚ$_2$、Ｚ$_{Y1}$、Ｚ$_{Y2}$、Ｚ$_{Y3}$がそれぞれハロゲンもしくは擬ハロゲン、または水素である場合：

－　誘導されたメタル化に続いて、当業者に公知の分子内求核置換または芳香族求核置換によって。

－　当業者に公知の求核置換または芳香族求核置換によって。

【０１９１】

Ｚ$_1$およびＺ$_2$、Ｚ$_{Y1}$、Ｚ$_{Y2}$、Ｚ$_{Y3}$がいずれもハロゲンまたは擬ハロゲンである場合：

－　金属触媒還元的カップリングによって（Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．２０１４、２０、１５３３４～１５３３８、またはＣｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．２０１４、２０、６８２８～６８４２に記載された研究に基づく）。

【０１９２】

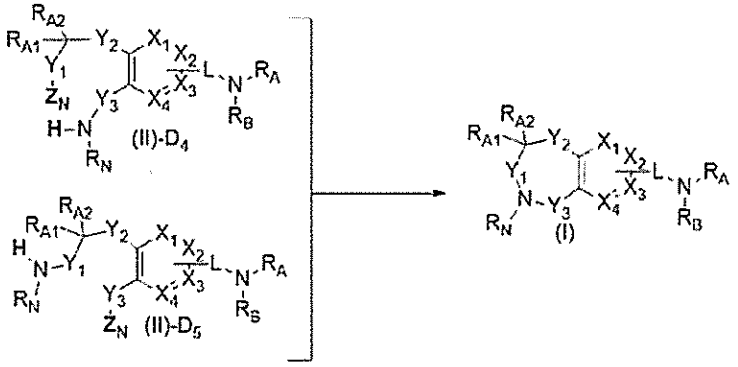
Ｚ$_1$およびＺ$_2$、Ｚ$_{Y1}$、Ｚ$_{Y2}$、Ｚ$_{Y3}$が適切なパートナーである場合：

－　一般的切断Ｃ$_2$／$_3$／$_4$に記述された好適な環化付加によって

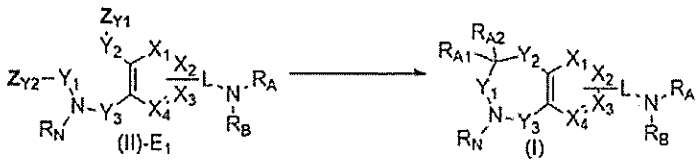
式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－Ｄ$_4$または（ＩＩ）－Ｄ$_5$から一般的切断Ｄ$_4$／$_5$に従って得ることができる：

【０１９３】

【化２８】



【０１９４】
　Z_Nがカルボニルである場合：
－　当業者に公知の還元的アミノ化反応またはアミド合成によって。
－　ペタシス反応によって（Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１９、１１９、１１２４５～１１２９０、またはＲＳＣ　Ａｄｖ．、２０１５、５、７６３３７～７６３４１に記載された研究に基づく）。
【０１９５】
　Z_Nがハロゲンもしくは擬ハロゲン、または有機金属基である場合：
－　当業者に公知の求核置換によって。
－　金属触媒カップリング反応によって（Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１６、１１６、１９、１２５６４～１２６４９、Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．、２０１４、４３、３５２５～３５５０またはＣｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１９、１１９、２４、１２４９１～１２５２３に記載された研究に基づく）。
【０１９６】
　式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－E_1から一般的切断E_1に従って得ることができる：
【０１９７】
【化２９】

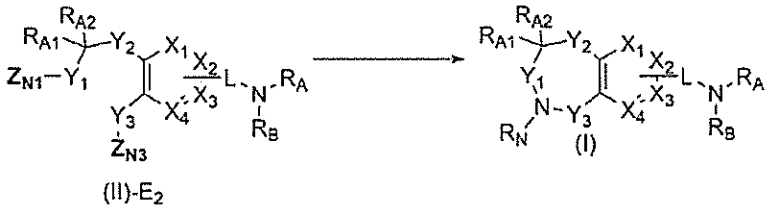


【０１９８】
－　当業者に公知のクロスカップリング反応、還元的カップリングまたはクロスメタセシスによって。
－　ペタシスまたはマンニッヒ反応によって（それぞれＣｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１９、１１９、１１２４５～１１２９０、ＲＳＣ　Ａｄｖ．、２０１５、５、７６３３７～７６３４１、Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．Ｆｒｏｎｔ．、２０１８、５、１０４９～１０６６、またはＳｙｎｔｈｅｓｉｓ　２０１３、４５、２７６９～２８１２に記載された研究に基づく）。
【０１９９】
　式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－E_2から一般的切断E_2に従って得ることがで

きる：

【０２００】

【化３０】



(II)-E_2 (I)

【０２０１】

－　R_N-NH_2を用いた二重還元的アミノ化によって

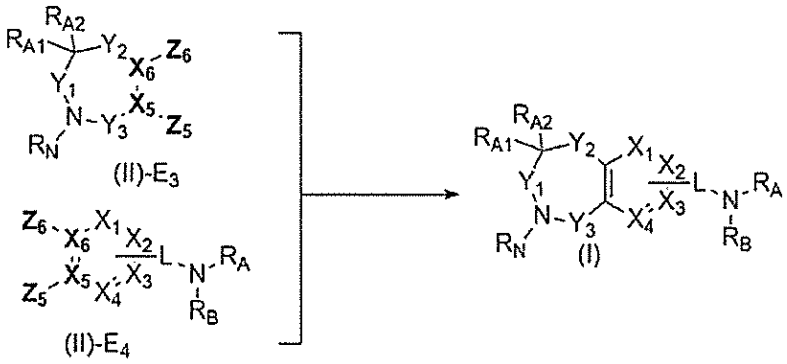
－　R_N-NH_2を用いた二重（芳香族）求核置換によって

－　R_N-NH_2を用いたワンポット還元的アミノ化および求核置換によって

式（Ｉ）の化合物は、前駆体（ＩＩ）－E_3および／または（ＩＩ）－E_4から一般的切断$E_{3/4}$に従って得ることができる：

【０２０２】

【化３１】



(II)-E_3 (II)-E_4 (I)

【０２０３】

－　当業者に公知の前駆体（ＩＩ）－E_3からの複素環合成によって、より具体的には、Ｔｏｐｉｃｓ　ｉｎ　Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２０１９、３７７、２１、Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ　Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ、２０２０、５０、１２５１～１２８５、Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．Ｆｒｏｎｔ．、２０１９、６、２１２０～２１４１、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１１、１１１、４、２９３７～２９８０、またはＳｙｎｌｅｔｔ、２０１１、２３８７～２３９１に記載された特定の方法によって。

－　当業者に公知の芳香族複素環合成をもたらす環化付加反応、より具体的には、Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．Ｆｒｏｎｔ．、２０１４、１、１０１０～１０１５、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９９、１２１、５４～６２、Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．２０２０、５３、４、７７３～７８１またはＣ．Ｒ．Ｃｈｉｍｉｅ、２０１７、２０、６４３～６４７に記載された研究に基づくシーケンスによって。

－　当業者に公知の非芳香族複素環合成をもたらす環化付加、より具体的には、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．、２０１５、５４、１１７６５～１１７６９、またはＣｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０２１、１２１、３８９２～４０４４に記載された研究に基づくヘテロ－アリーン変換によって。

【０２０４】

上述の一般的切断Ａ、Ｂ１、Ｂ２、Ｃ１、Ｃ２／３／４、Ｄ１／２／３／６、Ｄ４／５、Ｅ１、Ｅ２、Ｅ３／４、および利用可能な文献を使用し、組み合わせることにより、市販の化合物から、またはその合成が文献に既に記載されている化合物もしくは当技術分野で公知の方法を用いて入手可能である化合物から、式（Ｉ）の任意の化合物を合成することができる。

【０２０５】

以下の定義は、別段の具体的な指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲の全体にわたって適用される。

「炭化水素基」という用語は、炭素原子および水素原子からなる基を指す。

【０２０６】

「脂環式」という用語は、環状基に関連して使用され、対応する環状基が非芳香族であることを表す。

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、直鎖状であっても分岐状であってもよい一価の飽和非環式（すなわち、非環状）炭化水素基を指す。したがって、「アルキル」基は、いかなる炭素－炭素二重結合もまたはいかなる炭素－炭素三重結合も含まない。「Ｃ１～５アルキル」は、１から５個の炭素原子を有するアルキル基を表す。好ましい例示的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル（例えば、ｎ－プロピルまたはイソプロピル）、またはブチル（例えば、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、またはｔｅｒｔ－ブチル）である。別段の定義がない限り、「アルキル」という用語は、好ましくは、Ｃ１～４アルキルを指し、より好ましくは、メチルまたはエチルを指し、さらにより好ましくは、メチルを指す。

【０２０７】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、直鎖状であっても分岐状であってもよく、１つまたは複数（例えば、１つまたは２つ）の炭素－炭素二重結合を含む一価の不飽和非環式炭化水素基を指すが、これは、いかなる炭素－炭素三重結合も含まない。「Ｃ２～５アルケニル」という用語は、２から５個の炭素原子を有するアルケニル基を表す。好ましい例示的なアルケニル基は、エテニル、プロペニル（例えば、プロパ－１－エン－１－イル、プロパ－１－エン－２－イル、またはプロパ－２－エン－１－イル）、ブテニル、ブタジエニル（例えば、ブタ－１，３－ジエン－１－イルまたはブタ－１，３－ジエン－２－イル）、ペンテニル、またはペンタジエニル（例えば、イソプレニル）である。別段の定義がない限り、「アルケニル」という用語は、好ましくは、Ｃ２～４アルケニルを指す。

【０２０８】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、直鎖状であっても分岐状であってもよく、１つまたは複数（例えば、１つまたは２つ）の炭素－炭素三重結合を含み、１つまたは複数（例えば、１つまたは２つ）の炭素－炭素二重結合を含んでもよい一価の不飽和非環式炭化水素基を指す。「Ｃ２～５アルキニル」という用語は、２から５個の炭素原子を有するアルキニル基を表す。好ましい例示的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル（例えば、プロパルギル）、またはブチニルである。別段の定義がない限り、「アルキニル」という用語は、好ましくは、Ｃ２～４アルキニルを指す。

【０２０９】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、アルカンジイル基、すなわち、直鎖状であっても分岐状であってもよい二価の飽和非環式炭化水素基を指す。「Ｃ１～５アルキレン」は、１から５個の炭素原子を有するアルキレン基を表し、「Ｃ０～３アルキレン」という用語は、共有結合（「Ｃ０アルキレン」という選択肢に対応する）またはＣ１～３アルキレンが存在することを示す。好ましい例示的なアルキレン基は、メチレン（－ＣＨ２－）、エチレン（例えば、－ＣＨ２－ＣＨ２－または－ＣＨ（－ＣＨ３）－）、プロピレン（例えば、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－、－ＣＨ（－ＣＨ２－ＣＨ３）－、－ＣＨ２－ＣＨ（－ＣＨ３）－、または－ＣＨ（－ＣＨ３）－ＣＨ２－）、またはブチレン（例えば、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－）である。別段の定義がない限り、

「アルキレン」という用語は、好ましくは、$C_{1～4}$アルキレン（特に、直鎖状$C_{1～4}$アルキレンを含む）を指し、より好ましくは、メチレンまたはエチレンを指し、さらにより好ましくは、メチレンを指す。

【０２１０】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」という用語は、アルケンジイル基、すなわち、直鎖状であっても分岐状であってもよく、１つまたは複数（例えば、１つまたは２つ）の炭素－炭素二重結合を含む二価の不飽和非環式炭化水素基を指すが、これは、いかなる炭素－炭素三重結合も含まない。「$C_{2～5}$アルケニレン」は、２から５個の炭素原子を有するアルケニレン基を表す。別段の定義がない限り、「アルケニレン」という用語は、好ましくは、$C_{2～4}$アルケニレン（特に、直鎖状$C_{2～4}$アルケニレンを含む）を指す。

【０２１１】

本明細書で使用される場合、「アルキニレン」という用語は、アルキンジイル基、すなわち、直鎖状であっても分岐状であってもよく、１つまたは複数（例えば、１つまたは２つ）の炭素－炭素三重結合を含み、１つまたは複数（例えば、１つまたは２つ）の炭素－炭素二重結合を含んでもよい二価の不飽和非環式炭化水素基を指す。「$C_{2～5}$アルキニレン」は、２から５個の炭素原子を有するアルキニレン基を表す。別段の定義がない限り、「アルキニレン」という用語は、好ましくは、$C_{2～4}$アルキニレン（特に、直鎖状$C_{2～4}$アルキニレンを含む）を指す。

【０２１２】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」（または「炭素環式環」）という用語は、単環式環ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（例えば、２つまたは３つの環から構成されてもよい）を含む炭化水素環基を指し、前記環基は、飽和、部分不飽和（すなわち、不飽和であるが芳香族ではない）または芳香族であってもよい。別段の定義がない限り、「カルボシクリル」は、好ましくは、アリール、シクロアルキルまたはシクロアルケニルを指す。

【０２１３】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」（または「複素環式環」）という用語は、単環式環ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（例えば、２つまたは３つの環から構成されてもよい）を含む環基を指し、前記環基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個など）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素原子であり、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されていてもよく（すなわち、オキソ基を形成するように）、さらに、前記環基は、飽和、部分不飽和（すなわち、不飽和であるが芳香族ではない）または芳香族であってもよい。例えば、前記環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、１もしくは２個のＯ原子および／または１もしくは２個のＳ原子（任意選択で酸化されていてもよい）および／または１、２、３もしくは４個のＮ原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよいが、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が１から４個であり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも１個の炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。別段の定義がない限り、「ヘテロシクリル」は、好ましくは、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルを指す。

【０２１４】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、単環式芳香族環ならびに少なくとも１つの芳香族環を含有する架橋環および／または縮合環系（例えば、２つまたは３つの縮合環から構成され、これらの縮合環の少なくとも１つが芳香族である環系；または２つもしくは３つの環から構成され、これらの架橋環の少なくとも１つが芳香族である架橋環系）を含む芳香族炭化水素環基を指す。アリールが、１つまたは複数の芳香族環の他に、少なくとも１つの非芳香族環（例えば、飽和環または不飽和脂環式環）を含有する架

橋および／または縮合環系である場合、各非芳香族環中の１個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されていてもよい（すなわち、オキソ基を形成するように）。「アリール」は、例えば、フェニル、ナフチル、ジアリニル（すなわち、１，２－ジヒドロナフチル）、テトラリニル（すなわち、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル）、インダニル、インデニル（例えば、１Ｈ－インデニル）、アントラセニル、フェナントレニル、９Ｈ－フルオレニル、またはアズレニルを指し得る。別段の定義がない限り、「アリール」は、好ましくは、６から１４個の環原子、より好ましくは６から１０個の環原子を有し、さらにより好ましくは、フェニルまたはナフチルを指し、最も好ましくは、フェニルを指す。

【０２１５】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」（または「芳香族複素環」）という用語は、単環式芳香族環ならびに少なくとも１つの芳香族環を含有する架橋環および／または縮合環系（例えば、２つもしくは３つの縮合環から構成され、これらの縮合環の少なくとも１つが芳香族である環系；または２つもしくは３つの環から構成され、これらの架橋環の少なくとも１つが芳香族である架橋環系）を含む芳香族環基を指し、前記芳香族環基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個など）の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素原子であり、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されていてもよく、さらに、１個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されていてもよい（すなわち、オキソ基を形成するように）。例えば、前記芳香族環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、１もしくは２個のＯ原子および／または１もしくは２個のＳ原子（任意選択で酸化されていてもよい）および／または１、２、３もしくは４個のＮ原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよいが、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が１から４個であり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも１個の炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。「ヘテロアリール」は、例えば、チエニル（すなわち、チオフェニル）、ベンゾ［ｂ］チエニル、ナフト［２，３－ｂ］チエニル、チアントレニル、フリル（すなわち、フラニル）、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル（例えば、２Ｈ－１－ベンゾピラニルまたは４Ｈ－１－ベンゾピラニル）、イソクロメニル（例えば、１Ｈ－２－ベンゾピラニル）、クロモニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、ピロリル（例えば、１Ｈ－ピロリル）、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル（すなわち、ピリジニル；例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、または４－ピリジル）、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル（例えば、１Ｈ－インドリル）、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル（例えば、［１，１０］フェナントロリニル、［１，７］フェナントロリニル、または［４，７］フェナントロリニル）、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル（すなわち、フラザニル）、または１，３，４－オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、または１，３，４－チアジアゾリル）、フェノキサジニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル（例えば、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル）、１，２－ベンゾイソオキサゾール－３－イル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル（すなわち、ベンゾチエニル）、トリアゾリル（例えば、１Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、２Ｈ－１，２，３－トリアゾリル、１Ｈ－１，２，４－トリアゾリル、または４Ｈ－１，２，４－トリアゾリル）、ベンゾトリアゾリル、１Ｈ－テトラゾリル、２Ｈ－テトラゾリル、トリアジニル（例えば、１，２，３－トリアジニル、１，２，４－トリアジニル、または１，３，５－トリアジニル）、フロ［２，

３－ｃ］ピリジニル、ジヒドロフロピリジニル（例えば、２，３－ジヒドロフロ［２，３－ｃ］ピリジニルまたは１，３－ジヒドロフロ［３，４－ｃ］ピリジニル）、イミダゾピリジニル（例えば、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルまたはイミダゾ［３，２－ａ］ピリジニル）、キナゾリニル、チエノピリジニル、テトラヒドロチエノピリジニル（例えば、４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピリジニル）、ジベンゾフラニル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル（例えば、１，３－ベンゾジオキサニルまたは１，４－ベンゾジオキサニル）、またはクマリニルを指し得る。別段の定義がない限り、「ヘテロアリール」という用語は、好ましくは、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、３または４個）の環ヘテロ原子を含む５から１４員（より好ましくは５から１０員）単環式環または縮合環系を指し、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよく、さらにより好ましくは、「ヘテロアリール」は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２または３個）の環ヘテロ原子を含む５または６員単環式環を指し、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよい。さらに、別段の定義がない限り、「ヘテロアリール」の特に好ましい例は、ピリジニル（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、または４－ピリジル）、イミダゾリル、チアゾリル、１Ｈ－テトラゾリル、２Ｈ－テトラゾリル、チエニル（すなわち、チオフェニル）、またはピリミジニルを含む。

【０２１６】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、単環式環ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（例えば、２つまたは３つの環から構成されてもよい；例えば、２つまたは３つの縮合環から構成される縮合環系など）を含む飽和炭化水素環基を指す。「シクロアルキル」は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、デカリニル（すなわち、デカヒドロナフチル）、またはアダマンチルを指し得る。別段の定義がない限り、「シクロアルキル」は、好ましくは、$C_{3\sim11}$シクロアルキルを指し、より好ましくは、$C_{3\sim7}$シクロアルキルを指す。特に好ましい「シクロアルキル」は、３から７個の環員を有する単環式飽和炭化水素環である。さらに、別段の定義がない限り、「シクロアルキル」の特に好ましい例は、シクロヘキシルまたはシクロプロピル、特にシクロヘキシルを含む。

【０２１７】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式環ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（例えば、２つまたは３つの環から構成されてもよい；例えば、２つまたは３つの縮合環から構成される縮合環系など）を含む飽和環基を指し、前記環基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個など）の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素原子であり、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されていてもよく、さらに、１個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されていてもよい（すなわち、オキソ基を形成するように）。例えば、前記飽和環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、１もしくは２個のＯ原子および／または１もしくは２個のＳ原子（任意選択で酸化されていてもよい）および／または１、２、３もしくは４個のＮ原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよいが、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が１から４個であり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも１個の炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。「ヘテロシクロアルキル」は、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペラジノニル（例えば、ピペラジン－２－オン－１－イルまたはピペラジン－３－オン－１－イル）、アゼパニル、ジアゼパニル（例えば、１，４－ジアゼパニル）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニ

ル、モルホリニル（例えば、モルホリン－４－イル）、チオモルホリニル（例えば、チオモルホリン－４－イル）、オキサゼパニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、１，３－ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、１，４－ジオキサニル、オキセパニル、チイラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル（すなわち、チオラニル）、１，３－ジチオラニル、チアニル、チエパニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、または２－オキサ－５－アザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタ－５－イルを指し得る。別段の定義がない限り、「ヘテロシクロアルキル」は、好ましくは、単環式環または縮合環系（例えば、２つの縮合環から構成される縮合環系）である３から１１員飽和環基を指し、前記環基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の環ヘテロ原子を含有し、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよく、より好ましくは、「ヘテロシクロアルキル」は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、または３個）の環ヘテロ原子を含有する５～７員飽和単環式環基を指し、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよい。さらに、別段の定義がない限り、「ヘテロシクロアルキル」の特に好ましい例は、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピペラジノニル、モルホリニル、ピロリジニル、またはテトラヒドロフラニルを含む。

【０２１８】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」という用語は、単環式環ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（例えば、２つまたは３つの環から構成されてもよい；例えば、２つまたは３つの縮合環から構成される縮合環系など）を含む不飽和脂環式（非芳香族）炭化水素環基を指し、前記炭化水素環基は、１つまたは複数（例えば、１つまたは２つ）の炭素－炭素二重結合を含み、いかなる炭素－炭素三重結合も含まない。「シクロアルケニル」は、例えば、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、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、またはシクロヘプタジエニルを指し得る。別段の定義がない限り、「シクロアルケニル」は、好ましくは、$C_{3\sim11}$シクロアルケニルを指し、より好ましくは、$C_{3\sim7}$シクロアルケニルを指す。特に好ましい「シクロアルケニル」は、３から７個の環員を有し、１つまたは複数（例えば、１つまたは２つ；好ましくは１つ）の炭素－炭素二重結合を含有する単環式不飽和脂環式炭化水素環である。

【０２１９】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、単環式環ならびに架橋環、スピロ環および／または縮合環系（例えば、２つまたは３つの環から構成されてもよい；例えば、２つまたは３つの縮合環から構成される縮合環系など）を含む不飽和脂環式（非芳香族）環基を指し、前記環基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個など）の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素原子であり、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、任意選択で酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、任意選択で酸化されていてもよく（すなわち、オキソ基を形成するように）、さらに、前記環基は、隣接する環原子の間に少なくとも１つの二重結合を含み、隣接する環原子の間にいかなる三重結合も含まない。例えば、前記不飽和脂環式環基に含まれる各ヘテロ原子含有環は、１もしくは２個のＯ原子および／または１もしくは２個のＳ原子（任意選択で酸化されていてもよい）および／または１、２、３もしくは４個のＮ原子（任意選択で酸化されていてもよい）を含有してもよいが、ただし、対応するヘテロ原子含有環中のヘテロ原子の総数が１から４個であり、対応するヘテロ原子含有環中に少なくとも１個の炭素環原子（任意選択で酸化されていてもよい）が存在することを条件とする。「ヘテロシクロアルケニル」は、例えば、イミダゾリニル（例えば、２－イミダゾリニル（すなわち、４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾリル）、３－イミダ

ゾリニル、または４－イミダゾリニル）、テトラヒドロピリジニル（例えば、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル）、ジヒドロピリジニル（例えば、１，２－ジヒドロピリジニルまたは２，３－ジヒドロピリジニル）、ピラニル（例えば、２Ｈ－ピラニルまたは４Ｈ－ピラニル）、チオピラニル（例えば、２Ｈ－チオピラニルまたは４Ｈ－チオピラニル）、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロイソインドリル、オクタヒドロキノリニル（例えば、１，２，３，４，４ａ，５，６，７－オクタヒドロキノリニル）、またはオクタヒドロイソキノリニル（例えば、１，２，３，４，５，６，７，８－オクタヒドロイソキノリニル）を指し得る。別段の定義がない限り、「ヘテロシクロアルケニル」は、好ましくは、単環式環または縮合環系（例えば、２つの縮合環から構成される縮合環系）である３から１１員不飽和脂環式環基を指し、前記環基は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、３、または４個）の環ヘテロ原子を含有し、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよく、前記環基は、隣接する環原子の間に少なくとも１つの二重結合を含み、隣接する環原子の間にいかなる三重結合も含まず、より好ましくは、「ヘテロシクロアルケニル」は、Ｏ、ＳおよびＮから独立して選択される１個または複数（例えば、１、２、または３個）の環ヘテロ原子を含有する５～７員単環式不飽和非芳香族環基を指し、１個もしくは複数のＳ環原子（存在する場合）および／または１個もしくは複数のＮ環原子（存在する場合）は、酸化されていてもよく、１個または複数の炭素環原子は、酸化されていてもよく、前記環基は、隣接する環原子の間に少なくとも１つの二重結合を含み、隣接する環原子の間にいかなる三重結合も含まない。

【０２２０】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フルオロ（－Ｆ）、クロロ（－Ｃｌ）、ブロモ（－Ｂｒ）、またはヨード（－Ｉ）を指す。

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードから独立して選択され、好ましくはすべてフルオロ原子である１個または複数（好ましくは１から６個、より好ましくは１から３個）のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。ハロゲン原子の最大数は、利用可能な結合部位の数によって限定され、したがって、ハロアルキル基のアルキル部分に含まれる炭素原子の数に依存することが理解されよう。「ハロアルキル」は、例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＦ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_2$－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＦ$_2$－ＣＦ$_3$、または－ＣＨ（ＣＦ$_3$）$_2$を指し得る。特に好ましい「ハロアルキル」基は、－ＣＦ$_3$である。

【０２２１】

「結合」および「共有結合」という用語は、別段の明確な指示がない限りまたは文脈上矛盾しない限り、本明細書では同義に使用される。

本明細書で使用される場合、「任意選択の」、「任意選択で」および「…してもよい」という用語は、示された特徴が存在してもよいが、存在しないこともできることを表す。「任意選択の」、「任意選択で」または「…してもよい」という用語が使用される場合はいつでも、本発明は、具体的には、両方の可能性、すなわち、対応する特徴が存在するか、または代替的には、対応する特徴が存在しない可能性に関する。例えば、「Ｘは、Ｙで置換されていてもよい」（または「Ｘは、Ｙで置換され得る」）という表現は、Ｘは、Ｙで置換されているか、または非置換であることを意味する。同様に、組成物の構成成分が「任意選択の」ものであると示されている場合、本発明は、具体的には、両方の可能性、すなわち、対応する構成成分が存在する（組成物中に含有される）か、または対応する構成成分が組成物に存在しない可能性に関する。

【０２２２】

本明細書では、様々な基が「置換されていてもよい」と言及される。一般に、これらの基は、１個または複数の置換基、例えば、１、２、３または４個の置換基などを有しても

よい。置換基の最大数は、置換部分上で利用可能な結合部位の数によって限定されることが理解されよう。別段の定義がない限り、本明細書で言及される「置換されていてもよい」基は、好ましくは、２個以下の置換基を有し、特に、１個のみの置換基を有してもよい。さらに、別段の定義がない限り、任意選択の置換基は存在しない、すなわち、対応する基は非置換であることが好ましい。

【０２２３】

当業者は、本発明の化合物に含まれる置換基は、対応する特定の置換基のいくつかの異なる位置を介してそれぞれの化合物の残部に結合していてもよいことを認識するであろう。別段の定義がない限り、様々な特定の置換基についての好ましい結合位置は、例に例示されるとおりである。

【０２２４】

本明細書で使用される場合、別段の明確な指示がない限りまたは文脈上矛盾しない限り、「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」および「その」という用語は、「１つまたは複数の」および「少なくとも１つの」と互換的に使用される。したがって、例えば、式（Ｉ）の「１つの」化合物を含む組成物は、式（Ｉ）の「１つまたは複数の」化合物を含む組成物を指すと解釈され得る。

【０２２５】

数値範囲が本明細書で提供／開示される場合はいつでも、それぞれの数値範囲によって包含されるすべての値および部分範囲が、本発明の範囲内に包含されることが意図されていることが理解されるべきである。したがって、本発明は、具体的かつ個々に、本明細書で開示された数値範囲内にある各値、および本明細書で開示された数値範囲によって包含される各部分範囲に関する。

【０２２６】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、好ましくは、示された数値の±１０％を指し、より好ましくは、示された数値の±５％を指し、特に、示された正確な数値を指す。「約」という用語が範囲の端点に関連して使用される場合、これは、好ましくは、その示された数値の下端点－１０％からその示された数値の上端点＋１０％までの範囲を指し、より好ましくは、下端点－５％から上端点＋５％までの範囲を指し、さらにより好ましくは、下端点および上端点の正確な数値によって定義される範囲を指す。

【０２２７】

本明細書で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」（または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｓ）」、もしくは「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」）という用語は、別段の明確な指示がない限りまたは文脈上矛盾しない限り、「とりわけ、…を含有する」、すなわち、「さらなる任意選択の要素の中でも、…を含有する」という意味を有する。それに加えて、この用語はまた、「から本質的になる」および「からなる」というより狭い意味を含む。例えば、「ＢおよびＣを含むＡ」という用語は、「とりわけ、ＢおよびＣを含有するＡ」という意味を有し、Ａは、さらなる任意選択の要素を含有してもよい（例えば、「Ｂ、ＣおよびＤを含有するＡ」もまた包含される）が、この用語はまた、「ＢおよびＣから本質的になるＡ」という意味および「ＢおよびＣからなるＡ」（すなわち、ＢおよびＣ以外の構成成分がＡに含まれない）という意味を含む。

【０２２８】

本発明の範囲は、例えば、アミノ基などのプロトン化を受けやすい孤立電子対を有する原子の無機もしくは有機酸によるプロトン化によって、または酸性基（カルボン酸基など）と生理学的に許容されるカチオンとの塩として形成され得る、式（Ｉ）の化合物のすべての薬学的に許容される塩形態を包摂する。例示的な塩基付加塩は、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウムまたはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；亜鉛塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロカイン塩、メグルミン塩、エチレンジアミン塩、またはコリン塩などの脂肪族アミン塩

；Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン塩、ベンザチン塩、ベネタミン塩などのアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩またはイソキノリン塩などの複素環式芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩またはテトラブチルアンモニウム塩などの第四級アンモニウム塩；およびアルギニン塩、リシン塩、またはヒスチジン塩などの塩基性アミノ酸塩を含む。例示的な酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩（例えば、硫酸塩または硫酸水素塩など）、硝酸塩、リン酸塩（例えば、リン酸塩、リン酸水素塩、またはリン酸二水素塩など）、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、またはチオシアン酸塩などの鉱酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ペンタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘプタン酸塩、オクタン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ウンデカン酸塩、オレイン酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、アジピン酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ニコチン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、ショウノウ酸塩、グルコヘプタン酸塩、またはピバル酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、ｐ－トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、２－ナフタレンスルホン酸塩（ナプシル酸塩）、３－フェニルスルホン酸塩、またはカンファースルホン酸塩などのスルホン酸塩；グリセロリン酸塩；およびアスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩などの酸性アミノ酸塩を含む。さらなる薬学的に許容される塩は、文献、例えば、Ｓｔａｈｌ　ＰＨ　＆　Ｗｅｒｍｕｔｈ　ＣＧ（編）、「Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｕｓｅ」、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、２００２およびそこで引用された参考文献に記載されている。式（Ｉ）の化合物の好ましい薬学的に許容される塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、メシル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、およびリン酸塩を含む。式（Ｉ）の化合物の特に好ましい薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。したがって、本明細書に記載された式（Ｉ）の特定の化合物のいずれか１つを含む式（Ｉ）の化合物は、塩酸塩、臭化水素酸塩、メシル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩の形態であることが好ましく、式（Ｉ）の化合物は、塩酸塩の形態であることが特に好ましい。

【０２２９】

本発明はまた、具体的には、非塩形態の本明細書に記載された式（Ｉ）の特定の化合物のいずれか１つを含む式（Ｉ）の化合物に関する。

さらに、本発明の範囲は、例えば、水との溶媒和物（すなわち、水和物としての）または例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸、酢酸エチル、エタノールアミン、ＤＭＳＯ、もしくはアセトニトリルなどの有機溶媒との溶媒和物を含む、任意の溶媒和形態の式（Ｉ）の化合物を包摂する。式（Ｉ）の化合物の任意のアモルファスまたは結晶性形態（すなわち、多形）を含むすべての物理的形態もまた、本発明の範囲内に包含される。式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容される塩のそのような溶媒和物および物理的形態も同様に、本発明によって包摂されることが理解されるべきである。

【０２３０】

さらに、式（Ｉ）の化合物は、異なる異性体、特に立体異性体（例えば、幾何異性体（またはシス／トランス異性体）、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む）または互変異性体（特に、ケト／エノール互変異性体またはチオン／チオール互変異性体などのプロトトロピー互変異性体（ｐｒｏｔｏｔｒｏｐｉｃ　ｔａｕｔｏｍｅｒ）を含む）の形態で存在してもよい。式（Ｉ）の化合物のそのようなすべての異性体は、混和物としてまたは純粋なもしくは実質的に純粋な形態で、本発明の一部であると企図される。立体異性体に関しては、本発明は、本発明による化合物の単離された光学異性体およびそれらの任意の混合物（特に、ラセミ混合物／ラセミ体を含む）を包摂する。ラセミ体は、物理的方

法、例えば、分別結晶化、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などによって分割され得る。個々の光学異性体はまた、ラセミ体から、光学活性な酸との塩形成に続いて、結晶化を介して得ることができる。本発明はさらに、式（Ｉ）の化合物の任意の互変異性体を包含する。一部の化合物は、互変異性を示し得ることが理解されよう。そのような場合、本明細書で提供される式は、可能な互変異性体の１つのみを明示的に描写する。本明細書で提供される式および化学名は、対応する化合物の任意の互変異性体を包含し、図面によって描写されたまたは化合物の名称によって同定された特定の互変異性体のみに限定されないことが意図されている。

【０２３１】

本発明の範囲はまた、１個または複数の原子が対応する原子の特定の同位体によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物を包摂する。例えば、本発明は、１個または複数の水素原子（または、例えば、すべての水素原子）が重水素原子（すなわち、^{2}Ｈ；「Ｄ」とも称される）によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物を包含する。したがって、本発明はまた、重水素が富化されている式（Ｉ）の化合物を包摂する。天然に存在する水素は、約９９．９８ｍｏｌ％の水素－１（^{1}Ｈ）および約０．０１５６ｍｏｌ％の重水素（^{2}ＨまたはＤ）を含む同位体混合物である。式（Ｉ）の化合物中の１つまたは複数の水素位置における重水素の含有量は、当技術分野で公知の重水素化技術を使用して増加させることができる。例えば、式（Ｉ）の化合物または式（Ｉ）の化合物の合成において使用される反応物もしくは前駆体を、例えば、重水（D_2O）を使用するＨ／Ｄ交換反応に供することができる。さらなる好適な重水素化技術は、Ａｔｚｒｏｄｔ Ｊら、Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ、２０（１８）、５６５８～５６６７、２０１２；Ｗｉｌｌｉａｍ Ｊ Ｓら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｌａｂｅｌｌｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ａｎｄ Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、５３（１１～１２）、６３５～６４４、２０１０；Ｍｏｄｖｉｇ Ａら、Ｊ Ｏｒｇ Ｃｈｅｍ、７９、５８６１～５８６８、２０１４に記載されている。重水素の含有量は、例えば、質量分析またはＮＭＲ分光法を使用して決定され得る。別段の具体的な指示がない限り、式（Ｉ）の化合物は、重水素が富化されていないことが好ましい。したがって、式（Ｉ）の化合物中に天然に存在する水素原子または^{1}Ｈ水素原子が存在することが好ましい。

【０２３２】

本発明はまた、１個または複数の原子が対応する原子の陽電子放出同位体、例えば、^{18}Ｆ、^{11}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{120}Ｉおよび／または^{124}Ｉなどによって置き換えられている式（Ｉ）の化合物を包摂する。そのような化合物は、陽電子放出断層撮影法（ＰＥＴ）においてトレーサー、トラッカーまたはイメージングプローブとして使用され得る。したがって、本発明は、（ｉ）１個または複数のフッ素原子（または、例えば、すべてのフッ素原子）が^{18}Ｆ原子によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物、（ｉｉ）１個または複数の炭素原子（または、例えば、すべての炭素原子）が^{11}Ｃ原子によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物、（ｉｉｉ）１個または複数の窒素原子（または、例えば、すべての窒素原子）が^{13}Ｎ原子によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物、（ｉｖ）１個または複数の酸素原子（または、例えば、すべての酸素原子）が^{15}Ｏ原子によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物、（ｖ）１個または複数の臭素原子（または、例えば、すべての臭素原子）が^{76}Ｂｒ原子によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物、（ｖｉ）１個または複数の臭素原子（または、例えば、すべての臭素原子）が^{77}Ｂｒ原子によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物、（ｖｉｉ）１個または複数のヨウ素原子（または、例えば、すべてのヨウ素原子）が^{120}Ｉ原子によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物、および（ｖｉｉｉ）１個または複数のヨウ素原子（または、例えば、すべてのヨウ素原子）が^{124}Ｉ原子によって置き換えられている式（Ｉ）の化合物を含む。一般に、式（Ｉ）の化合物中の原子のいずれも、特定の同位体によって置き換えられていないことが好ましい。

【０２３３】

本明細書で提供される化合物は、化合物それ自体として投与されてもよく、または医薬

として製剤化されてもよい。医薬／医薬組成物は、１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤、例えば担体、希釈剤、フィラー、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、着色料、顔料、安定剤、保存剤、抗酸化剤、および／または溶解度向上剤を任意選択で含んでもよい。

【０２３４】

医薬組成物は、１つまたは複数の溶解度向上剤、例えば、約２００から約５，０００Ｄａの範囲の分子量を有するポリ（エチレングリコール）を含むポリ（エチレングリコール）（例えば、ＰＥＧ２００、ＰＥＧ３００、ＰＥＧ４００、またはＰＥＧ６００）、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、非イオン性界面活性剤、チロキサポール、ポリソルベート８０、マクロゴール－１５－ヒドロキシステアレート（例えば、Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ（登録商標）ＨＳ　１５、ＣＡＳ７０１４２－３４－６）、リン脂質、レシチン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、シクロデキストリン、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、ヒドロキシエチル－β－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、ヒドロキシエチル－γ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－γ－シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、スルホブチルエーテル－β－シクロデキストリン、スルホブチルエーテル－γ－シクロデキストリン、グルコシル－α－シクロデキストリン、グルコシル－β－シクロデキストリン、ジグルコシル－β－シクロデキストリン、マルトシル－α－シクロデキストリン、マルトシル－β－シクロデキストリン、マルトシル－γ－シクロデキストリン、マルトトリオシル－β－シクロデキストリン、マルトトリオシル－γ－シクロデキストリン、ジマルトシル－β－シクロデキストリン、メチル－β－シクロデキストリン、カルボキシアルキルチオエーテル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルコポリマー、ビニルピロリドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、またはそれらの任意の組合せなどを含んでもよい。

【０２３５】

医薬組成物はまた、１つまたは複数の保存剤、特に１つまたは複数の抗菌性保存剤、例えば、ベンジルアルコール、クロロブタノール、２－エトキシエタノール、ｍ－クレゾール、クロロクレゾール（例えば、２－クロロ－３－メチル－フェノールまたは４－クロロ－３－メチル－フェノール）、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸（またはその薬学的に許容される塩）、ソルビン酸（またはその薬学的に許容される塩）、クロルヘキシジン、チメロサール、またはそれらの任意の組合せなどを含んでもよい。

【０２３６】

医薬組成物は、当業者に公知の技術、例えば「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ」、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐｒｅｓｓ、第２２版に公開された技術によって製剤化され得る。医薬組成物は、経口、非経口、例えば筋肉内、静脈内、皮下、皮内、動脈内、心臓内、直腸、鼻腔、局所、エアロゾルまたは膣投与のための剤形として製剤化され得る。経口投与のための剤形は、コーティングおよび非コーティング錠、軟ゼラチンカプセル剤、硬ゼラチンカプセル剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、再構成用の散剤および顆粒剤、分散性散剤および顆粒剤、ガム剤、チュアブル錠ならびに発泡錠を含む。非経口投与のための剤形は、液剤、乳剤、懸濁剤、分散体ならびに再構成用の散剤および顆粒剤を含む。乳剤は、非経口投与のための好ましい剤形である。直腸および膣投与のための剤形は、坐剤および膣坐剤を含む。鼻腔投与のための剤形は、吸入および吹送を介して、例えば、定量吸入器によって投与され得る。局所投与のための剤形は、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、膏薬、貼付剤および経皮送達系を含む。

【０２３７】

式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを含む上記の医薬組成物は、全身に／末梢にか所望の作用部位にかを問わず、経口（例えば、錠剤、カプセル剤として、または摂取可能な液剤として）、局所（例

えば、経皮、鼻腔内、眼、頬側、および舌下）、非経口（例えば、注射技術または注入技術を使用し、例えば、注射、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、または胸骨内の注射によるもの、例えば、デポーの、例えば、皮下または筋肉内への埋め込みによるものを含む）、肺（例えば、口または鼻からの、例えば、エアロゾルを使用する、例えば、吸入または吹送療法による）、胃腸、子宮内、眼内、皮下、眼科的（硝子体内または前房内を含む）、直腸、または膣投与の１つまたは複数を含むがこれらに限定されない任意の好都合な投与経路によって、対象に投与されてもよい。

【０２３８】

前記化合物または医薬組成物が非経口的に投与される場合、そのような投与の例は、化合物もしくは医薬組成物を静脈内に、動脈内に、腹腔内に、髄腔内に、心室内に、尿道内に、胸骨内に、心臓内に、頭蓋内に、筋肉内にもしくは皮下に投与すること、および／または注入技術を使用することによるものの１つまたは複数を含む。非経口投与のためには、化合物は、他の物質、例えば、溶液を血液と等張にするのに十分な塩またはグルコースを含有してもよい滅菌水溶液の形態で最も良く使用される。水溶液は、必要な場合、好適に緩衝化（好ましくは３から９のｐＨに）されるべきである。無菌条件下での好適な非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製薬技術によって容易に達成される。

【０２３９】

前記化合物または医薬組成物はまた、即時、遅延、修飾、持続、パルスまたは制御放出用途のための、香味または着色剤を含有してもよい錠剤、カプセル剤、卵形剤（ｏｖｕｌｅ）、エリキシル剤、液剤または懸濁剤の形態で経口的に投与され得る。

【０２４０】

錠剤は、微結晶セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウムおよびグリシンなどの賦形剤、デンプン（好ましくはトウモロコシ、バレイショまたはタピオカデンプン）、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよびある特定の複合シリケートなどの崩壊剤、ならびにポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、スクロース、ゼラチンおよびアカシアなどの造粒結合剤を含有してもよい。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリルおよびタルクなどの滑沢剤が含まれてもよい。類似のタイプの固体組成物はまた、ゼラチンカプセル剤においてフィラーとして用いられてもよい。この点で好ましい賦形剤は、ラクトース、デンプン、セルロース、または高分子量ポリエチレングリコールを含む。水性懸濁剤および／またはエリキシル剤については、薬剤は、様々な甘味または香味剤、着色物質または色素、乳化および／または懸濁化剤ならびに水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリンなどの希釈剤、ならびにそれらの組合せと組み合わされてもよい。

【０２４１】

経口投与のためには、化合物または医薬組成物は、好ましくは、経口摂取によって、特に嚥下によって投与される。したがって、化合物または医薬組成物は、口を通過して胃腸管に入るように投与され得、これは、「経口－胃腸」投与とも称され得る。

【０２４２】

あるいは、前記化合物または医薬組成物は、坐剤もしくはペッサリーの形態で投与され得、またはゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤もしくは散布剤の形態で局所的に適用されてもよい。本発明の化合物はまた、例えば、皮膚貼付剤の使用によって、皮膚にまたは経皮的に投与されてもよい。

【０２４３】

前記化合物または医薬組成物はまた、持続放出系によって投与されてもよい。持続放出組成物の好適な例は、成形品、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態の半透過性ポリマーマトリックスを含む。持続放出マトリックスは、例えば、ポリラクチド、Ｌ－グルタミン酸およびガンマ－エチル－Ｌ－グルタメートのコポリマー、ポリ（メタクリル酸２－ヒドロキシエチル）、エチレン酢酸ビニル、またはポリ－Ｄ－（－）－３－ヒド

ロキシ酪酸を含む。持続放出医薬組成物はまた、リポソームに封入された化合物を含む。したがって、本発明はまた、本発明の化合物を含有するリポソームに関する。

【０２４４】

前記化合物または医薬組成物はまた、肺経路、直腸経路、または眼経路によって投与されてもよい。眼科的使用のためには、それらは、等張のｐＨ調整された滅菌生理食塩水中の微粉化懸濁剤として、または、好ましくは、等張のｐＨ調整された滅菌生理食塩水中の液剤として、任意選択で塩化ベンザルコニウムなどの保存剤と組み合わせて製剤化され得る。あるいは、それらは、ワセリンなどの軟膏剤として製剤化されてもよい。

【０２４５】

肺投与、特に吸入のための式（Ｉ）の化合物の乾燥粉末製剤を調製することもまた想定される。そのような乾燥粉末剤は、実質的にアモルファスのガラス質または実質的に結晶性の生物活性粉末を生じる条件下で、噴霧乾燥によって調製されてもよい。したがって、本発明の化合物の乾燥粉末剤は、乳化／噴霧乾燥プロセスに従って作製され得る。

【０２４６】

皮膚への局所適用のためには、前記化合物または医薬組成物は、例えば、以下：鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、乳化ワックスおよび水の１つまたは複数との混合物に懸濁または溶解された活性化合物を含有する好適な軟膏剤として製剤化され得る。あるいは、それらは、例えば、以下：鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水の１つまたは複数の混合物に懸濁または溶解された好適なローション剤またはクリーム剤として製剤化され得る。

【０２４７】

したがって、本発明は、本明細書で提供される化合物または医薬組成物に関し、対応する化合物または医薬組成物は、経口経路；局所経路、例えば経皮、鼻腔内、眼、頬側、または舌下経路によるもの；注射技術または注入技術を使用する非経口経路、例えば皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、胸骨内、心室内、尿道内、または頭蓋内経路によるもの；肺経路、例えば吸入もしくは吹送療法によるもの；胃腸経路；子宮内経路；眼内経路；皮下経路；眼科的経路、例えば硝子体内、または前房内経路によるもの；直腸経路；または膣経路のいずれか１つによって投与される。好ましい投与経路は、経口投与または非経口投与である。本明細書で提供される化合物または医薬組成物の各々について、それぞれの化合物または医薬組成物は、経口的に（特に経口摂取によって）投与されることが特に好ましい。

【０２４８】

典型的には、医師は、個々の対象に最も好適である実際の投薬量を決定する。任意の特定の個々の対象についての特定の用量レベルおよび投薬頻度は、変動させてもよく、用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の様式および時間、排出速度、薬物の組合せ、特定の状態の重症度、ならびに療法を受ける個々の対象を含む多様な因子に依存する。

【０２４９】

ヒト（体重およそ７０ｋｇの）への経口投与のための本発明による化合物の提案がされるが非限定的な用量は、単位用量当たり０．０５から２０００ｍｇ、好ましくは０．１ｍｇから１０００ｍｇの活性成分であってもよい。単位用量は、例えば、１日当たり１から３回投与されてもよい。単位用量はまた、１週間当たり１から７回、例えば、１日当たり１回以下の投与で投与されてもよい。患者／対象の年齢および体重ならびに処置される状態の重症度に応じて、投薬量を日常的に変動させる必要があり得ることが認識されよう。厳密な用量およびさらに投与経路は、最終的に、担当の医師または獣医師の裁量による。

【０２５０】

式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを含む医薬組成物は、単剤療法において（例えば、いかなるさらなる治療

剤も併用して投与することなく、または式（Ｉ）の化合物で処置もしくは予防される同じ疾患に対するいかなるさらなる治療剤も併用して投与することなく）投与され得る。しかしながら、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを含む医薬組成物はまた、１つまたは複数のさらなる治療剤と組み合わせて投与され得る。式（Ｉ）の化合物が同じ疾患または状態に対して活性な第２の治療剤と組み合わせて使用される場合、各化合物の用量は、対応する化合物が単独で使用される場合の用量とは異なってもよく、特に、より低用量の各化合物が使用されてもよい。式（Ｉ）の化合物と１つまたは複数のさらなる治療剤との組合せは、式（Ｉ）の化合物およびさらなる治療剤の同時／併用投与（単一の医薬製剤としてまたは別個の医薬製剤としてのいずれか）、または式（Ｉ）の化合物およびさらなる治療剤の逐次的／別個の投与を含んでもよい。投与が逐次的である場合、本発明による式（Ｉ）の化合物または１つもしくは複数のさらなる治療剤のいずれが最初に投与されてもよい。投与が同時である場合、１つまたは複数のさらなる治療剤は、式（Ｉ）の化合物と同じ医薬製剤に含まれてもよく、またはそれらは、２つ以上の異なる（別個の）医薬製剤として投与されてもよい。

【０２５１】

がんの処置または予防のためには、本発明の化合物と組み合わせて投与される１つまたは複数のさらなる治療剤は、好ましくは、抗がん薬である。式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と組み合わせて投与される抗がん薬は、例えば、腫瘍血管新生阻害剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤、上皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤、または血管内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤）；細胞傷害性薬（例えば、代謝拮抗物質、例えばプリンおよびピリミジン類似体代謝拮抗物質）；抗有糸分裂剤（例えば、微小管安定化薬または抗有糸分裂アルカロイド）；白金配位錯体；抗腫瘍抗生物質；アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタードまたはニトロソ尿素）；内分泌剤（例えば、副腎皮質ステロイド、アンドロゲン、抗アンドロゲン、エストロゲン、抗エストロゲン、アロマターゼ阻害剤、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト、またはソマトスタチン類似体）；腫瘍細胞において過剰発現される酵素もしくは受容体を標的とし、および／または調節解除（または誤調節）される特定の代謝経路にその他の方法で関与する化合物（例えば、ＡＴＰおよびＧＴＰホスホジエステラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、タンパク質キナーゼ阻害剤（セリン、トレオニンおよびチロシンキナーゼ阻害剤、例えば、アベルソンタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤など）ならびに様々な増殖因子、その受容体および対応するキナーゼ阻害剤（上皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤、血管内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤、線維芽細胞増殖因子阻害剤、インスリン様増殖因子受容体阻害剤および血小板由来増殖因子受容体キナーゼ阻害剤など））；メチオニン；アミノペプチダーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、シクロオキシゲナーゼ－１阻害剤またはシクロオキシゲナーゼ－２阻害剤）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポイソメラーゼＩ阻害剤またはトポイソメラーゼＩＩ阻害剤）；ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ阻害剤（ＰＡＲＰ阻害剤）；上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤／アンタゴニスト；アデノシンA_{2A}受容体アンタゴニスト；アデノシンA_{2B}受容体アンタゴニスト；デュアルアデノシンA_{2A}／A_{2B}受容体アンタゴニスト；およびプロスタグランジンＥ２受容体４（ＥＰ４）アンタゴニストから選択されてもよい。

【０２５２】

本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るアルキル化剤は、例えば、ナイトロジェンマスタード（シクロホスファミド、メクロレタミン（クロルメチン）、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、ベンダムスチン、またはトロホスファミドなど）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ストレプトゾシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、プレドニムスチン、ラニムスチン、またはセムスチンなど）、スルホン酸アルキル（ブスルファン、マンノスルファン、またはトレオスルファンなど）、アジリジン（ヘキサメチルメラミン（アルトレタミン）、トリエチレンメラミン、チオテパ（Ｎ，Ｎ’Ｎ’－トリエチレンチオホスホルアミド）、カルボコン、またはトリアジコンなど）、ヒドラジン（プロカルバジンなど）、トリアゼン（ダカルバジンなど）、

またはイミダゾテトラジン（テモゾロミドなど）であってもよい。
【０２５３】
本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得る白金配位錯体は、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、または四硝酸トリプラチンであってもよい。
【０２５４】
本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得る細胞傷害性薬は、例えば、葉酸類似体代謝拮抗物質（アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、またはラルチトレキセドなど）、プリン類似体代謝拮抗物質（クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、６－メルカプトプリン（そのプロドラッグ形態であるアザチオプリンを含む）、ペントスタチン、または６－チオグアニンなど）、およびピリミジン類似体代謝拮抗物質（シタラビン、デシタビン、５－フルオロウラシル（そのプロドラッグ形態であるカペシタビンおよびテガフールを含む）、フロクスウリジン、ゲムシタビン、エノシタビン、またはサパシタビンなど）を含む代謝拮抗物質であってもよい。
【０２５５】
本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得る抗有糸分裂剤は、例えば、タキサン（ドセタキセル、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル／タキソール、テセタキセル、またはｎａｂ－パクリタキセル（例えば、Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標））など）、ビンカアルカロイド（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビンデシン、またはビノレルビンなど）、エポチロン（エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、エポチロンＤ、エポチロンＥ、またはエポチロンＦなど）またはエポチロンＢ類似体（イクサベピロン／アザエポチロンＢなど）であってもよい。
【０２５６】
本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得る抗腫瘍抗生物質は、例えば、アントラサイクリン（アクラルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、またはゾルビシンなど）、アントラセンジオン（ミトキサントロン、またはピクサントロンなど）またはＳｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓから単離された抗腫瘍抗生物質（アクチノマイシン（アクチノマイシンＤを含む）、ブレオマイシン、マイトマイシン（マイトマイシンＣを含む）、またはプリカマイシンなど）であってもよい。
【０２５７】
本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るチロシンキナーゼ阻害剤は、例えば、アキシチニブ、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、ニンテダニブ、ポナチニブ、バンデタニブ、またはベムラフェニブであってもよい。
【０２５８】
本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るトポイソメラーゼ阻害剤は、例えば、トポイソメラーゼＩ阻害剤（イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ベロテカン、ルビテカン、またはラメラリンＤなど）またはトポイソメラーゼＩＩ阻害剤（アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、またはドキソルビシンなど）であってもよい。
【０２５９】
本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るＰＡＲＰ阻害剤は、例えば、ニラパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、パミパリブ（ＢＧＢ－２９０）、ＢＭＮ－６７３、ＣＥＰ９７２２、ＭＫ　４８２７、Ｅ７０１６、または３－アミノベンズアミドであってもよい。
【０２６０】
本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るＥＧＦＲ阻害剤／アンタゴニストは、例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、アファチニブ、ネラチニ

ブ、オシメルチニブ、ブリガチニブ、ダコミチニブ、バンデタニブ、ペリチニブ、カネルチニブ、イコチニブ、ポジオチニブ、ＡＢＴ－４１４、ＡＶ－４１２、ＰＤ１５３０３５、ＰＫＩ－１６６、ＢＭＳ－６９０５１４、ＣＵＤＣ－１０１、ＡＰ２６１１３、ＸＬ６４７、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、またはマツズマブであってもよい。

【０２６１】

本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るアデノシンA_{2A}受容体アンタゴニストは、例えば、シフォラデナント、イマラデナント、イヌパデナント、イストラデフィリン、プレラデナント、ＳＣＨ－５８２６１、ＳＣＨ－４４２４１６、ＳＴ　１５３５、またはＺＭ２４１３８５であってもよい。

【０２６２】

本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るアデノシンA_{2B}受容体アンタゴニストは、例えば、ＬＡＳ３８０９６またはＬＡＳ１０１０５７であってもよい。

本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るデュアルアデノシンA_{2A}／A_{2B}受容体アンタゴニストは、例えば、Ｍ１０６９、エトルマデナント、またはＩＮＣＢ１０６３８５であってもよい。

【０２６３】

本発明の化合物と組み合わせて抗がん薬として使用され得るプロスタグランジンＥ２受容体４（ＥＰ４）アンタゴニストは、例えば、ＤＴ－９０８１、グラピプラント、パルピプラント（ｐａｌｕｐｉｐｒａｎｔ）、ＢＡＹ－１３１６９５７、ＣＪ－４２７９４、ＥＲ－８１９７６２、ＧＷ６２７３６８、Ｌ－１６１９８２、ＭＦ４９８、ＭＦ－７６６、ＭＫ－２８９４、またはＯＮＯ－ＡＥ３－２０８であってもよい。

【０２６４】

さらなる抗がん薬もまた、本発明の化合物と組み合わせて使用されてもよい。抗がん薬は、ＴＮＦ関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ）、タモキシフェン、アムサクリン、ベキサロテン、エストラムスチン、イロフルベン、トラベクテジン、セツキシマブ、パニツムマブ、トシツモマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、アルボシジブ、セリシクリブ、アミノレブリン酸、アミノレブリン酸メチル、エファプロキシラル、ポルフィマーナトリウム、タラポルフィン、テモポルフィン、ベルテポルフィン、アリトレチノイン、トレチノイン、アナグレリド、三酸化ヒ素、アトラセンタン、ボルテゾミブ、カルモフール、セレコキシブ、デメコルシン、エレスクロモル、エルサミトルシン、エトグルシド、ロニダミン、ルカントン、マソプロコール、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトタン、オブリメルセン、オマセタキシン、シチマジーン、セラデノベック、テガフール、テストラクトン、チアゾフリン、ティピファルニブ、ボリノスタット、イニパリブ、またはコパンリシブのような、生体または化学分子を含んでもよい。

【０２６５】

増殖性疾患に関与するがんまたは腫瘍マーカー／因子／サイトカインに対する、抗体、抗体断片、抗体構築物（例えば、一本鎖構築物）、および／または修飾抗体（ＣＤＲグラフト抗体、ヒト化抗体、「完全ヒト」抗体等のような）のような、生物学的薬物もまた、本発明の化合物との併用療法アプローチにおいて用いられ得る。そのような生体分子の例は、抗ＨＥＲ２抗体（例えば、トラスツズマブ、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、ＭａｂＴｈｅｒａ（登録商標）、Ｒｅｄｉｔｕｘ（登録商標））、抗ＣＤ１９／ＣＤ３構築物、および抗ＴＮＦ抗体（例えば、Ｔａｙｌｏｒ　ＰＣ、Ｃｕｒｒ　Ｏｐｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ、２００３、３（３）：３２３～３２８を参照）である。

【０２６６】

本発明の化合物と組み合わせて使用され得る抗がん薬は、特に、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＴＩＧＩＴ、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＯＸ４０、ＣＳＦ１Ｒ、ＩＤＯ、ＣＤ４０、アデノシンA_{2A}受容体（Ａ２Ａ）、アデノシンA_{2B}受容体（Ａ２Ｂ）、Ａ２

Ａ／Ａ２Ｂ、プロスタグランジンＥ２受容体４（ＥＰ４）、またはケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）受容体８（ＣＣＲ８）のいずれか１つを標的とする免疫腫瘍学治療薬（ｉｍｍｕｎｏｏｎｃｏｌｏｇｙ　ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ）（抗体（例えば、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体）、抗体断片、抗体構築物（例えば、一本鎖構築物）、または修飾抗体（例えば、ＣＤＲグラフト抗体、ヒト化抗体、または「完全ヒト」抗体）または小分子など）であってもよい。そのような免疫腫瘍学治療薬は、例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体（例えば、イピリムマブまたはトレメリムマブ）、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ニボルマブ（ＢＭＳ－９３６５５８）、ペムブロリズマブ（ＭＫ－３４７５）、ピディリズマブ（ＣＴ－０１１）、セミプリマブ、ドスタルリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ジムベレリマブ、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４（またはＭＥＤＩ０６８０）、ＪＴＸ－４０１４、ＩＮＣＭＧＡ００００１２（またはＭＧＡ０１２）、またはＡＰＥ０２０５８）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（ＲＧ７４４６）、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ６４６９、またはビントラフスプアルファ）、抗ＴＩＧＩＴ抗体（例えば、チラゴルマブ、ビボストリマブ、ドムバナリマブ、エチギリマブ、ＢＭＳ－９８６２０７、ＥＯＳ－４４８、ＣＯＭ９０２、ＡＳＰ８３７４、ＳＥＡ－ＴＧＴ、ＢＧＢ－Ａ１２１７、ＩＢＩ－９３９、またはＭ６２２３）、抗ＴＩＭ３抗体、抗ＬＡＧ３抗体（例えば、レラトリマブ（またはＢＭＳ－９８６０１６）、イエラミリマブ（またはＬＡＧ５２５）、エンセリマブ（またはＴＳＲ－０３３）、テボテリマブ（またはＭＧＤ０１３）、ＲＥＧＮ３７６７（またはＲ３７６７）、ＦＳ１１８、ＩＭＰ７０１、またはＩＭＰ７３１）、抗ＯＸ４０抗体（例えば、ＭＥＤＩ０５６２）、抗ＣＳＦ１Ｒ抗体（例えば、ＩＭＣ－ＣＳ４またはＲＧ７１５５）、抗ＩＤＯ抗体、抗ＣＤ４０抗体（例えば、ＣＰ－８７０，８９３またはＣｈｉ　Ｌｏｂ　７／４）、または抗ＣＣＲ８抗体（例えば、ＤＴ－７０１２、ＢＭＳ－９８６３４０、Ｓ－５３１０１１、ＢＡＹ－３３７５９６８、ＧＳ－１８１１（またはＪＴＸ－１８１１）、ＦＰＡ１５７、ＳＲＦ１１４、ＨＢＭ１０２２、またはＬＭ－１０８）を含む。さらなる免疫腫瘍学治療薬は、当技術分野で公知であり、例えば、Ｋｙｉ　Cら、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ、２０１４、５８８（２）：３６８～７６；Ｉｎｔｌｅｋｏｆｅｒ　ＡＭら、Ｊ　Ｌｅｕｋｏｃ　Ｂｉｏｌ、２０１３、９４（１）：２５～３９；Ｃａｌｌａｈａｎ　ＭＫら、Ｊ　Ｌｅｕｋｏｃ　Ｂｉｏｌ、２０１３、９４（１）：４１～５３；Ｎｇｉｏｗ　ＳＦら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ、２０１１、７１（２１）：６５６７～７１；およびＢｌａｔｔｍａｎ　ＪＮら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２００４、３０５（５６８１）：２００～５に記載されている。

【０２６７】

特に、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを含む医薬組成物は、免疫チェックポイント阻害剤、好ましくは、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＴＩＧＩＴ、またはＬＡＧ３に対する抗体（またはその抗原結合性断片、または抗体構築物）と組み合わせて投与されてもよい。対応する好ましい例は、抗ＣＴＬＡ－４抗体であるイピリムマブもしくはトレメリムマブのいずれか１つ、抗ＰＤ－１抗体であるニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ジムベレリマブ、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４、ＪＴＸ－４０１４、ＩＮＣＭＧＡ００００１２、もしくはＡＰＥ０２０５８のいずれか１つ、抗ＰＤ－Ｌ１抗体であるアテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ６４６９もしくはビントラフスプアルファのいずれか１つ、抗ＴＩＧＩＴ抗体であるチラゴルマブ、ビボストリマブ、ドムバナリマブ、エチギリマブ、ＢＭＳ－９８６２０７、ＥＯＳ－４４８、ＣＯＭ９０２、ＡＳＰ８３７４、ＳＥＡ－ＴＧＴ、ＢＧＢ－Ａ１２１７、ＩＢＩ－９３９もしくはＭ６２２３のいずれか１つ、および／または抗ＬＡＧ３抗体であるレラトリマブ、イエラミリマブ、エンセリマブ、テボテリマブ、ＲＥＧＮ３

７６７、ＦＳ１１８、ＩＭＰ７０１、もしくはＩＭＰ７３１のいずれか１つを含むがこれらに限定されない。したがって、本発明は、がんの処置または予防における使用のための、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを、任意選択で薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物に関し、該化合物または該医薬組成物は、１つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与され、前記１つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤は、好ましくは、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＴＩＧＩＴ抗体、および／または抗ＬＡＧ３抗体から選択され（例えば、前記１つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＰＤ－１抗体および／または抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、もしくはＣＫ－３０１などから選択されてもよく）、より好ましくは、前記１つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤は、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、セミプリマブ、ドスタルリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ジムベレリマブ、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４、ＪＴＸ－４０１４、ＩＮＣＭＧＡ０００１２、ＡＰＥ０２０５８、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＮ０３５、ＣＫ－３０１、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ６４６９、ビントラフスプアルファ、チラゴルマブ、ビボストリマブ、ドムバナリマブ、エチギリマブ、ＢＭＳ－９８６２０７、ＥＯＳ－４４８、ＣＯＭ９０２、ＡＳＰ８３７４、ＳＥＡ－ＴＧＴ、ＢＧＢ－Ａ１２１７、ＩＢＩ－９３９、Ｍ６２２３、レラトリマブ、イエラミリマブ、エンセリマブ、テボテリマブ、ＲＥＧＮ３７６７、ＦＳ１１８、ＩＭＰ７０１、およびＩＭＰ７３１から選択される。

【０２６８】

さらに、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを含む医薬組成物はまた、抗ＣＣＲ８抗体（特にアンタゴニスト抗ＣＣＲ８抗体）、例えば、ＤＴ－７０１２、ＢＭＳ－９８６３４０、Ｓ－５３１０１１、ＢＡＹ－３３７５９６８、ＧＳ－１８１１（またはＪＴＸ－１８１１）、ＦＰＡ１５７、ＳＲＦ１１４、ＨＢＭ１０２２、またはＬＭ－１０８などと組み合わせて投与されてもよい。したがって、本発明は、がんの処置または予防における使用のための、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを、任意選択で薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物に関し、該化合物または該医薬組成物は、１つまたは複数の抗ＣＣＲ８抗体（例えば、ＤＴ－７０１２、ＢＭＳ－９８６３４０、Ｓ－５３１０１１、ＢＡＹ－３３７５９６８、ＧＳ－１８１１（またはＪＴＸ－１８１１）、ＦＰＡ１５７、ＳＲＦ１１４、ＨＢＭ１０２２、およびＬＭ－１０８から選択されてもよい）と組み合わせて投与される。

【０２６９】

したがって、本発明は、特に、がんの処置または予防における使用のための、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または前述の構成体のいずれかを、任意選択で薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物に関し、該化合物または該医薬組成物は、１つまたは複数の抗がん薬（本明細書で上に記載された特定の抗がん薬のいずれか１つまたは複数を含む）と組み合わせて投与される。

【０２７０】

上記で言及された組合せは、医薬製剤の形態での使用のために好都合に提供されてもよい。そのような組合せの個々の構成成分は、任意の好都合な経路によって、別個のまたは組み合わされた医薬製剤として逐次的にまたは同時に／併用して投与されてもよい。投与が逐次的である場合、本発明の化合物（すなわち、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物）またはさらなる治療剤のいずれが最初に投与されてもよい。投与が同時である場合、組合せは、同じ医薬組成物としてまたは異なる医薬組成物と

してのいずれで投与されてもよい。同じ製剤中で組み合わされる場合、２つ以上の化合物は、安定であり、互いにおよび製剤の他の構成成分と適合しなければならないことが認識されよう。別個に製剤化される場合、それらは、任意の好都合な製剤として提供されてもよく、任意の好都合な経路によって投与されてもよい。上記の組合せについて、そのような組合せの個々の構成成分は、別個の医薬製剤として提供されることが好ましい。

【０２７１】

本発明に従って処置される対象または患者は、動物（例えば、非ヒト動物）であってもよい。好ましくは、対象／患者は、哺乳動物である。より好ましくは、対象／患者は、ヒト（例えば、ヒト男性またはヒト女性）または非ヒト哺乳動物（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、サル、類人猿、マーモセット、ヒヒ、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル、ヒツジ、ウシ、またはブタなど）である。最も好ましくは、本発明に従って処置される対象／患者は、ヒトである。

【０２７２】

本明細書で使用される障害または疾患の「処置」という用語は、当技術分野で周知である。障害または疾患の「処置」は、障害または疾患が患者／対象において疑われるまたは診断されていることを示唆する。障害または疾患に罹患していると疑われる患者／対象は、典型的には、当業者が容易に特定の病態に帰する（すなわち、障害または疾患を診断する）ことができる特定の臨床および／または病理学的症状を示す。

【０２７３】

障害または疾患の「処置」は、例えば、障害もしくは疾患の進行の停止（例えば、症状の悪化がない）または障害もしくは疾患の進行の遅延（進行の停止が一時的性質のものにすぎない場合）をもたらし得る。障害または疾患の「処置」はまた、障害または疾患に罹患している対象／患者の部分応答（例えば、症状の改善）または完全応答（例えば、症状の消失）をもたらし得る。したがって、障害または疾患の「処置」はまた、例えば、障害もしくは疾患の進行の停止または障害もしくは疾患の進行の遅延をもたらし得る、障害または疾患の改善を指し得る。そのような部分または完全応答に続いて、再発が起こり得る。対象／患者は、処置に対する広範な応答（本明細書で上に記載された例示的な応答など）を経験し得ることが理解されるべきである。障害または疾患の処置は、とりわけ、治癒的処置（好ましくは完全応答をもたらし、最終的に障害または疾患の治癒をもたらす）および緩和的処置（症状の軽減を含む）を含んでもよい。

【０２７４】

本明細書で使用される障害または疾患の「予防」という用語もまた、当技術分野で周知である。例えば、障害または疾患に罹患しやすいと疑われる患者／対象は、障害または疾患の予防から特に利益を享受し得る。対象／患者は、遺伝的素因を含むがこれに限定されない、障害または疾患の感受性または素因を有し得る。そのような素因は、例えば、遺伝子マーカーまたは表現型指標を使用する、標準的な方法またはアッセイによって決定され得る。本発明に従って予防される障害または疾患は、患者／対象において診断されていないまたは診断され得ない（例えば、患者／対象は、いかなる臨床または病理学的症状も示さない）ことが理解されるべきである。したがって、「予防」という用語は、何らかの臨床および／または病理学的症状が担当の医師によって診断もしくは決定されるまたは診断もしくは決定され得る前の、本発明の化合物の使用を含む。

【０２７５】

本発明は、具体的には、一般的および／または好ましい特徴／実施形態の任意の組合せを含む、本明細書に記載された特徴および実施形態のあらゆる組合せに関することが理解されるべきである。特に、本発明は、具体的には、式（Ｉ）に含まれる様々な基および可変要素についての意味（一般的および／または好ましい意味を含む）の各組合せに関する。

【０２７６】

本明細書では、特許出願および科学文献を含むいくつかの文献が引用される。これらの文献の開示は、本発明の特許性に関連するとは考えられないが、その全体が参照により本

明細書に組み込まれる。より具体的には、参照されたすべての文献は、各個々の文献が参照により組み込まれると具体的かつ個々に示された場合と同じ程度に、参照により組み込まれる。

【０２７７】

本明細書における任意の先行刊行物（またはそれから得られる情報）への言及は、対応する先行刊行物（またはそれから得られる情報）が、本明細書が関係する技術分野における共通の一般知識の一部を形成することの確認もしくは承認または何らかの形態の示唆ではなく、また、そのように解されるべきではない。

【０２７８】

本発明はこれから以下の実施例を参照することによって説明されるが、実施例は、例示的なものにすぎず、本発明の範囲の限定と解釈されるべきではない。

以下の実施例の節に記載される式（Ｉ）の化合物は、その化学式およびその対応する化学名によって定義される。本明細書で示された任意の化学式と対応する化学名との間に不一致がある場合は、本発明は、化学式によって定義される化合物および化学名によって定義される化合物の両方に関し、特に、化学式によって定義される化合物に関する。

【実施例】

【０２７９】

一般的実験手順

一般的条件

すべての試薬は、商用グレードであり、さらに精製することなく使用した。反応は、典型的には、アルゴン雰囲気下、市販の無水溶媒を使用して実行した。

【０２８０】

カラムクロマトグラフィーは、一般に、別段の記述がない限り、５０μｍの不定形シリカゲルを予め充填したＢｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＫＰ－Ｓｉｌカートリッジを使用して、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ（登録商標）Ｆｏｕｒ装置を用いて実施した。あるいは、必要な場合、５０μｍのシリカゲルを予め充填した（ｐｒｅ－ｆｉｌｅｄ）Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）ＰＵＲＩＦＬＡＳＨジャンボパックシリカ ＨＰカートリッジ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍと記述される）、２０μｍのシリカゲルを予め充填したＩｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）ＰＵＲＩＦＬＡＳＨジャンボパックシリカＳＤＴカートリッジ（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍと記述される）、または５０μｍのシリカゲルを予め充填したＢｉｏｔａｇｅ Ｓｆａｒ（登録商標）ＫＰ－Ａｍｉｎｏ Ｄカートリッジ（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＫＰＮＨと記述される）を使用することもできる。あるいは、カラムクロマトグラフィーは、Ｓｉｌｉｃａ ｇｅｌ ６０（登録商標）（４０～６３μｍ、Ｍｅｒｃｋ）（Ｍｅｒｃｋ ６０（登録商標）と記述される）を使用して、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａ Ｓｐｅｋｔｒａ Ｏｎｅ（登録商標）を用いて実施した。

【０２８１】

薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、予めコーティングされたシリカゲルＦ－２５４プレートまたはＢｉｏｔａｇｅ ＫＰ－ＮＨ ＴＬＣプレートを使用して行った。

対応する塩からの遊離塩基の放出は、Ｂｉｏｔａｇｅ ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）ＳＣＸ－２カチオン交換カートリッジを使用して行った。

【０２８２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶ－３００分光計またはＢｒｕｋｅｒ ＡＭＸ－４００分光計で記録した。プロトン化学シフトは、残留CD_3OD（３．３１ｐｐｍ）、ＤＭＳＯ（２．５０ｐｐｍ）、D_2O（４．７８ｐｐｍ）または$CDCl_3$（７．２６ｐｐｍ）に対して列挙される。分裂パターンは、ｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｄｄ（二重線－二重線）、ｔ（三重線）、ｔｔ（三重線－三重線）、ｔｄ（三重線－二重線）、ｑ（四重線）、ｑｕｉｎｔ（五重線）、ｓｅｘ（六重線）、ｓｅｐｔ（七重線）、ｍ（多重線）、ｂｓ（広幅）として指定される。

【０２８３】

ＵＰＬＣ－ＭＳ分析は、Ａｃｑｕｉｔｙ ＣＳＨ C_{18} １．７μｍ（２．１×３０ｍｍ）カラムを使用して、フォトダイオードアレイ検出器（２１０～４００ｎｍ）を備えたＵＰＬＣ Ｗａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙプラットフォームを用いて記録した。移動相は、０．０２５％のトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）を含む水および０．０２５％のＴＦＡを含むアセトニトリルの勾配でなっていた。流速は、０．８ｍＬ毎分であった。すべての分析は、５５℃で実施した。ＵＰＬＣシステムは、Ｗａｔｅｒｓ ＳＱＤ２プラットフォームと接続した。すべての質量スペクトルは、フルスキャン実験（質量範囲１００～８００ａｍｕ）であり、エレクトロスプレーイオン化を使用して取得した。

【０２８４】

ＨＰＬＣ－ＭＳは、２７６７試料マネージャー、２５２５ポンプ、フォトダイオードアレイ検出器（２００～４００ｎｍ）を備えたＨＰＬＣ Ｗａｔｅｒｓプラットフォームを使用して記録した。このＨＰＬＣシステムは、Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＱＤａ検出器と接続した。質量スペクトルは、フルスキャン実験（質量範囲１１０～８５０ａｍｕ）であり、エレクトロスプレーイオン化を使用して取得した。分析試料については、選択されたカラムは、ＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ C_{18} ３．５μｍ（２．１×３０ｍｍ）カラムであった。分取精製については、選択されたカラムは、別段の記述がない限り、ＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ ｐｒｅｐ C_{18} ５μｍ（１９×１００ｍｍ）カラムであった。移動相は、０．１％のギ酸を含む水および０．１％のギ酸を含むアセトニトリルの適切な勾配でなっていた。流速は、分析モードでは１ｍＬ／分であり、分取モードでは２５ｍＬ／分であった。

【０２８５】

あるいは、ＨＰＬＣ－ＭＳは、Ｔｈｅｒｍｏ ＬＣ／ＭＳ－Ｕｌｔｉｍａｔｅ ３０００－Ｉｏｎ Ｔｒａｐ ＨＣＴ Ｂｒｕｃｋｅｒを使用して記録した。質量スペクトルは、Ｂｒｕｃｋｅｒ Ｉｏｎ Ｔｒａｐで実施し、エレクトロスプレーイオン化を使用して取得した。分析試料については、選択されたカラムは、Ｎｕｃｌｅｏｄｕｒ ３μｍ ４．６×１００ｍｍ逆相カラムであった。移動相は、１．３ｍＬ／分の流速で、９５％Ａおよび５％Ｂから８．５分で５％Ａおよび９５％Ｂまでの直線勾配でなっていた（溶媒Ａ、０．１％ギ酸を含むH_2O；溶媒Ｂ、０．１％ギ酸を含むアセトニトリル）。分取精製は、カラムＢと記述されるカラムＣ８ Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ ＳＰＨＥＲ．６０－１０μｍを使用して、Ｇｉｌｓｏｎ ＰＬＣ ２０２０装置で実施した。移動相は、３０ｍＬ／分の流速で、水＋０．１％ギ酸中のアセトニトリル（５から１００％）の勾配でなっていた。

【０２８６】

分取ＨＰＬＣの後に、画分を合わせ、最終的に減圧下で部分濃縮し、次いで、水アセトニトリル混合物から凍結乾燥した。

すべてのＨＰＬＣ－ＭＳは、室温で実施した。

【０２８７】

融点は、Ｂａｒｎｓｔｅａｄ Ｅｌｅｃｔｒｏｔｈｅｒｍａｌ ９１００またはＥｌｅｃｔｒｏｔｈｅｒｍａｌ １００２で測定し、補正されていない。

別段の記述がない限り、濾過または遠心分離によって単離されたすべての化合物は、５０～７０℃で高真空中で終夜乾燥した。

一般的手順

一般的手順（Ｉ）：芳香族求核置換

０℃のトルエン（０．１５Ｍ）中のハロヘテロアリール（１．０当量）の溶液に、アルキルニトリル（１．０当量）およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中２Ｍナトリウムヘキサメチルジシラジド（ＮａＨＭＤＳ）（１．０当量）を添加した。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、次いで、氷およびNH_4Cl（飽和水溶液）で加水分解し、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、濃縮乾固して、対応するヘテロアリールアセトニトリルを得た。

一般的手順（Ｉｂ）：芳香族求核置換

０℃のトルエン（０．４５Ｍ、１体積）中のハロヘテロアリール（１．０当量）の溶液に、エステル（１．０当量）を添加し、次いで、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中１Ｍリチウムヘキサメチルジシラジド（ＬｉＨＭＤＳ）（２．０当量）を滴下添加した。反応混合物を２５℃で２４時間撹拌し、次いで、NH_4Cl（飽和水溶液、４体積）で加水分解し、水（２体積）で希釈し、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ　２×４体積）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、濃縮乾固して、対応するヘテロアリールエステルを得た。

一般的手順（ＩＩａ）：ニトリル水和

ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（０．２Ｍ）中のニトリル（１．０当量）の溶液に、炭酸カリウム（２．０～４．０当量）、および過酸化水素３０％水溶液（３．０～１０当量）を添加した。反応物を２５℃で１から１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するアミドを得た。

一般的手順（ＩＩｂ）：ニトリル水和

ＤＭＳＯ（０．２Ｍ、１体積）中のニトリル（１．０当量）の溶液に、炭酸カリウム（２．０～４．０当量）、および過酸化水素３０％水溶液（３．０～１０当量）を添加した。反応物を２５℃で１から１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０体積）で希釈し、得られた沈殿物を濾過によって収集し、水（２０体積）で洗浄して、対応するアミドを得た。

一般的手順（ＩＩＩ）：環化

ｔ－ＢｕＯＨ（０．１Ｍ）中のアミド（１．０当量）の溶液に、ＮａＯｔＢｕ（３．０当量）およびベンゼン－１，２－ジアミン（０．２当量）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングした後、ＣｕＯ（０．１当量）を添加した。反応混合物を１００℃で１８時間加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをＥｔＯＡｃおよびジクロロメタン（ＤＣＭ）で洗浄し、次いで、濾液を濃縮乾固した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するジヒドロ－ピロロヘテロアリールを得た。

一般的手順（ＩＶ）：アリールシアノ化（ｃｙａｎａｔｉｏｎ）

不活性雰囲気下、ＤＭＡ（０．３Ｍ）中のハロゲン化アリール（１．０当量）の溶液に、シアン化亜鉛（ＩＩ）（１．５当量）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングした後、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０．１当量）を添加した。反応混合物を１３０℃で１８時間加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃおよびＤＣＭで洗浄し、次いで、濾液を濃縮乾固した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、$NaHCO_3$飽和水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するニトリルを得た。

一般的手順（Ｖ）：ウルマンカップリング

不活性雰囲気下、ジオキサン（０．１Ｍ）中のアミド（１．０当量）の溶液に、炭酸カリウム（３．０当量）、（１Ｒ，２Ｓ）－Ｎ１，Ｎ２－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（０．２当量）、およびハロゲン化アリール（１．１当量）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングした後、ＣｕＩ（０．１当量）を添加した。反応混合物を１００℃で１８時間加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃおよびＤＣＭで洗浄し、次いで、濾液を濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するＮ－アリールアミドを得た。

一般的手順（ＶＩ）：アミドからのメチルエステルの形成

不活性雰囲気下、ＭｅＯＨ（０．１Ｍ）中のアミド（１．０当量）の溶液に、１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（６当量）を添加した。反応混合物を６０℃で１６から２４時間加熱した。反応混合物を濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するメチルエステルを得た。

一般的手順（ＶＩＩ）：エステル加水分解
ＴＨＦ（０．１Ｍ）中のメチルエステル（１．０当量）の溶液に、水酸化リチウム１Ｍ水溶液（１．５当量）を添加した。反応物を２５℃で１から１８時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ　１Ｍ水溶液でｐＨ＝１に酸性化し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固して、対応する酸を得た。
一般的手順（ＶＩＩＩａ）：ペプチドカップリング
ＤＣＭ（０．１Ｍ）またはＤＣＭ／ＴＨＦ（１：１、０．１Ｍ）または炭酸プロピレン（０．１Ｍ）中の酸の混合物に、（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（１．３当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．０から５．０当量）およびアミン（１．０から２．０当量）を添加した。反応混合物を２５℃で３から１８時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl飽和水溶液で加水分解し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、濃縮乾固して、対応する粗アミドを得た。
一般的手順（ＶＩＩＩｂ）：ペプチドカップリング
ＴＨＦ（０．１Ｍ）またはＭｅＴＨＦ（０．１Ｍ）中の酸の混合物に、Ｎ－［１－（シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ（モルホリノ）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（１．２当量）、トリエチルアミン（１．０から５．０当量）およびアミン（１．０から２．０当量）を添加した。反応混合物を２５℃で３から１８時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl飽和水溶液で加水分解し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、濃縮乾固して、対応する粗アミドを得た。
一般的手順（ＩＸ）：アミド還元
０℃のＴＨＦ（０．１Ｍ）中のアミドの溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（５．０当量）を添加し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート（７．０当量）を滴下添加した。反応混合物を２５℃で５時間撹拌した。０℃で、反応混合物を冷水で加水分解し、２５℃で１８時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するアミンを得た。
一般的手順（Ｘ）：バックワルドカップリング
不活性雰囲気下、トルエン（０．１～０．２Ｍ）中のアミン（１．０～２．０当量）およびハロゲン化物または擬ハロゲン化物（１．０～２．０当量）の溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．５当量）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングした後、ＲｕＰｈｏｓ　ＰｄＧ４（０．０５当量）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、次いで、濾液を濃縮乾固した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するＮ－アリールアミンを得た。
一般的手順（Ｘｂ）：バックワルドカップリング
不活性雰囲気下、ジオキサン（０．１Ｍ）中のアミン（１．０～２．０当量）およびハロゲン化物または擬ハロゲン化物（１．０～２．０当量）の溶液に、炭酸セシウム（３当量）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングした後、ＲｕＰｈｏｓ　ＰｄＧ４（０．１０当量）を添加した。反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、次いで、濾液を濃縮乾固した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するＮ－アリールアミンを得た。
一般的手順（Ｘｃ）：バックワルドカップリング
不活性雰囲気下、ジオキサン（０．１Ｍ）中のアミン（１．０当量）の溶液に、炭酸セシウム（３当量）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングした後、ＲｕＰｈｏｓ　ＰｄＧ４（０．１０当量）を添加した。反応混合物を１００℃で４時間加熱し、次いで、ハロゲン化物または擬ハロゲン化物（２．０当量）を添加し、反応混合物を２０

時間さらに加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、次いで、濾液を濃縮乾固した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応するＮ－アリールアザ－インドリンを得た。

一般的手順（Ｘｄ）：バックワルドカップリング

不活性雰囲気下、ジオキサン（０．１Ｍ）中の前駆体（１．０当量）の溶液に、炭酸セシウム（３当量）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングした後、ＳＰｈｏｓ　ＰｄＧ４（０．１０当量）を添加した。反応混合物を１００℃で２０時間加熱した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、次いで、濾液を濃縮乾固した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、対応する環化生成物を得た。

一般的手順（ＸＩ）：メチルエステル切断

^{t}ＢｕＯＨ（０．０５Ｍ）中のメチルエステルの溶液に、ナトリウム^{t}ブトキシド（１０当量）を添加した。反応物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＨＣｌ　１Ｍ水溶液でｐＨ＝３に酸性化し、次いで、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固して、対応する酸を得た。

一般的手順（ＸＩＩ）：アミンのｂｏｃ脱保護

ＤＣＭ（０．２Ｍ、１体積）中またはジオキサン（０．２Ｍ、１体積）中のｂｏｃ保護アミンの溶液を、ＴＦＡ（１体積）またはＨＣｌ（Et_2O中２Ｍ、１体積）またはＨＣｌ（ジオキサン中４Ｎ、０．５体積）で処理した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して、対応する粗アミンを得た。

一般的手順（ＸＩＩＩ）：求核置き換え

ＴＨＦ中またはＤＭＦ中またはＤＭＡ中またはＮＭＰ（０．２Ｍ、１体積）中の求核剤（アルコール、アミド）の溶液に、０℃のＮａＨ（鉱油中６０％水素化ナトリウム）（１．０～５．０当量）を添加した。混合物を０℃で２０分間撹拌し、次いで、求電子剤を添加した（１．０～３．０当量）。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで、NH_4Cl（飽和水溶液、１０体積）中でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固して、対応する置換生成物を得た。

一般的手順（ＸＩＶ）：アミノカルボニル化

２チャンバ反応器（２×２０ｍＬ）の第１のチャンバにおいて、ジオキサン（０．１２Ｍ、１体積）中のハロゲン化物または擬ハロゲン化物、アミン（１．０～２．０当量）、およびトリエチルアミン（３．０～５．０当量）の溶液を調製した。第２のチャンバにおいて、ジオキサン（１体積）中の$Mo(CO)_6$（１．０～２．５当量）の懸濁液を調製した。両方のチャンバにアルゴンを１０分間スパージングし、次いで、第１のチャンバにＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）を添加し、第２のチャンバにＤＢＵ（２．０～５．０当量）を添加した。セットアップをクリンプし、１１０℃で１６時間加熱した。第１のチャンバ内の混合物をセライトパッドで濾過し、ＤＣＭ（３体積）ですすぎ、濾液をNH_4Cl（３体積、飽和水溶液）、ブライン（３体積）で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗アミノカルボニル化生成物を得た。

一般的手順（ＸＶａ）：ニトリル還元

ＭｅＯＨ（０．１Ｍ、１体積）中のニトリルの溶液に、塩化コバルト$^{(II)}$六水和物（１当量）および二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２当量）を添加し、溶液を－７８℃で１５分間冷却し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム（７当量）を添加した。反応混合物を－２０℃で４時間、次いで、２５℃で３０分間昇温させた。反応混合物をNH_4Cl（１体積、飽和水溶液）でクエンチし、水（１体積）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１体積）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をＤＣＭ（０．２５Ｍ）に溶解し、２５℃で１６時間トリフルオロ酢酸（１０当量）で処理した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、イオン交換クロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　ＳＣＸ－２、ＤＣＭ中でロード、ＭｅＯＨ中１Ｎ　NH_3で溶出）によって精製した。溶出液を減圧下で濃縮して、対応するアミンを得た。

一般的手順（ＸＶｂ）：ニトリル還元

ＥｔＯＨ（０．１５Ｍ、１体積）中のニトリルの溶液に、水酸化アンモニウム（２０当量）を添加した。反応混合物にアルゴンを１０分間スパージングし、次いで、ラネーニッケル（２８００型、１当量）を添加し、溶液に水素を５分間スパージングし、次いで、反応混合物を水素雰囲気（１バール）下５０℃で１８時間加熱した。反応混合物にアルゴンを１０分間スパージングし、次いで、硝酸ナトリウム（１０％水溶液１体積）で処理し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、これをＥｔＯＨ（２体積）ですすいだ。濾液を減圧下で部分濃縮し、ＮａＯＨ（１Ｎ、０．５体積）で処理し、ＥｔＯＡｃ（３×１体積）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１体積）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、対応するアミンを得た。

一般的手順（ＸＶＩ）：芳香族臭素化

ＭｅＣＮまたはＥｔＯＡｃ（０．１Ｍ、１体積）中の芳香族化合物の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．０当量）に続いて、酢酸（１．０当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで、K_2CO_3（飽和水溶液、１体積）、ブライン（０．３体積）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、対応する粗臭素化芳香族化合物を得た。

一般的手順（ＸＶＩＩ）：Ｎ－アリールＮ－アリルアミノ－ピラジン合成

ＭｅＴＨＦ（０．２Ｍ、１体積）中の２，３－ジクロロピラジンおよびアニリン（１．０当量）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３当量）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで、３－ブロモ－２－メチルプロパ－１－エンを添加し（１．２当量）、反応混合物を４０℃で１８時間加熱した。反応混合物をNH_4Cl（飽和水溶液０．３体積）でクエンチし、水（０．２体積）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×０．３体積）で抽出した。合わせた有機層をブライン（０．３体積）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、次いで、減圧下で濃縮して、対応する粗Ｎ－アリールＮ－アリルアミノ－ピラジンを得た。

一般的手順（ＸＶＩＩＩ）：擬ヘック環化（ｐｓｅｕｄｏ－ｈｅｃｋ　ｃｙｃｌｉｓａｔｉｏｎ）

ＤＭＳＯ／水混合物（９５：５、０．５Ｍ、１体積）中のＮ－アリールＮ－アリルアミノ－アリールの溶液に、ギ酸ナトリウム（１．２当量）を添加し、反応混合物にアルゴンを５分間スパージングし、次いで、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０５当量）を添加し、混合物を１００℃で３０分間加熱した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、これを水（３体積）で、次いで、ＥｔＯＡｃ（１体積）ですすぎ、濾液をＥｔＯＡｃ（２×１体積）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１体積）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、次いで、減圧下で濃縮して、対応する粗環化生成物を得た。

一般的手順（ＸＩＸ）：メトキシカルボニル化

２チャンバ反応器（２×２０ｍＬ）の第１のチャンバにおいて、ジオキサン／メタノール混合物（１：１　０．１５Ｍ、１体積）中のハロゲン化物または擬ハロゲン化物、およびトリエチルアミン（２．０当量）の溶液を調製した。第２のチャンバにおいて、ジオキサン（１体積）中の$Mo(CO)_6$（０．５当量）の懸濁液を調製した。両方のチャンバにアルゴンを１０分間スパージングし、次いで、第１のチャンバにＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）を添加し、第２のチャンバにＤＢＵ（１．５当量）を添加した。セットアップをクリンプし、８０℃で１６時間加熱した。第１のチャンバ内の混合物をセライトパッドで濾過し、ＤＣＭ（３体積）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、対応する粗メトキシカルボニル化生成物を得た。

一般的手順（ＸＸ）：エステル還元

０℃のＴＨＦ（０．２Ｍ、１体積）中のエステルの溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（ＴＨＦ中１Ｍ、６当量）を滴下添加した。反応混合物を２５℃で４時間撹拌し、次いで、０℃でＮａＯＨ（４Ｎ水溶液２体積）でクエンチした。混合物をさらに２０分間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３×１体積）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、対応する粗アルコールを得た。

一般的手順（ＸＸＩ）：アルコール酸化

０℃のＤＣＭ（０．１Ｍ、１体積）中のアルコールの溶液に、デス－マーチン・ペルヨージナン（１．５当量）を少しずつ添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで、$Na_2S_2O_3$（飽和水溶液１体積）でクエンチし、ＤＣＭ（２×１体積）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、対応する粗アルデヒドを得た。

一般的手順（ＸＸＩＩ）：還元的アミノ化

２５℃のＤＣＭ（０．１Ｍ、１体積）中のアルデヒドの溶液に、アミン（１．５当量）およびトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム（１．５当量）を添加した。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌し、次いで、$NaHCO_3$（飽和水溶液２体積）でクエンチし、ＤＣＭ（２×８体積）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、対応する粗アルデヒドを得た。

一般的手順（ＸＸＩＩＩ）：分子内芳香族求核置換

０℃のＭｅ－ＴＨＦ（０．１Ｍ、１体積）中のアミノ－ハロヘテロアリール（１．０当量）の溶液に、カリウム^{t}ブトキシド（１．５当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで、NH_4Cl（飽和水溶液、４体積）で加水分解し、水（２体積）で希釈し、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ　２×４体積）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで、濃縮乾固して、対応する環化生成物を得た。

【０２８８】

式（Ｉ）の様々な例示化合物および対応する合成中間体の合成および特徴付けが以下に記載される（そこで、それらは、それぞれ「実施例」および「化合物」と称される）。

化合物１：エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボキシレート

ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のエチル２－クロロ－４－メチルピリミジン－５－カルボキシレート（３００ｍｇ）の溶液に、炭酸カリウム（１．５当量）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間加熱し、次いで、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）によって精製して、化合物１（５６０ｍｇ、９９％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３７９．３

化合物２：エチル２－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボキシレート塩酸塩

化合物２を、ＴＦＡを含むＤＣＭ中、化合物１（５６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（Et_2O中２Ｎ、５ｍＬ）で処理し、減圧下で濃縮し、次いで、ＨＣｌ（ＭｅＯＨ中１Ｍ、５ｍＬ）に溶解し、減圧下で濃縮して、化合物２（４５０ｍｇ、９７％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７９．３

化合物３：エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキシレート

ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中のエチル２－クロロピリミジン－５－カルボキシレート（２５０ｍｇ）の溶液に、炭酸カリウム（１．５当量）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間加熱し、次いで、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮乾固した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）によって精製して、化合物３（４７８ｍｇ、９８％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ－^{t}Ｂｕ＋Ｈ）$^+$：３０９．２

化合物４：エチル２－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキシレート塩酸塩
化合物４を、ＴＦＡを含むＤＣＭ中、化合物３（４７５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（Et_2O中２Ｎ、５ｍＬ）で処理し、減圧下で濃縮し、次いで、ＨＣｌ（ＭｅＯＨ中１Ｍ、５ｍＬ）に溶解し、減圧下で濃縮して、化合物４（４２０ｍｇ、定量的）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６５．３
化合物５：エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート
化合物５を、エチル２－ブロモチアゾール－４－カルボキシレート（３００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）によって精製して、化合物５（３４４ｍｇ、７３％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［＋Ｈ）$^+$：３７０．３
化合物６：エチル２－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート
化合物６を、ジオキサン中のＨＣｌを含むジオキサン中、化合物５（３４４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って７０℃で１６時間調製した。粗生成物をK_2CO_3（飽和水溶液、５０ｍＬ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物６（２１７ｍｇ、８７％）を橙色油状物として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７０．２
化合物７：メチル６－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２，４－ジメチルニコチネート
化合物７を、メチル６－クロロ－２，４－ジメチルニコチネート（２５０ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバメート（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）によって精製して、化合物７（３２８ｍｇ、７５％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［＋Ｈ）$^+$：３５２．２
化合物８：メチル２，４－ジメチル－６－（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）ニコチネート塩酸塩
化合物８を、ジオキサン中のＨＣｌを含むジオキサン中、化合物７（３２８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って４時間調製した。粗生成物をEt_2O（２０ｍＬ）中でトリチュレートし、Et_2O（３×１５ｍＬ）でさらに洗浄して、化合物８（２５４ｍｇ、９５％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２５２．１
化合物９：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（メトキシカルボニル）－４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
化合物９を、メチル６－クロロ－２，４－ジメチルニコチネート（１．８０ｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）によって精製して、化合物９（３．２７ｇ、９６％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［＋Ｈ）$^+$：３７８．３

化合物１０：メチル６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート塩酸塩

化合物１０を、ジオキサン中のＨＣｌを含むジオキサン中、化合物９（３．４０ｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って４時間調製した。粗生成物をEt_2O（１００ｍＬ）およびＥｔＯＨ（３ｍＬ）の混合物中でトリチュレートし、Et_2O（３×１５ｍＬ）でさらに洗浄して、化合物１０（２．８０ｇ、９９％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７８．２

化合物１１：６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

化合物１１を、化合物１０（１００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＨＣｌ（ジオキサン中４Ｎ、２０ｍＬ）で処理し、混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をＭｅＯＨに溶解し、メタノール溶液をＩｓｏｌｕｔｅ　ＳＣＸ－２カートリッジ（２ｇ）に装填し、カートリッジをＭｅＯＨですすぎ、次いで、トリエチルアミン（メタノール中１Ｍ）で溶出して、化合物１１（５３ｍｇ、６４％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６４．２

化合物１２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－カルバモイルシクロプロピル）（メチル）カルバメート

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸（２５０ｍｇ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）を添加し、次いで、０℃で、クロロ炭酸メチル（１．５当量）を滴下添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、アンモニアを添加し（ジオキサン中０．４Ｍ、３．０当量）、混合物を２５℃で１８時間にわたって昇温させ、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を$NaHCO_3$（飽和水溶液、５０ｍＬ）で処理し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物１２（２３８ｍｇ、９６％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：２３７．１

化合物１３：１－（メチルアミノ）シクロプロパン－１－カルボキサミド塩酸塩

化合物１３を、ジオキサン中のＨＣｌを含むジオキサン中、化合物１２（２５８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って６０℃で１８時間調製した。粗生成物をEt_2O（２０ｍＬ）中でトリチュレートして、化合物１３（１５０ｍｇ、９０％）をベージュ色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１１５．０

化合物１４：４－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニトリル

化合物１４を、３－ブロモ－６－クロロ－２－フルオロピリジン（１．５０ｇ）およびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニトリル（７５９μＬ）から出発して一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）によって精製して、化合物１４（１．６７ｇ、８３％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３０３．０

化合物１５：４－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド

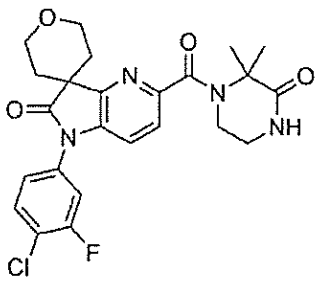
化合物１５を、化合物１４（５００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）によって精製して、化合物１５（４７７ｍｇ、９０％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３２１．０

化合物１６：５’－クロロ－２，３，５，６－テトラヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン

化合物１６を、化合物１５（４７７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）によって精製して、化合物１６（３３０ｍｇ、９３％）を茶色の固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２３９．０
化合物１７：２’－オキソ－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
化合物１７を、化合物１６（３３０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）によって精製して、化合物１７（２６３ｍｇ、８３％）を茶色の固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２３０．１。
化合物１８：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２’－オキソ－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
化合物１８を、化合物１７（２６０ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（２６１ｍｇ、１．１当量）から出発して一般的手順（Ｖ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）によって精製して、化合物１７（２３９ｍｇ、５９％）を紫色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３５８．１。
化合物１９：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２’－オキソ－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド
化合物１９を、化合物１８（２３９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）によって精製して、化合物１９（２０３ｍｇ、８１％）を紫色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３７６．２
化合物２０：メチル１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２’－オキソ－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキシレート
化合物２０を、化合物１９（２０３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）によって精製して、化合物２０（２０５ｍｇ、９７％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３９１．２。
化合物２１：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２’－オキソ－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸および６－（４－カルボキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－５－（（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アミノ）ピコリン酸混合物
化合物２０（２０５ｍｇ）を一般的手順（ＶＩＩ）に従って加水分解して、化合物２１（２０４ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３７７．２
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３９５．１
実施例１：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’－（２，２－ジメチル－３－オキソピペラジン－１－カルボニル）－２，３，５，６－テトラヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン
【０２８９】

【化３２】



【０２９０】
ＤＣＭ／ＴＨＦ（１：１、３０ｍＬ）中の化合物２１（２０４ｍｇ）の溶液に（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（２．３当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．８当量）および３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（１．５当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を加水分解し、次いでＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例１（１３７ｍｇ、２ステップで５４％）を白色固体として得た。

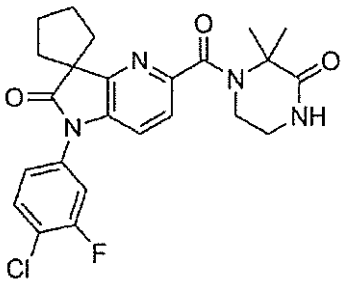
【０２９１】
【数１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.69 (s, 6H, 2 CH_3); 1.83-2.00 (m, 4H, 2 CH_2, CH_2CH_2O); 3.52-3.58 (m, 2H, CH_2); 3.93-4.09 (m, 4H, 2 CH_2, CH_2CH_2O); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.43 (ddd, *J* 8.4, 2.1, 0.9 Hz, 1H, Ar); 7.57 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, *J* 8.4, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.83 (t, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.13-8.16 (m, 1H, NH).

【０２９２】
１つのCH_2シグナルは観察されず。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４８７．０、
Ｍｐ：１６２～１６４℃
化合物２２：１－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）シクロペンタン－１－カルボニトリル
化合物２２を、３－ブロモ－６－クロロ－２－フルオロピリジン（５．００ｇ）およびシクロペンタンカルボニトリルから出発して一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／Et_2O　８０：２０）により精製して、化合物２２（５．５７ｇ、８２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：２８７．０
化合物２３：１－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）シクロペンタン－１－カルボキサミド
化合物２３を、化合物２２（５．５７ｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って

調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物２３（５．９６ｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３０５．１
化合物２４：５’－クロロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン
　化合物２４を、化合物２３（５．９６ｇ）から出発して一般的手順（ＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２４（３．３７ｇ、２ステップで７７％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２２３．０
化合物２５：２’－オキソ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
　化合物２５を、化合物２４（２００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物２５（１８４ｍｇ、９６％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２１４．１。
化合物２６：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２’－オキソ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
　化合物２６を、化合物２５（１８４ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１９９ｍｇ、１．１当量）から出発して一般的手順（Ｖ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２６（２５０ｍｇ、８９％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４２．１。
化合物２７：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２’－オキソ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド
　化合物２７を、化合物２６（２２０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物２７（２４０ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３６０．２
化合物２８：メチル１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２’－オキソスピロ［シクロペンタン－１，３’－インドリン］－５’－カルボキシレート
　化合物２８を、化合物２７（２４０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２８（２１２ｍｇ、２ステップで８８％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３７５．２。
化合物２９：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２’－オキソ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸
　化合物２９を、化合物２８（２１２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて化合物２９（５５ｍｇ、２７％）

を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ^{35}Ｃｌ＋Ｈ）$^{+}$３６１．２。
【０２９３】
実施例２：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’－（２，２－ジメチル－３－オキソピペラジン－１－カルボニル）スピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン
【０２９４】
【化３３】

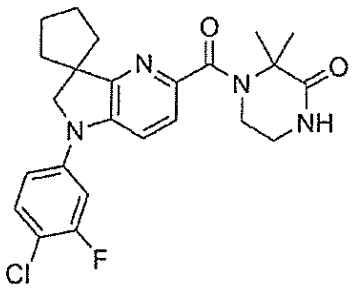


【０２９５】
実施例２を、混合物ＤＣＭ／ＴＨＦ中、化合物２９（５５ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（１．３当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製し、次いで、ＭｅＯＨ／水で凍結乾燥させて実施例２（３０ｍｇ、４２％）を白色固体として得た。
【０２９６】
【数２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.67 (s, 6H, 2 CH_3); 1.64-2.15 (m, 8H, 4 CH_2); 3.47-3.53 (m, 2H, CH_2); 7.33 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.39-7.73 (m, 1H, Ar); 7.50 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.69 (dd, J 10.2, J 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.80 (t, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.06-8.09 (m, 1H, NHCO),

【０２９７】
１つのＣＨ$_2$シグナルは観察されず。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４７１．３。
Ｍｐ：１４３　１４５℃
化合物３０：５’－クロロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物３０を、化合物２４（１．６０ｇ）から出発して一般的手順（ＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物３０（８５０ｍｇ、５６％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２０９．２
化合物３１：１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
化合物３１を、化合物３０（８５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調

製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物３１（６０２ｍｇ、７４％）を茶色の固体として得た
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２００．２
化合物３２：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
　化合物３２を、化合物３１（１９５ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物３２（２２０ｍｇ）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３２８．２
化合物３３：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド
　化合物３３を、化合物３２（２２０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物３３（２００ｍｇ、２ステップで６０％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４６．２
化合物３４：メチル１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキシレート
　化合物３４を、化合物３３（２００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物３４（１９７ｍｇ、９４％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３６１．３
化合物３５：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸
　化合物３５を、化合物３４（２５１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（２５５ｍｇ）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４７．３
　実施例３：４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０２９８】
【化３４】



【０２９９】
　実施例３を、ＴＨＦ／ＤＣＭ混合物（５：２）中、化合物３５（９９ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミ

ン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製し、次いで、１２ｍＬのＤＣＭ／ペンタン混合物（１：５）中でトリチュレートして実施例３（４８ｍｇ、２ステップで３２％）を白色固体として得た。

【０３００】

【数３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 1.81-1.93 (m, 8H, 4 CH_2); 3.56-3.51 (m, 2H, CH_2); 3.93 (s, 2H, CH_2); 7.19 (ddd, *J* 8.7, 2.7, 1.0 Hz, 1H, Ar), 7.33 (dd, *J* 11.8, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar), 8.02-8.06 (m, 1H, NH).

【０３０１】

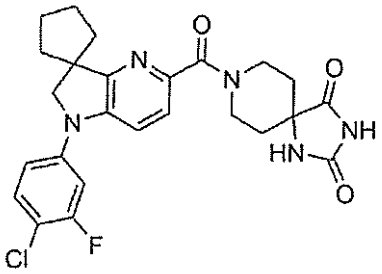
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４５７．３。

Ｍｐ：１９８：２００℃。

実施例４：８－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン

【０３０２】

【化３５】



【０３０３】

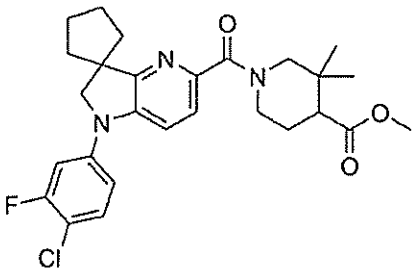
実施例４を、ＤＣＭ中、化合物３５（５０ｍｇ）、１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－２，４－ジオン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物を、分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ９５：０５→０：１００）により精製し、次いで、凍結乾燥させて実施例４（１６ｍｇ、２ステップで２２％）を白色固体として得た。

【０３０４】

【数４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.54-2.01 (m, 12H, 4 **CH_2** シクロペンチル+2 (N-CH_2-**CH_2**); 3.17-3.27 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2); 3.39-3.51 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2); 3.93 (s, 2H, C-**CH_2**-N); 3.97-4.09 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2); 4.18-4.32 (m, 1H, N-**CH_2**-CH_2); 7.17-7.21 (dd,*J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.35 (dd, *J* 11.9, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.49-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.58 (s, 1H, NH); 10.74 (bs, 1H, NH).

【０３０５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４９８．２。
Ｍｐ：２８０～２８５℃。
実施例５：メチル１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペリジン－４－カルボキシレート
【０３０６】
【化３６】

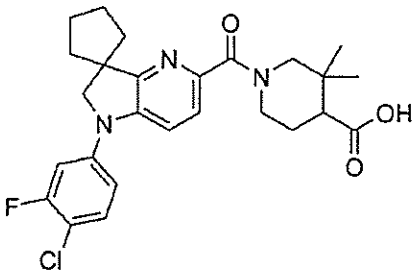


【０３０７】
実施例５を、ＤＣＭ中、化合物３５（８０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペリジン－４－カルボン酸メチル（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例５（１００ｍｇ）を黄色の油として得た。
【０３０８】
【数５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 0.81-1.12 (m, 6H, 2CH_3); 1.40-1.45 (m, 4H, 2CH_2 シクロペンチル); 1.69-2.22 (m, 6H, 2CH_2 シクロペンチル + N-CH_2-CH_2), 2.36-2.48 (1H, m, CH), 2.81-3.23 (m, 2H, NCH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 2H,N-CH_2), 4.26-4.61 (m, 2H, N-CH_2), 6.92-7.02 (m, 2H, 2 Ar), 7.28-7.37 (m, 2H, 2 Ar), 7.51 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

【０３０９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５００．３。
実施例６：１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペリジン－４－カルボン酸
【０３１０】

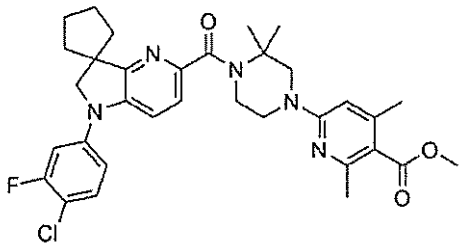
【化３７】



【０３１１】
実施例６を、実施例５（１００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、（H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例６（２０ｍｇ、３ステップで１８％）を白色固体として得た。
【０３１２】
【数６】

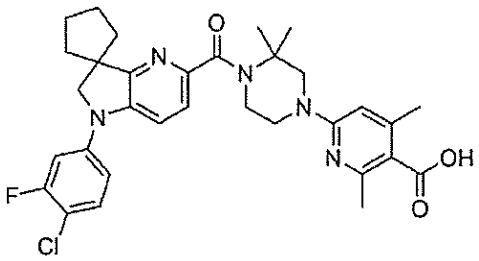
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 0.77-1.10 (m, 6H, 2CH3); 1.53-2.03 (m, 10H, 4CH2 シクロペンチル+N-CH2-CH2); 2.28-2.41 (m, 1H, CO-CH-C(CH3)2); 2.77-3.14 (m, 2H, N-CH2), 3.86-4.12 (m, 3.5H, N-CH2+N-CH2-シクロペンチル); 4.33-4.45 (m, 0.5H, N-CH2); 7.19 (dd, *J* 8.4, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.49-7.58 (m, 2H, 2 Ar);

【０３１３】
１つのシグナルは観察されず（ＣＯＯＨ）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４８６．３。
Ｍｐ：２８０～２８５℃。
【０３１４】
実施例７：メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０３１５】
【化３８】



【０３１６】
実施例７を、ＴＨＦ／ＤＣＭ混合物（１：１）中、化合物３５（１０５ｍｇ）、化合物１０（１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例７（１５５ｍｇ、８４％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６０６．５
実施例８：６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０３１７】
【化３９】



【０３１８】
実施例８を、実施例７（１５５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、凍結乾燥させて実施例８（１０ｍｇ、６％）を白色固体として得た。

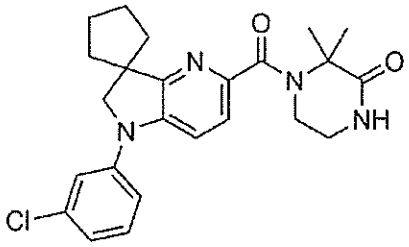
【０３１９】
【数７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ : 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 1.74-2.01 (m, 8H, 4 CH_2); 2.25 (s, 3H, CH_3); 2.36 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.59 (m, 2H, CH_2); 3.77-3.95 (m, 6H, 3 CH_2); 6.30 (s, 1H, Ar), 7.18 (dd, *J* 2.1, 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.35 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

【０３２０】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５９２．４。
Ｍｐ：２６５～２６７℃。
化合物３６：１’－（３－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
化合物３６を、化合物３１（１００ｍｇ）および１－ブロモ－３－クロロベンゼン（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物３６（１１０ｍｇ）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３１０．７
化合物３７：１’－（３－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド

化合物３７を、化合物３６（１１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、化合物３７（７０ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３２８．３
化合物３８：メチル１’－（３－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキシレート
化合物３８を、化合物３６（７０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、化合物３８（４０ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４３．１
化合物３９：１’－（３－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸
化合物３９を、化合物３８（４０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（４０ｍｇ）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３２９．０
実施例９：４－（１’－（３－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン

【０３２１】
【化４０】

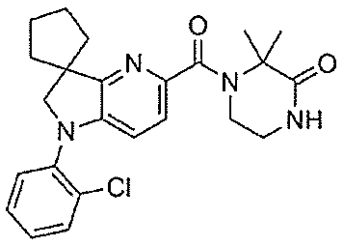


【０３２２】
実施例９を、ＤＣＭ中、化合物３９（４０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、実施例９（５０ｍｇ、５ステップで２２％）を白色固体として得た。
【０３２３】
【数８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 1.73-2.00 (m, 8H, 4 CH_2); 3.51-3.59 (m, 2H, CH_2); 3.94 (s, 2H, CH_2); 7.07 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.33 (m, 2H, 2 Ar); 7.38-7.42 (m, 2H, 2 Ar); 7.48 (d, J 7.5 Hz, 1H, Ar); 8.04 (bs, 1H, CONHR),

【０３２４】
１つのＣＨ$_2$シグナルは観察されず。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４３９．４。
Ｍｐ：１８８～１９２℃。
化合物４０：１’－（２－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
　化合物４０を、化合物３１（１００ｍｇ）および１－ブロモ－２－クロロベンゼン（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物４０（９０ｍｇ）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３１０．２
化合物４１：１’－（２－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド
　化合物４１を、化合物４０（９０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、化合物４１（７０ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３２８．３
化合物４２：メチル１’－（２－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキシレート
　化合物４２を、化合物４１（９０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物４２（５０ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４３．１
化合物４３：１’－（２－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸
　化合物４３を、化合物４２（５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　３０：７０）により精製して、化合物４３（４４ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３２９．１
　実施例１０：４－（１’－（２－クロロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０３２５】
【化４１】



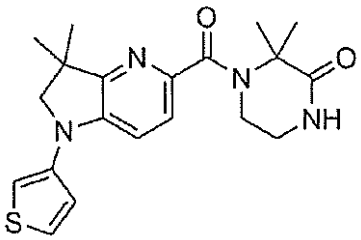
【０３２６】
　実施例１０を、ＤＣＭ中、化合物４３（４４ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、実施例１０（１４ｍｇ、５ステップで６％）を白色固

体として得た。
【０３２７】
【数９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.64 (s, 6H, 2 CH_3); 1.63-2.03 (m, 8H, 4 CH_2); 3.53-3.62 (m, 2H, CH_2); 3.88 (s, 2H, CH_2); 6.55 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.44 (td, *J* 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); 7.55 (dd, *J* 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); 7.61 (dd, *J* 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); 8.04 (bs, 1H, CONHR);

【０３２８】
１つのＣＨ$_2$シグナルは観察されず。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４３９．３。
Ｍｐ：２０６～２１０℃。
化合物４４：２－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル
化合物４４を、３－ブロモ－６－クロロ－２－フルオロピリジン（５．００ｇ）およびイソブチロニトリル（２．１３ｍＬ）から出発して一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物４４（４．１４ｇ）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：２６１．０
化合物４５：２－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンアミド
化合物４５を、化合物４４（４．１４ｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物を、ＤＣＭ／ｎ－ペンタン混合物（２０／８０）中でトリチュレートした。沈殿物を濾過により回収して、化合物４５（２．７７ｇ、２ステップで４２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：２７９．０
化合物４６：５－クロロ－３，３－ジメチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン
化合物４６を、化合物４５（２．７７ｇ）から出発して一般的手順（ＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物４６（１．５７ｇ、８０％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：１９７．０
化合物４７：５－クロロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物４７を、化合物４６（１．５７ｇ）から出発して一般的手順（ＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物４７（１．０９ｇ、７５％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：１８２．９
化合物４８：３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル
化合物４８を、化合物４７（１．０９ｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、化合物４８（４６０ｍｇ、４５％）をベージュ色固体として得た
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１７４．２

化合物４９：３，３－ジメチル－１－（チオフェン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル
化合物４９を、化合物４８（１００ｍｇ）および３－ブロモチオフェン（１．６当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物４９（１００ｍｇ、６８％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２５６．２
化合物５０：３，３－ジメチル－１－（チオフェン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド
化合物５０を、化合物４９（１００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物５０（１２０ｍｇ）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７４．２
化合物５１：メチル３，３－ジメチル－１－（チオフェン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
化合物５１を、化合物５０（１２０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物５１（６０ｍｇ）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８９．２
化合物５２：３，３－ジメチル－１－（チオフェン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸
化合物５２を、化合物５１（６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（６０ｍｇ）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７５．１
実施例１１：４－（３，３－ジメチル－１－（チオフェン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０３２９】
【化４２】



【０３３０】
実施例１１を、ＤＣＭ中、化合物５２（６０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、$Ｈ_{2}Ｏ$＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例１１（１１ｍｇ、４ステップで８％）をベージュ色固体として得た。
【０３３１】

【数１０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 3.34-3.38 (m, 2H, CH_2); 3.50-3.57 (m, 2H, CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.07 (dd, J 3.1, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.30 (dd, J 5.1, 1.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (s, 2H, 2 Ar); 7.64 (dd, J 5.1, 3.1 Hz, 1H, Ar); 8.04 (bs, 1H, CONHR).

【０３３２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３８５．２。

Ｍｐ：２０８～２１２℃。

化合物５３：１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

化合物５３を、化合物４８（８５ｍｇ）および４－ブロモ－１，２－ジフルオロベンゼン（１．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物５３（１１０ｍｇ、７９％）を黄色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８６．２

化合物５４：１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド

化合物５４を、化合物５３（１１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物５４（１００ｍｇ）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３０４．２

化合物５５：メチル１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート

化合物５５を、化合物５４（１２０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、化合物５５（８５ｍｇ、８１％）を黄色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３１９．１

化合物５６：１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸

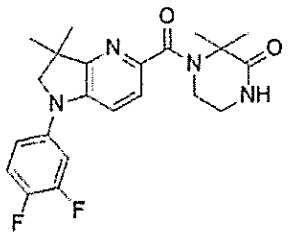
化合物５６を、化合物５５（８５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（８０ｍｇ、９８％）。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３０５．１

実施例１２：４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン

【０３３３】

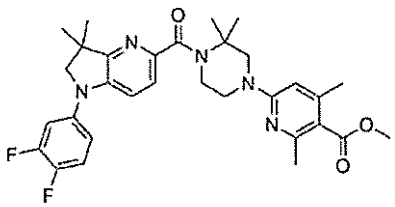
【化４３】



【０３３４】
実施例１２を、ＤＣＭ中、化合物５６（４０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、次いで、Et_2O中でトリチュレートして実施例１２（３０ｍｇ、５５％）を白色固体として得た。
【０３３５】
【数１１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 3.31-3.35 (m, 2H, CH_2); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.12-7.17 (m, 1H, Ar); 7.33-7.50 (m, 4H, 4 Ar); 8.05 (bs, 1H, NH).

【０３３６】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４１５．２。
Ｍｐ：２１７～２２０℃
実施例１３：メチル６－（４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０３３７】
【化４４】

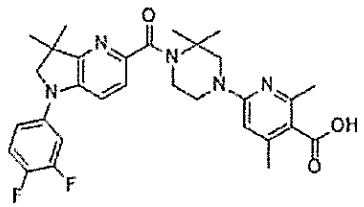


【０３３８】
実施例１３を、ＤＣＭ中、化合物５６（４７ｍｇ）、化合物１０（１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例１３（７７ｍｇ、８８％）を白色固体として得た。
【０３３９】

【数１２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.43 (s, 6H, 2 CH_3); 1.63 (s, 6H, 2 CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.49 (s, 3H, CH_3); 3.61-3.67 (m, 2H, CH_2); 3.77 (s, 2H, N-CH_2); 3.89 (s, 3H, O-CH_3); 3.96-4.02 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.11 (s, 1H, Ar); 6.90-6.96 (m, 1H, Ar); 7.00-7.07 (m, 1H, Ar); 7.14-7.24 (m, 1H, Ar); 7.28 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.50 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar).

【０３４０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６４．４
実施例１４：６－（４－（１－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０３４１】
【化４５】

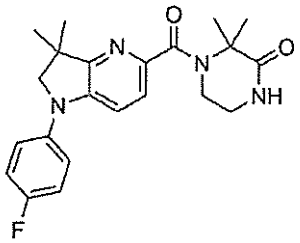


【０３４２】
実施例１４を、実施例１３（７７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、凍結乾燥させて実施例１４（４０ｍｇ、５３％）を白色固体として得た。
【０３４３】
【数１３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ : 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 2.25 (s, 3H, CH_3); 2.36 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.55 (m, 2H, CH_2); 3.80-3.86 (m, 6H, 3 CH_2); 6.32 (s, 1H, Ar); 7.11-7.16 (m, 1H, Ar); 7.31-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.43-7.48 (m, 2H, 2 Ar), 12.68 (bs, 1H, CO_2H).

【０３４４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５０．３
化合物５７：１－（４－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル
化合物５７を、化合物４８（８５ｍｇ）および１－ブロモ－４－フルオロベンゼン（１．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物５７（８６ｍｇ、６６％）を黄色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６８．２
化合物５８：１－（４－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド
化合物５８（９０ｍｇ、９９％）を、一般的手順（ＩＩｂ）に従って化合物５７（８５ｍｇ）から白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８６．２
化合物５９：メチル１－（４－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
化合物５９を、化合物５８（１２０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物５９（８５ｍｇ、８１％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３０１．２
化合物６０：１－（４－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸
化合物６０を、化合物５９（８５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（８０ｍｇ）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８７．２
実施例１５：４－（１－（４－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０３４５】
【化４６】

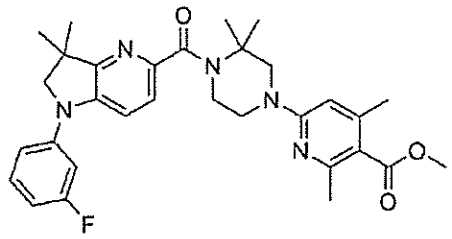


【０３４６】
実施例１５を、ＤＣＭ中、化合物６０（３３ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、次いで、Et_2O中でトリチュレートして実施例１５（２０ｍｇ、４４％）を白色固体として得た。
【０３４７】
【数１４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.32 (s, 6H, 2 CH_3); 1.65 (s, 6H, 2 CH_3); 3.32-3.35 (m, 2H, CH_2); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.82 (s, 2H, CH_2); 7.20-7.26 (m, 2H, 2 Ar); 7.30-7.38 (m, 4H, 4 Ar); 8.04 (bs, 1H, NH).

【０３４８】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３９７．２。

Ｍｐ：２３４～２３６℃。
化合物６１：１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル
　化合物６１を、化合物４８（１５０ｍｇ）および１－ブロモ－３－フルオロベンゼン（１．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物６１（２０５ｍｇ、８９％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６８．２
化合物６２：１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド
　化合物６２（２１０ｍｇ、９８％）を、一般的手順（ＩＩｂ）に従って化合物６１（２００ｍｇ）から白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８６．２
化合物６３：メチル１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
　化合物６３を、化合物６２（２１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物６３（１６０ｍｇ、７２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３０１．２
化合物６４：１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸
　化合物６４を、化合物６３（１６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（１４０ｍｇ、９２％）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８７．２
　実施例１６：メチル６－（４－（１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０３４９】
【化４７】



【０３５０】
　実施例１６を、ＴＨＦ中、化合物６４（５０ｍｇ）、化合物１０（１．３当量）およびトリエチルアミン（４．７当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→Et_2O　０：１００）により精製した。生成物をさらにEt_2O（１０ｍＬ）中の溶解により精製し、ＨＣｌ（１Ｎ水溶液、３×１０ｍＬ）で抽出し、水層をNa_2CO_3（飽和水溶液）で塩基性にし、Et_2O（３×１０ｍＬ）で抽出して実施例１６（６０ｍｇ、６３％）を白色固体として得た。
【０３５１】

【数１５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.43 (s, 6H, 2 CH_3); 1.63 (s, 6H, 2 CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.49 (s, 3H, CH_3); 3.61-3.67 (m, 2H, CH_2); 3.81 (s, 2H, N-CH_2); 3.89 (s, 3H, O-CH_3); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 3.99-4.03 (m, 2H, N-CH_2); 6.11 (s, 1H, Ar); 6.71-6.78 (m, 1H, Ar); 6.89-6.95 (m, 1H, Ar); 6.98-7.01 (m, 1H, Ar); 7.27-7.38 (m, 1H, Ar); 7.40 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar).

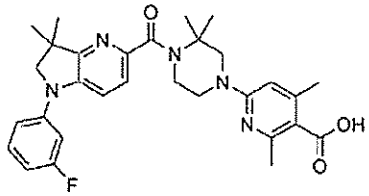
【０３５２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４６．４

実施例１７：６－（４－（１－（３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０３５３】

【化４８】



【０３５４】

実施例１７を、実施例１６（６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、凍結乾燥させて実施例１７（４１ｍｇ、７０％）を白色固体として得た。

【０３５５】

【数１６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.79-3.85 (m, 6H, 3 CH_2); 6.28 (bs, 1H, Ar); 6.84 (dt, J 6.3, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.06-7.17 (m, 2H, 2 Ar); 7.33 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.37-7.45 (m, 1H, Ar); 7.53 (d, J 8.2 Hz, 1H, Ar).

【０３５６】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５３２．４

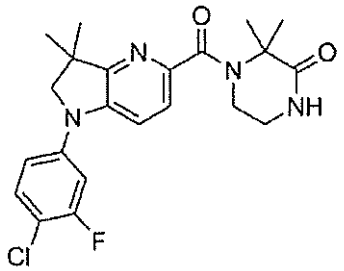
化合物６５：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

化合物６５を、化合物４８（１００ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物６５（２３０ｍｇ、８８％）を黄色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３０２．２。

化合物６６：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド
化合物６６を、化合物６５（２３０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物６６（３００ｍｇ）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３２０．２。
化合物６７：メチル１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
化合物６７を、化合物６６（３００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、化合物６７（１４０ｍｇ、２ステップで５５％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３５．２。
化合物６８：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸
化合物６８を、化合物６７（１４０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（１４０ｍｇ）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３２１．２。
化合物６９：６－クロロ－２－ヨード－Ｎ－（２－メチルアリル）ピリジン－３－アミン
ＴＨＦ中の６－クロロ－２－ヨードピリジン－３－アミン（５．００ｇ）の溶液に、^{t}ＢｕＯＫ（１．２当量）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで３－ブロモ－２－メチルプロペン（１．１当量）を添加し、反応を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ（１５０ｍＬ、飽和水溶液）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物６９（４．５４ｇ、７５％）をオレンジ色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３０９．１。
化合物７０：５－クロロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
ＤＭＳＯ／水の混合物（１６．５ｍＬ、９：１）中の化合物６９（１．５１ｇ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムクロリド（１．２当量）、ギ酸ナトリウム（１．２当量）およびトリエチルアミン（３．０当量）を添加した。反応混合物にアルゴンを１０分間スパージングし、次いで酢酸パラジウム（０．１５当量）を添加し、反応バイアルをクリンプし、１２０℃で１時間加熱した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、これをさらにＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）ですすいだ。濾液をＮＨ４Ｃｌ（５０ｍＬ、飽和水溶液）で、次いでブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０／３０）により精製して、化合物７０（０．７０ｇ、７８％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：１８３．１。
化合物７１：５－クロロ－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物７１を、１００℃で１６時間^{t}ＢｕＯＮａ（３．０当量）を用いて、化合物７０（６００ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（２．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＤＣＭ　７０：３０）により精製して、化合物７１（９２５ｍｇ、９１％）をベージュ色固

体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３１１．１７。
【０３５７】
実施例１８：４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０３５８】
【化４９】

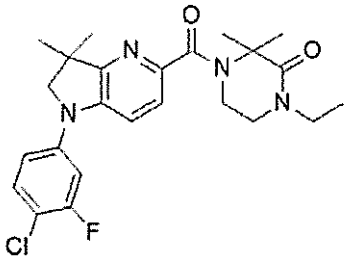


【０３５９】
実施例１８を、ＤＣＭ中、化合物６８（７０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例１８（３９ｍｇ、２ステップで４３％）を白色固体として得た。
【０３６０】
【数１７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.32 (s, 6H, 2 CH_3); 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 3.48-3.55 (m, 2H , CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.18 (dd, *J* 8.5, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.37 (dd, *J* 1.7, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.06 (bs, 1H, CONHR);

【０３６１】
１つのＣＨ$_2$シグナルは観察されず。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４３１．２。
Ｍｐ：２４９～２５３℃。
【０３６２】
実施例１９：４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－エチル－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０３６３】

【化５０】



【０３６４】

実施例１９を、ＴＨＦ中、実施例１８（７０ｍｇ）、およびブロモエタン（１．８当量）から出発して一般的手順（ＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例１９（４５ｍｇ、６０％）を白色固体として得た。

【０３６５】

【数１８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.05 (t, J 6.9 Hz, 3H, CH_3); 1.33 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.66 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.35 (d, J 6.9 Hz, 2H, CH_2); 3.47-3.51 (m, 2H, CH_2); 3.56-3.59 (m, 2H, CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.18 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 11.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, J 8.4 Hz, 1H); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０３６６】

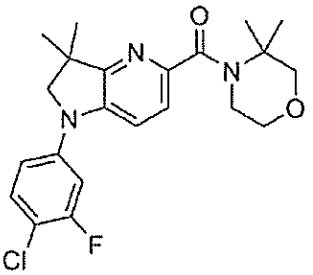
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４５９．５。

Ｍｐ：２２４～２２６℃。

実施例２０：（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（３，３－ジメチルモルホリノ）メタノン

【０３６７】

【化５１】



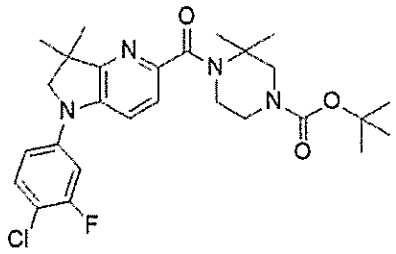
【０３６８】

実施例２０を、ＤＣＭ中、化合物６８（７０ｍｇ）、３，３－ジメチルモルホリン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、次いで、凍結乾燥させて実施例２０（３９ｍｇ、２ステップで４５％）を白色固体として得た。

【０３６９】
【数１９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.32 (s, 6H, 2 CH_3); 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 3.41 (s, 2H, CH_2); 3.46-3.50 (m, 2H, CH_2); 3.69-3.73 (m, 2H, CH_2); 3.85 (s, 2H, CH_2); 7.18 (dd, *J* 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０３７０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４１８．３。
Ｍｐ：１７３～１７７℃。
実施例２１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
【０３７１】
【化５２】

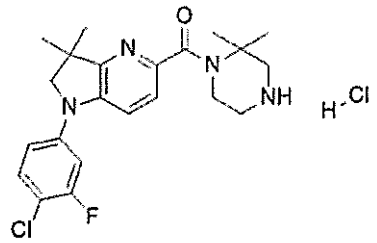


【０３７２】
実施例２１を、ＤＣＭ中、化合物６８（５００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例２１（７４０ｍｇ、９２％）を透明な油として得た。
【０３７３】
【数２０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.32 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.41 (s, 9H, $(CH_3)_3$); 1.45 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.35-3.45 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.46-3.55 (m, 2H, CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.16 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.27-7.35 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

【０３７４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５１７．３。
実施例２２：（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン塩酸塩
【０３７５】

【化５３】



【０３７６】

実施例２２を、ジオキサン中でＨＣｌジオキサンを用いて、実施例２１（６９０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＥｔ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）中のトリチュレーションにより精製して、実施例２２（６００ｍｇ、９９％）を黄色固体として得た。

【０３７７】

【数２１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.32 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.54 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.13-3.17 (m, 2H, N-CH_2); 3.25-3.30 (m, 2H, N-CH_2); 3.64-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 7.16-7.20 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 12.0, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.43 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 9.24 (bs, 2H, NH_2^+).

【０３７８】

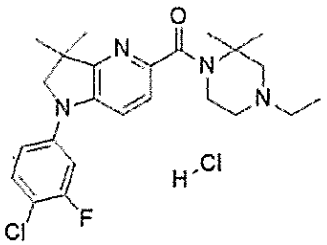
１つのＮ－ＣＨ$_2$は観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４１７．２。

実施例２３：（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（４－エチル－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン塩酸塩

【０３７９】

【化５４】



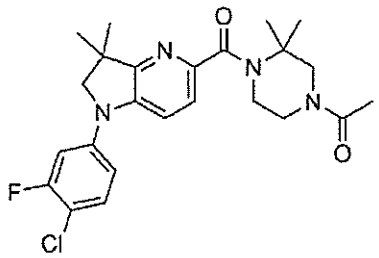
【０３８０】

ＭｅＴＨＦ（２．０ｍＬ）中の実施例２２（７０ｍｇ）の懸濁液に、トリエチルアミン（２．０当量）、アセトアルデヒド（１．０当量）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２．０当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いでＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液、１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→４０：６０）により精製し、ＨＣｌ水溶液で凍結乾燥させて実施例２３（２２ｍｇ、３０％）を黄色固体として得た。

【０３８１】
【数２２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.29 (t, J 7.2 Hz, 3H, CH_3); 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.55 (s, 3H, CH_3); 1.60 (s, 3H, CH3); 3.05-3.22 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.36-3.46 (m, 2H, CH_2); 3.52-3.56 (m, 1H, CH); 3.83-3.90 (m, 2H, CH_2); 4.06-4.11 (m, 1H, CH); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 11.7; 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.46 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 10.21 (bs, 1H, NH^+).

【０３８２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４４５．４
実施例２４：１－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）エタン－１－オン
【０３８３】
【化５５】



【０３８４】
実施例２４を、ＤＣＭ中、実施例２２（７５ｍｇ）、酢酸（１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→４０：６０）により精製し、ＨＣｌ水溶液で凍結乾燥させて実施例２４（３０ｍｇ、４２％）を黄色固体として得た。
【０３８５】
【数２３】

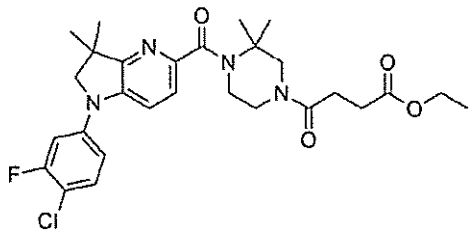
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.32-1.34 (m, 6H, $(CH_3)_2$); 1.45 (s, 3H, CH_3); 1.49 (s, 3H, CH_3); 1.97-2.03 (m, 3H, CH_3); 3.43-3.47 (m, 1H, CH); 3.56 (d, J 6.3 Hz, 2H, CH_2); 3.60-3.67 (m, 2H, CH_2); 3.69-3.72 (m, 1H, CH); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.17(dd, J 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０３８６】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４５９．４
実施例２５：エチル４－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３

－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－オキソブタノエート

【０３８７】

【化５６】



【０３８８】

実施例２５を、ＤＣＭ中、実施例２２（７５ｍｇ）、４－エトキシ－４－オキソブタン酸（１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例２５（６５ｍｇ、７７％）を白色固体として得た。

【０３８９】

【数２４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1-13-1.18 (m, 3H, OCH_2-CH_3); 1.32-1.33 (m, 6H, $(CH_3)_2$); 1.44 (s, 3H, CH_3); 1.50 (s, 3H, CH_3); 2.53-2.61 (m, 4H, 2 CH_2); 3.45-3.99 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.84 (s, 2H, N-CH_2); 3.98-4.06 (m, 2H, O-CH_2); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar). 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar) 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

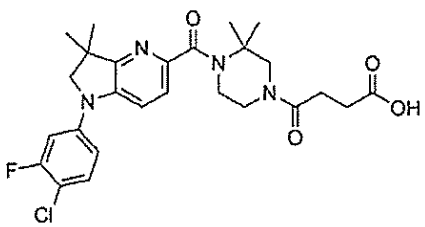
【０３９０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５４５．５。

実施例２６：４－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－オキソブタン酸

【０３９１】

【化５７】



【０３９２】

実施例２６を、実施例２５（６５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調

製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、$Ｈ_2Ｏ$＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ水溶液で凍結乾燥させて実施例２６（３５ｍｇ、５７％）を黄色固体として得た。

【０３９３】

【数２５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.32-1.33 (m, 6H, $(CH_3)_2$); 1.45 (s, 3H, CH_3); 1.50 (s, 3H, CH_3); 2.42-2.48 (m, 2H, CH_2); 2.54-2.63 (m, 2H, CH_2); 3.56-3.59 (m, 2H, CH_2); 3.64-3.72 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.64 (s, 2H, CH_2); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar). 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar) 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

【０３９４】

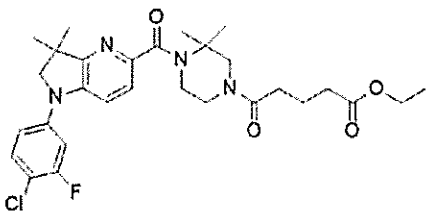
ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５４５．５

実施例２７：エチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタノエート

【０３９５】

【化５８】



【０３９６】

実施例２７を、ＤＣＭ中、実施例２２（７５ｍｇ）、５－エトキシ－５－オキソペンタン酸（１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例２７（６６ｍｇ、７７％）を白色固体として得た。

【０３９７】

【数２６】

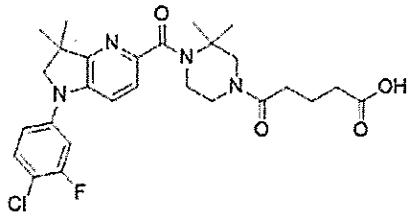
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.13-1.19 (m, 3H, CH_3); 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.44 (s, 3H, CH_3); 1.48 (s, 3H, CH_3); 1.73-1.79 (m, 2H, CH_2); 2.31-2.34 (m, 4H, $(CH_2)_2$; 3.43-3.47 (m, 1H, CH); 3.55-3.70 (m, 5H, $(CH_2)_2$, CH); 3.84 (s, 2H, CH_2); 3.99-4.08 (m, 2H, CH_2); 7.17 (dd, J 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar).

【０３９８】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５９．５

実施例２８：５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３

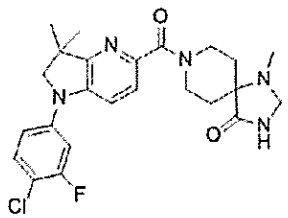
，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタン酸
【０３９９】
【化５９】



【０４００】
実施例２８を、実施例２７（５９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ水溶液で凍結乾燥させて実施例２８（３０ｍｇ、５４％）を黄色固体として得た。
【０４０１】
【数２７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.32 (s, 3H, CH_3); 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.45 (s, 3H, CH_3); 1.46 (s, 3H, CH_3); 1.70-1.76 (m, 2H, CH_2); 2.23-2.37 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.44-3.47 (m, 1H, CH); 3.56-3.70 (m, 5H, $(CH_2)_2$ + CH); 3.04 (s, 2H, CH_2); 7.17 (dd, J 9.0, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

【０４０２】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５３１．５。
実施例２９：８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－メチル－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－４－オン
【０４０３】
【化６０】



【０４０４】
実施例２９を、ＤＣＭ中、化合物６８（７５ｍｇ）、１－メチル－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－４－オン塩酸塩（１．５当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯ

Ｈ　８０：２０→４０：６０）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例２９（４０ｍｇ、３６％）を白色固体として得た。

【０４０５】

【数２８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.33 (s, 6H, 2*CH_3); 1.51-1.88 (m, 4H, 2*CH_2); 2.20-2.38 (m, 3H, N-CH_3); 3.44-3.58 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.64-3.77 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.80-3.92 (m, 3H, 3*N-CH_aH_b); 3.94-4.08 (m, 2H, 2*N-CH_aH_b); 4.16-4.29 (m, 1H, N-CH_aH_b); 7.15-7.22 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.28 (bs, 1H, NH).

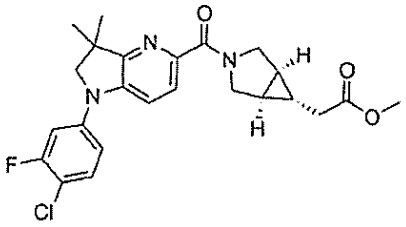
【０４０６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４７２．３。

実施例３０：メチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）アセテート

【０４０７】

【化６１】



【０４０８】

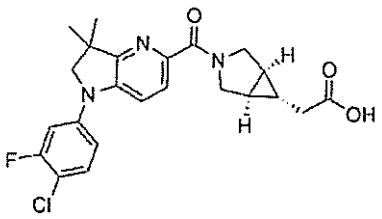
実施例３０を、ＤＣＭ中、化合物６８（６２ｍｇ）、メチル２－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）アセテート塩酸塩（４４ｍｇ、１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例３０（７５ｍｇ、８５％）を白色固体として得た。

【０４０９】

【数２９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 0.63-0.70 (m, 1H, CH); 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.43-1.53 (m, 2H, 2*CH); 2.28-2.33 (m, 2H, CH_2); 3.4-3.48 (m, 1H, CHaHb); 3.59 (s, 3H, O-CH_3); 3.87 (s, 2H, N-CH_2); 3.88-3.98 (m, 3H, N-CH_2 + N-CHaHb); 7.16-7.21 (m, 1H, Ar); 7.31-7.35 (m, 1H, Ar); 7.50-7.59 (m, 3H, 3 Ar).

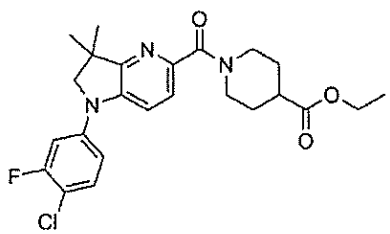
【０４１０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４５８．３
実施例３１：２－（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）酢酸
【０４１１】
【化６２】



【０４１２】
実施例３１を、実施例３０（７２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　２０：８０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例３１（４８ｍｇ、６９％）を白色固体として得た。
【０４１３】
【数３０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 0.60-0.70 (m, 1H, CH); 1.33 (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 3H, CH_3); 1.42-1.54 (m, 2H, 2*CH); 2.18-2.24 (m, 2H, CH_2); 3.40-3.48 (m, 1H, CHaHb); 3.87 (s, 2H, N-CH_2); 3.88-3.98 (m, 3H, N-CH_2 + N-CHaHb); 7.16-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.50-7.59 (m, 3H, 3 Ar); 12.09 (bs, 1H, COOH).

【０４１４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４４４．３
実施例３２：エチル１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－カルボキシレート
【０４１５】
【化６３】



【０４１６】
実施例３２を、ＤＣＭ中、化合物６８（６２ｍｇ）、エチルピペリジン－４－カルボキシレート（３７ｍｇ、１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０

当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例３２（３８ｍｇ、４３％）を白色固体として得た。

【０４１７】

【数３１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.19 (t, J 6.9 Hz, 3H, O-CH_2-CH_3); 1.33 (s, 6H, 2*CH_3); 1.42-1.66 (m, 2H, CH_2); 1.78-2.00 (m, 2H, CH_2); 2.58-2.66 (m, 1H, CH); 2.88-3.04 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.05-3.20 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.86 (s, 2H, N-CH_2); 3.90-4.03 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.06 (q, J 6.9 Hz, 2H, O-CH_2); 4.24-4.38 (m, 1H, N-CH_aH_b); 7.15-7.22 (m, 1H, Ar); 7.29-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

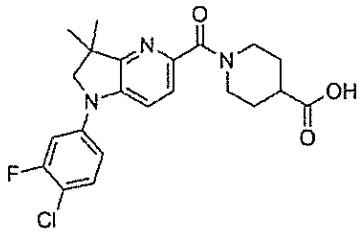
【０４１８】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４６０．３

実施例３３：１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸

【０４１９】

【化６４】



【０４２０】

実施例３３を、実施例３２（３６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→２０：８０）により精製し、凍結乾燥させて実施例３３（２５ｍｇ、７４％）を白色固体として得た。

【０４２１】

【数３２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.33 (s, 6H, 2*CH_3); 1.42-1.66 (m, 2H, CH_2); 1.78-2.00 (m, 2H, CH_2); 2.50-2.60 (m, 1H, CH); 2.88-3.04 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.05-3.20 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.86 (s, 2H, N-CH_2); 3.90-4.05 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.24-4.38 (m, 1H, N-CH_aH_b); 7.15-7.22 (m, 1H, Ar); 7.29-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 12.32 (bs, 1H, COOH).

【０４２２】

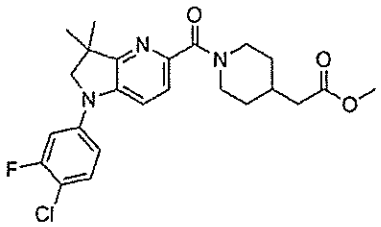
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４３２．３

実施例３４：メチル２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３

－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）アセテート

【０４２３】

【化６５】



【０４２４】

実施例３４を、ＤＣＭ中、化合物６８（７０ｍｇ）、メチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテート（１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例３４（６８ｍｇ）を白色固体として得た。

【０４２５】

【数３３】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.29-1.45 (m, 10H, 2 CH_3 + 2 N-CH_2-CH_aH_b); 1.68-1.87 (m, 2H, 2 N-CH_2-CH_aH_b); 2.04-2.13 (m, 1H, CH); 2.26-2.34 (m, 2H, CH_2CO); 2.76-2.88 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.02-3.12 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.68 (s, 3H, OCH_3); 3.76 (s, 2H, N-CH_2); 4.20-4.28 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.65-4.73 (m, 1H, N-CH_aH_b); 6.91-7.01 (m, 2H, 2 Ar); 7.32-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.47 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar).

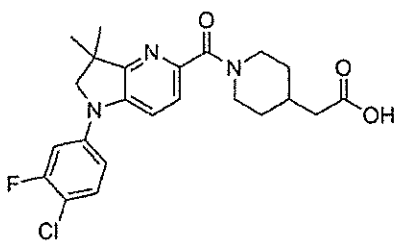
【０４２６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４６０．３

実施例３５：２－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸

【０４２７】

【化６６】



【０４２８】

実施例３５を、実施例３４（７２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋

０．１％ＨＣＯＯＨ　２０：８０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例３５（４８ｍｇ、６９％）を白色固体として得た。

【０４２９】

【数３４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.13-1.23 (m, 2H, CH_2); 1.31 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.62-1.76 (m, 2H, CH_2); 1.89-1.99 (m, 1H, CH_2); 2.15-2.20 (m, 2H, CH_2); 2.77-2.83 (m, 1H, CH); 2.92-3.20 (m, 1H, CH); 3.85 (s, 2H, (CH_2); 3.97-4.02 (m, 1H, CH); 4.40-4.45 (m, 1H, CH); 7.15-7.18 (m, 1H, Ar); 7.29-7.34 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.56 (m, 2H, 2 Ar); 12.13 (bs, 1H, CO_2H).

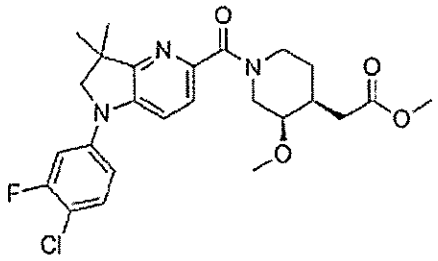
【０４３０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４４６．３

実施例３６：メチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート

【０４３１】

【化６７】



【０４３２】

実施例３６を、ＤＣＭ中、化合物６８（７０ｍｇ）、メチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート（１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例３６（８０ｍｇ）を白色固体として得た。

【０４３３】

【数３５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.40-1.58 (m, 7H, $(CH_3)_2$ + N-$CH_2CH_aH_b$); 1.75-1.78 (m, 1H, N-$CH_2CH_aH_b$); 2.20-2.31 (m, 2H, CH_2-CO); 2.51-2.56 (m, 1H, CH); 2.89-2.97 (m, 2H, 2 N-CH_aH_b); 3.20-3.25 (m, 1H, CH-OCH_3); 3.38-3.42 (m, 2H, N-CH_2); 3.62-3.65 (m, 3H, O-CH_3); 3.67-3.72 (m, 3H, $COOCH_3$); 4.14-4.22 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の 1 種の回転異性体); 4.49-4.60 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.82-4.94 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の 1 種の回転異性体); 6.91-7.00 (m, 2H, 2 Ar); 7.33-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.58 (m, 1H, Ar).

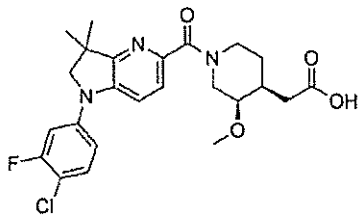
【０４３４】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４９０．３

実施例３７：２－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸

【０４３５】

【化６８】



【０４３６】

実施例３７を、実施例３６（８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　２０：８０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例３７（５５ｍｇ、２ステップで５３％）を黄色固体として得た。

【０４３７】

【数３６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.31-1.36 (m, 6H, $(CH_3)_2$); 1.43-1.60 (m, 2H, CH_2); 2.03-2.36 (m, 2H, CH_2); 2.80-2.89 (m, 3H, CH_3); 3.13-3.28 (m, 3H, CH_3); 3.38-3.42 (m, 1H, CH); 3.80-3.86 (m, 2H, CH_2); 3.88-4.05 (m, 0.5H, CH_aH_b の 1 種の回転異性体); 4.25-4.34 (m, 0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 4.37-4.45 (m, 0.5H, CH_aH_b の 1 種の回転異性体); 4.63-4.70 (m, 0.5H, CH_aH_b の 1 種の回転異性体); 7.16 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar).

【０４３８】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

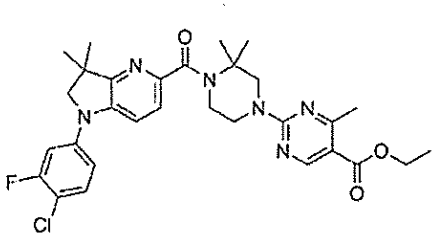
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４７６．３。

実施例３８：エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３

－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボキシレート

【０４３９】

【化６９】



【０４４０】

実施例３８を、ＴＨＦ中、化合物６８（８０ｍｇ）、化合物２（１．２当量）およびトリエチルアミン（３当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、実施例３８（１０３ｍｇ、７１％）を透明な油として得た。

【０４４１】

【数３７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.36 (t, J 7.2 Hz, 3H, OCH_2-CH_3); 1.42 (s, 6H, 2*CH_3); 1.63 (s, 6H, 2*CH_3); 2.68 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 2H, N-CH_2); 3.90-4.08 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.31 (q, J 7.2 Hz, 2H, O-CH_2); 6.84-7.00 (m, 2H, 2 Ar); 7.31-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.49 (d, J 8.4 Hz, Ar); 8.86 (s, 1H, Ar).

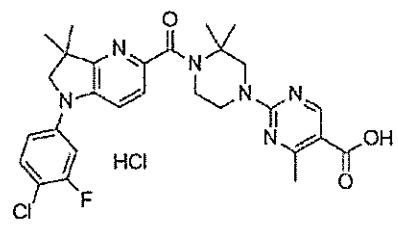
【０４４２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８１．４

実施例３９：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルピリミジン－５－カルボン酸塩酸塩

【０４４３】

【化７０】



【０４４４】

実施例３９を、実施例３８（１０３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ

＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、次いで、ＨＣｌ水溶液で凍結乾燥させて実施例３９（４５ｍｇ、４３％）を黄色固体として得た。

【０４４５】

【数３８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.34 (s, 6H, 2*CH_3); 1.49 (s, 6H, 2*CH_3); 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.75-3.83 (m, 2H, N-CH_2-CH_2-N); 3.84 (s, 2H, N-CH_2-C-N); 4.05 (s, 2H, N-CH_2); 7.17 (dd, J 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.27-7.37 (m, 2H, 2 Ar),　7.48-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.74 (s, 1H, Ar).

【０４４６】

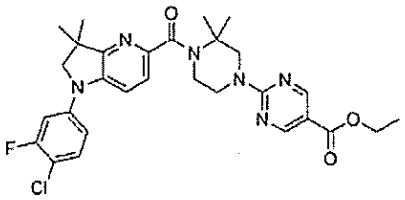
１つのＣＨ$_2$シグナル、ＨＣｌおよびＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５３．４。

実施例４０：エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキシレート

【０４４７】

【化７１】



【０４４８】

実施例４０を、ＴＨＦ中、化合物６８（８０ｍｇ）、化合物４（１．２当量）およびトリエチルアミン（３当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、実施例４０（９８ｍｇ、６９％）を白色固体として得た。

【０４４９】

【数３９】

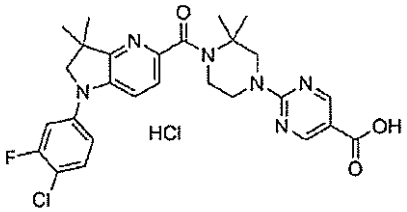
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)　δ : 1.37 (t, J 7.2 Hz, 3H, OCH_2-CH_3); 1.42 (s, 6H, 2*CH_3); 1.64 (s, 6H, 2*CH_3); 3.77 (s, 2H, N-CH_2); 3.90-3.99 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.07 (s, 2H, N-CH_2); 4.35 (q, J 7.2 Hz, 2H, O-CH_2); 6.86-7.02 (m, 2H, 2 Ar); 7.33-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.51 (d, J 8.4 Hz, Ar); 8.90 (s, 2H, 2 Ar).

【０４５０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６７．４

実施例４１：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－ピリミジン－５－カルボン酸塩酸塩

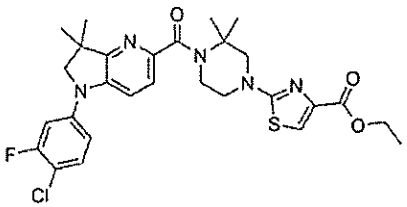
【０４５１】
【化７２】



【０４５２】
実施例４１を、実施例４０（１０３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、次いで、ＨＣｌ水溶液で凍結乾燥させて実施例４１（３９ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。
【０４５３】
【数４０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.35 (s, 6H, 2*CH_3); 1.51 (s, 6H, 2*CH_3); 3.75-3.80 (m, 2H, N-CH_2-CH_2-N); 3.82-3.88 (m, 4H, N-CH_2-CH_2-N + N-CH_2-C-N); 4.05 (s, 2H, N-CH_2) 7.18 (dd, J 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.27-7.37 (m, 2H, 2 Ar), 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 8.77-8.84 (m, 2H, 2 Ar).

【０４５４】
ＨＣｌおよびＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５３９．４。
実施例４２：エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボキシレート
【０４５５】
【化７３】



【０４５６】
実施例４２を、ＤＣＭ中、化合物６８（６２ｍｇ）、化合物６（１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　１５：８５）により精製して、実施例４２（８６ｍｇ、７８％）を白色固体として得た。
【０４５７】
【数４１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.27 (t, J 7.2 Hz, 3H, OCH_2-CH_3); 1.35 (s, 6H, 2*CH_3); 1.54 (s, 6H, 2*CH_3); 3.53-3.60 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-N); 3.72 (s, 2H, N-**CH_2**); 3.78-3.86 (m, 2H, N-CH_2-**CH_2**-N); 3.87 (s, 2H, N-**CH_2**); 4.23 (q, J 7.2 Hz, 2H, O-CH_2); 7.19 (dd, J 8.7, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.30 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.65 (s, 1H, Ar).

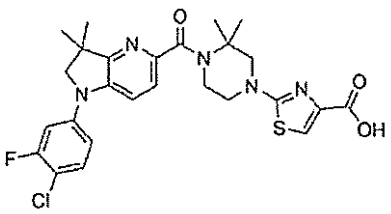
【０４５８】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７２．４

実施例４３：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボン酸

【０４５９】

【化７４】



【０４６０】

実施例４３を、実施例４２（８３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　５０：５０→１０：９０）により精製し、次いで、凍結乾燥させて実施例４３（５０ｍｇ、６３％）を白色固体として得た。

【０４６１】

【数４２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2*CH_3); 1.53 (s, 6H, 2*CH_3); 3.52-3.60 (m, 2H, N-**CH_2**-CH_2-N); 3.72 (s, 2H, N-**CH_2**); 3.78-3.86 (m, 2H, N-CH_2-**CH_2**-N); 3.87 (s, 2H, N-**CH_2**); 7.19 (dd, J 8.7, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.30 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.60 (m, 3H, 3 Ar); 12.62 (bs, 1H, COOH).

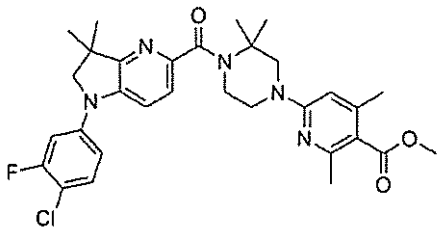
【０４６２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５４４．５。

実施例４４：メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【０４６３】

【化７５】



【０４６４】

実施例４４を、化合物７１（６００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例４４（７５５ｍｇ、６８％）を黄色固体として得た。

【０４６５】

【数４３】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.42 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.60 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.32 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.47 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.58-3.64 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.76 (s, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 3.93 (s, 2H, N-CH_2); 3.95-4.02 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 6.10 (s, 1H, Ar); 6.83-7.02 (m, 2H, 2 Ar); 7.31-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.48 (d, *J* 8.4Hz, 1H, Ar).

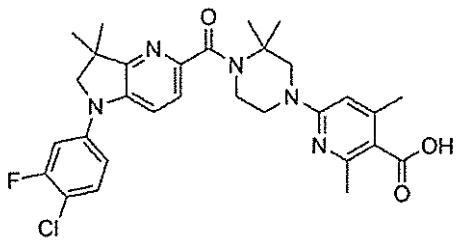
【０４６６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：５８０．４。

実施例４５：６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０４６７】

【化７６】



【０４６８】

実施例４５を、実施例４４（２７５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製し、次いで、水

／エタノール（９：１）で凍結乾燥させて実施例４５（１６０ｍｇ、６０％）を白色固体として得た。

【０４６９】

【数４４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.49 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.27 (s, 3H, ArCH_3); 2.38 (s, 3H, ArCH_3); 3.53-3.56 (m, 2H, CH_2); 3.80-3.88 (m, 6H, 3*CH_2); 6.34 (s, 1H, Ar); 7.18 (dd, *J* 1.7, 7.5 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.36 (m, 2H, 2*Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2*Ar); 12.65 (bs, 1H, COOH).

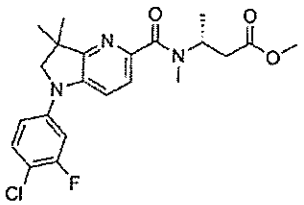
【０４７０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６６．４

実施例４６：メチル（Ｒ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタノエート

【０４７１】

【化７７】



【０４７２】

実施例４６を、ＤＣＭ中、化合物６８（５０ｍｇ）、メチル（Ｒ）－３－（メチルアミノ）ブタノエート塩酸塩（３２ｍｇ、１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例４６（５６ｍｇ、８３％）を白色固体として得た。

【０４７３】

【数４５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.16-1.41 (m, 9H, 3*CH_3); 2.55-2.78 (m, 2H, **CH_2**-COOH); 2.80 (s, 2.3H, N-**CH_3** の 1 種の回転異性体); 2.89 (s, 0.7H, N-**CH_3** の 1 種の回転異性体); 3.52-3.61 (m, 3H, OCH_3); 3.80-3.90 (m, 2H, N-**CH_2**); 4.31-4.49 (m, 0.8H, N-**CH** の 1 種の回転異性体); 4.82-4.95 (m, 0.2H, N-**CH** の 1 種の回転異性体); 7.15-7.21 (m, 1H, Ar); 7.28-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

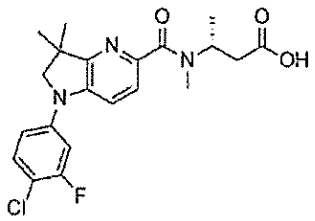
【０４７４】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４３４．２

実施例４７：（Ｒ）－３－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）ブタン酸

【０４７５】

【化７８】



【０４７６】

実施例４７を、実施例４６（１６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のトリチュレーションにより精製し、次いで、凍結乾燥させて実施例４７（３３ｍｇ、５７％）を白色固体として得た。

【０４７７】

【数４６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.16-1.38 (m, 9H, 3*CH_3); 2.55-2.75 (m, 2H, CH_2-COOH); 2.81 (s, 2.3H, N-CH_3 の１種の回転異性体); 2.90 (s, 0.7H, N-CH_3 の１種の回転異性体); 3.80-3.90 (m, 2H, N-CH_2); 4.32-4.45 (m, 0.8H, N-CH の１種の回転異性体); 4.82-4.95 (m, 0.2H, N-CH の１種の回転異性体); 7.15-7.21 (m, 1H, Ar); 7.28-7.32 (m, 1H, Ar); 7.32-7.36 (m, 1H, Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 12.20 (m, 1H, COOH).

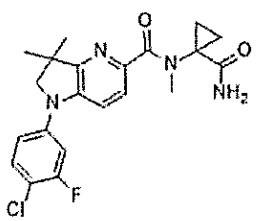
【０４７８】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４２０．２。

実施例４８：Ｎ－（１－カルバモイルシクロプロピル）－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド

【０４７９】

【化７９】



【０４８０】

実施例４８を、ＤＣＭ中、化合物６８（７０ｍｇ）、化合物１３（３３ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ

）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００→ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例４８（４２ｍｇ、４６％）を白色固体として得た。

【０４８１】

【数４７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 0.43-0.60 (m, 1H, CH_2); 0.96-1.05 (m, 1H, CH_2); 1.11-1.20 (m, 2H, , CH_2); 1.31-1.39 (m, 6H, 2 CH_3); 2.95-3.16 (m, 3H, CH_3); 3.77-3.90 (m, 2H, CH_2); 7.15-7.23 (m, 2H, CO-NH_2); 7.31 (dd, *J* 12.1, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.47-7.60 (m, 4H, 4 Ar).

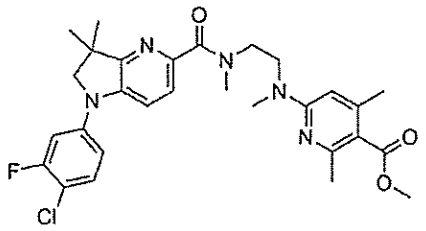
【０４８２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４１７．２

実施例４９：メチル６－（（２－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）エチル）（メチル）アミノ）－２，４－ジメチルニコチネート

【０４８３】

【化８０】



【０４８４】

実施例４９を、ＤＣＭ中、化合物６８（６２ｍｇ）、化合物８（１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例４９（８７ｍｇ）を白色固体として得た。

【０４８５】

【数４８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.24-1.32 (m, 6H, 2*CH_3); 2.05 (s, 3H, CH_3); 2.18 (s, 3H, CH_3); 2.80 (s, 3H, N-CH_3); 3.02 (s, 3H, N-CH_3); 3.04-3.08 (m, 2H, N-CH_2); 3.63-3.67 (m, 2H, N-CH_2); 3.76 (s, 2H, N-CH_3); 3.83 (s, 3H, O-CH_3); 6.02 (s, 1H, Ar); 7.02-7.40 (m, 4H, 4 Ar); 7.50-7.60 (m, 1H, Ar).

【０４８６】

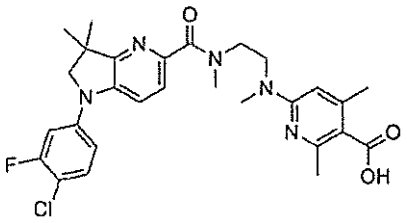
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５４．４

実施例５０：６－（（２－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ，３，３

－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド）エチル）（メチル）アミノ）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０４８７】

【化８１】



【０４８８】

実施例５０を、実施例４９（１９３μｍｏｌ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製した。白色固体を２ｍＬのＭｅＯＨ中の１．２５ＭのＨＣｌ中に溶解させ、次いで濃縮乾固させた。黄色残留物を１ｍＬのＤＣＭ中に溶解させ、次いで、１５ｍＬのEt_2O中に注いだ。沈殿物を濾過し、ＭｅＣＮ中に溶解させ、次いで、水で凍結乾燥させて実施例５０（２３ｍｇ、２ステップで２１％）を白色固体として得た。

【０４８９】

【数４９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.24-1.32 (m, 6H, 2*CH_3); 2.14 (s, 2H, CH_3 の 1 種の回転異性体); 2.33 (s, 3H, CH_3); 2.40-2.50 (m, 1H, CH_3 の 1 種の回転異性体); 2.80-2.95 (m, 2H, N-CH_2); 3.04 (s, 2H, N-CH_2); 3.12-3.17 (m, 1H, N-CHaHb); 3.17-3.24 (m, 1H, N-CHaHb); 3.77 (m, 3H, N-CH_3); 3.82-3.88 (m, 1H, N-CH_3 の 1 種の回転異性体); 3.88-3.98 (m, 2H, N-CH_3 の 1 種の回転異性体); 6.10-6.50 (m, 0.6H, Ar の 1 種の回転異性体); 6.70-6.95 (m, 0.4H, Ar の 1 種の回転異性体); 7.05-7.40 (m, 4H, 4 Ar); 7.50-7.60 (m, 1H, Ar).

【０４９０】

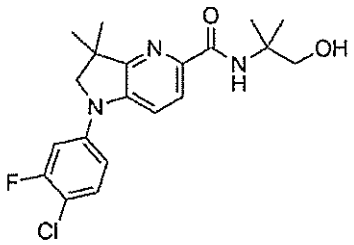
ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５４０．５。

実施例５１：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド

【０４９１】

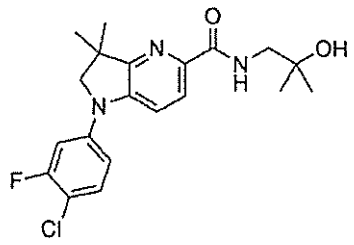
【化８２】



【０４９２】
クロロベンゼン（２ｍＬ）中の化合物６５（５０ｍｇ）の溶液に、２－アミノ－２－メチルプロパン－１－オール（１．５当量）および塩化亜鉛（０．１当量）を添加した。混合物を１４０℃で１８時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例５１（３７ｍｇ、５７％）を白色固体として得た。
【０４９３】
【数５０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.34 および 1.35 (2s, 12H, 4 x CH_3); 3.45 (d, J 5.4 Hz, 2H, CH_2OH); 3.88 (s, 2H, NCH_2); 5,15 (t, J 5.4 Hz, 1H, CH_2OH); 7.18-7.22 (m, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 11.7, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.75 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.06 (s, 1H, NH)

【０４９４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３９２．３
実施例５２：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド
【０４９５】
【化８３】



【０４９６】
クロロベンゼン（２ｍＬ）中の化合物６５（５０ｍｇ）の溶液に、１－アミノ－２－メチルプロパン－２－オール（２４μＬ、１．５当量）および塩化亜鉛（２．３ｍｇ、０．１当量）を添加した。混合物を１４０℃で１８時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例５２（４５ｍ

ｇ、６９％）を白色固体として得た。
【０４９７】
【数５１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.11 (s, 6H, $NHCH_2CMe_2$); 1.37 (s, 6H, $ArNCH_2CMe_2$); 3.27 (d, J 6.3 Hz, 2H, CH_2NH); 3.89 (s, 2H, NCH_2); 4.70 (s, 1H, OH); 7.21 (dd, J 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.35 (dd, J 11.7, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.54-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.78 (d, J 8.1 Hz, 1H, Ar); 8.23 (t, J 6.3 Hz, 1H, NH).

【０４９８】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３９２．３
化合物７２：２－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルブタンニトリル
化合物７２を、３－ブロモ－６－クロロ－２－フルオロピリジン（５．００ｇ）および２－メチルブタンニトリル（２．４０ｍＬ）から出発して一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／Ｅｔ$_2$Ｏ　８０：２０）により精製して、化合物７２（２．４４ｇ、３８％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２７４．９
化合物７３：２－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルブタンアミド
化合物７３（２．５４ｇ、９８％）を、一般的手順（ＩＩｂ）に従って化合物７２（２．４４ｇ）から白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：２９２．９。
化合物７４：５－クロロ－３－エチル－３－メチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－２－オン
化合物７４を、化合物７３（２．５０ｇ）から出発して一般的手順（ＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物７４（１．３５ｇ、７５％）を茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２１０．９
化合物７５：５－クロロ－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物７５を、化合物７４（１．３５ｇ）から出発して一般的手順（ＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００、次いで、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ：９０／１０）により精製して、化合物７５（８６４ｍｇ、６８％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$１９７．１
化合物７６：３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル
化合物７６を、化合物７５（６２９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、化合物７６（２１０ｍｇ、３５％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１８８．１。
化合物７７：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

化合物７７を、化合物７６（２１０ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物７７（２５０ｍｇ）を黄色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$＝３１６．２。

化合物７８：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド

化合物７８を、化合物７７（２５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物７８（１９０ｍｇ、２ステップで５１％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３４．２

化合物７９：メチル１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート

化合物７９を、化合物７７（１９０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、化合物７９（１４０ｍｇ、７０％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４９．２

化合物８０：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸

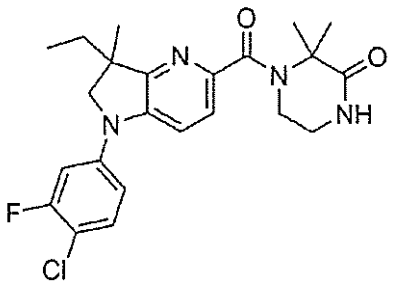
化合物８０を、化合物７９（８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（７０ｍｇ）。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３５．０

実施例５３：４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン

【０４９９】

【化８４】



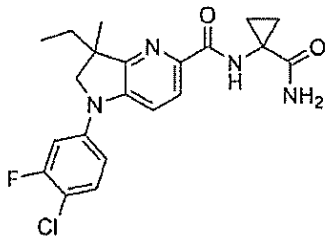
【０５００】

実施例５３を、ＤＣＭ中、化合物８０（７０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例５３（５０ｍｇ、２ステップで４９％）を白色固体として得た。

【０５０１】
【数５２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 0.80 (t, J 7.5 Hz, 3H, CH3); 1.30 (s, 3H, CH3); 1.64-1.71 (m, 8H, CH2 + 2 CH3); 3.49-3.54 (m, 2H, CH2); 3.79 (d, J 10.0 Hz, 1H, CH2); 3.94 (d, J 10.0 Hz, 1H, CH2); 7.20 (dd, J 8.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, J 7.9 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.05 (bs, 1H, CONHR);

【０５０２】
１つのＣＨ$_2$シグナルは観察されず。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４４５．４。
Ｍｐ：２１３～２１７℃。
【０５０３】
実施例５４：Ｎ－（１－カルバモイルシクロプロピル）－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－エチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド
【０５０４】
【化８５】

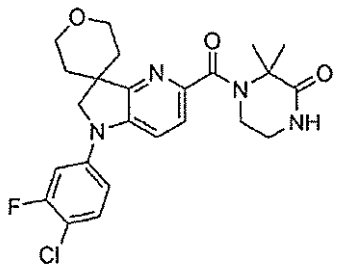


【０５０５】
実施例５４を、ＤＣＭ中、化合物８０（５８ｍｇ）、１－アミノシクロプロパン－１－カルボキサミド（１．５当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例５４（６５ｍｇ、２ステップで９１％）を黄色固体として得た。
【０５０６】
【数５３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 300 MHz) δ : 0.82 (t, J 7.6 Hz, 3H, CH_3); 1.00-1.04 (m, 2H, CH_2); 1.33-1.39 (m, 5H, CH_2 + CH_3); 1.68-1.81 (m, 2H, CH_2); 3.81 (d, J 9.8 Hz, 1H, CH_2); 3.95 (d, J 9.8 Hz, 1H, CH_2); 7.00 (bs, 1H, CO-NH_2); 7.09 (bs, 1H, CO-NH_2); 7.21 (dd, J 8.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.35 (dd, J 11.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 7.76 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 8.74 (s, 1H, CO-NH).

【０５０７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４１７．３。
化合物８１：５’－クロロ－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物８１を、化合物１６（２．００ｇ）から出発して一般的手順（ＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物８１（１．３２ｇ、７０％）を茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２２５．０
化合物８２：１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
化合物８２を、化合物８１（５００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調製した。反応混合物を１５０℃で１時間マイクロ波照射に供した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物８２（３００ｍｇ、６３％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２１６．２
化合物８３：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
化合物８３を、化合物８２（４００ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物８３（４２０ｍｇ、６６％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３４４．２
化合物８４：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド
化合物８４（４１４ｍｇ、９６％）を、一般的手順（ＩＩｂ）に従って化合物８３（４１０ｍｇ）から白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３６２．２。
化合物８５：メチル１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキシレート
化合物８５を、化合物８４（４１４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、化合物８５（３５４ｍｇ、８２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３７７．２

化合物８６：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸
化合物８６を、化合物８５（３５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って白色固体として得た（３１４ｍｇ、９３％）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３６３．２
実施例５５：４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０５０８】
【化８６】

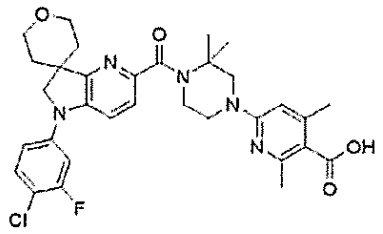


【０５０９】
実施例５５を、ＤＣＭ中、化合物８６（８０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例５５（４３ｍｇ、４１％）を白色固体として得た。
【０５１０】
【数５４】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.60-1.64 (m, 2H, CH_2); 1.89 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.13-2.23 (m, 2H, CH_2); 3.59-3.64 (m, 4H, 2 CH_2); 3.76-3.80 (m, 2H, CH_2); 3.98 (s, 2H, CH_2); 4.07-4.13 (m, 2H, CH_2); 6.10 (bs, 1H, NH); 6.98-7.07 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.44 (m, 2H, 2 Ar); 7.63 (d, J 8.3 Hz, 1H, Ar).

【０５１１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$４７３．３。
Ｍｐ：２４５～２４８℃。
実施例５６：６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２，２’，３，５，６－ヘキサヒドロスピロ［ピラン－４，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０５１２】

【化８７】



【０５１３】
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物８６（５０ｍｇ）の溶液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（６２μＬ）およびベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（６１ｍｇ）添加した。混合物を２５℃で５分間撹拌し、次いで、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１１（１．０当量）の懸濁液を添加し、混合物を２５℃で７２時間、次いで８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を加水分解し（１００ｍＬ）、Et_2O（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例５６（３０ｍｇ、３６％）を白色固体として得た。

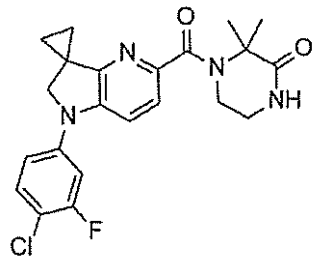
【０５１４】
【数５５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.48 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.60-1.64 (m, 2H, CH_2); 1.94-2.04 (m, 2H, CH_2); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.54-3.61(m, 4H $(CH_2)_2$); 3.81-3.94 (m, 6H, $(CH_2)_3$); 4.08 (s, 2H, CH_2); 6.30 (s, 1H, Ar); 7.24 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.35-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

【０５１５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６０８．５。
化合物８７：１－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボニトリル
化合物８７を、３－ブロモ－６－クロロ－２－フルオロピリジン（１．００ｇ）およびシクロプロパンカルボニトリル（３５０μＬ）から出発して一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物８７（３７０ｍｇ、３０％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：２５９．０
化合物８８：１－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
化合物８８を、化合物８７（６８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物

８８（７４０ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：２７７．１
化合物８９：５’－クロロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン
化合物８９を、化合物８８（７４０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物８９（４００ｍｇ）を茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：１９５．０
化合物９０：５’－クロロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物８９を、化合物８９（１．６０ｇ）から出発して一般的手順（ＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％→ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製して、化合物９０（２１０ｍｇ、３ステップで４４％）を茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：１８１．０
化合物９１：１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
化合物９１を、化合物９０（２１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物９１（８０ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１７２．０
化合物９２：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
化合物９２を、化合物９１（８０ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、化合物９２（１１０ｍｇ）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３００．１
化合物９３：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド
化合物９３を、化合物９２（１１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物９３（６０ｍｇ、２ステップで４０％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３１８．２
化合物９４：メチル１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキシレート
化合物９４を、化合物９３（６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、化合物９４（３０ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３３．２
化合物９５：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸
化合物９５を、化合物９４（２９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って黄色固体として得た（３０ｍｇ）。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３１９．２
実施例５７：４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０５１６】
【化８８】



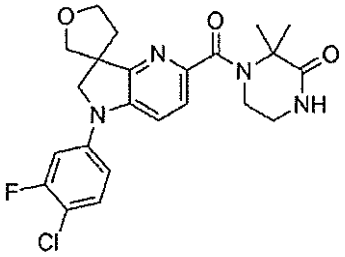
【０５１７】
実施例５７を、ＤＣＭ中、化合物９５（２９ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例５７（１３ｍｇ、３ステップで３２％）を白色固体として得た。
【０５１８】
【数５６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.07-1.02 (m, 2H, CH_2); 1.30-1.35 (m, 2H, CH_2); 1.83 (s, 6H, 2 CH_3); 3.51-3.55 (m, 2H, CH_2); 3.65-3.70 (m, 2H, CH_2); 4.10 (s, 2H, CH_2); 6.10 (bs, 1H, CO-NH_2); 6.93-7.03 (m, 2H, 2 Ar); 7.28 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.37 (t, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.51 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

【０５１９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４２９．３。
Ｍｐ：１６５～１７０℃。
化合物９６：３－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－カルボニトリル
化合物９６を、３－ブロモ－６－クロロ－２－フルオロピリジン（２．１７ｇ）およびテトラヒドロフラン－３－カルボニトリル（９５８μＬ）から出発して一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／Et_2O　４０：６０）により精製して、化合物９６（１．１１ｇ、３８％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：２８９．０
化合物９７：３－（３－ブロモ－６－クロロピリジン－２－イル）テトラヒドロフラン－３－カルボキサミド
化合物９７を、化合物９６（２．００ｇ）から出発して一般的手順（ＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物９７（１．５３ｇ、７２％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３０７．０
化合物９８：５’－クロロ－４，５－ジヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２’（１’Ｈ）－オン
　化合物９８を、化合物９７（１．５３ｇ）から出発して一般的手順（ＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物９８（０．７８ｇ、６９％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２２５．１
化合物９９：５’－クロロ－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
　化合物９９を、化合物９８（７８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製し、化合物９９（７２５ｍｇ、９９％）を茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２１１．０
化合物１００：１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
　化合物１００を、化合物９９（７２５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物１００（４９６ｍｇ、７２％）を黄色固体として得た
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２０２．１
化合物１０１：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニトリル
　化合物１０１を、化合物１００（４９０ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１０１（４７６ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３０．２
化合物１０２：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキサミド
　化合物１０２（３８８ｍｇ、７５％）を、一般的手順（ＩＩｂ）に従って化合物１０１（４９０ｍｇ）から白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４８．２
化合物１０３：メチル１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキシレート
　化合物１０３を、化合物１０２（６８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、化合物１０３（４３６ｍｇ、６２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３６３．２
化合物１０４：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸
　化合物１０４を、化合物１０３（４３０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って白色固体として得た（３８０ｍｇ、９２％）。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４９．２
　実施例５８：４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０５２０】
【化８９】

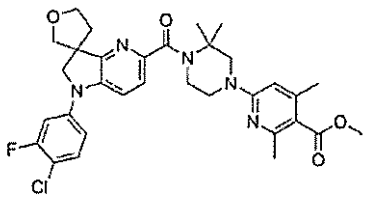


【０５２１】
　実施例５８を、ＤＣＭ中、化合物１０４（８０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（２．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００→ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例５８（４２ｍｇ、４０％）を白色固体として得た。
【０５２２】
【数５７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.87 (d, J 7.2 Hz, 6H); 2.11-2.19 (m, 1H, CH); 2.51-2.60 (m, 1H, CH); 3.54-3.84 (m, 4H, 2 CH_2); 3.90-4.19 (m, 6H, 3 CH_2); 6.17 (bs, 1H, NH); 6.95-7.05 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.44 (m, 2H, 2 Ar); 7.63 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar).

【０５２３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４５９．２。
Ｍｐ：２０２～２０５℃。
　実施例５９：メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０５２４】

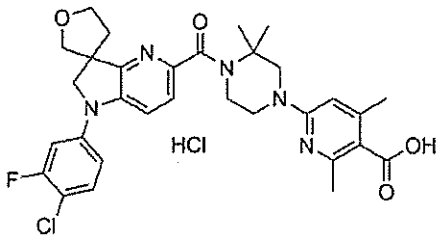
【化９０】



【０５２５】
実施例５９を、ＤＣＭ中、化合物１０４（４０ｍｇ）、化合物１０（３８ｍｇ、１．２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例５９（６５ｍｇ）を白色固体として得た。
【０５２６】
【数５８】

1H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.63 (s, 6H, 2 CH_3); 2.11-2.22 (m, 1H, OCH_2-CH_aH_b); 2.35 (s, 3H, CH_3); 2.50 (s, 3H, CH_3); 2.59-2.64 (m, 1H, OCH_2-CH_aH_b); 3.64-3.67 (m, 2H, OCH_2); 3.86-4.20 (m, 13H, 4 NCH_2, O-CH_2, $COOCH_3$); 6.14 (s, 1H, Ar); 6.94-7.04 (m, 2H, 2 Ar); 7.36-7.43 (m, 2H, 2 Ar); 7.55 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

【０５２７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６０８．５。
実施例６０：６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［フラン－３，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸塩酸塩
【０５２８】
【化９１】



【０５２９】
実施例６０を、実施例５９（８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：

２０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ水溶液で凍結乾燥させて実施例６０（１５ｍｇ、３ステップで２２％）を黄色固体として得た。

【０５３０】

【数５９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 2.15-2.22 (m, 1H, CH); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.31-2.36 (m, 1H, CH); 2.40 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.81-4.10 (m, 12H, 6 CH_2); 6.44 (bs, 1H, Ar); 7.20 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.56-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

【０５３１】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９４．４。

化合物１０５：ｃｉｓ－５－クロロ－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン

スクリューキャップバイアル中で、３５ｍＬのH_2SO_4（４％水溶液）中の３－メチルテトラヒドロフラン－２－オール（１．１０ｇ）の溶液に、２－クロロ－５－ヒドラジンイルピリジン（ｈｙｄｒａｚｉｎｅｙｌｐｙｒｉｄｉｎｅ）塩酸塩（１．５当量）を添加した。反応混合物を１２０℃で１時間加熱し、次いで、２００ｍＬの$NaHCO_3$（飽和水溶液）中で中和した。混合物をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製して、化合物１０５（１．３１ｇ、５４％）を茶色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２１１．１。

化合物１０６：ｃｉｓ－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

化合物１０６を、化合物１０５（１．０１ｇ）から出発して一般的手順（ＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　３０：７０）により精製して、化合物１０６（８８６ｍｇ、９２％）を茶色固体として得た

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２０２．０

化合物１０７：ｃｉｓ－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキサミド

化合物１０７を、化合物１０６（３００ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．１当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製し、化合物１０７（３０４ｍｇ、５９％）を黄色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３４８．１

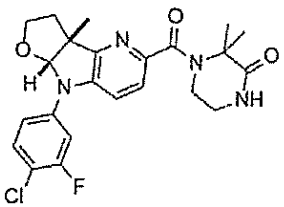
化合物１０８：メチルｃｉｓ－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート

化合物１０８を、化合物１０７（３０４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２５：７５）により精製して、化合物１０８（２９２ｍｇ、９２％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３６３．２

化合物１０９：ｃｉｓ－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３

，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸
化合物１０９を、化合物１０８（２９２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って白色固体として得た（２６４ｍｇ、９４％）。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４９．０
実施例６１：ｃｉｓ－４－（８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０５３２】
【化９２】

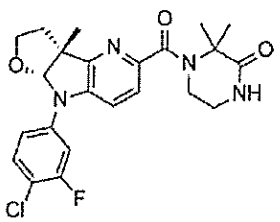
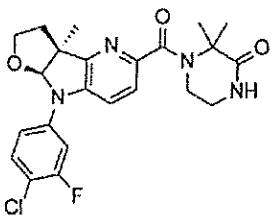


【０５３３】
実施例６１を、ＤＣＭ／ＴＨＦ（１：１）中、化合物１０９（２５８ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（１．３当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、ＭｅＯＨ／水で凍結乾燥させて実施例６１（２１０ｍｇ、６２％）を白色固体として得た。
【０５３４】
【数６０】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.48 (s, 3H, CH_3); 1.67 (s, 6H, 2 CH_3); 2.04-2.15 (m, 1H, CH_2-CH_2-O); 2.29-2.30 (m, 1H, CH_2-CH_2-O); 3.37-3.52 (m, 3H, CH_2-CH_2-O, CH_2); 3.96-4.03 (m, 1H, CH_2-CH_2-O); 5.72 (s, 1H, CH); 7.32 (dd, 1H, *J* 8.7, *J* 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.42-7.51 (m, 3H, 3 Ar); 7.61 (t, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 8.04-8.06 (m, 1H, NHCO).

【０５３５】
１つのＣＨ$_2$シグナルは観察されず。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４５９．２
ＭＰ：２４３～２４５℃
実施例６２および実施例６３：４－（（３ａＲ，８ａＲ）－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オンおよび４－（（３ａＳ，８ａＳ）－８－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３ａ－メチル－３，３ａ，８，８ａ－テトラヒドロ－２Ｈ－フロ［３’，２’：４，５］ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン

【０５３６】
【化９３】

【０５３７】
実施例６１を、固定相としてＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＧ　５μｍ（２５０×２０ｍｍ）および移動相としてＣＯ$_2$／エタノール（７０：３０、１２０ｍＬ／分）を使用してＳＦＣにより精製して、
実施例６２（１０５ｍｇ、５０％、ｅｅ＞９９．５％）、第１の溶出光学異性体（Ｔ$_R$＝６．２５分）
【０５３８】
【数６１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.47 (s, 3H, CH_3); 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 2.04-2.14 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 2.25-2.31 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 3.38-3.44 (m, 3H, CH_2-**CH_2**-O, CH_2); 3.48-3.50 (m, 2H, CH_2); 3.96-4.01 (m, 1H, CH_2-**CH_2**-O); 5.70 (s, 1H, CH); 7.31 (dd, *J* 9.0, *J* 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.42-7.45 (m, 2H, 2 Ar); 7.48 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.58 (t, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 8.03-8.06 (m, 1H, NHCO).

【０５３９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４５９．３
ＭＰ：２４５℃
実施例６３（１０５ｍｇ、５０％、ｅｅ＞９９．５％）、第２の溶出光学異性体（Ｔ$_R$＝７．０８分）
【０５４０】
【数６２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.48 (s, 3H, CH_3); 1.67 (s, 6H, 2 CH_3); 2.04-2.15 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 2.26-2.31 (m, 1H, **CH_2**-CH_2-O); 3.36-3.43 (m, 3H, CH_2-**CH_2**-O, CH_2); 3.49-3.52 (m, 2H, CH_2); 3.97-4.02 (m, 1H, CH_2-**CH_2**-O); 5.71 (s, 1H, CH); 7.34-7.30 (m, 1H, Ar); 7.42-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.49 (d,*J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.59 (t, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 8.03-8.06 (m, 1H, NHCO).

【０５４１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４５９．３
ＭＰ：２４５℃
を得た。
化合物１１０：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

化合物１１０を、メチル２－（６－クロロピリジン－３－イル）アセテート（２００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物１１０（２３６ｍｇ、６０％）を透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６４．３

化合物１１１：メチル２－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート塩酸塩

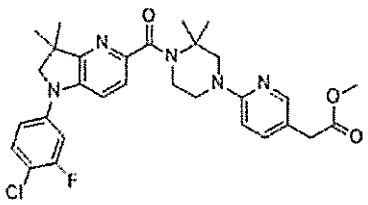
化合物１１１を、ＤＣＭ中でEt_2O中のＨＣｌを使用して、化合物１１０（２３３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って白色固体（１８８ｍｇ、９８％）として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６４．１

実施例６４：メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【０５４２】

【化９４】



【０５４３】

実施例６４を、ＤＣＭ中、化合物６８（５５ｍｇ）、化合物１１１（１．２当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例６４（６６ｍｇ、６８％）を黄色の油として得た。

【０５４４】

【数６３】

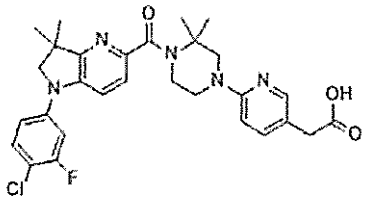
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.48-3.54 (m, 4H, 2 N-CH_2);3.61 (s, 3H, OCH_3); 3.83-3.86 (m, 6H, 2 N-CH_2 + $CH_2C(O)$); 6.60 (d, 1H, J 2.7 Hz, Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.37 (m; 2H, 2 Ar); 7.43-7.47 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 7.96-7.97 (m, 1H, Ar).

【０５４５】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５６６．５

実施例６５：２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

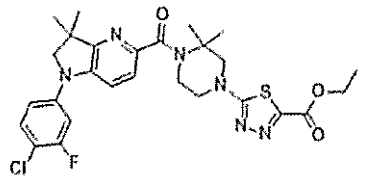
【０５４６】
【化９５】



【０５４７】
実施例６５を、実施例６４（６６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：５→０：１００）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例６５（３７ｍｇ、５８％）を白色固体として得た。
【０５４８】
【数６４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.42 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.49-3.53 (m, 2H, N-CH_2); 3.81-3.86 (m, 6H, 3 N-CH_2); 6.59 (d, *J* 8.7 Hz, 1H Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.44 (dd, *J* 8.7, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 7.95 (d, *J* 2.3 Hz, 1H, Ar).

【０５４９】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５２．５。
実施例６６：エチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシレート
【０５５０】
【化９６】



【０５５１】
ＤＭＦ（０．１Ｍ）中の実施例２２（７５ｍｇ）、エチル５－クロロ－１，３，４－チアジアゾール－２－カルボキシレート（１．５当量）および炭酸カリウム（３当量）の懸濁液を、８０℃で１６時間加熱した。反応混合物をNH_4Cl（飽和水溶液、５０ｍＬ）

中でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例６６（７０ｍｇ、７４％）を透明な油として得た。

【０５５２】

【数６５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.29-1.35 (m, 9H, 2 CH_3 +CH_2-CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 3.67-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.84-3.89 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.35 (q, 2H, *J* 4.2 Hz, CH_2-CH_3); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, Ar); 7.37-7.40 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

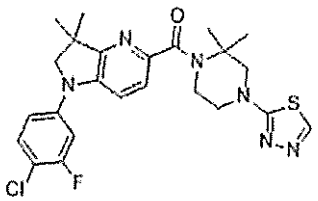
【０５５３】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７３．４

実施例６７：（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン

【０５５４】

【化９７】



【０５５５】

実施例６７を、実施例６６（６７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例６７（３６ｍｇ、６２％）を白色固体として得た。

【０５５６】

【数６６】

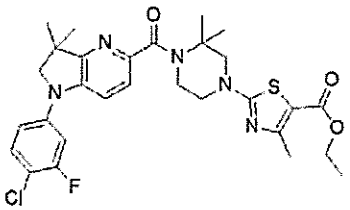
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2*CH_3); 1.53 (s, 6H, 2*CH_3); 3.58-3.66 (m, 2H, N-CH_2); 3.75 (s, 2H, N-CH_2); 3.78-3.86 (m, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 7.19 (dd, *J* 8.9, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 12.0, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 8.75 (s, 1H, Ar).

【０５５７】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５０１．３。

化合物１１２：エチル２－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジメチル

ピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボキシレート
化合物１１２を、エチル２－ブロモ－４－メチルチアゾール－５－カルボキシレート（２００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１１２（３０７ｍｇ、８０％）をオレンジ色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８４．３
化合物１１３：エチル２－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボキシレート
化合物１１３を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１１２（２３３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って黄色の油（３００ｍｇ）として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８４．２
実施例６８：エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボキシレート
【０５５８】
【化９８】

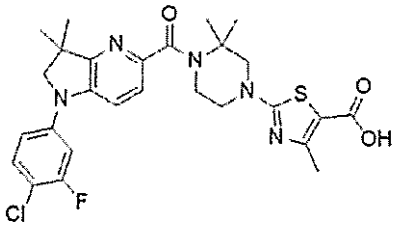


【０５５９】
実施例６８を、ＤＣＭ中、化合物６８（５５ｍｇ）、化合物１１３（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例６８（４２ｍｇ、４２％）を黄色の油として得た。
【０５６０】
【数６７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.24 (t, 3H, J 7.2 Hz, $CH_2\mathbf{CH_3}$); 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 3.54-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.86 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.18 (q, 2H, J 7.2 Hz, $\mathbf{CH_2}CH_3$); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m; 2H, 2 Ar); 7.35-7.40 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０５６１】
１つのＣＨ$_3$は観察されなかった
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５８６．４
実施例６９：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸

【０５６２】
【化９９】

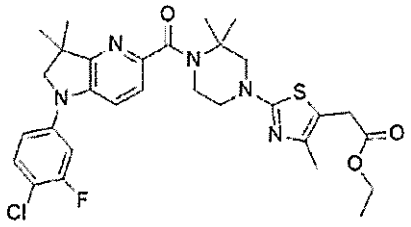


【０５６３】
実施例６９を、実施例６８（４２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例６９（１０ｍｇ、２５％）を黄色固体として得た。
【０５６４】
【数６８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.44 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.57 (m, 2H, NCH_2); 3.76 (s, 2H, NCH_2); 3.81-3.86 (m, 4H, 2 NCH_2); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 12.1, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０５６５】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５８．４。
化合物１１４：エチル２－（２－ブロモ－４－メチルチアゾール－５－イル）アセテート
ＭｅＣＮ（０．１Ｍ）中のエチル２－（２－アミノ－４－メチルチアゾール－５－イル）アセテート（２２５ｍｇ）および臭化銅（ＩＩ）（１．２当量）の溶液に、亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５当量）を添加した。反応混合物を密封し、６０℃で２時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物１１４（１９１ｍｇ、６４％）をオレンジ色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（［^{81}Ｂｒ］Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６６．０
化合物１１５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－４－メチルチアゾール－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
化合物１１５を、化合物１１４（１９１ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物１１５（１０６ｍｇ、３７％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９８．３
化合物１１６：エチル２－（２－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－イル）アセテート
化合物１１６を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１１５（１０６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従ってオレンジ色の油（７０ｍｇ）として得た。

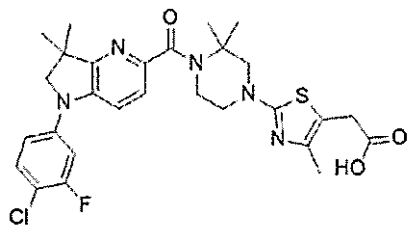
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９８．２
実施例７０：エチル２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－イル）アセテート
【０５６６】
【化１００】



【０５６７】
実施例７０を、ＤＣＭ中、化合物６８（５５ｍｇ）、化合物１１５（１．４当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例７０（７８ｍｇ、７６％）を黄色の油として得た。
【０５６８】
【数６９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.18 (t, 3H, J 7.2 Hz, CH_2CH_3), 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.05 (s, 3H, CH_3); 3.49-3.64 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.77-3.81 (m, 2H, N-CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2C(O)); 4.07 (q, 2H, J 7.2 Hz, CH_2CH_3); 7.16-7.20 (m, 1H, Ar); 7.27-7.32 (m, 1H, Ar); 7.35-7.37 (m, 1H, Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

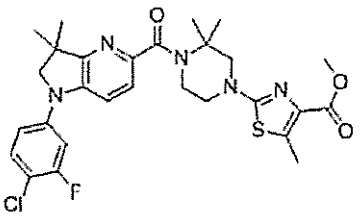
【０５６９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６００．４
実施例７１：２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－メチルチアゾール－５－イル）酢酸
【０５７０】
【化１０１】



【０５７１】
実施例７１を、実施例７０（７８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例７１（３０ｍｇ、４０％）をベージュ色固体として得た。
【０５７２】
【数７０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 2.06 (s, 3H, CH_3); 3.46-3.50 (m, 2H, CH_2); 3.56 (s, 2H, CH_2); 3.63 (s, 2H, CH_2); 3.77-3.81 (m, 2H, CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.16-7.21 (m, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 12.5, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.37 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

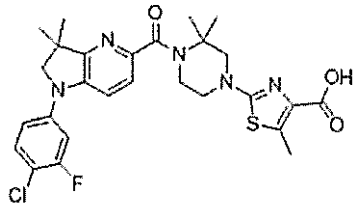
【０５７３】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７２．４。
実施例７２：メチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチルチアゾール－４－カルボキシレート
【０５７４】
【化１０２】



【０５７５】
実施例７２を、実施例２２（７５ｍｇ）、メチル２－ブロモ－５－メチルチアゾール－４－カルボキシレート（１．５当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例７２（５７ｍｇ）を茶色固体として得た。
【０５７６】
【数７１】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)　δ : 1.41 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.65 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.63 (s, 3H, CH_3); 3.64-3.70 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.77 (s, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 3.89-3.96 (m, 2H, CH_2); 6.92-6.98 (m, 2H, 2 Ar); 7.32-7.38 (m, 2H, 2 Ar);　7.50-7.52 (m, 1H, Ar).

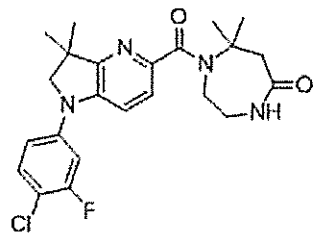
【０５７７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５７２．４。
実施例７３：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－５－メチルチアゾール－４－カルボン酸塩酸塩
【０５７８】
【化１０３】



【０５７９】
実施例７３を、実施例７２（５７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（０．１Ｎ水溶液）で凍結乾燥させて実施例７３（３０ｍｇ、３０％）を黄色固体として得た。
【０５８０】
【数７２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.34 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.53 (s, 3H, CH_3); 3.49-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.63-3.68 (m, 2H, CH_2); 3.77-3.88 (m, 4H, 2*CH_2); 7.18 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar);　7.52-7.59 (m, 2H, 2 Ar).

【０５８１】
ＣＯＯＨおよび塩酸塩は観察されない。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５５８．５。
実施例７４：１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－７，７－ジメチル－１，４－ジアゼパン－５－オン
【０５８２】
【化１０４】



【０５８３】

実施例７４を、ＤＭＦ中、化合物６８（８０ｍｇ）、７，７－ジメチル－１，４－ジアゼパン－５－オン（１．０当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製し、次いで、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）から水（３０ｍＬ）で沈殿させ、水で洗浄して実施例７４（４５ｍｇで、４１％）をベージュ色固体として得た。

【０５８４】

【数７３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.33 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.59 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.60-2.65 (m, 2H, CH_2); 3.40-3.47 (m, 2H, CH_2); 3.66-3.73 (m, 2H, CH_2); 3.84 (s, 2H, CH_2); 7.16-7.19 (m, 1H, Ar); 7.29-7.40 (m, 3H, NH + Ar); 7.52-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

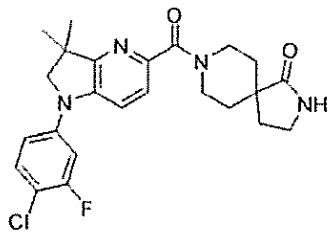
【０５８５】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４４５．９

実施例７５：８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン

【０５８６】

【化１０５】



【０５８７】

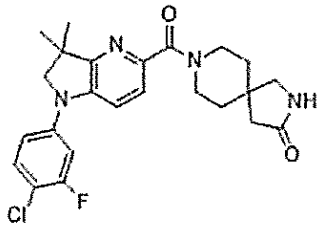
実施例７５を、ＤＭＦ中、化合物６８（８０ｍｇ）、２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－１－オン塩酸塩（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製し、次いで、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）から水（３０ｍＬ）で沈殿させ、水で洗浄して実施例７５（７０ｍｇ、６１％）をベージュ色固体として得た。

【０５８８】

【数７４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.33-1.50 (m, 8H, CH_2 + $(CH_3)_2$); 1.62-1.79 (m, 2H, CH_2); 1.97-2.12 (m, 2H, CH_2); 2.97-3.10 (m, 1H, CH_aH_b); 3.14-3.24 (m, 3H, CH_aH_b + CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 3.94-4.08 (m, 1H, CH); 4.26-4.37 (m, 1H, CH); 7.18 (dd, 1H, *J* 2.4, 8.7 Hz, Ar); 7.30-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.61 (m, 3H, NH + Ar).

【０５８９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４５７．９。
実施例７６：８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン
【０５９０】
【化１０６】

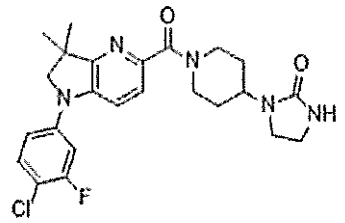


【０５９１】
実施例７６を、ＤＭＦ中、化合物６８（８０ｍｇ）、２，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－３－オン塩酸塩（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製し、次いで、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）から水（３０ｍＬ）で沈殿させ、水で洗浄して実施例７６（５９ｍｇ、４８％）をベージュ色固体として得た。
【０５９２】
【数７５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.33 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.54-1.63 (m, 4H, 2*CH_2); 2.12 (s, 2H, CH_2); 3.10 (s, 2H, CH_2); 3.43-3.77 (m, 4H, 2*N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 7.17 (dd, 1H, *J* 1.8, 8.7 Hz, Ar); 7.29-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57 (m, 3H, Ar + NH).

【０５９３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４５７．９。
実施例７７：１－（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）イミダゾリジン－２－オン
【０５９４】

【化１０７】



【０５９５】

実施例７７を、ＤＭＦ中、化合物６８（８０ｍｇ）、１－（ピペリジン－４－イル）イミダゾリジン－２－オン（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ　６０（登録商標）、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製し、次いで、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）から水（３０ｍＬ）で沈殿させ、水で洗浄して実施例７７（２８ｍｇ、２４％）をベージュ色固体として得た。

【０５９６】

【数７６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.34 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.49-1.75 (m, 4H, 2*CH_2); 2.77-2.88 (m, 1H, CH_aH_b); 3.00-3.15 (m, 1H, CH_aH_b); 3.17-3.30 (m, 4H, 2*CH_2); 3.73-3.86 (m, 3H, CH_2, CH_aH_b); 4.07-4.18 (m, 1H, CH_aH_b); 4.47-4.62 (m, 1H, N-CH); 6.27 (s, 1H, NH), 7.15-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

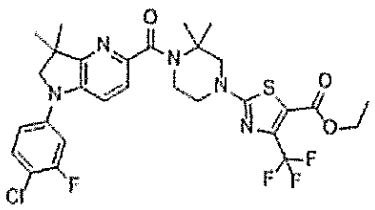
【０５９７】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４７２．８。

実施例７８：エチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボキシレート

【０５９８】

【化１０８】



【０５９９】

実施例７８を、実施例２２（１００ｍｇ）、エチル２－ブロモ－４－（トリフルオロメ

チル）チアゾール－５－カルボキシレート（１．５当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ１００％）により精製して、実施例７８（１２０ｍｇ、８５％）を透明な油として得た。

【０６００】

【数７７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 1.35 (t, 3H, *J* 7.2 Hz, $CH_2\mathbf{CH_3}$); 1.43 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.65 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.65-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.73-3.83 (m, 4H, 2*N-CH_2); 4.00-4.03 (m, 2H, N-CH_2); 4.32 (q, 2H, *J* 7.2 Hz, $\mathbf{CH_2}CH_3$); 6.92-7.01 (m, 2H, 2 Ar); 7.34-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.54 (d, 1H, *J* 8.4 Hz, Ar).

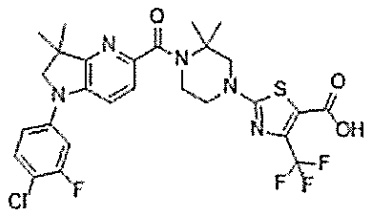
【０６０１】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６４０．９。

実施例７９：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）チアゾール－５－カルボン酸

【０６０２】

【化１０９】



【０６０３】

実施例７９を、実施例７８（５７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（０．１Ｎ水溶液）で凍結乾燥させて実施例７８（３０ｍｇ、３０％）を黄色固体として得た。

【０６０４】

【数７８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.35 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.77-3.82 (m, 2H, N-CH_2); 3.84-3.89 (m, 4H, 2*N-CH_2); 7.18 (dd, 1H, dd, *J* 8.7 2.1 Hz, Ar); 7.27 (dd, 1H, *J* 2.4, 1.8 Hz, Ar); 7.38 (d, 1H, *J* 8.4, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０６０５】

ＣＯＯＨおよび１つのCH_2は観察されなかった。

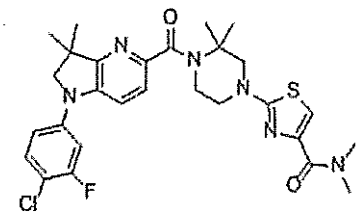
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６１２．３。

実施例８０：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメ

チル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルチアゾール－４－カルボキサミド

【０６０６】

【化１１０】



【０６０７】

実施例８０を、ＰＣ中、実施例４３（５０ｍｇ）、ジメチルアミン塩酸塩（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。反応混合物を、分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　５０：５０→１０：９０）により直接精製し、水で凍結乾燥させて実施例８０（３７ｍｇ、７１％）をベージュ色固体として得た。

【０６０８】

【数７９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.93 (bs, 3H, N-CH_3); 3.11 (bs, 3H, N-CH_3); 3.55-3.58 (m, 2H, CH_2); 3.73 (s, 2H, CH_2); 3.81-3.84 (m, 2H, CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.11 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, J 8.9, 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 11.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

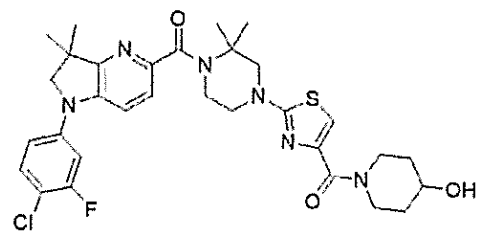
【０６０９】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７２．０。

実施例８１：（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（４－（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）チアゾール－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン

【０６１０】

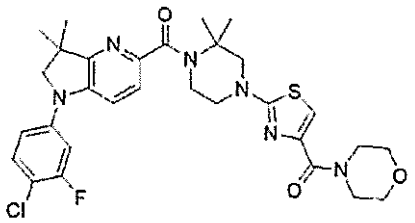
【化１１１】



【０６１１】
実施例８１を、ＰＣ中、実施例４３（５０ｍｇ）、ピペリジン－４－オール（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。反応混合物を、分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→２０：８０）により直接精製し、水で凍結乾燥させて実施例８１（３５ｍｇ、６１％）をベージュ色固体として得た。
【０６１２】
【数８０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.35 (s, 8H, 2 CH_3 + CH_2); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 1.72-1.80 (m, 2H, CH_2); 3.09-3.27 (m, 2H, CH_2); 3.55-3.60 (m, 2H, CH_2); 3.72 (bs, 3H, CH + CH_2); 3.80-3.84 (m, 2H, CH_2); 3.87 (s, 2H, CH_2); 3.92-3.98 (m, 2H, CH_2); 4.76 (d, *J* 4.2 Hz, 1H, OH); 7.09 (s, 1H, Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０６１３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２８．０。
実施例８２：（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（４－（モルホリン－４－カルボニル）チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン
【０６１４】
【化１１２】



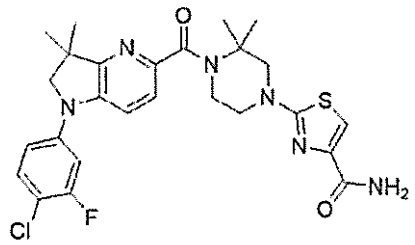
【０６１５】
実施例８２を、ＰＣ中、実施例４３（５０ｍｇ）、モルホリン（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。反応混合物を、分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　５０：５０→１０：９０）により直接精製し、水で凍結乾燥させて実施例８２（３１ｍｇ、５５％）をベージュ色固体として得た。
【０６１６】
【数８１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 3.55-3.59 (m, 8H, 4 CH_2); 3.71 (m, 4H, 2 CH_2); 3.80-3.84 (m, 2H, CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2); 7.17-7.21 (m, 2H, 2 Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０６１７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６１４．０。

実施例８３：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボキサミド

【０６１８】
【化１１３】



【０６１９】
ジオキサン（０．１Ｍ）中の実施例４３およびアンモニア（５．５当量）の溶液に、（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）オキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（１．５当量）を添加し、混合物を８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機物をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８：０２）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　５０：５０→１０：９０）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例８３（２０ｍｇ、４０％）をベージュ色固体として得た。

【０６２０】
【数８２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 3.52-3.57 (m, 2H, CH_2); 3.80-3.87 (m, 6H, 3 CH_2); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.31-7.34 (m, 2H, 2 Ar); 7.38 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.41-7.47 (m, 2H, NH_2); 7.53-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０６２１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５４３．８。

化合物１１７：５－クロロ－１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン

化合物１１７を、１００℃で１８時間^{t}ＢｕＯＮａ（３．０当量）を用いて、化合物７０（３５０ｍｇ）および４－ブロモ－２－フルオロ－１－メチルベンゼン（２．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物１１７（３４０ｍｇ、６１％）をベージュ色固体として得た。

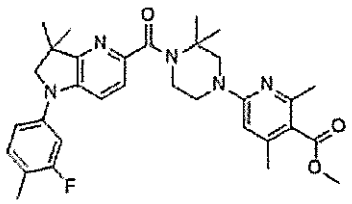
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２９１．３。

【０６２２】

実施例８４：メチル６－（４－（１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【０６２３】

【化１１４】



【０６２４】

実施例８４を、化合物１１７（１００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例８４（１２８ｍｇ、６７％）をベージュ色固体として得た。

【０６２５】

【数８３】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.42 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.62 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.25 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.32 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.55 (bs, 3H, $ArCH_3$); 3.59-3.67 (m, 2H, N-CH_2); 3.76 (s, 2H, N-CH_2); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 3.93-4.06 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.10 (s, 1H, Ar); 6.85-6.92 (m, 2H, 2 Ar); 7.14-7.20 (m, 1H, Ar); 7.29 (d, *J* 8.4Hz, 1H, Ar); 7.47 (d, *J* 8.4Hz, 1H, Ar).

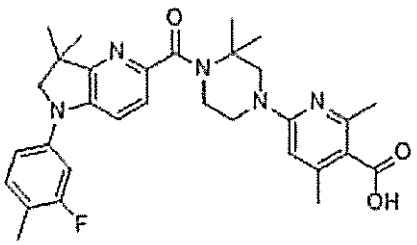
【０６２６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）：５６１．０。

実施例８５：６－（４－（１－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０６２７】

【化１１５】

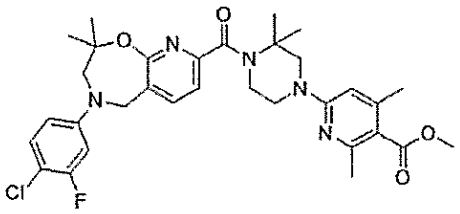


【０６２８】
実施例８５を、実施例８４（１２５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例８５（８８ｍｇ、６８％）をベージュ色固体として得た。
【０６２９】
【数８４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.35 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.21 (s, 3H, CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.59-3.72 (m, 2H, NCH_2); 3.83 (s, 2H, NCH_2); 3.92-3.97 (m, 4H, 2*CH_2); 6.61-6.69 (m, 1H, Ar); 7.05-7.09 (m, 2H, 2 Ar); 7.26-7.32 (m, 1H, Ar;) 7.35 (d, *J* 8.4, 1H, Ar); 7.47 (d, *J* 8.4, 1H, Ar).

【０６３０】
１つのＣＨ３およびＣＯＯＨは観察されない。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５４７．０。
化合物１１８：１－（（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アミノ）－２－メチルプロパン－２－オール
不活性雰囲気下で、ジオキサン（０．１Ｍ）中の４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼン（１．０ｇ）および１－アミノ－２－メチルプロパン－２－オール（１．１当量）の溶液に、炭酸セシウム（２当量）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングした後、ＢｒｅｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．０５当量）を添加した。反応混合物を１００℃で１時間加熱した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で洗浄し、次いで濾液を濃縮乾固させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９９：０１）により精製して、化合物１１８（７１０ｍｇ、６８％）を茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］－ＯＨ）$^+$：２００．６。
化合物１１９：２，６－ジクロロ－Ｎ－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ニコチンアミド
ＤＣＭ（０．１Ｍ）中の２，６－ジクロロニコチン酸（６２６ｍｇ）および化合物１１８（１．０当量）の溶液に、ピリジン（１０当量）および$POCl_3$（２当量）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｎ水溶液、５ｍＬ）でクエンチし、水（１５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物１１９（９１０ｍｇ、７１％）を黄色の油として得た。

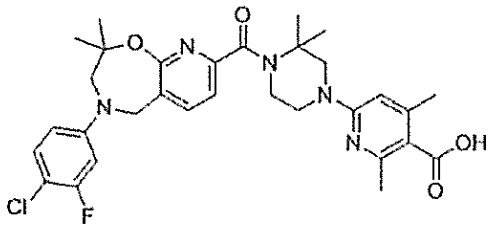
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ$_3$］－ＯＨ）$^+$：３７３．６
化合物１２０：８－クロロ－４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン（ｏｘａｚｅｐｉｎ）－５（２Ｈ）－オン
０℃で、ＴＨＦ（０．１Ｍ）中の化合物１１９（３００ｍｇ）の溶液に、水素化ナトリウム（ミネラルオイル中で６０％、１．１当量）を添加した。反応混合物を５０℃で２１時間加熱した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１２０（１４３ｍｇ、５３％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ$_2$］＋Ｈ）$^+$：３５５．６
化合物１２１：８－クロロ－４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン
０℃で、ＴＨＦ（０．１Ｍ）中の化合物１２０（２５３ｍｇ）の溶液にボラン（ジメチルスルフィド錯体、５．０当量）を添加した。反応混合物を５０℃で１．５時間加熱した。反応混合物をＭｅＯＨ（３ｍＬ）でクエンチし、４０℃で２０分間加熱し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物１２１（１９５ｍｇ、８０％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ$_2$］＋Ｈ）$^+$：３４１．１
実施例８６：メチル６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０６３１】
【化１１６】



【０６３２】
実施例８６を、化合物１２１（９０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、$Mo(CO)_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、実施例８６（９１ｍｇ、５７％）を黄色の油として得た。
【０６３３】
【数８５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.15 (s, 6H, 2 CH_3); 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3); 3.32-3.39 (m, 2H, N-CH_2); 3.50-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.86-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.55 (s, 2H, N-CH_2); 6.32 (s, 1H, Ar); 6.81-6.85 (m, 1H, Ar); 7.00-7.06 (m, 1H, Ar); 7.20-7.28 (m, 2H, 2 Ar); 8.17 (d, *J* 7.7 Hz, 1H, Ar).

【０６３４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：６１０．９。
実施例８７：６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－２，３，４，５－テトラヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－８－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０６３５】
【化１１７】

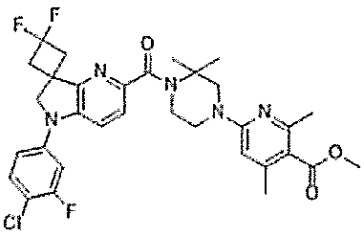


【０６３６】
実施例８７を、実施例８６（９１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例８７（１２ｍｇ、１４％）を白色固体として得た。
【０６３７】
【数８６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.16 (s, 6H, 2 CH_3); 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 2.25 (s, 3H, CH_3); 2.36 (s, 3H, CH_3); 3.39-3.44 (m, 2H, N-CH_2); 3.51-3.57 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.55 (s, 2H, N-CH_2); 6.30 (s, 1H, Ar); 6.81-6.85 (m, 1H, Ar); 7.01-7.06 (m, 1H, Ar); 7.20-7.28 (m, 2H, 2 Ar); 8.17 (d, *J* 7.7 Hz, 1H, Ar); 12.68 (bs, 1H, COOH).

【０６３８】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：５９６．９。
化合物１２２：１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボニトリル
化合物１２２を、３－クロロ－２－フルオロピリジン（１．０ｇ）および３，３－ジフルオロシクロブタン－１－カルボニトリルから一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ（登録商標）６０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１２２（１．

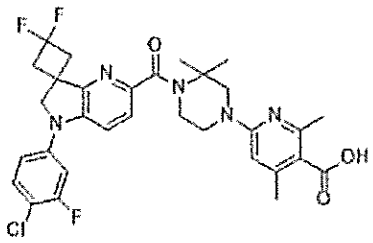
２９ｇ、７４％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：２２９．６。
化合物１２３：（１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロシクロブチル）メタンアミン
化合物１２３（８５０ｍｇ、６５％）を、化合物１２２（１．２９ｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：２３３．４。
化合物１２４：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１２４を、化合物１２３（９００ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物１２４（３５５ｍｇ、２８％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：３２５．６。
化合物１２５：５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１２５（４３１ｍｇ、９９％）を、ＭｅＣＮ中、化合物１２４（３５０ｍｇ）から出発してさらなる精製無しで一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、オフホワイト色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４０５．７。
【０６３９】
実施例８８：メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０６４０】
【化１１８】



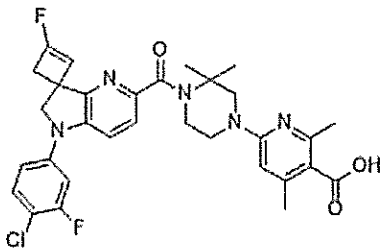
【０６４１】
実施例８８を、化合物１２５（１００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、実施例８８（８５ｍｇ）を白色固体として得た。
【０６４２】
【数８７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.62 (s, 6H, 2 CH_3); 2.32 (s, 3H, CH_3); 2.47 (s, 3H, CH_3); 2.75-2.85 (m, 2H, $(CH_aH_b)_2$-CF_2); 3.15-3.30 (m, 2H, $(CH_aH_b)_2$-CF_2); 3.65-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.87 (s, 3H, O-CH_3); 3.98-4.00 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.20 (s, 2H, N-CH_2); 6.11 (s, 1H, Ar); 6.91-7.03 (m, 2H, 2 Ar); 7.34-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.58 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

【０６４３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：６２８．３。
実施例８９：６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０６４４】
【化１１９】



【０６４５】
実施例９０：６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－２－エン－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０６４６】
【化１２０】



【０６４７】
実施例８９および実施例９０を、実施例８８（８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、対応する画分をＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例８９（３５ｍｇ、２ステップで２２％）を黄色固体として、および実施例９０（１０ｍｇ、２ステップで１４％）を白色固体として得た。

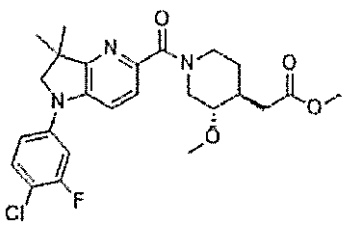
【０６４８】
実施例８９：
【０６４９】
【数８８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.51 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.30 (s, 3H, CH_3); 2.45 (s, 3H, CH_3); 2.93-3.12 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.65-3.69 (m, 2H, CH_2); 3.88-3.94 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 4.33 (s, 2H, CH_2); 6.56 (bs, 1H, Ar); 7.16-7.22 (dd, *J* 8.7 Hz, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.36 (dd, *J* 11.7 Hz, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.44 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.54-7.60 (m, 2H, 2 Ar).

【０６５０】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６１４．５
実施例９０：
【０６５１】
【数８９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.48 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.25 (s, 3H, CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3); 3.01-3.07 (m, 1H, CH); 3.15-3.22 (m, 1H, CH); 3.52-3.58 (m, 2H, CH_2); 3.68 (bs, 2H, CH_2); 3.74-3.79 (m, 2H, CH_2); 4.19-4.33 (m, 2H, CH_2); 5.30 (d, J 8.1 HZ, 1H, CH); 6.27 (bs, 1H, Ar); 7.18-7.22 (m, 1H, Ar); 7.32-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.53-7.61 (m, 2H, 2 Ar); 12.65 (bs, 1H, CO_2H).

【０６５２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９５．０。
実施例９１：メチル２－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート
【０６５３】
【化１２１】



【０６５４】
実施例９１を、ＴＨＦ中、化合物６８（１００ｍｇ）、メチル２－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート塩酸塩（１．１当量）およびトリエチルアミン（３当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ

１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例９１（１３９ｍｇ、９１％）をベージュ色固体として得た。

【０６５５】

【数９０】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.34 (広幅 s, 7H, $(CH_3)_2$, CH); 1.68-2.03 (m, 2H, CH_2); 2.56-2.67 (m, 2H, CH_2); 2.76-3.09 (m, 3H, CH_2, CH); 3.12-3.24 (m, 2H, N-CH_2); 3.58 (s, 3H, O-CH_3); 3.81-3.88 (m, 3H, CH-O + N-CH_2); 3.89-4.01 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.23-4.40 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の他の回転異性体); 4.45-4.60 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.63-4.76 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の１種の回転異性体); 7.18 (dd, 8.7 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, 2.4, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.44 (m, 1H, Ar), 7.49-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

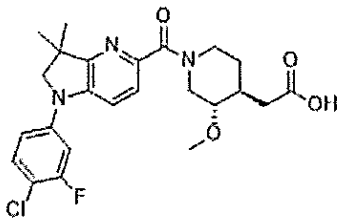
【０６５６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４９０．９

実施例９２：２－（（３Ｓ，４Ｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸

【０６５７】

【化１２２】



【０６５８】

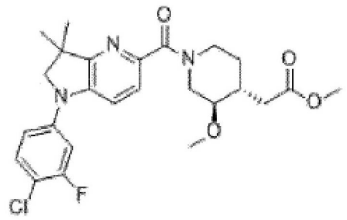
実施例９２を、実施例９１（１３９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→２０：８０）により精製し、次いで、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例９２（８３ｍｇ、５７％）を黄色固体として得た。

【０６５９】

【数９１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.30 (広幅 s, 7H, $(CH_3)_2$, CH); 1.68-1.97 (m,2H, CH_2); 2.07-2.18 (m, 1H, CH); 2.60-2.68 (m, 1H, CH); 2.77-3.01 (m, 3H, CH_2, CH); 3.14-3.33 (s, 3H, 回転異性体 OCH_3); 3.82-3.87 (m, 2H, CH_2); 3.87-3.95 (m, 0.5H, CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.19-4.29 (m, 0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 4.36-4.47 (m, 0.5H, CH_aH_b の１種の回転異性体; 4.57-4.67 (0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 7.16 (dd, 8.7 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.27 (dd, 2.4, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.41 (m, 1H, Ar), 7.49-7.56 (m, 2H, 2 Ar).

【０６６０】
ＣＯＯＨは観察されなかった
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４７６．３
実施例９３：メチル２－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート
【０６６１】
【化１２３】

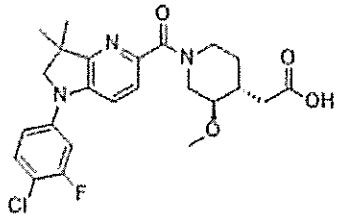


【０６６２】
実施例９３を、ＴＨＦ中、化合物６８（１００ｍｇ）、メチル２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート塩酸塩（１．１当量）およびトリエチルアミン（３当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例９１（１２１ｍｇ、７９％）をベージュ色固体として得た。
【０６６３】
【数９２】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.34 (広幅 s, 7H, $(CH_3)_2$, CH); 1.68-2.03 (m, 2H, CH_2); 2.56-2.67 (m, 2H, CH_2); 2.76-3.09 (m, 3H, CH_2, CH); 3.12-3.24 (m, 2H, N-CH_2); 3.58 (s, 3H, O-CH_3); 3.81-3.88 (m, 3H, CH-O + N-CH_2); 3.89-4.01 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.23-4.40 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の他の回転異性体); 4.45-4.60 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.63-4.76 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の１種の回転異性体); 7.18 (dd, 8.7 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, 2.4, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.44 (m, 1H, Ar), 7.49-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０６６４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４９０．９
実施例９４：２－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸
【０６６５】

【化１２４】



【０６６６】

実施例９４を、実施例９３（１２１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→２０：８０）により精製し、次いで、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例９４（７７ｍｇ、６１％）を黄色固体として得た。

【０６６７】

【数９３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ：　1.32 (広幅 s, 7H, $(CH_3)_2$, CH); 1.70-1.96 (m, 2H, CH_2); 2.05-2.18 (m, 1H, CH); 2.57-2.67 (m, 1H, CH); 2.78-3.10 (m, 3H, CH, CH_2); 3.16-3.34 (2 d, 3H, 回転異性体 OCH_3); 3.84 (s, 2H, CH_2); 3.89-3.97 (m, 0.5H, CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.21-4.31 (m, 0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 4.39-4.51 (m, 0.5H, CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.59-4.72 (0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 7.17(dd, J 8.7 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.27 (dd, J 2.4, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.28-7.43 (m, 2H, 2 Ar), 7.50-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０６６８】

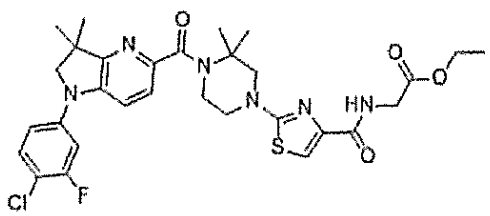
ＣＯＯＨは観察されなかった

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４７６．３

実施例９５：エチル（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボニル）グリシネート

【０６６９】

【化１２５】



【０６７０】

実施例９５を、ＰＣ中、実施例４３（７５ｍｇ）、エチルグリシネート塩酸塩（ｅｔｈｙｌ　ｇｌｙｃｉｎａｔｅ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ）（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８：０２）により精製して、実施例９５（８０ｍｇ、９２％）をオレンジ色固体として得た。

【０６７１】

【数９４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.20 (t, 3H, J 7.8 Hz, $CH_2\mathbf{CH_3}$); 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 3.55-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.83-3.87 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.96-3.98 (m, 2H, N-CH_2); 4.12 (q, 2H, J 7.8 Hz, $\mathbf{CH_2}CH_3$); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.40 (m, 3H, 3 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar), 8.37-8.42 (m, 1H, NH).

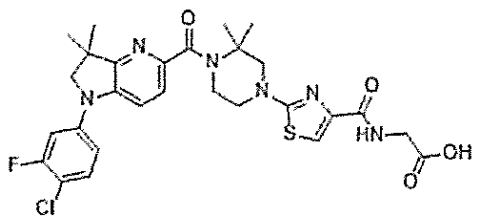
【０６７２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６３０．０

実施例９６：（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）チアゾール－４－カルボニル）グリシン。

【０６７３】

【化１２６】



【０６７４】

実施例９６を、実施例９５（８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＤＭＳＯ（２ｍＬ）中に懸濁させ、水（４０ｍＬ）中に沈殿させた。沈殿物を濾過により回収し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）中で凍結乾燥させて実施例９６（４３ｍｇ、５３％）を黄色固体として得た。

【０６７５】

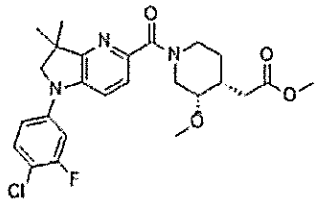
【数９５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 3.59-3.66 (m, 2H, CH_2); 3.82-3.91 (m, 8H, 4 CH_2); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 11.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.37-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.28-8.32 (m, 1H, NH).

【０６７６】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６０２．０。
実施例９７：メチル２－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート
【０６７７】
【化１２７】

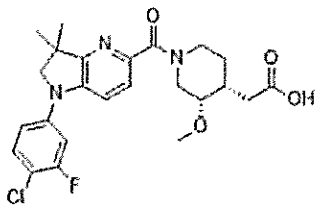


【０６７８】
実施例９７を、ＴＨＦ中、化合物６８（１００ｍｇ）、メチル２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メトキシピペリジン－４－イル）アセテート塩酸塩（１．１当量）およびトリエチルアミン（３当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例９１（１３５ｍｇ）をベージュ色固体として得た。
【０６７９】
【数９６】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.38-1.57 (m, 7H, $(CH_3)_2$ + N-$CH_2CH_aH_b$); 1.74-1.78 (m, 1H, N-$CH_2CH_aH_b$); 2.19-2.38 (m, 2H, CH_2-CO); 2.51-2.61 (m, 1H, CH); 2.89-2.97 (m, 2H, 2 N-CH_aH_b); 3.20-3.25 (m, 1H, CH-OCH_3); 3.38-3.42 (m, 2H, N-CH_2); 3.62-3.65 (m, 3H, O-CH_3); 3.67-3.72 (m, 3H, $COOCH_3$); 4.14-4.22 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.49-4.60 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.82-4.94 (m, 0.5H, N-CH_aH_b の１種の回転異性体); 6.91-7.05 (m, 2H, 2 Ar); 7.31-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.47-7.61 (m, 1H, Ar).

【０６８０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４９０．３
実施例９８：２－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３－メトキシピペリジン－４－イル）酢酸
【０６８１】

【化１２８】



【０６８２】
実施例９８を、実施例９７（１２１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→２０：８０）により精製し、次いで、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例９８（６６ｍｇ、２ステップで４７％）を黄色固体として得た。
【０６８３】
【数９７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.31-1.58 (m, 8H, $(CH_3)_2$, CH_2); 2.04-2.23 (m, 2H, CH_2); 2.30-2.41 (m, 1H, CH); 2.78-2.94 (m, 2.5 H, CH_2 および CHa**Hb** の１種の回転異性体); 3.06-3.46 (m, 3.5H, CH_3 CH_aH_b の他の回転異性体); 3.79-3.91 (m, 2H, CH_2); 3.96-4.10 (m, 0.5H, CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.26-4.47 (m, 2*0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体および CH_aH_b の１種の回転異性体); 4.62-4.74 (0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 7.17 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.2-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar).

【０６８４】
ＣＯＯＨは観察されなかった
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４７６．３
化合物１２６：３－クロロ－Ｎ－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン
粗化合物１２６（１０．０ｇ）を、４－クロロ－３－フルオロアニリンを使用して、５．０ｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３１２．２。
化合物１２７：５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物１２７を、粗化合物１２６（１０．０ｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物を水／エタノールの混合物（１：２、約４Ｖ）から沈殿させて、化合物１２７（３．３２ｇ、２ステップで３６％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２７８．０。
化合物１２８：２－ブロモ－５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物１２８（４．２０ｇ、９９％）を、ＭｅＣＮ中、化合物１２７（３．３２ｇ）から出発してさらなる精製無しで一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、オフホワイト色固体として得た。

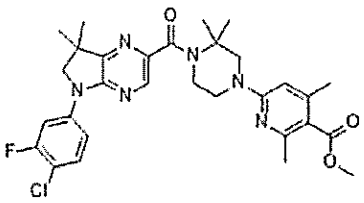
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３５８．１。

【０６８５】

実施例９９：メチル６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【０６８６】

【化１２９】



【０６８７】

実施例９９を、化合物１２８（１．０ｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ １００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ ５０：５０）により精製して、実施例９９（０．８２ｇ、５１％）を黄色固体として得た。

【０６８８】

【数９８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.57 (m, 2H, N-CH_2-CH_2-N); 3.77-3.84 (m, 5H, N-CH_2-CH_2-N + O-CH_3); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.62 (t, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, *J* 8.7, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.09 (dd, *J* 12.4, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar).

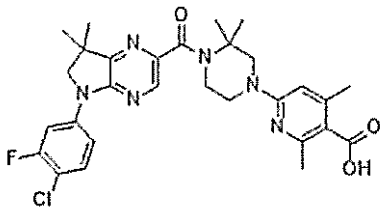
【０６８９】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５８１．４。

実施例１００：６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０６９０】

【化１３０】



【０６９１】

実施例１００を、例９９（８２４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。反応混合物を水（５０ｍＬ）中でクエンチし、Et_2O（２×４０ｍＬ）で洗浄し、ＨＣｌ（ｐＨ＝５）で酸性化し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物にＤＣＭ（２０ｍＬ）を添加し、固体を濾過により回収して実施例１００（４８０ｍｇ、６０％）を白色固体として得た。

【０６９２】

【数９９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, CH_3 x2); 1.50 (s, 6H, CH_3 x2); 2.27 (s, 3H, CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.55 (m, 2H, N-$\mathbf{CH_2}$-CH_2-N); 3.79-3.82 (m, 2H, N-CH_2-$\mathbf{CH_2}$-N); 3.88 (s, 2H, CH_2); 3.99 (s, 2H, CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.62 (t, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, *J* 8.7, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.09 (dd, *J* 12.4, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar), 12.70 (bs, 1H, COOH).

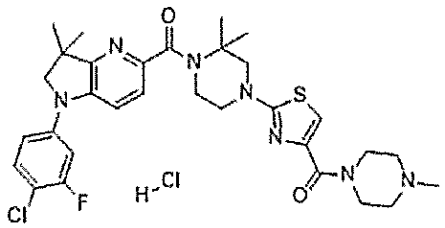
【０６９３】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６７．４。

実施例１０１：（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－イル）（２，２－ジメチル－４－（４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）チアゾール－２－イル）ピペラジン－１－イル）メタノン塩酸塩

【０６９４】

【化１３１】



【０６９５】

実施例１０１を、ＰＣ中、実施例４３（５０ｍｇ）、１－メチルピペラジン（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、次いで、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１０１（７ｍｇ、１２％）を黄色固体として得た。

【０６９６】

【数１００】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 2.79 (s, 1.5H, CH_3 の 1 種の回転異性体); 2.80 (s, 1.5H, CH_3 の他の回転異性体); 3.00-3.12 (m, 3H, CH_2 + CH_2 の 1 種の回転異性体); 3.43-3.48 (m, 5H, 2 CH_2 + CH_2 の他の回転異性体); 3.73 (s, 2H, CH_2); 3.82-3.85 (m, 2H, CH_2); 3.87 (s, 2H, CH_2); 4.49-4.77 (m, 2H, CH_2) 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.31-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.39 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar).

【０６９７】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２６．９。

化合物１２９：２－（３－クロロピリジン－２－イル）－２－エチルブタンニトリル

化合物１２９を、３－クロロ－２－フルオロピリジン（１．０ｇ）および２－エチルブタンニトリルから一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｍｅｒｃｋ（登録商標）６０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１２９（１．３１ｇ、８３％）を透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２０９．６。

化合物１３０：２－（３－クロロピリジン－２－イル）－２－エチルブタン－１－アミン

化合物１３０（０．９２ｇ、６９％）を、化合物１２９（１．３０ｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２１３．６。

化合物１３１：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン

化合物１３１を、化合物１３０（９００ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物１３１（６４４ｍｇ、５０％）を黄色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：３０５．７。

化合物１３２：５－ブロモ－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン

化合物１３２を、ＭｅＣＮ中、化合物１３１（６３０ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）により精製して、化合物１３２（６２３ｍｇ、７９％）を茶色の油として得た。

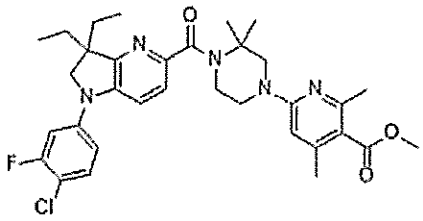
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３８５．７。

【０６９８】

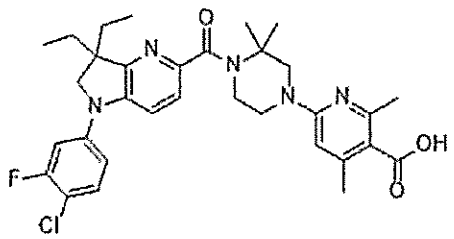
実施例１０２：メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【０６９９】

【化１３２】



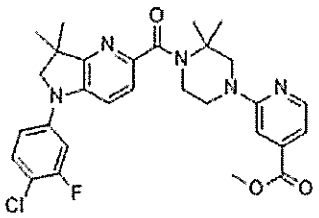
【０７００】
実施例１０２を、化合物１３２（１００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１０２（８２ｍｇ）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：６０８．４。
【０７０１】
実施例１０３：６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０７０２】
【化１３３】



【０７０３】
実施例１０３を、実施例１０２（８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１０３（１７ｍｇ、２ステップで１１％）を黄色固体として得た。
【０７０４】
【数１０１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 0.76 (t, J 7.2 Hz, 6H, $(CH_2CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.73 (q, 4H, J 7.2 Hz $(CH_2CH_3)_2$); 2.33 (s, 3H, CH_3); 3.62-3.69 (m, 2H, CH_2); 3.84-3.94 (m, 6H, $(CH_2)_3$); 6.77 (bs, 1H, Ar); 7.22 (dd, J 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.33-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar).

【０７０５】
ＣＯＯＨおよび１つのＣＨ$_3$は観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９４．９。
化合物１３３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
化合物１３３を、メチル２－クロロイソニコチネート（２００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗生成物を次のステップで直接活用（ｅｎｇａｇｅ）した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３５０．８
化合物１３４：メチル２－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチネート
化合物１３４を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１３３から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って茶色固体（２６１ｍｇ、２ステップで７８％）として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２５０．７
実施例１０４：メチル２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチネート
【０７０６】
【化１３４】

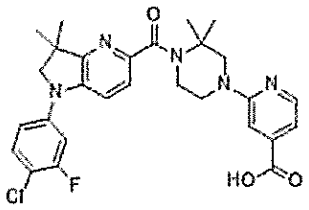


【０７０７】
実施例１０４を、ＴＨＦ中、化合物６８（７５ｍｇ）、化合物１３４（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１０４（９５ｍｇ、７４％）をベージュ色固体として得た。
【０７０８】
【数１０２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz)　δ : 1.36 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.51 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.57-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.81-3.94 (m, 9H, 3 N-CH_2 + O-CH_3); 7.00-7.04 (m, 2H, 2 Ar); 7.18 (dd, *J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.26 (d, *J* 5.7 Hz, 1H).

【０７０９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５３．０。
実施例１０５：２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチン酸
【０７１０】

【化１３５】

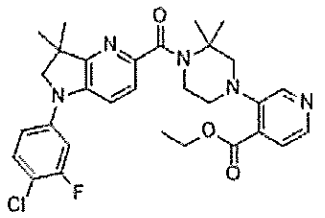


【０７１１】
実施例１０５を、実施例１０４（９５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→２０：８０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１０５（８０ｍｇ、８１％）を黄色固体として得た。
【０７１２】
【数１０３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz)　δ : 1.35 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.65-3.67 (m, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 3.88-3.91 (m, 2H, N-CH_2); 3.95 (s, 2H, CH_2), 7.11 (dd, J 5.7, 0.7 Hz, 1H, Ar); 7.18 (dd, J 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.29-7.39 (m, 3H, 3Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2Ar); 8.19 (d, J 5.7 Hz, 1H).

【０７１３】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５３８．９。
化合物１３５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（エトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
化合物１３５を、エチル３－クロロイソニコチネート（２１７ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗生成物を次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６４．８
化合物１３６：エチル３－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチネート
化合物１３６を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１３５（２６１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って茶色固体（２０９ｍｇ、２ステップで６０％）として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６４．７
実施例１０６：エチル３－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチネート
【０７１４】

【化１３６】



【０７１５】

実施例１０６を、ＴＨＦ中、化合物６８（７５ｍｇ）、化合物１３６（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例１０６（６５ｍｇ、５０％）をベージュ色固体として得た。

【０７１６】

【数１０４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.28-1.33 (m, 9H, CH_2CH_3 + $C(CH_3)_2$); 1.55 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.23-3.31 (m, 2H, N-CH_2); 3.33-3.38 (m, 2H, N-CH_2); 3.71-3.74 (m, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 4.31 (q, 2H, 7.2 Hz, CH_2CH_3); 7.18 (dd, J 8.9, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.35-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 8.09 (d, J 5.2 Hz, 1H, Ar); 8.43 (s, 1H, Ar).

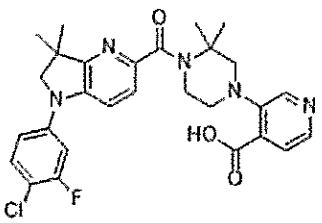
【０７１７】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６７．０。

実施例１０７：３－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イソニコチン酸

【０７１８】

【化１３７】



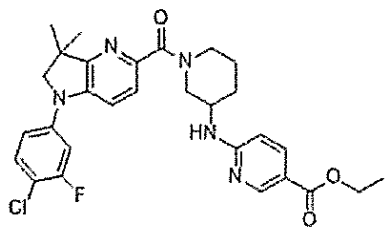
【０７１９】

実施例１０７を、実施例１０６（６５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１０７（４５ｍｇ、６８％）を黄色固体として得た。

【０７２０】
【数１０５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.34 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.55 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 3.38-3.46 (m, 4H, 2CH_2); 3.75-3.81 (m, 2H, CH_2); 3.85 (s, 2H, CH_2), 7.18 (dd, *J* 8.9, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 11.9, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.55 (m, 2H, 2Ar); 7.73 (d, *J* 5.3 Hz, 1H, Ar), 8.19 (d, *J* 5.2 Hz, 1H, Ar); 8.51 (s, 1H, Ar).

【０７２１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５３８．９。
化合物１３７：エチル６－（（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ニコチネート
化合物１３７を、エチル６－クロロニコチネート（３００ｍｇ）およびベンジル３－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１３７（３３０ｍｇ、５３％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３８４．９
化合物１３８：エチル６－（ピペリジン－３－イルアミノ）ニコチネート
ＥｔＯＨ（８．６ｍＬ）中の化合物１３７（３３０ｍｇ）の溶液にアルゴンを５分間スパージングし、次いで、パラジウム炭素（１０％ｗ／ｗ、０．１当量）を添加した。反応混合物を水素雰囲気（１バール）下で１６時間撹拌し、次いでセライトパッドで濾過し、これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、化合物１３８（２０７ｍｇ、９７％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２５０．７。
【０７２２】
実施例１０８：エチル６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ニコチネート
【０７２３】
【化１３８】

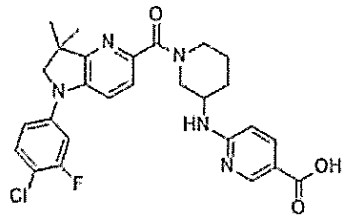


【０７２４】
実施例１０８を、ＭｅＴＨＦ中、化合物６８（７５ｍｇ）、化合物１３８（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製して粗製の実施例１０８（１３３ｍｇ）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５３．０。
【０７２５】

実施例１０９：６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）ニコチン酸

【０７２６】

【化１３９】



【０７２７】

実施例１０９を、実施例１０８（１８７μｍｏｌ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例１０９（７３ｍｇ、２ステップで７５％）を白色固体として得た。

【０７２８】

【数１０６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.23-1.27 (m, 6H, 2 CH_3); 1.56-1.70 (m, 2H, CH_2); 1.78-1.86 (m, 1H, CH_aH_b); 1.98-2.04 (m, 1H, CH_aH_b); 3.37-3.46 (m, 2H, CH_2); 3.71-3.78 (m, 3H, CH_2 + CH_aH_b); 3.88-3.95 (m, 1H, CH_aH_b); 3.97-4.09 (m, 1H, CH); 6.53-6.55 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.07-7.09 (m, 1H, Ar); 7.13-7.16 (m, 1H, Ar); 7.27-7.29 (m, 1H, Ar); 7.33-7.35 (m, 1H, Ar); 7.44-7.49 (m, 1H, Ar); 7.79 (d, *J* 8.3 Hz, 1H, Ar); 8.37 (bs, 1H, Ar).

【０７２９】

ＣＯＯＨおよびＮＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５２４．９。

化合物１３９：エチル６－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）（メチル）アミノ）ニコチネート

化合物１３９を、エチル６－クロロニコチネート（３００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（メチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製して粗化合物１３９（９３７ｍｇ）を茶色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６４．８

化合物１４０：エチル６－（メチル（ピペリジン－３－イル）アミノ）ニコチネート

化合物１４０を、ＤＣＭ中でEt_2O中のＨＣｌを使用して、化合物１３９（１．６２ｍｍｏｌ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＫＰＮＨ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製して、化合物１４０（４４ｍｇ、２ステップで１０％）を黄色の油として得た。

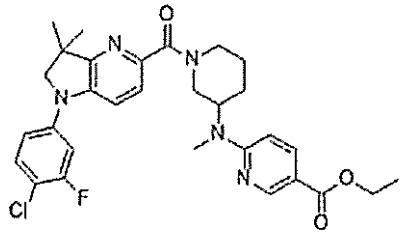
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６４．７

実施例１１０：エチル６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３

，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）（メチル）アミノ）ニコチネート

【０７３０】

【化１４０】



【０７３１】

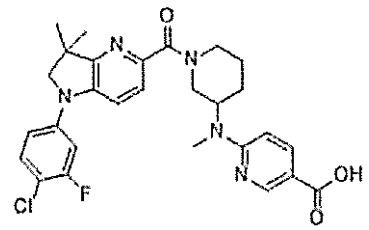
実施例１１０を、ＭｅＴＨＦ中、化合物６８（４９ｍｇ）、化合物１４０（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０／５０）により精製して、実施例１１０（７３ｍｇ、８４％）を黄色固体として得た。Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５６７．０。

【０７３２】

実施例１１１：６－（（１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）ピペリジン－３－イル）（メチル）アミノ）ニコチン酸塩酸塩

【０７３３】

【化１４１】



【０７３４】

実施例１１１を、実施例１１０（７３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→４０：６０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１１１（３０ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。

【０７３５】

【数１０７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) 回転異性体の存在 δ : 0.98 (s, 1.5H, CH_3 の 1 種の回転異性体); 1.11 (s, 1.5H, CH_3 の他の回転異性体); 1.34-1.36 (m, 3H, CH_3); 1.65-1.95 (m, 4H, 2 CH_2); 2.54-2.59 (m, 0.5H, CH_aH_b の 1 種の回転異性体); 2.70-2.78 (m, 0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 2.95-3.06 (m, 3.5H, CH_3 + CH_aH_b の 1 種の回転異性体); 3.24-3.32 (m, 0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 3.74 (s, 1H, CH_aH_b); 3.87 (s, 1H, CH_aH_b); 4.05-4.09 (m, 0.5H, CH_aH_b の 1 種の回転異性体); 4.19-4.23 (m, 0.5H, CH_aH_b の他の回転異性体); 4.40-4.52 (m, 1H, CH_aH_b); 4.57-4.73 (m, 1H, CH); 6.73-6.77 (m, 0.5H, Ar の 1 種の回転異性体); 6.90-6.93 (m, 0.5H, Ar の他の回転異性体); 7.12-7.21 (m, 1H, Ar); 7.24-7.26 (m, 1H, Ar); 7.41-7.44 (m, 1H, Ar); 7.50-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.90-8.05 (m, 1H, Ar); 8.50-8.59 (m, 1H, Ar).

【０７３６】

ＣＯＯＨおよびＨＣｌは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５３８．９。

化合物１４１：２－（３－クロロピリジン－２－イル）－２－エチルブタンニトリル

化合物１４１を、３－クロロ－２－フルオロピリジン（１．０ｇ）およびシクロペンタンカルボニトリルから一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１４１（１．２８ｇ、８２％）を透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２０７．６。

化合物１４２：（１－（３－クロロピリジン－２－イル）シクロペンチル）メタンアミン

化合物１４２（１．１０ｇ、８５％）を、化合物１４１（１．２８ｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２１１．６。

化合物１４３：１’－（３，４－ジフルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］

化合物１４３を、化合物１４２（４００ｍｇ）および４－ブロモ－１，２－ジフルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８５：１５）により精製して、化合物１４３（１８１ｍｇ、３３％）を透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：２８７．７。

化合物１４４：５’－ブロモ－１’－（３，４－ジフルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］

化合物１４４を、ＭｅＣＮ中、化合物１４３（１７５ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１４４（１５０ｍｇ、６７％）を透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３６７．６。

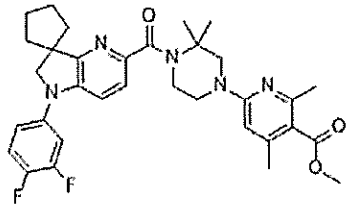
【０７３７】

実施例１１２：メチル６－（４－（１’－（３，４－ジフルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネー

ト

【０７３８】

【化１４２】



【０７３９】

実施例１１２を、化合物１４４（１００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製して、実施例１１２（１４５ｍｇ）を白色固体として得た。

【０７４０】

【数１０８】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.80 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.68-1.87 (m, 4H, 2 CH_2); 1.90-2.23 (m, 4H, 2 CH_2); 2.32 (s, 3H, CH_3); 2.48 (s, 3H, CH_3); 3.58-3.66 (m, 2H, N-CH_2); 3.80 (s, 2H, N-CH_2); 4.87 (s, 3H, O-CH_3); 3.93 (s, 2H, N-CH_2); 3.94-3.3.98 (m, 2H, N-CH_2); 6.08 (s, 1H, Ar); 6.88-6.94 (m, 1H, Ar); 6.97-7.04 (m, 1H, Ar); 7.08-7.23 (m, 1H, Ar); 7.26 (d, 1H, J 8.4 Hz, Ar); 7.48 (d, 1H, J 8.4 Hz, Ar).

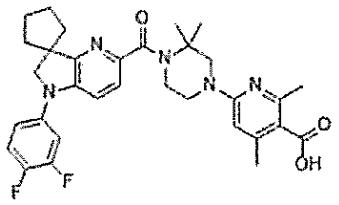
【０７４１】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ$^+$）：５９１．０。

実施例１１３：６－（４－（１’－（３，４－ジフルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０７４２】

【化１４３】



【０７４３】

実施例１１３を、実施例１１２（１４０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１１３（４５ｍｇ、２ステップで１９％）を白色固体として得た。

【０７４４】

【数１０９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.74-1.91 (m, 8H, $(CH_2)_4$); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.63-3.72 (m, 2H, CH_2); 3.85-3.91 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.94 (s, 2H, CH_2); 6.76-6.90 (m, 1H, Ar); 7.13-7.17 (m, 1H, Ar); 7.34-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.43-7.49 (m, 2H, 2 Ar).

【０７４５】

１つのCH_3および$COOH$は観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５７７．０。

化合物１４５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

化合物１４５を、メチル２－（２－ブロモピリジン－４－イル）アセテート（３００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗生成物を次のステップで直接活用した。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６４．６

化合物１４６：メチル２－（２－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）アセテート

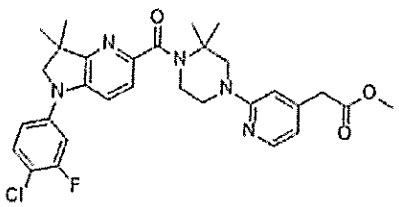
化合物１４６を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１４５（２６１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って茶色固体（１５９ｍｇ、２ステップで４６％）として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６４．６

実施例１１４：メチル２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）アセテート

【０７４６】

【化１４４】



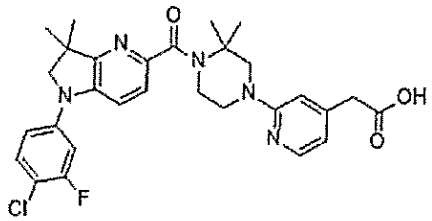
【０７４７】

実施例１１４を、ＴＨＦ中、化合物６８（６０ｍｇ）、化合物１４６（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８：０２）によ

り精製して、実施例１１４（７０ｍｇ）を黄色の油として得た。
【０７４８】
【数１１０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.50-3.53 (m, 2H, N-CH_2); 3.60-3.63 (m, 5H, O-CH_3 + N-CH_2); 3.81-3.91 (m, 6H, $CH_2C(O)$ + 2 N-CH_2); 6.49-6.54 (m, 2H, 2 Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.30-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.01 (d, J 6.3 Hz, 1H, Ar).

【０７４９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６７．０。
実施例１１５：２－（２－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）酢酸
【０７５０】
【化１４５】

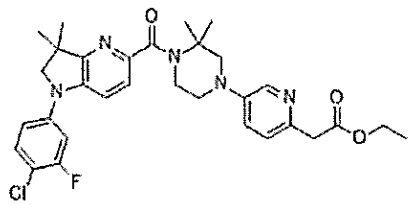


【０７５１】
実施例１１５を、実施例１１４（６５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１１５（４５ｍｇ、６８％）を黄色固体として得た。
【０７５２】
【数１１１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.37 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.69-3.73 (m, 2H, CH_2); 3.76 (s, 2H, CH_2); 3.87 (s, 2H, CH_2); 3.94-3.98 (m, 4H, 2 CH_2); 6.91 (d, J 6.3 Hz, 1H, Ar); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, J 11.7, 2.6 Hz, 2H, 2 Ar); 7.40 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.99 (d, J 6.3 Hz, 1H, Ar).

【０７５３】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５３．０。
化合物１４７：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
化合物１４７を、エチル２－（５－ブロモピリジン－２－イル）アセテート（３００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．

２当量）から開始して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６５：３５）により精製して、化合物１４７（２７３ｍｇ）を茶色固体として得、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３７８．９
化合物１４８：エチル２－（５－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アセテート塩酸塩
　化合物１４８を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１４７（２７３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＤＣＭ（５ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ（Et_2O中で２Ｍ、３ｍＬ）で処置し、減圧下で濃縮して化合物１４８を茶色固体（１４９ｍｇ、２ステップで４１％）として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７８．５
　実施例１１６：エチル２－（５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アセテート
【０７５４】
【化１４６】

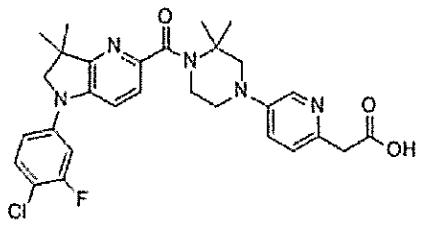


【０７５５】
　実施例１１６を、ＴＨＦ中、化合物６８（６０ｍｇ）、化合物１４８（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８：０２）により精製して、実施例１１６（６０ｍｇ、５５％）を黄色の油として得た。
【０７５６】
【数１１２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.17 (t, 3H, J 7.2 Hz, CH_2CH_3); 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 3.33-3.44 (m, 2H, N-CH_2); 3.54 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.66 (s, 2H, N-CH_2);　3.79-3.86 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.05 (q, 2H, J 7.2 Hz, CH_2CH_3); 7.14-7.21 (m, 3H, 3 Ar); 7.30-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 8.05 (s, 1H, Ar).

【０７５７】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５８１．０。
　実施例１１７：２－（５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）酢酸
【０７５８】

【化１４７】

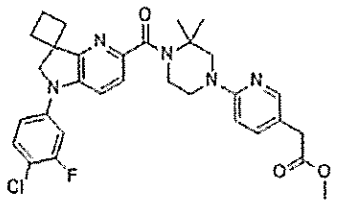


【０７５９】
実施例１１７を、実施例１１６（６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１１７（４２ｍｇ、６９％）を黄色固体として得た。
【０７６０】
【数１１３】

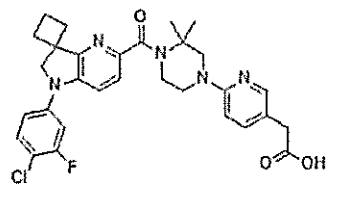
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 3.51-3.54 (m, 2H, CH_2); 3.74 (s, 2H, CH_2); 3.87-3.93 (m, 4H, 2 CH_2); 4.00 (s, 2H, CH_2); 7.17-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.9, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.74 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 7.88-7.92 (m, 1H, Ar); 8.23-8.24 (m, 1H, Ar).

【０７６１】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５２．９。
化合物１４９：１－（３－クロロピリジン－２－イル）シクロブタン－１－カルボニトリル
化合物１４９を、３－クロロ－２－フルオロピリジン（１．０ｇ）およびシクロブタンカルボニトリルから一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１４９（０．７６ｇ、５２％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：１９３．６
化合物１５０：（１－（３－クロロピリジン－２－イル）シクロブチル）メタンアミン
化合物１５０（２９３ｍｇ、３８％）を、化合物１４９（７５６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：１９７．６。
化合物１５１：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１５０を、化合物１４９（２９３ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１５１（１８７ｍｇ、４３％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２８７．７。
化合物１５２：５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－

ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１５２を、ＭｅＣＮ中、化合物１５１（１８７ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）により精製して、化合物１５２（１５１ｍｇ、６３％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３６９．６。
【０７６２】
実施例１１８：メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【０７６３】
【化１４８】



【０７６４】
実施例１１８を、化合物１５２（７０ｍｇ）および化合物１１１（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、実施例１１８（５１ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５７９．０
実施例１１９：２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【０７６５】
【化１４９】

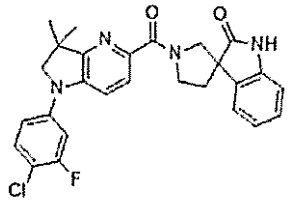


【０７６６】
実施例１１９を、実施例１１８（５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_{2}$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１１９（２８ｍｇ、２ステップで２４％）を黄色固体として得た。

【０７６７】
【数１１４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 + D_2O, 300 MHz) δ : 1.53 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.98-2.08 (m, 3H, CH+CH_2); 2.19-2.23 (m, 3H, CH+CH_2); 2.41-2.44 (m, 2H, $CH_2C(O)$); 3.56 (s, 2H, N-CH_2); 3.63-3.66 (m, 2H, N-CH_2); 3.93-3.99 (m, 2H, N-CH_2); 4.14 (bs, 2H, N-CH_2); 7.14-7.18 (m, 2H, 2 Ar); 7.24-7.27 (m, 1H, Ar); 7.34-7.37 (m, 1H, Ar); 7.48-7.53 (m, 2H, 2 Ar); 7.92-7.95 (m, 2H, 2 Ar).

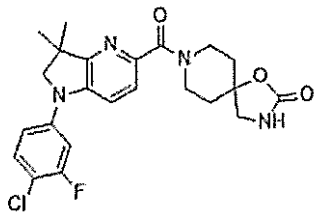
【０７６８】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６４．９
化合物１５３：スピロ［インドリン－３，３’－ピロリジン］－２－オン塩酸塩
化合物１５３を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソスピロ［インドリン－３，３’－ピロリジン］－１’－カルボキシレート（１００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＤＣＭ（５ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ（Et_2O中で２Ｍ、３ｍＬ）で処置し、減圧下で濃縮して化合物１５３を黄色固体（７７ｍｇ、９９％）として得た
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：観察されず
実施例１２０：１’－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）スピロ［インドリン－３，３’－ピロリジン］－２－オン
【０７６９】
【化１５０】



【０７７０】
実施例１２０を、ＭｅＴＨＦ中、化合物６８（６０ｍｇ）、化合物１５３（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８：０２）により精製し、次いで、さらに分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　５０：５０→１０：９０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１２０（６３ｍｇ、６４％）を黄色固体として得た。
【０７７１】
【数１１５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.24-1.25 (m, 3H, CH_3); 1.38-1.39 (m, 3H, CH_3); 2.11-2.34 (m, 2H, CH_2); 3.74-3.84 (m, 2H, N-CH_2); 3.90-3.95 (m, 2H, N-CH_2); 3.99-4.07 (m, 1H, N-CH_aH_b); 4.21-4.36 (m, 1H, N-CH_aH_b); 6.84-6.90 (m, 1H, Ar); 6.95-7.03 (m, 1H, Ar); 7.15-7.39 (m, 4H, 4 Ar); 7.51-7.59 (m, 3H, 3 Ar); 10.51-10.56 (m, 1H, NH).

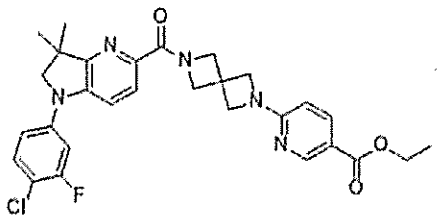
【０７７２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４９１．８。
化合物１５４：１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン塩酸塩
化合物１５４を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－８－カルボキシレート（１００ｍｇ）から開始して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＤＣＭ（５ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ（Et_2O中で２Ｍ、３ｍＬ）で処置し、減圧下で濃縮して化合物１５４を黄色の油（７４ｍｇ、９９％）として得た
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：観察されず
実施例１２１：８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－１－オキサ－３，８－ジアザスピロ［４．５］デカン－２－オン
【０７７３】
【化１５１】



【０７７４】
実施例１２１を、ＭｅＴＨＦ中、化合物６８（６０ｍｇ）、化合物１５４（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→２０：８０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１２１（２０ｍｇ、２２％）を黄色固体として得た。
【０７７５】
【数１１６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.77-1.90 (m, 4H, 2 CH_2); 3.31 (s, 2H, CH_2); 3.45-3.56 (m, 2H, CH_2); 3.75-4.00 (m, 4H, 2 CH_2); 7.17-7.20 (m, 1H, Ar); 7.31-7.36 (m, 1H, Ar); 7.39-7.42 (m, 1H, Ar); 7.52-7.59 (m, 3H, Ar + NH).

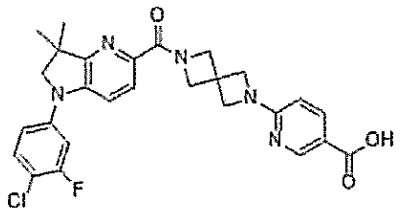
【０７７６】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４５９．７。
化合物１５５：ｔｅｒｔ－ブチル６－（５－（エトキシカルボニル）ピリジン－２－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート
化合物１５５を、エチル６－クロロニコチネート（２００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１５５（２４２ｍｇ、６５％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３４８．８
化合物１５６：エチル６－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ニコチネート
化合物１５６を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１５５（２４２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物１５６（１３５ｍｇ）を茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２４８．７
実施例１２２：エチル６－（６－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ニコチネート
【０７７７】
【化１５２】



【０７７８】
実施例１２２を、ＴＨＦ中、化合物６８（６０ｍｇ）、化合物１５６（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１２２（８５ｍｇ、８３％）を黄色固体として得た。
【０７７９】
【数１１７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.28 (t, J 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3); 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 4.21-4.30 (m, 8H, CH_2CH_3 + 3 N-CH_2); 4.86 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (d, J 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.18-7.22 (m, 1H, Ar); 7.32-7.37 (m, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.72 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.92-7.96 (m, 1H, Ar); 8.61 (m, 1H, Ar).

【０７８０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５５１．０。
実施例１２３：６－（６－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ニコチン酸
【０７８１】
【化１５３】

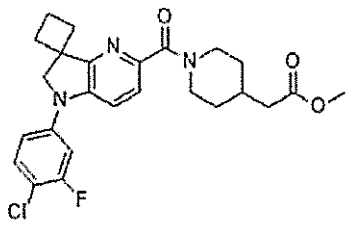


【０７８２】
実施例１２３を、実施例１２２（６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１２３（４２ｍｇ、６９％）を黄色固体として得た。
【０７８３】
【数１１８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 3.88 (s, 2H, CH_2); 4.20-4.28 (m, 6H, 3 CH_2); 4.86 (s, 2H, CH_2); 6.37 (d, J 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.18-7.22 (m, 1H, Ar); 7.32-7.37 (m, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.72 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.90-7.94 (m, 1H, Ar); 8.59 (m, 1H, Ar).

【０７８４】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５２２．８。
化合物１５７：メチル１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボキシレート
化合物１５７を、化合物１５２（２３０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＸ）に従って調製した。粗化合物１５７（２１７ｍｇ）を赤色固体として得、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４７．７
化合物１５８：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボン酸
化合物１５８を、化合物１５７（２１７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗化合物１５８（１６０ｍｇ、７２％）を、オレンジ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３３．６
実施例１２４：メチル２－（１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）ピペリジン－４－イル）アセテート
【０７８５】

【化１５４】



【０７８６】

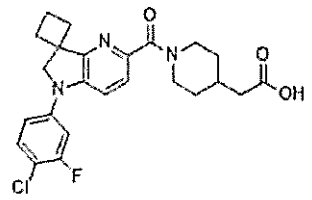
実施例１２４を、ＭｅＴＨＦ中、化合物１５８（１００ｍｇ）、メチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテート（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製して、実施例１２４（６９ｍｇ、４９％）を透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４７２．７

実施例１２５：２－（１－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸

【０７８７】

【化１５５】



【０７８８】

実施例１２５を、実施例１２４（６５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物をEt_2O（５ｍＬ）中に懸濁させ、固体を濾過により単離し、次いで、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）中で凍結乾燥させて実施例１２５（４０ｍｇ、５９％）を黄色固体として得た。

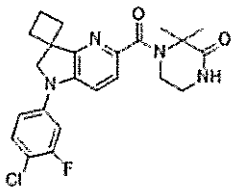
【０７８９】

【数１１９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.15-1.33 (m, 2H, CH_2); 1.66-1.82 (m, 2H, CH_2); 1.90-2.02 (m, 2H, CH_2); 2.04-2.15 (m, 1H, CH); 2.19-2.21 (m, 2H, CH_2); 2.24-2.31 (m, 2H, CH_2); 2.36-2.43 (m, 2H, CH_2); 2.74-2.84 (m, 1H, CH); 3.03-3.12 (m, 1H, CH); 4.11-4.17 (m, 3H, CH_2, CH); 4.42-4.47 (m, 1H, CH); 7.17 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.30 (dd, *J* 11.7, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.35 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.50-7.56 (m, 2H, 2 Ar); 12.10 (bs, 1H, CO_2H).

【０７９０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４５８．８。
実施例１２６：４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【０７９１】
【化１５６】

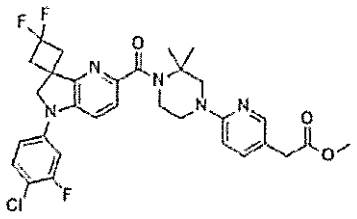


【０７９２】
実施例１２６を、ＭｅＴＨＦ中、化合物１５８（５０ｍｇ）、３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例１２６（１５ｍｇ、２２％）を白色固体として得た。
【０７９３】
【数１２０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.67 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.97-2.10 (m, 2H, CH_2); 2.25-2.31 (m, 2H, CH_2); 2.30-2.35 (m, 2H, CH_2); 3.34-3.39 (m, 2H, CH_2); 3.56-3.60 (m, 2H, CH_2); 4.18 (s, 2H, CH_2); 7.17 (dd, *J* 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.31 (dd, *J* 11.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.41 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.57 (m, 2H, 2 Ar), 8.08 (bs, 1H, NH).

【０７９４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４４３．７
実施例１２７：メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【０７９５】

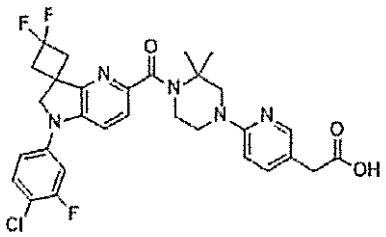
【化１５７】



【０７９６】
実施例１２７を、化合物１２５（７０ｍｇ）および化合物１１１（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、実施例１２７（１０６ｍｇ、５１％）を白色固体として得た。
【０７９７】
【数１２１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.92-3.14 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.45-3.58 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.61 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.80-3.87 (m, 5H, N-CH_2 + OCH_3); 4.32 (s, 2H, N-CH_2); 6.54 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.19-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33-7.45 (m, 3H, 3 Ar); 7.53-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.90-7.94 (m, 1H, Ar).

【０７９８】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６１４．９
実施例１２８：２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジフルオロ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【０７９９】
【化１５８】



【０８００】
実施例１２８を、実施例１２７（５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣ

Ｎ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１２８（４０ｍｇ、３９％）を黄色固体として得た。

【０８０１】

【数１２２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.56 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.92-3.17 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.60-3.65 (m, 2H, $CH_2C(O)$); 3.65-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.91 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.33 (s, 2H, N-CH_2); 7.19-7.29 (m, 2H, 2 Ar); 7.34-7.37 (m, 1H, Ar); 7.43-7.46 (m, 1H, Ar); 7.54-7.61 (m, 2H, 2 Ar); 7.90-7.94 (m, 2H, 2 Ar).

【０８０２】

ＣＯＯＨは観察されなかった

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６００．４

化合物１５９：ベンジル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート

０℃で、ＴＨＦ（２ｍＬ）中の水素化ナトリウム（ミネラルオイル中で６０％、１５４ｍｇ）の溶液に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のエチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（８６５ｍｇ）の溶液を滴下添加し、反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のベンジル（１Ｓ，５Ｒ）－３－オキソ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシレート（５００ｍｇ）の溶液を添加し、反応混合物を２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１５９（４８８ｍｇ、７７％）を透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３３０．８。

化合物１６０：エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）アセテート

ＥｔＯＨ（４ｍＬ）中の化合物１５９（４８８ｍｇ）の溶液にアルゴンを５分間スパージングし、次いで、パラジウム炭素（１０％ｗ／ｗ、０．１当量）を添加した。反応混合物を水素雰囲気（１バール）下で１６時間撹拌し、次いでセライトパッドで濾過し、これをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　８０：２０）により精製して、化合物１６０（１９０ｍｇ、６５％）を黄色の油として得た。

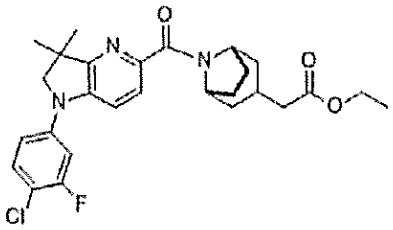
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１９８．７。

【０８０３】

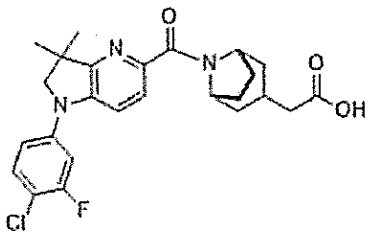
実施例１２９：エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）アセテート

【０８０４】

【化１５９】



【０８０５】
実施例１２９を、ＭｅＴＨＦ中、化合物６８（９０ｍｇ）、および化合物１６０（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗製の実施例１２９（１８０ｍｇ）を黄色の油として得、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５００．９
実施例１３０：２－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）酢酸
【０８０６】
【化１６０】



【０８０７】
実施例１３０を、実施例１２９（１４１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて、ジアステロアイソマー（ｄｉａｓｔｅｒｏｉｓｏｍｅｒｅ）混合物（８５：１５）の実施例１３０（７４ｍｇ、２ステップで５６％）を白色固体として得た。
【０８０８】
【数１２３】

^{1}H-NMR (MeOD-d_4, 300 MHz) δ : 1.42 (s, 6H, CH_3 x2); 1.48-1.57 (m, 1.5H); 1.72-1.82 (m, 0.5H); 1.83-2.12 (m, 4H); 2.13-2.52 (m, 4H); 2.52-2.67 (m, 1H); 3.86 (s, 2H, CH_2); 4.69-4.86 (m, 2H); 7.11-7.19 (m, 1H, Ar); 7.20 (dd, J 11.7, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.46 (t, J 8.7, 1H, Ar); 7.48-7.62 (m, 2H, 2 Ar);

【０８０９】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４７２．３

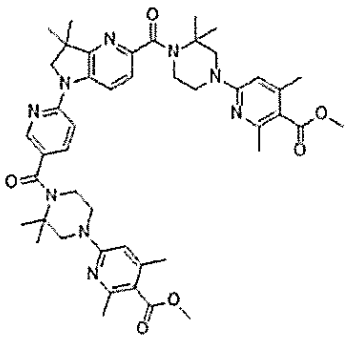
化合物１６１：５－クロロ－１－（５－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物１６１を、１００℃で１８時間^{t}ＢｕＯＮａ（３．０当量）を用いて、化合物７０（３５０ｍｇ）および２－ブロモ－５－クロロピリジン（２．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＤＣＭ　０：１００）により精製して、化合物１６１（１５０ｍｇ、６２％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２９４．６。

【０８１０】

実施例１３１：メチル６－（４－（６－（５－（４－（５－（メトキシカルボニル）－４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【０８１１】

【化１６１】

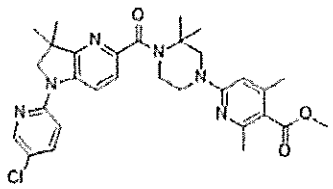


【０８１２】

および実施例１３２：メチル６－（４－（１－（５－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【０８１３】

【化１６２】



【０８１４】

実施例１３１および実施例１３２を、化合物１６１（７５ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／

ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例１３１（７６ｍｇ、３６％）を白色固体として、および実施例１３２（４０ｍｇ、２８％）を白色固体として得た。

【０８１５】

実施例１３１：

【０８１６】

【数１２４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.49 (s, 12H, 4 CH_3); 2.23 (s, 6H, 2 CH_3); 2.33 (s, 6H, 2 CH_3); 3.47-3.59 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.76-3.83 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.87-3.92 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (s, 2H, 2 Ar); 6.97 (d, *J* 8.9 Hz, 1H, Ar); 7.43 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.85 (dd, *J* 8.9, 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.43 (d, *J* 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.59 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar);

【０８１７】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：８３３．７

実施例１３２：

【０８１８】

【数１２５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.84 (m, 5H, O-CH_3 + N-CH_2); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 3.93 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.00 (d, *J* 9.1 Hz, 1H, Ar); 7.42 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.88 (dd, *J* 9.1, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, *J* 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.47 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar);

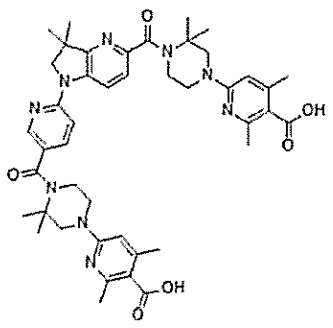
【０８１９】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５４９．３。

実施例１３３：６－（４－（６－（５－（４－（５－カルボキシ－４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ニコチノイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０８２０】

【化１６３】



【０８２１】

実施例１３３を、実施例１３１（７６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って

調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９０：１０→５０：５０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１３３（３ｍｇ、４％）を白色固体として得た。

【０８２２】

【数１２６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 12H, 4 CH_3); 2.26 (s, 6H, 2 CH_3); 2.37 (s, 6H, 2 CH_3); 3.49-3.58 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.76-3.83 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.87-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 6.34 (s, 2H, 2 Ar); 6.99 (d, *J* 8.9 Hz, 1H, Ar); 7.44 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.86 (dd, *J* 8.9, 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.45 (d, *J* 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.6 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

【０８２３】

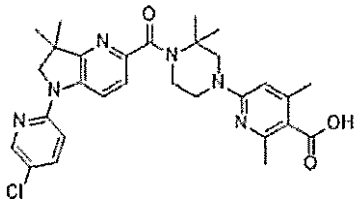
２つのＣＯＯＨシグナルは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋２Ｈ）／２$^+$：４０３．０。

実施例１３４：６－（４－（１－（５－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【０８２４】

【化１６４】



【０８２５】

実施例１３４を、実施例１３２（７０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１３３（２５ｍｇ、３６％）を白色固体として得た。

【０８２６】

【数１２７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.38 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.37 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.79-3.82 (m, 2H, N-CH_2); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 3.92 (s, 2H, N-CH_2); 6.34 (s, 1H, Ar); 7.00 (d, *J* 9.1 Hz, 1H, Ar); 7.42 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.88 (dd, *J* 9.1, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.39 (d, *J* 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.47 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar).

【０８２７】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

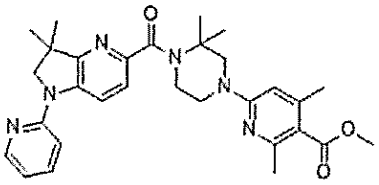
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５４９．３。

実施例１３５：メチル６－（４－（３，３－ジメチル－１－（ピリジン－２－イル）－

２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【０８２８】

【化１６５】



【０８２９】

ジオキサン（１ｍＬ）中の実施例１３２（２０ｍｇ）の溶液に、トリフルオロ（ビニル）ホウ酸カリウム（６ｍｇ）および炭酸カリウム（水中で１．２Ｍ、８９μＬ）を添加した。反応混合物にアルゴンを１０分間スパージングし、次いで、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（２ｍｇ）を添加し、反応混合物を１３０℃で９６時間加熱し、次いでセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例１３５（３ｍｇ、１７％）を白色固体として得た。

【０８３０】

【数１２８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.54-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, CH_3); 3.81-3.85 (m, 2H, N-CH_2); 3.90-3.92 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 694-6.98 (m, 2H, 2 Ar); 7.42 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.75-7.81 (m, 1H, Ar); 8.35-8.38 (m, 1H, Ar); 8.55 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar).

【０８３１】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５２９．５。

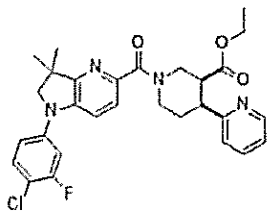
化合物１６２：１’－（ｔｅｒｔ－ブチル）３’－エチル５’，６’－ジヒドロ－［２，４’－ビピリジン］－１’，３’（２’Ｈ）－ジカルボキシレート

ジオキサン（１２ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル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）－５，６－ジヒドロピリジン－１，３（２Ｈ）－ジカルボキシレート（５７９ｍｇ）の溶液に、２－ブロモピリジン（２００ｍｇ）および炭酸カリウム（水中で１．２Ｍ、３．１６ｍＬ）を添加した。反応物にアルゴンを１０分間スパージングし、次いでＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９３ｍｇ）を添加し、反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を飽和ＮＨ４Ｃｌ（５０ｍＬ）でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８：２）により精製して、化合物１６２（２５０ｍｇ、６０％）を黄色の油として得た。

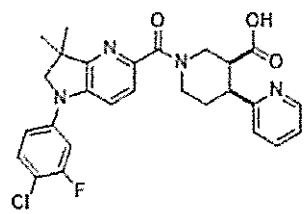
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３３３．７。

化合物１６３：エチル１’，２’，５’，６’－テトラヒドロ－［２，４’－ビピリジン］－

’－カルボキシレート塩酸塩
化合物１６３を、Ｅｔ$_2$Ｏ中のＨＣｌを使用して、化合物１６２（２５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。粗化合物１６３を黄色固体（２５０ｍｇ）として得、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３３．７。
化合物１６４：エチル（ｃｉｓ）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート
ＥｔＯＨ（７．５ｍＬ）中の化合物１６３（２５０ｍｇ）の溶液にアルゴンを５分間スパージングし、次いで、パラジウム炭素（１０％ｗ／ｗ、０．１当量）を添加した。反応混合物を水素雰囲気（１バール）下で４８時間撹拌し、次いでセライトパッドで濾過し、これをＭｅＯＨ（５０ｍＬ）ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して、化合物１６４（２８０ｍｇ）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３５．１。
【０８３２】
実施例１３６：エチル１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボキシレート
【０８３３】
【化１６６】



【０８３４】
実施例１３６を、ＭｅＴＨＦ中、化合物６８（９３ｍｇ）、および化合物１６４（１．１当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗製の実施例１３６（３０ｍｇ）を黄色固体として得、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５３７．９
実施例１３７：（ｃｉｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボン酸
【０８３５】
【化１６７】

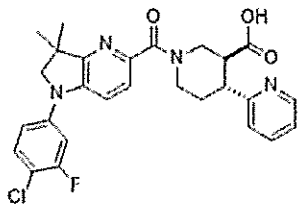


【０８３６】

および実施例１３８：（ｔｒａｎｓ）－１－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－４－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－３－カルボン酸

【０８３７】

【化１６８】



【０８３８】

実施例１３７および実施例１３８を、実施例１３６（３０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→４０：６０）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例１３７（３ｍｇ、４ステップで２％）を白色固体として、および実施例１３８（５ｍｇ、４ステップで４％）を白色固体として得た。

【０８３９】

実施例１３７：

【０８４０】

【数１２９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.34 (s, 6H, CH_3 x2); 1.94-2.10 (m, 1H); 2.24-2.39 (m, 1H); 3.05-3.22 (m, 2H); 3.57-3.66 (m, 1H); 3.68-3.93 (m, 4H); 4.24-4.55 (m, 1H); 7.15-7.17 (m, 1H, Ar); 7.18-7.36 (m, 3H, 3 Ar); 7.36-7.51 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar); 7.71-7.86 (bs, 1H, Ar); 8.41-8.54 (bs, 1H, Ar);

【０８４１】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５０９．４

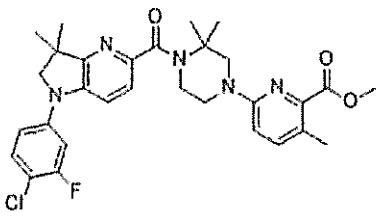
実施例１３８：

【０８４２】

【数１３０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.18-1.42 (m, 6H, CH_3 x2); 1.57-1.95 (m, 2H, pyr-CH-CH_2-CH_2); 2.80-3.10 (m, 2H); 3.10-3.22 (m, 2H); 3.79-3.93 (m, 2H, Me_2C-CH_2-N-Ar); 4.13-4.26 (m, 0.5H); 4.53-4.72 (m, 1H); 4.72-4.85 (m, 0.5H); 6.41-6.66 (bs, 0.3H); 7.14-7.27 (m, 2H, Ar x2); 7.27-7.39 (m, 2H, Ar x2); 7.39-7.50 (m, 1H, Ar); 7.50-7.62 (m, 2H, Ar x2); 7.73 (t, *J* 7.4 Hz, 1H, Ar); 8.48-8.50 (m, 2H, 2 Ar); 11.86-12.66 (bs, 1H, COOH).

【０８４３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５０９．３
化合物１６５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－（メトキシカルボニル）－５－メチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート
化合物１６５を、メチル６－クロロ－３－メチルピコリネート（２１７ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗化合物１６５（５８５ｍｇ）を黄色の油として得、直接次のステップで活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６４．２
化合物１６６：メチル６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチルピコリネート
化合物１６６を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１６５（５８５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物１６６（５２２ｍｇ）を茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６４．７
実施例１３９：メチル６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチルピコリネート
【０８４４】
【化１６９】



【０８４５】
実施例１３９を、化合物７１（１００ｍｇ）および化合物１６６（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１３９（１０６ｍｇ）をオレンジ色固体として得た。
【０８４６】
【数１３１】

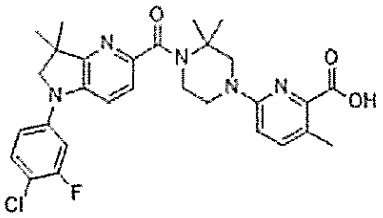
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 2.25 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.57 (m, 2H N-CH_2); 3.81-3.86 (m, 9H, OCH_3 + 3 N-CH_2); 6.79 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.18 (dd, *J* 8.7, 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.37 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.58 (m, 3H, 3 Ar);

【０８４７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５６６．４。
実施例１４０：６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジ

メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチルピコリン酸

【０８４８】

【化１７０】



【０８４９】

実施例１４０を、実施例１３９（１０６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１４０（３９ｍｇ、２１％）を黄色固体として得た。

【０８５０】

【数１３２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz)　δ : 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 2.31 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.59 (m, 2H N-CH_2); 3.78-3.81 (m, 6H, 3 N-CH_2); 6.84 (d, J 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.16 (dd, J 8.8, 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.25-7.35 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.56 (m, 3H, 3 Ar);

【０８５１】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５２．４。

化合物１６７：ｔｅｒｔ－ブチル４－（６－メトキシ－５－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

化合物１６７を、メチル５－クロロ－２－メトキシニコチネート（２８７ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗化合物１６７（６３０ｍｇ）を茶色の油として得、直接次のステップで活用した。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３６４．２

化合物１６８：メチル５－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メトキシニコチネート

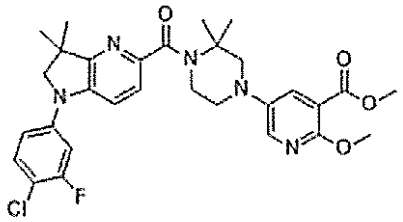
化合物１６８を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１６７（５８５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物１６８（１９８ｍｇ）を茶色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６４．７

実施例１４１：メチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メトキシニコチネート

【０８５２】

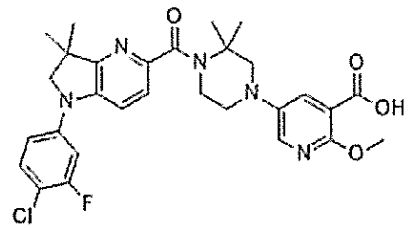
【化１７１】



【０８５３】
実施例１４１を、化合物７１（１００ｍｇ）および化合物１６８（１．９当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４５：５５）により精製して、実施例１４１（８０ｍｇ）を黄色の油として得た。
【０８５４】
【数１３３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 3.32-3.40 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.73-3.78 (m, 2H, N-CH_2); 3.77 (s, 3H, O-CH_3); 3.79 (s, 3H, O-CH_3); 3.82-3.85 (s, 2H, N-CH_2); 7.16-7.20 (m, 1H, Ar); 7.30-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.59 (m, 3H, 3 Ar); 7.93-7.94 (m, 1H, Ar).

【０８５５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８２．５。
実施例１４２：５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－メトキシニコチン酸
【０８５６】
【化１７２】



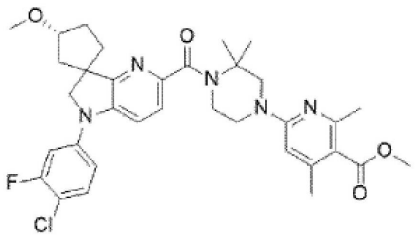
【０８５７】
実施例１４２を、実施例１４１（８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１４２（２９ｍｇ、１５％）を黄色固体として得た。

【０８５８】
【数１３４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz)　δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 3.20-3.25 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.34-3.42 (m, 3H, N-CH_aH_b + O-CH_3); 3.72-3.78 (m, 2H, N-CH_2); 3.82 (s, 2H, N-CH_2); 3.86 (s, 2H, N-CH_2); 7.16-7.22 (m, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.59 (m, 3H, 3 Ar); 7.91-8.20 (m, 1H, Ar);

【０８５９】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６８．４。
化合物１６９：（３Ｒ）１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メトキシシクロペンタン－１－カルボニトリル
０℃で、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２－（３－クロロピリジン－２－イル）アセトニトリル（９３５ｍｇ）および（Ｒ）－２－メトキシブタン－１，４－ジイルジメタンスルホネート（１．０当量）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．０当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、NH_4Cl（飽和水溶液、１０ｍＬ）でクエンチし、水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１６９（５１０ｍｇ）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２３７．１
化合物１７０：（（３Ｒ）－１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メトキシシクロペンチル）メタンアミン
化合物１７０（２６３ｍｇ、５１％）を、化合物１６９（５１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２４１．１
化合物１７１：（３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１７１を、化合物１７０（４５０ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１７１（４４０ｍｇ、７１％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：３３３．２
化合物１７２：（メジャージアステレオアイソマー（ｄｉａｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒｅ））（３Ｒ）－５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
および化合物１７３：（マイナージアステレオアイソマー）（３Ｒ）－５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１７２および化合物１７３を、ＭｅＣＮ中、化合物１７１（４４０ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ

８５：１５）により精製して、化合物１７２（３３０ｍｇ、６１％）を白色固体として、および化合物１７３（１４０ｍｇ、２６％）を黄色の油として得た。
化合物１７２：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４１３．１。
化合物１７３：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４１３．１。
【０８６０】
実施例１４３：（メジャージアステレオアイソマー）メチル６－（４－（（３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０８６１】
【化１７３】

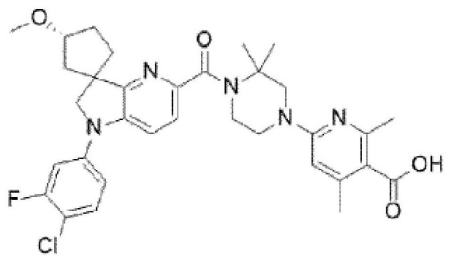


【０８６２】
実施例１４３を、化合物１７２（１００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例１４３（７８ｍｇ、５１％）を白色固体として得た。
【０８６３】
【数１３５】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.58 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.80-2.31 (m, 6H, 3 CH_2); 2.36 (s, 3H, CH_3); 2.51 (s, 3H, CH_3); 3.35 (s, 3H, $C(O)OCH_3$); 3.61-3.65 (m, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 3.89-4.06 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.10-4.13 (m, 1H, CH-OMe); 6.10 (s, 1H, Ar); 6.92-7.03 (m, 2H, 2 Ar); 7.27-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.50 (d, J 7.2 Hz, 1H).

【０８６４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６３６．３。
実施例１４４：（メジャージアステレオアイソマー）６－（４－（（３Ｒ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０８６５】

【化１７４】

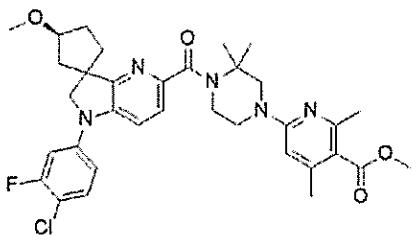


【０８６６】
実施例１４４を、実施例１４３（７５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１４４（５８ｍｇ、７５％）を黄色固体として得た。
【０８６７】
【数１３６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.51 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.80-2.02 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 2.08-2.22 (m, 2H, CH_2); 2.32 (s, 3H, CH_3); 3.23 (s, 3H, CH_3);　3.60-3.66 (m, 2H, CH_2); 3.83-3.91 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 3.95-4.09 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.65 (bs, 1H, Ar); 7.16 (dd, J 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０８６８】
１つのＣＨ$_3$およびＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２２．４
化合物１７４：（３Ｓ）１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メトキシシクロペンタン－１－カルボニトリル
０℃で、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２－（３－クロロピリジン－２－イル）アセトニトリル（１．７４ｇ）および（Ｓ）－２－メトキシブタン－１，４－ジイルジメタンスルホネート（１．０当量）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．０当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、NH_4Cl（飽和水溶液、１０ｍＬ）でクエンチし、水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１７４（７６０ｍｇ、２８％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２３７．６
化合物１７５：（（３Ｓ）－１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メトキシシクロペンチル）メタンアミン
化合物１７５（５４０ｍｇ、７０％）を、化合物１７４（７６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２４１．１
化合物１７６：（３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジ

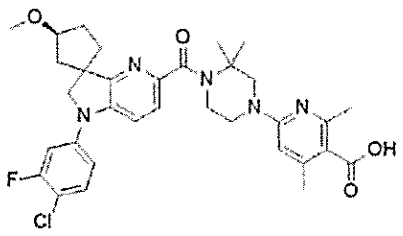
ン］
化合物１７６を、化合物１７５（５２０ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１７６（３５０ｍｇ、４８％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：３３３．２
化合物１７７：（メジャージアステレオアイソマー）（３Ｓ）－５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
および化合物１７８：（マイナージアステレオアイソマー）（３Ｓ）－５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１７７および化合物１７８を、ＭｅＣＮ中、化合物１７６（３３５ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８５：１５）により精製して、化合物１７７（２５０ｍｇ、６０％）を黄色の油として、および化合物１７８（９０ｍｇ、２２％）を黄色の油として得た。
化合物１７７：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４１３．１。
化合物１７８：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４１３．１。
【０８６９】
実施例１４５：（メジャージアステレオアイソマー）メチル６－（４－（（３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０８７０】
【化１７５】



【０８７１】
実施例１４５を、化合物１７７（１００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例１４５（１０４ｍｇ、６７％）を白色固体として得た。
【０８７２】
【数１３７】

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1.58 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.80-2.31 (m, 6H, 3 CH_2); 2.36 (s, 3H, CH_3); 2.50 (s, 3H, CH_3); 3.35 (s, 3H, $C(O)OCH_3$); 3.61-3.65 (m, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 3H, OCH_3); 3.89-4.06 (m, 6H, 3 N-CH_2); 4.10-4.13 (m, 1H, CH-OMe); 6.10 (s, 1H, Ar); 6.92-7.03 (m, 2H, 2 Ar); 7.27-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.50 (d, *J* 7.2 Hz, 1H).

【０８７３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６３６．３。
実施例１４６：（メジャージアステレオアイソマー）６－（４－（（３Ｓ）－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０８７４】
【化１７６】

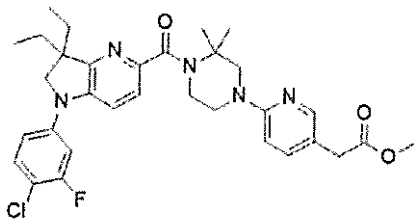


【０８７５】
実施例１４６を、実施例１４５（１００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１４６（６５ｍｇ、６３％）を黄色固体として得た。
【０８７６】
【数１３８】

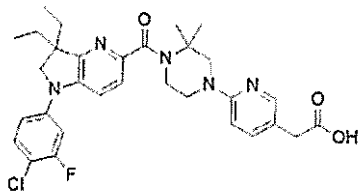
^{1}H-NMR (DMSO-d_6 +D_2O, 300 MHz) δ : 1.50 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.80-2.02 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 2.08-2.22 (m, 2H, CH_2); 2.32 (s, 3H, CH_3); 2.49 (s, 3H, CH_3); 3.23 (s, 3H, CH_3); 3.60-3.66 (m, 2H, CH_2); 3.83-3.91 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.95-4.09 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.65 (bs, 1H, Ar); 7.16 (dd, *J* 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【０８７７】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２２．４
実施例１４７：メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【０８７８】
【化１７７】



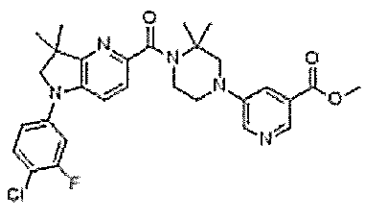
【０８７９】
実施例１４７を、化合物１３２（１００ｍｇ）および化合物１１１（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１４７（９３ｍｇ）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９４．６。
【０８８０】
実施例１４８：２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジエチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【０８８１】
【化１７８】



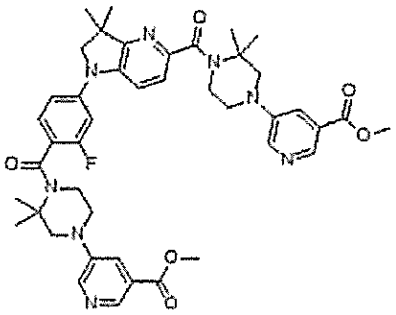
【０８８２】
実施例１４８を、実施例１４７（９０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１４８（３８ｍｇ、２ステップで２６％）を黄色固体として得た。
【０８８３】
【数１３９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 0.76 (t, J 7.2 Hz, 6H, 2 CH_2-CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 1.68-1.76 (m, 4H, 2 CH_2CH_3); 3.55-3.65 (m, 4H, 2-N-CH_2); 3.82-3.93 (m, 6H, CH_2-CO, 2 N-CH_2); 6.90-7.23 (m, 2H, 2 Ar); 7.33-7.40 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.56 (m, 2H, 2 Ar); 7.81 (bs, 1H, Ar); 7.94 (s, 1H, Ar); 12.53 (bs, 1H, CO_2H).

【０８８４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５８０．４
化合物１７９：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート。化合物１７９を、メチル５－クロロニコチネート（２９６ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗化合物１７９（５５０ｍｇ）を黄色の油として得、直接次のステップで活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３５０．２
化合物１８０：メチル－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチネート
化合物１８０を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１７９（５５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗化合物１８０（４７７ｍｇ）を茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２５０．２
実施例１４９：メチル５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチネート
【０８８５】
【化１７９】



【０８８６】
および実施例１５０：メチル５－（４－（１－（３－フルオロ－４－（４－（５－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチネート
【０８８７】
【化１８０】



【０８８８】
実施例１４９および実施例１５０を、化合物７１（１００ｍｇ）および化合物１８０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）

を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８：２）により精製して、実施例１４９（３０ｍｇ、１７％）を黄色の油として、および実施例１５０を黄色固体（８９ｍｇ、３５％）として得た。

【０８８９】

実施例１４９：

【０８９０】

【数１４０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 3.34-3.52 (m, 4H, N-CH_2); 3.62-3.66 (m, 2H, N-CH_2); 3.80-3.88 (m, 5H, O-CH_3 + N-CH_2); 7.16-7.21 (m, 1H, Ar); 7.33-7.38 (m, 2H, 2 Ar); 7.38-7.42 (m, 2H, 2 Ar); 7.44-7.52 (m, 1H, Ar); 7.57 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.37-8.42 (m, 1H, Ar).

【０８９１】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５２．４。

実施例１５０：

【０８９２】

【数１４１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.37 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 12H, 2*2 CH_3); 3.33-3.52 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.62-3.72 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.83-3.93 (m, 10H, 2 O-CH_3 + 2 N-CH_2); 7.14-7.23 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.43 (m, 2H, 2 Ar); 7.48-7.52 (m, 2H, 2 Ar); 7.63 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.38-8.42 (m, 4H, 4 Ar).

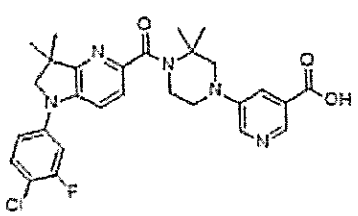
【０８９３】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：７６５．６。

実施例１５１：５－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチン酸

【０８９４】

【化１８１】



【０８９５】

実施例１５１を、実施例１４９（９０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ

＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→６０：４０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１５１（２１ｍｇ、２３％）を黄色固体として得た。

【０８９６】

【数１４２】

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ : 1.33 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.55 (t, J 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 3.72 (s, 2H, N-CH_2); 3.76 (s, 2H, N-CH_2); 3.92 (t, J 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 7.02-7.06 (m, 1H, Ar); 7.08-7.13 (m, 1H, Ar); 7.30-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.44 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 8.21-8.22 (m, 1H, Ar); 8.31-8.32 (m, 1H, Ar); 8.38 (s, 1H, Ar).

【０８９７】

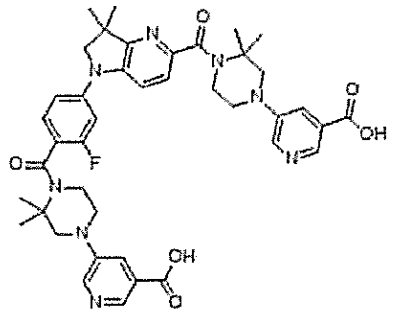
ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５３８．３。

実施例１５２：５－（４－（４－（５－（４－（５－カルボキシピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－２－フルオロベンゾイル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ニコチン酸

【０８９８】

【化１８２】



【０８９９】

実施例１５２を、実施例１５０（８９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１５２（４０ｍｇ、４３％）を黄色固体として得た。

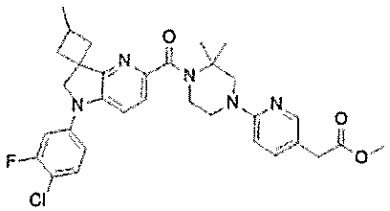
【０９００】

【数１４３】

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ : 1.37 (s, 6H, 2 CH_3); 1.54-1.55 (m, 12H, 4 CH_3); 3.49 (t, J 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 3.55 (t, J 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 3.70-3.85 (m, 8H, 4 N-CH_2); 3.93 (t, J 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 7.05 (dd, J 12.2 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.16 (dd, J 8.4 2.2 Hz, 1H, Ar); 7.32-7.37 (m, 1H, Ar); 7.41 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.6 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.18-8.20 (m, 2H, 2 Ar); 8.30-8.33 (m, 2H, 2 Ar); 8.38 (bs, 2H, 2 Ar).

【０９０１】
２つのＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：７６５．６。
化合物１８１：１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メチレンシクロブタン－１－カルボニトリル
化合物１８１を、３－クロロ－２－フルオロピリジン（１．０ｇ）および３－メチレンシクロブタン－１－カルボニトリルから一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物１８１（０．９８ｇ、６３％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：２０５．６
化合物１８２：（１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メチルシクロブチル）メタンアミン
化合物１８２（５８７ｍｇ、５９％）を、化合物１８１（９７８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：２１１．６。
化合物１８３：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１８３を、化合物１８２（５８５ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＥｔＯＡｃ　１００％）により精製して、化合物１８３（３０１ｍｇ、３６％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：３０３．３
化合物１８４：（メジャージアステレオアイソマー）５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
および化合物１８５：（マイナージアステレオアイソマー）５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物１８４および化合物１８５を、ＭｅＣＮ中、化合物１８３（３０１ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８５：１５）により精製して、化合物１８４（２３１ｍｇ、６１％）を白色固体として、および化合物１８５（７１ｍｇ、１９％）を白色固体として得た。
化合物１８４：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３８３．１
化合物１８５：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３８３．１
実施例１５３：（メジャージアステレオアイソマー）メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【０９０２】

【化１８３】



【０９０３】

実施例１５３を、化合物１８４（１１５ｍｇ）および化合物１１１（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例１５３（４９ｍｇ）を白色固体として得た。

【０９０４】

【数１４４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.15-1.23 (m, 3H, CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 1.90-1.98 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.53-2.72 (m, 3H, CHMe + 2 CH_aH_b); 3.49-3.66 (m, 8H, $CH_2C(O)$ + 3 N-CH_2); 3.86 (s, 3H, O-CH_3); 4.12 (m, 2H, N-CH_2); 6.52-6.61 (m, 1H, Ar); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar); 7.22-7.60 (m, 5H, Ar); 7.93-7.97 (m, 1H, Ar).

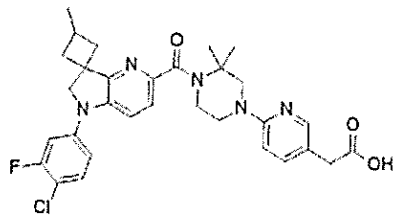
【０９０５】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９２．４

実施例１５４：（メジャージアステレオアイソマー）２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【０９０６】

【化１８４】



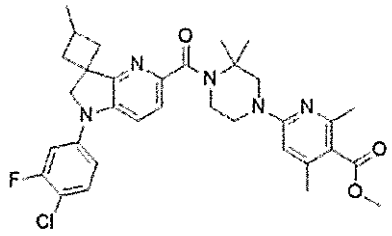
【０９０７】

実施例１５４を、実施例１５３（４９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１５４（７ｍｇ、２ステップで４％）を白色固体として得

た。
【０９０８】
【数１４５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.17 (d, J 6.7 Hz, 3H, CH_3); 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 1.87-2.00 (m, 2H, CHaHb-CHMe-CHa'Hb'); 2.55-2.64 (m, 2H, CHaHb-CHMe-CHa'Hb'); 2.65-2.80 (m, 1H, CHMe); 3.50-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.60-3.71 (m, 2H, N-CH_2); 3.82-4.02 (m, 2H, N-CH_2); 3.91 (s, 2H, CH_2-COOH); 4.13 (s, 2H, N-CH_2); 6.74-7.11 (m, 1H, Ar); 7.14-7.20 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, Ar); 7.39 (d, J 8.9 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.68 (m, 2H, 2 Ar); 7.61-7.90 (m, 1H, Ar); 7.93-7.97 (m, 1H, Ar); 12.10-12.70 (m, 1H, COOH).

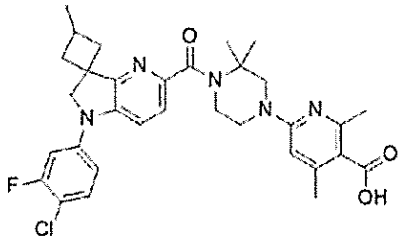
【０９０９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７８．５。
実施例１５５：（メジャージアステレオアイソマー）メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０９１０】
【化１８５】



【０９１１】
実施例１５５を、化合物１８４（１１５ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１５５（７９ｍｇ）を白色固体として得た。
【０９１２】
【数１４６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.15-1.23 (m, 3H, CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 1.90-1.98 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.33 (s, 3H, CH_3); 2.53-2.72 (m, 3H, CHMe + 2 CH_aH_b); 3.59-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.77 (s, 3H, O-CH_3); 3.87-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.11 (s, 2H, N-CH_2); 6.33 (s, 1H, Ar); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar); 7.24-7.45 (m, 3H, 3 Ar); 7.48-7.57 (m, 1H, Ar).

【０９１３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６０６．５。
実施例１５６：（メジャージアステレオアイソマー）６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０９１４】
【化１８６】

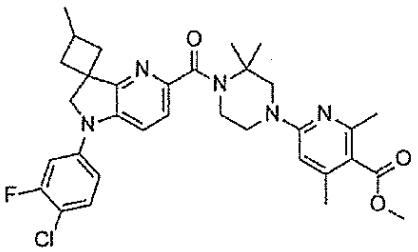


【０９１５】
実施例１５６を、実施例１５５（７９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１５６（３７ｍｇ、２０％）を白色固体として得た。
【０９１６】
【数１４７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.17 (d, J 7.0 Hz, 3H, CH-CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 1.88-2.00 (m, 2H, CH_aH_b); 2.28 (s, 3H, Ar-CH_3); 2.42 (s, 3H, Ar-CH_3); 2.54-2.62 (m, 2H, CH_aH_b); 2.68-2.84 (m, 1H, CH-Me); 3.59-3.72 (m, 2H, N-CH_2); 3.91-4.00 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.12 (s, 2H, N-CH_2); 6.27-6.62 (m, 1H, Ar); 7.18 (dd, J 9.2, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, J 11.8, 2.3 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 8.67 Hz, 1H, Ar); 7.50-7.59 (m, 2H, 2 Ar);

【０９１７】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５９２．４
実施例１５７：（マイナージアステレオアイソマー）メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０９１８】

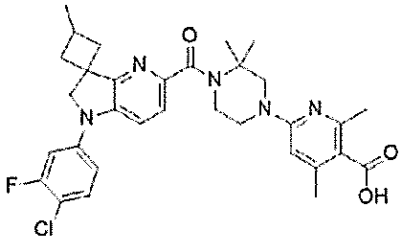
【化１８７】



【０９１９】
実施例１５７を、化合物１８５（７１ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１５７（４８ｍｇ）を白色固体として得た。
【０９２０】
【数１４８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.20 (d, J 6.4 Hz, 3H, CH-CH$_3$); 1.38 (s, 6H, 2 CH$_3$); 2.02-2.16 (m, 2H, 2 CH$_a$H$_b$); 2.22 (s, 3H, CH$_3$); 2.31-2.38 (m, 5H, CH$_3$ + 2 CH$_a$H$_b$); 3.42-3.49 (m, 1H, CHMe); 3.59-3.70 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.77 (s, 3H, O-CH$_3$); 3.83-3.89 (m, 4H, 2 N-CH$_2$); 4.23 (s, 2H, N-CH$_2$); 6.34 (s, 1H, Ar); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar); 7.24-7.45 (m, 3H, 3 Ar); 7.48-7.57 (m, 1H, Ar).

【０９２１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６０６．５。
実施例１５８：（マイナージアステレオアイソマー）６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０９２２】
【化１８８】



【０９２３】
実施例１５８を、実施例１５７（７９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ

＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１５８（３７ｍｇ、２０％）を白色固体として得た。

【０９２４】

【数１４９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.20 (d, J 6.4 Hz, 3H, CH-CH$_3$); 1.53 (s, 6H, 2 CH$_3$); 2.08-2.16 (m, 2H, CH$_a$H$_b$); 2.30 (s, 3H, Ar-CH$_3$); 2.34-2.40 (m, 2H, CH$_a$H$_b$); 2.46 (s, 3H, Ar-CH$_3$); 2.53-2.61 (m, 1H, CH-Me); 3.67-3.79 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.88-3.99 (m, 4H, 2 N-CH$_2$); 4.25 (s, 2H, N-CH$_2$); 6.45-6.74 (m, 1H, Ar); 7.20 (dd, J 9.1, 2,5 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 12.0, 2,5 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.51-7.59 (m, 2H, 2 Ar);

【０９２５】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９２．４。

化合物１８６：メチル２－（６－クロロピリジン－３－イル）プロパノエート

化合物１８６（４１０ｍｇ、７６％）を、ＴＨＦ中でＮａＨ（１．０当量）およびＭｅＩ（１．０当量）を用いて一般的手順（ＸＩＩＩ）に従って、メチル２－（６－クロロピリジン－３－イル）アセテート（５００ｍｇ）から黄色の油としてさらなる精製無しで得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２００．１

化合物１８７：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

化合物１８７を、化合物１８６（６００ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗化合物１８７（７８０ｍｇ）を黄色固体として得、直接次のステップで活用した。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３７８．１

化合物１８８：メチル２－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩

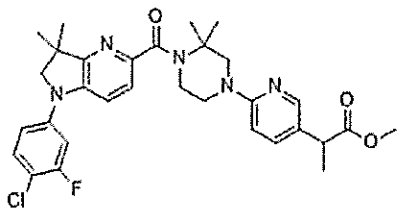
化合物１８８を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物１８７（７８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、イオン交換クロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　ＳＣＸ－２、ＤＣＭ中に投入、ＭｅＯＨ中で１ＮのＮＨ$_3$で溶出）により精製し、ＨＣｌ（０．１Ｎ水溶液）で凍結乾燥させて化合物１８８（２６５ｍｇ、２８％）をオレンジ色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７８．１

実施例１５９：メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）プロパノエート

【０９２６】

【化１８９】



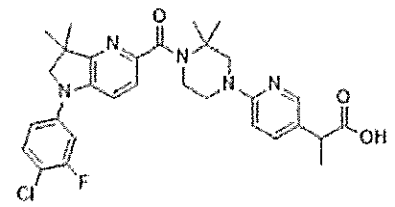
【０９２７】

実施例１５９を、化合物７１（１３０ｍｇ）および化合物１８８（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１５９（１５４ｍｇ）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８０．４

実施例１６０：２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）プロパン酸

【０９２８】

【化１９０】



【０９２９】

実施例１６０を、実施例１５８（１５４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１６０（９８ｍｇ、３９％）を黄色固体として得た。

【０９３０】

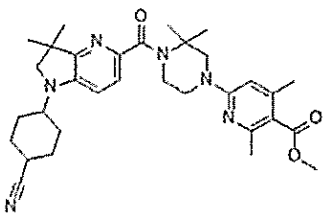
【数１５０】

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ : 1.45 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (d, J 7.3 Hz, 3H, CH-CH_3); 1.69 (s, 6H, 2 CH_3); 3.77-3.84 (m, 3H, N-CH_2 + Ar-CH); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 3.94 (s, 2H, N-CH_2); 4.09 (t, J 5.5 Hz, 2H, N-CH_2); 7.14-7.18 (m, 1H, Ar); 7.22 (dd, J 11.4 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.41-7.51 (m, 3H, 3 Ar); 7.56 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.88 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 8.12 (dd, J 9.9 1.9Hz, 1H, Ar).

【０９３１】

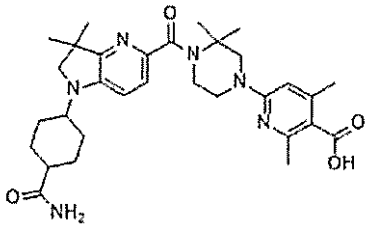
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６６．４。

化合物１８９：２－（３－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル
　化合物１８９（４．１３ｇ、９０％）を、一般的手順（Ｉ）に従って、３－クロロ－２－フルオロピリジン（３．３ｇ）およびイソブチロニトリルから黄色の油としてさらなる精製無しで得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：１８１．４
化合物１９０：２－（３－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルプロパン－１－アミン
　化合物１９０（２．０７ｇ、４９％）を、化合物１８９（４．１０ｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：１８５．２
化合物１９１：４－（（２－（３－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルプロピル）アミノ）シクロヘキサン－１－カルボニトリル
　ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物１９０（１００ｍｇ）の溶液に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－オキソ－シクロヘキサンカルボニトリル（１００ｍｇ）、酢酸（３１μＬ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２３０ｍｇ）の溶液を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いでＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液、５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＫＰＮＨ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物１９１（８９ｍｇ、５６％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：２９２．２
化合物１９２：４－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボニトリル
　化合物１９２を、化合物１９１（１５８ｍｇ）から出発して一般的手順（Ｘｄ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、化合物１９２（７５ｍｇ、５４％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２５６．２。
化合物１９３：４－（５－ブロモ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボニトリル
　化合物１９３（３９５ｍｇ、９６％）を、ＭｅＣＮ中、化合物１９２（３１６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、ベージュ色固体としてさらなる精製無しで得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３３４．２
　実施例１６１：メチル６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【０９３２】
【化１９１】



【０９３３】
　実施例１６１を、化合物１９３（２００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出

発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１６１（１２５ｍｇ）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５９．５
実施例１６２：６－（４－（１－（４－カルバモイルシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【０９３４】
【化１９２】

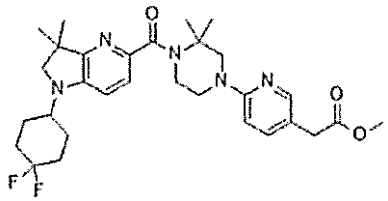


【０９３５】
実施例１６２を、実施例１６１（５８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１６２（８ｍｇ、２ステップで２％）を黄色固体として得た。
【０９３６】
【数１５１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.66 (s, 6H, 2 CH_3); 1.36-1.57 (m, 10H, 2 CH_2 +2 CH_3); 1.73-1.85 (m, 4H, 2 CH_2); 2.02-2.11 (m, 1H, CH); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.26-3.29 (m, 2H, N-CH_2); 3.42-3.51 (m, 1H, N-CH); 3.67(bs, 2H, N-CH_2); 3.92-3.94 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.72-6.78 (m, 2H, NH_2); 7.84 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.25 (bs, 1H, Ar); 7.31 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar);

【０９３７】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６３．５
化合物１９４：Ｎ－（２－（３－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルプロピル）－４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－アミン
ＴＨＦ（８ｍＬ）中の化合物１９０（２００ｍｇ）の溶液に、４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オン（２１８ｍｇ）、酢酸（６２μＬ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４６０ｍｇ）の溶液を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いでＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液、５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物１９４（３４４ｍｇ）を透明な油として得た。

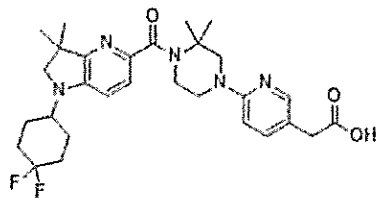
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：３０３．３
化合物１９５：１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物１９５を、化合物１９４（３２８ｍｇ）から出発して一般的手順（Ｘｄ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物１９５（１９８ｍｇ、２ステップで６９％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６７．２。
化合物１９６：５－ブロモ－１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物１９６（２３０ｍｇ、９０％）を、ＭｅＣＮ中、化合物１９５（１９８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、ベージュ色固体としてさらなる精製無しで得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３４５．４。
化合物１９７：メチル１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
化合物１９７を、化合物１９６（２３０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物１９７（１４４ｍｇ、６７％）をオレンジ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２５．３。
化合物１９８：１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸
化合物１９８を、化合物１９７（１４４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗化合物１９８（１１８ｍｇ、８５％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３１１．３
実施例１６３：メチル２－（６－（４－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【０９３８】
【化１９３】



【０９３９】
実施例１６３を、ＭｅＴＨＦ中、化合物１９８（１１８ｍｇ）、化合物１０（１．１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１６３（１５９ｍｇ、７５％）を黄色固体として得た。
【０９４０】
【数１５２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.25 (s, 6H, 2 CH_3); 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 1.61-1.80 (m, 4H, 2 CH_2); 1.91-2.11 (m, 4H, 2 CH_2); 3.27 (s, 2H, Ar-CH_2); 3.48-3.53 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.67-3.75 (m, 1H, N-CH); 3.78-3.86 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.58 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.83 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.28 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.43 (dd, *J* 2.4, 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* 2.4 Hz, 1H, Ar);

【０９４１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５６．５
実施例１６４：２－（６－（４－（１－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【０９４２】
【化１９４】

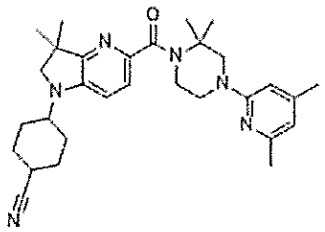


【０９４３】
実施例１６４を、実施例１６３（５８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１６４（８ｍｇ、２ステップで２％）を黄色固体として得た。
【０９４４】
【数１５３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.25 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 1.61-1.71 (m, 2H, CH_2); 1.76-1.80 (m, 2H, CH_2); 1.91-2.10 (m, 4H, 2 CH_2); 2.28 (s, 2H, Ar-CH_2); 3.48-3.56 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.67-3.75 (m, 1H, N-CH); 3.84-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.75-6.85 (m, 2H, 2 Ar); 7.30 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.57 (bs, 1H, Ar); 7.93-7.94 (m, 1H, Ar); 12.39 (bs, 1H, COOH);

【０９４５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４２．４。
実施例１６５：４－（５－（４－（４，６－ジメチルピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）シクロヘキサン－１－カルボニトリル

【０９４６】
【化１９５】

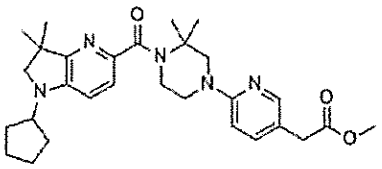


【０９４７】
ピリジン（１ｍＬ）中の実施例１６１（５８ｍｇ）の溶液に、ヨウ化リチウム（４２ｍｇ）を添加した。反応混合物を密封し、１２０℃で４８時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→４０：６０）により精製し、ＨＣｌ水で凍結乾燥させて実施例１６５（５ｍｇ、２ステップで２％）を白色固体として得た。
【０９４８】
【数１５４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.24-1.26 (m, 6H, 2 CH_3); 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 1.58-1.80 (m, 6H, 3 CH_2); 1.94-2.34 (m, 8H, CH_2 + 2 CH_3); 3.1-3.24 (m, 1H, CH); 3.31 (s, 2H, CH_2); 3.54-3.56 (m, 3H, N-CH + N-CH_2); 3.83-3.84 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.27-6.57 (m, 2H, 2 Ar); 6.81 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar); 7.29 (d, *J* 8.1 Hz, 1H, Ar).

【０９４９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５０１．４。
化合物１９９：Ｎ－（２－（３－クロロピリジン－２－イル）－２－メチルプロピル）シクロペンタンアミン
ＴＨＦ（８ｍＬ）中の化合物１９０（１５０ｍｇ）の溶液に、シクロペンタノン（１０２ｍｇ）、酢酸（４７μＬ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３４４ｍｇ）の溶液を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いでＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液、５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物１９９（１６７ｍｇ）透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２５３．１
化合物２００：１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物２００を、化合物１９９（２２０ｍｇ）から出発して一般的手順（Ｘｄ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５５：４５）により精製して、化合物２００（１１４ｍｇ、２ステップで３９％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２１７．２。
化合物２０１：５－ブロモ－１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物２０１（１３８ｍｇ、８９％）を、ＭｅＣＮ中、化合物２００（１１４ｍｇ）か

ら出発して一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、茶色固体としてさらなる精製無しで得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：２９５．２。
化合物２０２：メチル１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
化合物２０２を、化合物２０１（１３８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２０２（８８ｍｇ、６９％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７５．１。
化合物２０３：１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸
化合物２０３を、化合物２０２（８８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗化合物２０３（６８ｍｇ、８１％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２６１．１
実施例１６６：メチル２－（６－（４－（１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【０９５０】
【化１９６】

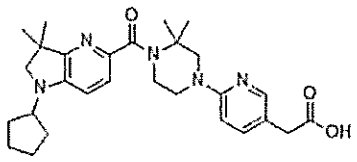


【０９５１】
実施例１６６を、ＭｅＴＨＦ中、化合物２０３（６８ｍｇ）、化合物１１１（１．１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１６６（９２ｍｇ、７０％）を黄色固体として得た。
【０９５２】
【数１５５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.25 (s, 6H, 2 CH_3); 1.47 (s, 6H, 2 CH_3); 1.58-1.68 (m, 6H, 3 CH_2); 1.78-1.87 (m, 2H, CH_2); 3.27 (s, 2H, Ar-CH_2); 3.42-3.55 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.53 (s, 3H, O-CH_3); 3.78-3.85 (m, 5H, N-CH + 2 N-CH_2); 6.58 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.79 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.25 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.43 (dd, J 2.4, 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar);

【０９５３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５０６．５
実施例１６７：２－（６－（４－（１－シクロペンチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチル

ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【０９５４】
【化１９７】

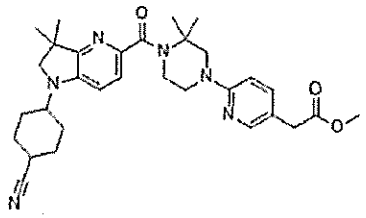


【０９５５】
実施例１６７を、実施例１６６（９７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→４０：６０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１６７（４４ｍｇ、４３％）を黄色固体として得た。
【０９５６】
【数１５６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.25 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 1.61-1.71 (m, 2H, CH_2); 1.76-1.80 (m, 2H, CH_2); 1.91-2.10 (m, 4H, 2 CH_2); 2.28 (s, 2H, Ar-CH_2); 3.48-3.56 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.67-3.75 (m, 1H, N-CH); 3.84-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.75-6.85 (m, 2H, 2 Ar); 7.30 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.57 (bs, 1H, Ar); 7.93-7.94 (m, 1H, Ar); 12.39 (bs, 1H, COOH);

【０９５７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４２．４。
化合物２０４：メチル１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
化合物２０４を、化合物１９３（１００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２０４（６８ｍｇ、７３％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３１４．３。
化合物２０５：メチル１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
化合物２０５を、化合物２０４（１１７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗化合物２０５（９２ｍｇ、８２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３００．２
実施例１６８：メチル２－（６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【０９５８】

【化１９８】



【０９５９】

実施例１６８を、ＭｅＴＨＦ中、化合物２０５（９２ｍｇ）、化合物１１１（１．１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２５：７５）により精製して、実施例１６８（１４３ｍｇ、８５％）を黄色固体として得た。

【０９６０】

【数１５７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1.24-1.26 (m, 6H, 2 CH_3); 1.47-1.53 (m, 6H, 2 CH_3); 1.53-1.77 (m, 6H, 3 CH_2); 1.95-2.13 (m, 2H, CH_2); 3.18-3.31 (m, 3H, 3 CH); 3.49-3.55 (m, 5H, N-CH_2 + CH_2C(O) + N-CH); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.82-3.87 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.59 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.80 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.27 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.44 (dd, *J* 2.1, 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* 2.1 Hz, 1H, Ar);

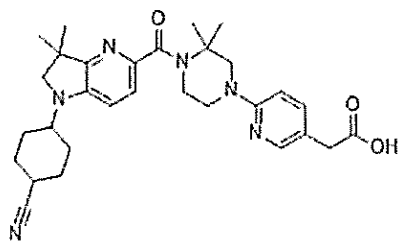
【０９６１】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４５．５

実施例１６９：２－（６－（４－（１－（４－シアノシクロヘキシル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【０９６２】

【化１９９】



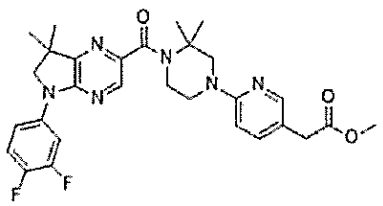
【０９６３】

実施例１６９を、実施例１６８（１４３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９０：１０→５０：５０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１６９（１７ｍｇ、１２％）を黄色固体として得た。

【０９６４】
【数１５８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.24-1.26 (m, 6H, 2 CH_3); 1.47-1.53 (m, 7H, CHaHb + 2 CH_3); 1.58-1.77 (m, 6H, 3 CH_2); 1.95-2.13 (m, 2H, CH_2); 3.20-3.24 (m, 1H, CHaHb); 3.30 (m, 1H, CH); 3.45 (s, 2H, N-CH_2); 3.53-3.54 (m, 3H, CH-N + N-CH_2); 3.82-3.87 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.68-6.72 (m, 1H, Ar); 6.79-6.82 (m, 1H, Ar); 7.25-7.29 (m, 1H, Ar); 7.50 (bs, 1H, Ar); 7.93-7.95 (m, 1H, Ar); 12.33 (m, 1H, COOH).

【０９６５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５３１．４。
化合物２０６：３－クロロ－Ｎ－（３，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン
粗化合物２０６（９７０ｍｇ）を、４－クロロ－３－フルオロアニリンを使用して、５００ｍｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２９６．２。
化合物２０７：５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２０７を、粗化合物２０６（９７０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２０７（４８２ｍｇ、２ステップで５５％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２６２．２
化合物２０８：２－ブロモ－５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２０８（４７６ｍｇ、７６％）を、ＭｅＣＮ中、化合物２０７（４８２ｍｇ）から出発してさらなる精製無しで一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３４０．１。
【０９６６】
実施例１７０：メチル２－（６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【０９６７】
【化２００】



【０９６８】
実施例１７０を、化合物２０８（７５ｍｇ）および化合物１１１（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰ

ｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１７０（６０ｍｇ）を黄色固体として得た。

【０９６９】

【数１５９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.46-3.53 (m, 4H, N-CH_2 + $CH_2C(O)$); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.76-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.39-7.55 (m, 3 H, Ar); 7.63-7.70 (m, 1H, Ar); 7.96 (s,1H, Ar); 8.06 - 8.16 (m, 1H, Ar); 8.19 (s, 1H, Ar).

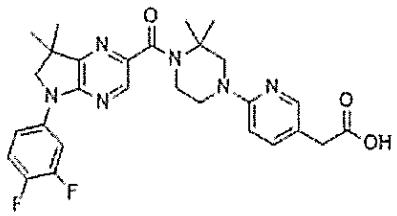
【０９７０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５１．４。

実施例１７１：２－（６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【０９７１】

【化２０１】



【０９７２】

実施例１７１を、実施例１７０（６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１７１（２８ｍｇ、２ステップで２２％）を白色固体として得た。

【０９７３】

【数１６０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.66 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.69-3.77 (m, 2H, N-CH_2); 3.87-3.96 (m, 2H, N-CH_2); 3.98 (bs, 4H, 2 N-CH_2); 7.26-7.44 (m, 1H, Ar); 7.48-7.55 (m, 1H, Ar); 7.61-7.70 (m, 1H, Ar); 7.91-8.03 (m, 2H, 2 Ar); 8.08-8.13 (m, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar); 12.25-14.14 (s, 1H, COOH).

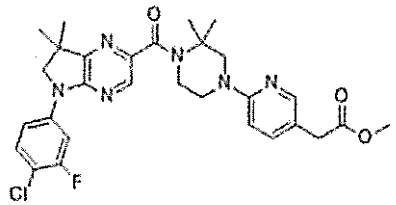
【０９７４】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５３７．３。

実施例１７２：メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【０９７５】

【化２０２】



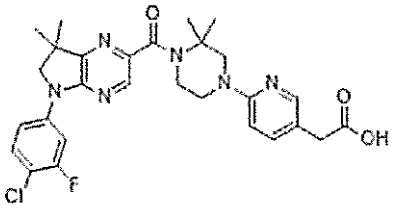
【０９７６】

実施例１７２を、化合物１２８（１．０ｇ）および化合物１１１（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１７２（０．８２ｇ、５１％）を黄色固体として得た。Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６７．３

実施例１７３：２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【０９７７】

【化２０３】



【０９７８】

実施例１７３を、実施例１７２（８４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１７３（５０ｍｇ、２ステップで５４％）を黄色固体として得た。

【０９７９】

【数１６１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.64 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.66-3.75 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.95 (m, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H); 7.15-7.43 (m, 1H, Ar); 7.63 (t, J 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.73 (dd, J 9.0, 2.6 Hz,1H, Ar); 7.85-8.00 (m, 2H, 2 Ar); 8.10 (dd, J 12.5, 2.6 Hz, 1H, Ar); 8.25 (s, 1H, Ar); 12.08-14.53 (s, 1H, COOH).

【０９８０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５３．３。

化合物２０９：メチル２－（６－クロロピリジン－３－イル）－２－メチルプロパノエート

化合物２０９（２１０ｍｇ、３７％）を、ＴＨＦ中でＮａＨ（３．０当量）およびＭｅＩ（３．０当量）を用いて一般的手順（ＸＩＩＩ）に従って、メチル２－（６－クロロピリジン－３－イル）アセテート（５００ｍｇ）から黄色の油としてさらなる精製無しで得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２１４．１

化合物２１０：ｔｅｒｔ－ブチル４－（５－（１－メトキシ－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

化合物２１０を、化合物２０９（３３０ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．２当量）から出発して一般的手順（Ｘｂ）に従って調製した。粗化合物２１０（５８０ｍｇ）を黄色固体として得、直接次のステップで活用した。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３９２．３

化合物２１１：メチル２－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルプロパノエート塩酸塩

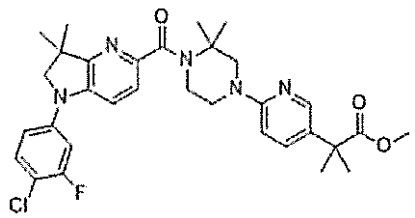
化合物２１１を、ＤＣＭ中でＴＦＡを使用して、化合物２１０（５８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＩ）に従って調製した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、イオン交換クロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　ＳＣＸ－２、ＤＣＭ中に投入、ＭｅＯＨ中で１ＮのＮＨ$_3$で溶出）により精製し、ＨＣｌ（０．１Ｎ水溶液）で凍結乾燥させて化合物２１１（２１０ｍｇ、２ステップで４２％）をオレンジ色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９２．３

実施例１７４：メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルプロパノエート

【０９８１】

【化２０４】



【０９８２】

実施例１７４を、化合物７１（１００ｍｇ）および化合物２１１（２．０当量）から出

発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例１７４（１２０ｍｇ、６３％）を黄色の油として得た。

【０９８３】

【数１６２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, 2 CH_3); 1.48 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.48-3.54 (m, 2H, N-CH_2); 3.58 (s, 3H, O-CH_3); 3.78-3.86 (m, 6H, 3 N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.17-7.21 (m, 1 H, Ar); 7.30-7.37 (m, 2 H, Ar); 7.47-7.58 (m, 3H, 3 Ar); 8.05 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar).

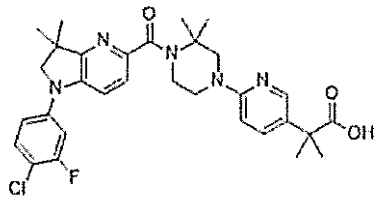
【０９８４】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９４．４

実施例１７５：２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルプロパン酸

【０９８５】

【化２０５】



【０９８６】

実施例１７５を、実施例１７４（１５４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１７５（９８ｍｇ、３９％）を黄色固体として得た。

【０９８７】

【数１６３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.70-3.76 (m, 2H, N-CH_2); 3.87 (bs, 2H, N-CH_2); 3.93-3.99 (m, 4H, 2 N-CH_2); 7.19 (dd, *J* 8.6 2.9 Hz, 1H, Ar); 7.31-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.40 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.75-7.79 (m, 1H, Ar); 8.01-8.08 (m, 1H, Ar);

【０９８８】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８０．４

化合物２１２：４－メチル－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
６０ｍＬのピリジン中の３－アミノピリジン（１０．０ｇ）の溶液に塩化ｐ－トシル（２４．３ｇ）を添加し、溶液を１２０℃で加熱した。２時間後、溶液を冷水（１００ｍＬ、０℃）に注ぎ、白色沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄した。固体をＴＨＦ中に溶解させ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて化合物２１２（２０．０ｇ、７５％）を白色固体として取得した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２４９．２
化合物２１３：４－メチル－Ｎ－（３－メチルブタ－３－エン－１－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ベンゼンスルホンアミド
ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の化合物２１２（５．００ｇ）の溶液に、３－メチルブタ－３－エン－１－オール（１．７３ｇ）およびトリフェニルホスフィン（５．２８ｇ）を添加した。次いで、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（４０７ｍｇ）を０℃で滴下添加した。反応を２５℃で４時間撹拌した。反応を水（１５０ｍＬ）でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、８０：２０）により精製して、化合物２１３（５．００ｇ、７８％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３１７．２
化合物２１４：４，４－ジメチル－１－トシル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン
ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の化合物２１３（５．００ｇ）の溶液に、トリ（４－メトキシペンタ－３－エン－２－オン）鉄（５．５８ｇ）、２－（ｔｅｒｔ－ブチルペルオキシ）－２－メチルプロパン（２．３１ｇ）およびシリルベンゼン（４．２８ｇ）を添加した。反応を６０℃で１６時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、７５：２５）により精製して、化合物２１４（１．００ｇ、２０％）を黄色固体として得た。
【０９８９】
【数１６４】

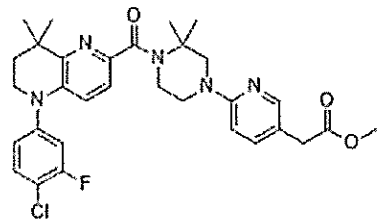
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz,) δ : 1.08-1.10 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.40-1.46 (m, 2H, CH_2); 2.38 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.78-3.84 (m, 2H, $N\text{-}CH_2$); 7.10-7.15 (m, 1H); 7.22 (d, *J* 7.4 Hz, 2H); 7.45 (d, *J* 7.4 Hz, 2H); 8.16 (d, *J* 8.4 Hz, 1H); 8.35-8.40 (m, 1H).

【０９９０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３１７．２
化合物２１５：４，４－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン
ＨＢｒ（４０％ｗｔ水溶液、５０ｍＬ）中の化合物２１４（１．５０ｇ）の溶液を、７０℃で１２時間加熱した。溶液を$NaHCO_3$（１Ｍ水溶液、ｐＨ＝９にする）で処置し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、７５：２５）により精製して、化合物２１５（６００ｍｇ、７８％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１６３．２

化合物２１６：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン
トルエン（１５ｍＬ）中の化合物２１５（１６０ｍｇ）の溶液に、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７２ｍｇ）、１－クロロ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（３７９ｍｇ）、２－（ジシクロヘキシルホスファニル）－２’，４’，６’－トリス（イソプロピル）ビフェニル（４７ｍｇ）および２－メチルプロパン－２－オレイン酸ナトリウム（１９０ｍｇ）を添加した。反応を１００℃で５時間加熱した。反応を水（３０ｍＬ）でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、７５：２５）により精製して、化合物２１６（１１５ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２９１．２
化合物２１７：６－ブロモ－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４，４－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン
ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の化合物２１６（１１５ｍｇ）の溶液に、酢酸（２５μＬ）およびＮ－ブロモコハク酸イミド（７０ｍｇ）を添加した。反応を２５℃で２時間撹拌した。溶液を$NaHCO_3$（１Ｍ水溶液、ｐＨ＝９にする）で処置し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、９０：１０）により精製して、化合物２１７（１２０ｍｇ、８２％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３６９．０
【０９９１】
【数１６５】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.26-1.30 (m, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.84-1.89 (m, 2H, CH_2); 3.59-3.63 (m, 2H, N-CH_2); 7.05 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.13 (ddd, *J* 4.2, 3.5, 2.9 Hz, 2H, 2 Ar); 7.37 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1H, Ar);7.56 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar).

【０９９２】
実施例１７６：メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８，８－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【０９９３】
【化２０６】



【０９９４】
ジオキサン（１０ｍＬ）中の化合物２１７（１００ｍｇ）の溶液に、ＸａｎｔＰｈｏｓ

Ｐｄ　Ｇ４（２６ｍｇ）、トリエチルアミン（６０μＬ）および化合物１１１（７１ｍｇ）を添加した。反応を、ＣＯ雰囲気中１００℃で５時間加熱した。反応を水（１００ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、実施例１７６（１４０ｍｇ、８９％）を黄色固体として得た。

【０９９５】

【数１６６】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.30-1.36 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.49 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.86-1.89 (m, 2H, CH_2); 3.50-3.56 (m, 4H, $CH_2C(O)$ + N-CH_2); 3.61 (s, 3H, O-CH_3); 3.63-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.80-3.87 (m, 2H, N-CH_2); 3.92-3.96 (m, 2H, N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.10 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.16-7.20 (m, 1 H, Ar); 7.25 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.39-7.47 (m, 2H, 2 Ar); 7.60 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar).

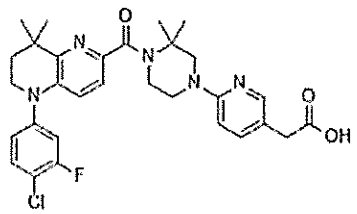
【０９９６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８０．２

実施例１７７：２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８，８－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【０９９７】

【化２０７】



【０９９８】

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の実施例１７６（１５０ｍｇ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１２４ｍｇ）およびH_2O（３ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、減圧下で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／H_2O＋０．０５％NH_3）により精製して、実施例１７７（３３ｍｇ、２２％）を白色固体として得た。

【０９９９】

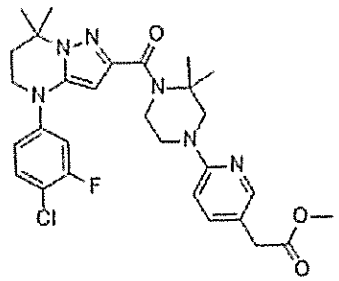
【数１６７】

^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.34 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.49 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.89-1.97 (m, 2H, CH_2); 3.41 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.50-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.64-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.84 (s, 2H, N-CH_2); 3.91-3.95 (m, 2H, N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.10 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.16-7.21 (m, 1 H, Ar); 7.25 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.40-7.46 (m, 2H, 2 Ar); 7.60 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar).

【１０００】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６６．２
化合物２１８：２－ブロモ－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５（４Ｈ）－オン
１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の３－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（１．００ｇ）の溶液に、炭酸セシウム（４．０２ｇ）および３－メチルブタ－２－エノイルクロリド（８０５ｍｇ）を添加した。反応を、８０℃で２時間および１２０℃で２時間マイクロ波照射に供した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２１８（１．１ｇ）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：２４４．０。
化合物２１９：２－ブロモ－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン
化合物２１８（３．４０ｇ）を、BH_3－ＴＨＦ（１Ｍ、１３９ｍＬ）中に０℃で溶解させた。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いでＭｅＯＨ（１００ｍＬ）を添加し、混合物を１時間還流し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をH_2O（１００ｍＬ）で処置し、ＥｔＯＡｃ（３×７０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物２１９（３．２６ｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：２３０．０。
化合物２２０：２－ブロモ－４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン
トルエン（１００ｍＬ）中の化合物２１９（１．５０ｇ）の溶液に、１－クロロ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（２．５１ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４７７ｍｇ）、２－（ジシクロヘキシルホスファニル）－２’，４’，６’－トリス（イソプロピル）ビフェニル（３１１ｍｇ）および２－メチルプロパン－２－オレイン酸ナトリウム（１．２５ｇ）を添加した。反応混合物に窒素をスパージングし、１００℃で２時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２２０（１．２４ｇ、５３％）を茶色固体として得た。
【１００１】
【数１６８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.48(s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.07-2.18 (m, 2H, CH_2); 3.65-3.78 (m, 2H, N-CH_2); 5.75 (s, 1H, Ar); 7.14-7.21 (m, 1H, Ar); 7.29-7.39 (m, 1H, Ar); 7.50-7.54 (m, 1H, Ar).

【１００２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３５８．０。
実施例１７８：メチル２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１００３】
【化２０８】

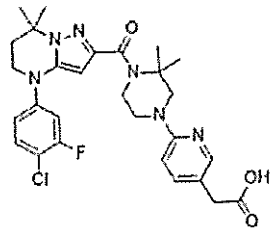


【１００４】
ジオキサン（５０ｍＬ）中の化合物２２０（５００ｍｇ）の溶液に、化合物１１１（７３４ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１３４ｍｇ）およびＮＥｔ$_3$（２８２ｍｇ）を添加した。反応を、ＣＯ雰囲気下１１０℃で３２時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５：９５）により精製して、実施例１７８（１８９ｍｇ、２３％）を茶色固体として得た。
【１００５】
【数１６９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.45 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.53 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.12-2.20 (m, 2H, CH_2); 3.47 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.50-3.54 (m, 2H, N-CH_2); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.70-3.79 (m, 2H, N-CH_2); 3.83 (s, 2H, N-CH_2); 4.10-4.20 (m, 2H, N-CH_2); 5.89 (s, 1H, Ar); 6.55-6.61 (m, 1H, Ar); 7.16-7.25 (m, 1H, Ar); 7.30-7.47 (m, 2H, 2 Ar); 7.47-7.59 (m,1H, Ar); 7.92-7.97 (m, 1H).

【１００６】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５６９．２
実施例１７９：２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１００７】

【化２０９】



【１００８】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の実施例１７８（１８９ｍｇ）の溶液に、水（２．００ｍＬ）中に溶解させたＬｉＯＨ（３９．８ｍｇ）を０℃で添加した。反応を２５℃で３時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（１Ｍ水溶液）で調整してｐＨを５にし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（０．０５％ＨＣＯＯＨを含むＭｅＣＮ／H_2O）により精製して、実施例１７８（７３ｍｇ、３９％）を白色固体として得た。

【１００９】

【数１７０】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.45 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.13-2.22 (m, 2H, CH_2); 3.41 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.45-3.50 (m, 2H, N-CH_2); 3.70-3.77 (m, 2H, N-CH_2); 3.83 (s, 2H, N-CH_2); 4.10-4.19 (m, 2H, N-CH_2); 5.89 (s, 1H, Ar); 6.55-6.61 (m, 1H, Ar); 7.16-7.25 (m, 1H, Ar); 7.30-7.47 (m, 2H, 2 Ar); 7.47-7.59 (m,1H, Ar); 7.92-7.97 (m, 1H), 12.15 (bs, 1H, COOH).

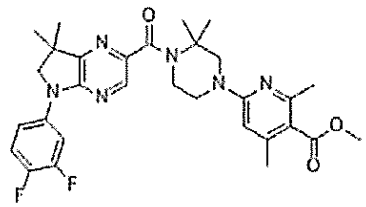
【１０１０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５５．２。

実施例１８０：メチル６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１０１１】

【化２１０】



【１０１２】

実施例１８０を、化合物２０８（８０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、$Mo(CO)_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃ

ｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１８０（１１６ｍｇ）を黄色固体として得た。

【１０１３】

【数１７１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.49-3.53 (m, 2H, 2 N-CH_2); 3.68-3.85 (m, 5H, O-CH_3 + N-CH_2); 3.90-3.95 (m, 2H, N-CH_2); ; 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.36-7.56 (m, 2H, 2 Ar); 7.61-7.69 (m, 1H, Ar); 8.11 (ddd, *J* 13.8, 7.4, 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.19 (s, 1H, Ar);

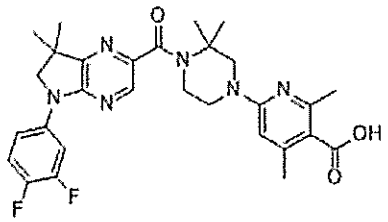
【１０１４】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６５．１。

実施例１８１：６－（４－（５－（３，４－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１０１５】

【化２１１】



【１０１６】

実施例１８１を、実施例１８０（１１６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１８１（３３ｍｇ、２ステップで２４％）を白色固体として得た。

【１０１７】

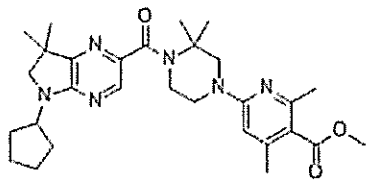
【数１７２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.38 (s, 6H, 2 x CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 x CH_3); 2.30 (s, 3H, CH_3); 2.45 (s, 3H, CH_3); 3.58-3.65 (m, 2H, N-CH_2); 3.79-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.92 (s, 2H, N-CH_2); ; 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 6.46-6.73 (bs, 1H, Ar); 7.50 (dd, *J* 19.2, 9.4 Hz, 1H, Ar); 7.59-7.69 (m, 1H, Ar); 8.11 (ddd, *J* 13.8, 7.4, 2.2 Hz, 1H, Ar); 8.19 (s, 1H, Ar);

【１０１８】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５１．４。
化合物２２１：３－クロロ－Ｎ－シクロペンチルピラジン－２－アミン
　ＭｅＴＨＦ（５ｍＬ）中の２，３－ジクロロピラジン（５００ｍｇ）およびシクロペンタンアミン（１．６３ｍＬ）の溶液を、８０℃で１６時間加熱した。反応混合物をＨＣｌ（０．１Ｎ水溶液、１０ｍＬ）で、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物２２１（５６０ｍｇ）を得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：１９８．２
化合物２２２：３－クロロ－Ｎ－シクロペンチル－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン
　ＴＨＦ（２８ｍＬ）中の化合物２２１（５６０ｍｇ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４４５ｍｇ）を０℃で添加した。１０分後、３－ブロモ－２－メチルプロパ－１－エン（５９０μＬ）を添加し、反応混合物を２５℃で１７時間撹拌し、次いで５０℃で４時間加熱した。さらなる塩基（４４５ｍｇ）および３－ブロモ－２－メチルプロパ－１－エン（５９０μＬ）を添加し、混合物を５０℃でさらに１７時間加熱した。反応混合物をNH_4Cl（飽和水溶液、１５０ｍＬ）でクエンチし、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）により精製して、化合物２２２（３８２ｍｇ、２ステップで４５％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２５２．１
化合物２２３：５－シクロペンチル－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
　化合物２２３を、化合物２２２（３８１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２２３（２３９ｍｇ、７３％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２１８．２
化合物２２４：２－ブロモ－５－シクロペンチル－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
　化合物２２４（３２０ｍｇ、９８％）を、ＭｅＣＮ中、化合物２２３（２３９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、黄色固体としてさらなる精製無しで得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：２９８．２
　実施例１８２：メチル６－（４－（５－シクロペンチル－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１０１９】
【化２１２】



【１０２０】
　実施例１８２を、化合物２２４（１００ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、$Mo(CO)_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰ

ｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、実施例１８２（９０ｍｇ、５１％）を透明な油として得た。

【１０２１】

【数１７３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.28 (s, 6H, 2 CH_3); 1.46 (s, 6H, 2 CH_3); 1.57-1.72 (m, 6H, 3 CH_2); 1.79-1.86 (m, 2H, CH_2); 2.23 (s, 3H, CH_3); 2.40 (s, 3H, CH_3); 3.43 (s, 2H, N-CH_2); 3.52-3.55 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.78-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.39 (q, J 7.3 Hz, 1H, N-CH); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.95 (s, 1H, Ar).

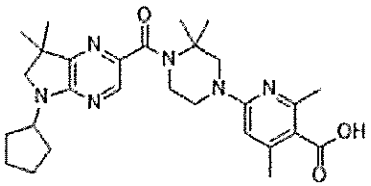
【１０２２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５２１．５

実施例１８３：６－（４－（５－シクロペンチル－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１０２３】

【化２１３】



【１０２４】

実施例１８３を、実施例１８２（９０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１８３（５７ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。

【１０２５】

【数１７４】

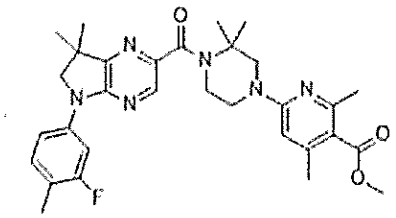
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.29 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56-1.72 (m, 6H, 3 CH_2); 1.81-1.88 (m, 2H, CH_2); 2.36 (s, 3H, CH_3); 2.55 (s, 3H, CH_3); 3.46 (s, 2H, N-CH_2); 3.69-3.72 (m, 2H, N-CH_2); 3.89 (t, J 5.2 Hz, 2H, N-CH_2); 3.95 (s, 2H, N-CH_2); 4.41 (m, J 7.3 Hz, 1H, N-CH); 6.90 (bs, 1H, Ar); 7.95 (s, 1H, Ar);

【１０２６】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５０７．４。

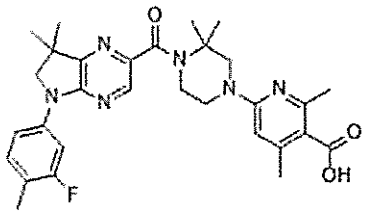
化合物２２５：３－クロロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン
粗化合物２２５（１０７０ｍｇ）を、３－フルオロ－４－メチルアニリンを使用して、５００ｍｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２９２．２。
化合物２２６：５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２２６を、粗化合物２２５（９７０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２２６（３８５ｍｇ、２ステップで４５％）をオレンジ色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２５８．２
化合物２２７：２－ブロモ－５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２２７（３９４ｍｇ、８６％）を、ＭｅＣＮ中、化合物２２６（３５０ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿って黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３３６．２。
【１０２７】
実施例１８４：メチル６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１０２８】
【化２１４】



【１０２９】
実施例１８４を、化合物２２７（１５０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、実施例１８４（１５０ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１０３０】
【数１７５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.53-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.78-3.83 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.96 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.28-7.34 (m, 1H, Ar); 7.45-7.54 (m, 1H, Ar); 7.85-7.90 (m, 1H, Ar); 8.18 (s, 1H, Ar).

【１０３１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６１．５
実施例１８５：６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１０３２】
【化２１５】



【１０３３】
実施例１８５を、実施例１８４（１５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９０：１０→５０：５０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１８５（８７ｍｇ、２ステップで５６％）を黄色固体として得た。
【１０３４】
【数１７６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.21 (s, 3H, CH_3); 2.33 (s, 3H, CH_3); 3.62-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.83-3.90 (m, 2H, N-CH_2); 3.92-3.97 (m, 4H, N-CH_2); 6.75 (bs, 1H, Ar); 7.28-7.34 (m, 1H, Ar); 7.51-7.54 (m, 1H, Ar); 7.65-7.70 (m, 1H, Ar); 8.18 (s, 1H, Ar).

【１０３５】
１つのＣＨ$_3$およびＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４７．４。
化合物２２８：３－クロロ－Ｎ－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン
粗化合物２２８（８５６ｍｇ）を、４－クロロ－３，５－ジフルオロアニリンを使用して、６８３ｍｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３３０．２
化合物２２９：５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

化合物２２９を、粗化合物２２８（８５６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２２９（５８６ｍｇ、２ステップで６５％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２９６．２

化合物２３０：２－ブロモ－５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

化合物２３０（４６１ｍｇ、６２％）を、ＭｅＣＮ中、化合物２２９（５８６ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿って白色固体として得た。

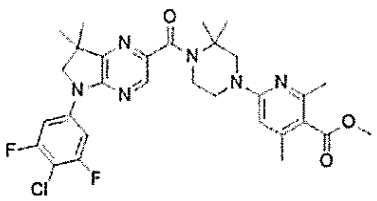
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３７６．２。

【１０３６】

実施例１８６：メチル６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１０３７】

【化２１６】



【１０３８】

実施例１８６を、化合物２３０（１５０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１８６（１６６ｍｇ）を黄色固体として得た。

【１０３９】

【数１７７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.23 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.82 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.87-3.92 (m, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.88-7.98 (m, 2H, 2 Ar); 8.26 (s, 1H, Ar).

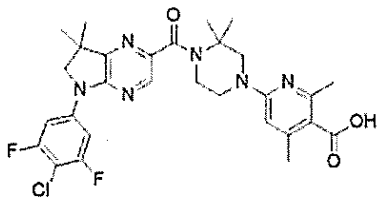
【１０４０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５９９．４

実施例１８７：６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１０４１】

【化２１７】



【１０４２】
実施例１８７を、実施例１８６（１６６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１８７（４５ｍｇ、２ステップで１８％）を白色固体として得た。
【１０４３】
【数１７８】

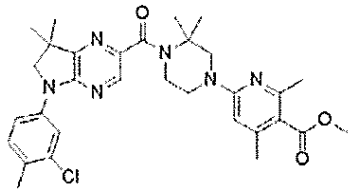
^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 2.32 (s, 3H, CH_3); 2.47 (s, 3H, CH_3); 3.59-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.80-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.87 (s, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.50-6.82 (bs, 1H, Ar); 7.91-7.95 (m, 2H, 2 Ar); 8.27 (s, 1H, Ar);

【１０４４】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８５．４
化合物２３１：３－クロロ－Ｎ－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン
粗化合物２３１（１０１０ｍｇ）を、３－クロロ－４－メチルアニリンを使用して、５００ｍｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３０８．１
化合物２３２：５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２３２を、粗化合物２３１（１０１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２３２（４１９ｍｇ、２ステップで４６％）をオフホワイト色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２７４．２
化合物２３３：２－ブロモ－５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２３３（３５４ｍｇ、７３％）を、ＭｅＣＮ中、化合物２３２（３７７ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿って黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３５４．２

実施例１８８：メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１０４５】

【化２１８】



【１０４６】

実施例１８８を、化合物２３３（１５０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１８８（１８９ｍｇ）を黄色固体として得た。

【１０４７】

【数１７９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.23 (s, 3H, CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.78-3.85 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.85-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.36-7.53 (m, 2H, 2 Ar); 7.81-7.89 (m, 1H, Ar); 8.19-8.22 (m, 2H, 2 Ar).

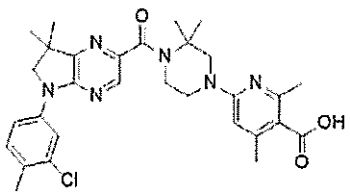
【１０４８】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７７．５

実施例１８９：６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１０４９】

【化２１９】



【１０５０】

実施例１８９を、実施例１８８（１８９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．

１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１８９（８３ｍｇ、２ステップで３５％）を黄色固体として得た。

【１０５１】

【数１８０】

1H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.38 (s, 6H, 2 x CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 x CH_3); 2.30 (s, 3H, CH_3); 2.33 (s, 3H, CH_3); 3.61-3.75 (m, 2H, N-CH_2); 3.82-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.96 (s, 4H, 2 N-CH_2); 6.62-6.95 (bs, 1H, Ar); 7.38 (d, J 8.6 Hz; 1H, Ar); 7.68 (d, J 8.6, 2.5 Hz; 1H, Ar); 8.09 (d, J 2.5 Hz; 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar);

【１０５２】

１つのＣＨ$_3$およびＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６３．４。

化合物２３４：３－クロロ－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン

粗化合物２３４（９６０ｍｇ）を、３－クロロ－４－フルオロアニリンを使用して、５００ｍｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って黄色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３１２．２

化合物２３５：５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

化合物２３５を、粗化合物２３４（９６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２３５（５１１ｍｇ、２ステップで５５％）をオフホワイト色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２７８．１

化合物２３６：２－ブロモ－５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

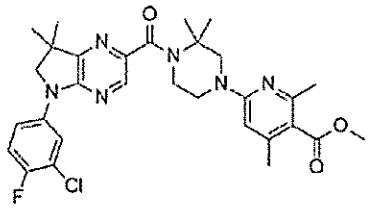
化合物２３６（５０４ｍｇ、７７％）を、ＭｅＣＮ中、化合物２３５（５１１ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿って黄色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３５８．１

実施例１９０：メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１０５３】

【化２２０】



【１０５４】

実施例１９０を、化合物２３６（１５０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１９０（１２２ｍｇ）を茶色の油として得た。

【１０５５】

【数１８１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.35 (s, 3H, CH_3); 3.51-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.82 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.85-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.34-6.40 (bs, 1H, Ar); 7.42 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.68 (d, *J* 8.6, 2.5 Hz, 1H, Ar);　8.10 (d, *J* 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.19 (s, 1H, Ar).

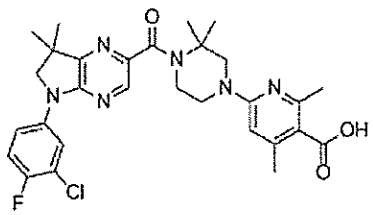
【１０５６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８１．４

実施例１９１：６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１０５７】

【化２２１】



【１０５８】

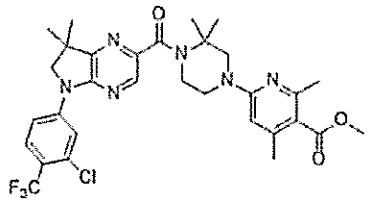
実施例１９１を、実施例１９０（１２２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１９１（４３ｍｇ、２ステップで１８％）を黄色固体として得た。

【１０５９】

【数１８２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.53 (s, 6H, 2 CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.61-3.73 (m, 2H, N-**CH_2**); 3.82-3.91 (m, 2H, N-CH_2); 3.95 (s, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.59-6.89 (bs, 1H, Ar); 7.44-7.56 (m, 1H, Ar); 7.80-7.88 (m; 1H, Ar); 8.18-8.24 (m; 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar);

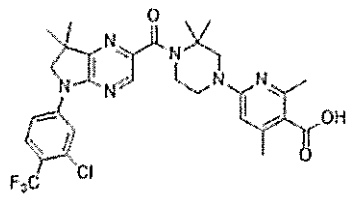
【１０６０】
１つのＣＨ$_3$およびＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６７．４。
化合物２３７：３－クロロ－Ｎ－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン
粗化合物２３７（７８０ｍｇ）を、３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）アニリンを使用して、５００ｍｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３６３．２
化合物２３８：５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２３８を、粗化合物２３７（７８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２３８（５２８ｍｇ、２ステップで４８％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３２８．３
化合物２３９：２－ブロモ－５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２３９（５０３ｍｇ、７８％）を、ＭｅＣＮ中、化合物２３８（５２０ｍｇ）から出発してさらなる精製無しで一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４０８．０
実施例１９２：メチル６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１０６１】
【化２２２】



【１０６２】
実施例１９２を、化合物２３９（１５０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　３０：７０）により精製して、実施例１９２（１１２ｍｇ、４８％）を白色固体として得た。
【１０６３】
【数１８３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.24 (s, 3H, CH_3); 2.34 (s, 3H, CH_3); 3.52-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.82 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.85-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.85-7.90 (m, 1H, Ar); 7.96-8.00 (m, 1H, Ar); 8.25 (s, 1H, Ar); 8.29-8.32 (m, 1H, Ar).

【１０６４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６３１．３
実施例１９３：６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１０６５】
【化２２３】



【１０６６】
実施例１９３を、実施例１９２（１２２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１９３（４３ｍｇ、２ステップで１８％）を黄色固体として得た。
【１０６７】
【数１８４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.33 (s, 3H, CH_3); 3.60-3.71 (m, 2H, CH_2); 3.81-3.88 (m, 2H, CH_2); 3.92-3.97 (m, 2H, CH_2); 4.05 (s, 2H, CH_2); 6.77 (bs, 1H, Ar); 7.86-7.89 (m, 1H, Ar); 7.96-7.99 (m, 1H, Ar); 8.29 (s, 1H, Ar); 8.30-8.32 (m, 1H, Ar),

【１０６８】
１つのCH_3および$COOH$は観察されなかった
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６１７．３
化合物２４０：ジエチル１－（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボキシレート
ＴＨＦ（３０ｍＬ）の中のジエチル１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボキシレート（３．０ｇ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）カルバメート（５．３５ｇ）、Ph_3P（６．６７ｇ）およびＤＩＡＤ（５．１５ｇ）を添加した。反応を、窒素雰囲気下５０℃で１時間加熱した。混合物をH_2O（６０ｍＬ）でクエ

ンチし、ＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物２４０（３．５６ｇ、６５％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８４．２。
化合物２４１：エチル７，７－ジメチル－４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート
　化合物２４０（３．５６ｇ）およびＨＣｌ（ジオキサン中で４Ｍ、４６ｍＬ）の溶液を、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物をNa_2CO_3（飽和水溶液）で処置してｐＨ＝１０にし、ＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物２４１（２．１２ｇ、９６％）を黄色固体として得た。
【１０６９】
【数１８５】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)　δ　1.30 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_2-CH_3); 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.49-3.53 (m, 2H, N-CH_2); 4.26-4.33 (m, 2H, N-CH_2), 7.09 (s, 1H, Ar), 8.44 (s, 1H, C(O)NH).

【１０７０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３８．１。
化合物２４２：エチル７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート
　化合物２４１（１．０ｇ）およびBH_3．ＴＨＦ（ＴＨＦ中で１Ｍ、６３ｍＬ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌し、次いで５０ｍＬのＭｅＯＨでクエンチし、１時間還流した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（５０ｍＬ）中に溶かし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、化合物２４２（０．４５ｇ、４７％）を白色固体として得た。
【１０７１】
【数１８６】

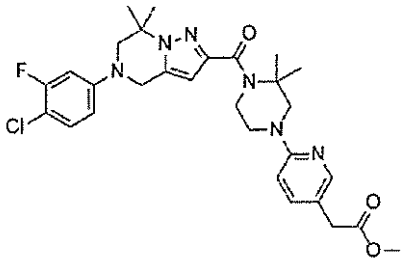
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz)　δ　1.27 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_2-CH_3), 1.44 (s, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.94 (s, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 4.24 (q, J 7.1 Hz, 2H, CH_2-CH_3); 6.40 (s, 1H, Ar).

【１０７２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２２４．１
化合物２４３：エチル５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート
　ジオキサン（５０ｍＬ）中の化合物２４２（４５１ｍｇ）の溶液に、１－クロロ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（７７７ｍｇ）、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１７２ｍｇ）および炭酸セシウム（１．３２ｇ）を添加した。反応物に窒素をスパージングし、次いで１００℃で２時間加熱し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）によ

り精製して、化合物２４３（５４８ｍｇ、７７％）をオフホワイト色固体として得た。
【１０７３】
【数１８７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.29 (t, J 7.1 Hz, 3H, CH_2-CH_3); 1.52 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.65-3.71 (m, 2H, N-CH_2); 4.27 (q, J 7.1 Hz, 2H, CH_2-CH_3); 4.45-4.51 (m, 2H, N-CH_2); 6.56 (s, 1H, Ar); 6.82-6.98 (m, 1H, Ar) ; 7.06-7.18 (m, 1H, Ar); 7.35-7.47 (m, 1H, Ar).

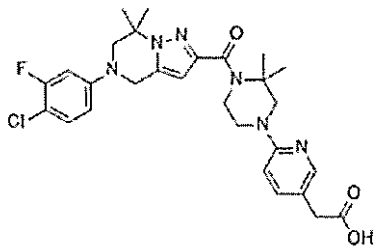
【１０７４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３５２．１
化合物２４４：５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボン酸
ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の化合物２４３（５２８ｍｇ）の溶液に、ＬｉＯＨ（３５９ｍｇ）およびＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で４８時間撹拌し、ＨＣｌ（１Ｍ水溶液）で酸性化してｐＨ＝５にし、次いでＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物２４４（４８８ｍｇ）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３２４．１
実施例１９４：メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１０７５】
【化２２４】



【１０７６】
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の化合物２４４（２００ｍｇ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３５２ｍｇ）およびＤＩＰＥＡ（２４０ｍｇ）を０℃で添加した。混合物を２０分間撹拌した後、化合物１１１（１９５ｍｇ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いでＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　３０：７０）により精製して、実施例１９４（３８１ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１０７７】
【数１８８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.47 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H), $C(CH_3)_2$); 3.48 (t, *J* 5.4 Hz, 2H, N-CH_2); 3.54 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.61 (s, 3H, O-CH_3); 3.68 (s, 2H, N-CH_2); 3.84 (s, 2H, N-CH_2); 4.11 (t, *J* 5.4 Hz, 2H, N-CH_2); 4.50 (s, 2H, N-CH_2); 6.31 (s, 1H, Ar); 6.59 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 6.87-6.94 (m, 1H, Ar); 7.06-7.15 (m, 1H, Ar); 7.36-7.47 (m, 2H); 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H);

【１０７８】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６９．２。
実施例１９５：２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１０７９】
【化２２５】



【１０８０】
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の実施例１９４（１８９ｍｇ）の溶液に、水（６ｍＬ）中に溶解させたＬｉＯＨ（１５２ｍｇ）を０℃で添加した。反応を２５℃で３時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（１Ｍ水溶液）で調整してｐＨを５にし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（０．０５％ＨＣＯＯＨを含むＭｅＣＮ／H_2O）により精製して、実施例１９５（１６３ｍｇ、４６％）を白色固体として得た。
【１０８１】
【数１８９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.48 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H), $C(CH_3)_2$); 3.43 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.49 (t, *J* 5.4 Hz, 2H, N-CH_2); 3.69 (s, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 2H, N-CH_2); 4.11 (t, *J* 5.4 Hz, 2H, N-CH_2); 4.51 (s, 2H, N-CH_2); 6.32 (s, 1H, Ar); 6.59 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, Ar); 6.89-6.96 (m, 1H, Ar); 7.08-7.16 (m, 1H, Ar); 7.36-7.50 (m, 2H, 2 Ar); 7.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar); 12.26 (bs, 1H, COOH);

【１０８２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５５．２。
化合物２４５：メチル５－ブロモ－６－（（４－メチルフェニル）スルホンアミド）ピコリネート
ピリジン（１００ｍＬ）中のメチル６－アミノ－５－ブロモピコリネート（５．００ｇ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（４．９５ｇ）を添加し、反応を１

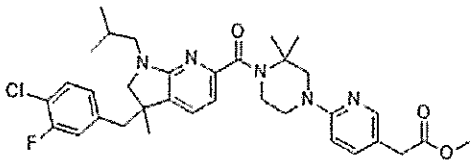
２０℃で撹拌した。６時間後、H_2O（３００ｍＬ）を添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２４５（３．００ｇ、３６％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３８５．０。
化合物２４６：メチル５－ブロモ－６－（（４－メチル－Ｎ－（２－メチルアリル）フェニル）スルホンアミド）ピコリネート
ＴＨＦ（８０ｍＬ）中の化合物２４５（３．４０ｇ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（３．４７ｇ）および２－メチルプロパ－２－エン－１－オール（７６４ｍｇ）、それに続いてジイソプロピルアゾジカルボキシレート（３．５７ｇ）を添加し、０℃でゆっくりと混合した。反応を２５℃で３時間撹拌し、次いでH_2O（２００ｍＬ）を添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物２４６（２．２０ｇ、５６％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：４３９．０。
化合物２４７：メチル３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－３－メチル－１－トシル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート
ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の化合物２４６（２．００ｇ）の溶液に、K_2CO_3（２．５２ｇ）および（４－クロロ－３－フルオロフェニル）ボロン酸（１．５９ｇ）および$Pd_2(dba)_3$（２．０８ｇ）を添加した。反応を１００℃で３時間撹拌し、次いでH_2O（１００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物２４７（２．００ｇ、８９％）を白色固体として得た。
【１０８３】
【数１９０】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz,) δ 1.33 (s, 3H, C(CH_3)); 2.33 (s, 3H, Ar-CH_3); 2.90-3.01 (m, 2H, Ar-CH_2); 3.67 (d, J = 10.1 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 3.91 (s, 3H, O-CH_3); 4.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 6.73 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H, Ar); 6.98 (dd, J = 10.6, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.26-7.38 (m, 2H); 7.63-7.75 (m, 3H); 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H);

【１０８４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：４８９．１。
化合物２４８：メチル３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート
H_2SO_4（２０ｍＬ）中の化合物２４７（１．６０ｇ）の溶液を１００℃で３時間加熱し、次いで、混合物を氷水（２００ｍＬ）中にゆっくりと添加し、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２４８（６５０ｍｇ、５９％）を白色固体として得た。
【１０８５】
【数１９１】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz,) δ 1.27 (s, 3H, C(CH_3)); 2.83-2.95 (m, 2H, Ar-CH_2); 3.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 3.51 (d, J = 9.5 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 6.74 (s, 1H, Ar); 6.84-6.88 (m, 1H, Ar); 7.05-7.11 (m, 1H, Ar); 7.19-7.30 (m, 2H, 2 Ar); 7.40-7.46 (m, 1H, N-H);

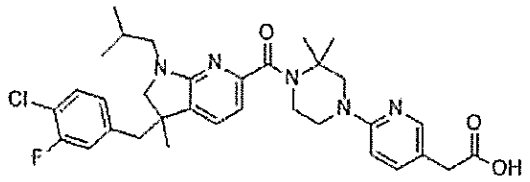
【１０８６】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３３５．０。
化合物２４９：３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸
トルエン（１０ｍＬ）中の化合物２４８（５００ｍｇ）の溶液に、２－メチルプロパン－２－オレイン酸カリウム（１．６８ｇ）および１－ブロモ－２－メチルプロパン（１．０２ｇ）を添加した。混合物をアルゴンでパージし、６０℃で３時間加熱し、次いでH_2O（１００ｍＬ）で処置し、混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　３３：６７）により精製して、化合物２４９（３００ｍｇ、５４％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３７７．１。
【１０８７】
実施例１９６：メチル２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１０８８】
【化２２６】



【１０８９】
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物２４９（３００ｍｇ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４５４ｍｇ）およびＤＩＰＥＡ（３０９ｍｇ）を０℃で添加した。混合物を２０分間撹拌した後、化合物１１１（２５２ｍｇ）を添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いでH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、実施例１９６（３００ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。
【１０９０】
【数１９２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.79-0.90 (m, 6H, CH-$(CH_3)_2$); 1.32-1.36 (m, 3H, C-CH_3); 1.59-1.62 (m, 6H, C-$(CH_3)_2$); 1.81-1.89 (m, 1H, CH-$(CH_3)_2$); 2.74-2.91 (m, 3H, Ar-CH_2 N-CH_aH_b); 3.08-3.14 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.19-3.27 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.42-3.48 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.49 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.52-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.69 (s, 3H, O-CH_3); 3.80-3.87 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar); 6.70-6.79 (m, 3H, 3 Ar); 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.21-7.25 (m, 1H, Ar); 7.42 - 7.49 (m, 1H, Ar); 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H, Ar);

【１０９１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２２．３。
実施例１９７：２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロベンジル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１０９２】
【化２２７】



【１０９３】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の実施例１９６（３００ｍｇ）の溶液に、水（２ｍＬ）中に溶解させたＬｉＯＨ（３５ｍｇ）を０℃で添加した。反応を２５℃で３時間撹拌した。混合物をＨＣｌ（１Ｍ水溶液）で調整してｐＨを６にし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（０．０５％ＨＣＯＯＨを含むＭｅＣＮ／H_2O）により精製して、実施例１９７（２００ｍｇ、６８％）を白色固体として得た。
【１０９４】
【数１９３】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.65-0.80 (m, 6H, CH-$(CH_3)_2$); 1.34 (s, 3H, C-CH_3); 1.42-1.50 (m, 6H, C-$(CH_3)_2$); 1.74-1.79 (m, 1H, CH-$(CH_3)_2$); 2.76-2.90 (m, 3H, Ar-CH_2 N-CH_aH_b); 3.03-3.14 (m, 2H, N-CH_aH_b); 3.40-3.44 (m, 4H, $CH_2C(O)$ N-CH_2); 3.54-3.67 (m, 3H, N-CH_aH_b, N-CH_2); 3.79-3.85 (m, 2H, N-CH_2); 6.51 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 6.60 (d, J 7.1 Hz, 1H, Ar); 6.82-6.88 (m, 1H, Ar); 6.99-7.04 (m, 1H, Ar); 7.32 (d, J 7.2 Hz, 1H, Ar); 7.37 - 7.47 (m, 2H, 2 Ar); 7.94 (d, J 2.2 Hz, 1H, Ar); 12.26 (bs, 1H, COOH);

【１０９５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６０８．３
化合物２５０：１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－オキソシクロブタン－１－

カルボニトリル
　ＭｅＣＮ／ＤＣＭ／$Ｈ_{2}Ｏ$混合物（２：２：３、１４ｍＬ）中の化合物１８１（８００ｍｇ）および$ＲｕＣｌ_{3}・Ｈ_{2}Ｏ$（１９４ｍｇ）の溶液に、$ＮａＩＯ_{4}$を０℃で少しずつ添加した。混合物を２５℃で１５時間撹拌し、次いで$Ｈ_{2}Ｏ$（５０ｍＬ）中に希釈し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物２５０（７８６ｍｇ、９７％）を黒色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２０７．１
化合物２５１：１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－ヒドロキシシクロブタン－１－カルボニトリル
　０℃で、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物２５０（７８６ｍｇ）の溶液に、$ＮａＢＨ_{4}$（２１６ｍｇ）を少しずつ添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで$ＮＨ_{4}Ｃｌ$（飽和水溶液、５０ｍＬ）中でクエンチし、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物２５１（７１９ｍｇ、９１％、６：４ジアステレオ異性体混合物）を茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２０９．１
化合物２５２：１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メトキシシクロブタン－１－カルボニトリル
　化合物２５２を、化合物２５１（７１９ｍｇ）およびヨードメタン（２．０当量）から出発して、ＴＨＦ中のＮａＨ（ミネラルオイル中で６０％、２．０当量）を使用して一般的手順（ＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、化合物２５２（６５４ｍｇ、８５％、６：４のジアステレオ異性体混合物）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２２３．１
化合物２５３：（１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メトキシシクロブチル）メタンアミン
　化合物２５３（３６９ｍｇ）を、化合物２５２（７１９ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋$Ｈ^{+}$）：２２７．１
化合物２５４：（マイナージアステレオアイソマー）１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
および化合物２５５：（メジャージアステレオアイソマー）１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
　化合物２５４および化合物２５５を、化合物２５３（３６１ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２５４（８８ｍｇ、２ステップで８％）を白色固体として、および化合物２５５（１２５ｍｇ、２ステップで１２％）を白色固体として得た。
化合物２５４：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋$Ｈ^{+}$）：３１９．３。
化合物２５５：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋$Ｈ^{+}$）：３１９．３。
化合物２５６：（メジャージアステレオアイソマー）５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
　化合物２５６を、ＭｅＣＮ中、化合物２５５（１２５ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２５６（１２３ｍｇ、７９％）を透明な油として得た。

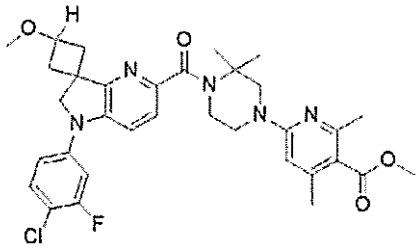
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３９９．１。

【１０９６】

実施例１９８：（メジャージアステレオアイソマー）メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１０９７】

【化２２８】



【１０９８】

実施例１９８を、化合物２５６（１２３ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（２．０当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１３当量）、およびＤＢＵ（５．８当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例１９８（９３ｍｇ）を茶色固体として得た。

【１０９９】

【数１９４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.25 (s, 3H, ArCH_3); 2.36 (s, 3H, ArCH_3); 2.37-2.45 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.23 (s, 3H, O-CH_3); 3.59-3.65 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.79 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.85-3.89 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.93 (s, 2H, N-CH_2); 3.98-4.13 (m, 1H, OCH); 4.21 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, *J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.60 (m, 2H, 2 Ar);

【１１００】

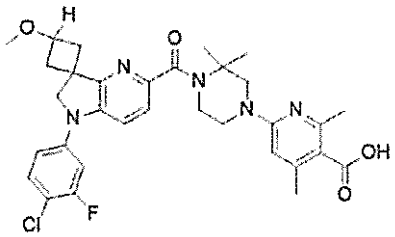
２つのＣＨ$_a$Ｈ$_b$は観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：６２２．４。

実施例１９９：（メジャージアステレオアイソマー）６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１１０１】

【化２２９】

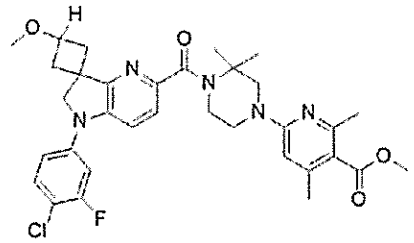


【１１０２】
実施例１９９を、実施例１９８（９３ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例１９９（４４ｍｇ、２ステップで２２％）を黄色固体として得た。
【１１０３】
【数１９５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.54 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.33 (s, 3H, ArCH_3); 2.36-2.45 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.52-2.58 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.22 (s, 3H, O-CH_3); 3.66-3.75 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.85-3.94 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 3.95-4.11 (m, 1H, OCH); 4.20 (s, 2H, N-CH_2); 6.66 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, *J* 8.9, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.33 (dd, *J* 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.38 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.53-7.60 (m, 2H, 2 Ar);

【１１０４】
１つのＡｒＣＨ$_3$およびＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：６０８．４。
化合物２５７：（マイナージアステレオアイソマー）５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物２５７を、ＭｅＣＮ中、化合物２５４（８８ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２５７（６４ｍｇ、５８％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３９９．１。
【１１０５】
実施例２００：（マイナージアステレオアイソマー）メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１１０６】

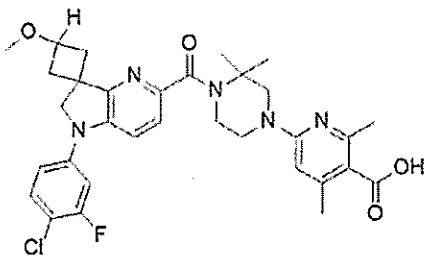
【化２３０】



【１１０７】
実施例２００を、化合物２５７（１２３ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（２．０当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１３当量）、およびＤＢＵ（５．８当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２００（４６ｍｇ）を茶色固体として得た。
【１１０８】
【数１９６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.25 (s, 3H, ArCH_3); 2.26-2.29 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.34 (s, 3H, ArCH_3); 2.61-2.70 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.24 (s, 3H, O-CH_3); 3.59-3.65 (m, 2H, N-CH_2-CH_2); 3.79 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.83-3.96 (m, 4H, N-CH_2-CH_2, N-CH_2); 4.17 (s, 2H, N-CH_2); 4.22-4.38 (m, 1H, OCH); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.17 (dd, *J* 8.6, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, *J* 11.8, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, Ar); 7.54-7.61 (m, 2H, 2 Ar);

【１１０９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：６２２．４。
実施例２０１：（マイナージアステレオアイソマー）６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メトキシ－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１１１０】
【化２３１】



【１１１１】
実施例２０１を、実施例２００（４６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って

調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２００（２０ｍｇ、２ステップで１９％）を黄色固体として得た。

【１１１２】

【数１９７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.55 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.20-2.30 (m, 2H, 2 CH_aH_b);　2.33 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.61-2.71 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.23 (s, 3H, $O-CH_3$); 3.68-3.78 (m, 2H, $N-CH_2-CH_2$); 3.91-3.97 (m, 4H, $N-CH_2$ $N-CH_2-CH_2$); 4.15 (s, 2H, $N-CH_2$); 4.23-4.36 (m, 1H, OCH); 6.71 (s, 1H, Ar); 7.23-7.33 (m, 1H, Ar); 7.36-7.43 (m, 1H, Ar); 7.48-7.58 (m, 2H, 2 Ar);

【１１１３】

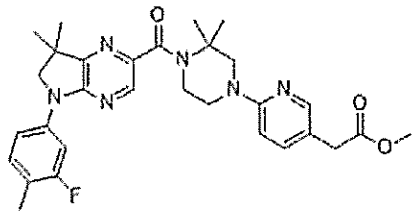
１つのＡｒＣＨ$_3$およびＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：６０８．３。

実施例２０２：メチル２－（６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【１１１４】

【化２３２】



【１１１５】

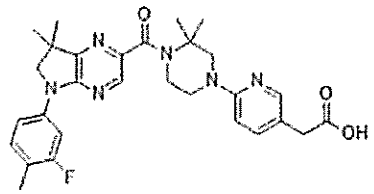
実施例２０２を、化合物２２７（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、実施例２０２（１６４ｍｇ）を黄色の油として得た。

【１１１６】

【数１９８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ :　1.38 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.50 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.21 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.48-3.53 (m, 4H, $CH_2C(O)$ $N-CH_2$); 3.59-3.66 (m, 4H, 2 $N-CH_2$); 3.78-3.88 (m, 3H, $O-CH_3$); 3.96 (s, 2H, $N-CH_2$); 7.29-7.32 (m, 1H, Ar); 7.35-7.43 (m, 1H, Ar); 7.49-7.53 (m, 1H, Ar); 7.52-7.55 (m, 1H, Ar); 7.96-8.01 (m, 2H, 2 Ar); 8.18 (s, 1H, Ar);

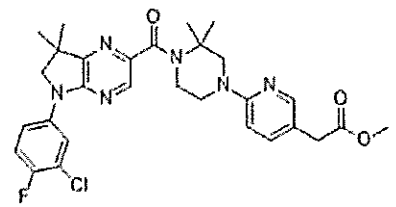
【１１１７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５４７．４
実施例２０３：２－（６－（４－（５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１１１８】
【化２３３】



【１１１９】
実施例２０３を、実施例２０２（１４２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２０３（９０ｍｇ、２ステップで３５％）を黄色固体として得た。
【１１２０】
【数１９９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.55 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 2.20 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.66 (s, 2H, $C(O)CH_2$); 3.71-3.77 (m, 2H, N-CH_2); 3.88-3.91 (m, 2H, N-CH_2); 3.92 (s, 2H, N-CH_2); 4.04 (s, 2H, N-CH_2); 7.27-7.33 (m, 1H, Ar); 7.38-7.42 (m, 1H, Ar); 7.49-7.53 (m, 1H, Ar); 7.64-7.69 (m, 1H, Ar); 7.96-8.01 (m, 2H, 2 Ar); 8.20 (s, 1H, Ar).

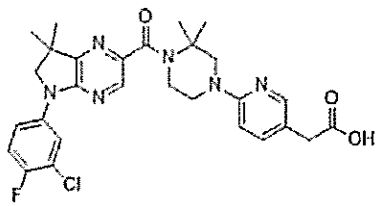
【１１２１】
１つのＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５３３．４
実施例２０４：メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１１２２】
【化２３４】



【１１２３】
実施例２０４を、化合物２３６（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２０４（１４４ｍｇ）を黄色の油として得た。
【１１２４】
【数２００】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ :　1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.50-3.60 (m, 4H, N-CH_2 CH_2C(O)); 3.64 (s, 3H, O-CH_3); 3.77-3.85 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 7.41-7.51 (m, 3H, 3 Ar); 7.82-7.85 (m, 1H, Ar); 7.94-7.96 (m, 1H, Ar); 8.17-8.20 (m, 2H, 2 Ar).

【１１２５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６７．３
実施例２０５：２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１１２６】
【化２３５】

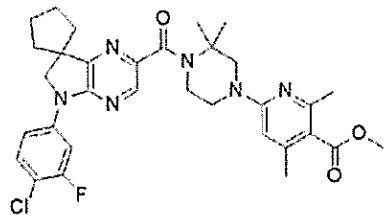


【１１２７】
実施例２０５を、実施例２０４（１４８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２０５（９６ｍｇ、２ステップで３９％）を黄色固体として得た。
【１１２８】
【数２０１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.67 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.70-3.79 (m, 2H, N-CH_2); 3.87-3.96 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 4.01 (s, 2H, N-CH_2); 7.34-7.45 (m, 1H, Ar); 7.47-7.53 (m, 1H, Ar); 7.82-7.87 (m, 1H, Ar); 7.95-8.02 (m, 1H, Ar); 8.17-8.26 (m, 2H, 2 Ar);

【１１２９】
１つのＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５５３．３
化合物２５８：メチル１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロペンタン－１－カルボキシレート
化合物２５８を、ジクロロピラジン（１．８５ｇ）およびメチルシクロペンタンカルボキシレートから一般的手順（Ｉｂ）に従って調製した。オレンジ色の油として得られた粗化合物２５８（３．４０ｇ）を、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２４１．０。
化合物２５９：（１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロペンチル）メタノール
化合物２５９を、化合物２５８（１．００ｇ）から一般的手順（ＸＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２５９（０．２４ｇ、２ステップで３２％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２１３．１。
化合物２６０：１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロペンタン－１－カルバルデヒド
化合物２６０を、化合物２５９（２６０ｍｇ）から一般的手順（ＸＸＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２６０（１６９ｍｇ、６６％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２１１．１。
化合物２６１：４－クロロ－Ｎ－（（１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロペンチル）メチル）－３－フルオロアニリン
化合物２６１を、化合物２６０（１６５ｍｇ）および４－クロロ－３－フルオロアニリンから一般的手順（ＸＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２６１（１４７ｍｇ、５５％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_{2}$＋Ｈ）$^{+}$：３４０．２。
化合物２６２：５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
化合物２６２を、化合物２６１（１４５ｍｇ）から一般的手順（ＸＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２６２（１００ｍｇ、７７％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３０４．２。
化合物２６３：２’－ブロモ－５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
化合物２６３（１３７ｍｇ、６４％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２６２（１７０ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿ってベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３８４．１
実施例２０６：メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１１３０】

【化２３６】



【１１３１】

実施例２０６を、化合物２６３（１３７ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（５．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．９５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１３当量）、およびＤＢＵ（６当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２０６（１１０ｍｇ）を黄色固体として得た。

【１１３２】

【数２０２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 1.79-2.03 (m, 8H, 4 CH_2); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.52-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.83 (m, 5H, N-CH_2 O-CH_3); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 4.08 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (m, 1H, Ar); 7.58-7.66 (m, 1H, Ar); 7.76-7.78 (m, 1H, Ar); 8.05-8.07 (m, 1H, Ar); 8.21 (s, 1H, Ar);

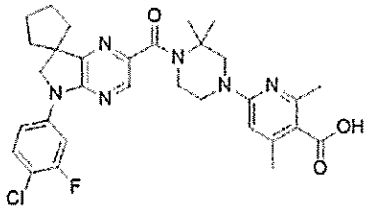
【１１３３】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６０７．４。

実施例２０７：６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１１３４】

【化２３７】



【１１３５】

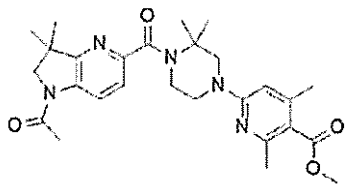
実施例２０７を、実施例２０６（１１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２０７（３５ｍｇ、２ステップで１６％）を黄色固体として得た。

【１１３６】

【数２０３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 1.77-2.00 (m, 8H, 4 CH_2); 2.27 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.38 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.53-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.78-3.84 (m, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 2H, N-CH_2); 4.08 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.62 (t, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 7.76 (dd, *J* 9.0, 2.5 Hz,1H, Ar); 8.09 (dd, *J* 12.7, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar); 12.73 (bs, 1H, COOH).

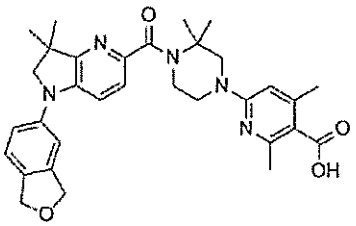
【１１３７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９３．５。
化合物２６４：１－（５－クロロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）エタン－１－オン
ＤＣＭ（１３ｍＬ）中の化合物７０（５００ｍｇ）の溶液に、トリエチルアミン（５７５μＬ）および塩化アセチル（２９２μＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いでＤＣＭ（２０ｍＬ）中に希釈し、K_2CO_3（飽和水溶液、２×１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて化合物２６４（６０８ｍｇ、９９％）を茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２２５．１。
【１１３８】
実施例２０８：メチル６－（４－（１－アセチル－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１１３９】
【化２３８】



【１１４０】
実施例２０８を、化合物２６４（２００ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（５．０当量）、$Mo(CO)_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９７：０３）により精製して、実施例２０８（４５３ｍｇ）を黄色の油として得た。
【１１４１】
【数２０４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.34 (s, 6H, 2 CH_3); 1.49 (s, 6H, 2 CH_3); 2.20 (s, 3H, CH_3-C(O)); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.50-3.55 (m, 2H, N-CH_2); 3.65-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.75 (s, 3H, O-CH_3); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (m, 1H, Ar); 7.39 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar); 8.27 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, Ar);

【１１４２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４９４．４。
化合物２６５：メチル６－（４－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の実施例２０８（４３９ｍｇ）の溶液に、ＨＣｌ（６Ｎ水溶液、１５ｍＬ）を添加した。反応混合物を１００℃で３０分間加熱し、次いでＮａＯＨ（６Ｎ水溶液、ｐＨ＞７にする）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物２６５（２４９ｍｇ、２ステップで６２％）をオレンジ色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５２．４。
【１１４３】
実施例２０９：６－（４－（１－（１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１１４４】
【化２３９】

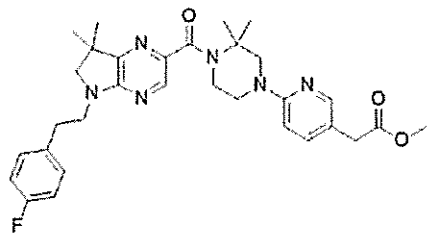


【１１４５】
^{t}ＢｕＯＨ（２．０ｍＬ）中の化合物２６５（８３ｍｇ）の溶液に、ナトリウム^{t}ブトキシド（１７７ｍｇ）を添加し、反応混合物を６０℃で２４時間加熱した。５－ブロモ－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン（７３ｍｇ）を２５℃で添加し、反応混合物にアルゴンを１０分間スパージングし、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（８ｍｇ）を添加し、反応混合物を８０℃で１８時間加熱した。反応混合物を４０℃で冷却し、ＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）を添加し、混合物を濾過し、ギ酸（１０４μＬ）およびＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）を添加し、混合物を濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７５：２５→３５：６５）により精製して、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２０９（１０ｍｇ、９％）を黄色固体として得た。
【１１４６】
【数２０５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.36 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.33 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.63-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.84 (s, 2H, N-CH_2); 3.88-3.94 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.98-5.00 (m, 4H, 2 O-CH_2); 6.52-6.93 (m, 1H, Ar); 7.19 (dd, J 8.4, 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.27 (s, 1H, Ar); 7.31-7.35 (m, 2H, 2 Ar); 7.42 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar);

【１１４７】
１つのＣＨ$_3$およびＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５６．４
化合物２６６　３－クロロ－Ｎ－（４－フルオロフェネチル）ピラジン－２－アミン
　ＭｅＴＨＦ（５ｍＬ）中の２，３－ジクロロピラジン（５００ｍｇ）および４－フルオロフェネチルアミン（１．０５ｇ）の溶液を、１１０℃で１６時間加熱した。反応混合物をＨＣｌ（０．１Ｎ水溶液、５０ｍＬ）で洗浄し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物２６６（８５７ｍｇ）を得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２５２．１。
化合物２６７：３－クロロ－Ｎ－（４－フルオロフェネチル）－Ｎ－（２－メチルアリル）ピラジン－２－アミン
　ＴＨＦ（３４ｍＬ）中の化合物２６６（８５７ｍｇ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５３５ｍｇ）を０℃で添加した。１０分後、３－ブロモ－２－メチルプロパ－１－エン（７０８μＬ）を添加し、反応混合物を２５℃で４８時間撹拌し、次いで５０℃で４時間加熱した。さらなる塩基（５３５ｍｇ）および３－ブロモ－２－メチルプロパ－１－エン（７０８μＬ）を添加し、混合物を５０℃でさらに１７時間加熱した。反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ（飽和水溶液、１５０ｍＬ）でクエンチし、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）により精製して、化合物２２２（６６０ｍｇ、２ステップで５４％）をオレンジ色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３０６．２。
化合物２６８：５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
　化合物２６８を、化合物２６７（６６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２６８（４１７ｍｇ、７１％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２７２．２。
化合物２６９：２－ブロモ－５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
　化合物２６９（５３１ｍｇ、９９％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２６８（４１７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、黄色の油としてさらなる精製無しで得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３５０．２。
【１１４８】
　実施例２１０：メチル２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

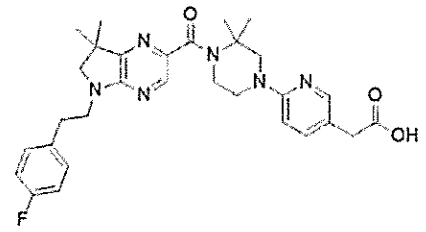
【１１４９】
【化２４０】



【１１５０】
実施例２１０を、化合物２６９（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　００：１００）により精製して、実施例２１０（５４ｍｇ、２３％）を黄色固体として得た。
【１１５１】
【数２０６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.20 (s, 6H, 2 CH_3); 1.46 (s, 6H, 2 CH_3); 2.91 (t, J 7.2 Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.39 (s, 2H, N-CH_2); 3.46-3.55 (m, 4H, N-CH_2 N-CH_2); 3.60-3.64 (m, 5H, N-CH_2 O-CH_3); 3.76-3.81 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.58 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.08-7.14 (m, 2H, 2 Ar); 7.25-7.31 (m, 2H, 2 Ar); 7.41-7.45 (m, 1H, Ar); 7.93-8.00 (m, 2H, 2 Ar);

【１１５２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６１．５
実施例２１１：２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１１５３】
【化２４１】

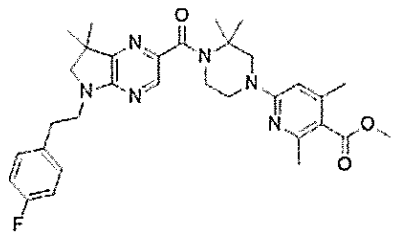


【１１５４】
実施例２１１を、実施例２１０（５４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→４０：６０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．

１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２１１（３５ｍｇ、６２％）を黄色固体として得た。
【１１５５】
【数２０７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.23 (s, 6H, 2 CH_3); 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.91 (t, J 7.2 Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.39 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.62-3.70 (m, 4H, N-CH_2 N-CH_2); 3.72 (t, J 5.3 Hz, 2H, N-CH_2); 3.90 (t, J 5.3 Hz, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 7.08-7.14 (m, 2H, 2 Ar); 7.28-7.34 (m, 2H, 2 Ar); 7.37-7.41 (m, 1H, Ar); 7.95-8.00 (m, 3H, 3 Ar);

【１１５６】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４７．４。
実施例２１２：メチル６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１１５７】
【化２４２】



【１１５８】
実施例２１２を、化合物２６９（１５０ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（０．１当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ １００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ ５０：５０）により精製して、実施例２１２（１４４ｍｇ、５９％）を黄色固体として得た。
【１１５９】
【数２０８】

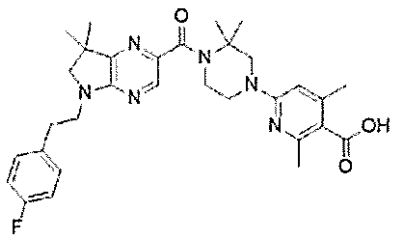
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.20 (s, 6H, 2 CH_3); 1.46 (s, 6H, 2 CH_3); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.90 (t, J 7.2 Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.37 (s, 2H, N-CH_2); 3.52-3.55 (m, 2H, N-CH_2); 3.62 (t, J 7.2 Hz, 2H, N-CH_2); 3.76-3.86 (m, 5H, N-CH_2 O-CH_3); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.07-7.14 (m, 2H, 2 Ar); 7.27-7.31 (m, 2H, 2 Ar); 7.93 (s, 1H, Ar);

【１１６０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５７５．５

実施例２１３：２－（６－（４－（５－（４－フルオロフェネチル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１１６１】

【化２４３】



【１１６２】

実施例２１３を、実施例２１２（１４４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２１３（９７ｍｇ、６５％）をベージュ色固体として得た。

【１１６３】

【数２０９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.23 (s, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 2.36 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.55 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.91 (t, *J* 6.8 Hz, 2H, Ar-CH_2); 3.39 (s, 2H, N-CH_2); 3.64 (t, *J* 6.8 Hz, 2H, N-CH_2); 3.71-3.74 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.96 (s, 2H, N-CH_2); 6.91 (s, 1H, Ar); 7.07-7.13 (m, 2H, 2 Ar); 7.28-7.33 (m, 2H, 2 Ar); 7.95 (s, 1H, Ar);

【１１６４】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６１．５。

化合物２７０：１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチルシクロブタン－１－カルボニトリル

化合物２７０を、３－クロロ－２－フルオロピリジン（８２０ｍｇ）および３，３－ジメチルシクロブタン－１－カルボニトリルから一般的手順（Ｉ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８５：１５）により精製して、化合物２７０（８８６ｍｇ、６４％）を黄色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２２１．６

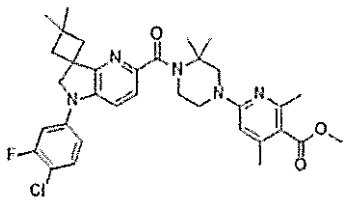
化合物２７１：（１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３，３－ジメチルシクロブチル）メタンアミン

化合物２７１（４４０ｍｇ、４９％）を、化合物２７０（８８６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶａ）に沿って白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２２５．２。

化合物２７２：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－１’，

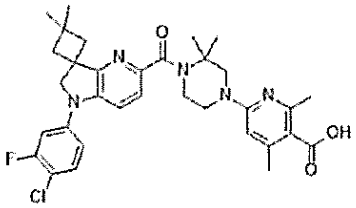
２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物２７２を、化合物２７１（４４０ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）により精製して、化合物２７２（１９７ｍｇ、３２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^{+}$）：３１７．３。
化合物２７３：５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］
化合物２７３（２３０ｍｇ、９７％）を、ＥｔＯＡｃ中、さらなる精製無しで化合物２７２（１９７ｍｇ）から一般的手順（ＸＶＩ）に従って、ベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３９７．１。
【１１６５】
実施例２１４：メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１１６６】
【化２４４】



【１１６７】
実施例２１４を、化合物２７３（２３０ｍｇ）および化合物１０（２．５当量）から出発して、トリエチルアミン（６．１当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（２．６当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１８当量）、およびＤＢＵ（６．９当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８５：１５）により精製して、実施例２１４（１４０ｍｇ、３９％）を白色固体として得た。
【１１６８】
【数２１０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.28-1.30 (m, 6H, 2 CH_3); 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 2.05-2.10 (m, 2H, シクロブチル); 2.23 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.25-2.29 (m, 1H, シクロブチル); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.37-2.39 (m, 1H, シクロブチル); 3.67-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.87-3.94 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.29 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.22 (dd, J 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.34-7.41 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar).

【１１６９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６２０．４
実施例２１５：６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１１７０】
【化２４５】

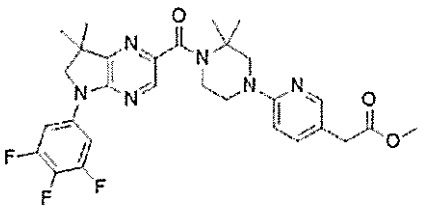


【１１７１】
実施例２１５を、実施例２１４（１４０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２１５（４９ｍｇ、２ステップで３４％）を黄色固体として得た。
【１１７２】
【数２１１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.28-1.29 (m, 6H, 2 CH_3); 1.55 (s, 6H, 2 CH_3); 2.07 (d, J 12.1 Hz, 2H, シクロブチル); 2.34-2.38 (m, 5H, シクロブチル ArCH$_3$); 2.54 (bs, 3H, ArCH$_3$); 3.76-3.80 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.98-4.02 (m, 4H, 2 N-CH$_2$); 4.28 (s, 2H, N-CH$_2$); 6.73 (s, 1H, Ar); 7.22 (dd, J 9.0, 2.1 Hz, 1H, Ar); 7.34-7.42 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.57(m, 2H, 2 Ar);

【１１７３】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６０６．３。
化合物２７４：３－クロロ－Ｎ－（２－メチルアリル）－Ｎ－（３，４，５－トリフルオロフェニル）ピラジン－２－アミン
粗化合物２７４（１２２０ｍｇ）を、３，４，５－トリフルオロアニリンを使用して、５００ｍｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３１４．２。
化合物２７５：７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２７５を、粗化合物２７４（９７０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）に

より精製して、化合物２７５（４６１ｍｇ、２ステップで４９％）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８０．１
化合物２７６：２－ブロモ－７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
化合物２７６（５６６ｍｇ、９６％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２７５（４６１ｍｇ）から出発してさらなる精製無しで一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、茶色固体として得た。Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３５８．１。
【１１７４】
実施例２１６：メチル２－（６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１１７５】
【化２４６】

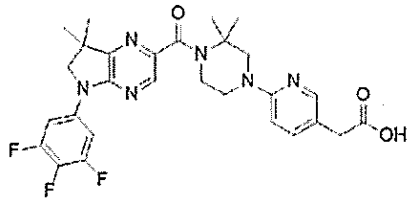


【１１７６】
実施例２１６を、化合物２７６（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（３．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ １００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ ５０：５０）により精製して、実施例２１６（１６０ｍｇ、６７％）を緑色の油として得た。
【１１７７】
【数２１２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.39 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.33-3.54 (m, 4H, N-CH_2 + CH_2C(O)); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.77-3.86 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 6.58-6.61 (m, 1H, Ar); 7.42-7.46 (m, 1 H, Ar); 7.87-7.93 (m, 2H, 2 Ar); 7.95-7.97 (m, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar).

【１１７８】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５６９．４
実施例２１７：２－（６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１１７９】

【化２４７】



【１１８０】

実施例２１７を、実施例２１６（６０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２１７（２８ｍｇ、２ステップで２２％）を白色固体として得た。

【１１８１】

【数２１３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3); 3.65 (s, 2H, N-CH_2); 3.72 (t, J 5.2 Hz, 2H, N-CH_2); 3.91 (t, J 5.2 Hz, 2H, N-CH_2); 3.97-3.98 (m, 4H, Ar-CH_2 + N-CH_2); 7.33-7.36 (m, 1H, Ar); 7.88-7.97 (m, 4H, 4 Ar); 8.26 (s, 1H, Ar); COOH

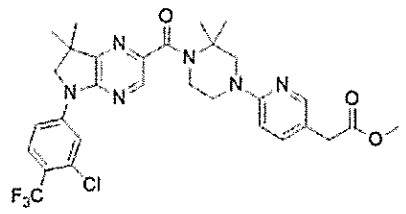
【１１８２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５５．４。

実施例２１８：メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【１１８３】

【化２４８】



【１１８４】

実施例２１８を、化合物２３９（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、$Mo(CO)_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５

０：５０）により精製して、実施例２１８（１５７ｍｇ、６７％）を黄色固体として得た。

【１１８５】

【数２１４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, 2 CH_3); 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 3.46-3.54 (m, 4H, N-CH_2 + $CH_2C(O)$); 3.60 (s, 3H, O-CH_3); 3.77-3.85 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.59 (d, J 9 Hz, 1H, Ar); 7.42-7.46 (m, 1 H, Ar); 7.86-7.89 (m, 1H, Ar); 7.95-7.97 (m, 2H, 2 Ar); 8.27 (s, 1H, Ar); 8.30-8.31 (m,, 1H, Ar); .

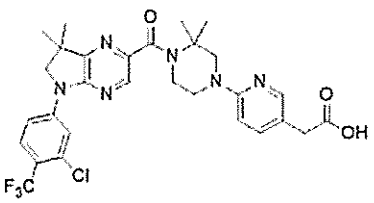
【１１８６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６１７．４

実施例２１９：２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１１８７】

【化２４９】



【１１８８】

実施例２１９を、実施例２１６（１４０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→６０：４０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２１７（２０ｍｇ、２ステップで８％）を黄色固体として得た。

【１１８９】

【数２１５】

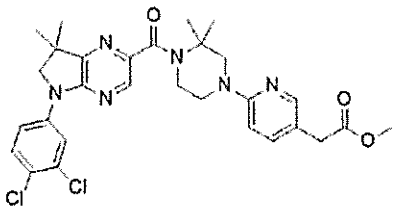
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.41 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.55 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.57-3.61 (m, 2H, N-CH_2); 3.64-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.85-3.89 (m, 2H, N-CH_2); 3.92 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 4.05 (s, 2H, N-CH_2); 7.22 (bs, 1H, Ar); 7.79-7.89 (m, 2H, 2 Ar); 7.94-7.99 (m, 2H, 2 Ar); 8.30-8.32 (m, 2H, 2 Ar); 12.53 (bs, 1H, COOH).

【１１９０】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６１７．４

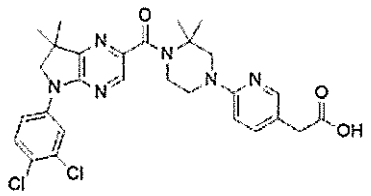
化合物２７７：３－クロロ－Ｎ－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（２－メチルアリ

ル）ピラジン－２－アミン
　粗化合物２７７（１１１０ｍｇ）を、３，４－ジクロロアニリンを使用して、５００ｍｇの天秤上で一般的手順（ＸＶＩＩ）に従って黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［$^{35}Cl_3$］＋Ｈ）$^{+}$：３３０．２
化合物２７８：５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
　化合物２７８を、粗化合物２７７（１１１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＶＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２７８（５０５ｍｇ、２ステップで５２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［$^{35}Cl_2$］＋Ｈ）$^{+}$：２９４．１
化合物２７９：２－ブロモ－５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
　化合物２７９（４５７ｍｇ、７１％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２７８（５０５ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿って黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［$^{35}Cl_2$］［^{79}Br］＋Ｈ）$^{+}$：３７２．１
　実施例２２０：メチル２－（６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１１９１】
【化２５０】



【１１９２】
　実施例２２０を、化合物２７９（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、$Mo(CO)_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２２０（１００ｍｇ）を黄色固体として得た
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Cl］$_2$＋Ｈ）$^{+}$：５８３．３
　実施例２２１：２－（６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１１９３】

【化２５１】



【１１９４】
実施例２２１を、実施例２２０（１００ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→６０：４０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２２１（８ｍｇ、２ステップで４％）を黄色固体として得た。
【１１９５】
【数２１６】

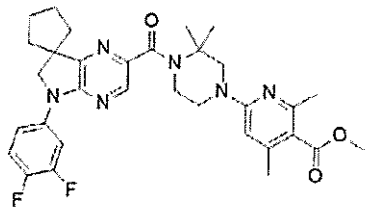
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.39 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.54 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.58-3.62 (m, 2H, N-CH_2); 3.64-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.87-3.91 (m, 4H, CH_2C(O) N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 7.25 (bs, 1H, Ar); 7.67 (d, J 9.0 Hz, 1H, Ar); 7.85-7.89 (m, 2H, 2 Ar); 7.94 (s, 1H, Ar); 8.24 (s, 2H, 2 Ar); 12.58 (bs, 1H, COOH)

【１１９６】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：５６９．３
化合物２８０：Ｎ－（（１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロペンチル）メチル）－３，４－ジフルオロアニリン
化合物２８０を、化合物２６０（３８０ｍｇ）および３，４－ジフルオロアニリンから一般的手順（ＸＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２８０（４６９ｍｇ）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３２４．２
化合物２８１：５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
化合物２８１を、化合物２８０（４６０ｍｇ）から一般的手順（ＸＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物２８１（３０１ｍｇ、２ステップで５８％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８８．３
化合物２８２：２’－ブロモ－５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
化合物２８２（２６４ｍｇ、６９％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２８１（３０２ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿ってベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３６６．１

実施例２２２：メチル６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１１９７】

【化２５２】



【１１９８】

実施例２２２を、化合物２８２（１５０ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（５．２当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．９５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１３当量）、およびＤＢＵ（６当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２２２（１７８ｍｇ）を黄色固体として得た。

【１１９９】

【数２１７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 1.79-2.08 (m, 8H, 4 CH_2); 2.24 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.35 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.52-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.76-3.87 (m, 5H, N-CH_2 O-CH_3); 3.89 (s, 2H, N-CH_2); 4.08 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (m, 1H, Ar); 7.37-7.59 (m, 1H, Ar); 7.65-7.78 (m, 1H, Ar); 8.05-8.17 (m, 1H, Ar); 8.25 (s, 1H, Ar);

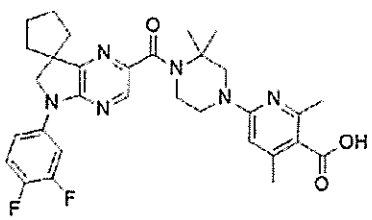
【１２００】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５９１．５。

実施例２２３：６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１２０１】

【化２５３】



【１２０２】

実施例２２３を、実施例２２２（１７８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２２３（４９ｍｇ、２ステップで２５％）を白色固体として得た。

【１２０３】

【数２１８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.54 (s, 6H, 2 CH_3); 1.77-2.04 (m, 8H, 4 CH_2); 2.36 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.54 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.64-3.77 (m, 2H, N-CH_2); 3.85-3.93 (m, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 4.07 (s, 2H, N-CH_2); 6.68-7.00 (m, 1H, Ar); 7.45-7.57 (m, 1H, Ar); 7.64-7.74 (m, 1H, Ar); 8.07-8.15 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar);

【１２０４】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５７７．５。

化合物２８２：（１－（３－クロロピリジン－２－イル）－３－メチレンシクロブチル）メタンアミン

０℃で、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の化合物１８１（１．３５ｇ）の溶液に、ＤＩＢＡＬ（ＴＨＦ中で１Ｎ、２９ｍＬ）を滴下添加した。反応混合物を０℃で２時間、次いで、２５℃で４８時間撹拌し、酒石酸カリウム（飽和水溶液、２００ｍＬ）中にゆっくりと添加することによりクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をイオン交換クロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　ＳＣＸ－２、ＤＣＭ中に投入、ＭｅＯＨ中で１ＮのNH_3で溶出）により精製して、化合物２８２（１．１９ｇ）をオレンジ色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：２０９．５。

化合物２８３：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチレン－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］

化合物２８３を、化合物２８２（４８０ｍｇ）および４－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロベンゼンから一般的手順（Ｘｃ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２８３（３１４ｍｇ、４５９％）を白色固体として得た。

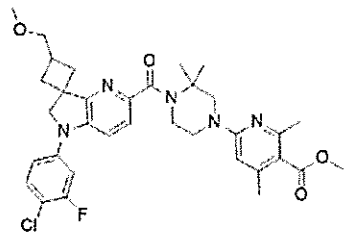
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：３０１．１。

化合物２８４：（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－３－イル）メタノール

０℃で、ＴＨＦ（１６ｍＬ）中の化合物２８３（４０３ｍｇ）の溶液に、BH_3・ＤＭＳ（０．５１ｍＬ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、１６ｍＬ）を０℃で滴下添加し、H_2O_2（H_2O中で３０％、１１ｍＬ）が続き、混合物を１８時間２５℃で撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）中に希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中に溶解させ、ＨＣｌ（Et_2O中で２Ｍ、１０ｍＬ）で処置し、６０℃で蒸留し、蒸留を３回反復して黄色固体である化合物２８４（４７２ｍｇ、ジアステレオ異性体混合物８０：２０）を残留物として回収した、

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ$^+$）：３１９．３。

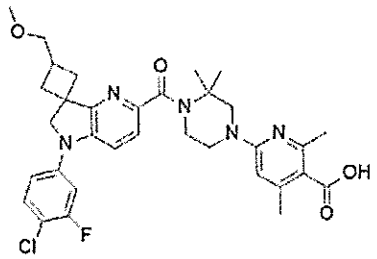
化合物２８５：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］メジャー異性体
化合物２８６：１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］マイナー異性体
化合物２８５および化合物２８６を、化合物２８４（４７２ｍｇ）およびヨードメタン（４．０当量）から出発して、ＴＨＦ中のＮａＨ（ミネラルオイル中で６０％、４．０当量）を使用して一般的手順（ＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２８５（２０７ｍｇ、２ステップで４６％）を白色固体として、および化合物２８６（５１ｍｇ、２ステップで１１％）を黄色の油として得た。
化合物２８５：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３３．３。
化合物２８６：Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３３．３。
化合物２８７：５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］メジャー異性体
化合物２８７（２４７ｍｇ、６３％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２８５（３１７ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿って透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４１３．１。
【１２０５】
実施例２２４：メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネートメジャー異性体
【１２０６】
【化２５４】



【１２０７】
実施例２２４を、化合物２８７（１５０ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２２４（１３４ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１２０８】
【数２１９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.51 (s, 6H, 2 x CH_3); 2.17-2.33 (m, 7H, 2 CH_2 $ArCH_3$); 2.36 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.60-2.69 (m, 1H, CH); 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (d, J 6.8 Hz, 2H, CH_2-OCH_3); 3.60-3.71 (m, 2H, N-CH_2); 3.79 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.83-3.91 (m,4H, 2 N-CH_2); 4.26 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, J 8.6, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 12.0, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.52-7.61 (m, 2H, 2 Ar);

【１２０９】
（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６３６．３。
実施例２２５：６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸メジャー異性体
【１２１０】
【化２５５】

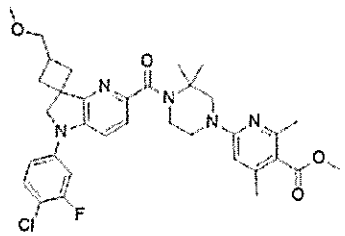


【１２１１】
実施例２２５を、実施例２２４（１３４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２２５（７６ｍｇ、２ステップで３２％）を黄色固体として得た。
【１２１２】
【数２２０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.55 (s, 6H, 2 CH_3); 2.17-2.33 (m, 4H, 2 CH_2); 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.58-2.69 (m, 1H, CH); 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (d, J 6.8 Hz, 2H, CH_2-OCH_3); 3.69-3.80 (m, 2H, N-CH_2); 3.90-4.04 (m, 2H, N-CH_2); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 4.26 (s, 2H, N-CH_2); 6.61 (s, 1H, Ar); 7.19 (dd, J 8.6, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 12.0, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.39 (d, J 8.6 Hz, 1H, Ar); 7.48-7.61 (m, 2H, 2 Ar);

【１２１３】
１つのCH_3および$COOH$は観察されなかった

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６２２．４
化合物２８８：５’－ブロモ－１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］マイナー異性体
化合物２８８（８９ｍｇ、８０％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２８６（９０ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿ってベージュ色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４１３．１。
【１２１４】
実施例２２６：メチル６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネートマイナー異性体
【１２１５】
【化２５６】



【１２１６】
実施例２２６を、化合物２８８（６８ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２２６（６８ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１２１７】
【数２２１】

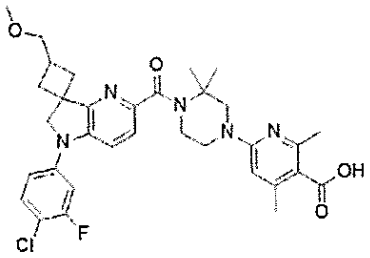
^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 1.50 (s, 6H, 2 CH_3); 2.06-2.17 (m, 2H, 2 CH_aH_b), 2.19-2.27 (m, 4H, CH_aH_b $ArCH_3$); 2.35 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.37-2.45 (m, 1H, CH_aH_b); 2.80-2.92 (m, 1H, CH); 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (d, J 6.3 Hz, 2H, CH_2-OCH_3); 3.60-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, C(O)OCH_3); 3.84-3.91 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.11 (s, 2H, N-CH_2); 6.34 (s, 1H, Ar); 7.18 (dd, J 8.7, 1.5 Hz, 1H, Ar); 7.34 (dd, J 11.7, 2.7 Hz, 1H, Ar); 7.39-7.44 (m, 2H, 2 Ar); 7.51-7.58 (m, 2H, 2 Ar);

【１２１８】
（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６３６．３。
実施例２２７：６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メ

トキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸マイナー異性体

【１２１９】

【化２５７】



【１２２０】

実施例２２７を、実施例２２６（６８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２２７（２２ｍｇ、２ステップで１５％）を白色固体として得た。

【１２２１】

【数２２２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz)　δ : 1.52 (s, 6H, 2 CH_3); 2.05-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.29 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.42 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.80-2.91 (m, 1H, CH); 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.43 (d, J 6.5 Hz, 2H, CH_2O); 3.61-3.70 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.97 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.12 (s, 2H, N-CH_2); 6.27-6.60 (m, 1H, Ar); 7.18 (dd, J 9.0, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.32 (dd, J 11.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.40 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.49-7.60 (m, 2H, 2 Ar)

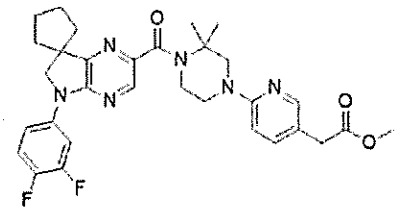
【１２２２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２２．３

実施例２２８：メチル２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【１２２３】

【化２５８】



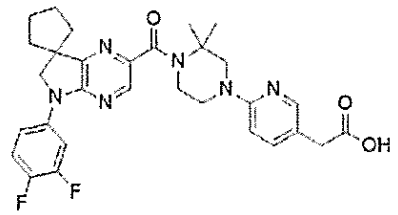
【１２２４】

実施例２２８を、化合物２８２（１００ｍｇ）および化合物１１１（１．３当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　２０：８０）により精製して、実施例２２８（１１２ｍｇ）を黄色固体として得た
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５７７．４

実施例２２９：２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１２２５】

【化２５９】



【１２２６】

実施例２２９を、実施例２２８（１１０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　９５：０５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２２９（７０ｍｇ、２ステップで４４％）を白色固体として得た。

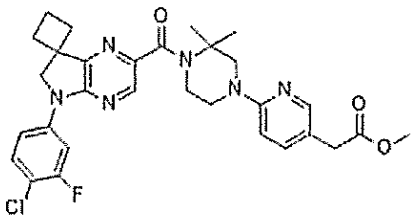
【１２２７】

【数２２３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.54 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.79-1.91 (m, 8H $(CH_2)_4$); 3.66 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.70-3.73 (m, 2H, N-CH_2); 3.89-3.93(m, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 4.05 (s, 2H, N-CH_2); 7.34-3.37 (m, 1H, Ar); 7.45-7.54 (m, 1H, Ar); 7.66-7.70 (m, 1H, Ar); 7.96-8.00 (m, 2H, 2 Ar); 8.06-8.14 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 13.97 (bs, 1H, CO_2H).

【１２２８】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６３．４
化合物２８９：メチル１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロブタン－１－カルボキシレート
化合物２８９を、ジクロロピラジン（１．８０ｇ）およびメチルシクロブタンカルボキシレートから一般的手順（Ｉｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２８９（１．４０ｇ）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２２７．１
化合物２９０：（１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロブチル）メタノール
化合物２９０を、化合物２８９（１．３６ｇ）から一般的手順（ＸＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２９０（０．５１ｇ、２ステップで２２％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：１９９．２
化合物２９１：１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロブタン－１－カルバルデヒド
化合物２９１を、化合物２９０（５０５ｍｇ）から一般的手順（ＸＸＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２９１（４７３ｍｇ）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：１９７．１。
化合物２９２：４－クロロ－Ｎ－（（１－（３－クロロピラジン－２－イル）シクロブチル）メチル）－３－フルオロアニリン
化合物２９２を、化合物２９１（４５０ｍｇ）および４－クロロ－３－フルオロアニリンから一般的手順（ＸＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２９２（４２８ｍｇ、２ステップで５２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３２６．２。
化合物２９３：５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
化合物２９３を、化合物２９２（４２５ｍｇ）から一般的手順（ＸＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２９３（３４４ｍｇ、９１％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２９０．２。
化合物２９４：２’－ブロモ－５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］

化合物２９４（３０３ｍｇ、６９％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２９３（３４４ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿ってベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３８０．２。
【１２２９】
実施例２３０：メチル２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１２３０】
【化２６０】

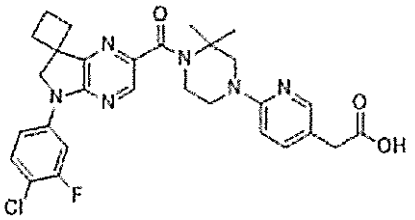


【１２３１】
実施例２３０を、化合物２９４（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２３０（１８０ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１２３２】
【数２２４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.51 (s, 6H, 2 CH_3); 2.00-2.23 (m, 2H, CH_2); 2.24-2.47 (m, 4H, 2 $C(CH_2)$; 3.50-3.57 (m, 4H, $CH_2C(O)$ N-CH_2); 3.57-3.66 (m, 5H, O-CH_3 N-CH_2); 3.80-3.83 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.30 (s, 2H, N-CH_2); 6.53-6.61 (m, 1H, Ar); 7.36-7.48 (m, 1H, 1 Ar); 7.58-7.64 (m, 1H, Ar); 7.69-7.73 (m, 1H, Ar); 7.92-7.98 (m, 1H, Ar); 8.04-8.09 (m, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar);

【１２３３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５７９．４。
実施例２３１：２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１２３４】

【化２６１】



【１２３５】

実施例２３１を、実施例２３０（１８０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２３０（７８ｍｇ、２ステップで３２％）を白色固体として得た。

【１２３６】

【数２２５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.58 (s, 6H, 2 CH_3); 1.97-2.25 (m, 2H, CH_2); 2.25-2.40 (m, 2H, $C(CH_2)$); 3.63 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.66-3.77 (m, 2H,N-CH_2); 3.93-4.04 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.32 (s, 2H, N-CH_2); 7.24 (bs, 1H, Ar); 7.63 (m, 1H, Ar); 7.73 (dd, *J* 9.0, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.82-8.00 (m, 2H, 2 Ar); 8.08 (dd, 12.5, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.25 (s, 1H, Ar);

【１２３７】

１つのＣ（CH_2）およびＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６５．４

化合物２９５：メチル１－（３－クロロピラジン－２－イル）－３，３－ジメチルシクロブタン－１－カルボキシレート

化合物２９５を、ジクロロピラジン（１．８５ｇ）およびメチル３，３－ジメチルシクロブタン－１－カルボキシレートから一般的手順（Ｉｂ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８５：１５）により精製して、化合物２９５（１．４０ｇ、４４％）を黄色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２５５．１

化合物２９６：（１－（３－クロロピラジン－２－イル）－３，３－ジメチルシクロブチル）メタノール

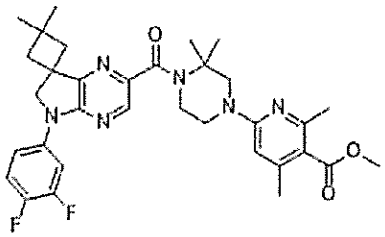
化合物２９６を、化合物２９５（１．７３ｇ）から一般的手順（ＸＸ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物２９６（１．００ｇ、６５％）を黄色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２２７．１

化合物２９７：１－（３－クロロピラジン－２－イル）－３，３－ジメチルシクロブタン－１－カルバルデヒド

化合物２９７を、化合物２９６（１０００ｍｇ）から一般的手順（ＸＸＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物２９７（８７３ｍｇ、８８％）を黄色の油として得た。

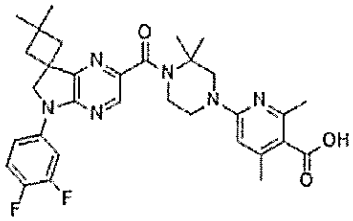
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２２５．１
化合物２９８：Ｎ－（（１－（３－クロロピラジン－２－イル）－３，３－ジメチルシクロブチル）メチル）－３，４－ジフルオロアニリン
　化合物２９８を、化合物２９７（２９０ｍｇ）および３，４－ジフルオロアニリンから一般的手順（ＸＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物２９８（２１７ｍｇ、５０％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３８．２。
化合物２９９：５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
　化合物２９９を、化合物２９８（２１５ｍｇ）から一般的手順（ＸＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物２９９（１５７ｍｇ、８２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３０２．３
化合物３００：２’－ブロモ－５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
　化合物３００（１６３ｍｇ、８２％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物２９９（１５７ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿ってベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３８２．２。
【１２３８】
　実施例２３２：メチル６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１２３９】
【化２６２】



【１２４０】
　実施例２３２を、化合物３００（１５７ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２３２（１３１ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１２４１】
【数２２６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.29 (s, 6H, 2 C(CH_3)); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.15 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.34-2.38 (m, 5H, 2 CH_aH_b ArCH_3); 3.66-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.86-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.45-7.55 (m, 1H, Ar); 7.73-7.75 (m, 1H, Ar); 8.08-8.20 (m, 1H, Ar); 8.53 (s, 1H, Ar).

【１２４２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：６０５．４
実施例２３３：６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１２４３】
【化２６３】



【１２４４】
実施例２３３を、実施例２３２（１３８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６０：４０→２０：８０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２３３（５４ｍｇ、２ステップで２１％）を白色固体として得た。
【１２４５】
【数２２７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.31 (s, 6H, 2 C(CH_3)); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.26 (s, 3H, ArCH_3); 2.34-2.38 (m, 5H, 2 CH_aH_b ArCH_3); 3.65-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.86-3.89 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.41 (s, 2H, N-CH_2); 6.33 (s, 1H, Ar); 7.45-7.55 (m, 1H, Ar); 7.71-7.74 (m, 1H, Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 12.69 (bs, 1H, COOH).

【１２４６】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５９１．５
化合物３０１：Ｎ－（（１－（３－クロロピラジン－２－イル）－３，３－ジメチルシクロブチル）メチル）－３，４，５－トリフルオロアニリン
化合物３０１を、化合物２９７（２９０ｍｇ）および３，４，５－トリフルオロアニリンから一般的手順（ＸＸＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／

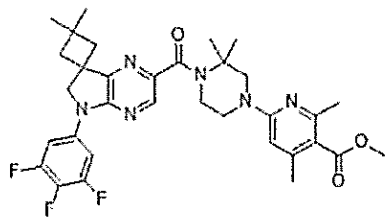
ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、化合物３０１（１５４ｍｇ、３４％）を透明な油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３５６．２。
化合物３０２：３，３－ジメチル－５’－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
化合物３０２を、化合物３０１（１５０ｍｇ）から一般的手順（ＸＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物３０２（１２８ｍｇ、９５％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２０．３
化合物３０３：２’－ブロモ－３，３－ジメチル－５’－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］
化合物３０３（１３８ｍｇ、８７％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物３０２（１２８ｍｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿って白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４００．２。

【１２４７】

実施例２３４：メチル６－（４－（３，３－ジメチル－５’－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１２４８】

【化２６４】



【１２４９】

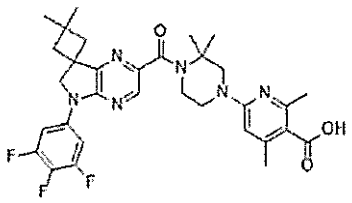
実施例２３４を、化合物３０３（１３８ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_{6}$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２３４（１１１ｍｇ）を黄色固体として得た。

【１２５０】

【数２２８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.29-1.31 (m, 6H, 2 C(CH_3)); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.15 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.34-2.38 (m, 5H, 2 CH_aH_b ArCH_3); 3.65-3.69 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.86-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.92-8.01 (m, 2H, 2 Ar); 8.53 (s, 1H, Ar).

【１２５１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）＋：６２３．４。
実施例２３５：６－（４－（３，３－ジメチル－５’－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１２５２】
【化２６５】

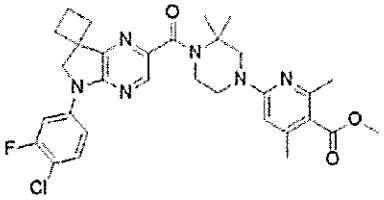


【１２５３】
実施例２３５を、実施例２３４（１１１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　５０：５０→１０：９０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２３５（４８ｍｇ、２ステップで２１％）を白色固体として得た。
【１２５４】
【数２２９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.29-1.31 (m, 6H, 2 C(CH_3)); 1.52 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.17 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.28 (s, 3H, ArCH_3); 2.34-2.38 (m, 3H, 2 CH_aH_b); 2.42 (s, 3H, ArCH_3); 3.65-3.75 (m, 2H, N-CH_2); 3.92-3.97 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.51 (s, 1H, Ar); 7.92-7.98 (m, 2H, 2 Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.24 (s, 1H, Ar);

【１２５５】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）＋：６０９．４
実施例２３６：メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１２５６】

【化２６６】



【１２５７】

実施例２３６を、化合物２９４（１５０ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２３６（１７８ｍｇ）を黄色固体として得た。

【１２５８】

【数２３０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.99-2.21 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.26-2.36 (m, 5H, 2 CH_aH_b ArCH_3); 3.58-3.68 (m, 2H, CH_2 N-CH_2); 3.78 (s, 3H, O-CH_3); 3.82-3.91 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.31 (s, 2H, N-CH_2); 6.38 (s, 1H, Ar); 7.59-7.65 (m, 1H, Ar); 7.71-7.74 (m, 1H, Ar); 8.05-8.10 (m, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar);

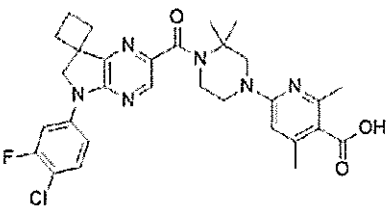
【１２５９】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９３．５

実施例２３７：６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１２６０】

【化２６７】



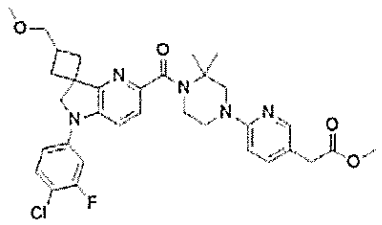
【１２６１】

実施例２３７を、実施例２３６（１７８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム１、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→０：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２３７（１５ｍｇ、２ステップで６％）を白色固体として得た。

【１２６２】
【数２３１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.52 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.96-2.20 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.29 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.32-2.49 (m, 5H, 2 CH_aH_b $ArCH_3$); 3.58-3.64 (m, 4H, CH_2 N-CH_2); 3.83-3.99 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.30 (s, 2H, N-CH_2); 6.52 (s, 1H, Ar); 7.57-7.72 (m, 2H, 2 Ar); 8.02-8.13 (m, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar);

【１２６３】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７９．４。
実施例２３８：メチル２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテートメジャー異性体
【１２６４】
【化２６８】



【１２６５】
実施例２３８を、化合物２８７（９２ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２３８（１０１ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１２６６】
【数２３２】

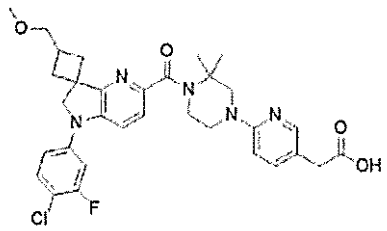
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.18-2.38 (m, 4H, 4 CH_aH_b); 2.56-2.68 (m, 1H, CH); 3.26 (s, 3H, OCH_3); 3.48-3.57 (m, 4H, N-CH_2 CH_2OMe); 3.58-3.64 (m, 5H, C(O)OCH_3 N-CH_2); 3.80-3.93 (m, 4H, CH_2C(O) N-CH_2); 4.25 (s, 2H, N-CH_2); 6.60 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.19 (dd, J 9.0, 1.8 Hz, 1H, Ar); 7.30-7.46 (m, 3H, 3 Ar); 7.50-7.60 (m, 2H, 2 Ar); 7.95-7.97 (m, 1H, Ar).

【１２６７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２２．４
実施例２３９：２－（６－（４－（１’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３

－（メトキシメチル）－１’，２’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，３’－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン］－５’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸メジャー異性体

【１２６８】

【化２６９】



【１２６９】

実施例２３９を、実施例２３８（１０１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→３５：６５）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２３９（７０ｍｇ、２ステップで４９％）を白色固体として得た。

【１２７０】

【数２３３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.57 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.16-2.37 (m, 4H, 4 CH_aH_b); 2.56-2.68 (m, 1H, CH); 3.22 (s, 3H, OCH_3); 3.49 (d, J 7.5 Hz, 2H, CH_2OMe); 3.65 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.71-3.79 (m, 2H, N-CH_2); 3.93-4.04 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.25 (s, 2H, N-CH_2); 7.19 (dd, J 8.9, 2.6 Hz, 1H, Ar); 7.25-7.40 (m, 3H, 3 Ar); 7.52-7.59 (m, 2H, 2 Ar); 7.91-8.01 (m, 2H, 2 Ar);

【１２７１】

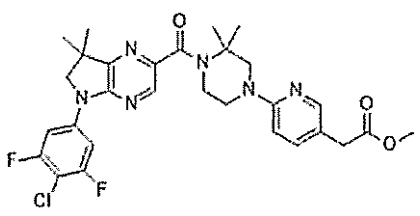
ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６０８．４

実施例２４０：メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【１２７２】

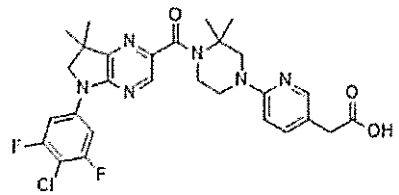
【化２７０】



【１２７３】
実施例２４０を、化合物２３０（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２４０（１５０ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１２７４】
【数２３４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.50 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 3.46-3.54 (m, 4H, N-CH_2 CH_2-C(O)); 3.60 (s, 3H, OCH_3); 3.75-3.82 (m, 2H, N-CH_2); 3.85-3.93 (m, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.59 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.35-7.52 (m, 1H, 1 Ar); 7.87-7.99 (m, 3H, 3 Ar); 8.26 (s, 1H, Ar).

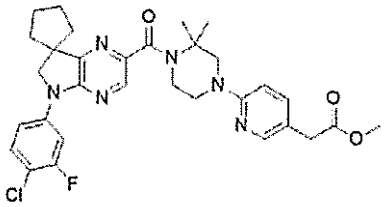
【１２７５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８５．４
実施例２４１：２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３，５－ジフルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１２７６】
【化２７１】



【１２７７】
実施例２４１を、実施例２４０（１５０ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２４１（９０ｍｇ、２ステップで３７％）を黄色固体として得た。
【１２７８】
【数２３５】

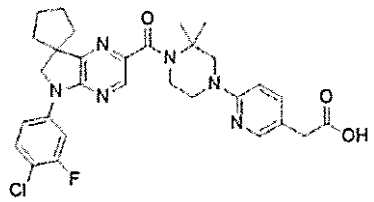
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.40 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.55 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 3.63 (s, 2H, CH_2-C(O)); 3.66-3.74 (m, 2H, N-CH_2); 3.85-3.93 (m, 2H, N-CH_2); 3.97 (s, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 7.28 (bs, 1H, Ar); 7.83-8.03 (m, 4H, 4 Ar); 8.29 (s, 1H, Ar);

【１２７９】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５７１．４
化合物３０４：５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボン酸
２チャンバ反応器（２×２０ｍＬ）の第１のチャンバにおいて、ジオキサン／水混合物（１：１、１２ｍＬ）中の化合物２６３（１．０５ｇ）およびトリエチルアミン（０．７７ｍＬ）の溶液を調製した。第２のチャンバにおいて、ジオキサン（１２ｍＬ）中のＭｏ（ＣＯ）$_{6}$（４４５ｍｇ）の懸濁液を調製した。両方のチャンバにアルゴンを１０分間スパージングし、次いで、第１のチャンバにＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（５３ｍｇ）を添加し、第２のチャンバにＤＢＵ（０．７４ｍＬ）を添加した。セットアップをクリンプし、８５℃で１６時間加熱した。第１のチャンバ内の混合物をセライトパッドで濾過し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）ですすぎ、濾液を水（２×３０ｍＬ）で洗浄した。水性洗浄物をＨＣｌ（１Ｎ水溶液）でｐＨ＝６に酸性化し、固体を濾過により回収し、高真空下で乾燥させ、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶かし、有機層と混合した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物３０４（５４２ｍｇ、５７％）をオレンジ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４８．２
実施例２４２：メチル２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１２８０】
【化２７２】



【１２８１】
実施例２４２を、ＤＣＭ中、化合物３０４（１１７ｍｇ）、化合物１１１（１０１ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例２４２（１０３ｍｇ、５２％）を黄色固体として得た。Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５９３．４。
【１２８２】
実施例２４３：２－（６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロペンタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１２８３】

【化２７３】



【１２８４】

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の実施例２４２（４５０ｍｇ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ・H_2O（６４ｍｇ）を添加した。混合物を２０℃で４５分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、K_2CO_3（飽和水溶液、２０ｍＬ）で処置した。相を分離し、水層をEt_2O（１０ｍＬ）で洗浄し、次いでＨＣｌ（１Ｎ水溶液）でｐＨ＝６．５に酸性化し、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をＨＣｌ（１Ｎ水溶液、１０ｍＬ）中に溶解させ、ＭＴＢＥ（２×１０ｍＬ）で洗浄し、次いで、K_2CO_3（飽和水溶液）で処置してｐＨ＝６．５にし、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して実施例２４３（２７２ｍｇ、６２％）を黄色固体として得た。

【１２８５】

【数２３６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.50 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.81-2.00 (m, 8H, $(CH_2)_4$); 3.42 (s, 2H, CH_2-C(O)); 3.46-3.51 (m, 2H, N-CH_2); 3.78-3.85 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.08 (s, 2H, N-CH_2); 6.57 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.44 (dd, *J* 8.7, 2.4 Hz, 1H, Ar); 7.62 (t, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.76 (dd, *J* 8.8, 2.5 Hz, 1H, Ar); 7.94 (d, *J* 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.08 (dd, *J* 8.8, 2.3 Hz, 1H, Ar); 8.21 (s, 1H, Ar); 12.39 (bs, 1H, COOH).

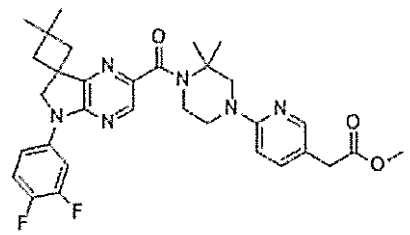
【１２８６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７９．４

実施例２４４：メチル２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【１２８７】

【化２７４】



【１２８８】

実施例２４４を、化合物３００（７３３ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ １００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ ７０：３０、次いで、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ ８０：２０）により精製して、実施例２４４（８３５ｍｇ）を赤色固体として得た。

【１２８９】

【数２３７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.28 (s, 3H, C(CH_3)); 1.30 (s, 3H, C(CH_3)); 1.55 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.34-2.38 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.63-3.66 (m, 5H, N-CH_2 OCH_3); 3.90-4.01 (m, 4H, 2 N-CH_2 CH_2C(O)); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 7.00 (bs, 1H, Ar); 7.46-7.56 (m, 1H, Ar); 7.70-7.75 (m, 2H, 2 Ar); 7.95-7.97 (m, 1H, Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar);

【１２９０】

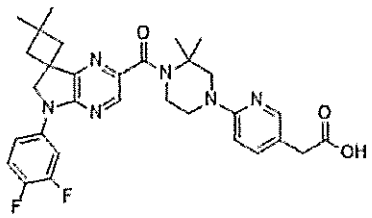
１つのＮ－ＣＨ$_2$は観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５９１．４

実施例２４５：２－（６－（４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１２９１】

【化２７５】



【１２９２】

ＴＨＦ（４ｍＬ）中の実施例２４４（８３５ｍｇ）の溶液に、水（４ｍＬ）中のＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１１９ｍｇ）を添加した。反応混合物を２０℃で４５分間撹拌し、次いでＨＣｌ（１Ｎ水溶液）で処置してｐＨ＝２にし、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で希釈した。固体を濾過により回収し、高真空下で乾燥させて実施例２４５（３６４ｍｇ、３３％）をベージュ色固体として得た。

【１２９３】

【数２３８】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.29 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.34-2.38 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.43 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.55-3.62 (m, 2H, N-CH_2); 3.79-3.92 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.56 (dd, *J* 8.7Hz, 1H, Ar); 7.42-7.55 (m, 2H, 2 Ar); 7.68-7.75 (m, 1H, Ar); 7.95 (m, 1H, Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 12.29 (bs, 1H, COOH).

【１２９４】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５７７．５

化合物３０５：４－クロロ－Ｎ－（（１－（３－クロロピラジン－２－イル）－３，３－ジメチルシクロブチル）メチル）－３－フルオロアニリン

２５℃で、ｉＰｒＯＡｃ（２００ｍＬ）中の化合物２９７（４．４９ｇ）、４－クロロ－３－フルオロアニリン（３．４９ｇ）およびＴＦＡ（３．０８ｍＬ）の溶液に、ナトリウムトリアセトキシヒドロボレート（５．０９ｇ）を少しずつ１０分かけて添加した。反応混合物を１時間２５℃で撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、ＮａＯＨ（５Ｎ水溶液）で処置してｐＨ＝９にし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物３０５（８．５２ｇ）を茶色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３５４．２。

化合物３０６：５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］

化合物３０６を、化合物３０５（８．５２ｇ）から一般的手順（ＸＸＩＩＩ）に従って調製した。粗生成物をＣｙＨｅｘ（３０ｍＬ）中のトリチュレーションにより精製して、化合物３０６（３．４４ｇ、４８％）をベージュ色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３１８．２

化合物３０７：２’－ブロモ－５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］

化合物３０７（３．６７ｇ、８７％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物３０６（３．４０ｇ）から出発してフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）による精製後、一般的手順（ＸＶＩ）に沿ってベージュ色固体として得た。

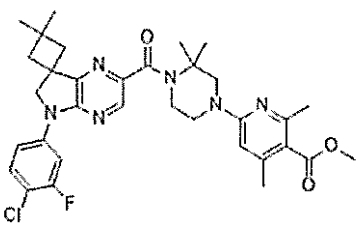
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３９８．１。

【１２９５】

実施例２４６：メチル６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１２９６】

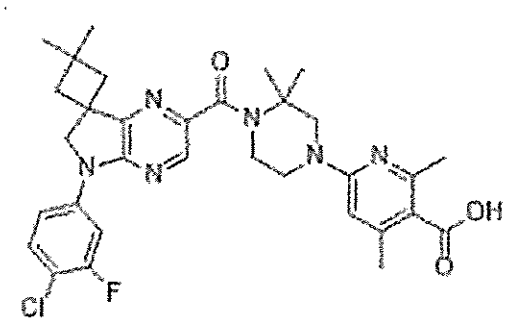
【化２７６】



【１２９７】
実施例２４６を、化合物３０７（１０００ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　７０：３０）により精製して、実施例２４６（９４４ｍｇ）を赤色固体として得た。
【１２９８】
【数２３９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.30 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.12-2.16 (m, 2H, CH_aH_b); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.34-2.39 (m, 5H, 2 CH_aH_bArCH_3); 3.65-3.68 (m, 2H, N-CH_2); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.85-3.90 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.42 (s, 2H, N-CH_2); 6.35 (s, 1H, Ar); 7.58-7.64 (m, 1H, Ar); 7.78-7.82 (m, 1H, Ar); 8.08-8.13 (m, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar).

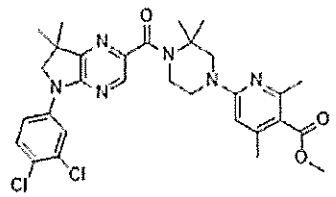
【１２９９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２１．４。
実施例２４７：６－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１３００】
【化２７７】



【１３０１】
実施例２４７を、実施例２４６（９４４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を熱ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中のトリチュレーションにより精製して、実施例２４７（３２４ｍｇ、２ステップで３０％）を白色固体として得た。
【１３０２】
【数２４０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.29 (s, 3H, C(CH_3)); 1.31 (s, 3H, C(CH_3)); 1.53 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.12-2.16 (m, 2H, CH_aH_b); 2.30 (s, 3H, ArCH_3); 2.35-2.39 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.45 (s, 3H, ArCH_3); 3.70-3.73 (m, 2H, N-CH_2); 3.89-3.93 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.42 (s, 2H, N-CH_2); 6.58 (bs, 1H, Ar); 7.59-7.65 (m, 1H, Ar); 7.78-7.81 (m, 1H, Ar); 8.08-8.13 (m, 1H, Ar); 8.24 (s, 1H, Ar);

【１３０３】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６０７．４。
実施例２４８：メチル６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１３０４】
【化２７８】

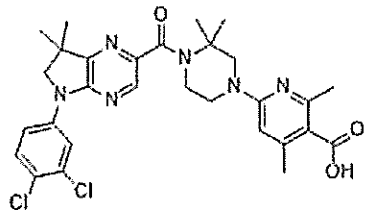


【１３０５】
実施例２４８を、化合物２７９（１５０ｍｇ）および化合物１０（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　３０：７０）により精製して、実施例２４８（１７４ｍｇ）を黄色固体として得た。
【１３０６】
【数２４１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.39 (m, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.34 (m, 3H,ArCH_3); 3.54-3.57 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.81 (m, 5H, N-CH_2 OCH_3); 3.86-3.90 (m, 2H, N-CH_2); 4.00 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.63-7.69 (m, 1H, Ar); 7.85-7.90 (m, 1H, Ar); 8.20-8.26 (m, 2H, 2 Ar).

【１３０７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：６２３．４。
実施例２４９：６－（４－（５－（３，４－ジクロロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１３０８】

【化２７９】

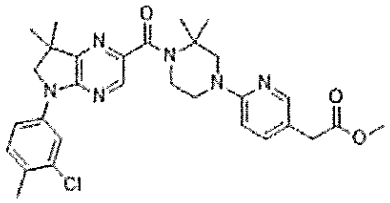


【１３０９】
実施例２４９を、実施例２４８（１５７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→００：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２４８（８８ｍｇ、２ステップで３５％）を黄色固体として得た。
【１３１０】
【数２４２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.39 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.31 (s, 3H, ArCH_3); 2.44 (s, 3H, ArCH_3); 3.60-3.64 (m, 2H, N-CH_2); 3.80-3.84 (m, 2H, N-CH_2); 3.91 (s, 2H, N-CH_2); 3.99 (s, 2H, N-CH_2); 6.62 (bs, 1H, Ar); 7.67 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, Ar); 7.87 (dd, *J* 9.0; 2.4 Hz, 1H, Ar); 8.23 (s, 1H, Ar); 8.25 (d, *J* 2.4 Hz, 1H, Ar);

【１３１１】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：５８３．３。
化合物３０８：５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸
化合物３０８を、化合物２３３（１５０ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。今回は、濾液をK_2CO_3（２Ｍ水溶液、２×５ｍＬ）で抽出し、合わせた水層を凍結乾燥させて粗化合物３０８（１２０ｍｇ）を白色固体として得、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３１８．２
実施例２５０：メチル２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１３１２】

【化２８０】



【１３１３】

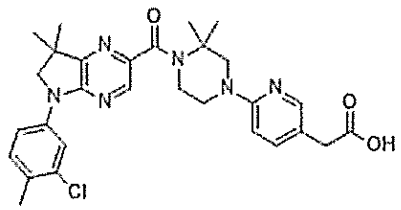
実施例２５０を、ＤＣＭ中、化合物３０８（１１７ｍｇ）、化合物１１１（１０１ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例２５０（１０３ｍｇ、５２％）を黄色固体として得た。Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５９３．４。

【１３１４】

実施例２５１：２－（６－（４－（５－（３－クロロ－４－メチルフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１３１５】

【化２８１】



【１３１６】

実施例２５１を、実施例２５０（１０１ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→３５：６５）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２５１（７０ｍｇ、２ステップで４９％）を白色固体として得た。

【１３１７】

【数２４３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.29 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.11-2.16 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.34-2.38 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 3.43 (s, 2H, CH_2C(O)); 3.55-3.62 (m, 2H, N-CH_2); 3.79-3.92 (m, 4H, 2 N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 6.56 (dd, *J* 8.7Hz, 1H, Ar); 7.42-7.55 (m, 2H, 2 Ar); 7.68-7.75 (m, 1H, Ar); 7.95 (m, 1H, Ar); 8.08-8.16 (m, 1H, Ar); 8.20 (s, 1H, Ar); 12.29 (bs, 1H, COOH).

【１３１８】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５７７．５
化合物３０９：Ｎ－（２－ブロモピリジン－３－イル）－４－メチルベンゼンスルホンアミド
ピリジン（１５０ｍＬ）中の２－ブロモピリジン－３－アミン（１０．００ｇ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１３．２２ｇ）を添加し、溶液を４０℃で６時間加熱した。混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物３０９（１０．０ｇ、５２％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：３２７．０。
化合物３１０：メチル３－（（Ｎ－（２－ブロモピリジン－３－イル）－４－メチルフェニル）スルホンアミド）－２，２－ジメチルプロパノエート
ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の化合物３０９（９．００ｇ）の溶液に、PPh_3（１０．８２ｇ）およびメチル３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロパノエート（４．３６ｇ）を添加し、次いでジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１１．１２ｇ）を少しずつ０℃で添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）中に希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物３１０（９．００ｇ、７４％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^{+}$：４４１．０。
化合物３１１：３，３－ジメチル－１－トシル－２，３－ジヒドロ－１，５－ナフチリジン－４（１Ｈ）－オン
不活性雰囲気下－７８℃で、ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の化合物３１０（９．００ｇ）の溶液に、Ｎ－ブチルリチウム（１６．３ｍＬ、ヘキサン中で２．５Ｍ）をゆっくりと添加した。混合物を－７８℃で３時間撹拌し、次いで冷却水（２００ｍＬ、０℃）中でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物３１１（４．５０ｇ、６６％）を白色固体として得た。
【１３１９】
【数２４４】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.17 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.40 (s, 3H, $ArCH_3$); 4.07 (s, 2H, N-CH_2); 7.48 (d, J 8.2 Hz, 2H, 2 Ar); 7.53 (dd, J 8.6, 4.2 Hz, 1H, Ar); 7.94 (d, J 8.2 Hz, 2H, 2 Ar); 8.02 (dd, J 8.6, 1.2 Hz, 1H); 8.44 (dd, J 4.2, 1.2 Hz, 1H).

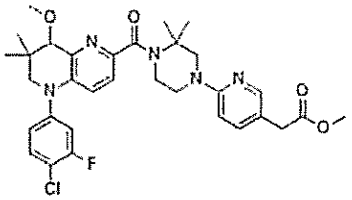
【１３２０】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３３１．１。
化合物３１２：３，３－ジメチル－１－トシル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－４－オール
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物３１１（４．００ｇ）の溶液に、$NaBH_4$（０．９２ｇ）を２５℃で少しずつ添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いで冷却水（２００ｍＬ、０℃）中でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物３１２（３．００ｇ、７４％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３３３．１。
化合物３１３：４－メトキシ－３，３－ジメチル－１－トシル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の化合物３１２（３．００ｇ）の溶液に、不活性雰囲気下で、ＮａＨ（０．７２ｇ、ミネラルオイル中で６０％）を０℃で少しずつ添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いでヨードメタン（２．５６ｇ）を添加し、混合物を３時間２５℃で撹拌し、次いで冷却水（１００ｍＬ、０℃）中でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　８４：１６）により精製して、化合物３１３（２．７０ｇ、８６％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３４６．１。
化合物３１４：４－メトキシ－３，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の化合物３１３（２．５０ｇ）の溶液に、マグネシウム（１．７５ｇ）を添加し、混合物を６時間還流し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物３１４（１．３０ｇ、９３％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１９３．１。
化合物３１５：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－３，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン
トルエン（２０ｍＬ）中の化合物３１４（１．２０ｇ）の溶液に、１－クロロ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（８．００ｇ）、$Pd(PPh_3)_4$（１．４４ｇ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．８０ｇ）を添加し、混合物にアルゴンを２分間スパージングし、次いで６時間還流した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物３１５（０．６０ｇ、３０％）を白色固体として得た。
【１３２１】
【数２４５】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 0.89-0.93 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.12-1.16 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 2.98-3.02 (m, 1H, CH_aH_b); 3.51 (s, 3H, OCH_3); 3.65-3.68 (m, 1H, CH_aH_b); 3.78 (s, 1H, $CH\text{-}OCH_3$); 6.95-7.07 (m, 4H, 4 Ar); 7.35-7.42 (m, 1H, Ar); 7.99-8.03 (m, 1H, Ar).

【１３２２】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３２１．１。
化合物３１６：６－ブロモ－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－４－メトキシ－３，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物３１５（６００ｍｇ）の溶液に、Ｎ－ブロモ－コハク酸イミド（１２８ｍｇ）および酢酸（１１２ｍｇ）を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた

有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物３１６（５５０ｍｇ、７３％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３９９．０。
【１３２３】
実施例２５２：メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８－メトキシ－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１３２４】
【化２８２】

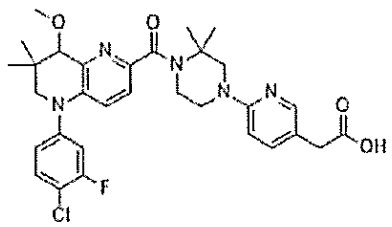


【１３２５】
ジオキサン（１０ｍＬ）中の化合物３１６（５５０ｍｇ）の溶液に、化合物１１１（４３５ｍｇ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１１００ｍｇ）およびNEt_3（４１８ｍｇ）を添加した。反応をＣＯ雰囲気下１１０℃で６時間加熱し、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例２５２（４３０ｍｇ、５１％）を白色固体として得た。
【１３２６】
【数２４６】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 0.83-0.91 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.07-1.13 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.47-1.52 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.13-3.19 (m, 1H, CH_aH_b); 3.40-3.46 (m, 5H, OCH_3 N-CH_2); 3.46-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.59-3.64 (m, 4H, CH_2-C(O) N-CH_2); 3.74-3.81 (m, 1H, CH_aH_b); 3.83 (s, 3H, $C(O)OCH_3$); 3.93-4.03 (m, 1H, CH-OCH_3); 6.58-6.62 (m, 1H, Ar); 7.11-7.15 (m, 1H, Ar); 7.18-7.24 (m, 1H, Ar); 7.34-7.39 (m, 1H, Ar); 7.42-7.50 (m, 2H, 2 Ar); 7.60-7.66 (m, 1H, Ar); 7.96 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar).

【１３２７】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６１０．２。
実施例２５３：２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－８－メトキシ－７，７－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，５－ナフチリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１３２８】

【化２８３】



【１３２９】
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の実施例２５２（４００ｍｇ）の溶液に、水（４ｍＬ）中のＬｉＯＨ（３１４ｍｇ）の溶液を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いで、混合物をＨＣｌ（０．５Ｍ水溶液）でｐＨ＝６に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（H_2O／ＭｅＣＮ＋０．０５％ＨＣＯＯＨ）により精製して、実施例２５３（１４５ｍｇ、３７％）を白色固体として得た。
【１３３０】
【数２４７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 0.83-0.91 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.07-1.13 (m, 3H, $C(CH_3)_a(CH_3)_b$); 1.47-1.52 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.13-3.19 (m, 1H, CH_aH_b); 3.40-3.46 (m, 5H, OCH_3 N-CH_2); 3.46-3.58 (m, 2H, N-CH_2); 3.58-3.64 (m, 1H, CH_aH_b); 3.75-3.78 (m, 1H, CH-OCH_3); 3.79-4.03 (m, 4H, CH_2-C(O) N-CH_2); 6.58-6.62 (m, 1H, Ar); 7.11-7.15 (m, 1H, Ar); 7.18-7.24 (m, 1H, Ar); 7.34-7.39 (m, 1H, Ar); 7.42-7.50 (m, 2H, 2 Ar); 7.60-7.66 (m, 1H, Ar); 7.95 (d, J 2.4 Hz, 1H, Ar); 12.27 (bs, 1H, COOH).

【１３３１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９６．２。
化合物３１７：２－（５－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－２－メチルプロパンニトリル
トルエン（５００ｍＬ）中の５－クロロ－２，３－ジフルオロピリジン（２５．００ｇ）およびイソブチロニトリル（２３．１７ｇ）の溶液に、不活性雰囲気下、ＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中で１Ｍ、１６７ｍＬ）をゆっくりと０℃で添加した。反応を１６時間２５℃で撹拌し、次いで冷却水（３００ｍＬ、０℃）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）により精製して、化合物３１７（２７．２０ｇ、８２％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：１９９．２。
化合物３１８：２－（５－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－２－メチルプロパン－１－アミン
化合物３１７（２６．２０ｇ）に、不活性雰囲気下で、BH_3・ＴＨＦ（ＴＨＦ中で１Ｍ、２６５ｍＬ）を０℃で添加した。混合物を６０℃で４時間加熱し、次いで、冷却水（３００ｍＬ、０℃）中にゆっくりと添加することによりクエンチした。混合物を凍結乾燥させて粗化合物３１８（データ無し）を得、次のステップ中で直接使用した。
化合物３１９：６－クロロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，

２－ｂ］ピリジン
ＮＭＰ（７０ｍＬ）中の粗化合物３１８（７．００ｇ）の溶液にK_2CO_3（２４．００ｇ）を添加し、混合物を１５０℃で３時間加熱し、次いで水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物３１９（０．８３ｇ、１３％）を白色固体として得た。
【１３３２】
【数２４８】

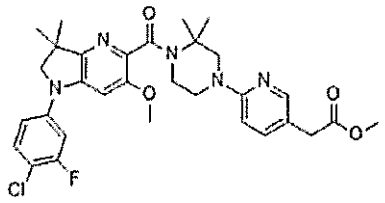
^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.21 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.31 (d, J 1.8 Hz, 2H, $N\text{-}CH_2$); 6.07 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 6.74 (d, J 1.8 Hz, 1H, NH); 7.60 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar).

【１３３３】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：１８３．２。
化合物３２０：ｔｅｒｔ－ブチル６－クロロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物３１９（３．３０ｇ）の溶液に、NEt_3（７．４０ｇ）およびBoc_2O（１５．８０ｇ）を添加した。混合物を６０℃で１６時間加熱し、次いで水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）により精製して、化合物３２０（１．５０ｇ、２９％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２８３．２。
化合物３２１：ｔｅｒｔ－ブチル６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート
ジオキサン（１０ｍＬ）中の化合物３２０（１．１０ｇ）の溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．５３ｇ）、ＭｅＯＨ（０．６３ｇ）、およびｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．３３ｇ）を添加した。混合物にアルゴンを１分間スパージングし、次いで、マイクロ波反応装置中、５０℃で照射した。混合物をセライトで濾過し、固体をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）ですすぎ、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物３２１（０．６５ｇ、６０％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７９．２。
化合物３２２：ｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモ－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物３２１（６５０ｍｇ）の溶液にＮ－ブロモコハク酸イミド（５２５ｍｇ）を添加し、反応を２５℃で２時間撹拌し、次いで水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物３２２（８００ｍｇ、９６％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３５７．２。
化合物３２３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）５－メチル６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１，５－ジカルボキシレート
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の化合物３２２（５００ｍｇ）の溶液に、ＸＰｈｏｓ（２００ｍｇ）、$Pd(OAc)_2$（２００ｍｇ）およびNEt_3（５６８ｍｇ）を添加した。反応

をＣＯ雰囲気下７０℃で４８時間加熱し、次いで濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物３２３（３００ｍｇ、６０％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３３７．２。
化合物３３４：メチル６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート
ＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物３２３（４００ｍｇ）の溶液に、ＴＦＡ（２．０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を$NaHCO_3$（飽和水溶液、１０ｍＬ）中でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物３３４（２９０ｍｇ）を黄色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２３７．２。
化合物３３５：１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸
トルエン（１０ｍＬ）中の化合物３３４（２９０ｍｇ）および１－クロロ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（１．５７ｇ）の溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５４ｍｇ）、ＸＰｈｏｓ（５９ｍｇ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（９０ｍｇ）を添加した。混合物にアルゴンを３分間スパージングし、次いで、１００℃で１６時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（固定相としてＣ１８、ＭｅＯＨ／水　４０：６０）により精製して、化合物３３５（２７０ｍｇ、２ステップで６３％）を茶色固体として得た。
【１３３４】
【数２４９】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.26 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.72 (s, 3H, OCH_3); 3.74 (s, 2H, $N\text{-}CH_2$); 7.02 (s, 1H, Ar); 7.10-7.15 (m, 1H, Ar); 7.18-7.25 (m, 1H, Ar); 7.46-7.50 (m, 1H, Ar);

【１３３５】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３５１．２。
実施例２５４：メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１３３６】
【化２８４】



【１３３７】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物３３５（２７０ｍｇ）および化合物１１１（２４３ｍｇ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４３９ｍｇ）およびＮＥｔ（ｉＰｒ）$_2$（３００ｍｇ）を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製して、実施例２５４（２７０ｍｇ、５９％）を黄色固体として得た。

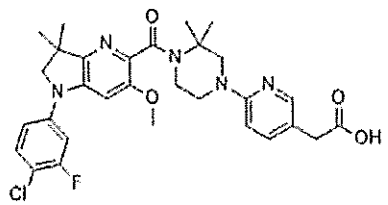
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９６．２。

【１３３８】

実施例２５５：２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－メトキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１３３９】

【化２８５】



【１３４０】

ＴＨＦ（２ｍＬ）中の実施例２５４（６０ｍｇ）の溶液に、ＬｉＯＨ（水中で２Ｍ、２ｍＬ）を添加し、混合物を７０℃で２時間撹拌し、次いで濾過し、濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（Ｈ$_2$Ｏ／ＭｅＣＮ＋０．０５％ＨＣＯＯＨ）により精製して、実施例２５５（２５ｍｇ、４３％）を白色固体として得た。

【１３４１】

【数２５０】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.31 (s, 6H, C(CH$_3$)$_2$); 1.50 (s, 6H, C(CH$_3$)$_2$); 3.29-3.31 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.35-3.40 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.41 (s, 2H, N-CH$_2$); 3.50 (s, 2H, N-CH$_2$); 3.83 (s, 3H, OCH$_3$); 3.84 (s, 2H, CH$_2$C(O)); 6.53-6.59 (m, 1H, Ar); 7.15 (s, 1H, Ar); 7.19-7.26 (m, 1H, Ar); 7.34-7.39 (m, 1H, Ar); 7.42-7.49 (m, 1H, Ar); 7.52-7.58 (m, 1H, Ar); 7.94 (d, J 2.2 Hz, 1H, Ar); 12.30 (bs, 1H, COOH).

【１３４２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８２．２

化合物３３６：４－（３－ブロモプロパ－１－エン－２－イル）－１－クロロ－２－フルオロベンゼン

ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の１－クロロ－２－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）ベンゼン（７．５０ｇ）の溶液に、Ｎ－ブロモコハク酸イミド（１１．７４ｇ）および酢酸（２．６４ｇ）を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いで水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　９１：９）により精製して、化合

物３３６（６．００ｇ、５４％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２４８．９。
化合物３３７：６－クロロ－Ｎ－（２－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）アリル）－３－ヨードピリジン－２－アミン
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の化合物３３６（６．００ｇ）および６－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（７．３４ｇ）の溶液にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５．４０ｇ）を添加し、混合物を不活性雰囲気下２５℃で３時間撹拌し、次いで水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　６７：３３）により精製して、化合物３３７（３．５０ｇ、３４％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^{+}$：４２２．９
化合物３３８：６－クロロ－３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の化合物３３７（１．５０ｇ）、テトラブチルアンモニウムブロミド（１．３７ｇ）、NEt_3（１．０８ｇ）、およびギ酸カリウム（５９７ｍｇ）の溶液に、$Pd(OAc)_2$（３９８ｍｇ）を添加した。混合物にアルゴンを２分間スパージングし、不活性雰囲気下１１０℃で３時間加熱し、次いで水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物３３８（２００ｍｇ、１９％）を白色固体として得た。
【１３４３】
【数２５１】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 1.68 (s, 3H, $C(CH_3)$); 3.65-3.69 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.73-3.77 (m, 1H, N-CH_aH_b); 5.34 (bs, 1H, NH); 6.55-6.59 (m, 1H, Ar); 7.00-7.05 (m, 2H, 2 Ar); 7.07-7.13 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, Ar).

【１３４４】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^{+}$：２９７．０
化合物３３９：６－クロロ－３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物３３８（２００ｍｇ）の溶液に、１－ブロモ－２－メチルプロパン（１８５ｍｇ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１５１ｍｇ）を添加した。混合物を不活性雰囲気下６０℃で３時間加熱し、次いで水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物３３９（９０ｍｇ、３７％）を白色固体として得た。
【１３４５】
【数２５２】

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 0.90-0.96 (m, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.65 (s, 3H, $C(CH_3)$); 1.86-2.00 (m, 1H, CH); 3.16-3.26 (m, 2H, CH_2-CH); 3.48-3.54 (m, 1H, N-CH_aH_b); 3.55-3.61 (m, 1H, N-CH_aH_b); 6.44-6.48 (m, 1H, Ar); 6.88-6.93 (m, 1H, Ar); 6.98-7.02 (m, 1H, Ar); 7.05-7.11 (m, 1H, Ar); 7.30-7.35 (m, 1H, Ar).

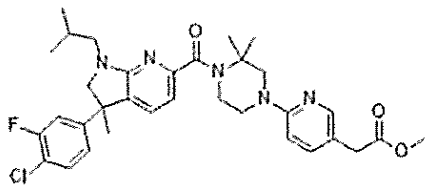
【１３４６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３５３．０

実施例２５６：メチル２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【１３４７】

【化２８６】



【１３４８】

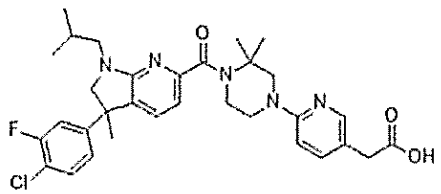
ジオキサン（３ｍＬ）中の化合物３３９（８０ｍｇ）の溶液に、化合物１１１（７２ｍｇ）、ＮＥｔ$_3$（６９ｍｇ）、およびＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（３６７ｍｇ）を添加した。混合物をＣＯ雰囲気下１１０℃で１６時間加熱し、次いで水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例２５６（７０ｍｇ、５０％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６０８．３

実施例２５７：２－（６－（４－（３－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－１－イソブチル－３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１３４９】

【化２８７】



【１３５０】

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の実施例２５６（７０ｍｇ）の溶液に、水（１ｍＬ）中のＬｉＯＨ

（２８ｍｇ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いで、ＨＣｌ（０．５Ｍ水溶液）でｐＨ＝６に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（H_2O／ＭｅＣＮ＋０．０５％ＨＣＯＯＨ）により精製して、実施例２５７（２６ｍｇ、３８％）を白色固体として得た。

【１３５１】

【数２５３】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 0.87-0.93 (m, 6H, $CH(CH_3)_2$); 1.47 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.66 (s, 3H, $C(CH_3)$); 1.93-2.02 (m, 1H, CH); 3.08-3.14 (m, 1H, CH_aH_b-CH); 3.17-3.24 (m, 1H, CH_aH_b-CH); 3.41 (s, 2H, N-CH_2); 3.46-3.48 (m, 2H, N-CH_2); 3.55 (d, J 9.6 Hz, 1H, N-CH_aH_b); 3.68-3.77 (m, 3H, N-CH_aH_b N-CH_2); 3.84 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 6.53-6.57 (m, 1H, Ar); 6.63-6.67 (m, 1H, Ar); 7.15-7.19 (m, 1H, Ar); 7.29-7.33 (m, 1H, Ar); 7.38-7.44 (m, 2H, 2 Ar); 7.52-7.58 (m, 1H, Ar); 7.94 (s, 1H, Ar); 12.25 (bs, 1H, COOH).

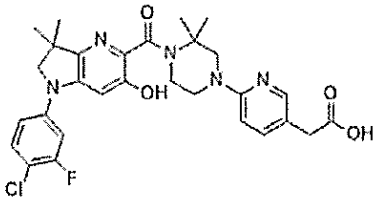
【１３５２】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５９４．３

実施例２５８：２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－６－ヒドロキシ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１３５３】

【化２８８】



【１３５４】

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の実施例２５５（１２０ｍｇ）の溶液にアルゴンを３分間スパージングし、次いでBBr_3（ＤＣＭ中で１Ｍ、３．１ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で３日間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（H_2O／ＭｅＣＮ＋０．０５％ＨＣＯＯＨ）により精製して、実施例２５８（６ｍｇ、５％）を黄色固体として得た。

【１３５５】

【数２５４】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.32 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.51 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 3.46 (bs, 2H, N-CH_2); 3.56 (bs, 2H, N-CH_2); 3.85 (bs, 2H, N-CH_2); 3.86 (s, 2H, CH_2C(O)); 4.06 (bs, 2H, N-CH_2); 6.63 (bs, 1H, Ar); 6.97 (bs, 1H, Ar); 7.16-7.20 (m, 1H, Ar); 7.28-7.36 (m, 1H, Ar); 7.44 (bs, 1H, Ar); 7.55-7.61 (m, 1H, Ar); 7.95 (d, J 2.0 Hz, 1H, Ar); 11.33 (bs, 1H, OH); 12.31 (bs, 1H, COOH).

【１３５６】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６８．２

化合物３４０：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－メトキシ－８－オキソオクタノイル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート

ＤＣＭ（７．８ｍＬ）中の８－メトキシ－８－オキソオクタン酸（４３９ｍｇ）、ＨＡＴＵ（１２４０ｍｇ）およびＮＥｔ（ｉＰｒ）$_2$（１．２ｍＬ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ）を添加した。混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで、ＨＣｌ（１Ｎ水溶液、２０ｍＬ）で、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液、２０ｍＬ）で、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、化合物３４０（６４９ｍｇ、７２％）を透明な油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３８５．４。

化合物３４１：メチル８－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタノエート塩酸塩

ＤＣＭ（８．３ｍＬ）中の化合物３４０（６４５ｍｇ）の溶液に、ＨＣｌ（Ｅｔ$_2$Ｏ中で２Ｍ、８．３ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して化合物３４１（５２２ｍｇ、９７％）を透明な油として得た。

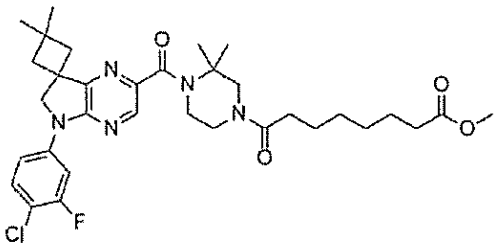
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８５．４。

【１３５７】

実施例２５９：メチル８－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタノエート

【１３５８】

【化２８９】



【１３５９】

実施例２５９を、化合物３０７（１５０ｍｇ）および化合物３４１（１．５当量）から出発して、トリエチルアミン（３．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的

手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　００：１００）により精製して、実施例２５９（３６３ｍｇ、５５％）をオレンジ色固体として得た。

【１３６０】

【数２５５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.20-1.34 (m, 10H, 2 $CH_2CH_2CH_2C(O)$ $C(CH_3)_2$); 1.45-1.53 (m, 10H, 2 $CH_2CH_2C(O)$ $C(CH_3)_2$); 2.08-2.17 (m, 2H, 2 CH_aH_b); 2.23-2.39 (m, 6H, 2 CH_aH_b 2 $CH_2C(O)$); 3.48-3.66 (m, 6H, N-CH_2 N-CH_aH_b OCH_3); 3.68-3.81 (m, 3H, N-CH_2 N-CH_aH_b); 4.37-4.45 (m, 2H, N-CH_2); 7.58-7.65 (m, 1H, Ar); 7.76-7.83 (m, 1H, Ar); 8.05-8.14 (m, 1H, Ar); 8.20-8.23 (m, 1H, Ar).

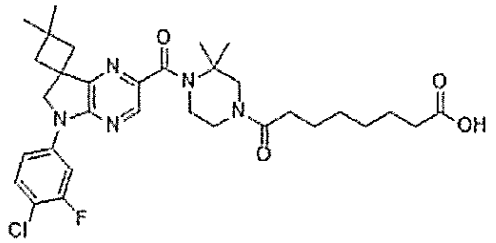
【１３６１】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：６２８．５。

実施例２６０：８－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタン酸

【１３６２】

【化２９０】



【１３６３】

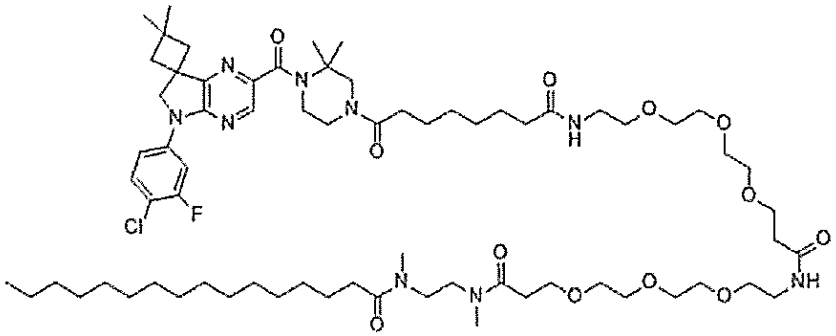
ＴＨＦ（４ｍＬ）中の実施例２５９（３１０ｍｇ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（６２ｍｇ）を添加した。混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を水（２０ｍＬ）中に希釈し、ＨＣｌ（１Ｍ水溶液）で処置してｐＨ＝３にし、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を水で凍結乾燥させて実施例２６０（２９８ｍｇ、９８％）を黄色固体として得た。

【１３６４】

【数２５６】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.22-1.34 (m, 10H, 2 $CH_2CH_2CH_2C(O)$ $C(CH_3)_2$); 1.47-1.51 (m, 10H, 2 $CH_2CH_2C(O)$ $C(CH_3)_2$); 2.08-2.39 (m, 8H, 4 CH_aH_b 2 $CH_2C(O)$); 3.48-3.81 (m, 6H, 2 N-CH_2 N-CH_aH_b); 4.37-4.45 (m, 2H, N-CH_2); 7.59-7.65 (m, 1H, Ar); 7.76-7.81 (m, 1H, Ar); 8.01-8.12 (m, 1H, Ar); 8.20-8.23 (m, 1H, Ar); 11.98 (bs, 1H, COOH).

【１３６５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：６１４．５。
実施例２６１：Ｎ－（３７－（４－（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－３－メチル－４，１７，３０，３７－テトラオキソ－７，１０，１３，２０，２３，２６－ヘキサオキサ－３，１６，２９－トリアザヘプタトリアコンチル）－Ｎ－メチルパルミトアミド
【１３６６】
【化２９１】



【１３６７】
ＴＨＦ（４ｍＬ）中の実施例２６０（１００ｍｇ）の溶液にＨＡＴＵ（１０８ｍｇ）およびＮＥｔ（ｉＰｒ）$_2$（１１３μＬ）を添加し、５分の撹拌の後、Ｎ－（１－アミノ－２６－メチル－１２，２５－ジオキソ－３，６，９，１６，１９，２２－ヘキサオキサ－１３，２６－ジアザオクタコサン－２８－イル）－Ｎ－メチルパルミトアミド（１６３ｍｇ）を添加し、混合物を２時間２５℃で撹拌した。混合物をＨＣｌ（１Ｍ水溶液、２０ｍＬ）で処置し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$（飽和水溶液、２０ｍＬ）で、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製し、次いで、水で凍結乾燥させて実施例２６１（１８６ｍｇ、８６％）を白色固体として得た。
【１３６８】
【数２５７】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 0.84 (t, = 6.6 Hz, 3H, CH_2CH_3); 1.17-1.33 (m, 36H); 1.38-1.56 (m, 12H); 2.00-2.38 (m, 12H); 2.78-2.83 (m, 2H); 2.90-2.97 (m, 4H); 3.13-3.22 (m, 4H); 3.35-3.42 (m, 8H); 3.43-3.53 (m, 16H); 3.54-3.65 (m, 7H); 3.68-3.82 (m, 3H); 4.38-4.44 (m, 2H); 7.58-7.64 (m, 2H, Ar C(O)NH); 7.88-7.92 (m, 1H, NH); 8.06-8.15 (m, 1H, Ar); 8.20-8.24 (m, 1H, Ar).

【１３６９】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋２Ｈ）$^{2+}$：６６５．３。Ｍｐ：データ無し。
化合物３４２：メチル４－クロロ－２，６－ジメチルニコチネート
$POCl_3$（１１ｍＬ）中の３－アミノクロトン酸メチル（３．５５ｇ）の溶液を、１１０℃で１時間加熱し、次いで反応混合物を氷（１００ｍＬ）中でクエンチし、０℃でＮａＯＨ（１５％水溶液、１００ｍＬ）をゆっくりと添加することにより処理し、次いでＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄

し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物３４２（１．１５ｇ、３４％）を黄色の油として得た。

【１３７０】

【数２５８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 2.42 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.46 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 7.41 (s, 1H, Ar).

【１３７１】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２００．２。

化合物３４３：メチル４－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，６－ジメチルニコチネート

ＭｅＴＨＦ（４ｍＬ）中の化合物３４２（４００ｍｇ）の溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３８５ｍｇ）および２，２－ジメチルピペラジン（２７５ｍｇ）を添加した。混合物にアルゴンを１０分間スパージングし、次いでＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（８５ｍｇ）を添加し、混合物を２５℃で１８時間撹拌し、次いで、ＨＣｌ（１Ｎ水溶液、１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を添加した。混合物をセライトのパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）ですすいだ。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、ＮａＯＨ（１Ｎ水溶液）で処置してｐＨ＝３にし、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で洗浄し、次いで、さらにＮａＯＨ（１Ｎ水溶液）で処置してｐＨ＝１２にし、ＤＣＭ（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物３４３（７３ｍｇ、１３％）を黄色の油として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７８．３。

化合物３４４：５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸

２チャンバ反応器（２×５ｍＬ）の第１のチャンバにおいて、ジオキサン／水混合物（１：１、３ｍＬ）中の化合物１２８（２０３ｍｇ）およびトリエチルアミン（１５９μＬ）の溶液を調製した。第２のチャンバにおいて、ジオキサン（３ｍＬ）中の$Mo(CO)_6$（７５ｍｇ）の懸濁液を調製した。両方のチャンバにアルゴンを１０分間スパージングし、次いで、第１のチャンバにＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１１ｍｇ）を添加し、第２のチャンバにＤＢＵ（１２７μＬ）を添加した。セットアップをクリンプし、８５℃で２０時間加熱した。第１のチャンバ内の混合物をセライトパッドで濾過し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）ですすぎ、濾液を水（２×３０ｍＬ）で洗浄した。水性洗浄物をＨＣｌ（１Ｎ水溶液）でｐＨ＝６に酸性化し、固体を濾過により回収し、高真空下で乾燥させて化合物３４４（１００ｍｇ、５５％）をベージュ色固体として得た。

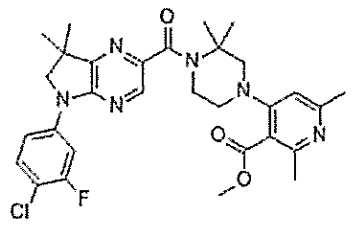
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３２２．２。

【１３７２】

実施例２６２：メチル４－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，６－ジメチルニコチネート

【１３７３】

【化２９２】



【１３７４】

実施例２６２を、ＤＣＭ中、化合物３４４（７５ｍｇ）、化合物３４３（１．１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩａ）に従って調製した。粗製の実施例２６２（２５６ｍｇ）を次のステップで直接活用した。

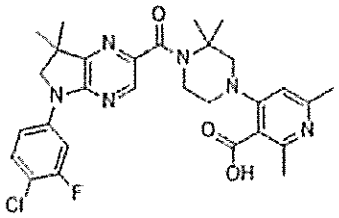
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５８１．４。

【１３７５】

実施例２６３：４－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，６－ジメチルニコチン酸

【１３７６】

【化２９３】



【１３７７】

実施例２６３を、粗製の実施例２６２（２４６ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→００：１００）により精製し、水で凍結乾燥させて実施例２６３（６ｍｇ、２ステップで５％）を白色固体として得た。

【１３７８】

【数２５９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.38 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.50 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.36-2.48 (m, 6H, 2 ArCH_3); 3.65-3.78 (m, 6H, 3 N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 6.67 (m, 1H, Ar); 7.58-7.64 (m, 1H, Ar); 7.70-7.74 (m, 1H, Ar); 8.06-8.11 (m, 1H, Ar); 8.22 (s, 1H, Ar), 13.01 (bs, 1H, COOH).

【１３７９】

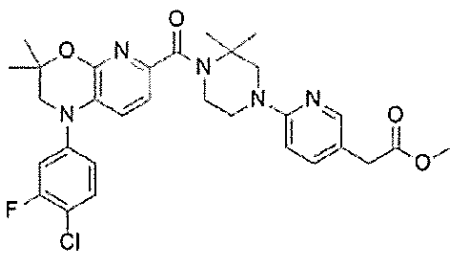
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５６７．４。

化合物３４５：２，６－ジクロロ－Ｎ－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）ピリジン

－３－アミン
トルエン（４．５ｍＬ）中の３－ブロモ－２，６－ジクロロピリジン（２００ｍｇ）、４－クロロ－３－フルオロアニリン（１２８ｍｇ）、およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１０２ｍｇ）の溶液にアルゴンを１０分間スパージングし、次いでＰ（ｔ－Ｂｕ）$_3$ Ｐｄ Ｇ４（２６ｍｇ）を添加し、混合物を８０℃で４時間加熱した。混合物をセライトのパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に溶解させ、水（２×２０ｍＬ）で、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物３４５（２９８ｍｇ）を茶色の油として得、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$［^{37}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２９３．１。
化合物３４６：６－クロロ－１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン
５０℃で、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の粗化合物３４５（２５７ｍｇ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１０２ｍｇ）の溶液に、１，２－エポキシ－２－メチルプロパンを１１回に分けて（１１×９４μＬ）、７日かけて添加した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ １００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ ７０：３０）により精製して、化合物３４６（１１９ｍｇ、２ステップで４１％）を茶色の油として得た。
【１３８０】
【数２６０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.32 (s, 6H, C(CH$_3$)$_2$); 3.55 (s, 2H, N-CH$_2$); 6.91 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar); 7.14-7.18 (m, 1H, Ar); 7.37-7.41 (m, 1H, Ar); 7.43 (d, J 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.52-7.58 (m, 1H, Ar).

【１３８１】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］$_2$＋Ｈ）$^+$：３２７．２。
実施例２６４：メチル２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１３８２】
【化２９４】



【１３８３】
実施例２６４を、化合物３４６（１１９ｍｇ）および化合物１１１（１．５当量）から

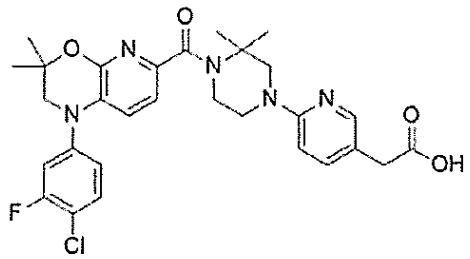
出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗製の実施例２６４（１４２ｍｇ）を次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８２．３。

【１３８４】

実施例２６５：２－（６－（４－（１－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－６－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１３８５】

【化２９５】



【１３８６】

実施例２６５を、実施例２６４（１４２ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→０：１００）により精製し、凍結乾燥させて実施例２６５（２５ｍｇ、２ステップで１２％）を白色固体として得た。

【１３８７】

【数２６１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.35 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.47 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 3.40-3.47 (m, 4H, N-CH_2); 3.58 (s, 2H, N-CH_2); 3.75-3.86 (m, 4H, N-CH_2, CH_2C(O)); 6.57 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.06 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, Ar); 7.22 (dd, *J* 8.7, 1.9 Hz, 1H, Ar); 7.34-7.47 (m, 3H, 3 Ar); 7.55-7.63 (m, 1H, Ar); 7.94 (d, *J* 1.9 Hz, 1H, Ar);

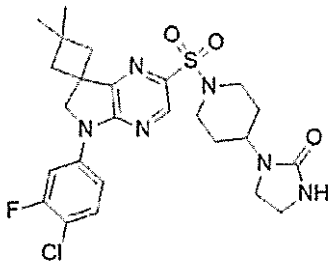
【１３８８】

ＣＯＯＨシグナルは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６８．４

化合物３４７：２’－（ベンジルチオ）－５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］

ジオキサン（７．５ｍＬ）中の化合物３０７（３００ｍｇ）、フェニルメタンチオール（９８μＬ）およびＮｅｔ（ｉＰｒ）$_2$（２６０μＬ）の溶液にアルゴンを５分間スパージングし、次いでＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（７３ｍｇ）を添加し、混合物を９５℃で１８時間加熱した。混合物をセライトのパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ

９０：１０）により精製して、化合物３４７（２９７ｍｇ、８９％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{37}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：４４２．１。
化合物３４８：５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－スルホニルクロリド
水／酢酸混合物（４．８ｍＬ　１：１１）中の化合物３４７（１５０ｍｇ）の溶液に、Ｎ－クロロコハク酸イミド（１３７ｍｇ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をＣｙＨｅｘ（３×１０ｍＬ）でコエバポレートして粗化合物３４８（１９３ｍｇ）を黄色固体として得、次のステップで直接活用した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：観察されず。
ピペリジンでの誘導を使用して反応をモニターした。
【１３８９】
実施例２６６：１－（１－（（５’－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）イミダゾリジン－２－オン
【１３９０】
【化２９６】



【１３９１】
ＤＣＭ（２．３ｍＬ）中の粗化合物３４８（９７ｍｇ）の溶液に、１－（ピペリジン－４－イル）イミダゾリジン－２－オン（１１８ｍｇ）を添加し、混合物を２５℃で２０時間撹拌した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＤＣＭ　１００％→ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により、次いで、分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　５０：５０→１０：９０）により精製し、凍結乾燥させて実施例２６６（１２ｍｇ、２ステップで６％）を白色固体として得た。
【１３９２】
【数２６２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.26 (s, 3H, C(CH_3)); 1.28 (s, 3H, C(CH_3)); 1.59-1.67 (m, 4H, CH_2); 2.14-2.18 (m, 2H, CH_aH_b); 2.34-2.38 (m, 2H, CH_aH_b); 2.73-2.82 (m, 2H, N-CH_2); 3.18-3.25 (m, 4H, N-CH_2); 3.47-3.57 (m, 1H, N-CH); 3.79-3.83 (m, 2H, N-CH_2); 4.44 (s, 2H, N-CH_2); 6.28 (s, 1H, NH); 7.65 (t, J 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.79-7.83 (m, 1H, Ar); 8.12 (dd, J 12.4, 2.5 Hz, 1H, Ar); 8.38 (s, 1H, Ar).

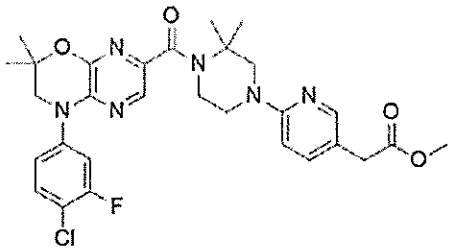
【１３９３】

化合物３４９：４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の粗生成物２，３－ジクロロピラジン（５００ｍｇ）および４－クロロ－３－フルオロアニリン（４８９ｍｇ）の溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（９６８ｍｇ）を０℃で添加した。混合物を２０℃で１８時間、次いで５０℃で撹拌し、１，２－エポキシ－２－メチルプロパンを９回に分けて（９×３５８μＬ）、５日かけて添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×２５ｍＬ）で、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、化合物３４９（６００ｍｇ、６１％）を黄色の油として得た。
【１３９４】
【数２６３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.38 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.76 (s, 2H, N-CH_2); 7.26-7.33 (m, 1H, Ar); 7.52-7.61 (m, 2H, 2 Ar); 7.63 (d, J 3.0 Hz, 1H, Ar); 7.69 (d, J 3.0 Hz, 1H, Ar).

【１３９５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２９４．２。
化合物３５０：７－ブロモ－４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン
化合物３５０（８００ｍｇ、６４％）を、ＥｔＯＡｃ中、化合物３４９（６００ｍｇ）から出発してさらなる精製無しで一般的手順（ＸＶＩ）に沿って、茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{37}Ｃｌ］［^{81}Ｂｒ］＋Ｈ）$^+$：３７６．１。
化合物３５１：４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－カルボン酸
２チャンバ反応器（２×５ｍＬ）の第１のチャンバにおいて、ジオキサン／水混合物（１：１、３ｍＬ）中、化合物３５０（３００ｍｇ）およびトリエチルアミン（２２４μＬ）の溶液を調製した。第２のチャンバにおいて、ジオキサン（３ｍＬ）中の$Mo(CO)_6$（２１２ｍｇ）の懸濁液を調製した。両方のチャンバにアルゴンを１０分間スパージングし、次いで、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１６ｍｇ）を第１のチャンバに添加し、ＤＢＵ（１８０μＬ）を第２のチャンバに添加した。セットアップをクリンプし、８５℃で１８時間加熱した。第１のチャンバ中の混合物をセライトパッドで濾過し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）ですすぎ、濾液を減圧下で濃縮し、次いで水（３０ｍＬ）中に溶解させた。溶液をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で洗浄し、ＨＣｌ（１Ｍ水溶液、ｐＨ＝３）で処置し、ＭＴＢＥ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物３５１（２１６ｍｇ）を茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３３８．２。
【１３９６】
実施例２６７：メチル２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イリジン－３－イル）アセテート
【１３９７】

【化２９７】



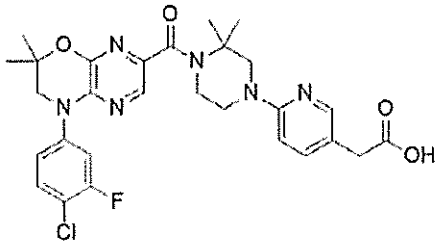
【１３９８】

実施例２６７を、ＭｅＴＨＦ中、化合物３５１（１００ｍｇ）、化合物１１１（１．２当量）およびＤＩＰＥＡ（３当量）から出発して一般的手順（ＶＩＩＩｂ）に従って調製した。実施例２６７（２０８ｍｇ）を、茶色の油としてさらなる精製無しで得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５８３．３

実施例２６８：２－（６－（４－（４－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラジノ［２，３－ｂ］［１，４］オキサジン－７－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）イリジン－３－イル）酢酸

【１３９９】

【化２９８】



【１４００】

実施例２６８を、実施例２６７（２０８ｍｇ）から出発して一般的手順（ＶＩＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　８０：２０→４０：６０）により精製し、ＨＣｌ（０．１Ｎ水溶液）で凍結乾燥させて実施例２６８（１０８ｍｇ、３ステップで４７％）を黄色固体として得た。

【１４０１】

【数２６４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.41 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 1.52 (s, 6H, $(CH_3)_2$); 3.64-3.71 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.83 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.90-3.94 (m, 2H, N-CH_2); 3.98 (s, 2H, N-CH_2); 7.32-7.39 (m, 2H, 2 Ar); 7.57-7.64 (m, 2H, 2 Ar); 7.94-8.00 (m, 3H, 3 Ar);

【１４０２】

ＣＯＯＨシグナルは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５６９．４
化合物３５２：５－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２，５（４Ｈ）－ジカルボキシレート
ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－７，７－ジメチル－６，７－ジヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－５（４Ｈ）－カルボキシレート（７５４ｍｇ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１０８ｍｇ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（３１０ｍｇ）、およびＮＥｔ$_3$（１．２０ｍＬ）を添加した。混合物をＣＯ雰囲気下６０℃で５時間加熱し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　７５：２５）により精製して、化合物３５２（２８３ｍｇ、３９％）を茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２７．２。
化合物３５３：メチル７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－カルボキシレート
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物３５２（２５３ｍｇ）の溶液に、ＴＦＡ（１．０ｍＬ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液、３×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた水性洗浄物をｐＨ＝１１に調整し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。すべての有機層を合わせ、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物３５３（１８１ｍｇ）を茶色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２２７．２。
化合物３５４：メチル５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－カルボキシレート
ジオキサン（１５ｍＬ）中の化合物３５３（１５１ｍｇ）の溶液にＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（４３７ｍｇ）および１－クロロ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（２５６ｍｇ）を添加し、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（５７ｍｇ）を添加した。混合物を不活性雰囲気下１００℃で４時間加熱し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　８０：２０）により精製して、化合物３５４（１５１ｍｇ、６４％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３５５．２。
【１４０３】
【数２６５】

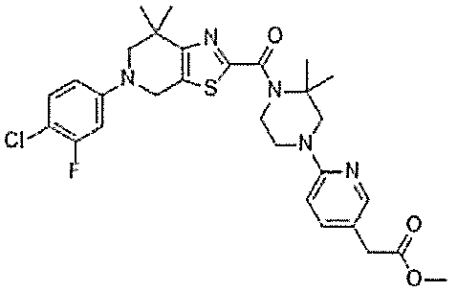
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.31 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 3.46 (s, 2H, N-CH_2); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 4.59 (s, 2H, N-CH_2); 6.86-6.91 (m, 1H, Ar); 7.02-7.09 (m, 1H, Ar); 7.35-7.41 (m, 1H, Ar).

【１４０４】
化合物３５５：５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－カルボン酸
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の化合物３５４（１５２ｍｇ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（１０３ｍｇ）を０℃で添加した。混合物を６０℃で３時間加熱し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ水溶液）で処置してｐＨ＝３にし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物３５５（１７４ｍｇ）を茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３４１．０。
【１４０５】
実施例２６９：メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－

２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート

【１４０６】

【化２９９】



【１４０７】

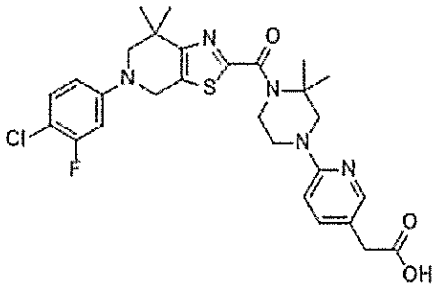
ＤＭＦ（８ｍＬ）中の化合物３５５（１１９ｍｇ）の溶液に、ジエチル（４－オキソベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアジン－３（４Ｈ）－イル）ホスフェート（２０９ｍｇ）およびＮＥｔ（ｉＰｒ）$_2$（０．３０ｍＬ）を添加し、混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、化合物１１１（１１０ｍｇ）を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌し、次いで水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　６０：４０）により精製して、実施例２６９（７５ｍｇ、３７％）を黄色固体として得た。Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５８６．２。

【１４０８】

実施例２７０：２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸

【１４０９】

【化３００】



【１４１０】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の実施例２６９（１０３ｍｇ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（４３ｍｇ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ水溶液）で処置してｐＨ＝２にし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（H_2O／ＭｅＣＮ＋０．０５％ＨＣＯＯＨ）により精製し、さらにフラッシュクロマトグラフィー（固定相としてＣ１８、水１００％→ＭｅＯＨ／水２５：７５）により精製して、実施例２７０（２８ｍｇ、２８％）を黄色固体として得た

。

【１４１１】

【数２６６】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.31 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.47 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 3.22 (s, 2H, N-CH_2); 3.44 (s, 2H, N-CH_2); 3.50-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.88 (s, 2H, CH_2C(O)); 4.52-4.54 (m, 4H, N-CH_2); 6.52-6.56 (m, 1H, Ar); 6.85-6.89 (m, 1H, Ar); 7.02-7.08 (m, 1H, Ar); 7.41-7.45 (m, 1H, Ar); 7.93 (d, *J* 1.6 Hz, 1H, Ar);

【１４１２】

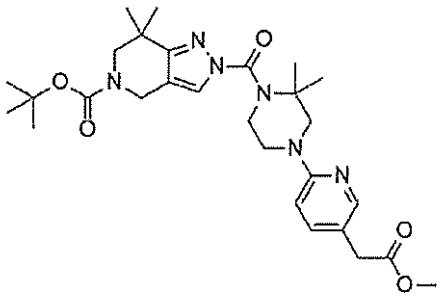
ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５７２．２。

実施例２７１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（５－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピリジン－２－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－カルボニル）－７，７－ジメチル－２，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート

【１４１３】

【化３０１】



【１４１４】

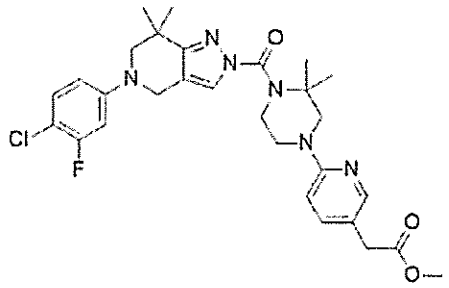
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７，７－ジメチル－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート（１００ｍｇ）の溶液に、トリホスゲン（５９ｍｇ）を添加し、混合物を２５℃で５分間撹拌し、次いで、ＮＥｔ（ｉＰｒ）$_2$（０．４３ｍＬ）を０℃で滴下添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いでＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　６５：３５）により精製して、実施例２７１（１０６ｍｇ、４９％）を白色固体として得た。

【１４１５】

【数２６７】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.22 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.45 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.39 (s, 2H, N-CH_2); 3.53-3.54 (m, 4H, 2 N-CH_2); 3.61 (s, 3H, OCH_3); 3.86 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.87-3.94 (m, 2H, N-CH_2); 4.45 (s, 2H, N-CH_2); 6.63 (d, *J* 8.8 Hz, 1H, Ar); 7.45 (d, *J* 8.8 2.0 Hz, 1H, Ar); 7.97 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar);

【１４１６】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４１．４。
化合物３５６：メチル２－（６－（４－（７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の実施例２７１（１８２ｍｇ）の溶液にＴＦＡ（１．０ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を$NaHCO_3$（飽和水溶液、３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物３５６（１３１ｍｇ）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４４１．４。
【１４１７】
実施例２７２：メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）アセテート
【１４１８】
【化３０２】

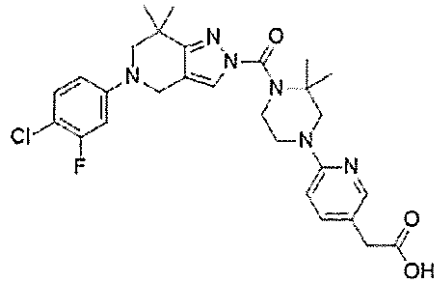


【１４１９】
ジオキサン（１０ｍＬ）中の化合物３５６（１２３ｍｇ）の溶液に、Cs_2CO_3（１８３ｍｇ）および１－クロロ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン（１０８ｍｇ）を添加し、ＲｕＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４（２４ｍｇ）を添加した。混合物を不活性雰囲気下１００℃で４時間加熱し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル１００％→石油エーテル／ＥｔＯＡｃ ６０：４０）により精製して、実施例２７２（１０４ｍｇ、６５％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５６９．２。
【１４２０】
実施例２７３：２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－７，７－ジメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢

酸

【１４２１】

【化３０３】



【１４２２】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の実施例２７２（１１０ｍｇ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（４７ｍｇ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌し、次いで、ＨＣｌ（２Ｍ水溶液）で処置してｐＨ＝３にし、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（H_2O／ＭｅＣＮ＋０．０５％ＨＣＯＯＨ）により精製して、実施例２７３（４４ｍｇ、４１％）を白色固体として得た。

【１４２３】

【数２６８】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.31 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.46 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 3.37 (s, 2H, N-CH_2); 3.42 (s, 2H, N-CH_2); 3.50-3.59 (m, 2H, N-CH_2); 3.85 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 3.88-3.99 (m, 2H, N-CH_2); 4.27 (s, 2H, N-CH_2); 6.60-6.64 (m, 1H, Ar); 6.81-6.85 (m, 1H, Ar); 6.97-7.03 (m, 1H, Ar); 7.34-7.36 (m, 1H, Ar); 7.42-7.46 (m, 1H, Ar); 7.92 (s, 1H, Ar); 7.95 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, Ar); 12.35 (bs, 1H, COOH).

【１４２４】

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：５５５．２。

化合物３５７：５－クロロ－１－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン

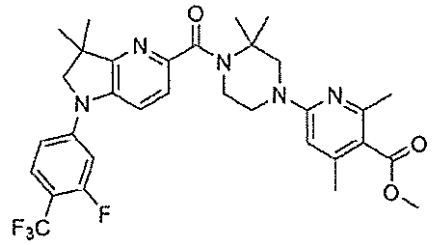
化合物３５７を、１００℃で１６時間^{t}ＢｕＯＮａ（３．０当量）を用いて、化合物７０（３００ｍｇ）および４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼン（２．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、化合物３５７（１１０ｍｇ、１９％）を白色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：３４５．２

実施例２７４：メチル６－（４－（１－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート

【１４２５】

【化３０４】



【１４２６】

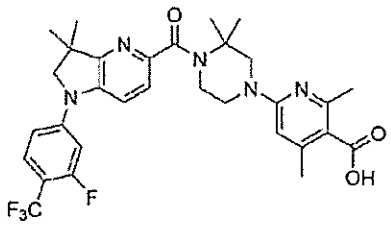
実施例２７４を、化合物３５７（１１０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）２０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、実施例２７４（５５ｍｇ）をベージュ色固体として得た。Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：６１５．１。

【１４２７】

実施例２７５：６－（４－（１－（３－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１４２８】

【化３０５】



【１４２９】

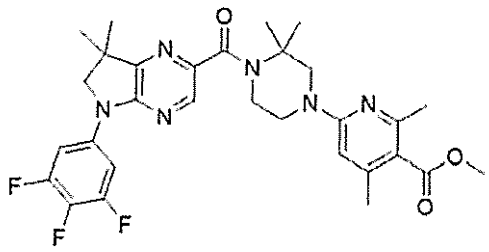
実施例２７５を、実施例２７４（５５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＢ、Ｈ$_2$Ｏ＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　６５：３５→００：１００）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２７５（９ｍｇ、２ステップで１６％）を黄色固体として得た。

【１４３０】

【数２６９】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.37 (s, 6H, C(CH$_3$)$_2$); 1.53 (s, 6H, C(CH$_3$)$_2$); 2.34 (s, 3H, ArCH$_3$); 2.54 (s, 3H, ArCH$_3$); 3.62-3.71 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.86-3.91 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.92-3.97 (m, 4H, 2 N-CH$_2$); 6.72 (bs, 1H, Ar); 7.27-7.36 (m, 2H, 2 Ar); 7.41 (d, J 8.7 Hz, 1H, Ar); 7.69-7.76 (m, 2H, 2 Ar);

【１４３１】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）＋：６０１．０。
実施例２７６：メチル６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１４３２】
【化３０６】

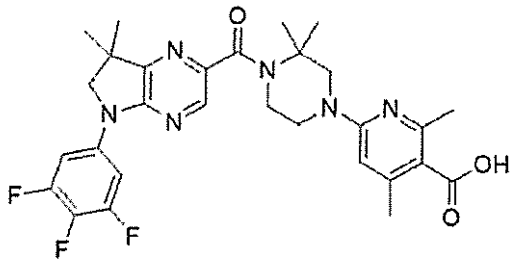


【１４３３】
実施例２７６を、化合物２７６（１５０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例２７６（１４７ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。
【１４３４】
【数２７０】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.40 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 1.50 (s, 6H, C(CH_3)$_2$); 2.23 (s, 3H, ArCH_3); 2.34 (s, 3H, ArCH_3); 3.53-3.56 (m, 2H, N-CH_2); 3.75-3.80 (m, 5H, OCH_3 N-CH_2); 3.88-3.90 (m, 2H, N-CH_2);　3.97 (s, 2H, N-CH_2); 6.37 (s, 1H, Ar); 7.87-7.93 (m, 2H, 2 Ar); 8.23 (s, 1H, Ar).

【１４３５】
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）＋：５８３．５
実施例２７７：６－（４－（７，７－ジメチル－５－（３，４，５－トリフルオロフェニル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸
【１４３６】

【化３０７】

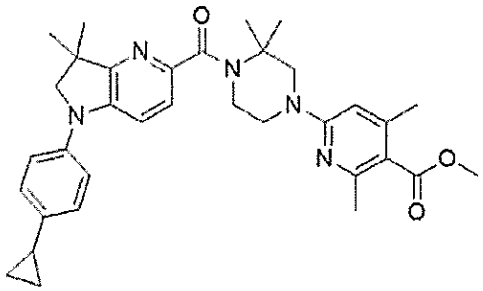


【１４３７】
実施例２７７を、実施例２７６（１４７ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２７７（５２ｍｇ、３４％）を黄色固体として得た。
【１４３８】
【数２７１】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 1.39 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.53 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.33 (s, 3H, $ArCH_3$);
3.62-3.71 (m, 2H, N-CH_2); 3.83-3.88 (m, 2H, N-CH_2); 3.94-3.97 (m, 4H, 2 N-CH_2); 6.72 (bs, 1H, Ar);
7.88-7.93 (m, 2H, 2 Ar); 8.25 (s, 1H, Ar);

【１４３９】
１つのＡｒＣＨ$_3$およびＣＯＯＨは観察されなかった。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６９．４
化合物３５８：５－クロロ－１－（４－シクロプロピルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン
化合物３５８を、１００℃で１６時間^{t}ＢｕＯＮａ（３．０当量）を用いて、化合物７０（１５０ｍｇ）および１－ブロモ－４－シクロプロピルベンゼン（２．０当量）から出発して一般的手順（Ｘ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　４０：６０）により精製して、化合物３５７（１５９ｍｇ、６５％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^+$：２９９．６
実施例２７８：メチル６－（４－（１－（４－シクロプロピルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチネート
【１４４０】

【化３０８】



【１４４１】

実施例２７８を、化合物３５８（１１０ｍｇ）および化合物１０（２．０当量）から出発して、トリエチルアミン（４．０当量）、Ｍｏ（ＣＯ）$_6$（１．５当量）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．１０当量）、およびＤＢＵ（４．５当量）を使用して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　５０：５０）により精製して、実施例２７８（１７０ｍｇ）をベージュ色固体として得た。

【１４４２】

【数２７２】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 0.60-0.65 (m, 2H, CH-CH$_2$); 0.89-0.95 (m, 2H, CH-CH$_2$); 1.35 (s, 6H, C(CH$_3$)$_2$); 1.50 (s, 6H, C(CH$_3$)$_2$); 1.85-1.98 (m, 1H, CH-CH$_2$); 2.24 (s, 3H, ArCH$_3$); 2.34 (s, 3H, ArCH$_3$); 3.52-3.61 (m, 2H, N-CH$_2$); 3.78 (s, 3H, OCH$_3$); 3.80-3.88 (m, 6H, 3 N-CH$_2$); 6.36 (s, 1H, Ar); 7.11 (d, J 8.7 Hz, 2H, 2 Ar); 7.19 (d, J 8.7 Hz, 2H, 2 Ar); 7.29-7.36 (m, 2H, 2 Ar).

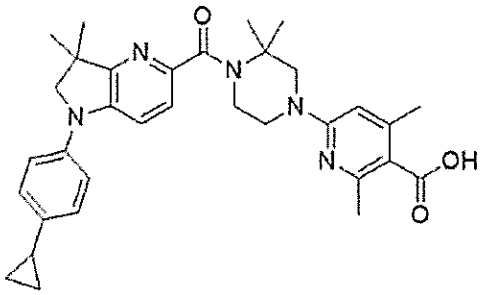
【１４４３】

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５６９．０

実施例２７９：６－（４－（１－（４－シクロプロピルフェニル）－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－５－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－２，４－ジメチルニコチン酸

【１４４４】

【化３０９】



【１４４５】

実施例２７９を、実施例２７８（８５ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩ）に従って調製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラムＡ、H_2O＋０．１％ＨＣＯＯＨ／ＭｅＣＮ＋０．１％ＨＣＯＯＨ　７０：３０→３０：７０）により精製し、ＨＣｌ（水中で０．１Ｎ）で凍結乾燥させて実施例２７９（４５ｍｇ、２ステップで５４％）を白色固体として得た。

【１４４６】

【数２７３】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz)　δ : 0.61-0.66 (m, 2H, CH-CH_2); 0.89-0.96 (m, 2H, CH-CH_2); 1.35 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.49 (s, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.86-1.95 (m, 1H, CH-CH_2); 2.28 (s, 3H, $ArCH_3$); 2.40 (s, 3H, $ArCH_3$); 3.54-3.60 (m, 2H, N-CH_2); 3.81 (s, 2H, N-CH_2); 3.84-3.93 (m, 4H, 2 N-CH_2);　6.40 (s, 1H, Ar); 7.11 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, 2 Ar); 7.19 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, 2 Ar); 7.32-7.35 (m, 2H, 2 Ar);

【１４４７】

ＣＯＯＨは観察されなかった。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５５．０。

化合物３５９：ｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモ－３，３－ジメチル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート

ＤＣＭ（４００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジメチル－４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２０．０ｇ）の溶液に、三臭化フェニルトリメチルアンモニウム（３６．４ｇ）を０℃で添加し、０℃で４時間撹拌した。反応の完了後、混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×４００ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ　９０：１０）により精製して、化合物３５９（９．０ｇ、３３％）を茶色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］＋Ｈ－ｔＢｕ）$^+$：２５０．２。

化合物３６０：ｔｅｒｔ－ブチル７，７－ジメチル－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレート

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の化合物３５９（２．０ｇ）の溶液に、酢酸ホルムアミジン（６．８ｇ）を添加した。混合物を、マイクロ波反応装置中１００℃で４時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濃縮した。粗生成物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製して、化合物３６０（１．０ｇ、６１％）を茶色固体として得た。

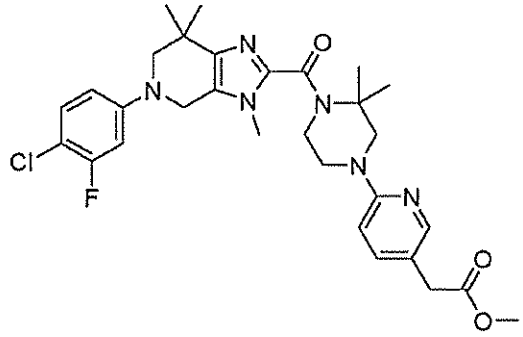
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２５２．２。

化合物３６１：ｔｅｒｔ－ブチル３，７，７－トリメチル－３，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレートと、ｔｅｒｔ－ブチル１，７，７－トリメチル－１，４，６，７－テトラヒドロ－５Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－５－カルボキシレートとの混合物

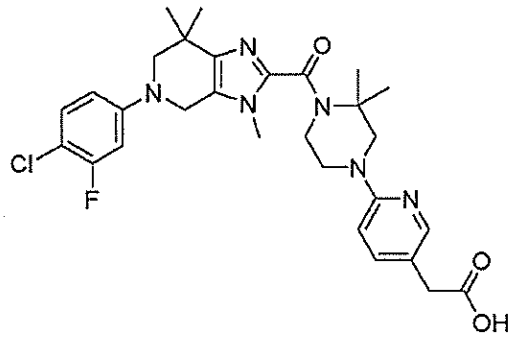
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の化合物３６０（１．０ｇ）の溶液に、窒素雰囲気下、ＮａＨ（６０％、０．９５ｇ）を０℃で添加した。反応を０℃まで３０分間撹拌し、ヨードメタン（１．１３ｇ）を混合物に添加した。反応を０℃まで２時間撹拌し、次いで冷却水（５０ｍＬ、０℃）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９０：１０）により精製して、化合物３６１（０．５ｇ、４７％）を茶色固体として得た。

Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６６．２。
化合物３６２：３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンと、１，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジンとの混合物
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の化合物３６１（２．３０ｇ）の溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加した。反応を２５℃で２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を$NaHCO_3$（飽和水溶液、２５ｍＬ）で処置し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮して粗化合物３６２（０．５１ｇ、３５％）を茶色の油として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１６６．２。
化合物３６３：５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン
ジオキサン（１０ｍＬ）中の化合物３６２（５１０ｍｇ）および４－クロロ－３－フルオロヨードベンゼン（２．３７ｇ）の溶液に、炭酸セシウム（３．０２ｇ）およびＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（２６３ｍｇ）を添加した。反応を窒素で３分間パージし、１００℃で３時間撹拌した。混合物を濾過し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物を精製して、化合物３６３（１３０ｍｇ、１４％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：２９４．２。
化合物３６４：２－ブロモ－５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン
ＭｅＣＮ（３ｍＬ）中の化合物３６３（１３０ｍｇ）の溶液に、Ｎ－ブロモコハク酸イミド（５４ｍｇ）を添加した。反応を２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９５：０５）により精製して、化合物３６４（１５０ｍｇ、９１％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{79}Ｂｒ］［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３７２．２。
化合物３６５：メチル５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－カルボキシレート
ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中の化合物３６４（１２０ｍｇ）の溶液に、ＸＰｈｏｓ（２３ｍｇ）、トリエチルアミン（６６ｍｇ）および酢酸パラジウム（ＩＩ）（１１ｍｇ）を添加した。反応を、ＣＯ雰囲気下７０℃で３日間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、１００：０→６０：４０）により精製して、化合物３６５（３０ｍｇ、２６％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３５２．２。
化合物３６６：５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－カルボン酸
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物３６５（３０ｍｇ）の溶液に、水酸化リチウム水溶液（H_2O中で２Ｍ、２ｍＬ）を添加した。次いで、反応を７０℃で２時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濾過し、濃縮して粗化合物３６６（１７ｍｇ）を黄色の油として取得した。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：３３８．２。
【１４４８】
実施例２８０：メチル２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－

３－イル）アセテート
【１４４９】
【化３１０】



【１４５０】
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物３６６（１７ｍｇ）および化合物１１１（１５．６ｍｇ）の溶液に、ＨＡＴＵ（２７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５．３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応を２５℃で２時間撹拌した。反応の完了後、混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、次いで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９８：２）により精製して、実施例２８０（１５ｍｇ、５１％）を黄色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５８３．２。
【１４５１】
実施例２８１：２－（６－（４－（５－（４－クロロ－３－フルオロフェニル）－３，７，７－トリメチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）酢酸
【１４５２】
【化３１１】

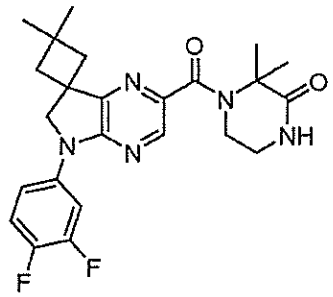


【１４５３】
ＴＨＦ（１ｍＬ）中の実施例２８０（１５ｍｇ）の溶液に、水酸化リチウム水溶液（H_2O中で２Ｍ、１ｍＬ）を添加した。反応を７０℃で２時間撹拌した。反応の完了後、混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（H_2O／ＭｅＣＮ＋０．０５％ＨＣＯＯＨ）により精製して、実施例２８１（１ｍｇ、７％）を白色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ［^{35}Ｃｌ］＋Ｈ）$^{+}$：５６９．２。
【１４５４】

【数２７４】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ : 1.22 (s, 6H, CH_3); 1.48 (s, 6H, CH_3); 3.17-3.21 (m, 2H, N-CH_2); 3.32-3.36 (m, 2H N-CH_2); 3.46-3.50 (m, 2H, N-CH_2); 3.60 (s, 3H, N-CH_3); 3.86 (s, 2H, $CH_2C(O)$); 4.05-4.08 (m, 2H, N-CH_2); 4.28 (s, 2H, N-CH_2); 6.52-6.57 (m, 1H, Ar); 6.87-6.93 (m, 1H, Ar), 7.03-7.11 (m, 1H, Ar), 7.35 (d, *J* 8.8 Hz, 1H); 7.41-7.45 (m, 1H, Ar); 7.91-7.93 (m, 1H, Ar)

【１４５５】
ＣＯＯＨは観察されなかった。
実施例２８２：４－（５’－（３，４－ジフルオロフェニル）－３，３－ジメチル－５’，６’－ジヒドロスピロ［シクロブタン－１，７’－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン］－２’－カルボニル）－３，３－ジメチルピペラジン－２－オン
【１４５６】
【化３１２】



【１４５７】
実施例２８２を、化合物２９９（２５０ｍｇ）および３，３－ジメチルピペラジン－２－オン（８４ｍｇ）から出発して一般的手順（ＸＩＶ）に従って調製した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｉｎｔｅｒｃｈｉｍ（登録商標）５０μｍ、ＣｙＨｅｘ　１００％→ＣｙＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ　０：１００）により精製して、実施例２８２（１８ｍｇ、６％）をベージュ色固体として得た。
Ｍ／Ｚ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４５６．３。
【１４５８】
【数２７５】

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 1.23 (s, 3H, CH_3); 1.29 (s, 3H, CH_3); 1.68 (s, 6H, CH_3); 2.09-2.14 (m, 2H, CH_2); 2.30-2.34 (m, 2H, CH_2); 3.37-3.43 (m, 2H, N-CH_2); 3.58-3.65 (m, 2H, N-CH_2); 4.40 (s, 2H, N-CH_2); 7.45-7.55 (m, 1H, Ar); 7.69-7.76 (m, 1H, Ar); 8.06-8.15 (m, 2H, Ar + NH); 8.23 (s, 1H, Ar).

【１４５９】
生物学的実施例
実施例２８３
カルシウムアッセイを使用するｉｎ　ｖｉｔｒｏでのヒトＰＡＲ－２機能的アンタゴニスト活性
本発明の実施例を、ＨＥＫ－２９３細胞において内因的に発現されたヒトＰＡＲ－２（

ｈＰＡＲ－２）受容体に対するそのアゴニストおよびアンタゴニスト活性について引き続き試験した。化合物は、２－フロイル－ＬＩＧＲＬＯ－ＮＨ$_2$ペプチド（選択的ｈＰＡＲ－２アゴニスト）の非存在下でそれ自体で、それらがＰＡＲ－２を活性化する場合は、アゴニスト活性を発揮し、化合物は、それらが受容体に対する２－フロイル－ＬＩＧＲＬＯ－ＮＨ$_2$ペプチドの作用を低下させる場合は、アンタゴニスト活性を発揮する。化合物活性を決定するために使用されるアッセイは、カルシウム測定に基づく。

【１４６０】

細胞培養：ＨＥＫ－２９３細胞を、１０％ウシ胎仔血清、１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地中で、３７℃／５％ＣＯ$_2$で維持した。実験の２４時間前に３７℃／５％ＣＯ$_2$で、試験用フラスコ（Ｆ７５）に６ｅ＋０６個の細胞を播種する。

【１４６１】

カルシウムアッセイ：蛍光Ｃａ$^{2+}$感受性色素、Ｆｌｕｏ４ＡＭ（ＭｏｌｅｃｕｌａｒＰｒｏｂｅｓ）を使用して測定された細胞内カルシウムの変化によって、受容体活性を検出した。

【１４６２】

アッセイの日に、培地をアッセイバッファー（ＨＢＳＳ　１×（Ｇｉｂｃｏ　１４１７５－０５３）、Ｈｅｐｅｓ　２０ｍＭ、ＭｇＳＯ$_4$－７Ｈ$_2$Ｏ　１ｍＭ、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$　３．３ｍＭ、ＣａＣｌ$_2$－２Ｈ$_2$Ｏ　２．６ｍＭ、０．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、プロベネシド２．５ｍＭ、０．１ｍｇ／ｍＬプルロニック酸）に交換し、１μＭ　Ｆｌｕｏ４ＡＭで補完し、細胞を３７℃で１時間３０分の間インキュベートした。

【１４６３】

次いで、細胞を剥離し、アッセイバッファーに再懸濁し、３８４ウェルの透明平底黒壁プレートに播種した（１ウェル当たり２ｅ＋０４個の細胞）。プレートを＋２２℃で２０分間インキュベートした。化合物の保存溶液を１００％ＤＭＳＯ中で調製し、試験バッファーでの希釈をデジタルディスペンサー（Ｄ３００ｅ、Ｔｅｃａｎ）を用いてポリプロピレンプレート中で行った。化合物を細胞に添加し、細胞内Ｃａ$^{2+}$測定値を、特異的フィルター（励起：４７０～４９５ｎｍ／発光：５１５～５７５ｎｍ）を備えたＦＬＩＰＲＴｅｔｒａ（登録商標）（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）で同時に収集した。

【１４６４】

化合物のアゴニストおよびアンタゴニスト活性を同じ細胞プレートで連続して評価した。最初に、アゴニスト活性を、化合物単独と１０分間インキュベートした後に測定した。次いで、細胞を２－フロイル－ＬＩＧＲＬＯ－ＮＨ$_2$ペプチドのＥＣ$_{80}$によって刺激し、蛍光をさらに5分間記録した。２－フロイル－ＬＩＧＲＬＯ－ＮＨ$_2$ペプチドのＥＣ$_{80}$は、最大２－フロイル－ＬＩＧＲＬＯ－ＮＨ$_2$応答の８０％を与える濃度であった。アゴニスト活性は、アッセイバッファーまたは最大２－フロイル－ＬＩＧＲＬＯ－ＮＨ$_2$応答によって誘起される基礎シグナルと比較して評価される。試験された化合物のいずれも、ＰＡＲ－２アゴニスト活性を示さないことが見出された。アンタゴニスト活性は、アッセイバッファーまたは２－フロイル－ＬＩＧＲＬＯ－ＮＨ$_2$のＥＣ$_{80}$単独によって誘起される基礎シグナルと比較して評価される。

【１４６５】

ＩＣ$_{50}$の決定のために、各化合物の２０または８の濃度（４．５ｌｏｇにわたる範囲）を使用して濃度応答試験を実施した。ＸＬｆｉｔ　Ｅｘｃｅｌアドオン（ＩＤＢＳ）内のシグモイド用量応答４パラメータ（可変傾斜）分析を使用して用量応答曲線をフィッティングし、アンタゴニスト活性のＩＣ$_{50}$を計算した。濃度応答実験は、２つの独立した実験で、２連で実施した。ＩＣ$_{50}$値は、以下のとおり分類される：Ａ：ＩＣ$_{50}$＜５００ｎＭ；Ｂ：５００ｎＭ≦ＩＣ$_{50}$≦１０μＭ；Ｃ：ＩＣ$_{50}$＞１０μＭ

（Ａ）－ＩＣ$_{50}$＜５００ｎＭ：実施例３、４、８、９、１２、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２１、２７、３１、３９、４１、４３、４５、５３、５５、５６、５７、５８、６０、６１、６２、６５、６７、６９、７１、７３、７４、７９、８０、８１、

８２、８３、８５、８９、９０、９６、１００、１０１、１０３、１０５、１１３、１１５、１１７、１１９、１２６、１２８、１３４、１４０、１４２、１４４、１４６、１４８、１５１、１５４、１５６、１５８、１６０、１６４、１７１、１７３、１７５、１７７、１８１、１８５、１８７、１８９、１９１、１９３、１９９、２０１、２０３、２０５、２０７、２０９、２１５、２１７、２１９、２２１、２２３、２２５、２２７　２２９、２３１、２３３、２３５、２３７、２３９、２４１、２４３、２４５、２４７、２４９、２５１、２５９、２６０、２７５、２７７、２７９、２８２。

【１４６６】

（Ｂ）－５００ｎＭから１０μＭの間のＩＣ$_{50}$：実施例１、２、６、１０、１１、２２、２３、２４、２６、２８、２９、３３、３５、３７、４７、４８、５０、５１、５４、６３、７５、７６、７７、９２、９４、９８、１０７、１１１、１２１、１２５、１３０、１３５、１３７、１３８、１６２、１６５、１６７、１６９、１９５、２１１、２１３、２５３、２５７、２５８、２６１、２７０、２７３。

【１４６７】

（Ｃ）－ＩＣ$_{50}$＞１０μＭ：実施例５２、８７、１０９、１２０、１２３、１３３、１５２、１７９、１８３、１９７、２５５、２６３、２６５、２６６、２６８。

このように、特に上記の実施例を含む式（Ｉ）の化合物は、ＰＡＲ－２の強力なアンタゴニストであることが実証された。

【配列表】

2025520183000001.xml

【国際調査報告】

International application No.
PCT/EP2023/064898

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D471/10 C07D491/14 C07D491/20 A61P29/00
A61K31/437 A61P35/00 A61P3/00 A61P9/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022/076496 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; LIM YEON HEE [US] ET AL.) 14 April 2022 (2022-04-14) page 89 - page 116; compounds 12,16,27a-b,36,37,45-49,59-61,93,130a-d,131 claim 1	1-18,21
X	EP 3 480 198 A1 (RIKEN [JP]; JAPANESE FOUND FOR CANCER RES [JP]) 8 May 2019 (2019-05-08) page 74 - page 85; compounds 106, 107, 114-117, 171 claim 1	1-18,21

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 August 2023	22/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bissmire, Stewart

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/064898

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/089454 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; BANKA ANNA [US] ET AL.) 16 July 2009 (2009-07-16) page 120; compound 52 claim 1	1-18,21
X	WO 2006/090261 A1 (PFIZER PROD INC [US]; KAUFFMAN GOSS STRYKER [US] ET AL.) 31 August 2006 (2006-08-31) page 68; example 9 claim 1	1-18,21
X	US 2016/016937 A1 (NARDI ANTONIO [DE] ET AL) 21 January 2016 (2016-01-21) page 41 - page 44; compounds 131-171 claim 1	1-18,21
A	WO 2016/154075 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 29 September 2016 (2016-09-29) cited in the application abstract claim 1	1-31
A	WO 2015/048245 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 2 April 2015 (2015-04-02) cited in the application abstract claim 1	1-31
A	WO 2018/057588 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 29 March 2018 (2018-03-29) cited in the application abstract	1-31
A	MEI-KWAN YAU ET AL: EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 26, no. 4, 3 March 2016 (2016-03-03), pages 471-483, XP055665770, GB ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2016.1154540 the whole document	1-31

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/064898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022076496 A1	14-04-2022	AR 123701 A1	04-01-2023
		AU 2021358946 A1	08-06-2023
		CA 3195032 A1	14-04-2022
		CN 116457346 A	18-07-2023
		CO 2023004366 A2	27-04-2023
		DO P2023000068 A	31-05-2023
		EP 4225735 A1	16-08-2023
		IL 301799 A	01-05-2023
		KR 20230079427 A	07-06-2023
		TW 202229232 A	01-08-2022
		US 2022112181 A1	14-04-2022
		WO 2022076496 A1	14-04-2022
EP 3480198 A1	08-05-2019	AU 2017288755 A1	31-01-2019
		CA 3029305 A1	04-01-2018
		CN 110023315 A	16-07-2019
		EP 3480198 A1	08-05-2019
		ES 2874185 T3	04-11-2021
		JP 6923138 B2	18-08-2021
		JP WO2018003962 A1	18-04-2019
		KR 20190044054 A	29-04-2019
		US 2020172554 A1	04-06-2020
		WO 2018003962 A1	04-01-2018
WO 2009089454 A1	16-07-2009	AR 070136 A1	17-03-2010
		CA 2714888 A1	16-07-2009
		CL 2009000035 A1	27-11-2009
		CN 102015708 A	13-04-2011
		EP 2240483 A1	20-10-2010
		ES 2403284 T3	17-05-2013
		HK 1149270 A1	30-09-2011
		JP 5512545 B2	04-06-2014
		JP 2011509307 A	24-03-2011
		PE 20091315 A1	21-09-2009
		TW 200940542 A	01-10-2009
		US 2011053959 A1	03-03-2011
		US 2013072500 A1	21-03-2013
		WO 2009089454 A1	16-07-2009
WO 2006090261 A1	31-08-2006	CA 2598956 A1	31-08-2006
		EP 1858902 A1	28-11-2007
		JP 2008531542 A	14-08-2008
		US 2009111805 A1	30-04-2009
		WO 2006090261 A1	31-08-2006
US 2016016937 A1	21-01-2016	AR 101196 A1	30-11-2016
		AU 2015291478 A1	09-03-2017
		BR 112017000821 A2	05-12-2017
		CA 2955070 A1	21-01-2016
		CL 2017000104 A1	04-08-2017
		CN 107074812 A	18-08-2017
		CO 2017001528 A2	10-05-2017
		EC SP17010238 A	31-03-2017
		EP 3169681 A1	24-05-2017
		EP 3527561 A1	21-08-2019
		JP 6738795 B2	12-08-2020
		JP 2017520602 A	27-07-2017
		KR 20170029614 A	15-03-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/064898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PE 20170120 A1	30-03-2017
		TW 201609707 A	16-03-2016
		US 2016016937 A1	21-01-2016
		US 2017066776 A1	09-03-2017
		WO 2016008593 A1	21-01-2016
WO 2016154075 A1	29-09-2016	US 2018057505 A1	01-03-2018
		WO 2016154075 A1	29-09-2016
WO 2015048245 A1	02-04-2015	AU 2014326596 A1	07-04-2016
		AU 2019201532 A1	28-03-2019
		BR 112016006151 A2	01-08-2017
		CA 2924690 A1	02-04-2015
		CN 105683192 A	15-06-2016
		EP 3049418 A1	03-08-2016
		HK 1223096 A1	21-07-2017
		HK 1225386 A1	08-09-2017
		JP 2016531864 A	13-10-2016
		KR 20160060120 A	27-05-2016
		TW 201602109 A	16-01-2016
		US 2016311825 A1	27-10-2016
		US 2019119282 A1	25-04-2019
		WO 2015048245 A1	02-04-2015
WO 2018057588 A1	29-03-2018	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
A61K 31/437(2006.01)	A61K	31/437	
A61K 31/5377(2006.01)	A61K	31/5377	
A61K 31/506(2006.01)	A61K	31/506	
C07D 491/147(2006.01)	C07D	491/147	
A61K 31/551(2006.01)	A61K	31/551	
A61K 31/553(2006.01)	A61K	31/553	
C07D 498/04(2006.01)	C07D	498/04	
A61K 31/439(2006.01)	C07D	519/00	301
A61K 31/4985(2006.01)	A61K	31/439	
C07D 487/04(2006.01)	A61K	31/4985	
A61K 31/519(2006.01)	C07D	487/04	140
A61K 31/4375(2006.01)	A61K	31/519	
A61K 31/5383(2006.01)	C07D	487/04	141
C07D 513/04(2006.01)	A61K	31/4375	
A61P 3/04(2006.01)	C07D	471/04	113
A61P 3/10(2006.01)	C07D	498/04	111
A61P 3/00(2006.01)	A61K	31/5383	
A61P 1/00(2006.01)	C07D	513/04	301
A61P 9/00(2006.01)	C07D	471/04	106H
A61P 9/10(2006.01)	C07D	471/04	107Z
A61P 11/06(2006.01)	A61P	3/04	
A61P 11/00(2006.01)	A61P	3/10	
A61P 17/00(2006.01)	A61P	3/00	
A61P 17/10(2006.01)	A61P	1/00	
A61P 19/02(2006.01)	A61P	9/00	
A61P 25/00(2006.01)	A61P	9/10	
A61P 25/06(2006.01)	A61P	11/06	
A61P 25/02(2006.01)	A61P	11/00	
A61P 25/16(2006.01)	A61P	17/00	
A61P 25/28(2006.01)	A61P	17/10	
A61P 1/02(2006.01)	A61P	19/02	
A61P 29/00(2006.01)	A61P	25/00	
A61P 35/00(2006.01)	A61P	25/06	
A61P 37/00(2006.01)	A61P	25/02	
A61P 37/08(2006.01)	A61P	25/16	
A61K 40/36(2025.01)	A61P	25/28	
A61K 45/00(2006.01)	A61P	1/02	
A61P 43/00(2006.01)	A61P	29/00	
C07K 16/30(2006.01)	A61P	29/00	101
	A61P	35/00	
	A61P	37/00	
	A61P	37/08	
	A61K	40/36	
	A61K	45/00	
	A61P	43/00	121
	C07K	16/30	

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．プルロニック
グラフェンスタデン，ブールバール・ゴンティエ・ダンデルナッハ ２２０，ドメイン・セラピューティクス
(72)発明者 チェリー，フローレンス
フランス国 ６７４００ イルキルシュ－グラフェンスタデン，ブールバール・ゴンティエ・ダンデルナッハ ２２０，ドメイン・セラピューティクス
(72)発明者 ホンメット，ガエル
フランス国 ６７４００ イルキルシュ－グラフェンスタデン，ブールバール・ゴンティエ・ダンデルナッハ ２２０，ドメイン・セラピューティクス
(72)発明者 マイヤー，スタニスラス
フランス国 ６７４００ イルキルシュ－グラフェンスタデン，ブールバール・ゴンティエ・ダンデルナッハ ２２０，ドメイン・セラピューティクス
(72)発明者 シャーン，ステファン
フランス国 ６７４００ イルキルシュ－グラフェンスタデン，ブールバール・ゴンティエ・ダンデルナッハ ２２０，ドメイン・セラピューティクス

Ｆターム（参考） 4C084 AA17 NA05 NA14 ZA021 ZA081 ZA161 ZA201 ZA361 ZA591 ZA661 ZA671 ZA701 ZA891 ZA961 ZA971 ZB111 ZB131 ZB151 ZB261 ZB262 ZC211 ZC351 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB22 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA16 ZA20 ZA36 ZA59 ZA66 ZA67 ZA70 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZC21 ZC35
4C087 AA01 AA02 NA14 ZB26
4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA28 FA74