

## 明 細 書

発明の名称：

置換されたスピロピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン誘導体及びそのH I V インテグラーゼ阻害剤としての医薬用途

### 技術分野

[0001] 本発明は、抗H I V剤として有用な、置換されたスピロピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン誘導体又はその製薬上許容される塩に関する。また、本発明は、該誘導体又はその製薬上許容される塩と製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物；該誘導体又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる抗H I V剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤など；該誘導体又はその製薬上許容される塩、及び一種類以上の他の抗H I V活性物質を組み合わせる抗H I V剤などに関する。

### 背景技術

[0002] レトロウイルスに属するH I V ( Human Immunodeficiency Virus : ヒト免疫不全症ウイルス ) は、エイズ ( AIDS : Acquired Immunodeficiency Syndrome : 後天性免疫不全症候群 ) の原因ウイルスである。

H I Vは、ヘルパーT細胞、マクロファージ、樹状細胞といったCD4陽性細胞群を標的とし、これら免疫担当細胞を破壊し、免疫不全症を引き起こす。

従って、エイズの治療若しくは予防のためには、生体内のH I Vを根絶する或いはその増殖を抑制する薬剤が有効である。

[0003] H I Vは、2分子のRNA遺伝子を殻内に有し、更にその殻を外皮蛋白質で覆っている。RNAにはウイルス特有の複数の酵素（プロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼ）等がコードされ、殻内には翻訳された逆転写酵素及びインテグラーゼが、殻内外にはプロテアーゼが存在する。

H I Vは宿主細胞内に接触・侵入後、脱殻を起こし、細胞質内にRNAと

インテグラーゼ等の複合体を放出する。該RNAからは逆転写酵素によりDNAが転写され、完全長の二本鎖DNAが生成される。該DNAは宿主細胞核内に移行し、インテグラーゼにより宿主細胞DNAに組み込まれる。組み込まれたDNAは宿主細胞のポリメラーゼによってmRNAに変換され、該mRNAからはHIVプロテアーゼ等により、ウイルス形成に必要な種々の蛋白質が合成され、最終的にウイルス粒子が形成され、出芽・遊離する。

[0004] HIVの増殖にはこれらウイルス特異的酵素が必須とされており、抗ウイルス剤開発のターゲットとして注目され、既に、いくつかの抗HIV剤が開発されている。

例えば、核酸系逆転写酵素阻害剤として、テノホビル、アバカビル、エムトリシタビン、ラミブジン等、非核酸系逆転写酵素阻害剤として、エファビレンツ、ネビラピン等、プロテアーゼ阻害剤として、アタザナビル、ダルナビル等が既に市販されている。

また、これらの薬剤を併用する多剤併用療法（combination antiretroviral therapy）と呼ばれる。）も用いられ、例えば、核酸系逆転写酵素阻害剤（テノホビルとエムトリシタビン、若しくは、アバカビルとラミブジン）の2剤と、非核酸系逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ）、或いは、リトナビル併用のプロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、又は、ダルナビル）との3剤併用等が臨床で用いられ、これら多剤併用療法がエイズ治療の主流となってきた。

しかし、これら薬剤には肝機能障害、めまい等の中枢神経障害等の副作用が知られているものもあり、薬剤に対する耐性の獲得も問題となっている。そればかりか、多剤併用療法に対する多剤耐性を示すHIVの出現も知られている。

[0005] この様な状況下、更なる新規の薬剤の開発、特に新しいメカニズムによる抗HIV剤の開発が望まれており、レトロウイルスに特徴的なインテグラーゼがHIVの増殖に必須の酵素であることから、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤の開発が期待されている。

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0006] これまでの薬理研究及び臨床結果から得られた知見より、抗HIV剤はエイズの予防及び治療に有効であり、特にインテグラーゼ阻害活性を有する化合物は有効な抗HIV剤に成り得る。

従って、本発明は、抗HIV活性を有する化合物、特にインテグラーゼ阻害活性を有する化合物を提供することを課題とする。

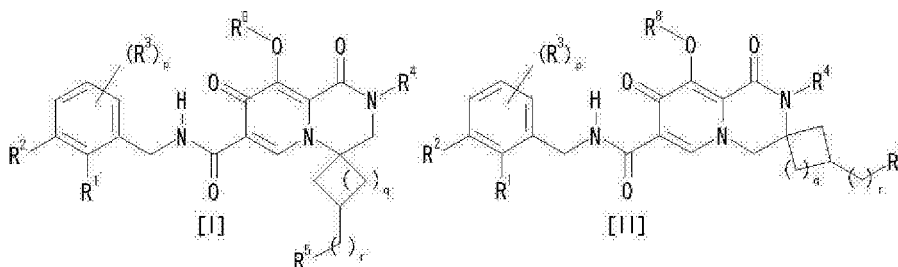
### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、抗HIV作用、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

より詳しくは、本発明は下記に示す通りである。

[1] 一般式[1]又は[11]で表される化合物又はそれらの製薬上許容される塩。

[0008] [化1]



[0009] [式中、

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

R<sup>3</sup>は、

(1) ハロゲン原子、

(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は

(3) 2-オキソピロリジニル基であり、

pが2又は3の場合、R<sup>3</sup>はそれぞれ同一又は異なってもよく、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はシクロプロピル基であり、

R<sup>5</sup>は、

- (1) 水酸基、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4) C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルキレンオキシ基、
- (5) カルボキシ基、
- (6) -CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>  
(式中、R<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、  
(i) 水素原子、又は  
(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。)、
- (7) -NR<sup>7a</sup>COR<sup>7b</sup>  
(式中、R<sup>7a</sup>とR<sup>7b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、  
(i) 水素原子、又は  
(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。)、
- (8) メタンスルホニル基、又は
- (9) メタンスルホニルオキシ基であり、

R<sup>8</sup>は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、
- (9) ジメチルカルバモイル基、
- (10) ジメチルアミノメチルカルボニル基、
- (11) フマリル基、又は



(12) 3-カルボキシベンゾイル基であり、

pは、0乃至3の整数であり、

qは、0又は1であり、

rは、0又は1である。]

[2] qが1である上記[1]記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[3] qが0である上記[1]記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[4] pが0又は1である上記[1]記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[5] rが1である上記[1]乃至[4]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[6] rが0である上記[1]乃至[4]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[7] R<sup>2</sup>が、ハロゲン原子である上記[1]乃至[4]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[8] R<sup>4</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基である上記[1]乃至[4]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[9] R<sup>5</sup>が、

(1) 水酸基、

(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

(3) ベンジルオキシ基、

(4) C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルキレンオキシ基、又は

(5) -CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>

(式中、R<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。)

である上記[1]乃至[4]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上

許容される塩。

[10]  $R^5$ が、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、又は
- (3)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

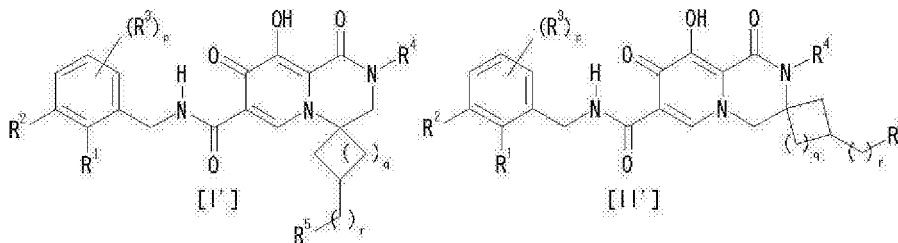
(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)

である上記[1]乃至[4]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[11] 一般式[I']又は[II']で表される化合物又はそれらの製薬上許容される塩。

[0010] [化2]



[0011] [式中、

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

$R^3$ は、それぞれ同一又は異なって、

- (1) ハロゲン原子、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、又は
- (3) 2-オキソピロリジニル基であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基又はシクロプロピル基であり、

$R^5$ は、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(3) ベンジルオキシ基、

(4)  $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキレンオキシ基、

(5) カルボキシ基、

(6)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

(7)  $-NR^{7a}COR^{7b}$

(式中、 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

(8) メタンスルホニル基、又は

(9) メタンスルホニルオキシ基であり、

pは、0乃至3の整数であり、

qは、0又は1であり、

rは、0又は1である。]

[12] 上記[1]乃至[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[13] 上記[1]乃至[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

[14] 上記[1]乃至[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなるHIVインテグラーゼ阻害剤。

[15] 上記[1]乃至[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩、及び一種類以上の他の抗HIV活性物質を組み合わせる抗HIV剤。

[16] 抗HIV剤を製造するための上記[1]乃至[11]のいずれか

一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[17] HIVインテグラーゼ阻害剤を製造するための上記[1]乃至[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

[18] 上記[1]乃至[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。

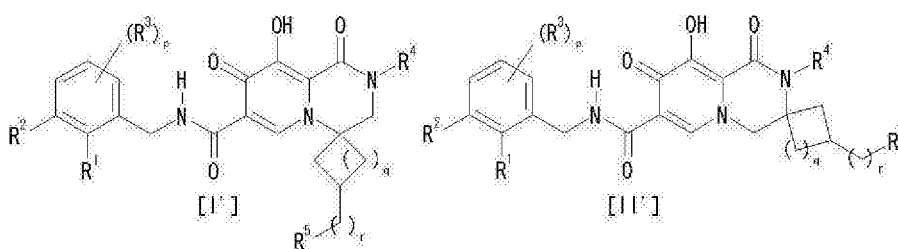
[19] 一種類以上の他の抗HIV活性物質の有効量をさらに哺乳動物に投与することを含む、上記[18]記載の方法。

[20] 上記[1]乃至[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物におけるHIVインテグラーゼの阻害方法。

[13'] 抗HIV作用を有する化合物及び製薬上許容される担体を含む医薬組成物であって、抗HIV作用を有する化合物として、上記[1]乃至[11]のいずれか一つに記載の化合物又はその製薬上許容される塩のみを含む医薬組成物。

[0012] [1A] 一般式[I']又は[II']で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

[0013] [化3]



[0014] [式中、

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

R<sup>3</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(1) ハロゲン原子、

(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は

(3) 2-オキソピロリジニル基であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基又はシクロプロピル基であり、

$R^5$ は、

(1) 水酸基、

(2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(3) ベンジルオキシ基、

(4)  $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキレンオキシ基、

(5) カルボキシ基、

(6)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

(7)  $-NR^{7a}COR^{7b}$

(式中、 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

(8) メタンスルホニル基、又は

(9) メタンスルホニルオキシ基であり、

$p$ は、0乃至3の整数であり、

$q$ は、0又は1であり、

$r$ は、0又は1である。]

[2A]  $q$ が1である上記[1A]記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[3A]  $q$ が0である上記[1A]記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[4A]  $p$ が0又は1である上記[1A]記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[5A]  $r$ が1である上記[1A]乃至[4A]のいずれか一つに記載の

化合物又はその医薬上許容される塩。

[6 A]  $r$  が 0 である上記 [1 A] 乃至 [4 A] のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[7 A]  $R^2$  が、ハロゲン原子である上記 [1 A] 乃至 [4 A] のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[8 A]  $R^4$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基である上記 [1 A] 乃至 [4 A] のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[9 A]  $R^5$  が、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4)  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{2-6}$  アルキレンオキシ基、
- (5) カルボキシ基、又は
- (6)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$  と  $R^{6b}$  は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$  アルキル基である。)

である上記 [1 A] 乃至 [4 A] のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[10 A]  $R^5$  が、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、又は
- (3)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$  と  $R^{6b}$  は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$  アルキル基である。)

である上記 [9 A] 記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[11 A] 上記 [1 A] 乃至 [10 A] のいずれか一つに記載の化合物又

はその医薬上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

[12A] 上記[1A]乃至[10A]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

[13A] 上記[1A]乃至[10A]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるHIVインテグラーゼ阻害剤。

[14A] 上記[1A]乃至[10A]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩、及び一種類以上の他の抗HIV活性物質を組み合わせる抗HIV剤。

[15A] 抗HIV剤を製造するための上記[1A]乃至[10A]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

[16A] HIVインテグラーゼ阻害剤を製造するための上記[1A]乃至[10A]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩の使用。

[17A] 上記[1A]乃至[10A]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。

[18A] 一種類以上の他の抗HIV活性物質の有効量をさらに哺乳動物に投与することを含む、上記[17A]記載の方法。

[19A] 上記[1A]乃至[10A]のいずれか一つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物におけるHIVインテグラーゼの阻害方法。

## 発明の効果

[0015] 本発明化合物は、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤として、HIV感染症・エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗HIV剤との併用により、更に有効な抗HIV剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な

高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

### 発明を実施するための形態

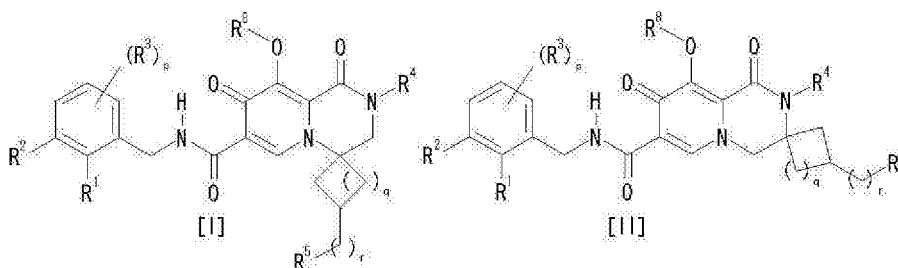
- [0016] 本明細書において使用する各置換基及び各部位の語彙の定義は、さらに別異の記載が無い限りは、次の通りである。なお、特段の定義を与えていない語句又は用語は、当業者が通常理解する意味において用いられる。
- [0017] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。好ましい態様は、フッ素原子又は塩素原子である。
- [0018] 「 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基である。具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基又は*tert*-ブチル基である。
- [0019] 「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を表し、好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基である。具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基又は*tert*-ブチルオキシ基である。
- [0020] 「 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキレンオキシ基」とは、アルコキシ部分が上記定義の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」であり、アルキレンオキシ部分が炭素数2乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキレンオキシ基である、アルコキシアルキレンオキシ基である。好ましくは、アルコキシ部分が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基であり、アルキレンオキシ部分が炭素数2乃至4の直鎖又



は分岐鎖アルキレンオキシ基である、アルコキシアルキレンオキシ基である。例えば、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、メトキシブトキシ基、メトキシペンチルオキシ基、メトキシヘキシルオキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、エトキシブトキシ基、エトキシペンチルオキシ基、エトキシヘキシルオキシ基、プロポキシエトキシ基、プロポキシプロポキシ基、プロポキシブトキシ基、プロポキシペンチルオキシ基、プロポキシヘキシルオキシ基、ブトキシエトキシ基、ブトキシプロポキシ基、ブトキシブトキシ基、ブトキシペンチルオキシ基、ブトキシヘキシルオキシ基、ペンチルオキシエトキシ基、ペンチルオキシプロポキシ基、ペンチルオキシブトキシ基、ペンチルオキシペンチルオキシ基、ペンチルオキシヘキシルオキシ基、ヘキシルオキシエトキシ基、ヘキシルオキシプロポキシ基、ヘキシルオキシブトキシ基、ヘキシルオキシペンチルオキシ基、ヘキシルオキシヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、メトキシエトキシ基又はメトキシプロポキシ基である。

[0021] 一般式 [I] 又は [II] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

[0022] [化4]



[0023] R<sup>1</sup>の好ましい態様は、フッ素原子である。

R<sup>2</sup>の好ましい態様は、水素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。R<sup>2</sup>のより好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様の1つは、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様の1つは、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又は2-オキソピロリジニル基である。R<sup>3</sup>のより好ましい態様

は、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基又はイソプロポキシ基である。

pの好ましい態様は、0又は1である。pのより好ましい態様は0である。

R<sup>2</sup>及びpの組み合わせとして好ましい態様は、R<sup>2</sup>がハロゲン原子であり、pが0である。R<sup>2</sup>及びpの組み合わせとしてより好ましい態様は、R<sup>2</sup>が塩素原子であり、pが0である。

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びpの組み合わせとして好ましい態様は、R<sup>2</sup>が水素原子であり、R<sup>3</sup>がハロゲン原子であり、pが1である。より好ましくは、R<sup>2</sup>が水素原子であり、R<sup>3</sup>がフッ素原子であり、pが1である。

R<sup>4</sup>の好ましい態様は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又はシクロプロピル基である。R<sup>4</sup>のより好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様の1つは、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は-CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、水酸基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、-CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、2-メトキシエトキシ基、カルボキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アセチルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基、メタンスルホニル基又はメタンスルホニルオキシ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、水酸基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、

- (4) イソブチリル基、
  - (5) ピバロイル基、
  - (6) パルミトイル基、
  - (7) ベンゾイル基、
  - (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
  - (9) ジメチルカルバモイル基であり、
- より好ましい態様は、

- (1) 水素原子、又は
- (2) アセチル基である。

[0024] q が 1 である一般式 [I] 又は [I I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子又はハロゲン原子であり、

R<sup>3</sup>は、

- (1) ハロゲン原子、又は
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>5</sup>は、

- (1) 水酸基、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4) C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルキレンオキシ基、
- (5) -CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>

(式中、R<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(i i) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。)、

- (6) -NR<sup>7a</sup>CO-R<sup>7b</sup>

(式中、R<sup>7a</sup>とR<sup>7b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、又は

(7) メタンスルホニルオキシ基であり、

$R^8$ は、

(1) 水素原子、

(2) アセチル基、

(3) プロピオニル基、

(4) イソブチリル基、

(5) ピバロイル基、

(6) パルミトイル基、

(7) ベンゾイル基、

(8) 4-メチルベンゾイル基、又は

(9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^3$ の好ましい態様は、フッ素原子又はメトキシ基である。

$R^4$ の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である。 $R^5$ のより好ましい態様は、水酸基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、 $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、2-メトキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アセチルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基又はメタンスルホニルオキシ基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、水酸基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基である。 $R^5$ のより好ましい

態様は、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

- (1) 水素原子、又は
- (2) アセチル基である。

pの好ましい態様は、0である。

[0025] qが1であり、rが1である一般式 [I] 又は [I I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子又はハロゲン原子であり、

R<sup>3</sup>は、

- (1) ハロゲン原子、又は
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>5</sup>は、

- (1) 水酸基、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は
- (3) -NR<sup>7a</sup>COR<sup>7b</sup>

(式中、R<sup>7a</sup>とR<sup>7b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(i i) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。) であり、

R<sup>8</sup>は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、

(8) 4-メチルベンゾイル基、又は

(9) ジメチルカルバモイル基であり、

pは、0又は1である。

R<sup>1</sup>の好ましい態様は、フッ素原子である。

R<sup>2</sup>の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様は、フッ素原子又はメトキシ基である。

R<sup>4</sup>の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様の1つは、水酸基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基、エトキシ基又はアセチルアミノ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、水酸基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基又はエトキシ基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

(2) アセチル基である。

pの好ましい態様は、0である。

[0026] qが1であり、rが0である一般式 [I] 又は [I I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子又はハロゲン原子であり、

R<sup>3</sup>は、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>5</sup>は、

(1) 水酸基、

(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

(3) ベンジルオキシ基、

(4) C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルキレンオキシ基、

(5) -CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>

(式中、R<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

(6)  $-NR^{7a}COR^{7b}$

(式中、 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、又は

(7) メタンスルホニルオキシ基であり、

$R^8$ は、

(1) 水素原子、

(2) アセチル基、

(3) プロピオニル基、

(4) イソブチリル基、

(5) ピバロイル基、

(6) パルミトイル基、

(7) ベンゾイル基、

(8) 4-メチルベンゾイル基、又は

(9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^3$ の好ましい態様は、フッ素原子又はメトキシ基である。

$R^4$ の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である。 $R^5$ のより好ましい態様は、水酸基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、 $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、2-メトキシエトキシ基、メ

チルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、N-アセチル-N-メチルアミノ基又はメタンスルホニルオキシ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、水酸基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

- (1) 水素原子、又は
- (2) アセチル基である。

pの好ましい態様は、0である。

[0027] qが0である一般式 [I] 又は [I I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

R<sup>3</sup>は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は
- (3) 2-オキソピロリジニル基であり、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はシクロプロピル基であり、

R<sup>5</sup>は、

- (1) 水酸基、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (3) カルボキシ基、
- (4) -CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>

(式中、R<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(i i) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。)、又は

- (5) メタンスルホニル基であり、

R<sup>8</sup>は、



- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

pは、0又は1である。

R<sup>1</sup>の好ましい態様は、フッ素原子である。

R<sup>2</sup>の好ましい態様は、水素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。R<sup>2</sup>のより好ましい態様は、水素原子である。R<sup>2</sup>のより好ましい態様は、塩素原子である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様の1つは、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様の1つは、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又は2-オキソピロリジニル基である。R<sup>3</sup>のより好ましい態様は、フッ素原子である。R<sup>3</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基、エトキシ基又はイソプロポキシ基である。

R<sup>4</sup>の好ましい態様は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又はシクロプロピル基である。R<sup>4</sup>のより好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様の1つは、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は-CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、水酸基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、-CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキ

シ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基又はメタンスルホニル基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、水酸基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基又はエトキシ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

(2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、

水素原子である。

pの好ましい態様は、0である。

[0028] qが0であり、rが1である一般式 [I] 又は [I I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

R<sup>3</sup>は、

(1) ハロゲン原子、

(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は

(3) 2-オキソピロリジニル基であり、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>5</sup>は、

(1) 水酸基、

(2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は

(3) メタンスルホニル基であり、

R<sup>8</sup>は、

(1) 水素原子、

(2) アセチル基、

(3) プロピオニル基、

(4) イソブチリル基、

- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

pは、0又は1である。

R<sup>1</sup>の好ましい態様は、フッ素原子である。

R<sup>2</sup>の好ましい態様は、水素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。R<sup>2</sup>のより好ましい態様は、水素原子である。R<sup>2</sup>のより好ましい態様は、塩素原子である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様の1つは、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様の1つは、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又は2-オキソピロリジニル基である。R<sup>3</sup>のより好ましい態様は、フッ素原子である。R<sup>3</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基、エトキシ基又はイソプロポキシ基である。

R<sup>4</sup>の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様の1つは、水酸基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基、エトキシ基又はメタンスルホニル基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、水酸基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基又はエトキシ基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

- (1) 水素原子、又は
- (2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、  
水素原子である。

pの好ましい態様は、0である。

[0029] qが0であり、rが0である一般式 [I] 又は [I I] で表される化合物

において、好ましい態様は以下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子又はハロゲン原子であり、

$R^3$ は、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基又はシクロプロピル基であり、

$R^5$ は、

(1) カルボキシ基、又は

(2)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。) であり、

$R^8$ は、

(1) 水素原子、

(2) アセチル基、

(3) プロピオニル基、

(4) イソブチリル基、

(5) ピバロイル基、

(6) パルミトイル基、

(7) ベンゾイル基、

(8) 4-メチルベンゾイル基、又は

(9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^3$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^4$ の好ましい態様は、エチル基、イソプロピル基又はシクロプロピル基である。 $R^4$ のより好ましい態様は、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様は、カルボキシ基、メチルカルバモイル基又はジメチル

カルバモイル基である。

$R^8$ の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

(2) アセチル基であり、

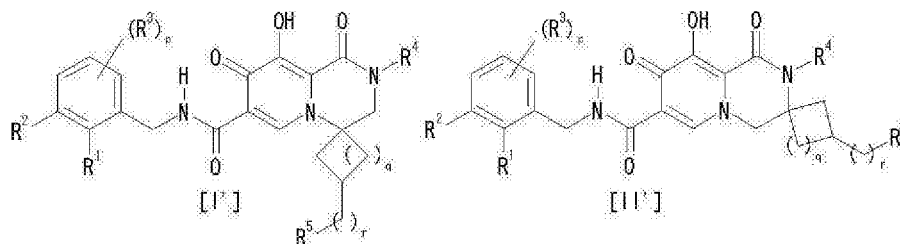
さらにより好ましい態様は、

水素原子である。

$p$ の好ましい態様は、0である。

[0030] 一般式 [I] 又は [II] で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式 [I'] 又は [II'] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0031] [化5]

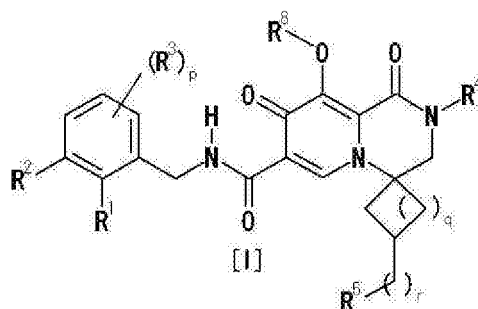


[0032] [式中、各記号は前記の通りである。]

一般式 [I'] 又は [II'] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $p$ 、 $q$  及び  $r$ の好ましい態様は、一般式 [I] 又は [II] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $p$ 、 $q$  及び  $r$ の好ましい態様と同様である。

[0033] 一般式 [I]

[0034] [化6]



[0035] [式中、

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

$R^3$ は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、又は
- (3) 2-オキソピロリジニル基であり、

$p$ が2又は3の場合、 $R^3$ はそれぞれ同一又は異なってもよく、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基又はシクロプロピル基であり、

$R^5$ は、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4)  $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキレンオキシ基、
- (5) カルボキシ基、
- (6)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

- (7)  $-NR^{7a}COR^{7b}$

(式中、 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

- (8) メタンスルホニル基、又は

- (9) メタンスルホニルオキシ基であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、

- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、
- (9) ジメチルカルバモイル基、
- (10) ジメチルアミノメチルカルボニル基、
- (11) フマリル基、又は
- (12) 3-カルボキシベンゾイル基であり、

p は、0 乃至 3 の整数であり、

q は、0 又は 1 であり、

r は、0 又は 1 である。]

で表される化合物又はその製薬上許容される塩の好ましい態様の 1 つは、q が 1 である化合物である。

[0036] q が 1 である一般式 [I] で表される化合物の好ましい態様の 1 つは、r が 1 である化合物である。

[0037] q が 1 であり、r が 1 である一般式 [I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

R<sup>1</sup> は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup> は、水素原子又はハロゲン原子であり、

R<sup>3</sup> は、

- (1) ハロゲン原子、又は
- (2) C<sub>1-6</sub> アルコキシ基であり、

R<sup>4</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル基であり、

R<sup>5</sup> は、

- (1) 水酸基、
- (2) C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、又は
- (3) -NR<sup>7a</sup>COR<sup>7b</sup>

(式中、R<sup>7a</sup> と R<sup>7b</sup> は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。) であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^3$ の好ましい態様は、フッ素原子又はメトキシ基である。

$R^4$ の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様は、水酸基、メトキシ基、エトキシ基又はアセチルアミノ基である。

$R^8$ の好ましい態様は、

- (1) 水素原子、又は
- (2) アセチル基である。

[0038]  $q$ が1である一般式 [I] の化合物の好ましい態様の1つは、 $r$ が0である化合物である。

[0039]  $q$ が1であり、 $r$ が0である一般式 [I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子又はハロゲン原子であり、



$R^3$ は、ハロゲン原子であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^5$ は、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4)  $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキレンオキシ基、
- (5)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

- (6)  $-NR^{7a}COR^{7b}$

(式中、 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、又は

- (7) メタンスルホニルオキシ基であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^3$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^4$ の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様は、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、2-メトキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、N-アセチル-N-メチルアミノ基又はメタンスルホニルオキシ基であり、

$R^8$ の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

(2) アセチル基である。

[0040] 一般式 [I] で表される化合物の好ましい態様の1つは、 $q$ が0である化合物である。

[0041]  $q$ が0である一般式 [I] の化合物の好ましい態様の1つは、 $r$ が1である化合物である。

[0042]  $q$ が0であり、 $r$ が1である一般式 [I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

$R^3$ は、

(1) ハロゲン原子、

(2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、又は

(3) 2-オキソピロリジニル基であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^5$ は、

(1) 水酸基、

(2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、又は

(3) メタンスルホニル基であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

- (1) 水素原子、又は
- (2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、

水素原子であり、

pは、0又は1である。

R<sup>1</sup>の好ましい態様は、フッ素原子である。

R<sup>2</sup>の好ましい態様は、水素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様は、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又は2-オキソピロリジニル基である。

R<sup>4</sup>の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様は、水酸基、メトキシ基、エトキシ基又はメタンスルホニル基である。

[0043] qが0である一般式〔I〕の化合物の好ましい態様の1つは、rが0である化合物である。

[0044] qが0であり、rが0である一般式〔I〕で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子又はハロゲン原子であり、

$R^3$ は、ハロゲン原子であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基又はシクロプロピル基であり、

$R^5$ は、

(1) カルボキシ基、又は

(2)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。) であり、

$R^8$ は、

(1) 水素原子、

(2) アセチル基、

(3) プロピオニル基、

(4) イソブチリル基、

(5) ピバロイル基、

(6) パルミトイル基、

(7) ベンゾイル基、

(8) 4-メチルベンゾイル基、又は

(9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^3$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^4$ の好ましい態様は、エチル基、イソプロピル基又はシクロプロピル基である。

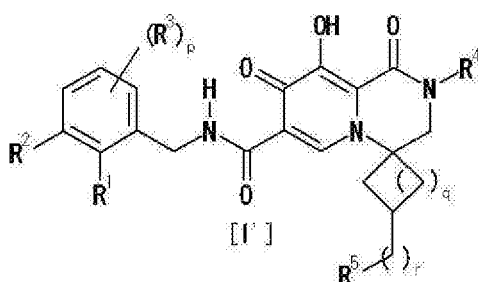
$R^5$ の好ましい態様は、カルボキシ基、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基であり、

$R^8$ の好ましい態様は、

- (1) 水素原子、又は  
 (2) アセチル基であり、  
 さらにより好ましい態様は、  
 水素原子である。

[0045] 一般式 [I] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [I'] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0046] [化7]



[0047] [式中、各記号は前記の通りである。]

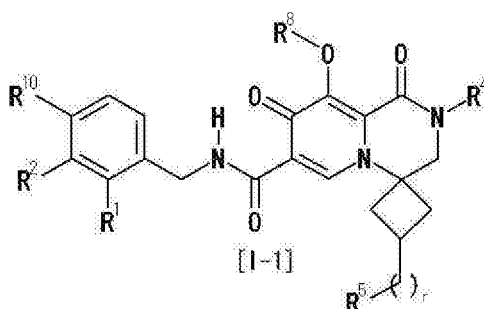
[0048] 一般式 [I'] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $p$ 、 $q$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $p$ 、 $q$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0049] 一般式 [I] で表される化合物の好ましい態様の 1 つは、 $p$  が 0 又は 1 である化合物である。

[0050]  $p$  が 0 又は 1 である一般式 [I] で表される化合物の好ましい態様の 1 つは、 $q$  が 1 である化合物である。

[0051]  $p$  が 0 又は 1 であり、 $q$  が 1 である一般式 [I] の化合物の好ましい態様の 1 つは、一般式 [I-1] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0052] [化8]



[0053] [式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式〔I〕で定義した通りである。]

[0054] 一般式〔I-1〕で表される化合物において、好ましい態様の1つは以下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子又はハロゲン原子であり、

$R^{10}$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、又は
- (3)  $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^5$ は、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4)  $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキレンオキシ基、
- (5)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

- (6)  $-NR^{7a}COR^{7b}$

(式中、 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、又は

- (7) メタンスルホニルオキシ基であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、

- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、  
 $r$  は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^{10}$ の好ましい態様は、水素原子、フッ素原子又はメトキシ基である。

$R^4$ の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である。 $R^5$ のより好ましい態様は、水酸基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、 $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、2-メトキシエトキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、アセチルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基又はメタンサルホニルオキシ基である。

$R^5$ のより好ましい態様は、水酸基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基であり、

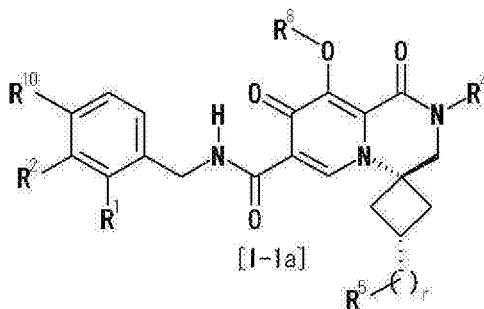
$R^8$ の好ましい態様は、

- (1) 水素原子、又は
- (2) アセチル基である。

[0055] 一般式 [I-1] で表される化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [I

－ 1 a ] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

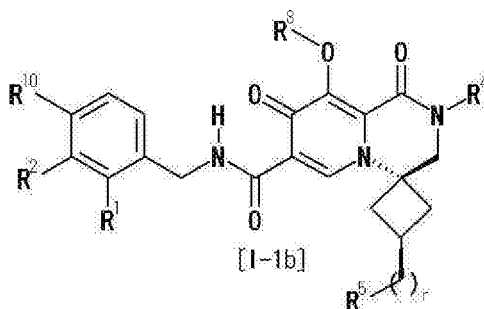
[0056] [化9]



[0057] [式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式 [I-1] で定義した通りである。]

[0058] 一般式 [I-1] で表される化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [I-1 b] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

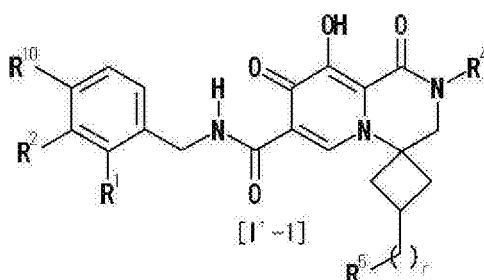
[0059] [化10]



[0060] [式中、 $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式 [I-1] で定義した通りである。]

[0061] 一般式 [I-1] で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式 [I'-1] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0062] [化11]



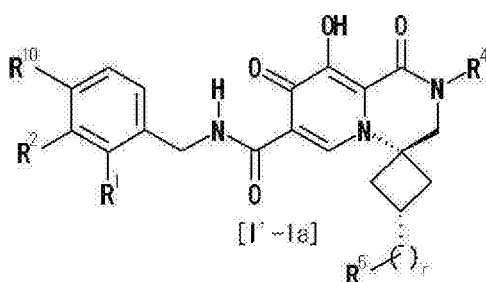
[0063] [式中、各記号は前記の通りである。]



[0064] 一般式 [I' - 1] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 1] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0065] 一般式 [I - 1 a] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [I' - 1 a] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0066] [化12]

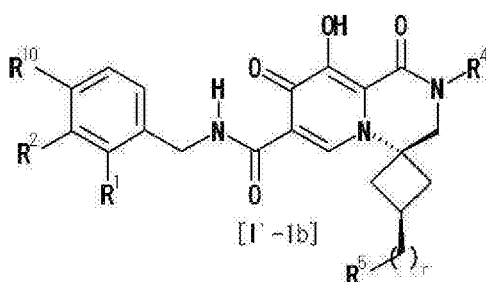


[0067] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0068] 一般式 [I' - 1 a] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 1] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0069] 一般式 [I - 1 b] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [I' - 1 b] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0070] [化13]



[0071] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0072] 一般式 [I' - 1 b] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 1] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

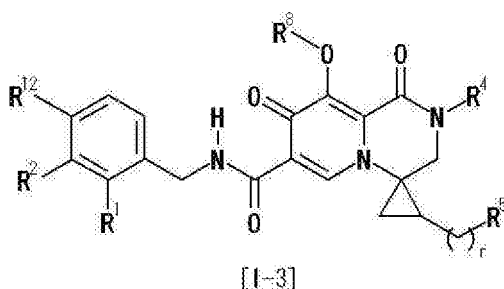
[0073] 一般式 [I - 1 a] 及び [I - 1 b] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{10}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^8$  の好ましい態様は、一般式 [I - 1] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{10}$ 、 $R^4$

、 $R^5$ 及び $R^8$ の好ましい態様として挙げたものである。

[0074]  $p$ が0又は1である一般式〔I〕で表される化合物の好ましい態様の1つは、 $q$ が0である化合物である。

[0075]  $p$ が0又は1であり、 $q$ が0である一般式〔I〕の化合物の好ましい態様は、一般式〔I-3〕で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0076] [化14]



[0077] [式中、 $R^{12}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式〔I〕で定義した通りである。]

[0078] 一般式〔I-3〕で表される化合物において、好ましい態様の1つは以下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

$R^{12}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基又はシクロプロピル基であり、

$R^5$ は、

(1) 水酸基、

(2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(3) カルボキシ基、

(4)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、又は

(5) メタンスルホニル基であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

$r$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子、塩素原子又はトリフルオロメチル基である。 $R^2$ のより好ましい態様は、水素原子である。 $R^2$ のより好ましい態様は、塩素原子である。

$R^{12}$ の好ましい態様は、水素原子、フッ素原子、メトキシ基又はエトキシ基である。 $R^{12}$ のより好ましい態様は、フッ素原子である。 $R^{12}$ のより好ましい態様は、メトキシ基又はエトキシ基である。

$R^4$ の好ましい態様は、メチル基、エチル基、イソプロピル基又はシクロプロピル基である。 $R^4$ のより好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である。 $R^5$ のより好ましい態様は、水酸基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基である。 $R^5$ のより好ましい態様は、 $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基又はメタンスルホニ

ル基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、水酸基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基又はエトキシ基である。R<sup>5</sup>のより好ましい態様は、メチルカルバモイル基又はジメチルカルバモイル基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

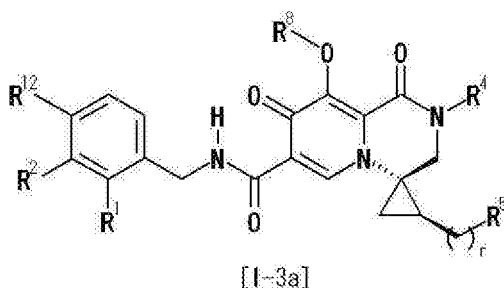
(2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、

水素原子である。

[0079] 一般式 [1-3] の化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [1-3 a] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

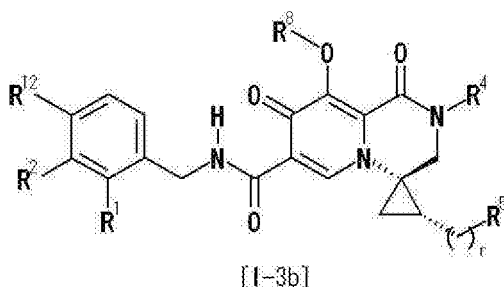
[0080] [化15]



[0081] [式中、R<sup>12</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>及びrは一般式 [1] で定義した通りである。]

[0082] 一般式 [1-3] の化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [1-3 b] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

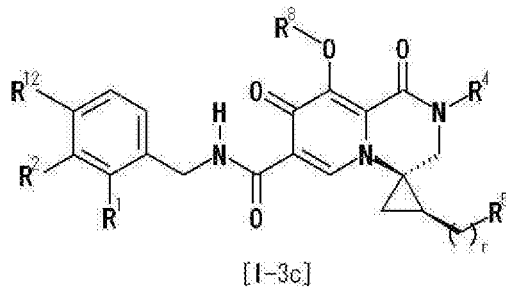
[0083] [化16]



[0084] [式中、R<sup>12</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>及びrは一般式 [1] で定義した通りである。]

[0085] 一般式 [1-3] の化合物の好ましい態様の 1 つは、一般式 [1-3c] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

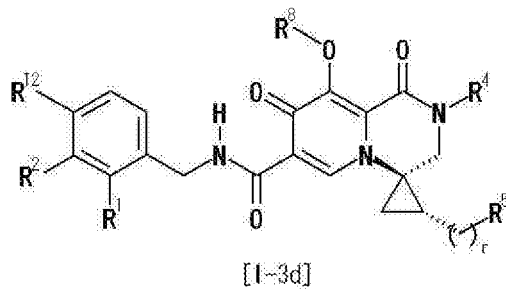
[0086] [化17]



[0087] [式中、 $R^{12}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式 [1] で定義した通りである。]

[0088] 一般式 [1-3] の化合物の好ましい態様の 1 つは、一般式 [1-3d] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

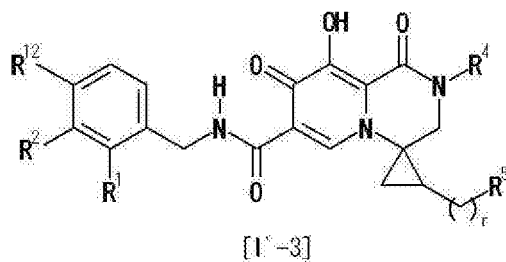
[0089] [化18]



[0090] [式中、 $R^{12}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式 [1] で定義した通りである。]

[0091] 一般式 [1-3] で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式 [1'-3] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0092] [化19]

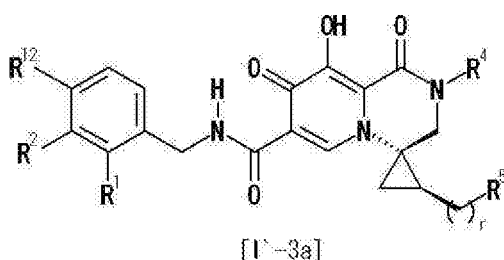


[式中、各記号は前記の通りである。]

[0093] 一般式 [I' - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0094] 一般式 [I - 3 a] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [I' - 3 a] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0095] [化20]

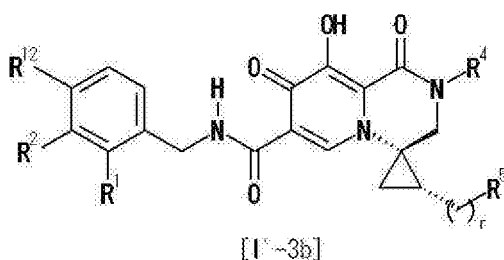


[0096] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0097] 一般式 [I' - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0098] 一般式 [I - 3 b] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [I' - 3 b] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0099] [化21]

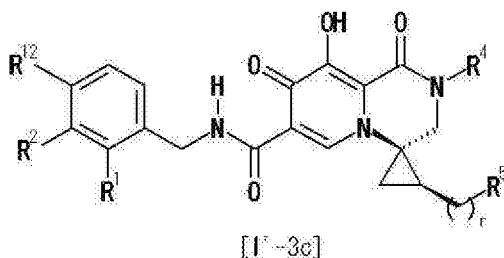


[0100] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0101] 一般式 [I' - 3 b] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0102] 一般式 [I - 3 c] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [I' - 3 c] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0103] [化22]

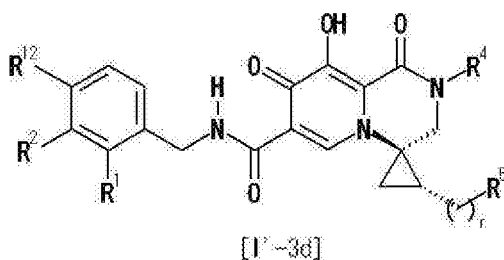


[0104] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0105] 一般式 [I' - 3c] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0106] 一般式 [I - 3d] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [I' - 3d] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0107] [化23]



[0108] [式中、各記号は前記の通りである。]

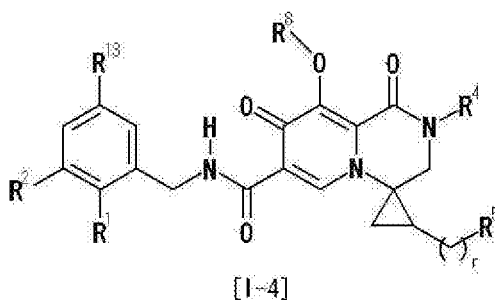
[0109] 一般式 [I' - 3d] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{12}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0110] 一般式 [I - 3a]、[I - 3b]、[I - 3c] 及び [I - 3d] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{12}$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の好ましい態様は、一般式 [I - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{12}$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の好ましい態様として挙げたものである。

[0111]  $p$  が 0 又は 1 であり、 $q$  が 0 である一般式 [I] の化合物の好ましい態様の 1 つは、一般式 [I - 4] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0112]

[化24]



[0113] [式中、 $R^{13}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は2-オキソピロリジニル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式[1]で定義した通りである。]

[0114] 一般式[1-4]で表される化合物において、好ましい態様の1つは以下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、ハロゲン原子であり、

$R^{13}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は2-オキソピロリジニル基であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^5$ は、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
  - (2) アセチル基、
  - (3) プロピオニル基、
  - (4) イソブチリル基、
  - (5) ピバロイル基、
  - (6) パルミトイル基、
  - (7) ベンゾイル基、
  - (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
  - (9) ジメチルカルバモイル基であり、
- $r$ は、0又は1である。



R<sup>1</sup>の好ましい態様は、フッ素原子である。

R<sup>2</sup>の好ましい態様は、塩素原子である。

R<sup>13</sup>の好ましい態様は、水素原子、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基又は2-オキソピロリジニル基である。R<sup>13</sup>のより好ましい態様は、メトキシ基、エトキシ基又はイソプロポキシ基である。

R<sup>4</sup>の好ましい態様は、メチル基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様は、メトキシ基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

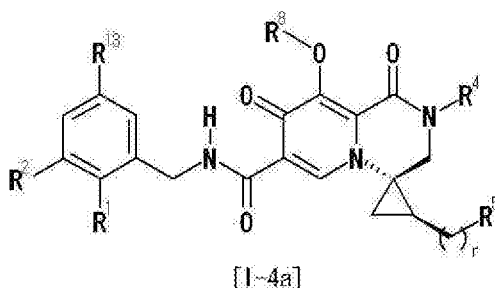
(2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、

水素原子である。

[0115] 一般式〔1-4〕で表される化合物の好ましい態様の1つは、一般式〔1-4a〕で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0116] [化25]

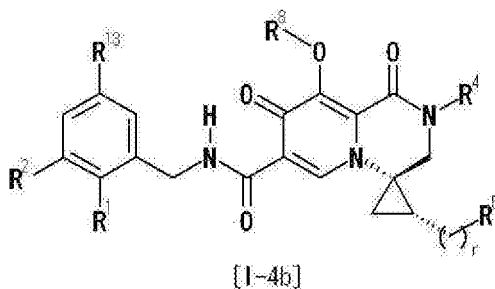


[0117] [式中、R<sup>13</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基又は2-オキソピロリジニル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>8</sup>及びrは一般式〔1〕で定義した通りである。]

[0118] 一般式〔1-4〕で表される化合物の好ましい態様の1つは、一般式〔1-4b〕で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0119]

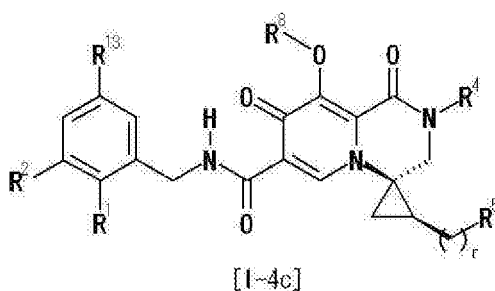
[化26]



[0120] [式中、 $R^{13}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は2-オキソピロリジニル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式[1]で定義した通りである。]

[0121] 一般式[1-4]で表される化合物の好ましい態様の1つは、一般式[1-4c]で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

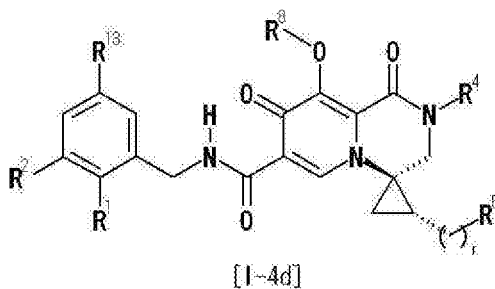
[0122] [化27]



[0123] [式中、 $R^{13}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は2-オキソピロリジニル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式[1]で定義した通りである。]

[0124] 一般式[1-4]で表される化合物の好ましい態様の1つは、一般式[1-4d]で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

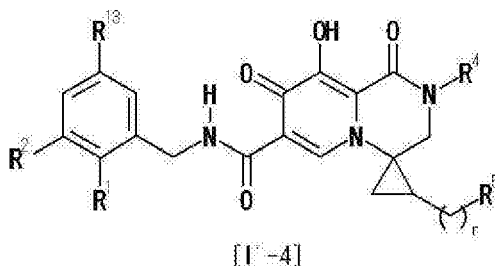
[0125] [化28]



[0126] [式中、 $R^{13}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基又は2-オキソピロリジニル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式[1]で定義した通りである。]

[0127] 一般式[1-4]で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式[1'-4]で表される化合物は、好ましい態様である。

[0128] [化29]

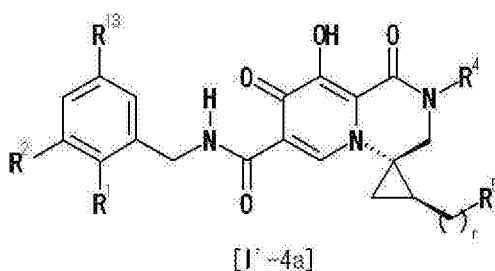


[0129] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0130] 一般式[1'-4]における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$ 及び $r$ の好ましい態様は、一般式[1-4]における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$ 及び $r$ の好ましい態様と同様である。

[0131] 一般式[1-4a]で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式[1'-4a]で表される化合物は、好ましい態様である。

[0132] [化30]

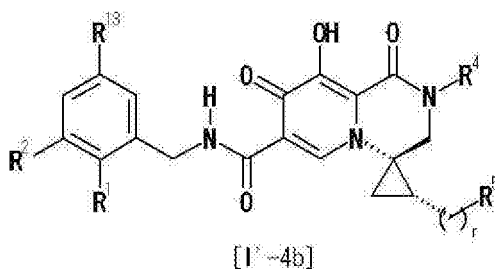


[0133] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0134] 一般式[1'-4a]における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$ 及び $r$ の好ましい態様は、一般式[1-4]における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$ 及び $r$ の好ましい態様と同様である。

[0135] 一般式[1-4b]で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式[1'-4b]で表される化合物は、好ましい態様である。

[0136] [化31]

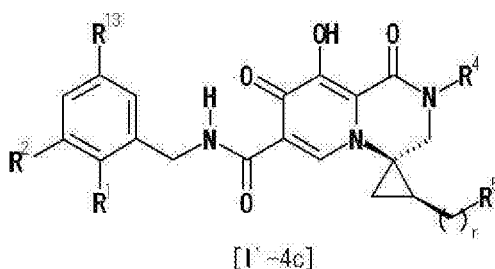


[0137] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0138] 一般式 [1'-4b] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [1-4] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0139] 一般式 [1-4c] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [1'-4c] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0140] [化32]

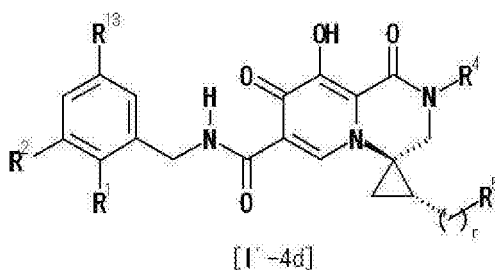


[0141] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0142] 一般式 [1'-4c] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [1-4] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0143] 一般式 [1-4d] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [1'-4d] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0144] [化33]



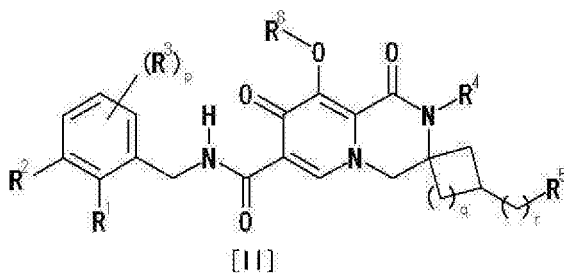
[0145] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0146] 一般式 [I' - 4 d] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I - 4] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{13}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0147] 一般式 [I - 4 a]、[I - 4 b]、[I - 4 c] 及び [I - 4 d] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$  及び  $R^{13}$  の好ましい態様は、一般式 [I - 4] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$  及び  $R^{13}$  の好ましい態様として挙げたものである。

[0148] 一般式 [I I]

[0149] [化34]



[0150] [式中、

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

$R^3$ は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、又は
- (3) 2-オキソピロリジニル基であり、

$p$ が2又は3の場合、 $R^3$ はそれぞれ同一又は異なってもよく、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基又はシクロプロピル基であり、

$R^5$ は、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、

(4)  $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキレンオキシ基、

(5) カルボキシ基、

(6)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$ と $R^{6b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

(7)  $-NR^{7a}COR^{7b}$

(式中、 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

(8) メタンスルホニル基、又は

(9) メタンスルホニルオキシ基であり、

$R^8$ は、

(1) 水素原子、

(2) アセチル基、

(3) プロピオニル基、

(4) イソブチリル基、

(5) ピバロイル基、

(6) パルミトイル基、

(7) ベンゾイル基、

(8) 4-メチルベンゾイル基、

(9) ジメチルカルバモイル基、

(10) ジメチルアミノメチルカルボニル基、

(11) フマリル基、又は

(12) 3-カルボキシベンゾイル基であり、

pは、0乃至3の整数であり、

qは、0又は1であり、

rは、0又は1である。]

で表される化合物又はその製薬上許容される塩の好ましい態様の1つは、 $q$ が1である化合物である。

[0151]  $q$ が1である一般式 [I] の化合物の好ましい態様の1つは、 $r$ が1である化合物である。

[0152]  $q$ が1であり、 $r$ が1である一般式 [I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、ハロゲン原子であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^5$ は、水酸基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^8$ は、

(1) 水素原子、

(2) アセチル基、

(3) プロピオニル基、

(4) イソブチリル基、

(5) ピバロイル基、

(6) パルミトイル基、

(7) ベンゾイル基、

(8) 4-メチルベンゾイル基、又は

(9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$ は、0である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、塩素原子である。

$R^4$ の好ましい態様は、エチル基である。

$R^5$ の好ましい態様は、水酸基又はメトキシ基であり、

$R^8$ の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

(2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、

水素原子である。

[0153]  $q$  が 1 である一般式 [I] の化合物の好ましい態様の 1 つは、 $r$  が 0 である化合物である。

[0154]  $q$  が 1 であり、 $r$  が 0 である一般式 [I] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

$R^1$  は、ハロゲン原子であり、

$R^2$  は、水素原子又はハロゲン原子であり、

$R^3$  は、ハロゲン原子であり、

$R^4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^5$  は、水酸基又は  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり、

$R^8$  は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$  は、0 又は 1 である。

$R^1$  の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$  の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^3$  の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^4$  の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$  の好ましい態様は、水酸基、メトキシ基又はエトキシ基である。

$R^8$  の好ましい態様は、



(1) 水素原子、又は  
(2) アセチル基であり、  
さらにより好ましい態様は、  
水素原子である。

[0155] 一般式 [ I I ] で表される化合物のより好ましい態様の 1 つは、 $q$  が 0 である化合物である。

[0156]  $q$  が 0 である一般式 [ I I ] で表される化合物のより好ましい態様の 1 つは、 $r$  が 1 である化合物である。

[0157]  $q$  が 0 であり、 $r$  が 1 である一般式 [ I I ] で表される化合物において、好ましい態様は以下の通りである。

$R^1$  は、ハロゲン原子であり、

$R^2$  は、水素原子又はハロゲン原子であり、

$R^3$  は、

- (1) ハロゲン原子、又は
- (2)  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり、

$R^4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基であり、

$R^5$  は、水酸基又は  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり、

$R^8$  は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

$p$  は、0 又は 1 である。

R<sup>1</sup>の好ましい態様は、フッ素原子である。

R<sup>2</sup>の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

R<sup>3</sup>の好ましい態様は、フッ素原子又はメトキシ基である。

R<sup>4</sup>の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

R<sup>5</sup>の好ましい態様は、水酸基、メトキシ基又はエトキシ基である。

R<sup>8</sup>の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

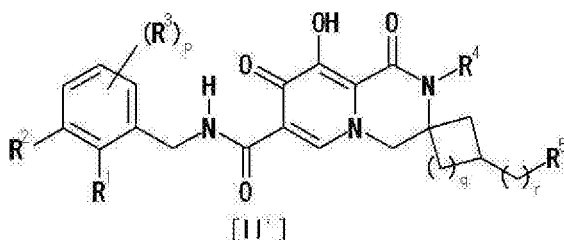
(2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、

水素原子である。

[0158] 一般式 [ I I ] で表される化合物において、R<sup>8</sup>が水素原子である下記一般式 [ I I ' ] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0159] [化35]



[0160] [式中、各記号は前記の通りである。]

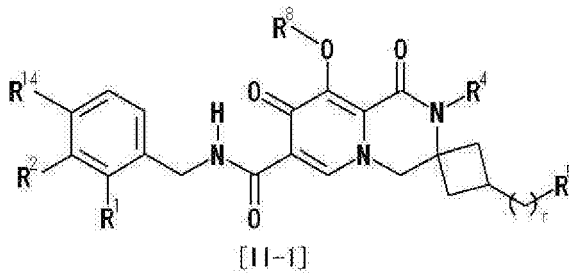
[0161] 一般式 [ I I ' ] におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、p、q及びrの好ましい態様は、一般式 [ I I ] におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、p、q及びrの好ましい態様と同様である。

[0162] 一般式 [ I I ] の化合物の好ましい態様の1つは、pが0又は1である化合物である。

[0163] pが0又は1である一般式 [ I I ] の化合物の好ましい態様の1つは、qが1である化合物である。

[0164] pが0又は1であり、qが1である一般式 [ I I ] の化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [ I I - 1 ] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0165] [化36]



[0166] [式中、 $R^{14}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式 [II] で定義した通りである。]

$R^{14}$ の好ましい態様は、水素原子又はハロゲン原子である。

[0167] 一般式 [II-1] で表される化合物において、好ましい態様の1つは以下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子又はハロゲン原子であり、

$R^{14}$ は、水素原子又はハロゲン原子であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^5$ は、水酸基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
  - (2) アセチル基、
  - (3) プロピオニル基、
  - (4) イソブチリル基、
  - (5) ピバロイル基、
  - (6) パルミトイル基、
  - (7) ベンゾイル基、
  - (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
  - (9) ジメチルカルバモイル基であり、
- $r$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。

$R^{14}$ の好ましい態様は、水素原子又はフッ素原子である。

$R^4$ の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基である。 $R^5$ の好ましい態様の1つは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基又はエトキシ基である。

$R^8$ の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

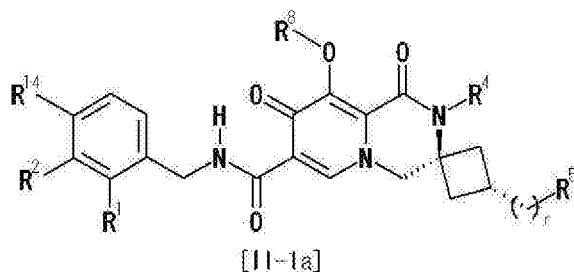
(2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、

水素原子である。

[0168] 一般式 [I-1] で表される化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [I-1a] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

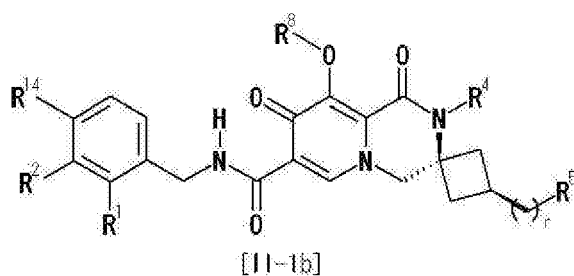
[0169] [化37]



[0170] [式中、 $R^{14}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式 [I] で定義した通りである。]

[0171] 一般式 [I-1] で表される化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [I-1b] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

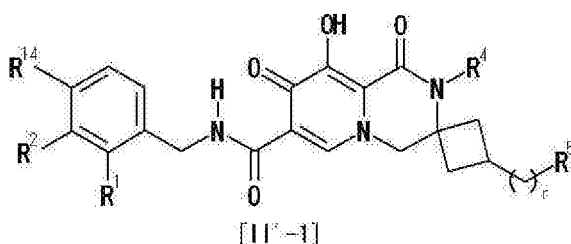
[0172] [化38]



[0173] [式中、 $R^{14}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式〔ⅠⅠ〕で定義した通りである。]

[0174] 一般式〔ⅠⅠ－1〕で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式〔ⅠⅠ'－1〕で表される化合物は、好ましい態様である。

[0175] [化39]

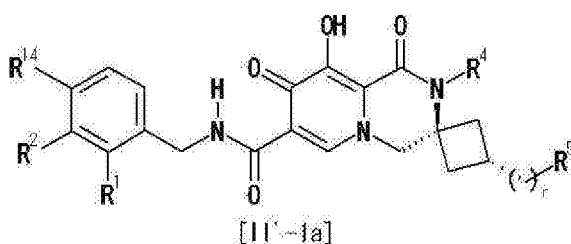


[0176] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0177] 一般式〔ⅠⅠ'－1〕における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$ 及び $r$ の好ましい態様は、一般式〔ⅠⅠ－1〕における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$ 及び $r$ の好ましい態様と同様である。

[0178] 一般式〔ⅠⅠ－1a〕で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式〔ⅠⅠ'－1a〕で表される化合物は、好ましい態様である。

[0179] [化40]



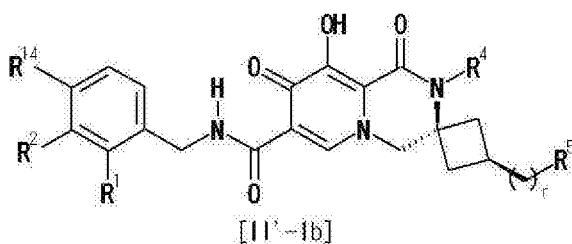
[0180] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0181] 一般式〔ⅠⅠ'－1a〕における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$ 及び $r$ の好ましい態様は、一般式〔ⅠⅠ－1〕における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$ 及び $r$ の好ましい態様と同様である。

[0182] 一般式〔ⅠⅠ－1b〕で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式〔ⅠⅠ'－1b〕で表される化合物は、好ましい態様である。

[0183]

[化41]



[0184] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0185] 一般式 [II'-1b] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [II-1] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

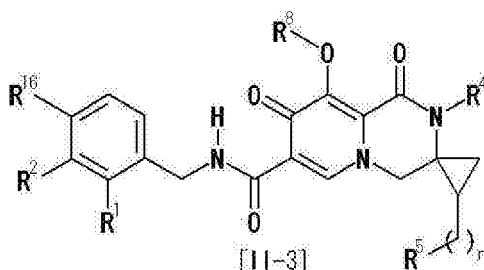
[0186] 一般式 [II-1a] 及び [II-1b] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [II-1] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$  及び  $r$  の好ましい態様として挙げたものである。

[0187] 一般式 [II] で表される化合物の好ましい態様の1つは、 $q$  が0である化合物である。

[0188]  $q$  が0である一般式 [II] の化合物の好ましい態様の1つは、 $p$  が0又は1である化合物である。

[0189]  $p$  が0又は1であり、 $q$  が0である一般式 [II] の化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [II-3] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0190] [化42]



[0191] [式中、 $R^{16}$  は、水素原子、ハロゲン原子又は  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$  及び  $r$  は一般式 [II] で定義した通りである。]

[0192] 一般式 [II-3] で表される化合物において、好ましい態様の1つは以

下の通りである。

$R^1$ は、ハロゲン原子であり、

$R^2$ は、水素原子又はハロゲン原子であり、

$R^{16}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^5$ は、水酸基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、

$R^8$ は、

- (1) 水素原子、
- (2) アセチル基、
- (3) プロピオニル基、
- (4) イソブチリル基、
- (5) ピバロイル基、
- (6) パルミトイル基、
- (7) ベンゾイル基、
- (8) 4-メチルベンゾイル基、又は
- (9) ジメチルカルバモイル基であり、

$r$ は、0又は1である。

$R^1$ の好ましい態様は、フッ素原子である。

$R^2$ の好ましい態様は、水素原子又は塩素原子である。 $R^2$ のより好ましい態様の1つは、水素原子である。 $R^2$ のより好ましい態様の1つは、塩素原子である。

$R^{16}$ の好ましい態様は、水素原子、フッ素原子又はメトキシ基である。 $R^{16}$ のより好ましい態様の1つは、フッ素原子である。 $R^{16}$ のより好ましい態様の1つは、メトキシ基である。

$R^4$ の好ましい態様は、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基である。 $R^5$ の好ましい態様の1つは、 $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基又はエトキシ基である。

$R^5$ の好ましい態様の1つは、水酸基、メトキシ基又はエトキシ基である。

$R^8$ の好ましい態様は、

(1) 水素原子、又は

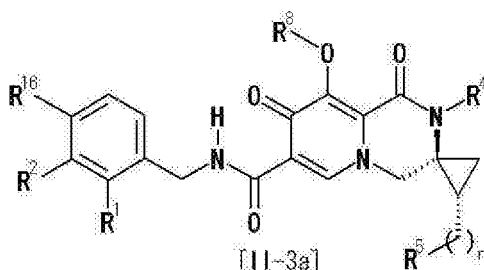
(2) アセチル基であり、

さらにより好ましい態様は、

水素原子である。

[0193] 一般式 [I-3] の化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [I-3a] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

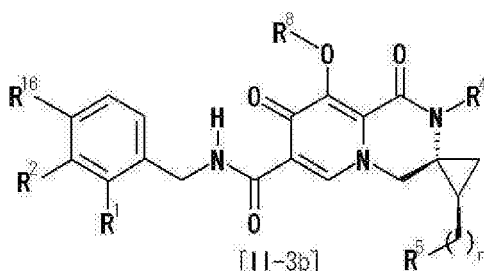
[0194] [化43]



[0195] [式中、 $R^{16}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式 [I] で定義した通りである。]

[0196] 一般式 [I-3] の化合物の好ましい態様の1つは、一般式 [I-3b] で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0197] [化44]



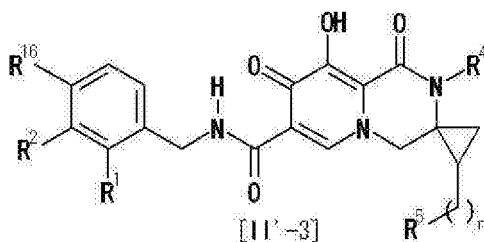
[0198] [式中、 $R^{16}$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 及び $r$ は一般式 [I] で定義した通りである。]

[0199] 一般式 [I-3] で表される化合物において、 $R^8$ が水素原子である下記一般式 [I'-3] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0200]



[化45]

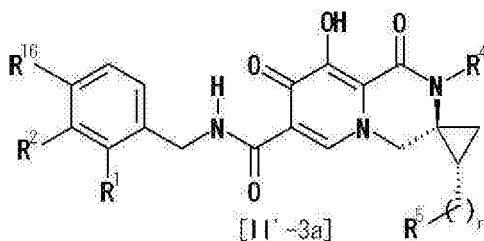


[0201] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0202] 一般式 [11'-3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{16}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [11-3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{16}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0203] 一般式 [11-3a] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [11'-3a] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0204] [化46]

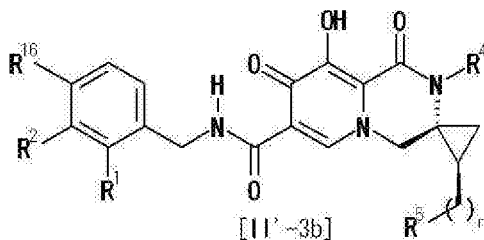


[0205] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0206] 一般式 [11'-3a] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{16}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [11-3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{16}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0207] 一般式 [11-3b] で表される化合物において、 $R^8$  が水素原子である下記一般式 [11'-3b] で表される化合物は、好ましい態様である。

[0208] [化47]



[0209] [式中、各記号は前記の通りである。]

[0210] 一般式 [I I' - 3 b] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{16}$  及び  $r$  の好ましい態様は、一般式 [I I - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{16}$  及び  $r$  の好ましい態様と同様である。

[0211] 一般式 [I I - 3 a] 及び [I I - 3 b] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{16}$ 、 $R^4$ 、 $R^8$  及び  $R^5$  の好ましい態様は、一般式 [I I - 3] における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{16}$ 、 $R^4$ 、 $R^8$  及び  $R^5$  の好ましい態様として挙げたものである。

[0212] 上記一般式 [I - 1 a]、[I - 3 b]、[I - 3 d]、[I - 4 b]、[I - 4 d]、[I I - 1 a]、[I I - 3 a] において、 $r$  が 0 の場合、 $R^5$  の立体配置は、下記部分構造式で示される立体配置を意味する。

[0213] [化48]



[0214] 上記一般式 [I - 1 b]、[I - 3 a]、[I - 3 c]、[I - 4 a]、[I - 4 c]、[I I - 1 b]、[I I - 3 b] において、 $r$  が 0 の場合、 $R^5$  の立体配置は、下記部分構造式で示される立体配置を意味する。

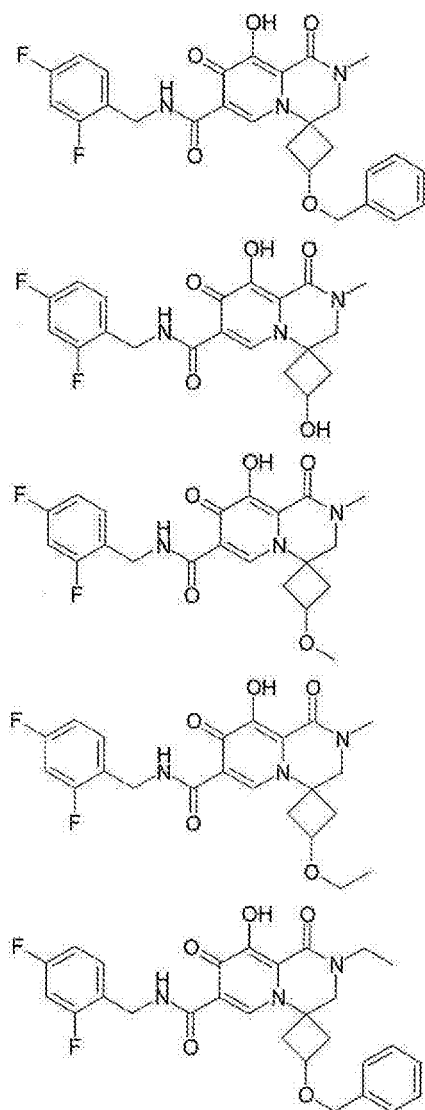
[0215] [化49]



[0216] 「上記一般式 [I]、[I I]、[I - 1]、[I - 1 a]、[I - 1 b]、[I - 3]、[I - 3 a]、[I - 3 b]、[I - 3 c]、[I - 3 d]、[I - 4]、[I - 4 a]、[I - 4 b]、[I - 4 c]、[I - 4 d]、[I I - 1]、[I I - 1 a]、[I I - 1 b]、[I I - 3]、[I I - 3 a] 又は [I I - 3 b] で表される化合物」（以下、本発明化合物ともいう）としては、下記式で表される化合物、又はその製薬上許容される塩が好ましい。

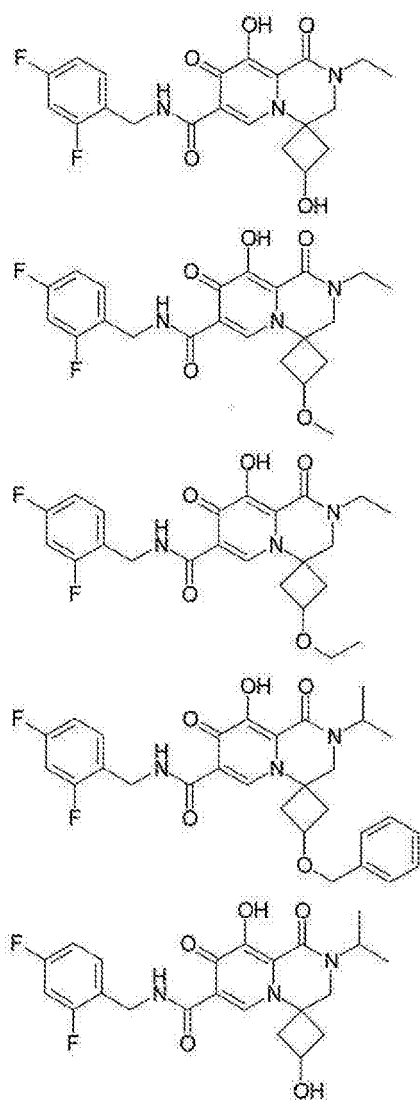
[0217]

[化50]



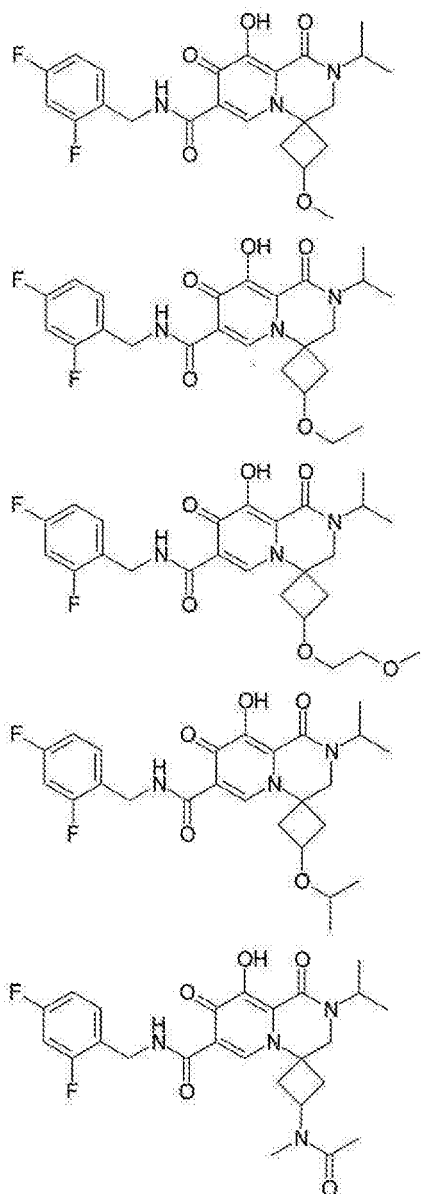
[0218]

[化51]



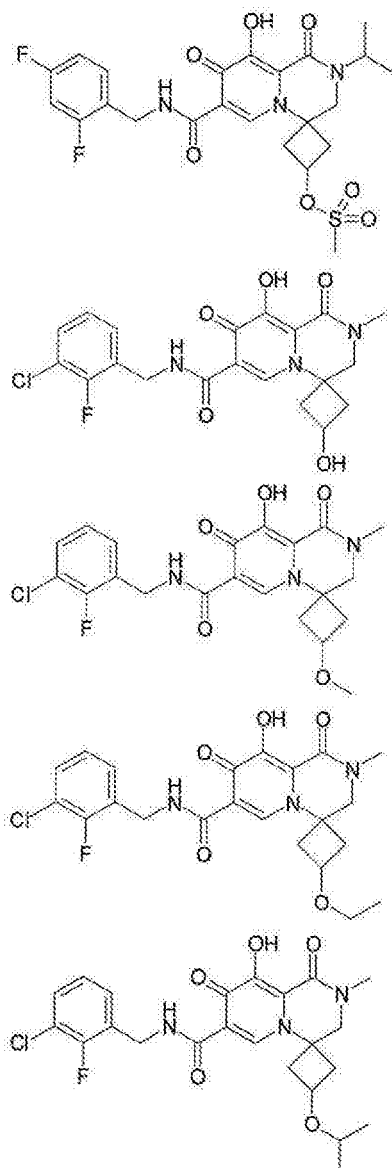
[0219]

[化52]



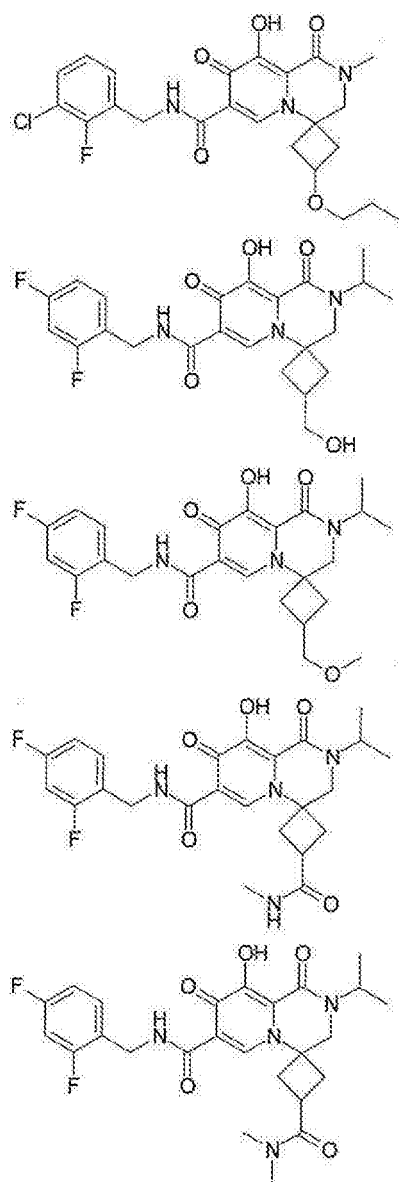
[0220]

[化53]



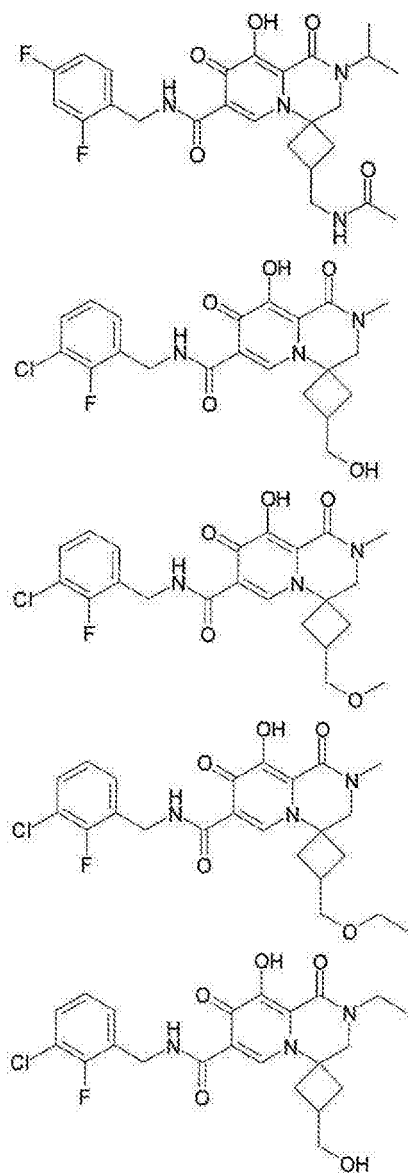
[0221]

[化54]



[0222]

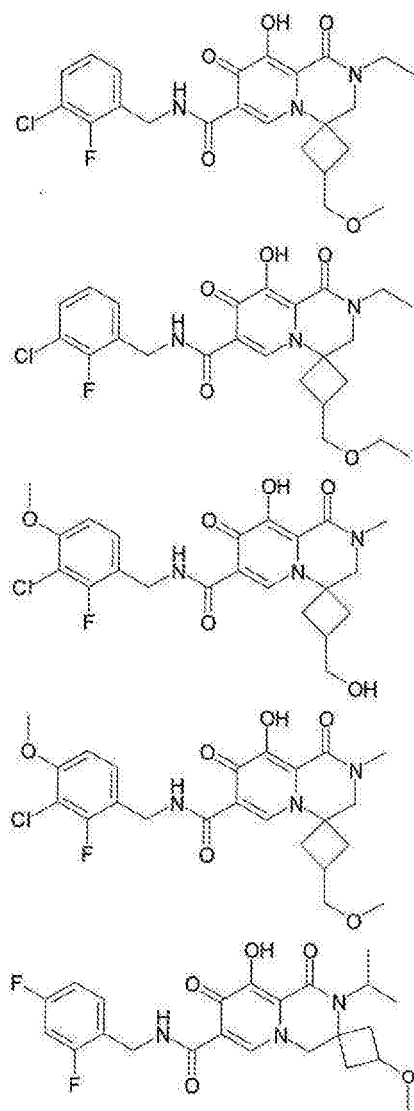
[化55]



[0223]

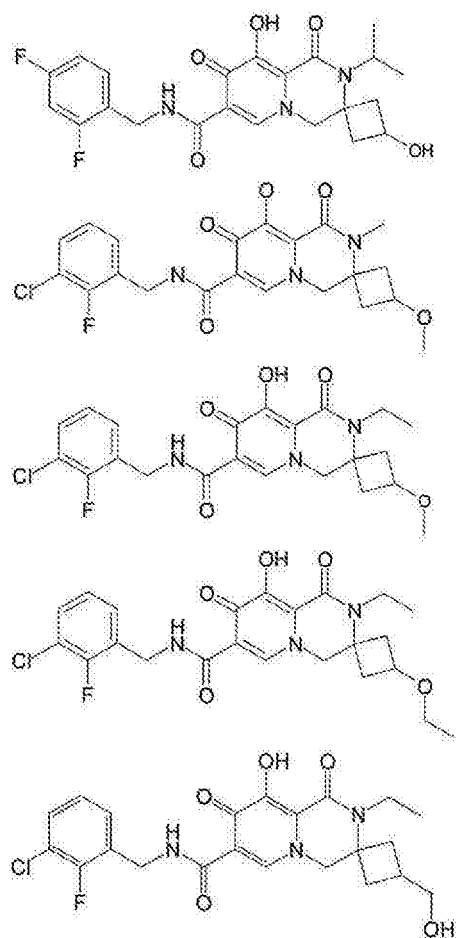


[化56]



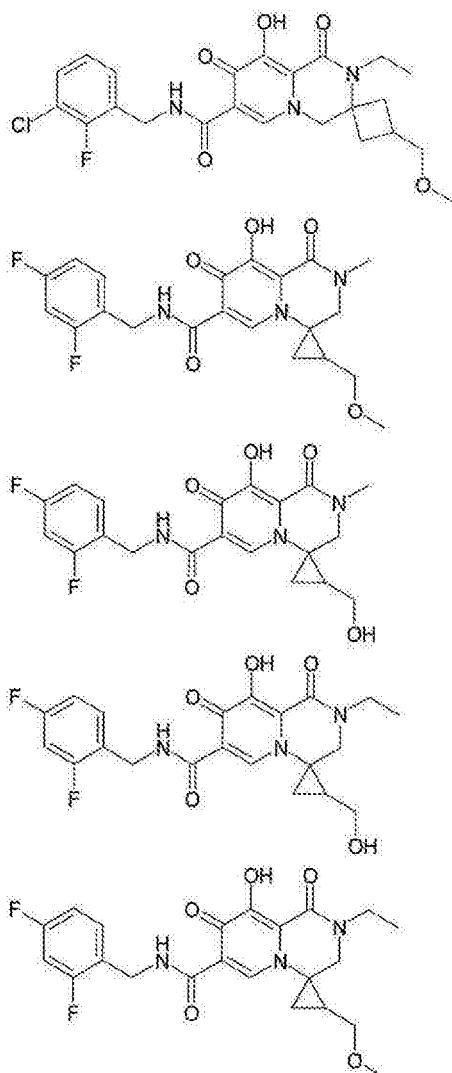
[0224]

[化57]



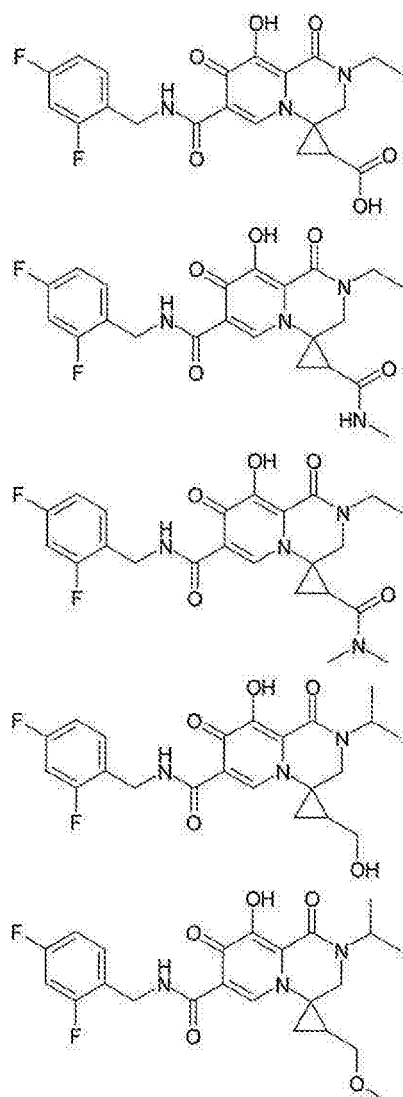
[0225]

[化58]



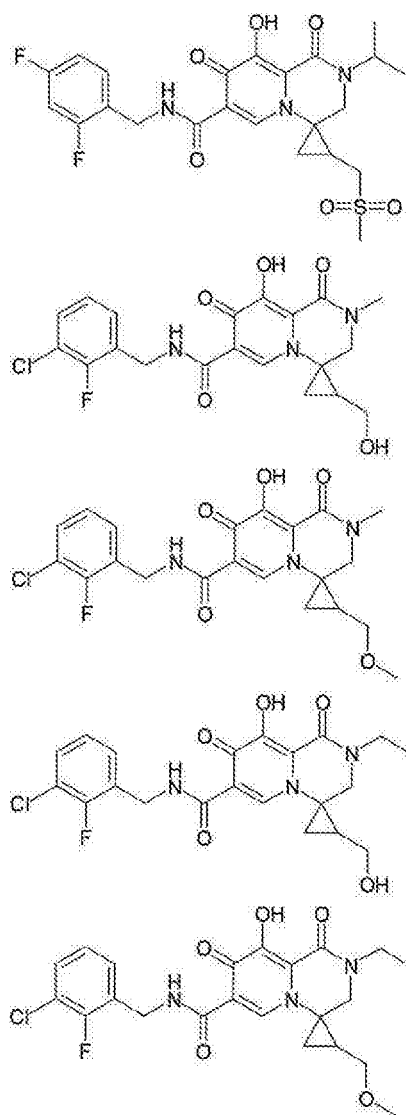
[0226]

[化59]



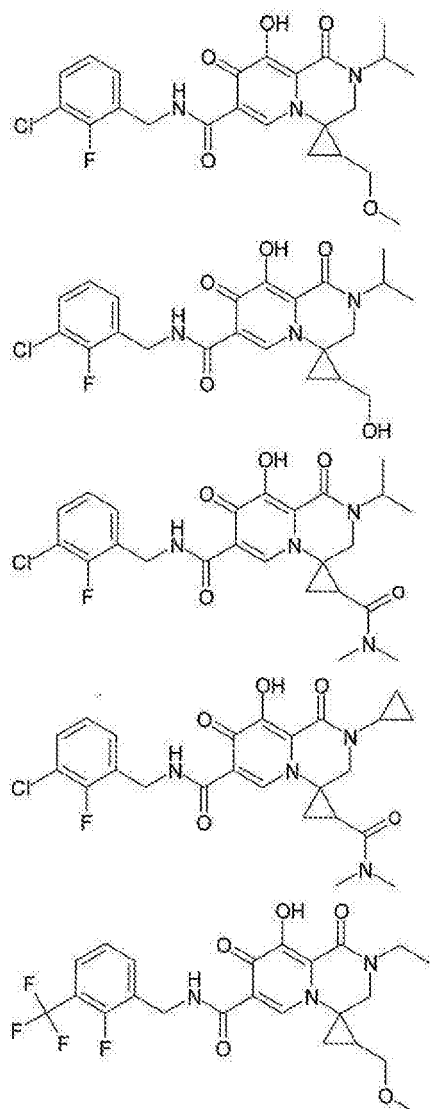
[0227]

[化60]



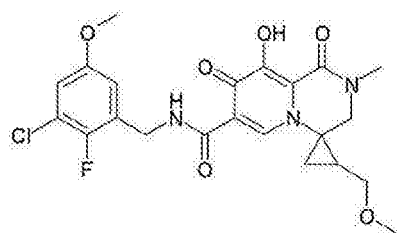
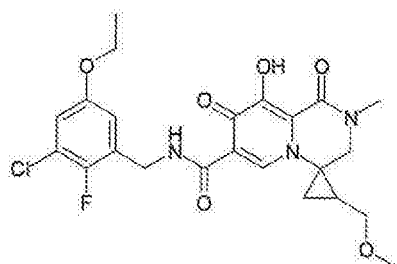
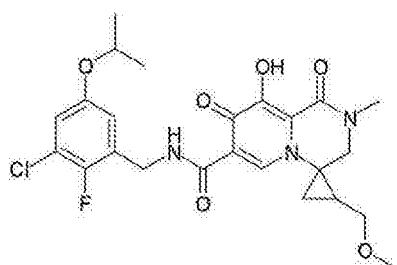
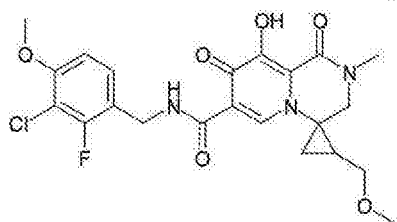
[0228]

[化61]



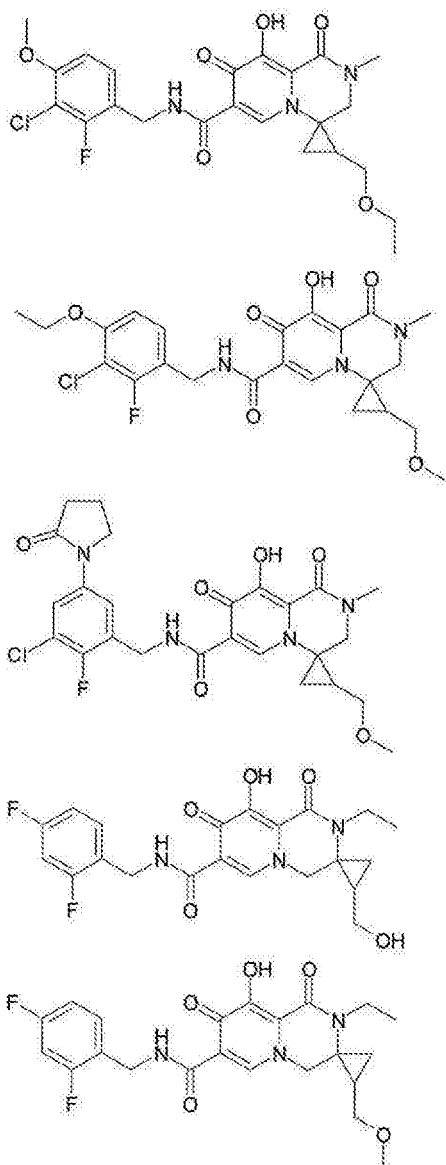
[0229]

[化62]



[0230]

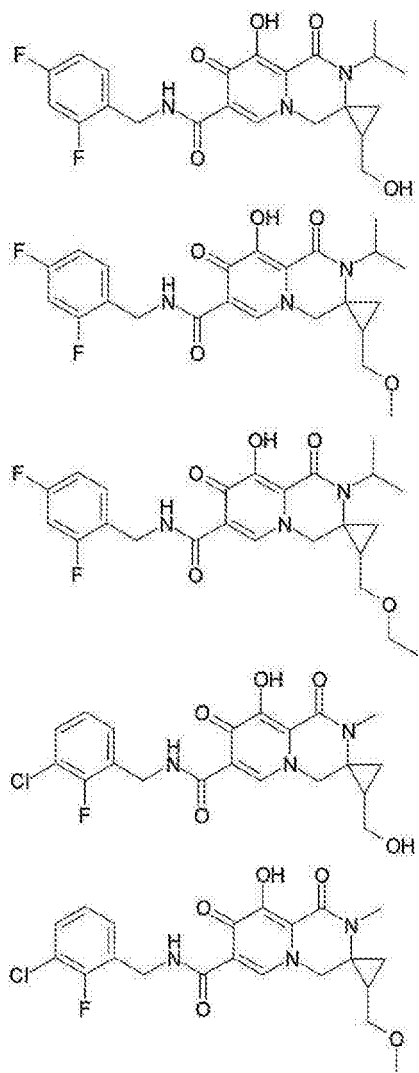
[化63]



[0231]

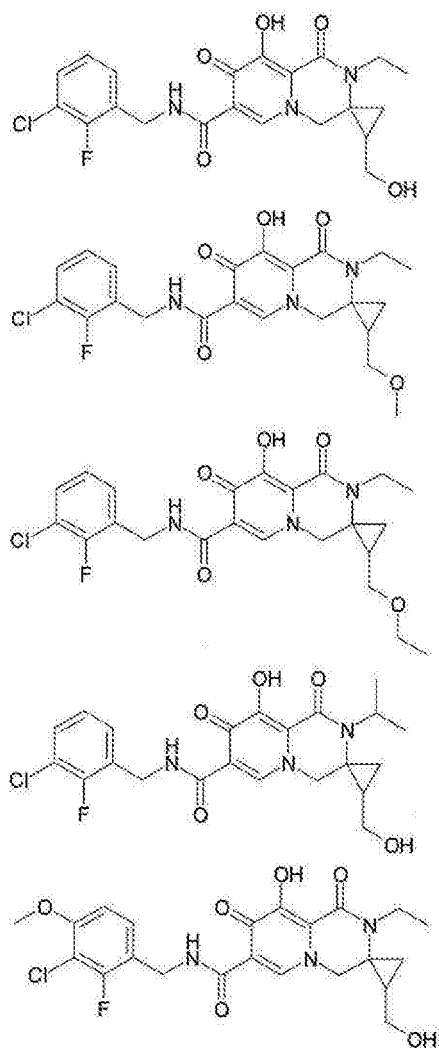


[化64]



[0232]

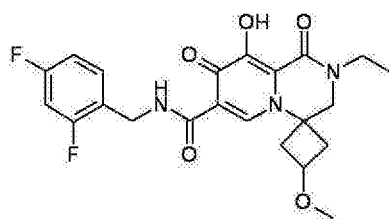
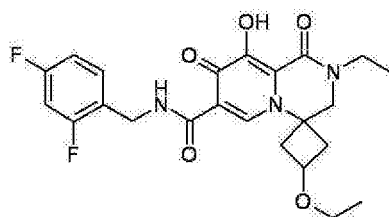
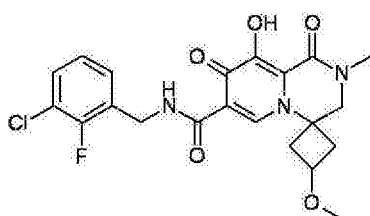
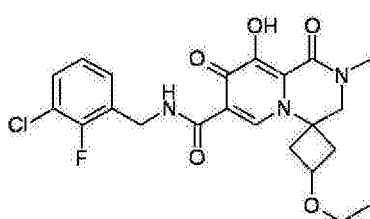
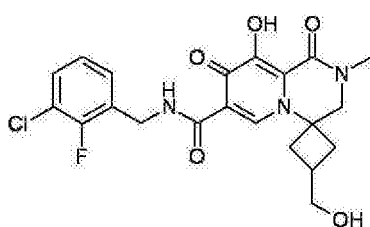
[化65]



[0233] 下記式で表される化合物、又はその製薬上許容される塩は、より好ましい態様である。

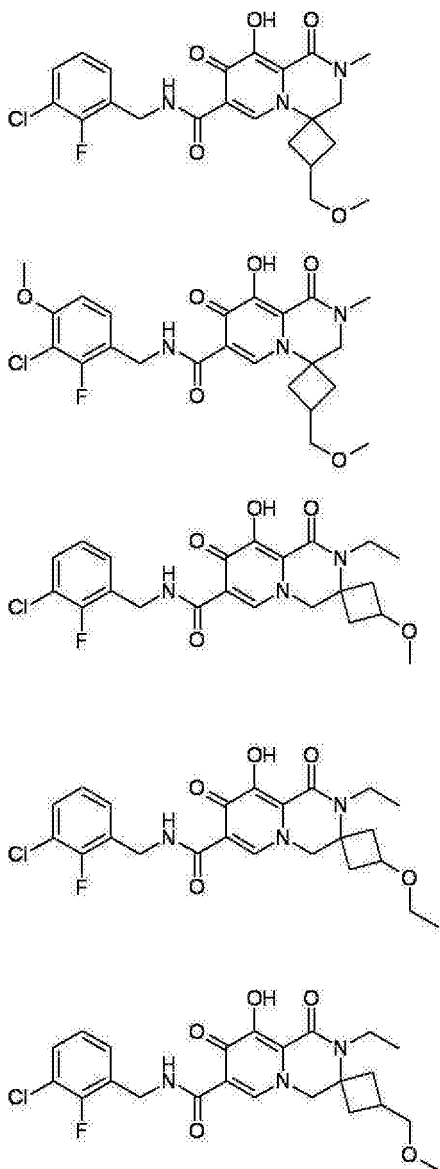
[0234]

[化66]



[0235]

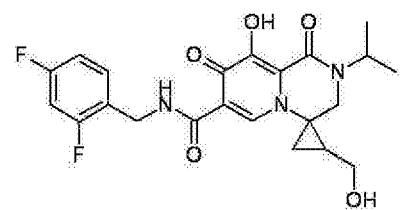
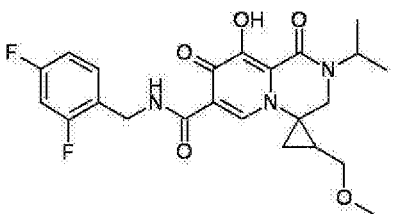
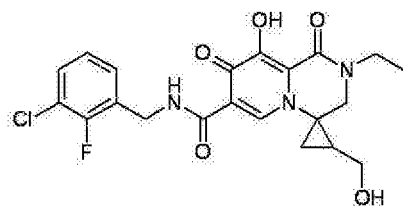
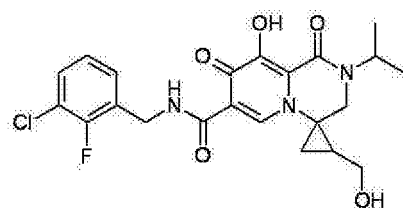
[化67]



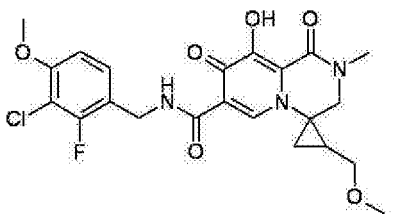
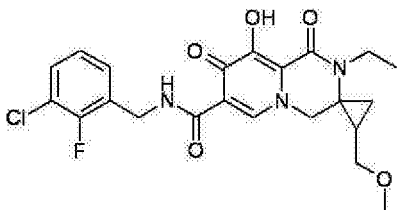
[0236] 下記式で表される化合物、又はその製薬上許容される塩は、より好ましい態様である。

[0237]

[化68]



[0238] [化69]



[0239] 本発明化合物の製薬上許容される塩とは、本発明化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機酸との塩として、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等

との塩が挙げられる。

有機酸との塩として、例えば、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トールエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

有機塩基との塩として、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、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、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*，*N*'-ジベンジルエチレンジアミン、グアニジン、ピリジン、ピコリン、コリン、シンコニン、メグルミン等との塩が挙げられる。

アミノ酸との塩として、例えば、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0240] 公知の方法に従って、本発明化合物と、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸又はアミノ酸とを反応させることにより、そのような塩を得ることができる。

[0241] 本発明において、本発明化合物の製薬上許容される塩として、塩酸との塩（例、1塩酸塩、2塩酸塩）、臭化水素酸との塩（例、1臭化水素酸塩、2臭化水素酸塩）、硫酸との塩、*p*-トールエンスルホン酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩が好ましい態様である。

[0242] 本発明化合物又はその製薬上許容される塩は、溶媒和物であってもよい。

[0243] 「溶媒和物」とは、本発明化合物又はその製薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物（含水物ともいう。）も包含される。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましく、例えば、本発明化合物の0.4から0.8水和物、1水和物、1/2水和物、2水和物、ナトリウム塩の0.4から0.8水和物、ナトリウム塩の1水和物、1メタノール和物

、 1 エタノール和物、 1 アセトニトリル和物、 2 塩酸塩の 2 / 3 エタノール和物等が挙げられる。本発明化合物の溶媒和物の好ましい態様は、 0.5 から 0.7 水和物、 1 水和物、 1 / 2 水和物、 0.6 水和物、 2 水和物、 ナトリウム塩の 0.5 から 0.7 水和物、 ナトリウム塩の 1 水和物、 ナトリウム塩の 0.6 水和物、 ナトリウム塩の 0.5 水和物、 ナトリウム塩の 2 水和物である。

[0244] 公知の方法に従って、本発明化合物又は製薬上許容されるその塩の溶媒和物を得ることができる。

[0245] 本発明化合物は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、本発明化合物は、個々の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。

本発明化合物は、炭素二重結合を有する場合がある。その場合、本発明化合物は、E体、Z体、又はE体とZ体の混合物として存在し得る。

本発明化合物は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体が存在する場合がある。その場合、本発明化合物は、シス体、トランス体、又はシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

本発明化合物は、1 又はそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、本発明化合物は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物又はジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

本発明化合物は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、本発明化合物は、個々のアトロプ異性体又はアトロプ異性体の混合物として存在し得る。

本発明化合物は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、本発明化合物は、上記の異性体をあらゆる比率で含む得る。

[0246] 本願明細書に立体化学を特定せずに表記した一般式、化学構造もしくは化合物名は、他に注釈等の言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。

[0247] ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化などの慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、又は立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることでもできる。

[0248] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。

例えば、化合物が官能基を有するときは、ジアステレオマー混合物は、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤 (chiral auxiliary) として知られている化合物とを反応することによって調整することができる。当該ジアステレオマー混合物は、前記の通りそれぞれのジアステレオマーに分離することができる分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。

また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、化合物のエナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。

あるいは、化合物のどちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、又は、プロキラル (prochiral) な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成 (不斉誘導) を行うことによって得ることもできる。

[0249] 絶対立体配置は結晶性の生成物又は中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物又は中間体を用いてもよい。

[0250] 本発明化合物のある実施態様として、本発明化合物は結晶或いは非晶質 (アモルファス) であっても良い。

[0251] 本発明化合物のある実施態様として、本発明化合物は同位元素 (例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$  等) で標識されていてもよい。



[0252] 本発明化合物又はその製薬上許容される塩の好ましい態様は、実質的に精製された、本発明化合物又はその製薬上許容される塩である。さらに好ましい実施態様は、80%以上の純度に精製された、本発明化合物又はその製薬上許容される塩である。

[0253] 本発明においては、本発明化合物のプロドラッグもまた、有用な薬剤となり得る。

[0254] 「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、例えば、加水分解、加溶媒分解、又は、生理的条件下で分解することによって、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体である。

[0255] プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。

[0256] 修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシ基、アミノ基などの反応性の高い官能基などが挙げられる。

[0257] 水酸基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ピバロイル基、パルミトイル基、ベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルアミノメチルカルボニル基、スルホ基、アラニル基、フマリル基等が挙げられる。また、ナトリウム塩化した3-カルボキシベンゾイル基、2-カルボキシエチルカルボニル基等が挙げられる。

カルボキシ基の修飾基として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ピバロイルオキシメチル基、カルボキシメチル基、ジメチルアミノメチル基、1-(アセチルオキシ)エチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基、ベンジル基、フェニル基、o-トリル基、モルホリノエチル基、N,N-ジエチルカルバモイルメチル基、フ

タリジル基等が挙げられる。

アミノ基の修飾基として具体的には、ヘキシルカルバモイル基、3-メチルチオ-1-(アセチルアミノ)プロピルカルボニル基、1-スルホ-1-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)メチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等が挙げられる。

[0258] 「医薬組成物」としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤等の非経口剤が挙げられる。

[0259] 本発明医薬組成物（例、抗HIV組成物、HIVインテグラーゼ阻害用医薬組成物等）は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、本発明化合物又はその製薬上許容される塩を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体等と、適宜、適量混合等することによって、製造される。該医薬組成物中の本発明化合物又はその製薬上許容される塩の含量は、剤形、投与量等により異なるが、例えば、組成物全体の0.1乃至100重量%である。

「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、或いは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が用いられる。

「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴム等が挙げられる。

「崩壊剤」としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース等が挙げら

れる。

「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。

「流動化剤」としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム等が挙げられる。

「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等が挙げられる。

「溶剤」としては、例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

「溶解補助剤」としては、例えば、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「懸濁化剤」としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等が挙げられる。

「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、D-マンニトール等が挙げられる。

「緩衝剤」としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

「保存剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等が挙げられる。

「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。

「着色剤」としては、例えば、食用色素（例、食用赤色2号若しくは3号

、食用黄色4号若しくは5号等）、 $\beta$ -カロテン等が挙げられる。

「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム等が挙げられる。

[0260] 本発明医薬組成物は、ヒトはもちろんのこと、ヒト以外の哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）に対しても、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート等により異なるが、例えば、成人の患者（体重：約60kg）に経口投与する場合の投与量は、有効成分である本発明化合物として、1日あたり、通常約1mg乃至1gの範囲である。これらの量を1回乃至数回に分けて投与することができる。

[0261] 上記本発明化合物又はその製薬上許容される塩は、HIVインテグラーゼを阻害するので、HIV感染症の治療剤又は予防剤の有効成分として、用いることができる。

「HIVインテグラーゼを阻害する」とは、HIVインテグラーゼとしての機能を特異的に阻害してその活性を消失若しくは減弱することを意味する。1つの局面において、上記本発明化合物又はその製薬上許容される塩は、患者における薬物療法においてHIVインテグラーゼを阻害するために使用されてもよい。他の局面において、上記本発明化合物又はその製薬上許容される塩は、後述する試験例1の条件下、HIVインテグラーゼの機能を特異的に阻害するために使用されてもよい。「HIVインテグラーゼを阻害する」として、好ましくは、「ヒトHIVインテグラーゼを阻害する」である。

「HIVインテグラーゼ阻害剤」として、好ましくは、「ヒトHIVインテグラーゼ阻害剤」である。

上記本発明化合物又はその製薬上許容される塩を、医薬分野で行われている一般的な方法で、1剤又は複数の他の薬剤（以下、併用薬剤ともいう）と組み合わせて使用（以下、併用ともいう）することができる。

上記本発明化合物又はその製薬上許容される塩、及び併用薬剤の投与時期

は限定されず、これらを投与対象に対し、配合剤として投与してもよいし、両製剤を同時に又は一定の間隔をおいて投与してもよい。また、本発明の医薬組成物及び併用薬剤とからなるキットであることを特徴とする医薬として用いてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート、投与時間、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、本発明化合物又はその塩と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。

[0262] 抗HIV剤は、一般に、一時的なウイルス増殖の抑制のみでなく、再びウイルスが増殖しない様にその効果を持続させることが必要である。従って、長期投与が必要とされ、また、夜間等の長時間にわたり効果を持続させるためには一回の投与量を多くせざるを得なくなる場合も多い。これらの長期・大量投与は、副作用が生じる危険性を増加させる。

[0263] 従って、本発明化合物の好ましい態様の一つとして経口投与による吸収性が高いものが挙げられ、また、投与された化合物の血中濃度が長時間維持されるものが挙げられる。

[0264] 本発明化合物の他の好ましい態様の一つとして、薬理活性の良い化合物（例えば、HIVインテグラーゼへの阻害活性が高い化合物、抗HIV活性が高い化合物）、バイオアベイラビリティの良い化合物（例えば、細胞膜透過性の高い化合物、代謝酵素に対し安定である化合物、蛋白への結合率が低い化合物等）、Q148変異を有するHIVに対して抗HIV活性を有する化合物等が挙げられる。

[0265] 本発明化合物の他の好ましい態様の一つとして、薬理活性が高い化合物（具体的には、HIVインテグラーゼ阻害活性のEC<sub>50</sub>が0.1 μM未満、好ましくは、0.01 μM未満）が挙げられる。

[0266] 本発明化合物の他の好ましい態様の一つとして、経口吸収性が高く、かつ、投与された化合物の血中濃度が長時間維持される化合物が挙げられる。

[0267] 上記のような好ましい態様の化合物を使用することにより、ヒトへの投与の際、投与量、又は／及び、投与回数を減らすことが期待される。好ましい

投与回数は、1日2回以下であり、更に好ましくは、1日1回以下（例えば、1日1回、2日に1回等）である。

[0268] 本発明化合物は、H I Vによるウイルス血症の改善及び／又はその改善状態の維持、ウイルス感染症、特に、H I V感染症の予防、治療及び／又はその改善状態の維持に使用され得る。

[0269] 「治療」、「改善」或いは「効果」の指標としては、体内、特に血中のウイルス量の低減、また、H I V RNA量の低減が挙げられる。

[0270] 「H I V感染症の予防」とは、H I V感染の疑いのある人、又は可能性のある人（輸血による感染、母子感染による感染）に対して、薬剤を投与することなどが挙げられる。

[0271] 「エイズの予防」とは、例えば、検査等によりH I Vが検出された人であってエイズの症状が現われていない人に対し薬剤を投与すること；エイズの治療後、その症状が改善された人であってH I Vが根絶されておらずエイズの再発が懸念される人に対し薬剤を投与すること；感染の危険性を危惧してH I V感染前に薬剤を投与することなどが挙げられる。

[0272] 多剤併用療法に用いられる「他の抗H I V剤」及び「他の抗H I V活性物質」としては、抗H I V抗体或いはその他の抗体、H I Vワクチン或いはその他のワクチン、インターフェロン、インターフェロンアゴニスト等の免疫増強剤、H I Vリボザイム、H I Vアンチセンス薬、H I V逆転写酵素阻害剤、H I Vプロテアーゼ阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、ウイルスの認識する宿主細胞のレセプター（C D 4、C X C R 4、C C R 5等）とウイルスとの結合阻害剤（C C R 5アンタゴニスト等）、D N Aポリメラーゼ阻害剤或いはD N A合成阻害剤、H I V p 2 4に作用する薬剤、H I V融合阻害剤、I L - 2アゴニスト或いはアンタゴニスト、T N F -  $\alpha$ アンタゴニスト、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、アポトーシスアゴニスト或いは阻害剤、コリンエステラーゼ阻害剤、免疫調節薬等が挙げられる。

[0273] H I V逆転写酵素阻害剤として具体的には、レトロビル[R]（ジドブジン）

、エピビル[R]（ラミブジン）、ゼリット[R]（サニルブジン）、ヴァイデックス[R]（ジダノシン）、ハイビッド[R]（ザルシタビン）、ザイアジェン[R]（硫酸アバカビル）、ビラミュン[R]（ネビラピン）、ストックリン[R]（エファビレンツ）、レスクリプター[R]（メシル酸デラビルジン）、コンビビル[R]（ジドブジン+ラミブジン）、Trizivir[R]（硫酸アバカビル+ラミブジン+ジドブジン）、また、Coactinon[R]（エミビリン）、Phosphonovir[R]、Coviracil[R]、alovudine（3'-フルオロ-3'-デオキシチミジン）、Thiovir[R]（チオホスホノギ酸）、カプラビリン（5-[(3,5-ジクロロフェニル)チオ]-4-イソプロピル-1-(4-ピリジルメチル)イミダゾール-2-メタノールカルバミン酸）、Tenofovir disoproxilフマル酸塩（(R)-[[2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-1-メチルエトキシ]メチル]ホスホン酸ビス（イソプロポキシカルボニルオキシメチル）エステル フマル酸塩）、テノビルアラフェナミドフマル酸、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸、DPC-083（(4S)-6-クロロ-4-[(1E)-シクロプロピルエチル]-3,4-ジヒドロ-4-トリフルオロメチル-2(1H)-キナゾリノン）、DPC-961（(4S)-6-クロロ-4-(シクロプロピルエチル)-3,4-ジヒドロ-4-(トリフルオロメチル)-2(1H)-キナゾリノン）、DAPD（(-)-β-D-2,6-ジアミノプリンジオキソラン）、Immunocal[R]、MSK-055、MSA-254、MSH-143、NV-01、TMC-120、DPC-817、GS-7340、TMC-125、SPD-754、D-A4FC、capravirine、UC-781、emtricitabine、alovudine、Phosphazid、BCH-10618、DPC-083、Etravirine、BCH-13520、MIV-210、Abacavir sulfate/lamivudine、GS-7340、GW-5634、GW-695634、TMC-278等が挙げられる。ここで、[R]は登録商標を示し、[R]がない

薬剤名称は一般名（例、INN）又は会社により命名されたコード番号を示す（以下同様）。

[0274] また、HIVプロテアーゼ阻害剤として具体的には、クリキシバン[R]（硫酸インジナビルエタノール付加物）、サキナビル、インビラーゼ[R]（メシル酸サキナビル）、ノービア[R]（リトナビル）、ビラセプト[R]（メシル酸ネルフィナビル）、ロピナビル、プローゼ[R]（アンプレナビル）、カレトラ[R]（リトナビル+ロピナビル）、また、mozenavir dimesylate（[4R-（4 $\alpha$ ，5 $\alpha$ ，6 $\beta$ ）]-1，3-ビス〔（3-アミノフェニル）メチル〕ヘキサヒドロ-5，6-ジヒドロキシ-4，7-ビス（フェニルメチル）-2H-1，3-ジアゼピン-2-オン ニメタンスルホン酸塩）、tipranavir（3'-〔（1R）-1-〔（6R）-5，6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニルエチル-6-プロピル-2H-ピラン-3-イル〕プロピル〕-5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジンスルホン酸アミド）、lasinavir（N-〔5（S）-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4（S）-ヒドロキシ-6-フェニル-2（R）-（2，3，4-トリメトキシベンジル）ヘキサノイル〕-L-バリン 2-メトキシエチレンアミド）、KNI-272（（R）-N-tert-ブチル-3-〔（2S，3S）-2-ヒドロキシ-3-N-〔（R）-2-N-（イソキノリン-5-イルオキシアセチル）アミノ-3-メチルチオプロパノイル〕アミノ-4-フェニルブタノイル〕-5，5-ジメチル-1，3-チアゾリジン-4-カルボキサミド）、GW-433908、TMC-126、DPC-681、buckminsterfullerene、MK-944A（MK944（N-（2（R）-ヒドロキシ-1（S）-インダニル）-2（R）-フェニルメチル-4（S）-ヒドロキシ-5-〔4-（2-ベンゾ〔b〕フラニルメチル）-2（S）-（tert-ブチルカルバモイル）ピペラジン-1-イル〕ペンタナミド）+硫酸インジナビル）、JE-2147（〔2（S）-オキソ-4-フェニルメチル-3（S）-〔（2-メチル-3-オキシ）フェニルカルボニルアミノ



]-1-オキサブチル]-4-[(2-メチルフェニル)メチルアミノ]カルボニル-4(R)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾール)、BMS-232632((3S,8S,9S,12S)-3,12-ビス(1,1-ジメチルエチル)-8-ヒドロキシ-4,11-ジオキソ-9-(フェニルメチル)-6-[[4-(2-ピリジニル)フェニル]メチル]-2,5,6,10,13-ペンタアザテトラデカンジカルボン酸ジメチルエステル)、DMP-850((4R,5S,6S,7R)-1-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イルメチル)-4,7-ジベンジル-3-ブチル-5,6-ジヒドロキシペルヒドロ-1,3-ジアゼピン-2-オン)、DMP-851、RO-0334649、Nar-DG-35、R-944、VX-385、TMC-114、Tipranavir、Fosamprenavir sodium、Fosamprenavir calcium、Darunavir、GW-0385、R-944、RO-033-4649、AG-1859等が挙げられる。

[0275] また、HIVインテグラーゼ阻害剤として、S-1360、L-870810、ISENTRISS[R](Raltegravir)、JTK-303(Elvitegravir)、S/GSK1349572(Dolutegravir)等、DNAポリメラーゼ阻害剤或いはDNA合成阻害剤として、ホスカビル[R]、ACH-126443(L-2',3'-ジデヒドロ-ジデオキシ-5-フルオロシチジン)、エンテカビル((1S,3S,4S)-9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチレンシクロペンチル]グアニン)、calanolide A([10R-(10 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,12 $\alpha$ )]-11,12-ジヒドロ-12-ヒドロキシ-6,6,10,11-テトラメチル-4-プロピル-2H,6H,10H-ベンゾ[1,2-b:3,4-b':5,6-b'']トリピラン-2-オン)、calanolide B、NSC-674447(1,1'-アゾビスホルムアミド)、Iscaador(viscum album 抽出物)、Rubitecan等、HIVアンチセンス薬として、HGTV-43、GEM-9

2等、抗HIV抗体或いはその他の抗体として、NM-01、PRO-367、KD-247、Cytolin[R]、TNX-355（CD4抗体）、AGT-1、PRO-140（CCR5抗体）、Anti-CTLA-4MAb等、HIVワクチン或いはその他のワクチンとして、ALVAC[R]、AIDSVAX[R]、Remune[R]、HIV gp41 ワクチン、HIV gp120ワクチン、HIV gp140 ワクチン、HIV gp160 ワクチン、HIV p17 ワクチン、HIV p24 ワクチン、HIV p55 ワクチン、AlphaVaxVector System、canarypox gp160 ワクチン、AntiTat、MVA-F6 Nefワクチン、HIV rev ワクチン、C4-V3ペプチド、p2249f、VIR-201、HGP-30W、TBC-3B、PARTICLE-3B、Antiferon（インターフェロン- $\alpha$ ワクチン）等、インターフェロン或いはインターフェロンアゴニストとして、スミフェロン[R]、MultiFeron[R]、インターフェロン- $\tau$ 、Reticulose、ヒト白血球インターフェロン $\alpha$ 等、CCR5アンタゴニストとしてSCH-351125等、HIV p24に作用する薬剤として、GPG-NH2（グリシループロリルグリシンアミド）等、HIV融合阻害剤として、FP-21399（1,4-ビス[3-[(2,4-ジクロロフェニル)カルボニルアミノ]-2-オキソ-5,8-ジナトリウムスルホニル]ナフチル-2,5-ジメトキシフェニル-1,4-ジヒドラゾン）、T-1249、Synthetic Polymeric Construction No 3、pentafuside、FP-21399、PRO-542、Enfuvirtide等、IL-2アゴニスト或いはアンタゴニストとして、インターロイキン-2、イムネース[R]、Proleukin[R]、Multikine[R]、Ontak[R]等、TNF- $\alpha$ アンタゴニストとして、Thalomid[R]（サリドマイド）、レミケード[R]（インフリキシマブ）、硫酸化カードラン等、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として、Bucast[R]等、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤として、ベルデシン（2-アミノ

ー4ーオキソー3H, 5Hー7ー[(3ーピリジル)メチル]ピロロ[3, 2ーd]ピリミジン)等、アポトーシスアゴニスト或いは阻害剤として、アーキンZ[R]、Panavir[R]、Coenzyme Q10(2ーデカ(3ーメチルー2ーブテニレン)ー5, 6ージメトキシー3ーメチルーpーベンゾキノン)等、コリンエステラーゼ阻害剤として、Cognex[R]等、免疫調節薬として、Imunox[R]、Prokine[R]、Met-enkephalin(6ーde-Lーアルギニンー7ーde-Lーアルギニンー8ーde-Lーバリンアミドーアドレノルフィン)、WFー10(テトラクロロデカオキシドの10倍希釈液)、Perthon、PROー542、SCHD、UKー427857、AMDー070、AKー602、等が挙げられる。

[0276] その他、ノイロトロピン[R]、ライダコール[R]、アンサー20[R]、Ampligen[R]、Anticort[R]、Inactivin[R]、PROー2000、RevM10遺伝子、HIV特異的細胞障害性T細胞(CTL免疫治療、ACTGプロトコル080治療、CD4ーζ遺伝子治療)、SCA結合蛋白、RBCーCD4複合体、Motexafin gadolinium、GEMー92、CNIー1493、(±)ーFTC、Usher cell、D2S、BufferGel[R]、VivaGel[R]、Glyminox vaginal gel、ラウリル硫酸ナトリウム、2F5、2F5/2G12、VRXー496、Ad5gag2、BGー777、IGIVーC、BILRー255等が挙げられる。

[0277] 本発明化合物は、一種類以上(例、1又は2種類)の他の抗HIV活性物質(他の抗HIV剤ともいう)を組み合わせ、抗HIV剤等とすることができ、HIV感染症の予防又は治療に用いることができる。本発明化合物との多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」及び「他の抗HIV活性物質」として好ましくは、HIV逆転写酵素阻害剤及びHIVプロテアーゼ阻害剤である。2剤若しくは3剤、或いはそれ以上の薬剤を併用するか合剤とすることができるが、この時、作用メカニズムの異なる薬剤の組み合わせは

好ましい態様の一つである。また、副作用の重複しない薬剤の選択が好ましい。

[0278] 具体的な薬剤の組み合わせとしては、エファビレンツ、テノフォビル、エムトリシタビン、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、リトナビル+インジナビル、リトナビル+ロピナビル、リトナビル+サキナビル、ジダノシン+ラミブジン、ジドブジン+ジダノシン、スタブジン+ジダノシン、ジドブジン+ラミブジン、スタブジン+ラミブジン、テノフォビル+エムトリシタビンからなる群と本発明化合物の組み合わせが挙げられる（Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, August 13, 2001など）。さらに、アタザナビル+リトナビル、ダルナビル、ダルナビル+リトナビル、マラビロックからなる群と本発明化合物の組み合わせが挙げられる。特に好ましくは、エファビレンツ、インジナビル、ネルフィナビル、テノフォビル、エムトリシタビン、ジドブジン、ラミブジンとの組み合わせによる2剤併用、及び、ジドブジン+ラミブジン、テノフォビル+ラミブジン、テノフォビル+ジドブジン、テノフォビル+エファビレンツ、テノフォビル+ネルフィナビル、テノフォビル+インジナビル、テノフォビル+エムトリシタビン、エムトリシタビン+ラミブジン、エムトリシタビン+ジドブジン、エムトリシタビン+エファビレンツ、エムトリシタビン+ネルフィナビル、エムトリシタビン+インジナビル、ネルフィナビル+ラミブジン、ネルフィナビル+ジドブジン、ネルフィナビル+エファビレンツ、ネルフィナビル+インジナビル、エファビレンツ+ラミブジン、エファビレンツ+ジドブジン、エファビレンツ+インジナビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸+エムトリシタビン、ダルナビル+エムトリシタビン、アバカビル+3TC、CMX157+テノホビルジソプロキシルフマル酸、CMX157+エムトリシタビン、CMX157+テノホビルアラフェナミドフマル酸、CMX157+テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸、CMX157+Lamivudine (3TC)、CMX157+Abacavir sulfate (A

BC)、4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-fluoroadenosine(EFdA)+テノホビルジソプロキシルフマル酸、4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-fluoroadenosine(EFdA)+エムトリシタビン、4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-fluoroadenosine(EFdA)+テノホビルアラフェナミドフマル酸、4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-fluoroadenosine(EFdA)+テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸、4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-fluoroadenosine(EFdA)+Lamivudine (3TC)、4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-fluoroadenosine(EFdA)+Abacavir sulfate (ABC)、Festinavir[R] (BMS-986001)+テノホビルジソプロキシルフマル酸、Festinavir[R] (BMS-986001)+エムトリシタビン、Festinavir[R] (BMS-986001)+テノホビルアラフェナミドフマル酸、Festinavir[R] (BMS-986001)+テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸、Festinavir[R] (BMS-986001)+Lamivudine (3TC)、エムトリシタビン+テノホビルアラフェナミドフマル酸、エムトリシタビン+テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸、Festinavir[R] (BMS-986001)+Abacavir sulfate (ABC)との組み合わせによる3剤併用又は3剤合剤との組み合わせによる3剤併用である。これらの組み合わせにおいて、代謝酵素を阻害するCYP阻害剤をさらに加えることもできる。CYP阻害剤としては、リトナビル又はコビススタットが例示される。リトナビルはCYP阻害剤として用いてもよく、他の抗HIV剤として用いることもできる。ここで、「+」とは、記載薬剤を組み合わせ用いることを意味する。

- [0279] 併用投与の場合、本発明化合物を、併用する薬剤（以下、併用薬という。）と同時に投与しても、時間間隔をおいて投与してもよい。併用投与の場合、本発明化合物と併用薬とを含有してなる医薬組成物として投与してもよく、又は本発明化合物を含有してなる医薬組成物と、併用薬を含有してなる医薬組成物を別々に投与してもよい。本発明化合物と併用薬の投与経路は同一であっても異なってもよい。
- [0280] 併用投与の場合、本発明化合物を、1回に0.01mg乃至1gの範囲の投与量で、1日1回乃至数回投与することができる。又は、より少ない投与量で投与してもよい。併用薬は、HIV感染症の予防又は治療に使用される

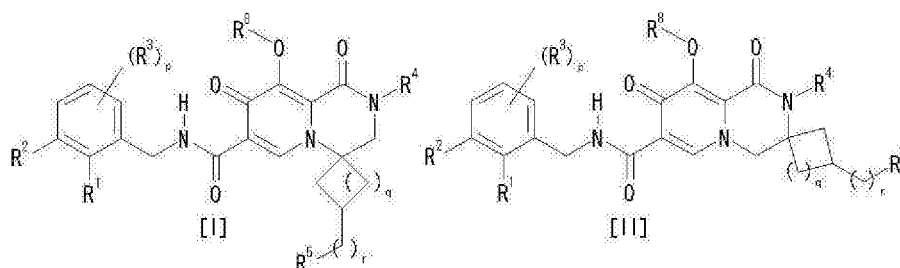
場合の通常の投与量、例えば1回に0.01mg乃至0.3gの範囲の投与量で投与することができる。又は、より少ない投与量で投与してもよい。

[0281] 次に、本発明化合物の製造方法を具体的に説明する。しかしながら本発明はこれらの製造方法に限定されるものではないことは勿論である。本発明化合物を製造するに際し、反応の順序は適宜変更し得る。合理的と思われる工程又は置換部位から反応を行えばよい。また、各工程間に適宜置換基変換（置換基の変換又は更なる修飾）工程が挿入されていてもよい。反応性官能基がある場合は、適宜保護、脱保護を行えばよい。また、反応の進行を促進するために、例示した試薬以外の試薬を適宜用いることができる。また、製造方法未記載の原料化合物は市販されているか又は既知の合成反応を組み合わせ容易に調製可能な化合物である。各工程で得られる化合物は、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の慣用される常法で精製することができるが、場合によっては、単離精製せず次の工程に進むことができる。

[0282] 以下の製造方法において、「室温」とは1乃至40℃を意味する。

一般式 [I] 又は [II]

[0283] [化70]



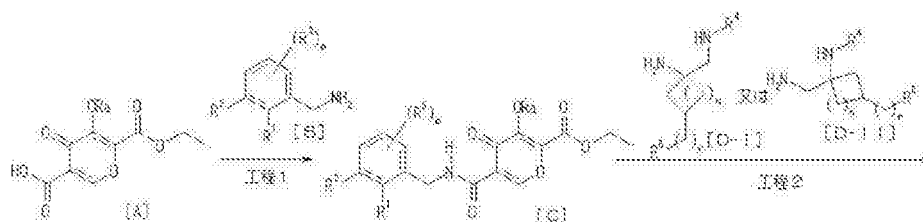
[0284] (式中、各記号は、前記の通りである。)

で表される化合物又はその製薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、以下の製造方法1又は製造方法2により製造することができる。

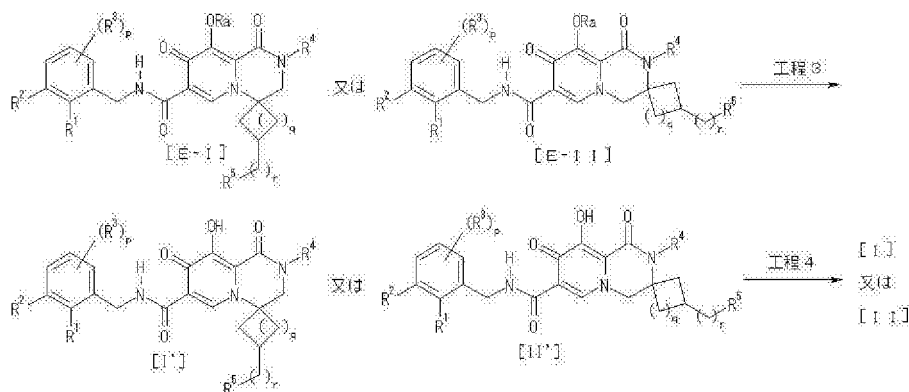
製造方法1

[0285]

[化71]



[0286] [化72]



[0287] (式中、R<sub>a</sub>は、ベンジル基、tert-ブチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基保護基であり、その他の記号は、前記の通りである。)

[0288] 工程 1

一般式 [C] の化合物は、一般式 [B] の化合物と、一般式 [A] の化合物と塩素化剤とを反応させることにより製造することができる酸クロライド化合物とを反応させることにより製造することができる。

一般式 [A] の化合物と塩素化剤との反応は、場合によっては触媒存在下で行う。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン (THF) 等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩素化剤としては、二塩化オキサリル、塩化チオニル、三塩化リン等が例示される。

触媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等が例示される。

。

反応温度は氷冷下から室温が好ましい。

酸クロライド化合物と一般式〔B〕の化合物との反応は通常塩基の存在下で行う。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が例示される。

反応温度は-78℃から室温が好ましい。

#### [0289] 工程2

一般式〔E-I〕の化合物又は一般式〔E-III〕の化合物は、溶媒中、一般式〔C〕の化合物と、対応する一般式〔D-I〕又は一般式〔D-III〕の化合物とを反応させることにより製造することができる。

一般式〔C〕の化合物と、対応する一般式〔D-I〕又は一般式〔D-III〕の化合物との反応は、通常塩基存在下で行う。場合によって添加剤を加えてもよい。

溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、DMF、N, N-ジメチルアセトアミド（DMA）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、トルエン、水等の単独又は混合溶媒等が例示される。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロウンデセン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等が例示される。

添加剤としては、酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が例示される。

反応温度は室温から加温下が好ましい。

#### [0290] 工程3



一般式 [I'] 又は一般式 [I I'] の化合物は、溶媒中、一般式 [E - I] の化合物又は一般式 [E - I I] の化合物の水酸基保護基 R<sup>a</sup> を脱保護することにより製造することができる。例えば、水酸基保護基がベンジル基の場合、脱保護は、通常酸性条件下で行う。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、THF、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒等が例示される。

酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が例示される。

反応温度は氷冷下から室温が好ましい。

#### [0291] 工程 4

一般式 [I] 又は一般式 [I I] の化合物は、溶媒中、一般式 [I'] の化合物又は一般式 [I I'] の化合物とアシル化剤又はカルバミン酸クロリドとを反応させることにより製造することができる。

一般式 [I'] 又は一般式 [I I'] の化合物とアシル化剤との反応は、通常塩基存在下で行う。場合によって触媒を加えてもよい。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン (THF) 等の単独又は混合溶媒が例示される。

アシル化剤としては、塩化アセチル、二塩化フマリル等の酸ハロゲン化物、無水酢酸、パルミチン酸無水物等の酸無水物、酢酸とクロロ炭酸イソブチルから調製した混合酸無水物等が例示される。

塩基としては、有機塩基が好ましく、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が例示される。

触媒としては、N, N'-ジメチルアミノピリジン (DMA P) 等が例示される。

反応温度は氷冷下から加温下が好ましい。

R<sup>8</sup> がジメチルカルバモイル基である一般式 [I] 又は一般式 [I I] の化合物は、溶媒中、一般式 [I'] の化合物又は一般式 [I I'] の化合物と

トリホスゲンとジメチルアミンあるいはジメチルアミン塩酸塩とを反応させることにより製造することも出来る。反応は、通常塩基存在下で行う。場合によって触媒を加えてもよい。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン（THF）等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩基としては、有機塩基が好ましくトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が例示される。

触媒としては、N, N' -ジメチルアミノピリジン（DMA P）等が例示される。

反応温度は氷冷下から加温下が好ましい。

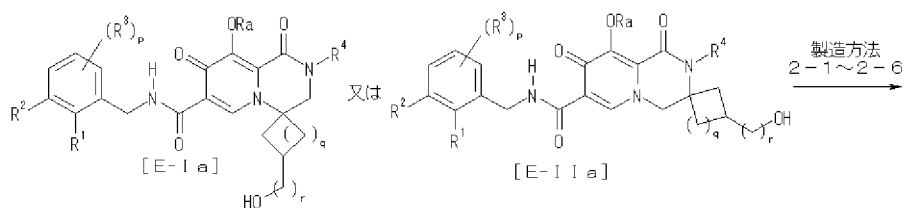
一般式〔I〕の化合物、一般式〔II〕の化合物、一般式〔E-I〕の化合物又は一般式〔E-II〕の化合物が立体異性体の混合物である場合、それらの化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等を使用して単一の化合物にそれぞれに分離することができる。

#### [0292] 製造方法 2

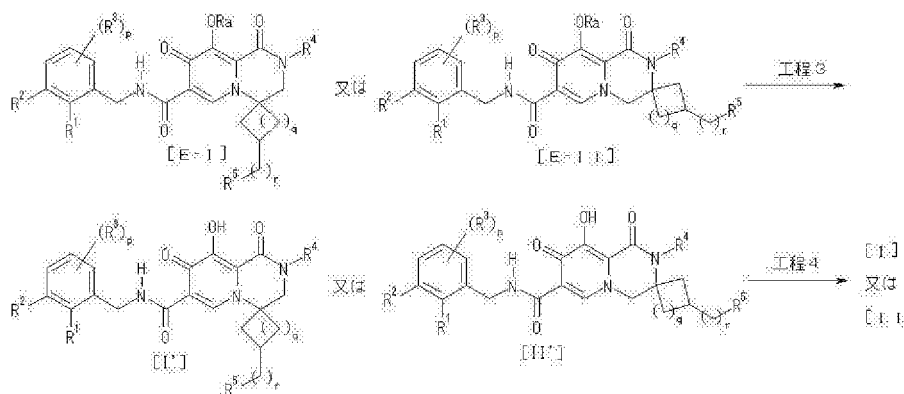
一般式〔I〕又は〔II〕で表される化合物又はその製薬上許容される塩、或いはその溶媒和物は、製造方法 1 の一般式〔E-I〕又は〔E-II〕の化合物において、R<sup>5</sup>が水酸基である一般式〔E-Ia〕の化合物又は一般式〔E-IIa〕の化合物から、一般式〔I'〕又は〔II'〕で表される化合物を経て、以下の方法により製造することができる。この製造方法 2 において、一般式〔E-Ia〕の化合物又は一般式〔E-IIa〕の化合物から得られる化合物が立体異性体の混合物である場合、それらの化合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC等を使用して単一の化合物にそれぞれに分離することができる。

#### [0293]

## [化73]



## [0294] [化74]



[0295] (式中、各記号は、前記の通りであり、工程3及び工程4は製造方法1の工程3及び工程4である。)

## [0296] 製造方法2-1

$R^5$ が $C_{1-6}$ アルコキシ基又はベンジルオキシ基である一般式[E-1]の化合物又は一般式[E-11]の化合物は、溶媒中、一般式[E-1a]の化合物又は一般式[E-11a]の化合物と $C_{1-6}$ アルキル化剤又はベンジルブロミド若しくはベンジルクロリドとを反応させることにより製造することができる。一般式[E-1a]の化合物又は一般式[E-11a]の化合物と $C_{1-6}$ アルキル化剤との反応は、通常塩基存在下で行う。場合により触媒を追加してもよい。

溶媒としては、トルエン、塩化メチレン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、THF、DMF、DMA、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

$C_{1-6}$ アルキル化剤としては、ヨードメタン、ヨードエタン等のハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキルあるいは硫酸ジメチル、硫酸ジエチル等の硫酸ジアルキルが好ましい。

塩基としては、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が例示される。

触媒としては、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩等が例示される。

反応温度は、氷冷下から加温下が好ましい。

#### [0297] 製造方法 2-2

$R^5$ が $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキレンオキシ基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-11] の化合物は、溶媒中、一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-11a] の化合物と $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキル化剤を反応させることにより製造することができる。一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-11a] の化合物と $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキル化剤との反応は、通常塩基存在下で行う。場合により触媒を追加してもよい。

溶媒としては、トルエン、塩化メチレン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、DMF、DMA、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

$C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキル化剤としては、1-ブロモ-2-メトキシエタン、1-ブロモ-3-メトキシプロパン等のハロゲン化 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{2-6}$ アルキルが好ましい。

塩基としては、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が例示される。

触媒としては、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩等が例示される。

反応温度は、氷冷下から加温下が好ましい。

#### [0298] 製造方法 2-3

##### 製造方法 2-3-1

$r$ が0であり、 $R^5$ がカルボキシ基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-11] の化合物は、溶媒中、 $r$ が1である一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-11a] の化合物と酸化剤とを、場合によっては触媒存在下で反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、アセトン、四塩化炭素、DMF、DMA、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

酸化剤としては、次亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム等の単独又は組み合わせが好ましい。

触媒としては、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルが好ましい。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

#### [0299] 製造方法 2-3-2

$r$  が 1 であり、 $R^5$  がカルボキシ基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-11] の化合物は、溶媒中、 $r$  が 1 である一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-11a] の化合物から  $R^5$  がメタンスルホニルオキシ基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-11] の化合物、シアノ中間体を経由して製造することができる。

$R^5$  がメタンスルホニルオキシ基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-11] の化合物は、溶媒中、 $r$  が 1 である一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-11a] の化合物とメタンスルホニルクロリドとを反応させることにより製造することができる。一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-11a] の化合物とメタンスルホニルクロリドとの反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、ピリジン等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

[0300] シアノ中間体は、溶媒中、 $R^5$  がメタンスルホニルオキシ基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-11] の化合物と KCN 又は NaCN とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、DMF、DMA、DMSO、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

反応温度は、氷冷下から加温下が好ましい。

[0301]  $R^5$ がカルボキシ基である一般式[E-1]の化合物又は一般式[E-11]の化合物は、溶媒中、シアノ中間体から加水分解反応を行うことにより製造することができる。シアノ中間体の加水分解反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、エタノール、エチレングリコール、DMF、DMA、DMSO、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等が例示される。

反応温度は、加温下が好ましい。

[0302] 製造方法2-4

$R^5$ が $-CO-NR^{6a}R^{6b}$ である一般式[E-1]の化合物又は一般式[E-11]の化合物は、溶媒中、製造方法2-3-1又は2-3-2で得られた $R^5$ がカルボキシ基である一般式[E-1]の化合物又は一般式[E-11]の化合物と $HNR^{6a}R^{6b}$ と縮合剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、DMF、DMA、アセトニトリル等の溶媒が例示される。

縮合剤としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)等が例示される。

反応温度は、室温が好ましい。

[0303] 製造方法2-5

$R^5$ が $-NR^{7a}COR^{7b}$ である一般式[E-1]の化合物又は一般式[E-11]の化合物は、一般式[E-1a]の化合物又は一般式[E-11a]の化合物からケトン中間体1又はアルデヒド中間体1とアミン中間体1を経

由して製造することができる。

ケトン中間体 1 又はアルデヒド中間体 1 は、一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-11a] の化合物と酸化剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル等の溶媒が例示される。

酸化剤としては、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (Desse-Martin 試薬)、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、クロロクロム酸、ニクロム酸ピリジニウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

[0304] アミン中間体 1 は、ケトン中間体 1 又はアルデヒド中間体 1、 $R^{7a}NH_2$  及び還元剤を反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒が例示される。

還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が例示される。

。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

[0305]  $R^5$  が  $-NR^{7a}COR^{7b}$  である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-11] の化合物は、アミン中間体 1 とアシル化剤とを反応させることで製造することができる。

アミン中間体 1 とアシル化剤の反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、ピリジン等が例示される。

アシル化剤としては、 $R^{7b}COCl$  または  $(R^{7b}CO)_2O$  等が例示される。

。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

## [0306] 製造方法 2-6

R<sup>5</sup>がメタンスルホニル基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-1-1] の化合物は、溶媒中、R<sup>5</sup>がメタンスルホニルオキシ基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-1-1] とメタンスルフィン酸ナトリウムとを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、DMF、DMA等が例示される。

反応温度は、加温下が好ましい。

[0307] 又は、R<sup>5</sup>がメタンスルホニル基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-1-1] の化合物は、一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-1-1a] の化合物からハロ中間体 1 を経由して製造することができる。

ハロ中間体 1 は、一般式 [E-1a] の化合物又は一般式 [E-1-1a] の化合物とハロゲン化剤を反応させることで製造することができる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等が例示される。

ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、二塩化オキサリル等が例示される。

反応温度は、室温から加温下が好ましい。

R<sup>5</sup>がメタンスルホニル基である一般式 [E-1] の化合物又は一般式 [E-1-1] の化合物は、ハロ中間体 1 とメタンスルフィン酸ナトリウムとを反応させることで製造できる。

溶媒としては、DMF、DMA等が例示される。

反応温度は、加温下が好ましい。

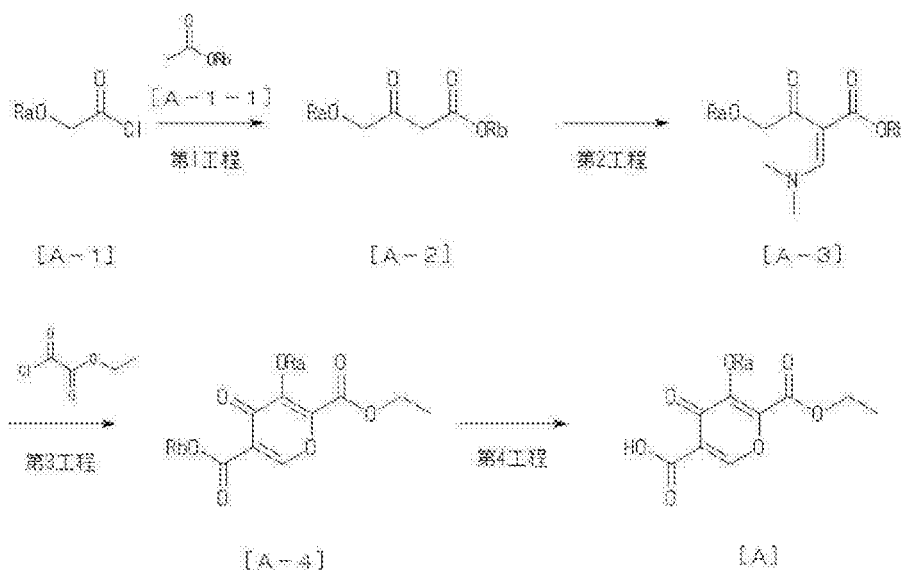
## [0308] 製造方法 3

製造方法 1 における一般式 [A] の化合物の製造方法

## [0309]



## [化75]



[0310] (式中、R bは、メチル基、エチル基、ベンジル基、t e r t -ブチル基等のカルボキシ基保護基であり、その他の記号は、前記の通りである。)

## [0311] 第1工程

一般式 [A-2] の化合物は、溶媒中、一般式 [A-1] の化合物と一般式 [A-1-1] の化合物とを反応させることにより製造することができる。

一般式 [A-1] の化合物と一般式 [A-1-1] の化合物との反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、THF、トルエン等が例示される。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) 等が例示される。

反応温度は-78℃から室温が好ましい。

## [0312] 第2工程

一般式 [A-3] の化合物は、溶媒中、一般式 [A-2] の化合物とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、DMF、アセトニトリル、THF、クロロホルム、酢酸エ

チル、塩化メチレン、トルエン等が例示される。

反応温度は、室温から加温下が好ましい。

#### [0313] 第3工程

一般式 [A-4] の化合物は、一般式 [A-3] の化合物とクロログリオキシル酸エチルとを反応させることにより製造することができる。

一般式 [A-3] の化合物とクロログリオキシル酸エチルとの反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、THF、トルエン等が例示される。

塩基としては、水素化ナトリウム、LDA、LHMDS等が例示される。さらに化合物と反応させた後、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等で処理することが好ましい。

反応温度は、-78℃から室温が好ましい。

#### [0314] 第4工程

一般式 [A] の化合物は、溶媒中、一般式 [A-4] の化合物のカルボキシ基保護基 R<sub>b</sub> を脱保護することにより製造することができる。カルボキシ基保護基 R<sub>b</sub> の脱保護は、既知の方法により行う。

例えば、保護基が *tert*-ブチル基の場合、脱保護は酸性条件下で行う。

溶媒としては、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、THF、メタノール、エタノール、2-プロパノール、DMSO、DMF、DMA、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

酸としては、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム、塩酸、臭化水素、リン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が例示される。

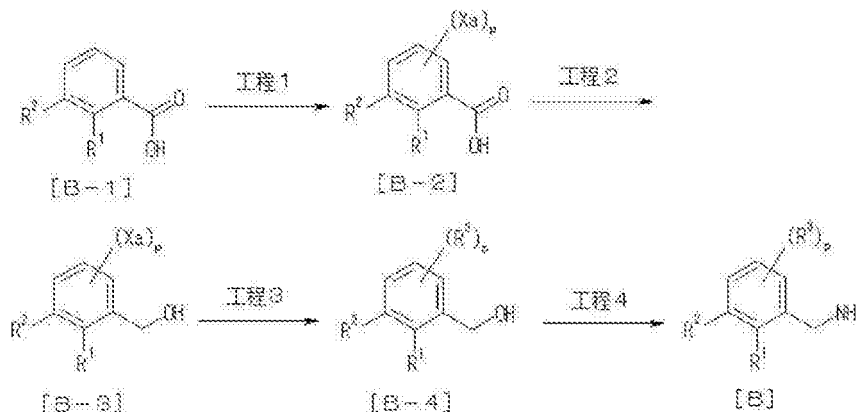
反応温度は、氷冷下から加温下が好ましい。

#### [0315] 製造方法4

# 製造方法 1 における一般式 [B] の化合物の製造方法

化合物 [B] は、市販されている化合物であるか、又は市販されている化合物から既知の方法により製造することもできる。

## [0316] [化76]



[0317] (式中、X a はハロゲン原子を意味し、その他の記号は、前記の通りである。)

## [0318] 工程 1

一般式 [B-2] の化合物は、一般式 [B-1] の化合物とハロゲン化剤を反応させて製造することができる。

溶媒としては、ヘキサン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、濃硫酸、酢酸等が例示される。

ハロゲン化剤としては、N-ヨードスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、臭素、ヨウ素等が例示される。

反応温度は、氷冷下から加温下が好ましい。

## [0319] 工程 2

一般式 [B-3] の化合物は、一般式 [B-2] の化合物と還元剤を反応させて製造することができる。

溶媒としては、ヘキサン、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF 等が例示される。

還元剤としては、ボラン-THF 錯体が好ましい。

反応温度は、氷冷下から加温下が好ましい。

[0320] 又は、一般式〔B-3〕の化合物は、一般式〔B-2〕の化合物をクロロ炭酸エチル等と反応させ、活性エステルに変換した後、還元剤を反応させて製造することができる。

溶媒としては、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、水等の溶媒又はこれらの混合溶媒が例示される。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

### [0321] 工程3

一般式〔B-4〕の化合物は、一般式〔B-3〕の化合物と一般式 $R^3-H$ で表される化合物を反応させて製造することができる。ここで、 $R^3-H$ のHとは、 $R^3$ のヘテロ原子に結合した水素原子を意味する。

一般式〔B-3〕の化合物と一般式 $R^3-H$ で表される化合物との反応は、通常塩基存在下、場合によっては触媒及び配位子を添加して行う。

溶媒としては、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、メタノール、エタノール、2-プロパノール、DMSO、DMF、DMA、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩基としては、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等が例示される。

触媒としては、ヨウ化銅(I)、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等が例示される。

配位子としては1, 10-フェナントロリン、4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテン等が例示される。

反応温度は、氷冷下から加温下が好ましい。

[0322]  $R^3$ が $C_{1-6}$ アルコキシ基の場合、一般式〔B-4〕の化合物は、一般式〔B-3〕の化合物からヒドロキシ中間体1を経由して製造することもできる。

ヒドロキシ中間体1は、一般式〔B-3〕の化合物に水を反応させて製造することができる。

一般式〔B-3〕の化合物と水の反応は、通常塩基存在下、場合によっては触媒及び配位子を添加して行う。

溶媒としては、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、メタノール、エタノール、2-プロパノール、DMSO、DMF、DMA、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等が例示される。

触媒としては、ヨウ化銅(I)が好ましい。

配位子としては1, 10-フェナントロリンが好ましい。

反応温度は室温から加温下が好ましい。

[0323] 一般式〔B-4〕の化合物は、ヒドロキシ中間体1とC<sub>1-6</sub>アルキル化剤を反応させて製造することができる。

ヒドロキシ中間体1とC<sub>1-6</sub>アルキル化剤の反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、DMSO、DMF、DMA、アセトニトリル等の単独又は混合溶媒が例示される。

C<sub>1-6</sub>アルキル化剤としては、ヨードメタン、ヨードエタン等のハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキルあるいは硫酸ジメチル、硫酸ジエチル等の硫酸ジアルキルが好ましい。

塩基としては、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸カリウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から加温下が好ましい。

[0324] 工程4

一般式〔B〕の化合物は、一般式〔B-4〕の化合物からフタルイミド中間体1を経由して製造することができる。

フタルイミド中間体1は、溶媒中、一般式〔B-4〕の化合物とフタルイミドとアゾ化合物と添加剤とを反応させて製造することができる。

溶媒としては、THF、塩化メチレン、クロロホルム、DMF、酢酸エチ

ル、トルエン等の単独又は混合溶媒が例示される。

アゾ化合物としては、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、ジエチルアゾジカルボキシラート、N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン等が例示される。

添加剤としては、トリフェニルホスフィン、ジフェニル (2 - ピリジル) ホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ - *tert* - ブチルホスフィン等のリン試薬等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

[0325] 一般式 [B] の化合物は、溶媒中、フタルイミド中間体 1 とヒドラジンとを反応させることにより製造することができる。

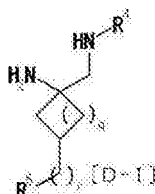
溶媒としては、メタノール、エタノール、トルエン等の単独又は混合溶媒が例示される。

反応温度は、加温下が好ましい。

[0326] 製造方法 5

製造方法 1 における一般式 [D - I] の化合物の製造方法

[0327] [化77]



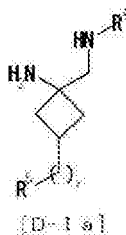
[0328] (式中、各記号は、前記の通りである。)

[0329] 製造方法 5 - 1

q が 1 である一般式 [D - I] の化合物 (以下、一般式 [D - I a] の化合物とする) は、以下の製造方法 5 - 1 - 1 から 5 - 1 - 3 により製造することができる。

[0330]

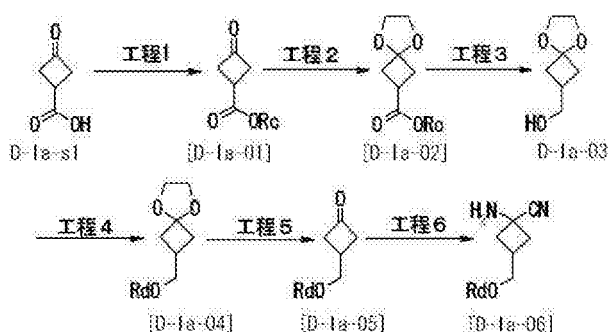
[化78]



[0331] (式中、各記号は、前記の通りである。)

[0332] 製造方法 5 - 1 - 1

[0333] [化79]



[0334] (式中、R<sub>c</sub>は、メチル基、エチル基、ベンジル基、tert-ブチル基等のカルボキシ基保護基であり、R<sub>d</sub>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基、又はC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルキレン基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基であり、その他の記号は、前記の通りである。)

[0335] 工程 1

一般式 [D-1a-01] の化合物は、市販の3-オキソシクロブタンカルボン酸D-1a-s1を既知の方法によりエステル化することにより製造することができる。例えば、R<sub>c</sub>がベンジル基の場合、一般式 [D-1a-01] の化合物は、溶媒中、3-オキソシクロブタンカルボン酸とベンジルクロリド又はベンジルブロミドとを反応させることにより製造することができる。3-オキソシクロブタンカルボン酸とベンジルクロリド又はベンジルブロミドとの反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサ

ン、THF、DMF、DMA、アセトニトリル等の溶媒が例示される。

塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等が例示される。

反応温度は室温が好ましい。

#### [0336] 工程 2

一般式  $[D-Ia-02]$  の化合物は、溶媒中、化合物  $[D-Ia-01]$  とエチレングリコールと添加剤を用いて、既知の方法によってケタール化することにより製造することができる。

溶媒としては、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン等が例示される。

添加剤としては、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が例示される。

反応温度は室温から加温下が好ましい。

#### [0337] 工程 3

化合物  $D-Ia-03$  は、溶媒中、一般式  $[D-Ia-02]$  の化合物と還元剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としてはTHF、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒が例示される。

還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムが好ましい。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

#### [0338] 工程 4

一般式  $[D-Ia-04]$  の化合物は、溶媒中、化合物  $D-Ia-03$  から製造方法 2-1 又は 2-2 と同様にして製造するか、化合物  $D-Ia-03$  の水酸基を保護することにより製造することができる。化合物  $D-Ia-03$  の水酸基の保護は、既知の方法を用いればよい。例えば、 $R_d$  が *tert*-ブチルジフェニルシリル基の場合、一般式  $[D-Ia-04]$  の化合物は、溶媒中、化合物  $D-Ia-03$  と *tert*-ブチルジフェニルシリルクロリドとを反応させることにより製造することができる。



化合物D-Ia-03とtert-ブチルジフェニルシリルクロリドとの反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、THF、DMF、DMA、アセトニトリル等の溶媒が例示される。

塩基としては、トリエチルアミン、イミダゾール等が例示される。

反応温度は室温が好ましい。

#### [0339] 工程5

一般式[D-Ia-05]の化合物は、溶媒中、一般式[D-Ia-04]の化合物と酸とを反応させることにより製造することができる。

一般式[D-Ia-04]の化合物と酸との反応は、既知の方法に従えばよい。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、THF、メタノール、エタノール、2-プロパノール、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

酸としては、1N又は2N塩酸水溶液が好ましい。

#### [0340] 工程6

一般式[D-Ia-06]の化合物は、溶媒中、一般式[D-Ia-05]の化合物とアンモニア水とシアン化カリウムと添加剤をストレッカー反応に付すことにより製造することができる。

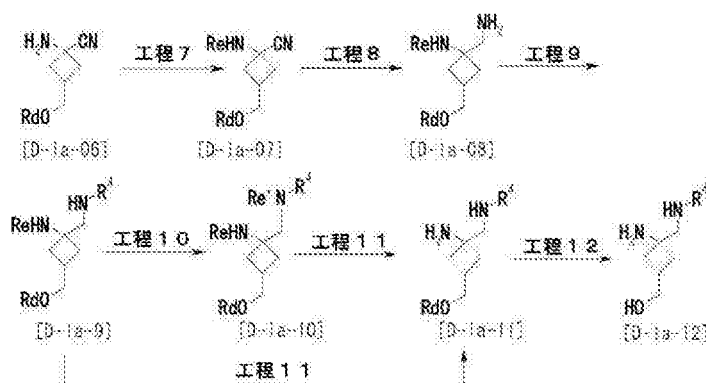
溶媒としては、水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、1,4-ジオキサン、THF等の単独又は混合溶媒が例示される。

添加剤としては、塩化アンモニウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

#### [0341]

## [化80]



[0342] (式中、Re及びRe'は、同一又は異なって、tert-ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基等のアミノ保護基であり、その他の記号は、前記の通りである。)

## [0343] 工程 7

一般式 [D-1a-07] の化合物は、一般式 [D-1a-06] の化合物のアミノ基を保護することにより製造することができる。

アミノ基の保護は、既知の方法に従えばよい。

例えば、Reがtert-ブトキシカルボニル基の場合、一般式 [D-1a-07] の化合物は、溶媒中、一般式 [D-1a-06] の化合物とジ-tert-ブチルジカーボネートとを反応させることにより製造することができる。

一般式 [D-1a-06] の化合物とジ-tert-ブチルジカーボネートとの反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、DMF、DMA、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩基としては、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等が例示される。

反応温度は室温が好ましい。

## [0344] 工程 8

一般式 [D-1a-08] の化合物は、溶媒中、一般式 [D-1a-07] の化合物と還元剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール等が例示される。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムと塩化コバルト (I) 六水和物との錯体が好ましい。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

#### [0345] 工程 9

一般式 [D-Ia-09] の化合物は、溶媒中、一般式 [D-Ia-08] の化合物と  $R^4$  に対応するケトン化合物又はアルデヒド化合物と還元剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、DMF、アセトニトリル、THF、クロロホルム、酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン等が例示される。

$R^4$  に対応するケトン化合物は、例えば、 $R^4$  がイソプロピル基の場合は、アセトンであり、シクロプロピル基の場合は、シクロプロパノンである。

$R^4$  に対応するアルデヒド化合物は、例えば、 $R^4$  がメチル基の場合は、ホルムアルデヒドであり、 $R^4$  がエチル基の場合は、アセトアルデヒドである。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が例示される。

反応温度は氷冷下から室温が好ましい。

#### [0346] 工程 10

一般式 [D-Ia-10] の化合物は、一般式 [D-Ia-09] の化合物のアミノ基を保護することにより製造することができる。

例えば、 $Re'$  が *tert*-ブトキシカルボニル基の場合、一般式 [D-Ia-10] の化合物は上記工程 7 と同様に製造することができる。

#### [0347] 工程 11

一般式 [D-Ia-11] の化合物は、一般式 [D-Ia-09] の化合物又は一般式 [D-Ia-10] の化合物のアミノ保護基を脱保護することにより製造することができる。アミノ保護基の脱保護は、既知の方法に従えばよい。

例えば、 $Re$  及び  $Re'$  が *tert*-ブトキシカルボニル基の場合、アミ

ノ保護基の脱保護は酸性条件下で行う。

溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、メタノール、エタノール、2-プロパノール、DMSO、DMF、DMA、アセトニトリル、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

酸としては、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭化水素等が例示される。

[0348] 工程 1 2

一般式 [D-I a-1 2] の化合物は、一般式 [D-I a-1 1] の化合物の水酸基保護基を脱保護することにより製造することができる。例えば、R d がベンジル基の場合、水酸基保護基の脱保護は酸性条件下で行う。

溶媒としては、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、DMF、DMA、アセトニトリル等の溶媒が例示される。

酸としては、臭化水素／酢酸、臭化水素等が例示される。

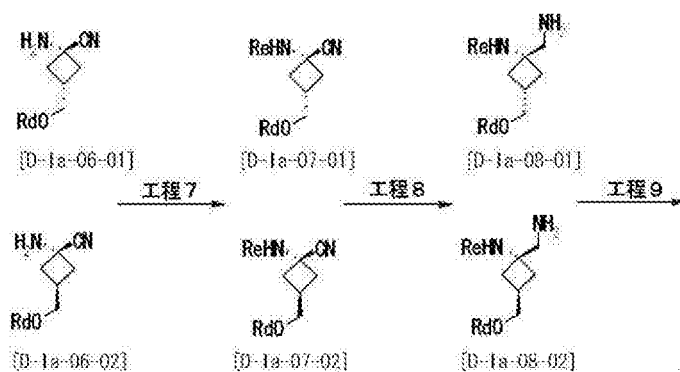
反応温度は氷冷下から室温が好ましい。

R d が t e r t -ブチルジフェニルシリル基の場合、水酸基保護基の脱保護はテトラブチルアンモニウムフロリド等のフッ素化剤と反応させることにより行う。

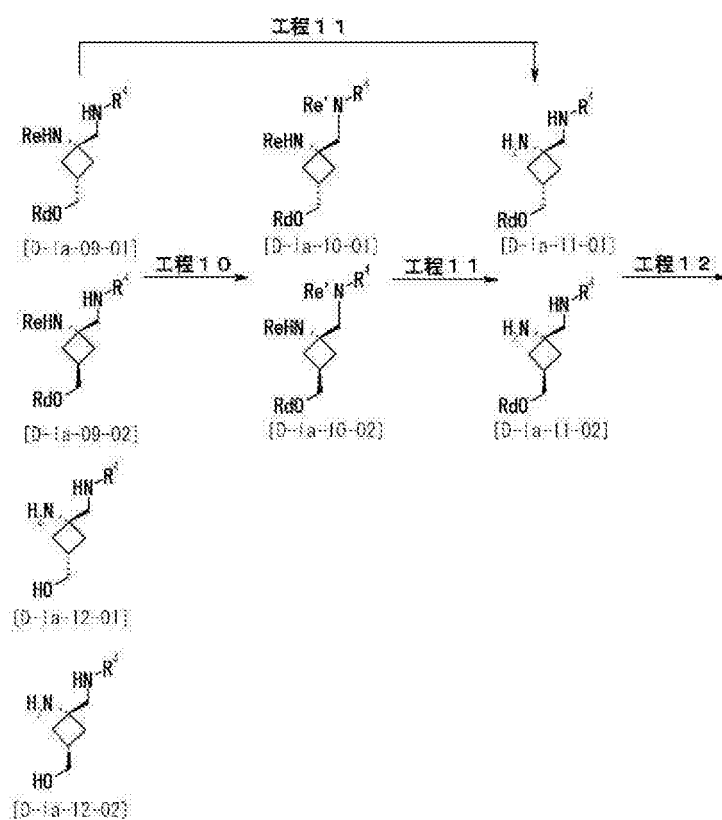
[0349] 一般式 [D-I a-0 6] の化合物、一般式 [D-I a-0 7] の化合物、一般式 [D-I a-0 8] の化合物、一般式 [D-I a-0 9] の化合物、一般式 [D-I a-1 0] の化合物、一般式 [D-I a-1 1] の化合物及び一般式 [D-I a-1 2] の化合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC等を使用して単一の化合物（シス体又はトランス体）にそれぞれに分離することができる。分離した各々の化合物は、上記工程 7 から工程 1 2 と同様に反応することができる。

[0350]

[化81]



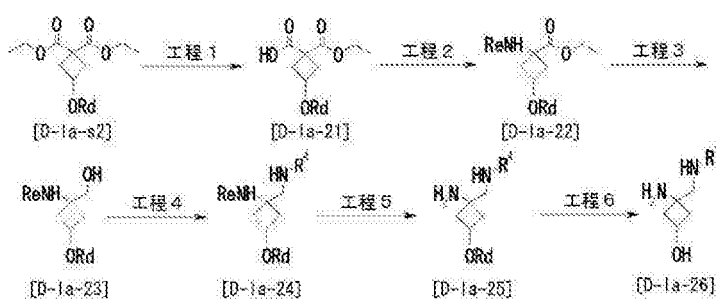
[0351] [化82]



[0352] (式中、各記号は、前記の通りである。)

[0353] 製造方法 5 - 1 - 2

[0354] [化83]



[0355] (式中、各記号は、前記の通りである。)

[0356] 工程 1

一般式 [D-Ia-21] の化合物は、溶媒中、一般式 [D-Ia-s2] の化合物から加水分解反応を行うことにより製造することができる。

一般式 [D-Ia-s2] の化合物の加水分解反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、THF、メタノール、エタノール、水等の溶媒又はこれらの混合溶媒が例示される。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が例示される。

反応温度は、加熱還流下が好ましい。

一般式 [D-Ia-s2] の化合物は、市販のジエチル 3-ベンジルオキシ-1, 1-シクロブタンジカルボキシラートであるか、又は市販のジエチル 3-ヒドロキシ-1, 1-シクロブタンジカルボキシラートから製造方法 5-1-1 の工程 4 と同様にして製造することができる。

[0357] 工程 2

一般式 [D-Ia-22] の化合物は、一般式 [D-Ia-21] の化合物から酸アジド中間体 1 を経由して製造することができる。

酸アジド中間体 1 は、溶媒中、一般式 [D-Ia-21] の化合物とアジド化試薬とを反応させることにより製造することができる。一般式 [D-Ia-21] の化合物とアジド化試薬との反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、トルエン、tert-ブチルアルコール、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、DMF、アセトニトリル等の溶媒又はこれらの混合溶媒が例示される。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が例示される。

アジド化試薬としては、ジフェニルリン酸アジド (DPPA) 等が例示される。

反応温度は、室温から加温下が好ましい。

[0358] 又は、酸アジド中間体 1 は、溶媒中、一般式 [D-1a-21] の化合物を、塩基存在下クロロ炭酸エチル等と反応させ、活性エステルに変換した後、アジド化試薬とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、トルエン、*tert*-ブチルアルコール、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、DMF、アセトニトリル、アセトン、水等の溶媒又はこれらの混合溶媒が例示される。

アジド化試薬としては、アジ化ナトリウム等が例示される。

反応温度は、室温から加温下が好ましい。

[0359] 一般式 [D-1a-22] の化合物は、溶媒中、酸アジド中間体 1 をクルチウス転位させイソシアネートにした後、*tert*-ブチルアルコール、ベンジルアルコール等を反応させることにより製造することができる。上記反応は通常塩基性存在下で行う。

溶媒としては、トルエン、*tert*-ブチルアルコール、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、THF、DMF、アセトニトリル、アセトン等の溶媒又はこれらの混合溶媒が例示される。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が例示される。

反応温度は、室温から加温下が好ましい。

#### [0360] 工程 3

一般式 [D-1a-23] の化合物は、溶媒中、一般式 [D-1a-22] の化合物と還元剤を反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、THF、1, 4-ジオキサン等が例示される。

還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

#### [0361] 工程 4

一般式 [D-1a-24] の化合物は、一般式 [D-1a-23] の化合物からアルデヒド中間体 2 を経由して製造することができる。

アルデヒド中間体 2 は、溶媒中、一般式 [D-1a-23] の化合物と酸

化剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル等の溶媒が例示される。

酸化剤としては、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (Dess-Martin 試薬)、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、クロロクロム酸、ニクロム酸ピリジニウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

[0362] 一般式 [D-Ia-24] の化合物は、溶媒中、アルデヒド中間体 2、 $R^4NH_2$  及び還元剤を反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒が例示される。

還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

[0363] 工程 5

一般式 [D-Ia-25] の化合物は、一般式 [D-Ia-24] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0364] 工程 6

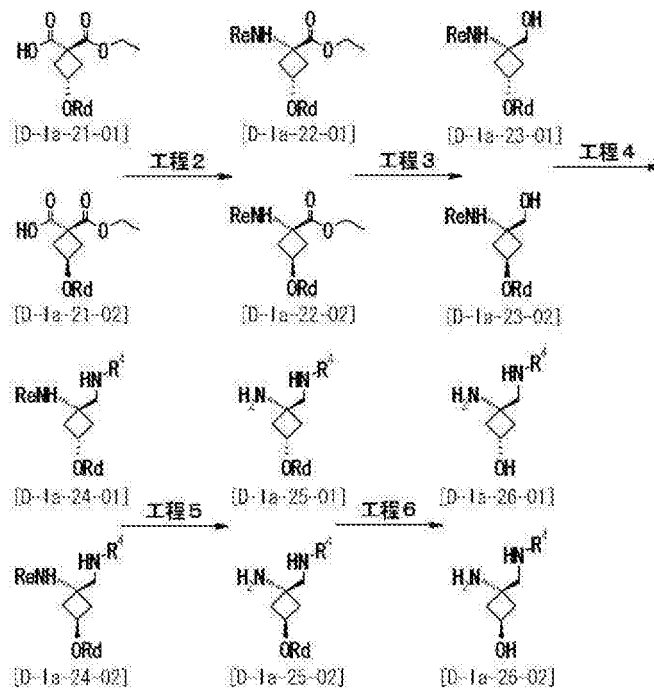
一般式 [D-Ia-26] の化合物は、一般式 [D-Ia-25] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 12 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0365] 一般式 [D-Ia-21] の化合物、一般式 [D-Ia-22] の化合物、一般式 [D-Ia-23] の化合物、一般式 [D-Ia-24] の化合物、一般式 [D-Ia-25] の化合物及び一般式 [D-Ia-26] の化合物は、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC 等を用いて単一の化合物（シス体又はトランス体）にそれぞれに分離することができる。分離した各々の化合物は、上記工程 2 から工程 6 と同様に反応することが



できる。

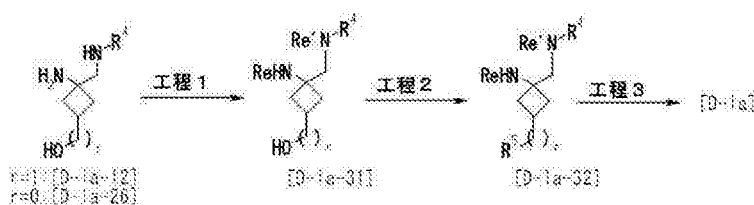
[0366] [化84]



[0367] (式中、各記号は、前記の通りである。)

[0368] 製造方法 5-1-3

[0369] [化85]



[0370] (式中、各記号は、前記の通りである。)

[0371] 工程 1

一般式 [D-1a-31] の化合物は、一般式 [D-1a-12] の化合物又は一般式 [D-1a-26] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 7 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0372] 工程 2

一般式 [D-1a-32] の化合物は、一般式 [D-1a-31] の化合物から製造方法 2-1 から 2-6 と同様に反応させることにより製造するこ

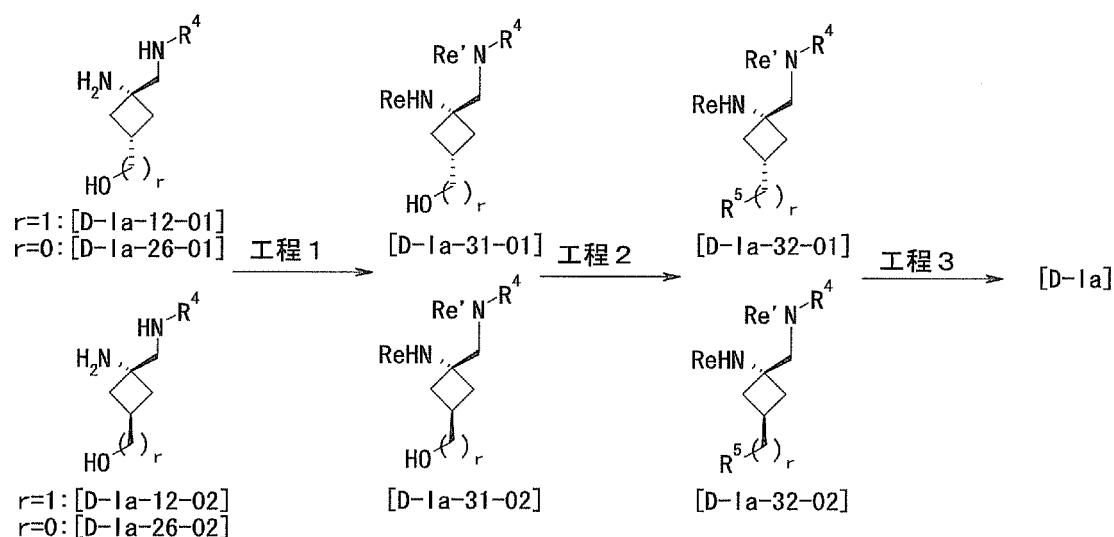
とができる。

[0373] 工程 3

一般式 [D-I a] の化合物は、一般式 [D-I a-32] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0374] 一般式 [D-I a-12]、一般式 [D-I a-26]、一般式 [D-I a-31]、一般式 [D-I a-32] 及び一般式 [D-I a] の化合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC等を使用して単一の化合物（シス体又はトランス体）にそれぞれに分離することができる。分離した各々の化合物は、上記工程 1 から工程 3 と同様に反応することができる。

[0375] [化86]



[0376] (式中、各記号は前記の通りである。)

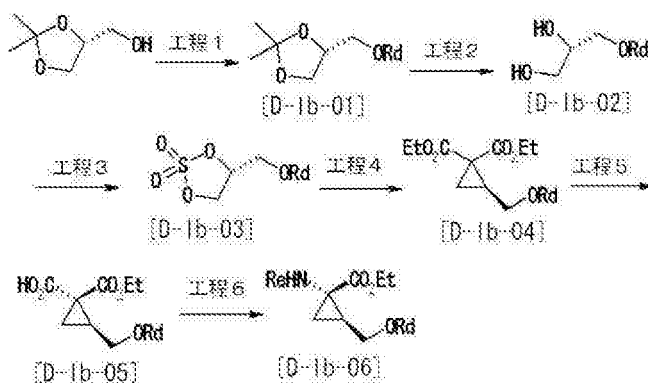
[0377] 製造方法 5-2

q が 0 である一般式 [D-I] の化合物（以下、一般式 [D-I b] の化合物とする）は、以下の製造方法 5-2-1 から 5-2-9 により製造することができる。

[0378] 製造方法 5-2-1

[0379]

## [化87]



[0380] (式中、各記号は前記の通りである。)

## 工程 1

一般式 [D-1b-01] の化合物は、市販の化合物 ((R)-(-)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メタノール、東京化成工業株式会社、比旋光度  $[\alpha]_D^{20} -11.0$  から  $-15.0 \text{ deg (neat)}$ ) から製造方法 5-1-1 の工程 4 と同様に反応させることにより製造することができる。

## [0381] 工程 2

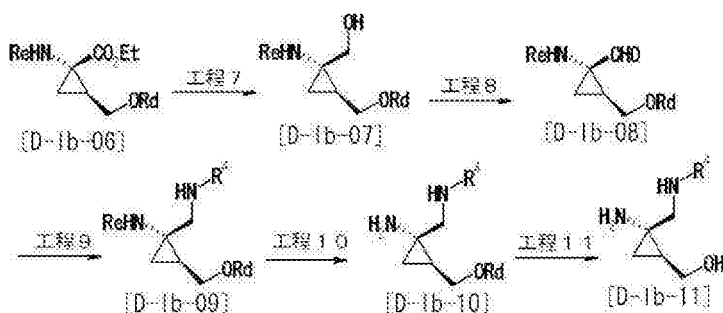
一般式 [D-1b-02] の化合物は、一般式 [D-1b-01] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 5 と同様に反応させることにより製造することができる。

## [0382] 工程 3-6

一般式 [D-1b-05] の化合物又は一般式 [D-1b-06] の化合物は、一般式 [D-1b-02] の化合物から、Synthesis、1996、1463 に記載の方法に準じて製造することができる。一般式 [D-1b-06] の化合物の Re がベンジルオキシカルボニル基の場合、tert-ブタノールに代えて、ベンジルアルコールを用いればよい。

## [0383]

[化88]



[0384] (式中、各記号は前記の通りである。)

## 工程 7

一般式 [D-1b-07] の化合物は、一般式 [D-1b-06] の化合物と還元剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒が例示される。

還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムが好ましい。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

## [0385] 工程 8

一般式 [D-1b-08] の化合物は、一般式 [D-1b-07] の化合物と酸化剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル等の溶媒が例示される。

酸化剤としては、1, 1, 1-トリアセトキシー-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン (Dess-Martin 試薬)、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、クロロクロム酸、ニクロム酸ピリジニウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

## [0386] 工程 9

一般式 [D-1b-09] の化合物は、溶媒中、一般式 [D-1b-08] の化合物、 $\text{R}^4\text{NH}_2$  及び還元剤を反応させることにより製造することがで

きる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒が例示される。

還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が例示される。

。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

#### [0387] 工程 10

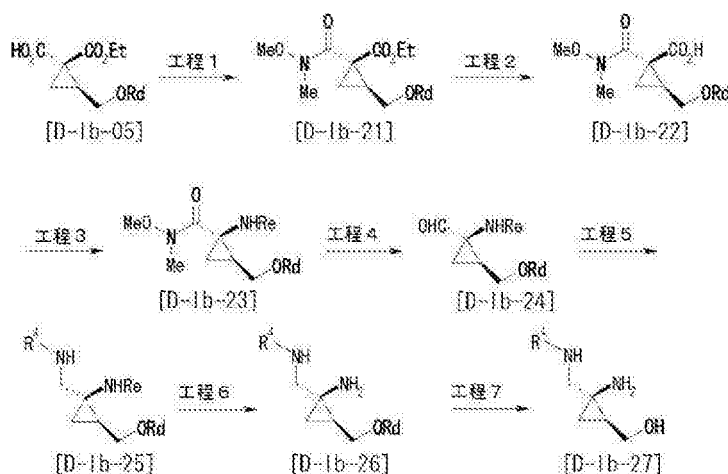
一般式 [D-1b-10] の化合物は、一般式 [D-1b-09] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

#### [0388] 工程 11

一般式 [D-1b-11] の化合物は、一般式 [D-1b-10] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 12 と同様に反応させることにより製造することができる。

#### [0389] 製造方法 5-2-2

#### [0390] [化89]



[0391] (式中、各記号は前記の通りである。)

#### 工程 1

一般式 [D-1b-21] の化合物は、一般式 [D-1b-05] の化合物と N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩から塩基存在下、製造方法 2-4 と同様に反応させることにより製造することができる。

## [0392] 工程 2

一般式 [D-Ib-22] の化合物は、一般式 [D-Ib-21] の化合物から加水分解反応を行うことにより製造することができる。

一般式 [D-Ib-21] の化合物の加水分解反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、THF、メタノール、エタノール、水等の溶媒又はこれらの混合溶媒が例示される。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が例示される。

反応温度は、室温が好ましい。

## [0393] 工程 3

一般式 [D-Ib-23] の化合物は、一般式 [D-Ib-22] の化合物から製造方法 5-2-1 の工程 6 と同様に反応させることにより製造することができる。

## [0394] 工程 4

一般式 [D-Ib-24] の化合物は、一般式 [D-Ib-23] の化合物と還元剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒が例示される。

還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムが好ましい。

反応温度は、氷冷下が好ましい。

## [0395] 工程 5

一般式 [D-Ib-25] の化合物は、一般式 [D-Ib-24] の化合物と  $R^4NH_2$  と還元剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、DMF、アセトニトリル、THF、クロロホルム、酢酸エチル、塩化メチレン、トルエン等が例示される。

還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

[0396] 工程 6

一般式 [D-1b-26] の化合物は、一般式 [D-1b-25] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

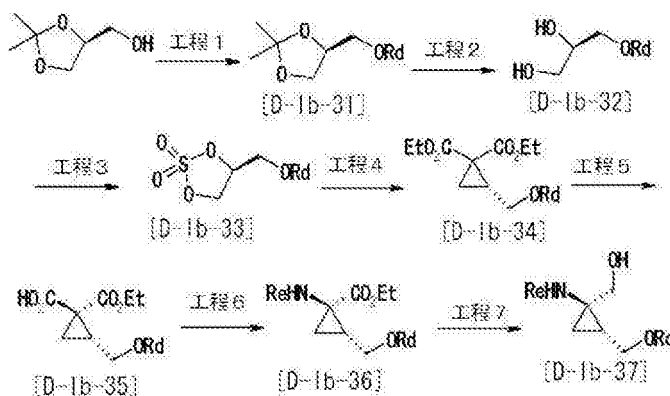
[0397] 工程 7

一般式 [D-1b-27] の化合物は、一般式 [D-1b-26] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 12 と同様に反応させることにより製造することができる。

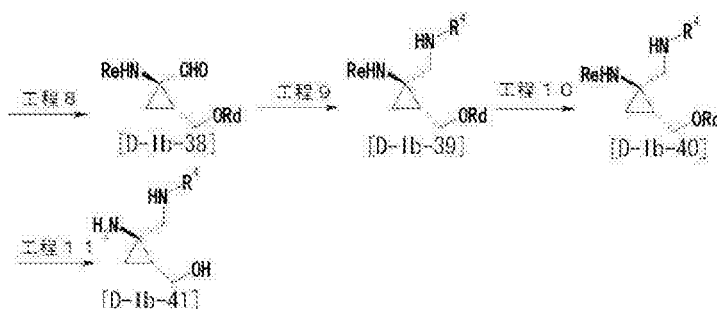
[0398] 製造方法 5-2-3

市販の化合物 ((S)-(+)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-メタノール、東京化成工業株式会社、比旋光度  $[\alpha]_D^{20} +13.5$  から  $+14.5 \text{ deg (neat)}$ ) から製造方法 5-2-1 と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

[0399] [化90]



[0400] [化91]

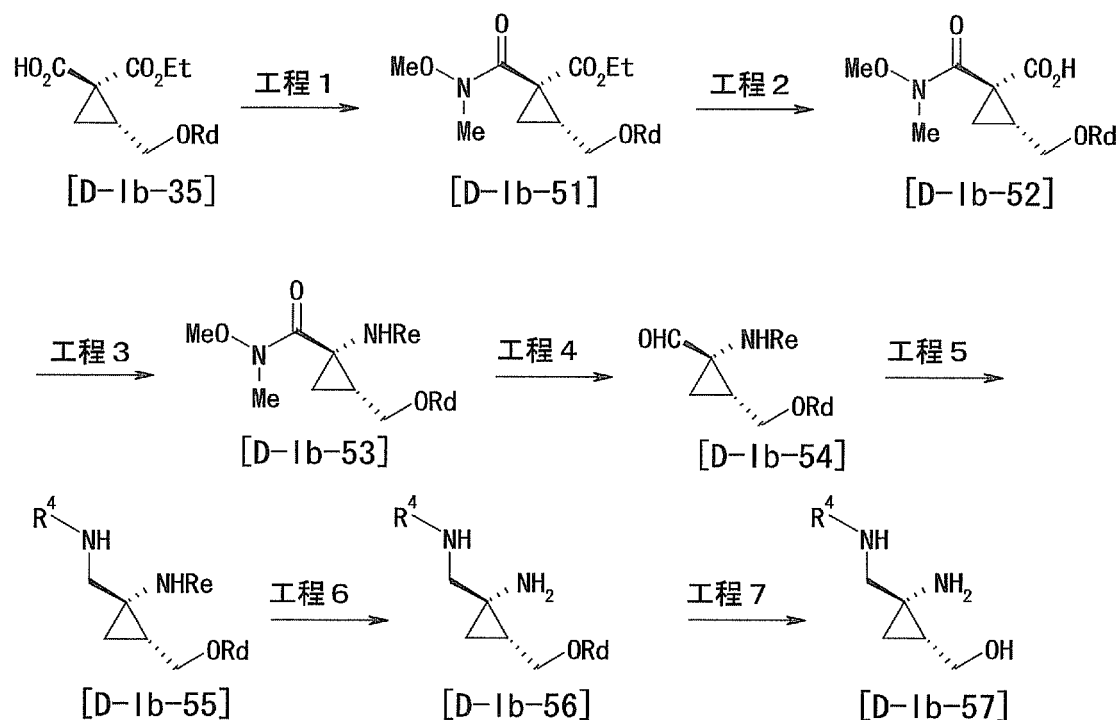


[0401] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0402] 製造方法 5-2-4

製造方法 5-2-3 の工程 5 で得られた一般式 [D-1b-35] の化合物から、製造方法 5-2-2 と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

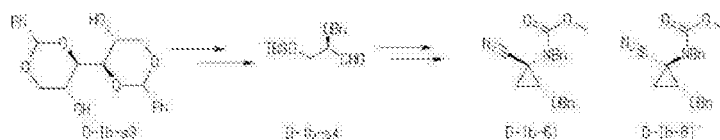
[0403] [化92]



[0404] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0405] 製造方法 5-2-5

[0406] [化93]



[0407] (式中、TBSは、tert-ブチルジメチルシリル基、Bnはベンジル基を意味する。)

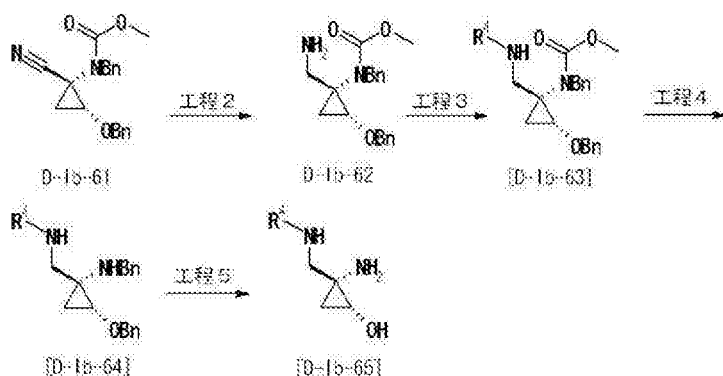
[0408] 工程 1

化合物 D-1b-61 又は D-1d-61' は、1, 3:4, 6-ジオ



ーベンジリデンマンニトール（D体）から合成することができる化合物D-1b-s3から化合物D-1b-s4を経由して、Tetrahedron: Asymmetry 11（2000）1015-1025に記載の方法によりそれぞれ製造することができる。

[0409] [化94]



[0410]（式中、Bnはベンジル基を意味し、その他の記号は前記の通りである。）

[0411] 工程2

化合物D-1b-62は、化合物D-1b-61から製造方法5-1-1の工程8と同様に反応させることにより製造することができる。

[0412] 工程3

一般式[D-1b-63]の化合物は、化合物D-1b-62から製造方法5-1-1の工程9と同様に反応させることにより製造することができる。

[0413] 工程4

一般式[D-1b-64]の化合物は、一般式[D-1b-63]の化合物から、既知の方法によりメトキシカルボニル基の脱保護を行うことにより製造できる。

メトキシカルボニル基の脱保護は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、THF、メタノール、エタノール、2-プロパノール、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシ

ド等が例示される。

反応温度は、室温から加温下が好ましい。

#### [0414] 工程 5

一般式 [D-1b-65] の化合物は、一般式 [D-1b-64] の化合物から、既知の方法によりベンジル基の脱保護を行うことにより製造できる。

ベンジル基の脱保護は、通常触媒存在下、水素雰囲気下で行う。

溶媒としては、酢酸エチル、トルエン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、THF、メタノール、エタノール、2-プロパノール、水等の単独又は混合溶媒が例示される。

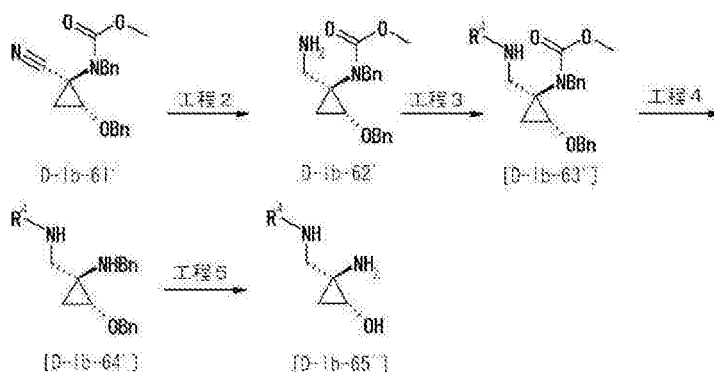
触媒としては、パラジウム／炭素、水酸化パラジウム等が例示される。

反応温度は室温が好ましい。

#### [0415] 製造方法 5-2-6

一般式 [D-1b-65'] の化合物は、製造方法 5-2-5 の工程 1 で得られた化合物 D-1b-61' から、製造方法 5-2-5 の工程 2 から工程 5 と同様に反応することにより製造することができる。

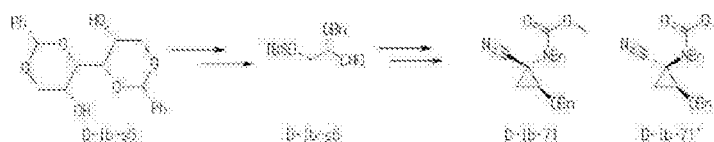
#### [0416] [化95]



[0417] (式中、各記号は、前記の通りである。)

#### [0418] 製造方法 5-2-7

#### [0419] [化96]



[0420] (式中、TBSは、tert-ブチルジメチルシリル基、Bnはベンジル基を意味する。)

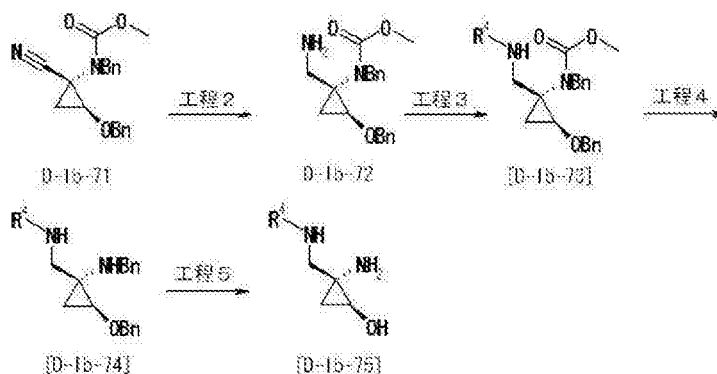
[0421] 工程 1

化合物D-Ib-71又はD-Ib-71'は、1,3:4,6-ジ-O-ベンジリデンマンニトール(L体)から合成することができる化合物D-Ib-s5から化合物D-Ib-s6を経由して、製造方法5-2-5の工程1と同様に製造することができる。

[0422] 工程 2-5

一般式[D-Ib-75]の化合物は、工程1で得られた化合物D-Ib-71から、製造方法5-2-5の工程2から工程5と同様に反応することにより製造することができる。

[0423] [化97]



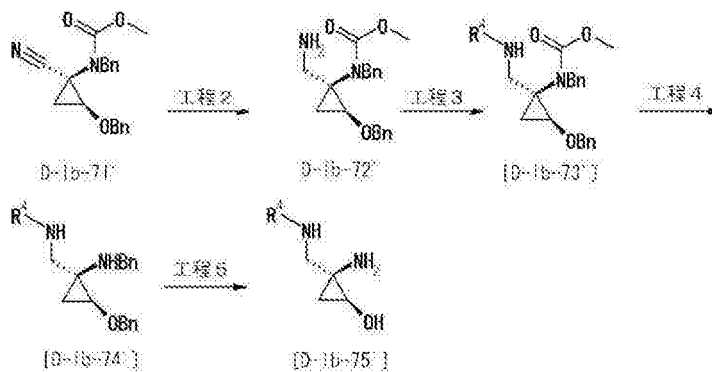
[0424] (式中、Bnはベンジル基であり、その他の記号は前記の通りである。)

[0425] 製造方法 5-2-8

一般式[D-Ib-75']の化合物は、製造方法5-2-7の工程1で得られた化合物D-Ib-71'から、製造方法5-2-5の工程2から工程5と同様に反応することにより製造することができる。

[0426]

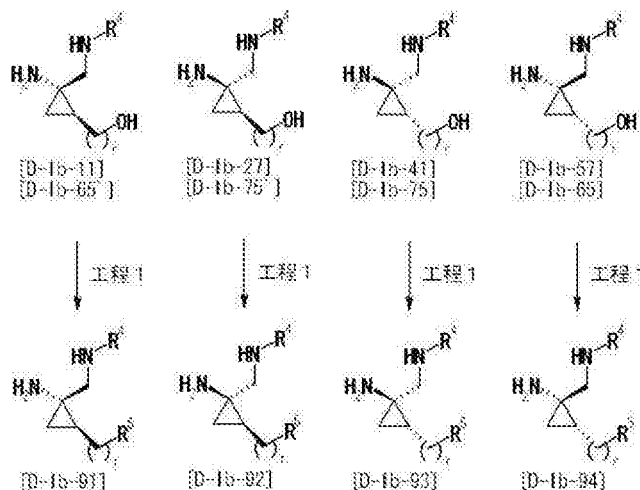
## [化98]



[0427] (式中、Bnはベンジル基であり、その他の記号は前記の通りである。)

[0428] 製造方法5-2-9

## [0429] [化99]



[0430] (式中、各記号は、前記の通りである。)

## [0431] 工程1

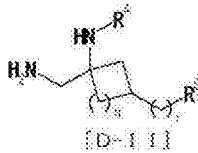
一般式 [D-1b-91] の化合物、一般式 [D-1b-92] の化合物、一般式 [D-1b-93] の化合物及び一般式 [D-1b-94] の化合物は、一般式 [D-1b-11] の化合物、一般式 [D-1b-27] の化合物、一般式 [D-1b-41] の化合物、一般式 [D-1b-57] の化合物、一般式 [D-1b-65] の化合物、一般式 [D-1b-65'] の化合物、一般式 [D-1b-75] の化合物又は一般式 [D-1b-75'] の化合物から製造方法5-1-1の工程10、製造方法2-1から2-6、続いて製造方法5-1-1の工程11と同様に反応させることにより製造

することができる。

[0432] 製造方法 6

製造方法 1 における一般式 [D-11] の化合物の製造方法

[0433] [化100]

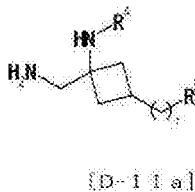


[0434] (式中、各記号は、前記の通りである。)

[0435] 製造方法 6-1

q が 1 である一般式 [D-11] の化合物 (以下、一般式 [D-11a] の化合物とする) は、以下の製造方法 6-1-1 から 6-1-3 により製造することができる。

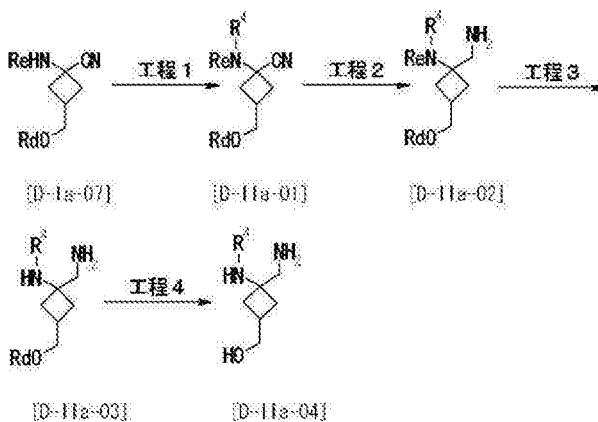
[0436] [化101]



[0437] (式中、各記号は、前記の通りである。)

[0438] 製造方法 6-1-1

[0439] [化102]



[0440] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0441] 工程 1

一般式  $[D-I-Ia-01]$  の化合物は、溶媒中、製造方法 5-1-1 の工程 7 で得られた一般式  $[D-Ia-07]$  の化合物と  $R^4-Xb$  ( $Xb$  は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。) とを反応させることにより製造することができる。

一般式  $[D-Ia-07]$  の化合物と  $R^4-Xb$  との反応は、通常塩基存在下で行う。

溶媒としては、DMF、アセトニトリル、THF、トルエン等が例示される。

塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等が例示される。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

#### [0442] 工程 2

一般式  $[D-I-Ia-02]$  の化合物は、一般式  $[D-I-Ia-01]$  の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 8 と同様に反応させることにより製造することができる。

#### [0443] 工程 3

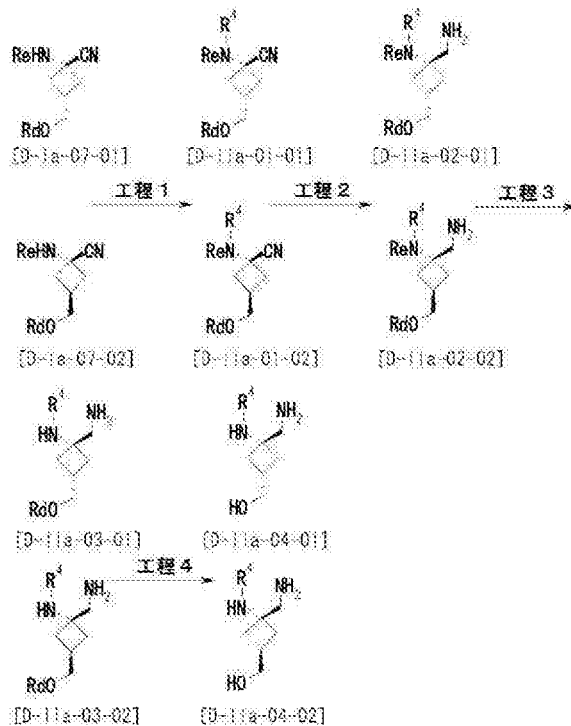
一般式  $[D-I-Ia-03]$  の化合物は、一般式  $[D-I-Ia-02]$  の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

#### [0444] 工程 4

一般式  $[D-I-Ia-04]$  の化合物は、一般式  $[D-I-Ia-03]$  の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 12 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0445] 一般式  $[D-I-Ia-01]$  の化合物、一般式  $[D-I-Ia-02]$  の化合物、一般式  $[D-I-Ia-03]$  の化合物及び一般式  $[D-I-Ia-04]$  の化合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC等を用いて単一の化合物（シス体又はトランス体）にそれぞれに分離することができる。分離した各々の化合物は、上記工程 1 から工程 4 と同様に反応することができる。

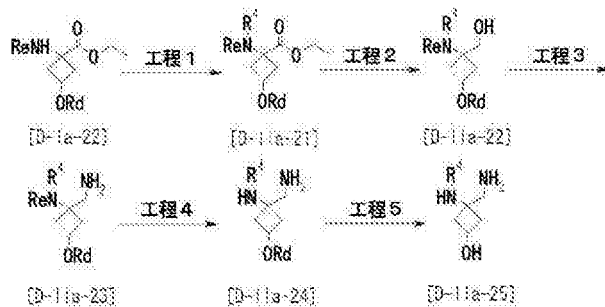
[0446] [化103]



[0447] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0448] 製造方法 6-1-2

[0449] [化104]



[0450] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0451] 工程 1

一般式 [D-11a-21] の化合物は、製造方法 5-1-2 の工程 2 で得られた一般式 [D-11a-22] の化合物から製造方法 6-1-1 の工程 1 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0452] 工程 2

一般式 [D-11a-22] の化合物は、一般式 [D-11a-21] の

化合物から製造方法 5-1-2 の工程 3 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0453] 工程 3

一般式 [D-I-Ia-23] の化合物は、一般式 [D-I-Ia-22] からフタルイミド中間体 2 を経由して製造することができる。

フタルイミド中間体 2 は、溶媒中、一般式 [D-I-Ia-22] の化合物とフタルイミドとアゾ化合物と添加剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、THF、塩化メチレン、クロロホルム、DMF、酢酸エチル、トルエン等の単独又は混合溶媒が例示される。

アゾ化合物としては、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、ジエチルアゾジカルボキシラート、N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン等が例示される。

添加剤としては、トリフェニルホスフィン、ジフェニル (2-ピリジル) ホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等のリン試薬等が例示される。

反応温度は、室温が好ましい。

一般式 [D-I-Ia-23] の化合物は、溶媒中、フタルイミド中間体 2 とヒドラジンとを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール等の溶媒が例示される。

反応温度は、加温下が好ましい。

[0454] 工程 4

一般式 [D-I-Ia-24] の化合物は、一般式 [D-I-Ia-23] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0455] 工程 5

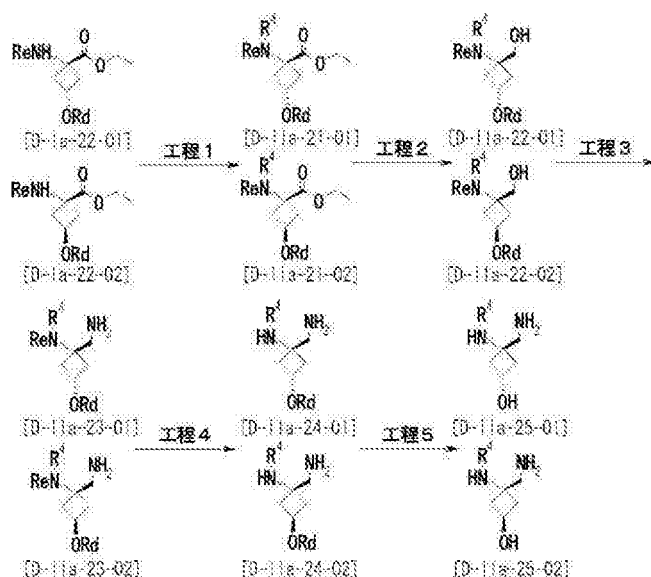
一般式 [D-I-Ia-25] の化合物は、一般式 [D-I-Ia-24] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 12 と同様に反応させることにより製



造することができる。

[0456] 一般式 [D-Ia-22] の化合物、一般式 [D-Ia-21] の化合物、一般式 [D-Ia-22] の化合物、一般式 [D-Ia-23] の化合物、一般式 [D-Ia-24] の化合物及び一般式 [D-Ia-25] の化合物は、再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC等を用いて単一の化合物（シス体又はトランス体）にそれぞれに分離することができる。分離した各々の化合物は、上記工程 1 から工程 5 と同様に反応することができる。

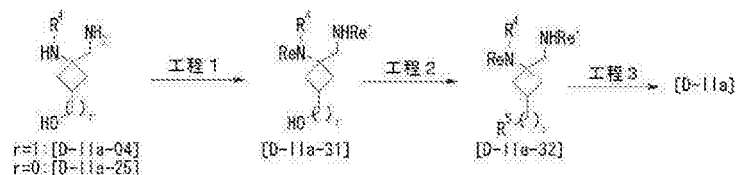
[0457] [化105]



[0458] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0459] 製造方法 6-1-3

[0460] [化106]



[0461] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0462] 工程 1

一般式 [D-Ia-31] の化合物は、一般式 [D-Ia-04] の化合物又は一般式 [D-Ia-25] の化合物から製造方法 5-1-1 の

工程 7 と同様に反応させることにより製造することができる。

「0463」工程 2

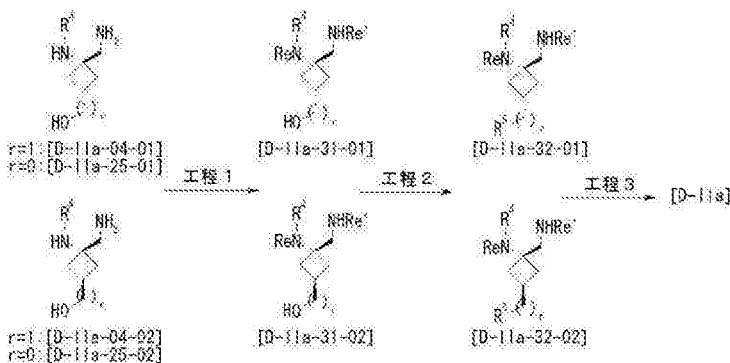
一般式 [D-I I a-3 2] の化合物は、一般式 [D-I I a-3 1] の化合物から製造方法 2-1 から 2-6 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0464] 工程 3

一般式 [D-11a] の化合物は、一般式 [D-11a-32] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0465] 一般式  $[D-I]a-O4$  の化合物、一般式  $[D-I]a-25$  の化合物、一般式  $[D-I]a-31$  の化合物、一般式  $[D-I]a-32$  の化合物及び一般式  $[D-I]a$  の化合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、HPLC等を用いて単一の化合物（シス体又はトランス体）にそれぞれに分離することができる。分離した各々の化合物は、上記工程1から工程3と同様に反応することができる。

[0466] [化,107]



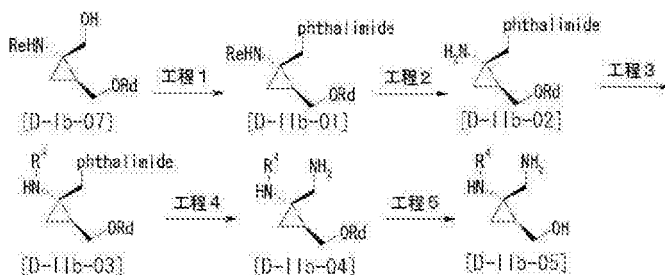
[0467] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0468] 製造方法 6-2

qが0である一般式 [D-I I] の化合物（以下、一般式 [D-I I b] の化合物とする）は、以下の製造方法6-2-1から6-2-9により製造することができる。

[0469] 製造方法 6-2-1

## [0470] [化108]



[0471] (式中、各記号は前記の通りである。)

## [0472] 工程 1

一般式 [D-11b-01] の化合物は、溶媒中、製造方法 5-2-1 の工程 7 で得られた一般式 [D-1b-07] の化合物とフタルイミドとアゾ化合物と添加剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、THF、塩化メチレン、クロロホルム、DMF、酢酸エチル、トルエン等の単独又は混合溶媒が例示される。

アゾ化合物としては、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、ジエチルアゾジカルボキシラート、N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン等が例示される。

添加剤としては、トリフェニルホスフィン、ジフェニル (2-ピリジル) ホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等のリン試薬等が例示される。

反応温度は、室温が好ましい。

## [0473] 工程 2

一般式 [D-11b-02] の化合物は、一般式 [D-11b-01] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

## [0474] 工程 3

一般式 [D-11b-03] の化合物は、一般式 [D-11b-02] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 9 と同様に反応させることにより製造することができる。

## [0475] 工程 4

一般式 [D-I I b-04] の化合物は、溶媒中、一般式 [D-I I b-03] の化合物とヒドラジンとを反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール等の溶媒が例示される。

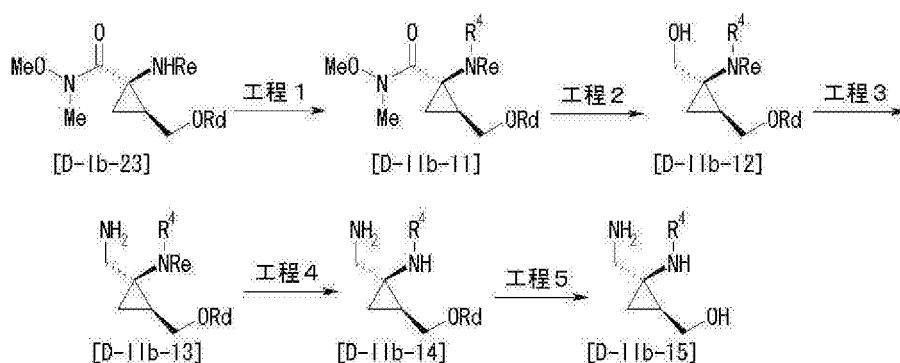
反応温度は、加温下が好ましい。

## [0476] 工程 5

一般式 [D-I I b-05] の化合物は、一般式 [D-I I b-04] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 12 と同様に反応させることにより製造することができる。

## [0477] 製造方法 6-2-2

## [0478] [化109]



[0479] (式中、各記号は前記の通りである。)

## [0480] 工程 1

一般式 [D-I I b-11] の化合物は、製造方法 5-2-2 の工程 3 で得られた一般式 [D-I b-23] の化合物から製造方法 6-1-1 の工程 1 と同様にして製造することができる。

## [0481] 工程 2

一般式 [D-I I b-12] の化合物は、一般式 [D-I I b-11] の化合物と還元剤とを反応させることにより製造することができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒が例示される。

還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムが好ましい。

反応温度は、氷冷下から室温が好ましい。

[0482] 工程 3

一般式 [D-11b-13] の化合物は、一般式 [D-11b-12] の化合物から製造方法 6-1-2 の工程 3 と同様にして製造することができる。

[0483] 工程 4

一般式 [D-11b-14] の化合物は、一般式 [D-11b-13] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様にして製造することができる。

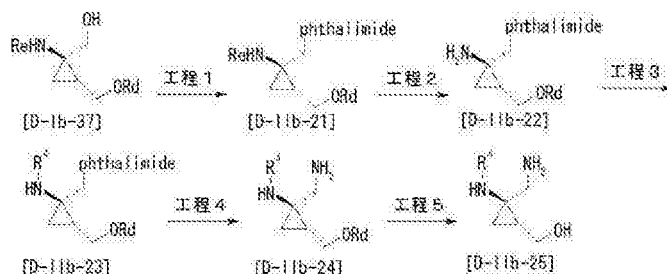
[0484] 工程 5

一般式 [D-11b-15] の化合物は、一般式 [D-11b-14] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 12 と同様にして製造することができる。

[0485] 製造方法 6-2-3

製造方法 5-2-3 の工程 7 で得られた一般式 [D-11b-37] の化合物から製造方法 6-2-1 と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

[0486] [化110]



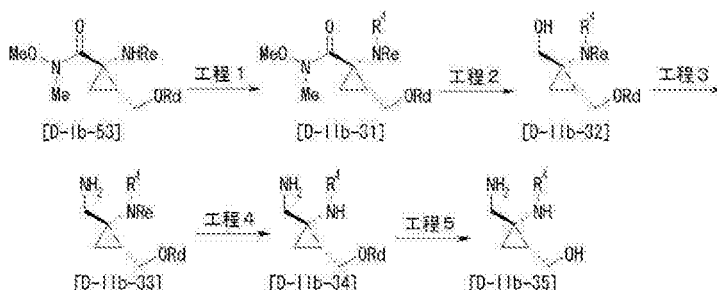
[0487] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0488] 製造方法 6-2-4

製造方法 5-2-4 の工程 9 で得られた一般式 [D-11b-53] の化合

物から製造方法 6-2-2 と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

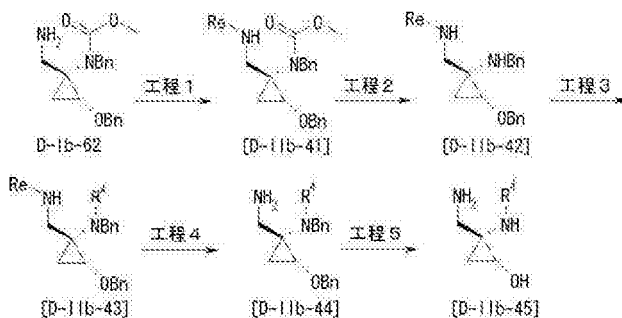
[0489] [化111]



[0490] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0491] 製造方法 6-2-5

[0492] [化112]



[0493] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0494] 工程 1

一般式 [D-11b-41] の化合物は、製造方法 5-2-5 の工程 2 で得られた化合物 D-11b-62 を製造方法 5-1-1 の工程 7 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0495] 工程 2

一般式 [D-11b-42] の化合物は、一般式 [D-11b-41] の化合物を製造方法 5-2-5 の工程 4 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0496] 工程 3

一般式 [D-11b-43] の化合物は、一般式 [D-11b-42] の化合物を製造方法 5-1-1 の工程 9 と同様に反応させることにより製造す

ることができる。

[0497] 工程 4

一般式 [D-11b-44] の化合物は、一般式 [D-11b-43] の化合物を製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

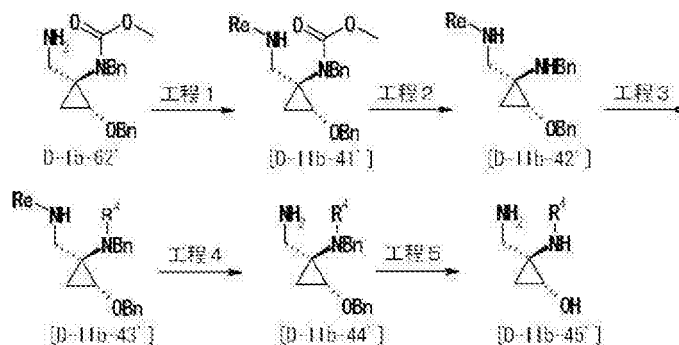
[0498] 工程 5

一般式 [D-11b-45] の化合物は、一般式 [D-11b-44] の化合物を製造方法 5-2-5 の工程 5 と同様に反応させることにより製造することができる。

[0499] 製造方法 6-2-6

製造方法 5-2-6 の工程 2 で得られた化合物 D-11b-62' から製造方法 6-2-5 と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

[0500] [化113]



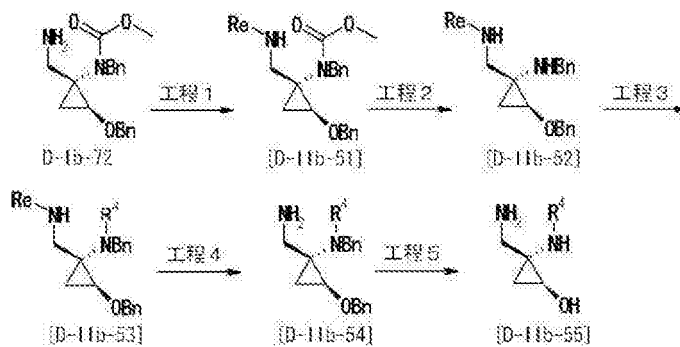
[0501] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0502] 製造方法 6-2-7

製造方法 5-2-7 の工程 2 で得られた化合物 D-11b-72 から製造方法 6-2-5 と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

[0503]

[化114]

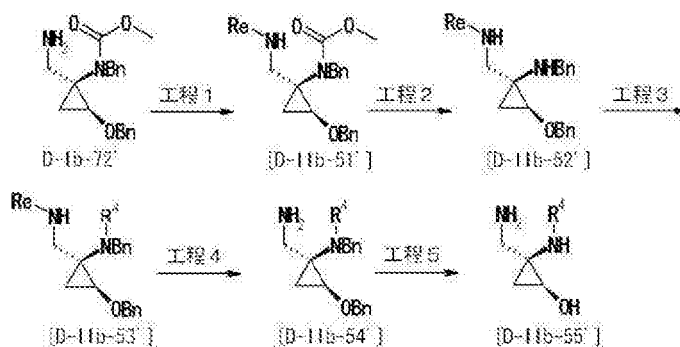


[0504] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0505] 製造方法 6-2-8

製造方法 5-2-8 の工程 2 で得られた化合物 D-1b-72' から製造方法 6-2-5 と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

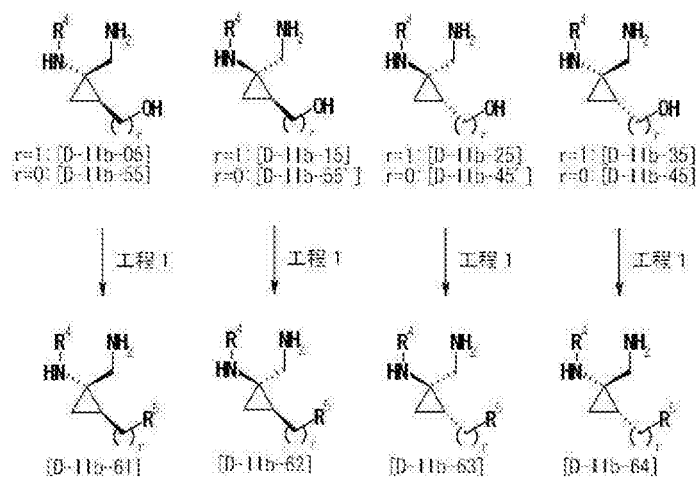
[0506] [化115]



[0507] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0508] 製造方法 6-2-9

[0509] [化116]





[0510] (式中、各記号は前記の通りである。)

[0511] 工程 1

一般式 [D-I-Ib-61] の化合物、一般式 [D-I-Ib-62] の化合物、一般式 [D-I-Ib-63] の化合物及び一般式 [D-I-Ib-64] の化合物は、一般式 [D-I-Ib-05] の化合物、一般式 [D-I-Ib-55] の化合物、一般式 [D-I-Ib-15] の化合物、一般式 [D-I-Ib-55'] の化合物、一般式 [D-I-Ib-25] の化合物、一般式 [D-I-Ib-45'] の化合物、一般式 [D-I-Ib-35] の化合物又は一般式 [D-I-Ib-45] の化合物から製造方法 5-1-1 の工程 10、製造方法 2-1 から 2-6、続いて製造方法 5-1-1 の工程 11 と同様に反応させることにより製造することができる。

### 実施例

[0512] 次に、本発明化合物の製造方法を、実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

ここで、本明細書において用いられる略号の意味を以下に示す。

Bn : ベンジル基

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

Et : エチル基

Me : メチル基

TBS : tert-ブチルジメチルシリル基

Z : ベンジルオキシカルボニル基

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DME : 1, 2-ジメトキシエタン

TFA : トリフルオロ酢酸

DPPA : ジフェニルリン酸アジド

HOBt · H<sub>2</sub>O : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

EDC：塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル

HATU：O-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

Dess-Martin 試薬：1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン

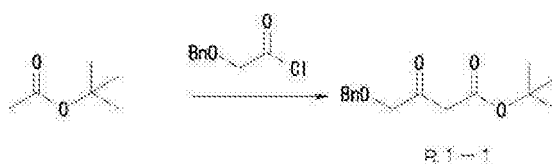
DBU：ジアザビシクロウンデセン

また、以下の $^1\text{H-NMR}$ 値は、分解能 400 MHz で測定した。

[0513] 参考例 1

[0514] 工程 R 1-1

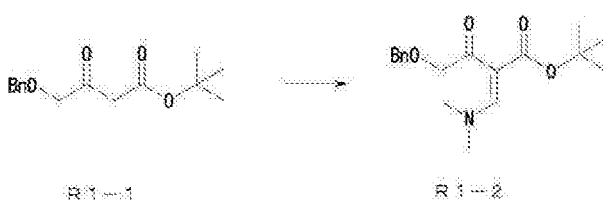
[0515] [化117]



[0516] 窒素下、1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド-THF/エチルベンゼン(100 mL)のTHF(100 mL)溶液を $-70^{\circ}\text{C}$ に冷却し、攪拌下、酢酸tert-ブチル(13.5 mL)を滴下した。15分間攪拌後、ベンジルオキシアセチルクロリド(7.52 mL)を滴下した。1時間攪拌後、反応液が $\text{pH}=3$ になるまで2 N 塩酸水溶液を加え室温まで昇温した。酢酸エチルで抽出し、有機層を2 N 塩酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。以上の操作をもう一度繰り返し、両方合わせて粗生成物として化合物R 1-1(40.3 g)を得た。

[0517] 工程 R 1-2

[0518] [化118]

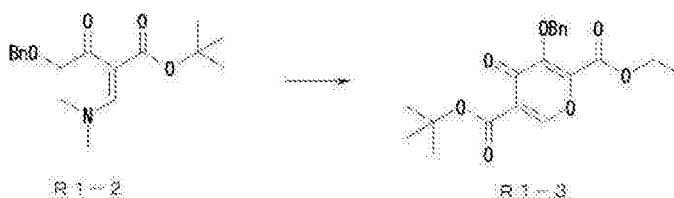


[0519] 工程 R 1 - 1 で得られた化合物 R 1 - 1 (38 g) のトルエン (80 mL) 溶液にジメチルホルムアミドジメチルアセタール (38 mL) を加え、100°C で1時間攪拌した。放冷後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 から酢酸エチル) にて精製し、化合物 R 1 - 2 (11.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.66 (s, 1H), 7.40–7.13 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.40–2.65 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

[0520] 工程 R 1 - 3

[0521] [化119]



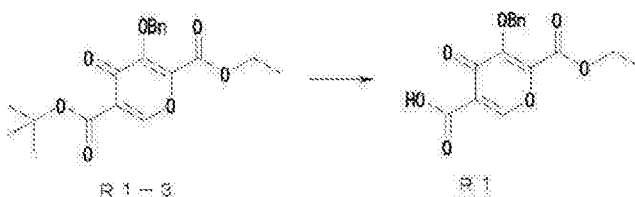
[0522] 窒素下、1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド - THF / エチルベンゼン (42.5 mL) の THF (150 mL) 溶液を -70°C に冷却し、攪拌下、工程 R 1 - 2 で得られた化合物 R 1 - 2 (11.3 g) の THF (50 mL) 溶液を3分間かけて滴下した。20分間攪拌後、クロログリオキシル酸エチル (4.75 mL) を一気に加えた。25分間攪拌後、飽和硫酸水素カリウム水溶液及び酢酸エチルを加え室温まで昇温した。有機層を分離し飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣にトルエンを加え、これを一旦濃縮する操作を行ったのち、トルエン (100 mL) 及びトリエチルアミン (10 mL) を加え室温で攪拌した。一時間後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 6 から 1 : 3) にて精製し、化合物 R 1 - 3 (6.03 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.39 (s, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.34 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.57 (s, 9H), 1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

[0523] 工程 R 1 - 4

[0524]

[化120]



[0525] 工程 R1-3 で得られた化合物 R1-3 (18.7 g) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、攪拌下、4 N 塩酸/酢酸エチル (200 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液にヘキサン (1 L) を加え、しばらく攪拌後、結晶を濾取、乾燥し、化合物 R1 (11.1 g) を得た。

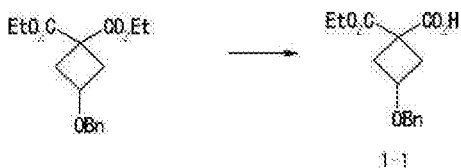
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.03 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.40 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

[0526] 実施例 1

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0527] 工程 1

[0528] [化121]



[0529] 市販の 3-ベンジロキシシクロブタン-1,1-ジカルボン酸ジエチルエステル (5.00 g) のエタノール-水 (42 mL-10.5 mL) 混合溶液に、水酸化カリウム (981 mg、85%) を加え、100℃で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出し、有機層 1-1 と水層 1-1 を得た。

有機層 1-1 を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣 1-1-1 (949 mg) を得た。

水層 1-1 に硫酸水素カリウム (7.67 g) を加え、酢酸エチルで 3 回

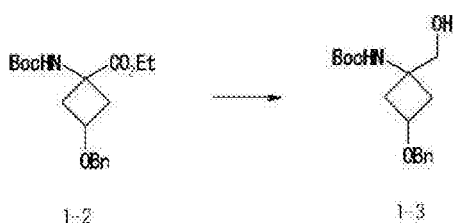


ラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１から５：１）で精製し、化合物 １－２（４．４９ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35–7.28 (m, 5H), 5.16–4.86 (br m, 1H), 4.45–4.44 (m, 2H), 4.28–4.20 (m, 1H), 4.22–4.16 (m, 2H), 2.94–2.89 (m, 1H), 2.66–2.61 (m, 1H), 2.51–2.43 (br m, 1H), 2.33–2.25 (br m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29–1.25 (m, 3H).

[0533] 工程 3

[0534] [化123]



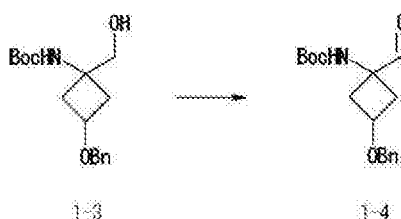
[0535] 水素化リチウムアルミニウム（１．００ｇ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に窒素雰囲気下、氷冷下で化合物 １－２（４．４９ｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を滴下した。３０分撹拌した後、室温で１時間撹拌した。反応液を氷冷し、水（１．００ｍＬ）、１０％水酸化ナトリウム水溶液（１．００ｍＬ）を順次加え、３分撹拌した。水（３．０１ｍＬ）を再度加え、室温で３０分撹拌した。固体を濾過し、ＴＨＦで洗浄した。濾液を濃縮し、トルエンを加えて濃縮した。トルエンによる濃縮操作は２回行い、化合物 １－３（４．３７ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.27 (m, 5.00H), 4.89–4.87 (br m, 0.45H), 4.83–4.80 (br m, 0.55H), 4.42 (s, 0.90H), 4.41 (s, 1.10H), 4.24 (tt, 0.55H,  $J = 7.2, 5.3$  Hz), 3.91 (quint, 0.45H,  $J = 7.0$  Hz), 3.76–3.75 (m, 1.10H), 3.64–3.61 (m, 0.90H), 2.67–2.62 (m, 0.90H), 2.47–2.42 (m, 1.10H), 2.20–2.14 (m, 1.10H), 2.05–2.00 (m, 0.90H), 1.44 (s, 4.95H), 1.43 (s, 4.05H).

[0536] 工程 4

[0537]

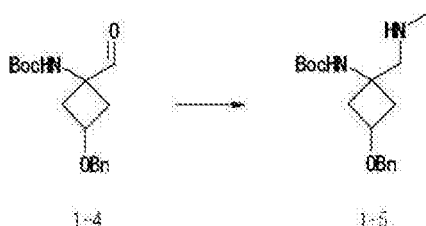
[化124]



[0538] 上記工程で得られた化合物 1-3 (198 mg) のクロロホルム (3 mL) 溶液に、Dess-Martin 試薬 (554 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、亜硫酸ナトリウムを加えて酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、化合物 1-4 の粗生成物を得た。得られた化合物 1-4 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0539] 工程 5

[0540] [化125]

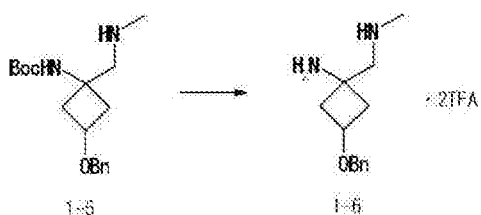


[0541] メチルアミン塩酸塩 (285 mg) のクロロホルム (4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (577  $\mu$ L) を加え、室温で 16 分攪拌した。化合物 1-4 の粗生成物のクロロホルム (4 mL) 溶液、酢酸 (212  $\mu$ L) を順次加え、室温で 15 分攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (800 mg) を加え、室温で 3 日攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、化合物 1-5 の粗生成物を得た。得られた化合物 1-5 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0542] 工程 6

[0543]

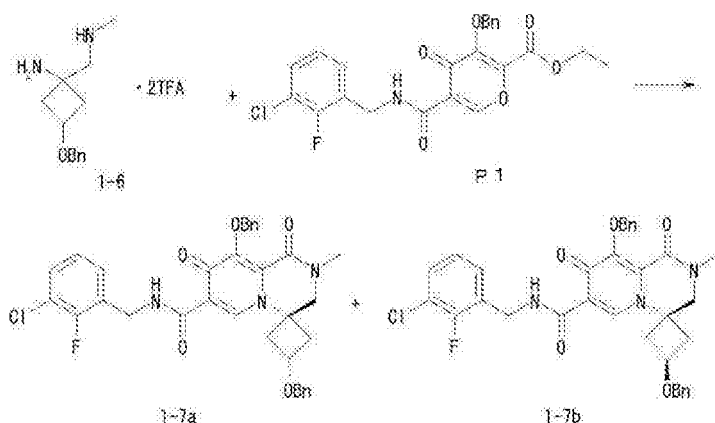
## [化126]



[0544] 上記工程で得られた化合物 1-5 の粗生成物に T F A ( 2 m L ) を加え、室温で 2 0 分静置した。反応液を濃縮後、クロロホルムを加えて再び濃縮して化合物 1-6 の粗生成物を得た。得られた化合物 1-6 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

## [0545] 工程 7

## [0546] [化127]



[0547] 上記工程で得られた化合物 1-6 の粗生成物の T H F ( 3 m L ) 溶液に、トリエチルアミン ( 1 m L ) 、エタノール ( 0 . 5 m L ) を加え、後述する補助工程 1-1 で得られた化合物 P 1 ( 2 6 9 m g ) の T H F ( 2 m L ) 溶液を加えた。室温で 3 0 分攪拌後、反応液を濃縮し、トルエン ( 1 5 m L ) 、 D B U ( 1 m L ) を加え、 8 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸 ( 2 m L ) を加え、 1 0 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル、 1 0 % 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 から 0 : 1 ) と、次いでシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( 酢酸エチル ) で精製し、化合物



1-7a (126 mg) と化合物 1-7b (115 mg) を得た。

化合物 1-7a

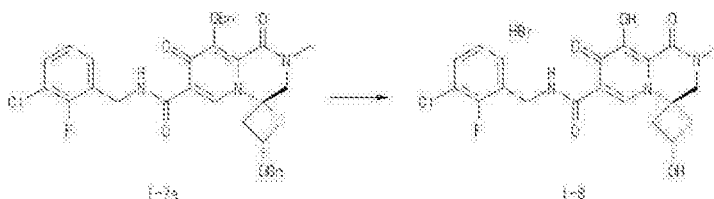
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.54 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.76 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 10H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.49 (s, 2H), 3.98 (quint, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 3.40 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 4H).

化合物 1-7b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.57-10.54 (br m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 10H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 4.48 (s, 2H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H).

[0548] 工程 8

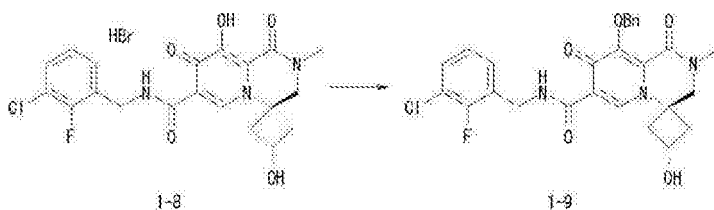
[0549] [化128]



[0550] 上記工程で得られた化合物 1-7a (126 mg) に 1,4-ジオキサン (3 mL) と 48% 臭化水素水溶液 (4.5 mL) を加え、80℃で3.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンを加え濃縮した。トルエンによる濃縮操作は3回行い、化合物 1-8 の粗生成物を得た。

[0551] 工程 9

[0552] [化129]



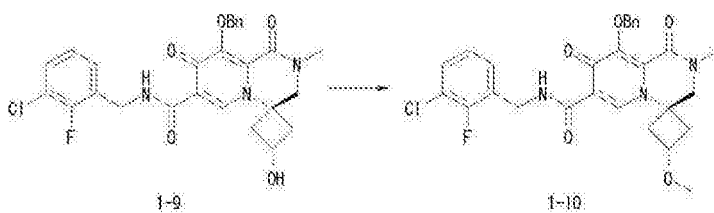
[0553] 上記工程で得られた化合物 1-8 の粗生成物に炭酸カリウム (300 mg)、DMF (3 mL)、ベンジルブロミド (80  $\mu\text{L}$ ) を加え、室温で8時

間攪拌した。炭酸カリウム（１００ｍｇ）とベンジルブロミド（３０μＬ）を追加し、室温で１時間攪拌後、３日間静置した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン＝１：１）で精製し、化合物１－９（１０１ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.62–10.59 (br m, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 5H), 7.06–7.02 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 4.36–4.31 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.85 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 2.74–2.69 (m, 2H), 2.66–2.61 (m, 2H).

[0554] 工程 10

[0555] [化130]



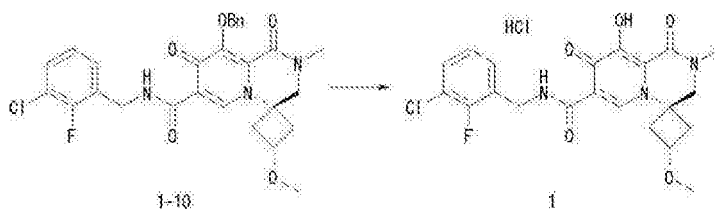
[0556] 上記工程で得られた化合物１－９（２７ｍｇ）のトルエン－塩化メチレン（３ｍＬ－３ｍＬ）混合溶液に、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩（３０ｍｇ）、硫酸ジメチル（３３μＬ）、５０％水酸化ナトリウム水溶液（４８μＬ）を加え、室温で２０分攪拌した。硫酸ジメチル（３３μＬ）、５０％水酸化ナトリウム水溶液（４８μＬ）を３０分毎に３回追加し、更に室温で３０分攪拌した。反応液にトリエチルアミン（０．５ｍＬ）を加えて５０分攪拌後、１０％硫酸水素カリウム水溶液を加えてクロロホルムで３回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン＝３：２）で精製し、化合物１－１０（２４ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.54 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.76 (s, 1H), 7.62–7.60 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 5H), 7.06–7.02 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.85 (quint, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 3.43 (s, 2H), 3.29 (s

, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.67–2.62 (m, 2H), 2.59–2.54 (m, 2H).

[0557] 工程 1 1

[0558] [化131]

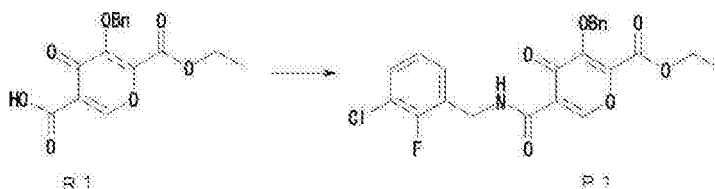


[0559] 上記工程で得られた化合物 1 – 10 (24 mg) に 4 N 塩酸 / 1, 4 – ジオキサン (1 mL)、TFA (3 mL) を順次加え、室温で 2 時間静置した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加えて再び濃縮した。酢酸エチル (200  $\mu$ L)、ヘキサン (7.5 mL)、4 N 塩酸 / 酢酸エチル (100  $\mu$ L) を加えてしばらく攪拌した後、上澄みをデカンテーションにより除いた。酢酸エチル (400  $\mu$ L)、ヘキサン (11.5 mL)、4 N 塩酸 / 酢酸エチル (100  $\mu$ L) を再度加えてしばらく攪拌した後、上澄みをデカンテーションにより除いた。得られた残渣を減圧乾燥して表題化合物 (8.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.83 (br s, 1H), 10.43 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.48 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.97 (quint, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 3.79 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.70–2.65 (m, 2H), 2.42–2.37 (m, 2H).

[0560] 補助工程 1 – 1

[0561] [化132]



[0562] 参考例 1、工程 R 1 – 4 で得られた化合物 R 1 (504 mg) のクロロホルム (6 mL) 溶液に氷冷下、塩化オキサリル (276  $\mu$ L) 及び触媒量の DMF を加え、室温で 30 分攪拌した。濃縮後、クロロホルム (6 mL) に

溶解し、外温 $-50^{\circ}\text{C}$ で市販の3-クロロ-2-フルオロベンジルアミン (215 mg) 及びトリエチルアミン (441  $\mu\text{L}$ ) のクロロホルム (8 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチル及び0.5 N塩酸を加え、分液後、有機層を0.5 N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1から2：1) で精製し、化合物P1 (581 mg) を得た。

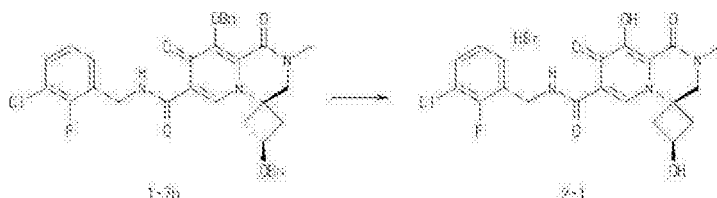
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.62-9.47 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 5H), 7.06 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 5.28 (s, 2H), 4.68 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 4.37 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

#### [0563] 実施例2

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

#### [0564] 工程1

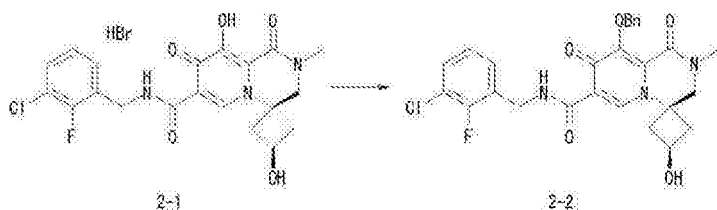
#### [0565] [化133]



[0566] 実施例1の工程7で得られた化合物1-7b (115 mg) から、実施例1の工程8と同様の方法により、化合物2-1の粗生成物を得た。得られた化合物2-1の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

#### [0567] 工程2

#### [0568] [化134]

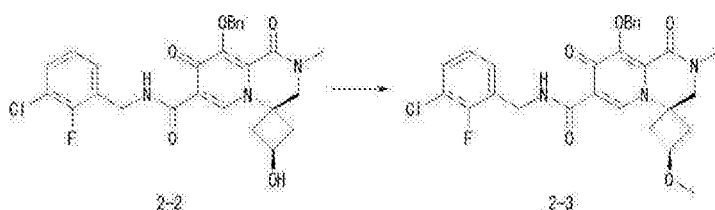


[0569] 上記工程で得られた化合物 2-1 の粗生成物から、実施例 1 の工程 9 と同様の方法により、化合物 2-2 (112 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.56 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 5H), 7.06–7.00 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.74–4.70 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.95–2.88 (m, 2H), 2.33–2.31 (m, 1H), 2.30–2.28 (m, 1H), 2.17–2.15 (m, 1H).

[0570] 工程 3

[0571] [化135]

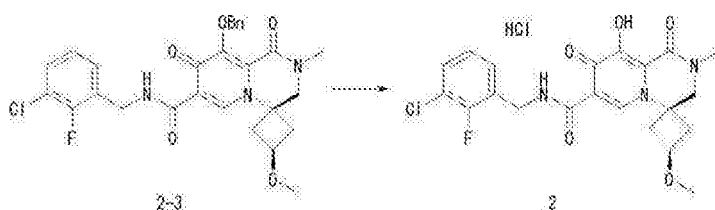


[0572] 上記工程で得られた化合物 2-2 (24 mg) から、実施例 1 の工程 10 と同様の方法により、化合物 2-3 (22 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.56 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 8.67 (s, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 5H), 7.06–7.02 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.71 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 4.18–4.13 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.86–2.81 (m, 2H), 2.33–2.30 (m, 1H), 2.29–2.27 (m, 1H).

[0573] 工程 4

[0574] [化136]



[0575] 上記工程で得られた化合物 2-3 (22 mg) から、実施例 1 の工程 11 と同様の方法により、表題化合物 (15.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.89 (br s, 1H), 10.45 (t, 1H,  $J = 6.1$  Hz), 8.48 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.1$  Hz), 4.11–4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.20 (s, 3H)

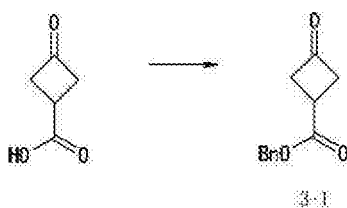
, 3.11 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 2H).

[0576] 実施例 3

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0577] 工程 1

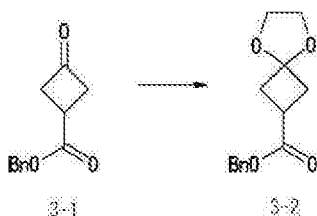
[0578] [化137]



[0579] 市販の3-オキソシクロブタンカルボン酸 (14.9 g) のDMF (210 mL) 溶液に、炭酸カリウム (27.07 g)、ベンジルブロミド (18.6 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸 (22.4 mL) を12分かけて加え、室温で10分攪拌した。水 (350 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で4回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、トルエンを加え濃縮する操作を行い、化合物3-1の粗生成物を得た。得られた化合物3-1の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0580] 工程 2

[0581] [化138]

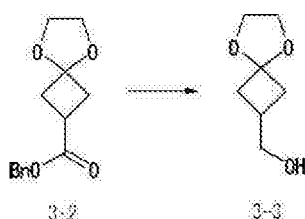


[0582] 上記工程で得られた化合物3-1の粗生成物のトルエン (400 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (4.91 g)、エチレングリコール (8 mL) を加え、加熱還流下、2.5時間攪拌した。エチレングリコール (1.5 mL) を追加し、加熱還流下、1.5時間攪拌した。エチレ

ングリコール（２．３ｍＬ）を再度追加し、加熱還流下、更に２時間撹拌した。反応液を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮して化合物３－２の粗生成物を得た。得られた化合物３－２の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0583] 工程 3

[0584] [化139]



[0585] 水素化リチウムアルミニウム（５．９３ｇ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液に窒素雰囲気下、氷冷下で上記工程で得られた化合物３－２の粗生成物のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液を１５分かけて滴下した。室温で４０分撹拌した後、再度氷冷し、酢酸エチル（３６ｍＬ）、水（１８ｍＬ）、４．０Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１８ｍＬ）、水（５４ｍＬ）を順次加え、室温で１時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチル、水で洗浄し、濾液を濃縮して残渣３－３を得た。

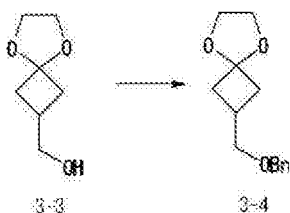
残渣３－３に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで９回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０から０：１００）で精製し、化合物３－３（１５．２０ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.93–3.86 (m, 4H), 3.68 (dd, 2H,  $J = 6.7, 5.5$  Hz), 2.47–2.40 (m, 2H), 2.34–2.24 (m, 1H), 2.14–2.07 (m, 2H), 1.41 (t, 1H,  $J = 5.5$  Hz).

[0586] 工程 4

[0587]

## [化140]

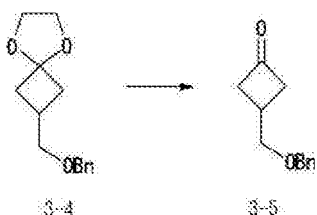


[0588] 上記工程で得られた化合物 3-3 (5.00 g) の DMF (25 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60% ディスパージョン、2.77 g)、ベンジルブロミド (6.19 mL) を加え、室温に昇温して 2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 から 85 : 15) で精製し、化合物 3-4 (7.23 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.37–7.27 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.91–3.84 (m, 4H), 3.50 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 2.46–2.30 (m, 3H), 2.13–2.07 (m, 2H).

[0589] 工程 5

[0590] [化141]



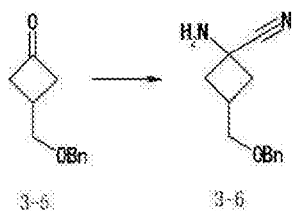
[0591] 上記工程で得られた化合物 3-4 (7.21 g) の THF (36 mL) 溶液に、室温で 2 N 塩酸 (15.4 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して化合物 3-5 (6.32 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.38–7.27 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.60 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 3.17–3.08 (m, 2H), 2.92–2.84 (m, 2H), 2.75–2.64 (m, 1H).

[0592] 工程 6



[0593] [化142]



[0594] 上記工程で得られた化合物 3-5 (5.09 g) に氷冷下、7 N アンモニア／メタノール (25 mL) を加え、同温で 1 時間攪拌して溶液 3-6 を得た。

塩化アンモニウム (3.58 g)、シアン化カリウム (2.27 g) を 28% アンモニア水 (50 mL) に溶解させ、溶液 3-6 を滴下し、室温で 3 日攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝100：0 から 20：80) で精製し、化合物 3-6 (major 体：1.89 g、minor 体：861 mg、63：37 の major/minor 混合物：1.68 g) を得た。

Major 体

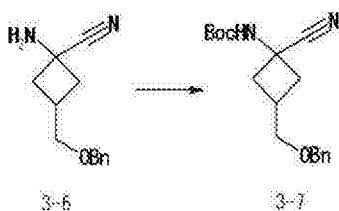
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.27 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.47 (d, 2H,  $J = 5.3$  Hz), 2.76–2.70 (m, 2H), 2.68–2.58 (m, 1H), 2.09–2.03 (m, 2H), 1.85 (br s, 2H).

Minor 体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.27 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.49 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 2.92–2.81 (m, 1H), 2.48–2.43 (m, 2H), 2.20–2.15 (m, 2H), 1.82 (br s, 2H).

[0595] 工程 7

[0596] [化143]

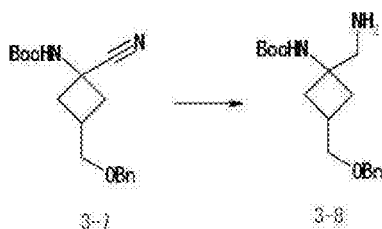


[0597] 上記工程で得られた化合物 3-6 (1.0 g、63 : 37 のmajor/minor混合物) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.21 g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 から 60 : 40) で精製し、化合物 3-7 (1.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.37-7.27 (m, 5.00H), 4.87 (br s, 1.00H), 4.53 (s, 0.70H), 4.51 (s, 1.30H), 3.51 (d, 0.70H,  $J = 6.2$  Hz), 3.44 (d, 1.30H,  $J = 3.5$  Hz), 2.83-2.73 (m, 2.30H), 2.60-2.54 (m, 0.70H), 2.43-2.38 (m, 0.70H), 2.22-2.17 (m, 1.30H), 1.48 (s, 3.15H), 1.47 (s, 5.85H).

[0598] 工程 8

[0599] [化144]

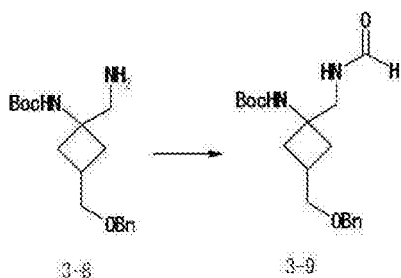


[0600] 上記工程で得られた化合物 3-7 (300 mg) のメタノール (9 mL) 溶液に、氷冷下、塩化コバルト (II) 6水和物 (226 mg) を加え、次いで水素化ホウ素ナトリウム (179 mg) を少しずつ加え、同温にて 10 分撹拌した後、室温で終夜撹拌した。反応液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、不溶物をセライト濾過で除いた後、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して化合物 3-8 の粗生成物 (339 mg) を得た。得られた化合物 3-8 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0601] 工程 9

[0602]

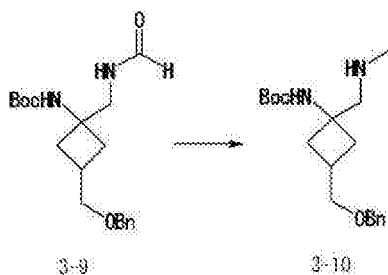
[化145]



[0603] 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (161 mg) の THF (3 mL) 懸濁液に、ギ酸 (37.6  $\mu$ L) を加え、室温で10分撹拌した。上記工程で得られた化合物 3-8 の粗生成物 (339 mg) の THF (3 mL) 溶液を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して化合物 3-9 の粗生成物 (341 mg) を得た。得られた化合物 3-9 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0604] 工程 10

[0605] [化146]



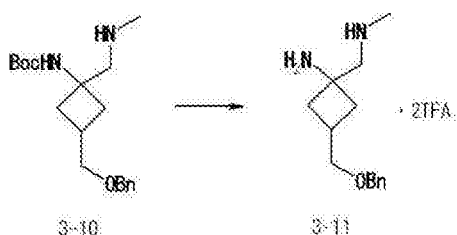
[0606] 上記工程で得られた化合物 3-9 の粗生成物 (341 mg) の THF (3 mL) 溶液に、氷冷下、ボラン-THF 錯体/THF 溶液 (0.9 M、1.5 mL) を加え、室温で4時間撹拌した。ボラン-THF 錯体/THF 溶液 (0.9 M、1.0 mL) を氷冷下で追加し、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:0から80:20) で精製し、化合物 3-10 (96 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36-7.27 (m, 5.00H), 5.08 (br s, 1.00H), 4.51 (s,

2.00H), 3.52 (d, 1.30H,  $J = 6.5$  Hz), 3.46 (d, 0.70H,  $J = 6.2$  Hz), 2.84 (s, 1.30H), 2.80 (s, 0.70H), 2.74–2.72 (br m, 0.35H), 2.49 (s, 1.95H), 2.43 (s, 1.05H), 2.39–2.31 (m, 1.30H), 2.17 (s, 2.35H), 1.94–1.89 (m, 1.00H), 1.45 (s, 3.15H), 1.43 (s, 5.85H).

[0607] 工程 1 1

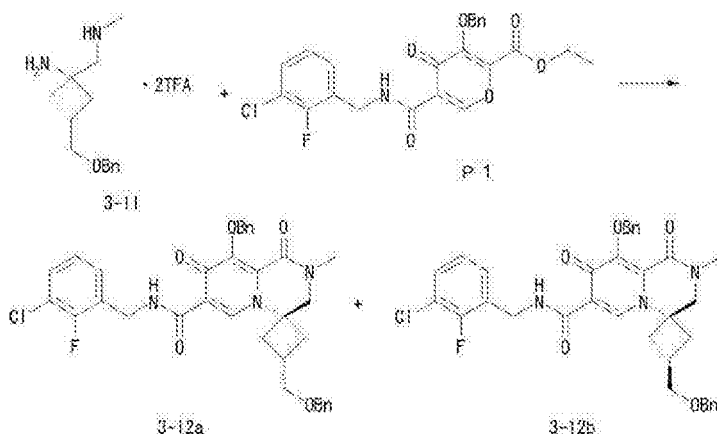
[0608] [化147]



[0609] 上記工程で得られた化合物 3-10 (93 mg) に TFA (0.9 mL) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液を濃縮し、化合物 3-11 の粗生成物を得た。得られた化合物 3-11 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0610] 工程 1 2

[0611] [化148]



[0612] 上記工程で得られた化合物 3-11 の粗生成物の THF (1.9 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (194  $\mu$ L)、実施例 1 補助工程 1-1 で得られた化合物 P 1 (128 mg) を順次加え、室温で 2 時間撹拌後に反応液を濃縮して残渣 3-12 を得た。

残渣 3-12 のトルエン (1.9 mL) 溶液に、DBU (167  $\mu$ L) を加え、80℃で 2 時間撹拌した。酢酸 (319  $\mu$ L) を加え、110℃で 2

時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、化合物 3-12a (88 mg) と化合物 3-12b (50 mg) を得た。

#### 化合物 3-12a

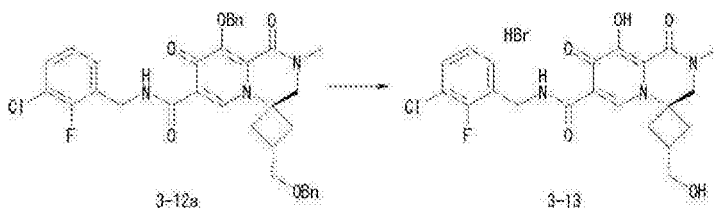
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.56 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.81 (s, 1H), 7.62–7.60 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 10H), 7.06–7.02 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.72 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.57 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.51 (d, 2H,  $J = 4.9$  Hz), 3.18 (s, 3H), 2.59–2.53 (m, 2H), 2.52–2.44 (m, 1H), 2.32–2.27 (m, 2H).

#### 化合物 3-12b

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.61 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.80 (s, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.41–7.28 (m, 10H), 7.06–7.01 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.56 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.55 (d, 2H,  $J = 3.2$  Hz), 2.95 (s, 3H), 2.88–2.82 (m, 1H), 2.67–2.61 (m, 2H), 2.41–2.36 (m, 2H).

### [0613] 工程 13

#### [0614] [化149]

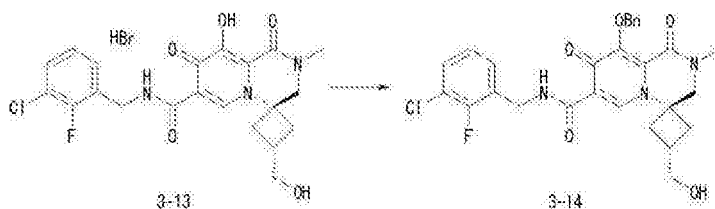


[0615] 上記工程で得られた化合物 3-12a (84 mg) の 1, 4-ジオキサン (1.7 mL) 溶液に、48% 臭化水素水溶液 (1.7 mL) を加え、80℃ で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンと 1, 4-ジオキサンを加えて濃縮した。トルエンと 1, 4-ジオキサンによる濃縮操作は 3 回行い、化合物 3-13 の粗生成物を得た。得られた化合物 3-13 の粗生成物はその

まま次工程に用いた。

[0616] 工程 1 4

[0617] [化150]

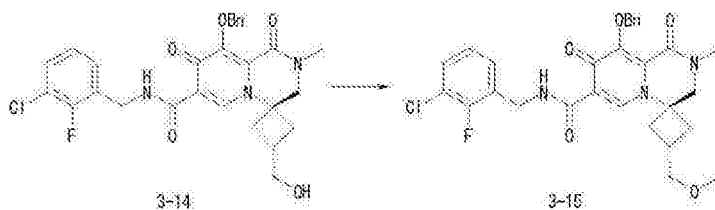


[0618] 上記工程で得られた化合物 3-13 の粗生成物の DMF (1.7 mL) 溶液に、炭酸カリウム (367 mg)、ベンジルブロミド (0.79 mL) を加え、60℃で2時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝95：5) で精製し、化合物 3-14 (70 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.61 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.84 (s, 1H), 7.63–7.60 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 5H), 7.06–7.01 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.74–3.72 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.67–2.62 (m, 2H), 2.49–2.43 (m, 1H), 2.31–2.26 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H).

[0619] 工程 1 5

[0620] [化151]

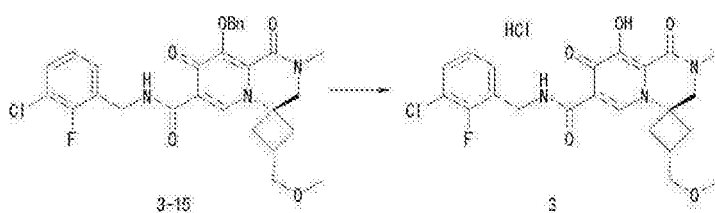


[0621] 上記工程で得られた化合物 3-14 (25 mg) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (15.7 mg)、硫酸ジメチル (8.8  $\mu\text{L}$ )、50%水酸化ナトリウム水溶液 (50  $\mu\text{L}$ ) を加え、室温で40分撹拌した。硫酸ジメチル (8.8  $\mu\text{L}$ ) を追加し、室温で40分撹拌した。硫酸ジメチル (17.6  $\mu\text{L}$ )、50%水酸化ナトリウム水溶液 (50  $\mu\text{L}$ ) を30分毎に4回追加し、室温で3日撹拌した。反応

液にトリエチルアミン (0.3 mL) を加え、室温で30分撹拌した後、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=95：5) で精製し、化合物3-15 (22 mg) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.58 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.82 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 5H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.72 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.43 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H).

[0622] 工程16

[0623] [化152]



[0624] 上記工程で得られた化合物3-15 (21 mg) に、TFA (0.6 mL) を加え、室温で30分撹拌した。反応液を濃縮し、トルエンを加え濃縮した。トルエンによる濃縮操作は3回行った。酢酸エチル (0.6 mL)、4 N 塩酸／酢酸エチル (63 μL) を加えて室温で15分撹拌した後に再度濃縮し、ジエチルエーテル－ヘキサンから結晶化して表題化合物 (15.1 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.82 (s, 1H), 10.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.90 (s, 2H), 3.39 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 4H).

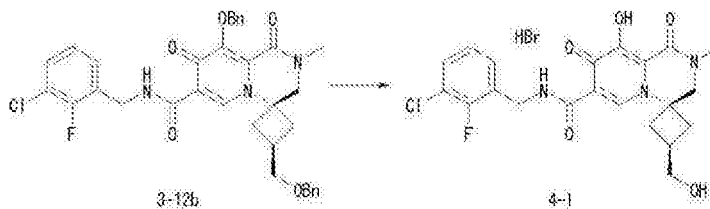
[0625] 実施例4

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタ

ン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0626] 工程 1

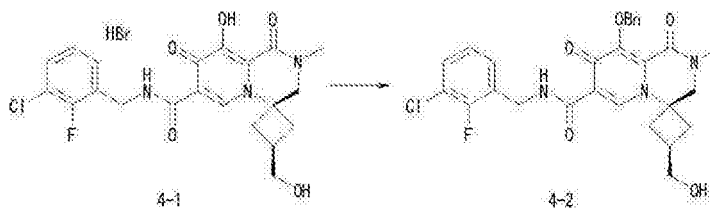
[0627] [化153]



[0628] 実施例 3 工程 1 2 で得られた化合物 3-12b (48 mg) から、実施例 3 工程 1 3 と同様の方法により、化合物 4-1 の粗生成物を得た。得られた化合物 4-1 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0629] 工程 2

[0630] [化154]

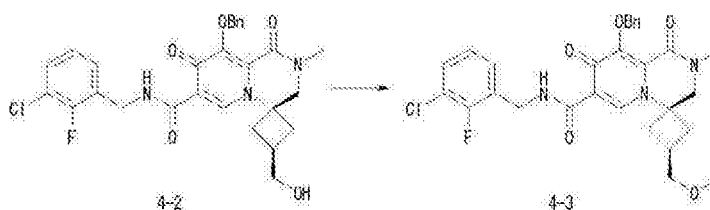


[0631] 上記工程で得られた化合物 4-1 の粗生成物から、実施例 3 工程 1 4 と同様の方法により、化合物 4-2 (34 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.61 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 8.83 (s, 1H), 7.63–7.60 (m, 2H), 7.37–7.28 (m, 5H), 7.06–7.02 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.72 (d, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 3.73 (t, 2H,  $J = 3.5$  Hz), 3.65 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88–2.80 (br m, 1H), 2.65–2.59 (m, 2H), 2.44–2.38 (m, 2H), 1.66 (t, 1H,  $J = 3.5$  Hz).

[0632] 工程 3

[0633] [化155]



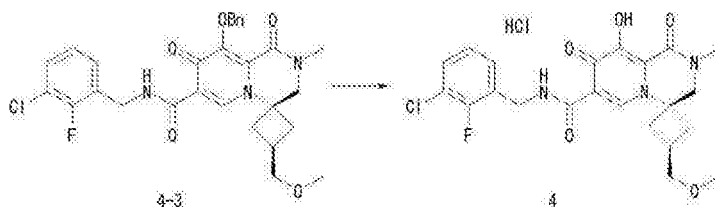


[0634] 上記工程で得られた化合物 4-2 (20 mg) から、実施例 3 工程 15 と同様の方法により化合物 4-3 を得た。得られた化合物 4-3 は、そのまま全量を次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.62 (t, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.81 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 5H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 3.64 (s, 2H), 3.42 (d, 2H,  $J = 3.2$  Hz), 3.42 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H).

[0635] 工程 4

[0636] [化156]



[0637] 上記工程で得られた化合物 4-3 から、実施例 3 工程 16 と同様の方法により、表題化合物 (15.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.95 (br s, 1H), 10.46 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.58 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.82 (s, 2H), 3.42 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.28 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H).

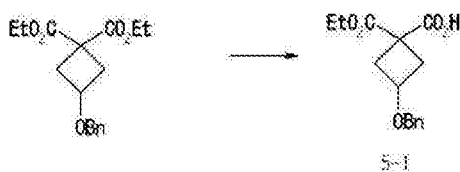
[0638] 実施例 5

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-trans-3-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0639] 工程 1

[0640]

[化157]



[0641] 市販の3-ベンジルオキシシクロブタン-1, 1-ジカルボン酸ジエチルエステル (5.00 g) のエタノール-水 (42 mL - 10.5 mL) 混合溶液に、水酸化カリウム (981 mg、85%) を加え、100℃で16時間撹拌した。反応液を濃縮し、水を加え、ジエチルエーテルで3回抽出し、有機層5-1と水層5-1を得た。

有機層5-1を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣5-1-1 (949 mg) を得た。

水層5-1に硫酸水素カリウム (7.67 g) を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、トルエンを加え濃縮して残渣5-1-2を得た。

残渣5-1-1 (949 mg) にエタノール (8 mL)、水 (2 mL)、水酸化カリウム (194 mg、85%) を加え、100℃で3.5時間撹拌し、室温で3日静置した。反応液に硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣5-1-3を得た。

残渣5-1-2と残渣5-1-3を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2から酢酸エチル：アセトン=3：1) で精製し、化合物5-1 (4.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37-7.14 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.27-4.14 (m, 3H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 3H).

[0642] 工程2

[0643]

## [化158]



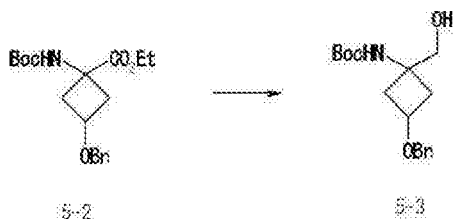
[0644] 上記工程で得られた化合物 5-1 (104 mg) のトルエン (1 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でトリエチルアミン (104  $\mu$ L)、DPPA (113  $\mu$ L) を加え、室温で 20 分撹拌した。tert-ブタノール (3 mL) を加え、110°C で 4 時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え、濃縮し、残渣 5-2-1 を得た。同様にして化合物 5-1 (3.91 g) のトルエン (40 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でトリエチルアミン (4.00 mL)、DPPA (4.25 mL) を加え、室温で 20 分撹拌した。tert-ブタノール (120 mL) を加え、110°C で 18 時間撹拌した。反応液を濃縮後、トルエンを加え、濃縮し、残渣 5-2-2 を得た。

残渣 5-2-1 と残渣 5-2-2 を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 から 5 : 1) で精製し、化合物 5-2 (4.49 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.35–7.28 (m, 5H), 5.16–5.08 (br m, 1H), 4.96–4.86 (br m, 1H), 4.45–4.44 (m, 2H), 4.28–4.20 (m, 1H), 4.22–4.16 (m, 2H), 2.94–2.89 (m, 1H), 2.66–2.61 (m, 1H), 2.51–2.43 (br m, 1H), 2.33–2.25 (br m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.29–1.25 (m, 3H).

[0645] 工程 3

[0646] [化159]



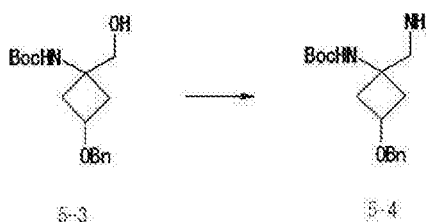
[0647] 水素化リチウムアルミニウム (1.00 g) の THF (30 mL) 溶液に

窒素雰囲気下、氷冷下で上記工程で得られた化合物 5-2 (4.49 g) の THF (15 mL) 溶液を滴下した。30 分撹拌した後、室温で 1 時間撹拌した。反応液を氷冷し、水 (1.00 mL)、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.00 mL) を順次加え、3 分撹拌した。水 (3.01 mL) を再度加え、室温で 30 分撹拌した。固体を濾過し、THF で洗浄した。濾液を濃縮し、トルエンを加え濃縮した。トルエンによる濃縮操作は 2 回行い、化合物 5-3 (4.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.27 (m, 5.00H), 4.89–4.87 (br m, 0.45H), 4.83–4.80 (br m, 0.55H), 4.42 (s, 0.90H), 4.41 (s, 1.10H), 4.24 (tt, 0.55H,  $J = 7.2, 5.3$  Hz), 3.91 (quint, 0.45H,  $J = 7.0$  Hz), 3.76–3.75 (m, 1.10H), 3.64–3.61 (m, 0.90H), 2.67–2.62 (m, 0.90H), 2.47–2.42 (m, 1.10H), 2.20–2.14 (m, 1.10H), 2.05–2.00 (m, 0.90H), 1.44 (s, 4.95H), 1.43 (s, 4.05H).

[0648] 工程 4

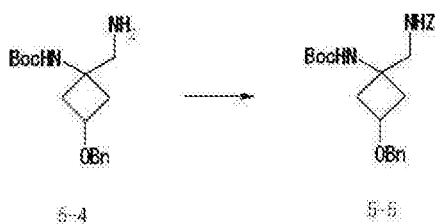
[0649] [化160]



[0650] 上記工程で得られた化合物 5-3 (682 mg)、トリフェニルホスフィン (1.76 g)、フタルイミド (992 mg) のトルエン (20 mL) 溶液に、室温で DIAD (1.31 mL) を滴下し、同温で 1 時間撹拌した。エタノール (2 mL)、ヒドラジン水和物 (2.5 mL) を加え、80℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、固体を濾去し、エタノール-トルエン (1:10) 混合溶液で洗浄した。濾液を濃縮し、トルエンを加えて濃縮した。トルエンによる濃縮操作は 3 回行い、化合物 5-4 を得た。得られた化合物 5-4 は、そのまま次工程に用いた。

[0651] 工程 5

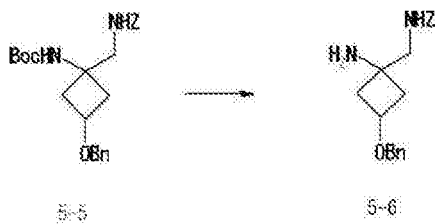
[0652] [化161]



[0653] 上記工程で得られた化合物 5-4 に酢酸エチル (15 mL)、炭酸水素ナトリウム (3.02 g)、水 (15 mL)、クロロギ酸ベンジル (0.75 mL) を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応液にイソプロピルアミン (1 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水、10% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、化合物 5-5 を得た。得られた化合物 5-5 は、そのまま次工程に用いた。

[0654] 工程 6

[0655] [化162]

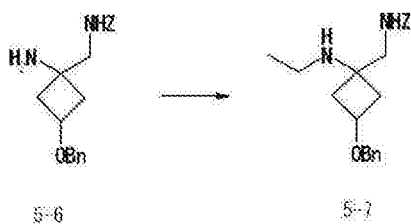


[0656] 上記工程で得られた化合物 5-5 に 4 N 塩酸/酢酸エチル (15 mL) を加え、室温で 20 分撹拌した。反応液にヘキサン (10 mL)、酢酸エチル (5 mL) を加え、水で 4 回抽出した。水層を合わせてトルエン、ヘキサン-酢酸エチル (1:2) で順次洗浄し、氷冷下で炭酸カリウム (10 g) を加え、クロロホルムで 4 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、化合物 5-6 (546 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.27 (m, 10.00H), 5.26-5.09 (m, 3.00H), 4.42 (s, 0.68H), 4.39 (s, 1.32H), 4.26-4.20 (m, 0.66H), 3.88-3.80 (m, 0.34H), 3.28 (d, 1.32H, J = 6.2 Hz), 3.16 (d, 0.68H, J = 5.5 Hz), 2.57-1.79 (m, 4.00H).

[0657] 工程 7

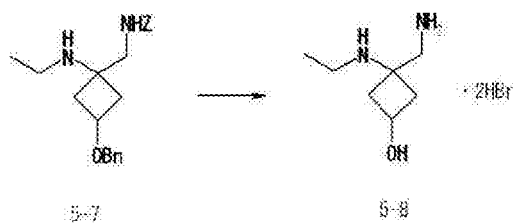
[0658] [化163]



[0659] 上記工程で得られた化合物 5-6 (252 mg) のクロロホルム (8 mL) 溶液に、氷冷下でアセトアルデヒド (40  $\mu$ L)、酢酸 (51  $\mu$ L) を加え、室温で 40 分撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (200 mg) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、化合物 5-7 を得た。得られた化合物 5-7 は、そのまま次工程に用いた。

[0660] 工程 8

[0661] [化164]



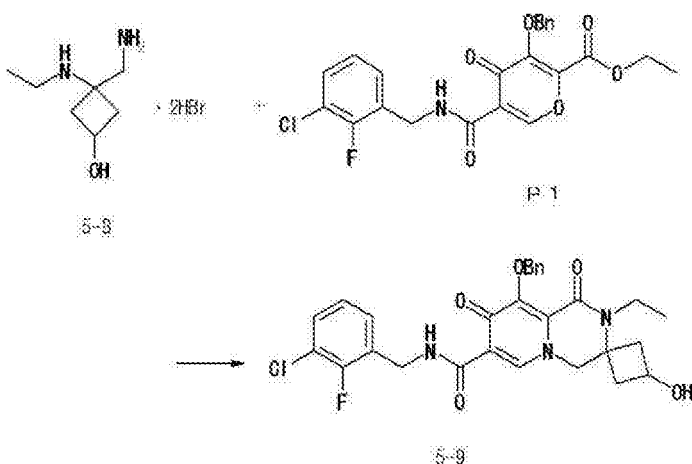
[0662] 上記工程で得られた化合物 5-7 に 48% 臭化水素水溶液 (5 mL) を加え、80℃で 4 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、トルエンを加え、水で 4 回抽出した。得られた水層をトルエンで洗浄し、濃縮し、残渣 5-8 を得た。

残渣 5-8 にメタノールを加えて再度濃縮し、化合物 5-8 (250 mg) を得た。得られた化合物 5-8 は、そのまま次工程に用いた。

[0663] 工程 9

[0664]

## [化165]



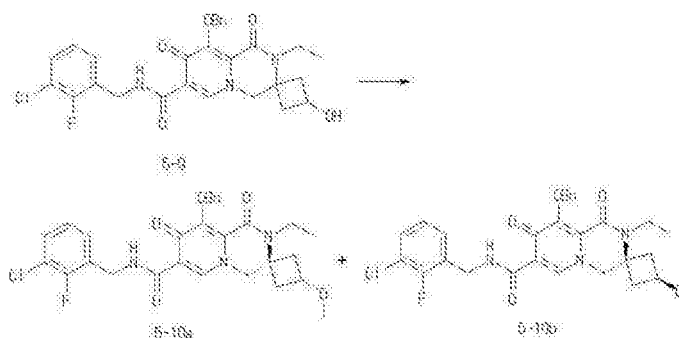
[0665] 上記工程で得られた化合物 5-8 (250 mg) の THF (10 mL) 溶液に、エタノール (3 mL)、メタノール (2 mL)、トリエチルアミン (3 mL)、実施例 1 補助工程 1-1 で得られた化合物 P1 (347 mg) を加えた。室温で 20 分攪拌後に濃縮し、トルエン (30 mL)、DBU (3 mL) を加えて 80℃ で 6 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、10% 硫酸水素カリウム水溶液を加えてクロロホルムで 4 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン＝1：1) で精製し、化合物 5-9 (224 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.60 (t, 0.68H,  $J = 6.0$  Hz), 10.56 (t, 0.32H,  $J = 5.6$  Hz), 8.43 (s, 0.68H), 8.34 (s, 0.32H), 7.58-7.54 (m, 2.00H), 7.35-7.28 (m, 5.00H), 7.07-7.02 (m, 1.00H), 5.32 (s, 0.64H), 5.32 (s, 1.36H), 4.71 (d, 2.00H,  $J = 6.0$  Hz), 4.56-4.52 (m, 0.68H), 4.40 (s, 1.36H), 4.21-4.18 (m, 0.32H), 3.95 (s, 0.64H), 3.69 (q, 0.64H,  $J = 7.0$  Hz), 3.61 (q, 1.36H,  $J = 7.0$  Hz), 2.60-2.54 (m, 1.36H), 2.45-2.39 (m, 0.64H), 2.33-2.27 (m, 0.64H), 2.04-2.02 (m, 0.68H), 2.01-1.98 (m, 0.68H), 1.22 (t, 0.96H,  $J = 7.0$  Hz), 1.21 (t, 2.04H,  $J = 7.0$  Hz).

[0666] 工程 10

[0667]

[化166]



[0668] 上記工程で得られた化合物 5-9 (62 mg) のトルエン (1.5 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (75 mg)、硫酸ジメチル (70  $\mu$ L)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (103  $\mu$ L) を加え、室温で 5 分撹拌した。硫酸ジメチル (70  $\mu$ L)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (103  $\mu$ L) を加え、室温で 7 分撹拌した。硫酸ジメチル (70  $\mu$ L)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (103  $\mu$ L) を加え、室温で 24 分撹拌した。硫酸ジメチル (70  $\mu$ L)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (103  $\mu$ L) を加え、更に室温で 20 分撹拌した。反応液にトリエチルアミン (1 mL) を加えて 15 分撹拌後、10%硫酸水素カリウム水溶液を加えてクロロホルムで 4 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン＝3：1) で精製し、化合物 5-10a (36 mg) と化合物 5-10b (15 mg) を得た。

化合物 5-10a

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.58 (t, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.40 (s, 1H), 7.59–7.57 (m, 2H), 7.35–7.27 (m, 5H), 7.07–7.02 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.72 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.27 (s, 2H), 3.98 (tt, 1H,  $J = 6.9, 1.6$  Hz), 3.63 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz), 3.24 (s, 3H), 2.52–2.46 (m, 2H), 2.06–2.02 (m, 2H), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz).

化合物 5-10b

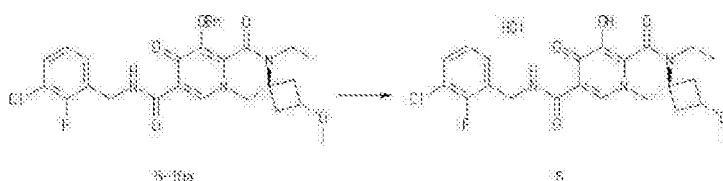
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.56 (t, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.35 (s, 1H), 7.56–7.53



(m, 2H), 7.35–7.28 (m, 5H), 7.07–7.02 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.71 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 3.96 (s, 2H), 3.69 (quint, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 3.67 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 3.25 (s, 3H), 2.40–2.35 (m, 2H), 2.26–2.21 (m, 2H), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz).

[0669] 工程 1 1

[0670] [化167]



[0671] 上記工程で得られた化合物 5-10a (36 mg) に TFA (1 mL)、4 N 塩酸／酢酸エチル (400  $\mu$ L) を順に加え、室温で 15 分静置した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え濃縮する操作を行い、残渣 5-11 を得た。

残渣 5-11 に 4 N 塩酸／酢酸エチル (200  $\mu$ L)、ヘキサン (8 mL)、酢酸エチル (1.5 mL) を加えて、析出した固体を濾取し、表題化合物 (24 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.39 (br s, 1H), 10.47 (t, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 8.45 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 4.61 (d, 2H,  $J = 5.9$  Hz), 4.46 (s, 2H), 4.09–4.04 (m, 1H), 3.65 (q, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 3.18 (s, 3H), 2.70–2.64 (m, 2H), 2.20–2.16 (m, 2H), 1.17 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz).

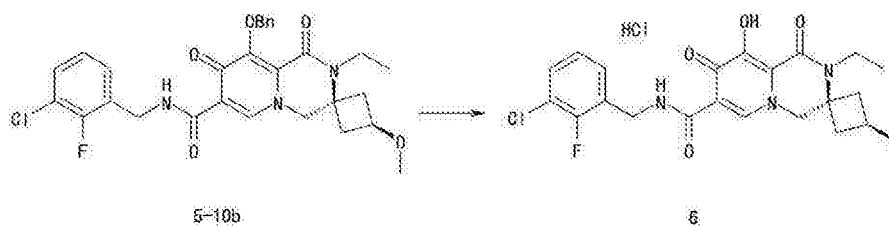
元素分析：理論値(%):C:52.81, H:4.83, N:8.40、実測値(%):C:52.57, H:4.81, N:8.23.

[0672] 実施例 6

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-cis-3-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0673] 工程 1

[0674] [化168]



[0675] 実施例5工程10で得られた化合物5-10b (15 mg) から、実施例5工程11と同様の方法により、表題化合物 (8.8 mg) を得た。

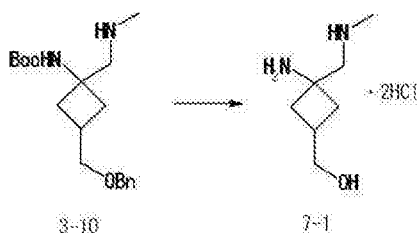
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.46 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.46 (s, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.33 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.20 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.39 (s, 2H), 3.89 (quint, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 3.65 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 3.17 (s, 3H), 2.51–2.48 (m, 2H), 2.30–2.25 (m, 2H), 1.15 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz).

[0676] 実施例7

N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0677] 工程1

[0678] [化169]



[0679] 実施例3工程10と同様にして得られた化合物3-10 (145 mg) に、TFA (3 mL) を加え、室温で15分静置した。反応液を濃縮し、トルエンを加えて濃縮する操作を行い、残渣7-1-1を得た。

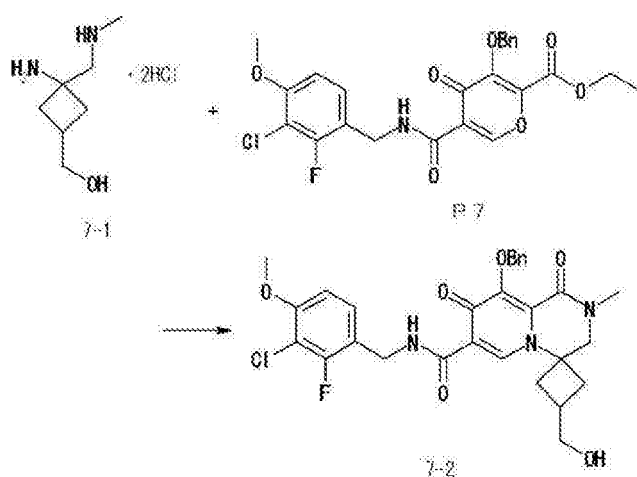
残渣7-1-1のエタノール-酢酸 (1 mL – 1 mL) 混合溶液に、パラジウム-白金/炭素 (ASCA 2、エヌ・イー・ケムキャット社製、145

m g) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応液をセライト濾過して濃縮した後、エタノールを加えて濃縮した。4 N 塩酸／ジオキサンを加えて濃縮し、残渣 7-1-2 を得た。

残渣 7-1-2 にジイソプロピルエーテルを加えて上澄みをデカンテーションにより除いた。この操作を 2 回行い、残渣を減圧乾燥して化合物 7-1 の粗生成物を得た。得られた化合物 7-1 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0680] 工程 2

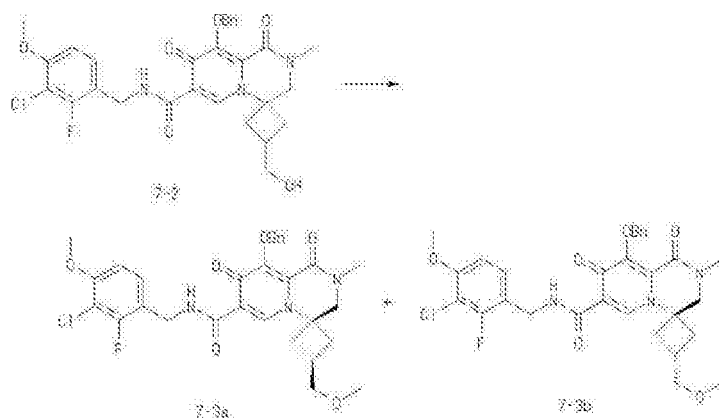
[0681] [化170]



[0682] 上記工程で得られた化合物 7-1 の粗生成物と、後述する補助工程 7-9 で得られた化合物 P7 (170 mg) から、実施例 5 工程 9 と同様にして化合物 7-2 (165 mg) を得た。

[0683] 工程 3

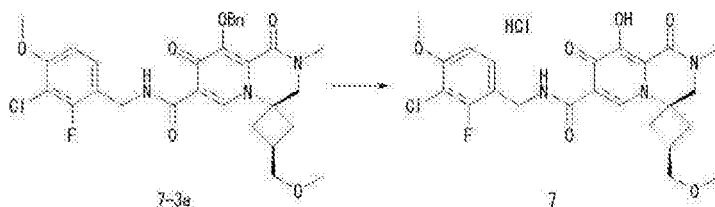
[0684] [化171]



[0685] 上記工程で得られた化合物 7-2 (80 mg) から、実施例 5 工程 10 と同様にして化合物 7-3a (23 mg) と 7-3b (51 mg) を得た。

[0686] 工程 4

[0687] [化172]

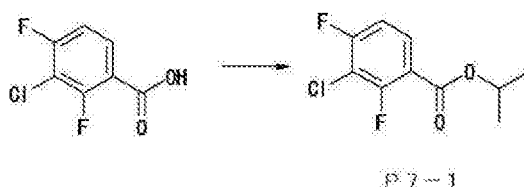


[0688] 上記工程で得られた化合物 7-3a (23 mg) から、実施例 1 の工程 1 と同様にして表題化合物 (19 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.93 (br s, 1H), 10.39 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 8.58 (s, 1H), 7.32 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 6.99 (dd, 1H,  $J = 8.8, 1.2$  Hz), 4.54 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.43 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.28 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H).

[0689] 補助工程 7-1

[0690] [化173]



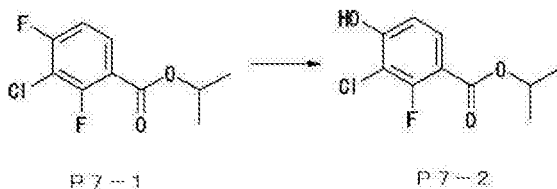
[0691] 市販の 3-クロロ-2,4-ジフルオロ安息香酸 (10 g) の DMF (30 mL) 溶液に、炭酸セシウム (17.8 g) を加え、70℃に昇温した。反応液に 2-ヨードプロパン (5.96 mL) を滴下し、同温で 3.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水 (50 mL)、酢酸エチル (200 mL) 及びヘキサン (20 mL) を加え、分層した。有機層を水で 2 回洗浄し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して化合物 P7-1 (11 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86 (ddd, 1H,  $J = 8.9, 7.7, 6.4$  Hz), 7.03 (ddd, 1H

,  $J = 8.9, 7.7, 1.6$  Hz), 5.27 (sep, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 1.39 (d, 6H,  $J = 6.0$  Hz).

[0692] 補助工程 7 - 2

[0693] [化174]

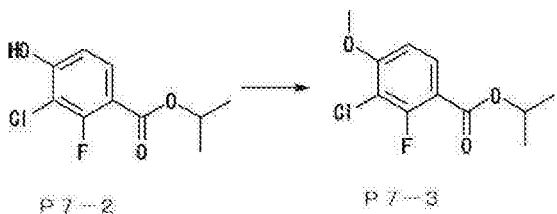


[0694] 上記工程で得られた化合物 P 7 - 1 (11 g) の DMF (22 mL) 溶液に、炭酸セシウム (33.6 g) を加え、60℃に昇温した。2-(メチルスルホニル)エタノール (10.9 mL) の DMF (6 mL) 溶液を 20 分間で滴下し、同温で 6 時間攪拌した。反応液を氷冷し、6 N 塩酸 (38 mL)、水 (60 mL) を順に加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回洗浄し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル (1 : 3) より結晶化して化合物 P 7 - 2 (2.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.61 (br s, 1H), 7.69 (t, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 6.90 (dd, 1H,  $J = 8.7, 1.2$  Hz), 5.10 (sep, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 1.29 (d, 6H,  $J = 6.4$  Hz).

[0695] 補助工程 7 - 3

[0696] [化175]

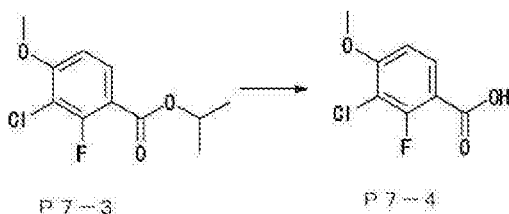


[0697] 上記工程で得られた化合物 P 7 - 2 (690 mg) の DMF (7 mL) 溶液に、炭酸カリウム (820 mg)、ヨードメタン (280  $\mu\text{L}$ ) を加え、50℃で 30 分攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えて酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾

燥後濃縮して化合物P 7-3 (840 mg)を得た。

[0698] 補助工程 7-4

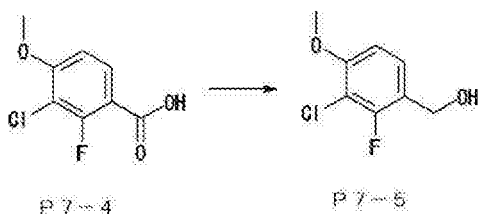
[0699] [化176]



[0700] 上記工程で得られた化合物P 7-3 (840 mg) のTHF (5 mL) 溶液に、メタノール (5 mL) 及び2 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.3 mL) を加え、55℃で45分撹拌した。反応液を濃縮し、水 (10 mL) と2 N塩酸 (2.5 mL) を加え、室温でしばらく撹拌した。固体を濾取し、減圧乾燥して化合物P 7-4 (587 mg)を得た。

[0701] 補助工程 7-5

[0702] [化177]



[0703] 上記工程で得られた化合物P 7-4 (587 mg) のTHF (6 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (520  $\mu$ L)、クロロギ酸イソブチル (484  $\mu$ L) を順に加え、同温で30分撹拌した。反応液を濾過し、濾液P 7-5を得た。

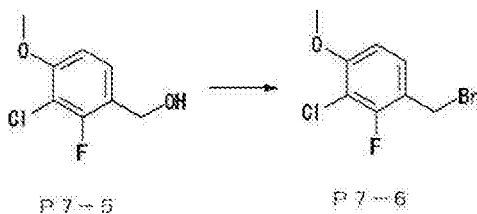
水素化ホウ素ナトリウム (326 mg) の水 (1.3 mL) 溶液に、氷冷下、濾液P 7-5を滴下し、同温で1.5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1から2：1) で精製して化合物P 7-5 (500 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.26 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.73 (dd, 1H,  $J = 8.5$ , 1.

6 Hz), 4.71 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.92 (s, 3H), 1.77 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz).

[0704] 補助工程 7 - 6

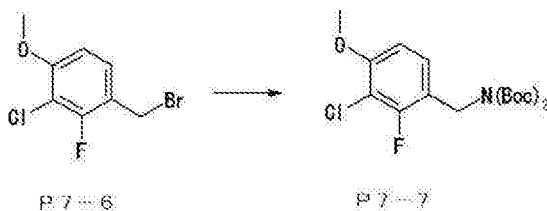
[0705] [化178]



[0706] 上記工程で得られた化合物 P7-5 (500 mg) の THF (6 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (550  $\mu$ L)、メタンスルホニルクロリド (305  $\mu$ L) を順に加え、室温で 30 分撹拌した。再度氷冷し、臭化リチウム (2.2 g) を加えて同温で 30 分撹拌した。反応液に氷冷下、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して化合物 P7-6 (690 mg) を得た。得られた化合物 P7-6 はそのまま次工程に用いた。

[0707] 補助工程 7 - 7

[0708] [化179]



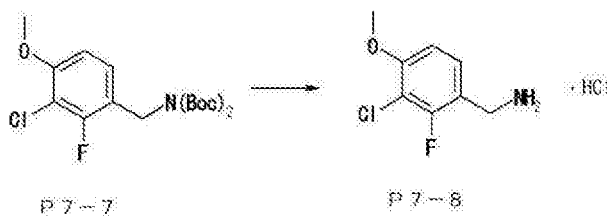
[0709] 上記工程で得られた化合物 P7-6 (690 mg) の DMF (7 mL) 溶液に、炭酸セシウム (1.42 g) 及びイミノジカルボン酸ジ-tert-ブチル (867 mg) を加え、60°C で 1 時間撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1 から 6 : 1) で精製して化合物 P7-7 (1.06 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.13 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.69 (dd, 1H,  $J = 8.5$ , 1.

6 Hz), 4.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.48–1.46 (m, 18H).

[0710] 補助工程 7 – 8

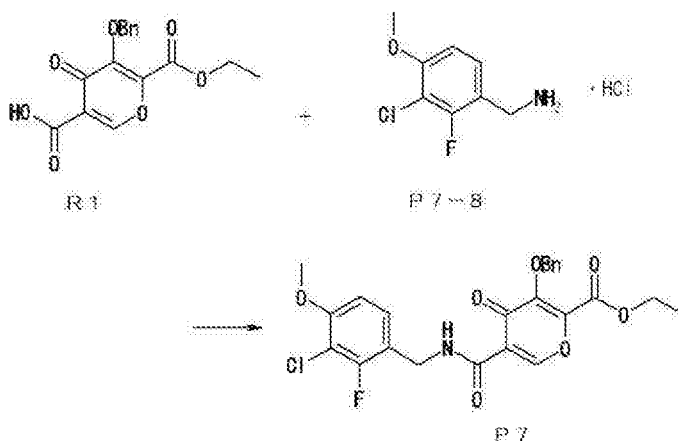
[0711] [化180]



[0712] 上記工程で得られた化合物 P 7 – 7 (1.06 g) のクロロホルム (5 mL) 溶液に、TFA (5 mL) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液を濃縮し、4 N 塩酸/ジオキサン (5 mL) を加えて再度濃縮した後、ジイソプロピルエーテルより結晶化して化合物 P 7 – 8 (515 mg) を得た。

[0713] 補助工程 7 – 9

[0714] [化181]



[0715] 参考例 1 工程 R 1 – 4 で得られた化合物 R 1 (870 mg) 及び上記工程で得られた化合物 P 7 – 8 (515 mg) から、実施例 1 補助工程 1 – 1 と同様の方法により、化合物 P 7 (700 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.49 (t, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.78 (s, 1H), 7.48–7.45 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 3H), 7.27 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 6.72–6.69 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.61 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 4.36 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 3.90 (s, 3H), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz).

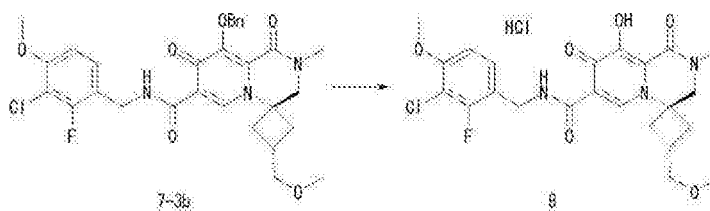
[0716] 実施例 8



N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0717] 工程 1

[0718] [化182]



[0719] 実施例 7 工程 3 で得られた化合物 7-3b (51 mg) から、実施例 1 工程 11 と同様にして表題化合物 (40 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.81 (br s, 1H), 10.38 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.53 (s, 1H), 7.32 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.02-6.96 (m, 1H), 4.54 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.39 (d, 2H,  $J = 5.2$  Hz), 3.28 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 4H).

[0720] 実施例 9

(1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0721] 工程 1

[0722] [化183]



[0723] ((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-メタノール (15.4 g) の DMF (850 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%ディスパーション、7 g) を加え、室温で 45 分攪拌した。再び氷冷し、ベンジルブロミド (16.6 mL) を加え、室温で終夜攪拌した

。反応液に氷冷下、水（１５０ｍＬ）を加え、減圧下溶媒を留去し、水（６００ｍＬ）を加え、クロロホルム（２００ｍＬ）で３回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮し、化合物９－１の粗生成物を得た。得られた化合物９－１の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38–7.26 (m, 5H), 4.60 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.34–4.27 (m, 1H), 4.06 (dd, 1H, J = 8.4, 6.5 Hz), 3.75 (dd, 1H, J = 8.4, 6.5 Hz), 3.56 (dd, 1H, J = 9.8, 5.8 Hz), 3.48 (dd, 1H, J = 9.8, 5.6 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

[0724] 工程 2

[0725] [化,184]



[0726] 上記工程で得られた化合物 9-1 の粗生成物に酢酸-水 (400 mL-100 mL) 混合溶液を加え、55℃で1.5時間攪拌した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1から1:2) で精製し、化合物 9-2 (15.87 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39-7.27 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.76-3.53 (m, 4H), 2.56 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 2.07-2.02 (m, 1H).

[0727] 工程 3

[0728] [化185]



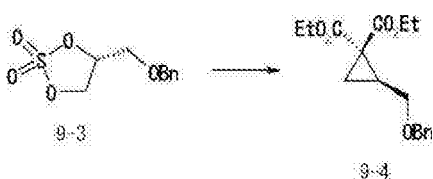
[0729] 上記工程で得られた化合物 9-2 (13.87 g) の四塩化炭素 (76 mL) 溶液に塩化チオニル (6.7 mL) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液を室温で滴下し、30分加熱還流後、アセトニトリル (80 mL)、塩化ルテニウム (III) n水和物 (20 mg)、過ヨウ素酸ナトリウム (24.4 g) 及び水 (120 mL) を順次加え、室温で1.5時間攪拌した。ジイソプ

ロピルエーテル（600 mL）を加え、分液後、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄、乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、化合物9-3（14.9 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41–7.29 (m, 5H), 5.08–5.00 (m, 1H), 4.71 (dd, 1H,  $J = 8.8, 6.5$  Hz), 4.66–4.57 (m, 3H), 3.83–3.67 (m, 2H).

[0730] 工程4

[0731] [化186]

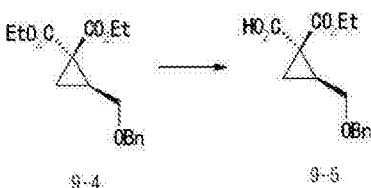


[0732] 水素化ナトリウム（60%ディスパーション、5.1 g）のDME（450 mL）懸濁液にマロン酸ジエチル（9.26 mL）のDME（25 mL）溶液を滴下し、室温で10分攪拌後、上記工程で得られた化合物9-3（14.9 g）のDME（25 mL）溶液を加え、終夜攪拌した。濃縮後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1から10：1）で精製し、化合物9-4（16.6 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.24 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.26–4.07 (m, 4H), 3.57–3.46 (m, 2H), 2.30–2.20 (m, 1H), 1.57–1.52 (m, 1H), 1.42 (dd, 1H,  $J = 9.1, 4.7$  Hz), 1.31–1.20 (m, 6H).

[0733] 工程5

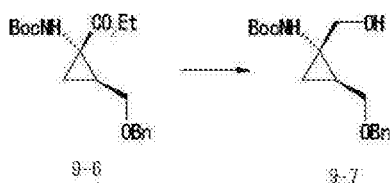
[0734] [化187]



[0735] 上記工程で得られた化合物9-4（7.59 g）のエタノール（24 mL



## [化189]

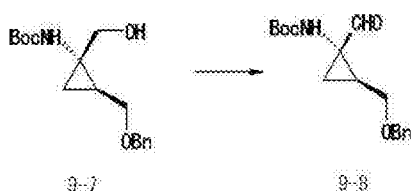


[0741] 水素化リチウムアルミニウム (70 mg) の THF (2 mL) 懸濁液に氷冷下、上記工程で得られた化合物 9-6 (431 mg) の THF (2 mL) 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、水 (70  $\mu$ L)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (70  $\mu$ L)、水 (210  $\mu$ L) を順次滴下し、室温で 30 分攪拌後、不溶物を濾別した。乾燥、濃縮し、化合物 9-7 (377 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.26 (m, 5H), 5.22 (br s, 1H), 4.54 (dd, 2H,  $J$  = 18.4, 11.6 Hz), 3.98 (t, 1H,  $J$  = 11.2 Hz), 3.85 (dd, 1H,  $J$  = 10.7, 6.0 Hz), 3.46–3.28 (m, 2H), 3.16 (t, 1H,  $J$  = 10.5 Hz), 1.43 (s, 9H), 1.28–1.11 (m, 1H), 0.82–0.70 (m, 1H).

[0742] 工程 8

[0743] [化190]



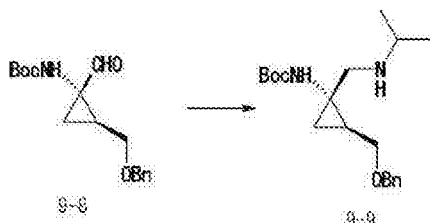
[0744] 塩化オキサリル (120  $\mu$ L) のクロロホルム (3 mL) 溶液に、内温  $-50$  から  $-60^\circ\text{C}$  で DMSO (191  $\mu$ L) のクロロホルム (1 mL) 溶液を滴下し、同温で 2 分攪拌した。上記工程で得られた化合物 9-7 (377 mg) のクロロホルム (1 mL) 溶液を滴下し、同温で 15 分攪拌後、トリエチルアミン (850  $\mu$ L) を加え、さらに同温で 5 分攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 から 5 : 1) で精製し、化合物 9-8 (293 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.44 (s, 1H), 7.35–7.25 (m, 5H), 5.18–5.18 (m, 1H),

4.43 (s, 2H), 3.84–3.72 (m, 1H), 3.51–3.37 (m, 1H), 2.00–1.87 (m, 1H), 1.75–1.63 (m, 1H), 1.45–1.40 (m, 10H).

[0745] 工程 9

[0746] [化191]

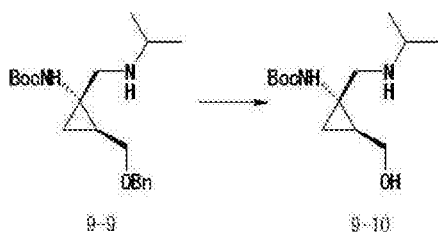


[0747] 上記工程で得られた化合物 9-8 (293 mg) のクロロホルム (10 mL) 溶液に氷冷下、イソプロピルアミン (106  $\mu$ L)、酢酸 (55  $\mu$ L)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (204 mg) を順次加え、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝10：1) で精製し、化合物 9-9 (228 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.25 (m, 5H), 5.41 (br s, 1H), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.49 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.73–3.61 (m, 1H), 3.35–3.24 (m, 1H), 3.10–2.91 (m, 1H), 2.81–2.70 (m, 1H), 2.61–2.45 (m, 1H), 1.43 (s, 10H), 1.19–1.08 (m, 1H), 0.99 (t, 6H,  $J = 6.3$  Hz), 0.77–0.57 (m, 1H).

[0748] 工程 10

[0749] [化192]



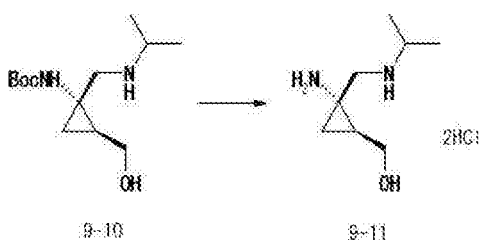
[0750] パラジウムー白金／炭素 (ASCA 2、エヌ・イー・ケムキャット社製、200 mg) のエタノール (6 mL) 懸濁液に酢酸 (45  $\mu$ L) 及び上記工

程で得られた化合物 9-9 (228 mg) のエタノール (1 mL) 溶液を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。触媒を濾別後、新たに同触媒 (200 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別後、濾液を濃縮し、化合物 9-10 の粗生成物を得た。得られた化合物 9-10 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.24 (br s, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.00 (t, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 2.61 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (t, 6H,  $J = 6.7$  Hz), 0.88-0.79 (m, 1H).

[0751] 工程 1 1

[0752] [化193]



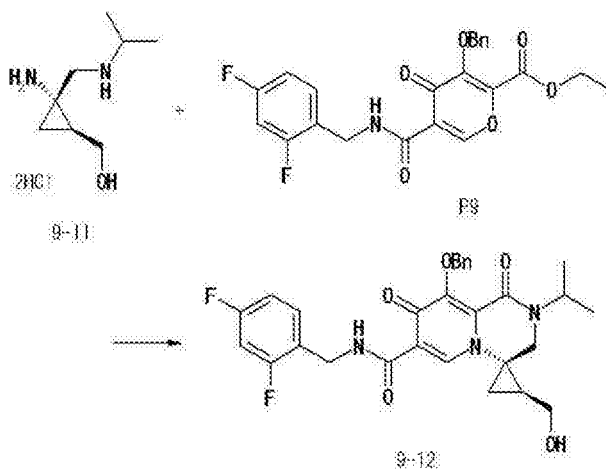
[0753] 上記工程で得られた化合物 9-10 の粗生成物に 4 N 塩酸 / ジオキサン (10 mL) を加え、1 時間攪拌後、濃縮し、化合物 9-11 の粗生成物 (125 mg) を得た。得られた化合物 9-11 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.41-9.23 (m, 1H), 9.20-9.04 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H,  $J = 12.4, 5.5$  Hz), 3.52-3.21 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 6H), 1.24-1.15 (m, 2H).

[0754] 工程 1 2

[0755]

## [化194]



[0756] 上記工程で得られた化合物 9-11 の粗生成物 (40 mg) の THF (1.5 mL) 溶液にエタノール (300  $\mu$ L)、トリエチルアミン (96  $\mu$ L)、後述する補助工程 9-1 で得られた化合物 P9 (65 mg) を順次加え、室温で 1 時間攪拌後、DBU (104  $\mu$ L) を加え、さらに 1 時間攪拌した。濃縮後、トルエン (5 mL)、エタノール (500  $\mu$ L)、酢酸 (80  $\mu$ L) を順次加え、100℃で 1 時間攪拌した。酢酸 (120  $\mu$ L) を追加し、100℃で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 100 : 4) で精製し、化合物 9-12 (70 mg) を得た。

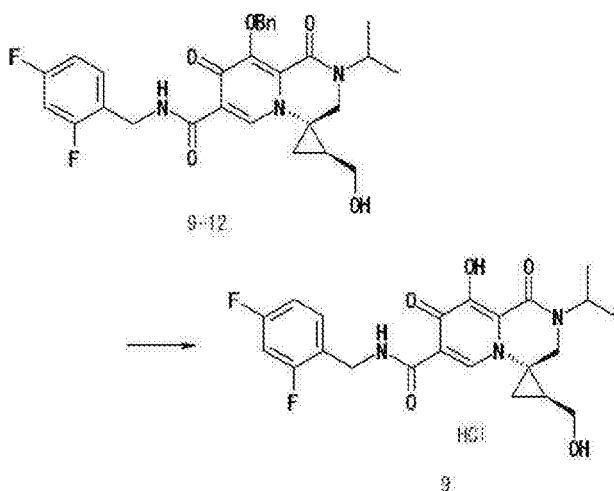
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.51 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.34 (s, 1H), 7.62–7.58 (m, 2H), 7.40–7.25 (m, 4H), 6.84–6.75 (m, 2H), 5.32 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 5.25 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 4.92–4.82 (m, 1H), 4.61 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.11–4.02 (m, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.59 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz), 3.41 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz), 2.23–2.13 (m, 1H), 1.90–1.81 (m, 1H), 1.60–1.42 (m, 1H), 1.18–1.13 (m, 6H).

[0757] 工程 13

[0758]



[化195]

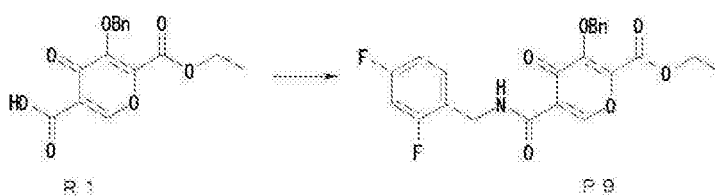


[0759] 上記工程で得られた化合物 9-12 (20 mg) に TFA (1.5 mL) を加え、30 分撹拌した。濃縮後、4 回メタノールで共沸した。メタノール (1 mL) に溶かし、4 N 塩酸／酢酸エチルを加え、濃縮した。ヘキサンを加えて上澄みをデカンテーションにより除いた。得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサンから結晶化して表題化合物 (9 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.89–12.73 (m, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 7.26–7.19 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 1H), 4.78–4.68 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.42–3.99 (m, 1H), 3.80–3.67 (m, 3H), 3.51 (dd, 1H, J = 12.1, 7.7 Hz), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.74–1.67 (m, 1H), 1.19 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.03 (t, 1H, J = 7.2 Hz).

[0760] 補助工程 9-1

[0761] [化196]



[0762] 参考例 1 工程 R1-4 で得られた化合物 R1 (12.15 g) 及び市販の 2,4-ジフルオロベンジルアミン (3.6 mL) から実施例 1 補助工程 1-1 と同様の方法により、化合物 P9 (11.7 g) を得た。

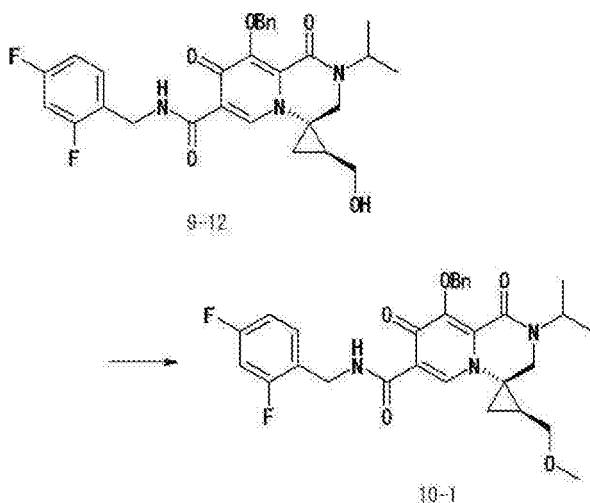
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.54–9.45 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.42–7.30 (m, 4H), 6.89–6.79 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 4.37 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

[0763] 実施例 1 O

(1S, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-2-(メトキシメチル)-1', 8'-ジオキソ-1', 2', 3', 8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 4'-ピリド[1, 2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0764] 工程 1

[0765] [化197]



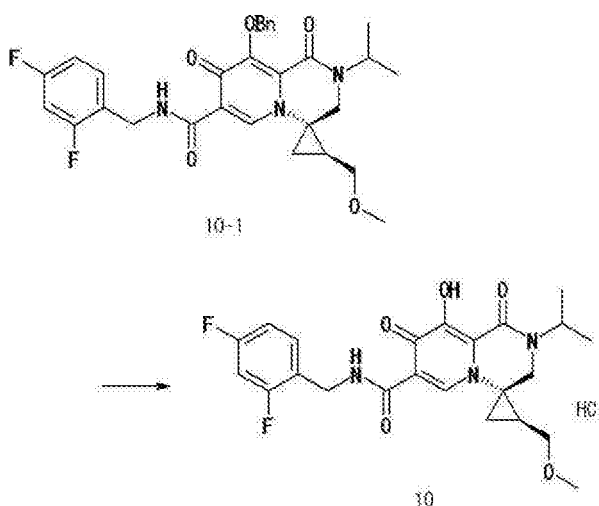
[0766] 実施例 9 工程 1 2 で得られた化合物 9-12 (29 mg) のトルエン (1 mL) 溶液に氷冷下、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (2 mg)、50%水酸化ナトリウム水溶液 (17  $\mu\text{L}$ )、硫酸ジメチル (10  $\mu\text{L}$ ) を順次加え、室温で 20 分撹拌した。50%水酸化ナトリウム水溶液 (8  $\mu\text{L}$ )、硫酸ジメチル (5  $\mu\text{L}$ ) を順次追加し、室温でさらに 20 分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 100 : 5) で精製し、化合物 10-1 (23 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.51 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 8.34 (s, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.40–7.24 (m, 4H), 6.85–6.77 (m, 2H), 5.34 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz)

z), 5.27 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.92–4.84 (m, 1H), 4.63 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 10.7, 3.7 Hz), 3.58–3.45 (m, 2H), 3.38 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 3.35 (s, 3H), 2.21–2.11 (m, 1H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.18–1.11 (m, 7H).

[0767] 工程 2

[0768] [化198]



[0769] 上記工程で得られた化合物 10-1 (23 mg) に TFA (1.5 mL) を加え、室温で 30 分撹拌した。濃縮後、2 回酢酸エチルで共沸後、酢酸エチル (1 mL) に溶かし、4 N 塩酸／酢酸エチルを加えた。濃縮後、ヘキサンを加えて上澄みをデカンテーションにより除いた。酢酸エチル－ヘキサンから結晶化して表題化合物 (8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.83 (s, 1H), 10.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 7.27–7.19 (m, 1H), 7.09–7.02 (m, 1H), 4.77–4.68 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.66 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.61–3.40 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.17 (dd, 6H, J = 6.5, 1.4 Hz), 1.10–1.06 (m, 1H).

[0770] 実施例 11

(1R,2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0771] 工程 1

[0772] [化199]



[0773] ((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキソラン-4-イル)-メタノール (15.29 g) から実施例 9-1 と同様の操作を行い、化合物 11-1 の粗生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.26 (m, 5H), 4.60 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.55 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.34–4.27 (m, 1H), 4.06 (dd, 1H,  $J = 8.4, 6.5$  Hz), 3.75 (dd, 1H,  $J = 8.4, 6.5$  Hz), 3.56 (dd, 1H,  $J = 9.8, 5.8$  Hz), 3.48 (dd, 1H,  $J = 9.8, 5.6$  Hz), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

[0774] 工程 2

[0775] [化200]



[0776] 上記工程で得られた化合物 11-1 の粗生成物から実施例 9 工程 2 と同様の方法により、化合物 11-2 (21.42 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.27 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.94–3.86 (m, 1H), 3.76–3.53 (m, 4H), 2.56 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 2.07–2.02 (m, 1H).

[0777] 工程 3

[0778] [化201]

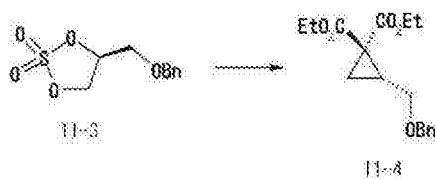


[0779] 上記工程で得られた化合物 11-2 (21.42 g) から実施例 9 工程 3 と同様の方法により、化合物 11-3 (26.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41–7.29 (m, 5H), 5.08–5.00 (m, 1H), 4.71 (dd, 1H,  $J = 8.8, 6.5$  Hz), 4.66–4.57 (m, 3H), 3.83–3.67 (m, 2H).

[0780] 工程 4

[0781] [化202]

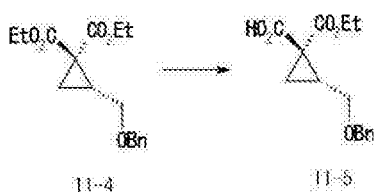


[0782] 上記工程で得られた化合物 11-3 (26.2 g) から実施例 9 工程 4 と同様の方法により、化合物 11-4 (31.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.24 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.26–4.07 (m, 4H), 3.57–3.46 (m, 2H), 2.30–2.20 (m, 1H), 1.57–1.52 (m, 1H), 1.42 (dd, 1H,  $J = 9.1, 4.7$  Hz), 1.31–1.20 (m, 6H).

[0783] 工程 5

[0784] [化203]

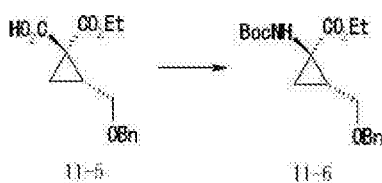


[0785] 上記工程で得られた化合物 11-4 (13.09 g) から実施例 9 工程 5 と同様の方法により、化合物 11-5 (9.01 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.25 (m, 5H), 4.51 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.42 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.28–4.18 (m, 1H), 4.15–4.05 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H,  $J = 10.9, 5.8$  Hz), 3.50 (dd, 1H,  $J = 10.7, 9.3$  Hz), 2.53–2.42 (m, 1H), 2.08–2.02 (m, 1H), 1.82 (dd, 1H,  $J = 8.4, 4.2$  Hz), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

[0786] 工程 6

[0787] [化204]

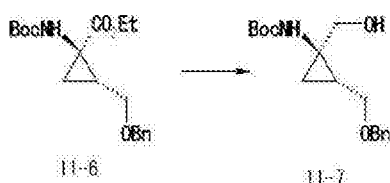


[0788] 上記工程で得られた化合物 11-5 (9.01 g) から実施例 9 工程 6 と同様の方法により、化合物 11-6 (8.56 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.24 (m, 5H), 5.18 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.22–4.07 (m, 2H), 3.79 (dd, 1H,  $J = 10.2, 5.8$  Hz), 3.53 (t, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 1.83–1.73 (m, 1H), 1.70–1.58 (m, 1H), 1.46–1.31 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz).

[0789] 工程 7

[0790] [化205]

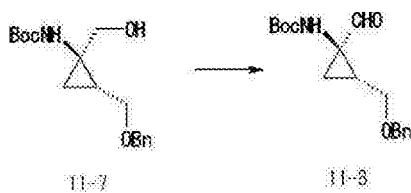


[0791] 上記工程で得られた化合物 11-6 (8.56 g) から実施例 9 工程 7 と同様の方法により、化合物 11-7 を得た。得られた化合物 11-7 は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.26 (m, 5H), 5.22 (br s, 1H), 4.54 (dd, 2H,  $J = 18.4, 11.6$  Hz), 3.98 (t, 1H,  $J = 11.2$  Hz), 3.85 (dd, 1H,  $J = 10.7, 6.0$  Hz), 3.46–3.28 (m, 2H), 3.16 (t, 1H,  $J = 10.5$  Hz), 1.43 (s, 9H), 1.28–1.11 (m, 1H), 0.82–0.70 (m, 1H).

[0792] 工程 8

[0793] [化206]

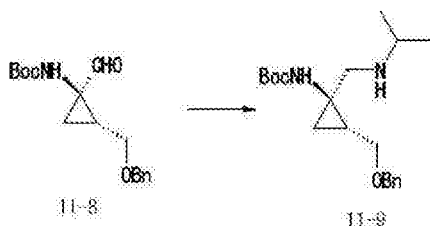


[0794] 上記工程で得られた化合物 11-7 から実施例 1 工程 4 と同様の方法により、化合物 11-8 の粗生成物を得た。化合物 11-8 の粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、化合物 11-8 (2.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.44 (s, 1H), 7.35–7.25 (m, 5H), 5.18–5.18 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.84–3.72 (m, 1H), 3.51–3.37 (m, 1H), 2.00–1.87 (m, 1H), 1.75–1.63 (m, 1H), 1.45–1.40 (m, 10H).

[0795] 工程 9

[0796] [化207]

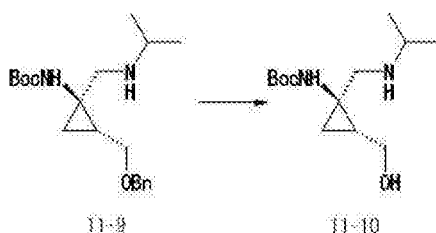


[0797] 上記工程で得られた化合物 11-8 (950 mg) から実施例 9 工程 9 と同様の方法により、化合物 11-9 (510 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.25 (m, 5H), 5.41 (br s, 1H), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.49 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.73–3.61 (m, 1H), 3.35–3.24 (m, 1H), 3.10–2.91 (m, 1H), 2.81–2.70 (m, 1H), 2.61–2.45 (m, 1H), 1.43 (s, 10H), 1.19–1.08 (m, 1H), 0.99 (t, 6H,  $J = 6.3$  Hz), 0.77–0.57 (m, 1H).

[0798] 工程 10

[0799] [化208]



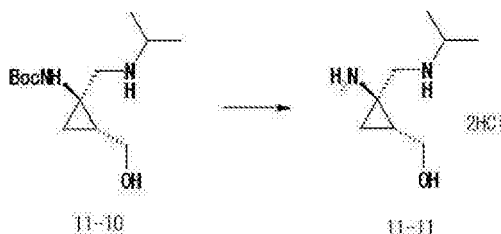
[0800] 上記工程で得られた化合物 11-9 (510 mg) から実施例 9 工程 10 と同様の方法により、化合物 11-10 の粗生成物を得た。得られた化合物 11-10 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.24 (br s, 1H), 4.31–4.21 (m, 1H), 3.71–3.62 (m, 1H), 3.26–3.14 (m, 1H), 3.00 (t, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 2.61 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz), 1.69–1.58 (m, 1H), 1.46–1.32 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (t,

6H,  $J = 6.7$  Hz), 0.88–0.79 (m, 1H).

[0801] 工程 1 1

[0802] [化209]

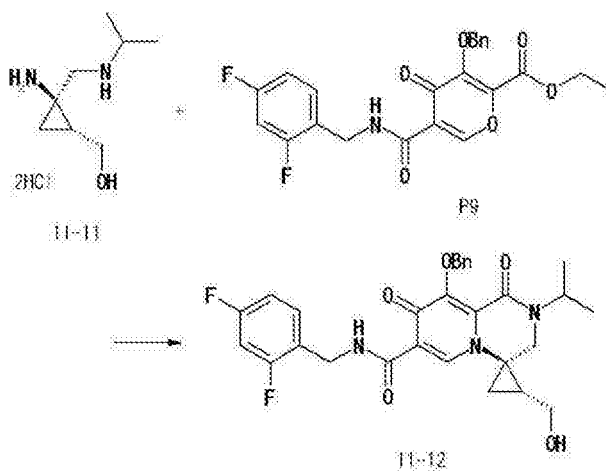


[0803] 上記工程で得られた化合物 11-10 の粗生成物から実施例 9 工程 1 1 と同様の方法により、化合物 11-11 の粗生成物 (163 mg) を得た。得られた化合物 11-11 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.41–9.23 (m, 1H), 9.20–9.04 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H,  $J = 12.4, 5.5$  Hz), 3.52–3.21 (m, 4H), 1.75–1.64 (m, 1H), 1.32–1.26 (m, 6H), 1.24–1.15 (m, 2H).

[0804] 工程 1 2

[0805] [化210]



[0806] 上記工程で得られた化合物 11-11 の粗生成物 (140 mg) と実施例 9 補助工程 9-1 で得られた化合物 P9 から実施例 9 工程 1 2 と同様の方法により、化合物 11-12 (190 mg) を得た。

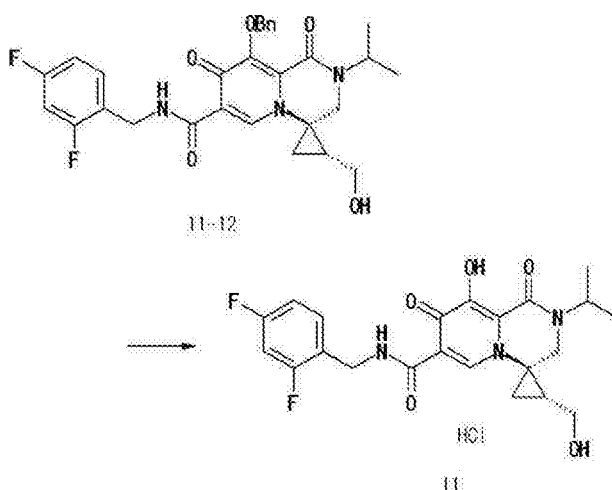
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.51 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.34 (s, 1H), 7.62–7.58 (m, 2H), 7.40–7.25 (m, 4H), 6.84–6.75 (m, 2H), 5.32 (d, 1H,  $J = 10.0$



Hz), 5.25 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz), 4.92–4.82 (m, 1H), 4.61 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.11–4.02 (m, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.59 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz), 3.41 (d, 1H,  $J = 14.2$  Hz), 2.23–2.13 (m, 1H), 1.90–1.81 (m, 1H), 1.60–1.42 (m, 1H), 1.18–1.13 (m, 6H).

[0807] 工程 1 3

[0808] [化211]



[0809] 上記工程で得られた化合物 11-12 (15 mg) から実施例 9 工程 1 3 と同様の方法により、表題化合物 (7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.82 (s, 1H), 10.38 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.14 (s, 1H), 7.44–7.35 (m, 1H), 7.27–7.19 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 1H), 4.98–4.80 (m, 1H), 4.78–4.69 (m, 1H), 4.53 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.86–3.58 (m, 3H), 3.56–3.47 (m, 1H), 1.95–1.83 (m, 1H), 1.72 (dd, 1H,  $J = 10.6$ , 6.6 Hz), 1.19 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.03 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz).

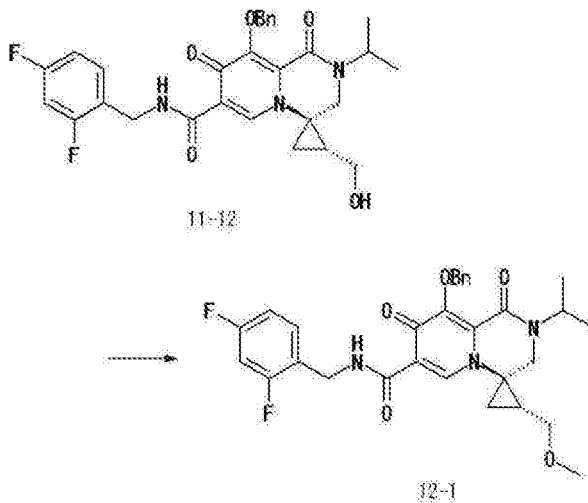
[0810] 実施例 1 2

(1R,2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0811] 工程 1

[0812]

[化212]

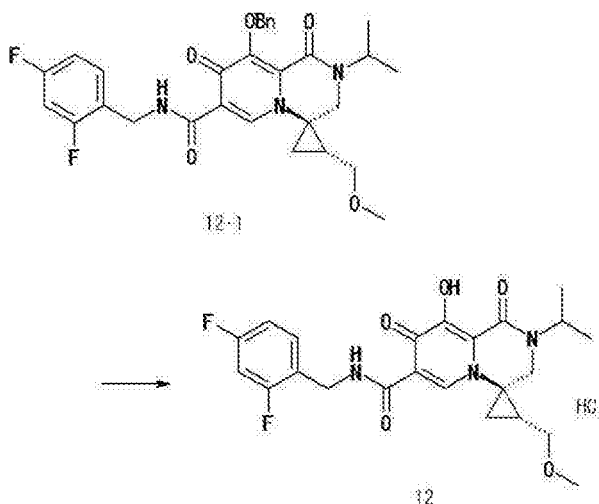


[0813] 実施例 11 工程 12 で得られた化合物 11-12 (130 mg) から実施例 10 工程 1 と同様の方法により、化合物 12-1 (118 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.51 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 8.34 (s, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.40–7.24 (m, 4H), 6.85–6.77 (m, 2H), 5.34 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz), 5.27 (d, 1H,  $J = 9.8$  Hz), 4.92–4.84 (m, 1H), 4.63 (d, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 3.78 (dd, 1H,  $J = 10.7, 3.7$  Hz), 3.58–3.45 (m, 2H), 3.38 (d, 1H,  $J = 14.0$  Hz), 3.35 (s, 3H), 2.21–2.11 (m, 1H), 1.58–1.44 (m, 1H), 1.18–1.11 (m, 7H).

[0814] 工程 2

[0815] [化213]



[0816] 上記工程で得られた化合物 12-1 (118 mg) から実施例 10 工程 2

と同様の方法により、表題化合物（53 mg）を得た。

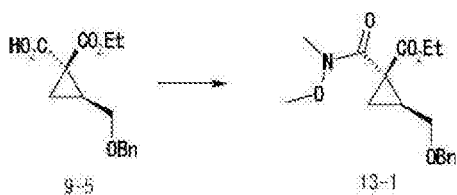
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.96–12.71 (m, 1H), 10.36 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 8.10 (s, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 7.27–7.19 (m, 1H), 7.09–7.02 (m, 1H), 4.78–4.68 (m, 1H), 4.52 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.80 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz), 3.67 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz), 3.61–3.53 (m, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.94–1.84 (m, 2H), 1.17 (dd, 6H,  $J = 6.6, 1.5$  Hz), 1.11–1.05 (m, 1H).

### [0817] 実施例 13

(1R,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

### [0818] 工程 1

### [0819] [化214]

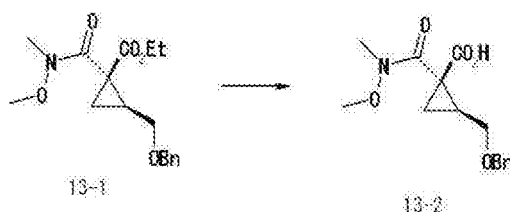


[0820] 実施例9工程5と同様にして得られた化合物9-5（1.5 g）のDMF（10 mL）溶液に、氷冷下、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（1.1 g）、トリエチルアミン（1.6 mL）、HOBt・H<sub>2</sub>O（1.1 g）、EDC（1.55 g）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、化合物13-1（1.38 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36–7.22 (m, 5H), 4.51 (dd, 2H,  $J = 14.1, 11.7$  Hz), 4.20–4.05 (m, 2H), 3.72–3.61 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H,  $J = 10.5, 8.1$  Hz), 3.24 (s, 3H), 2.38–2.20 (m, 1H), 1.60–1.55 (m, 1H), 1.39–1.27 (m, 1H), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

[0821] 工程 2

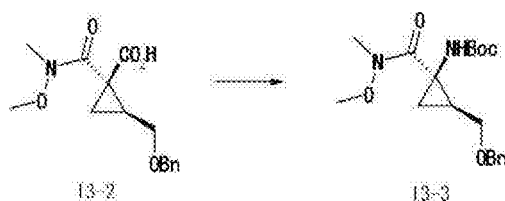
[0822] [化215]



[0823] 上記工程で得られた化合物 13-1 (1.38 g) のメタノール (14 mL) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.6 mL) を加え、2 時間撹拌した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.6 mL) を追加し、さらに終夜撹拌した。2 N 塩酸を加え中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮して残渣 13-2 (1 g) を得た。得られた残渣 13-2 は、そのまま次工程に用いた。

[0824] 工程 3

[0825] [化216]

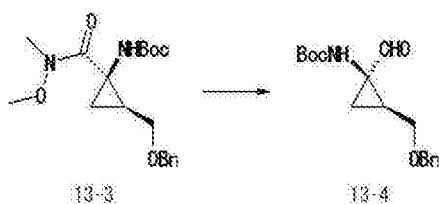


[0826] 上記工程で得られた残渣 13-2 (1 g) のトルエン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.43 mL)、DPPA (1.84 mL) を加え、90℃で40分撹拌した。tert-ブタノール (15 mL) を追加し、100℃で終夜撹拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1 から 1：1) で精製し、化合物 13-3 (350 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39–7.24 (m, 5H), 5.52–5.30 (m, 1H), 4.64–4.52 (m, 1H), 4.52–4.41 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H, J = 10.9, 5.2 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.38 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 3.17 (s, 3H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.02–0.85 (m, 1H).

[0827] 工程 4

[0828] [化217]

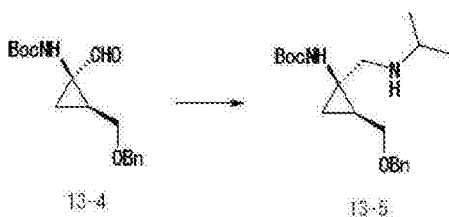


[0829] 水素化リチウムアルミニウム（73 mg）のTHF（2 mL）懸濁液に、氷冷下、上記工程で得られた化合物13-3（350 mg）のTHF（3 mL）溶液を滴下し、同温で15分撹拌した。反応液に水（73  $\mu$ L）、4 N 水酸化ナトリウム水溶液（73  $\mu$ L）、水（219  $\mu$ L）を順次加え、45分撹拌した。無水硫酸ナトリウム、酢酸エチルを加え、不溶物をセライト上で濾別した。濾液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1から4：1）で精製し、化合物13-4（170 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.30 (s, 1H), 7.39–7.26 (m, 5H), 5.43–5.10 (m, 1H), 4.59–4.44 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H,  $J = 10.9, 5.6$  Hz), 3.38 (t, 1H,  $J = 9.7$  Hz), 2.04–1.92 (m, 1H), 1.82–1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31–1.21 (m, 1H).

[0830] 工程 5

[0831] [化218]



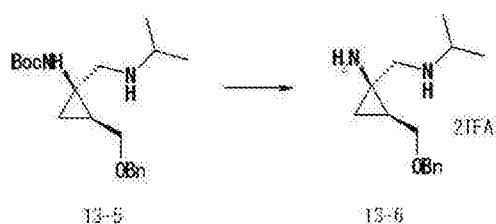
[0832] 上記工程で得られた化合物13-4（85 mg）のクロロホルム（1 mL）溶液に氷冷下、イソプロピルアミン（31  $\mu$ L）、酢酸（20  $\mu$ L）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（71 mg）を順次加え、室温で2時間20分撹拌した。氷冷下、イソプロピルアミン（31  $\mu$ L）、酢酸（20  $\mu$ L）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（71 mg）を追加し、さ

らに室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝15：1から10：1）で精製し、化合物13-5（93mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.25 (m, 5H), 5.43–5.24 (m, 1H), 4.56 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.49 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 3.67 (dd, 1H,  $J = 10.5, 6.0$  Hz), 3.43–3.30 (m, 1H), 2.98–2.81 (m, 2H), 2.75–2.27 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36–0.99 (m, 2H), 1.08 (d, 6H,  $J = 6.0$  Hz), 0.84–0.70 (m, 1H).

[0833] 工程6

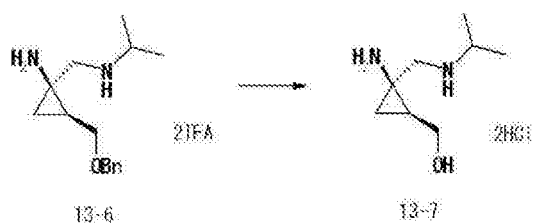
[0834] [化219]



[0835] 上記工程で得られた化合物13-5（93mg）にTFA（1mL）を加え、室温で1時間40分攪拌した。濃縮後、メタノールで3回共沸し、化合物13-6の粗生成物を得た。得られた化合物13-6の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

[0836] 工程7

[0837] [化220]



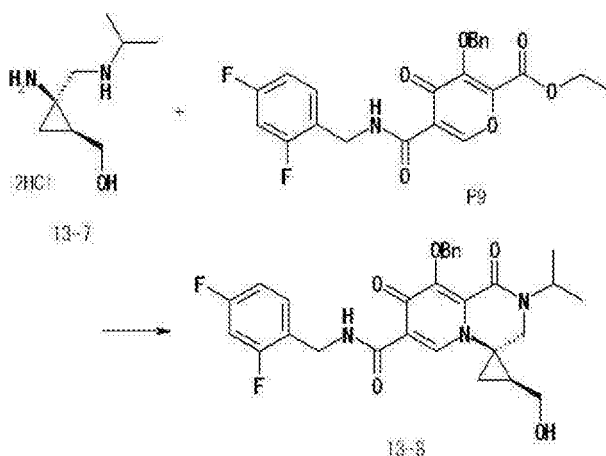
[0838] 上記工程で得られた化合物13-6の粗生成物を酢酸－エタノール（1mL－1mL）の混合溶液に溶かし、パラジウム－白金／炭素（ASCA2、エヌ・イー・ケムキャット社製、100mg）を加え、水素雰囲気下、室温

で終夜撹拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮後、メタノールで3回共沸した。4 N塩酸／ジオキサンを加え、濃縮し、化合物13-7 (70 mg) の粗生成物を得た。得られた化合物13-7の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.39–9.04 (m, 1H), 8.92–8.72 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H,  $J = 12.1, 4.8$  Hz), 3.64–3.56 (m, 1H), 3.38–3.22 (m, 3H), 1.64–1.54 (m, 1H), 1.33–1.21 (m, 7H), 1.03 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz).

[0839] 工程8

[0840] [化221]



[0841] 上記工程で得られた化合物13-7の粗生成物 (70 mg) のTHF (1 mL) 溶液に、クロロホルム (1 mL)、エタノール (500  $\mu\text{L}$ )、トリエチルアミン (211  $\mu\text{L}$ )、実施例9補助工程9-1で得られた化合物P9 (111 mg) を順次加え、室温で25分撹拌し、濃縮した。トルエン (2.5 mL)、エタノール (250  $\mu\text{L}$ )、DBU (250  $\mu\text{L}$ ) を加え、80℃で2時間撹拌した。さらにトルエン (5 mL)、酢酸 (1.5 mL) を加え、110℃で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチル、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥し、濃縮して残渣13-8を得た。

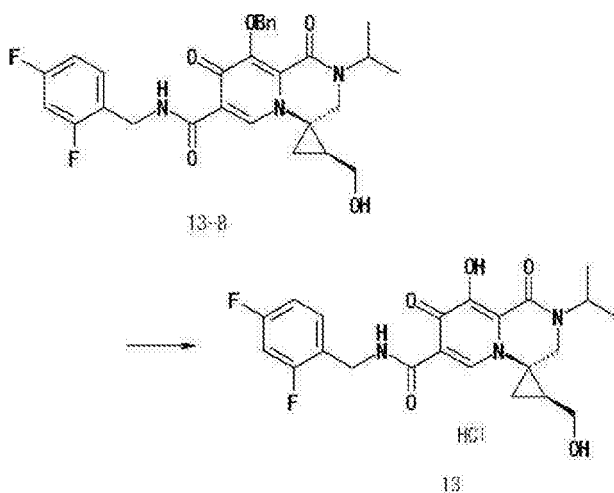
残渣13-8をメタノール (3 mL) に溶かし、炭酸カリウム (160 mg) を加え、室温で20分撹拌後、酢酸エチル、飽和食塩水を追加し、分液した。有機層を乾燥後、濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸

エチル：メタノール＝１５：１）で精製し、化合物１３－８（６６ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.56 (t, 1H,  $J = 85.8$  Hz), 8.29 (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 2H), 7.41–7.24 (m, 4H), 6.86–6.76 (m, 2H), 5.35 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 5.22 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 4.89–4.76 (m, 1H), 4.61 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.77 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 3.69 (dd, 1H,  $J = 12.1, 4.8$  Hz), 3.09 (dd, 1H,  $J = 12.1, 8.5$  Hz), 2.60 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 1.94–1.87 (m, 1H), 1.49–1.38 (m, 1H), 1.37–1.29 (m, 1H), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz).

[0842] 工程 9

[0843] [化222]



[0844] 上記工程で得られた化合物１３－８（３３ｍｇ）から、実施例 9 工程 13 と同様の方法により、表題化合物（１８ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.61 (s, 1H), 10.43–10.36 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45–7.35 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 1H), 4.79–4.69 (m, 1H), 4.57–4.49 (m, 2H), 4.04 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 3.55–3.48 (m, 1H), 3.18 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 2.69–2.51 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.44–1.37 (m, 2H), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz).

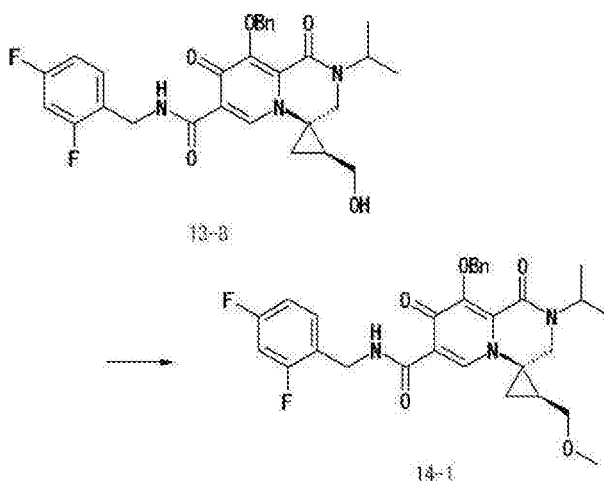
[0845] 実施例 14



(1R, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-2-(メトキシメチル)-1', 8'-ジオキソ-1', 2', 3', 8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 4'-ピリド[1, 2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミドの製造

[0846] 工程 1

[0847] [化223]



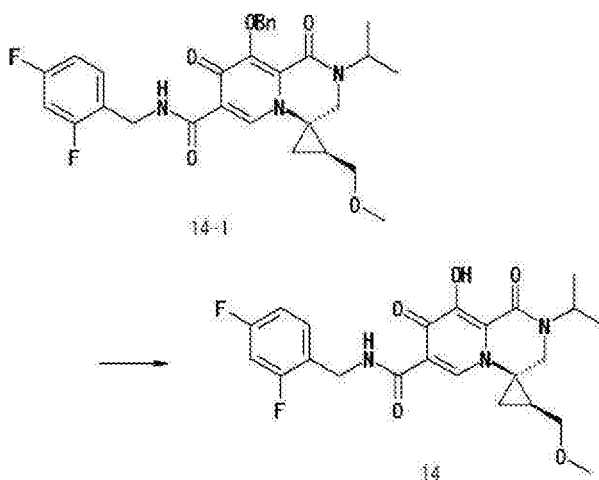
[0848] 実施例 13 工程 8 で得られた化合物 13-8 (34 mg) から、実施例 10 工程 1 と同様の方法により、化合物 14-1 を得た。得られた化合物 14-1 は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.56–10.49 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.41–7.25 (m, 4H), 6.87–6.77 (m, 2H), 5.36 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 5.24 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 4.94–4.85 (m, 1H), 4.69–4.58 (m, 2H), 3.84 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H,  $J = 10.9, 8.6$  Hz), 2.63 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 1.94–1.88 (m, 1H), 1.55–1.36 (m, 2H), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.10 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz).

[0849] 工程 2

[0850]

[化224]



[0851] 上記工程で得られた化合物 14-1 に TFA (1 mL) を加え、1 時間撹拌した。濃縮後、酢酸エチル (300  $\mu$ L) に溶かし、4 N 塩酸/酢酸エチル (100  $\mu$ L)、ヘキサン (1 mL) を加え、濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 回抽出し、乾燥した。濃縮後、酢酸エチル：ヘキサンで結晶化し、表題化合物 (17 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.58 (s, 1H), 10.40–10.30 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.47–7.35 (m, 1H), 7.29–7.18 (m, 1H), 7.12–6.99 (m, 1H), 4.80–4.67 (m, 1H), 4.53 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 4.05 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 3.45 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz), 3.21 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 2.92 (s, 3H), 2.61–2.42 (m, 1H), 2.11–1.98 (m, 1H), 1.58–1.44 (m, 2H), 1.16 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz).

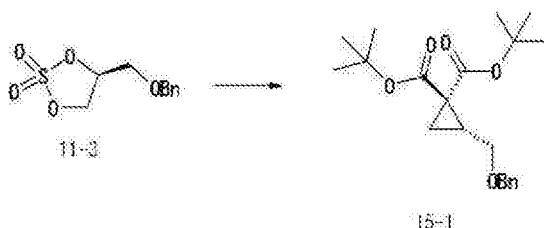
[0852] 実施例 15

(1S, 2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0853] 工程 1

[0854]

[化225]



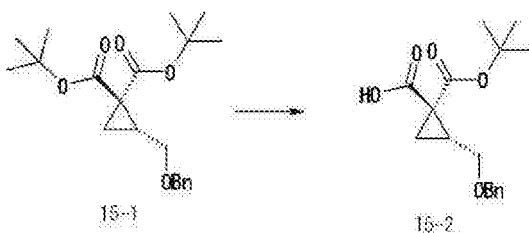
[0855] 水素化ナトリウム（60%ディスパージョン、1.2 g）のDME（50 mL）懸濁液に水冷下、マロン酸ジ-tert-ブチル（3.1 mL）のDME（10 mL）溶液を滴下し、室温で10分攪拌後、実施例11工程3と同様にして得られた化合物11-3（3.4 g）のDME（30 mL）溶液を加え、外温85℃で終夜攪拌した（反応1）。反応1では、上記終夜攪拌中に、反応液にDME（30 mL）を追加し攪拌を継続した。上記と同様に別途、水素化ナトリウム（60%ディスパージョン、2.86 g）のDME（120 mL）懸濁液に水冷下、マロン酸ジ-tert-ブチル（7.7 mL）のDME（45 mL）溶液を滴下し、室温で10分攪拌後、実施例11工程3と同様にして得られた化合物11-3（8.37 g）のDME（40 mL）溶液を加え、外温85℃で終夜攪拌した（反応2）。反応1の反応液と反応2の反応液を合わせた（反応液3）。反応液3に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1から10：1）で精製し、化合物15-1（17.37 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36–7.25 (m, 5H), 4.53 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.54 (dd, 1H,  $J = 10.6, 6.8$  Hz), 3.41 (dd, 1H,  $J = 10.6, 7.1$  Hz), 2.19–2.10 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.37 (dd, 1H,  $J = 7.3, 4.6$  Hz), 1.27 (dd, 1H,  $J = 9.0, 4.6$  Hz).

[0856] 工程2

[0857]

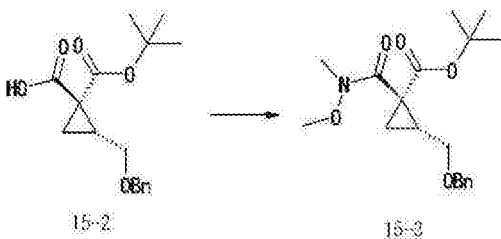
[化226]



[0858] 上記工程で得られた化合物 15-1 (3.3 g) の THF (50 mL) 溶液に氷冷下、カリウム *tert*-ブトキシド (2.04 g) 及び水 (164  $\mu$ L) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、ジイソプロピルエーテルで 2 回洗浄後、水層に 5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酸性とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮して、化合物 15-2 の粗生成物 (2.24 g) を得た。得られた化合物 15-2 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

[0859] 工程 3

[0860] [化227]



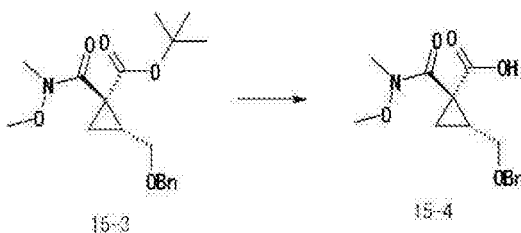
[0861] 上記工程で得られた化合物 15-2 の粗生成物 (2.24 g) から実施例 13 工程 1 と同様の方法により、化合物 15-3 (1.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37–7.24 (m, 5H), 4.54 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.70–3.54 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.30–2.14 (m, 1H), 1.53–1.47 (m, 1H), 1.45–1.22 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

[0862] 工程 4

[0863]

[化228]

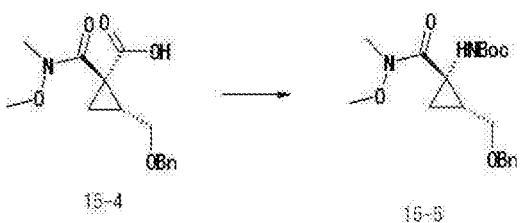


[0864] 上記工程で得られた化合物 15-3 (2.29 g) に TFA (40 mL) を加え、30 分撹拌した。濃縮後、6 回トルエンで共沸し、化合物 15-4 の粗生成物 (1.71 g) を得た。得られた化合物 15-4 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36–7.12 (m, 5H), 4.54 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 4.49 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz), 3.75 (dd, 1H,  $J = 10.9, 6.2$  Hz), 3.68 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H,  $J = 10.6, 8.3$  Hz), 3.26 (s, 3H), 2.37–2.27 (m, 1H), 1.59 (dd, 1H,  $J = 7.6, 4.9$  Hz), 1.45 (dd, 1H,  $J = 9.2, 4.9$  Hz).

[0865] 工程 5

[0866] [化229]



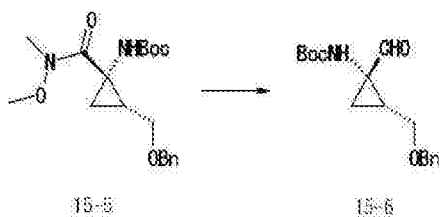
[0867] 上記工程で得られた化合物 15-4 の粗生成物 (1.71 g) から実施例 13 工程 3 と同様の方法により、化合物 15-5 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.24 (m, 5H), 5.52–5.30 (m, 1H), 4.64–4.52 (m, 1H), 4.52–4.41 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H,  $J = 10.9, 5.2$  Hz), 3.65 (s, 3H), 3.38 (t, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 3.17 (s, 3H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.02–0.85 (m, 1H).

[0868] 工程 6

[0869]

[化230]

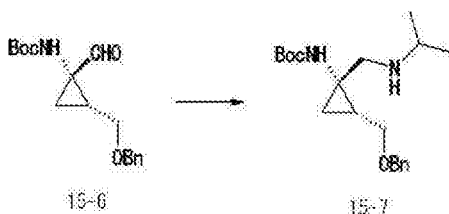


[0870] 上記工程で得られた化合物 15-5 (1.5 g) から実施例 13 工程 4 と同様の方法により、化合物 15-6 の粗生成物 (1.05 g) を得た。得られた化合物 15-6 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.30 (s, 1H), 7.39–7.26 (m, 5H), 5.43–5.10 (m, 1H), 4.59–4.44 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H,  $J = 10.9, 5.6$  Hz), 3.38 (t, 1H,  $J = 9.7$  Hz), 2.04–1.92 (m, 1H), 1.82–1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31–1.21 (m, 1H).

[0871] 工程 7

[0872] [化231]



[0873] 上記工程で得られた化合物 15-6 の粗生成物 (510 mg) から実施例 13 工程 5 と同様の方法により、化合物 15-7 (361 mg) を得た。

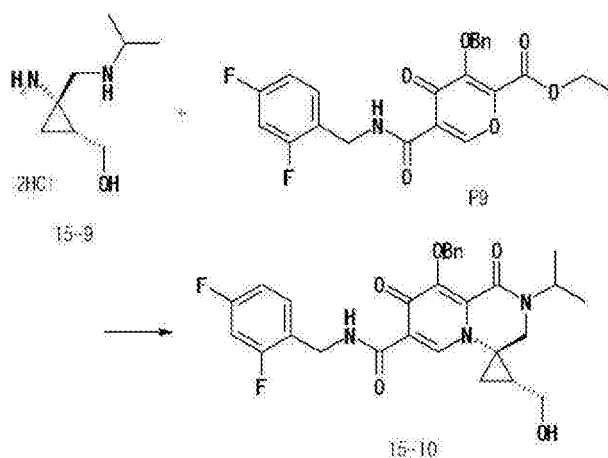
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.25 (m, 5H), 5.43–5.24 (m, 1H), 4.56 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.49 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 3.67 (dd, 1H,  $J = 10.5, 6.0$  Hz), 3.43–3.30 (m, 1H), 2.98–2.81 (m, 2H), 2.75–2.27 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36–0.99 (m, 2H), 1.08 (d, 6H,  $J = 6.0$  Hz), 0.84–0.70 (m, 1H).

[0874] 工程 8

[0875]



## [化234]

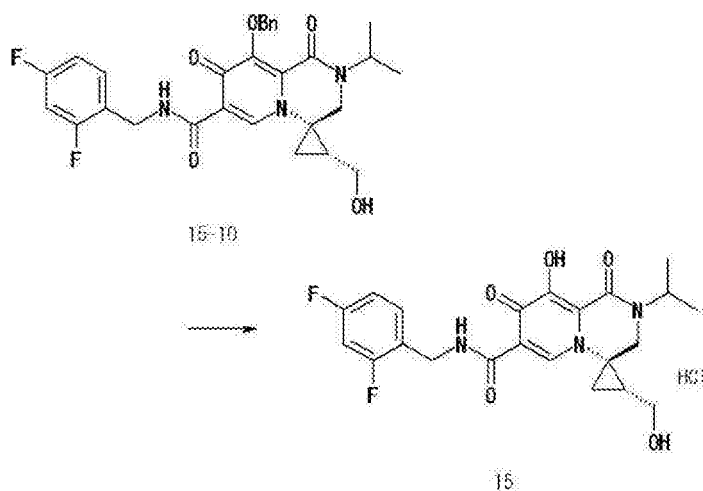


[0882] 上記工程で得られた化合物 15-9 の粗生成物 (62 mg) 及び実施例 9 補助工程 9-1 で得られた化合物 P9 (66 mg) から実施例 13 工程 8 と同様の方法により、化合物 15-10 (42 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.56 (t, 1H,  $J = 85.8$  Hz), 8.29 (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 2H), 7.41–7.24 (m, 4H), 6.86–6.76 (m, 2H), 5.35 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 5.22 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 4.89–4.76 (m, 1H), 4.61 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.77 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 3.69 (dd, 1H,  $J = 12.1, 4.8$  Hz), 3.09 (dd, 1H,  $J = 12.1, 8.5$  Hz), 2.60 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 1.94–1.87 (m, 1H), 1.49–1.38 (m, 1H), 1.37–1.29 (m, 1H), 1.15 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 1.08 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz).

[0883] 工程 11

[0884] [化235]





[0885] 上記工程で得られた化合物 15-10 (10 mg) から実施例 9 工程 13 と同様の方法により、表題化合物 (6 mg) を得た。

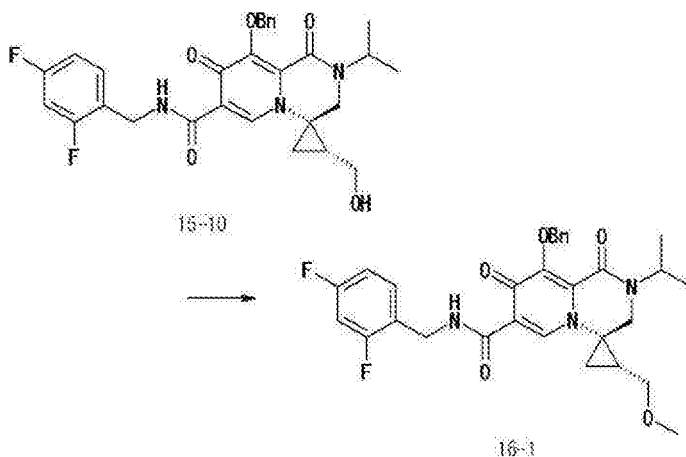
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.61 (s, 1H), 10.43–10.36 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45–7.35 (m, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 1H), 4.79–4.69 (m, 1H), 4.57–4.49 (m, 2H), 4.04 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 3.55–3.48 (m, 1H), 3.18 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 2.69–2.51 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 1H), 1.44–1.37 (m, 2H), 1.18 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz)

[0886] 実施例 16

(1S, 2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミドの製造

[0887] 工程 1

[0888] [化236]



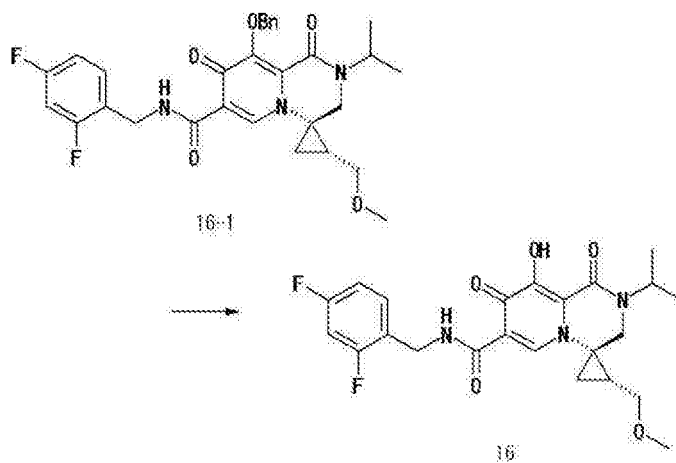
[0889] 実施例 15 工程 10 で得られた化合物 15-10 (30 mg) から実施例 10 工程 1 と同様の方法により、化合物 16-1 (22 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.56–10.49 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.41–7.25 (m, 4H), 6.87–6.77 (m, 2H), 5.36 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 5.24 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 4.94–4.85 (m, 1H), 4.69–4.58 (m, 2H), 3.84 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H,  $J = 10.9, 8.6$  Hz), 2.63 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 1.94–1.88 (m, 1H), 1.55–1

.36 (m, 2H), 1.18 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

[0890] 工程 2

[0891] [化237]



[0892] 上記工程で得られた化合物 16-1 (22 mg) から実施例 14 工程 2 と同様の方法により、表題化合物 (9 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.58 (s, 1H), 10.36 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.18 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.05 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.45 (dd, 1H, J = 11.1, 3.7 Hz), 3.21 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.42 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.16 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.9 Hz).

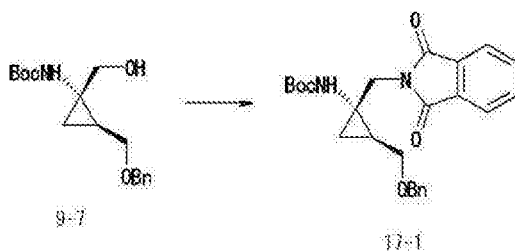
[0893] 実施例 17

(1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミドの製造

[0894] 工程 1

[0895]

[化238]

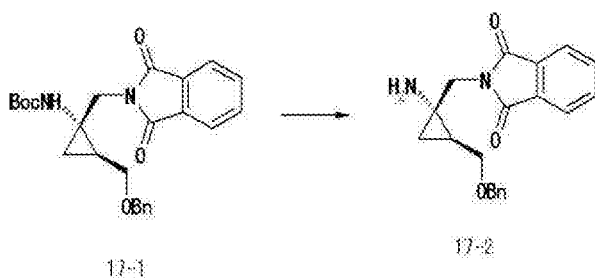


[0896] 実施例9工程7と同様にして得られた化合物9-7 (800 mg) のTHF (20 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (2.8 g)、フタルイミド (2 g) 及びDIAD (2.1 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1 から2：1) で精製し、化合物17-1を得た。得られた化合物17-1は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.89–7.79 (m, 2H), 7.78–7.65 (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 5H), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 4.52 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 4.25 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz), 3.85–3.71 (m, 1H), 3.67–3.48 (m, 2H), 1.60–1.05 (m, 12H).

[0897] 工程2

[0898] [化239]



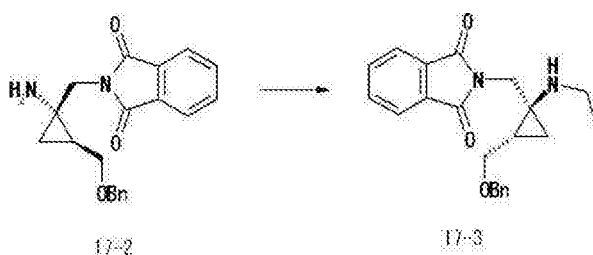
[0899] 上記工程で得られた化合物17-1にTFA (15 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルからクロロホルム：メタノール=10：1) で精製し、化合物17-2 (659 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88–7.82 (m, 2H), 7.75–7.69 (m, 2H), 7.35–7.24 (m,

5H), 4.55 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.51 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz), 4.14–4.07 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H,  $J = 10.7, 6.0$  Hz), 3.65 (d, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 3.39 (dd, 1H,  $J = 10.7, 9.8$  Hz), 1.48–1.39 (m, 1H), 0.86–0.80 (m, 1H), 0.72 (dd, 1H,  $J = 6.0, 5.1$  Hz).

[0900] 工程 3

[0901] [化240]



[0902] 上記工程で得られた化合物 17-2 (305 mg) のクロロホルム (10 mL) 溶液に氷冷下、アセトアルデヒド (51  $\mu$ L)、酢酸 (52  $\mu$ L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。再び氷冷し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (250 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 10 : 1 から酢酸エチル) で精製し、化合物 17-3 (127 mg) を得た。

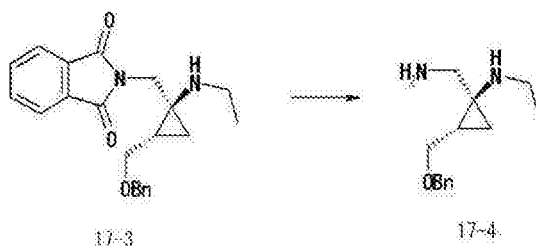
別途、化合物 17-2 (396 mg) から本工程を同様に実施し、化合物 17-3 (106 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.87–7.81 (m, 2H), 7.74–7.68 (m, 2H), 7.36–7.22 (m, 5H), 4.58 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.30 (dd, 1H,  $J = 14.7, 1.4$  Hz), 3.84 (dd, 1H,  $J = 10.7, 6.0$  Hz), 3.49 (d, 1H,  $J = 14.7$  Hz), 3.40–3.33 (m, 1H), 3.11–3.01 (m, 1H), 2.77–2.65 (m, 1H), 1.47–1.37 (m, 1H), 1.08 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 0.86–0.80 (m, 1H), 0.79–0.73 (m, 1H).

[0903] 工程 4

[0904]

## [化241]

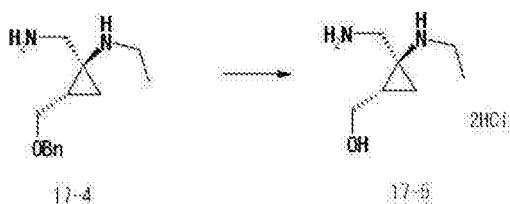


[0905] 上記工程で得られた化合物 17-3 (233 mg) のエタノール (10 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (124  $\mu$ L) を加え、100℃で1時間攪拌した。濃縮後、トルエン (10 mL) を加え、不溶物を濾別し濾液を濃縮する操作を2回繰り返し、化合物 17-4 の粗生成物 (136 mg) を得た。得られた化合物 17-4 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.25 (m, 5H), 4.55 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.73 (dd, 1H,  $J = 10.6, 5.7$  Hz), 3.14 (t, 1H,  $J = 10.6$  Hz), 2.95 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.63–2.53 (m, 1H), 2.49 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 1.36–1.22 (m, 1H), 1.07 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 0.83 (dd, 1H,  $J = 9.5, 5.1$  Hz), 0.24 (t, 1H,  $J = 5.1$  Hz).

[0906] 工程 5

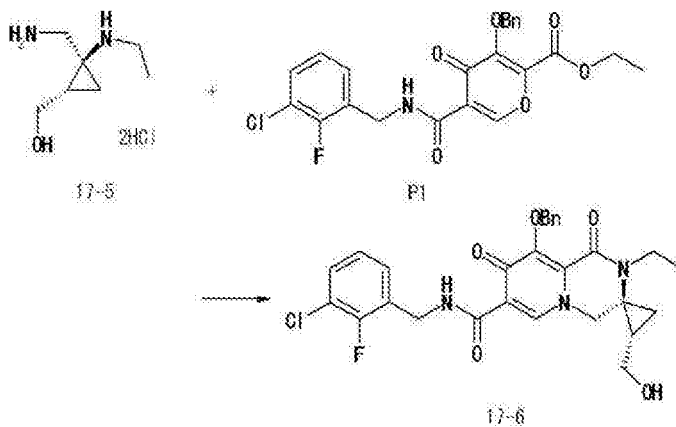
[0907] [化242]



[0908] パラジウム-白金/炭素 (ASCA 2、エヌ・イー・ケムキャット社製、200 mg) の酢酸 (4 mL) 懸濁液に上記工程で得られた化合物 17-4 の粗生成物 (136 mg) のエタノール (5 mL) 溶液を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮後、メタノール (5 mL) に溶かし、4 N 塩酸/酢酸エチル (5 mL) を加え、再び濃縮し、化合物 17-5 の粗生成物 (152 mg) を得た。得られた化合物 17-5 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

[0909] 工程 6

[0910] [化243]

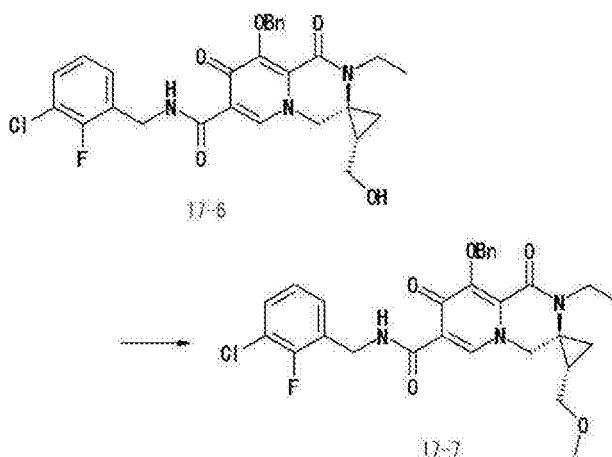


[0911] 上記工程で得られた化合物 17-5 の粗生成物 (70 mg) 及び実施例 1 補助工程 1-1 で得られた化合物 P1 (114 mg) から実施例 13 工程 8 と同様の方法により、化合物 17-6 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.68–10.60 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.37–7.24 (m, 5H), 7.04 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 5.42 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 5.30 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.70 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.24 (d, 1H,  $J = 12.9$  Hz), 4.18–4.09 (m, 1H), 3.82–3.72 (m, 1H), 3.66–3.54 (m, 1H), 3.51–3.38 (m, 1H), 3.37–3.23 (m, 1H), 1.94–1.74 (m, 1H), 1.44–1.21 (m, 2H), 1.17 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.04 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz).

[0912] 工程 7

[0913] [化244]



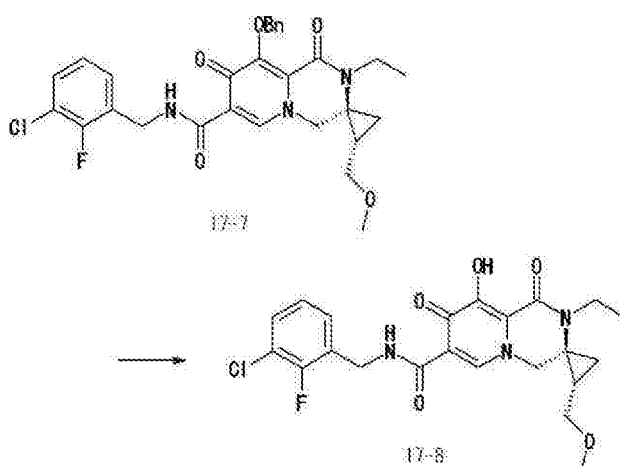
[0914] 上記工程で得られた化合物 17-6 (50 mg) から実施例 10 工程 1 と

同様の方法により、化合物 17-7 (40 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.60 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.29 (s, 1H), 7.61–7.56 (m, 2H), 7.36–7.25 (m, 5H), 7.07–6.99 (m, 1H), 5.39 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 4.79–4.64 (m, 2H), 4.19–4.05 (m, 2H), 3.60–3.44 (m, 2H), 3.41–3.28 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H,  $J = 10.6, 7.3$  Hz), 1.60–1.45 (m, 1H), 1.30–1.23 (m, 1H), 1.19–1.13 (m, 3H), 0.99 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz).

[0915] 工程 8

[0916] [化245]



[0917] 上記工程で得られた化合物 17-7 (40 mg) から実施例 14 工程 2 と同様の方法により、表題化合物 (6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11.97 (s, 1H), 10.49 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.41 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.35–7.29 (m, 1H), 7.20 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 4.65–4.58 (m, 2H), 4.49 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 4.41 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 3.63 (dd, 1H,  $J = 10.9, 6.0$  Hz), 3.52–3.40 (m, 1H), 3.39–3.21 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.85–1.74 (m, 1H), 1.44 (dd, 1H,  $J = 10.2, 6.7$  Hz), 1.08 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 0.98 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz).

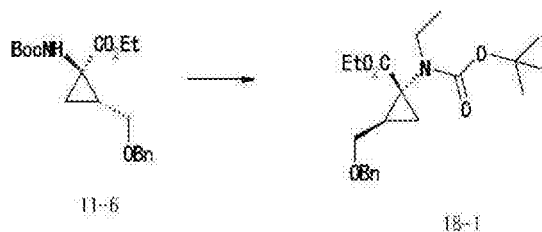
[0918] 実施例 18

(1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプ

## ロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミドの製造

[0919] 工程 1

[0920] [化246]

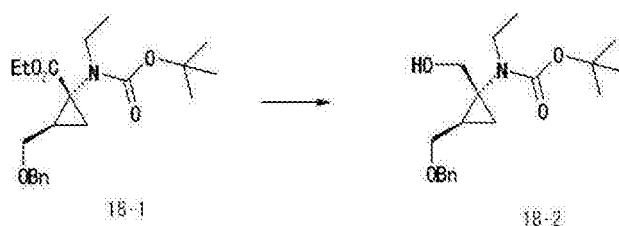


[0921] 実施例 1 工程 6 と同様にして得られた化合物 11-6 (1.09 g) の DMF (20 mL) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%ディスパージョン、162 mg) を加えた。室温で 30 分撹拌した後、ヨウ化エチル (39  $\mu$ L) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 2 回順次洗浄し、乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 から 10 : 1) で精製し、化合物 18-1 (399 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.37–7.25 (m, 5H), 4.60–4.40 (m, 2H), 4.21–4.03 (m, 2H), 3.93–3.10 (m, 4H), 2.03–1.85 (m, 1H), 1.80–1.01 (m, 17H).

[0922] 工程 2

[0923] [化247]



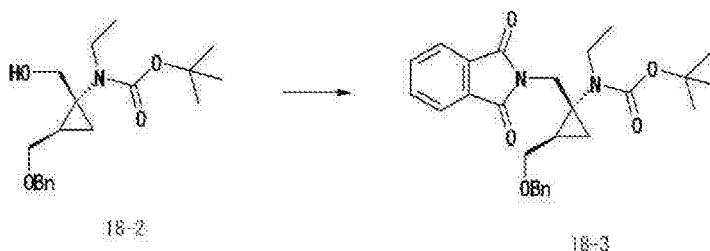
[0924] 上記工程で得られた化合物 18-1 (399 mg) から実施例 9 工程 7 と同様の方法により、化合物 18-2 (304 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.39–7.24 (m, 5H), 4.59 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 4.53 (d, 1H,  $J = 12.0$  Hz), 3.99–3.66 (m, 3H), 3.50–3.20 (m, 3H), 1.75–0.65 (m, 6H), 1.45–1.45 (m, 9H).



[0925] 工程 3

[0926] [化248]

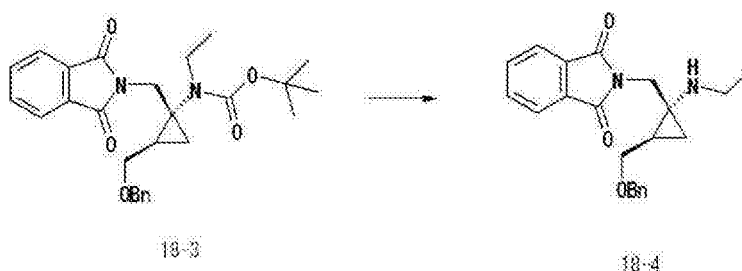


[0927] 上記工程で得られた化合物 18-2 (304 mg) から実施例 17 工程 1 と同様の方法により、化合物 18-3 (243 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88–7.76 (m, 2H), 7.75–7.60 (m, 2H), 7.40–7.25 (m, 5H), 4.65–4.50 (m, 2H), 4.37–2.76 (m, 6H), 1.68–0.90 (m, 15H).

[0928] 工程 4

[0929] [化249]



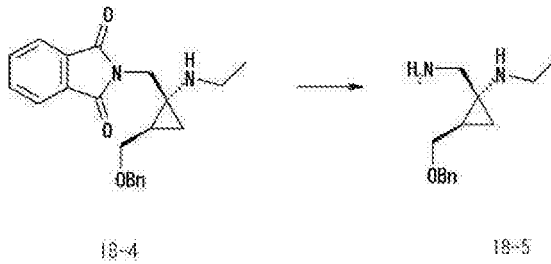
[0930] 上記工程で得られた化合物 18-3 (243 mg) から実施例 17 工程 2 と同様の方法により、化合物 18-4 の粗生成物 (219 mg) を得た。得られた化合物 18-4 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87–7.81 (m, 2H), 7.74–7.68 (m, 2H), 7.36–7.22 (m, 5H), 4.58 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.50 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.30 (dd, 1H,  $J = 14.7, 1.4$  Hz), 3.84 (dd, 1H,  $J = 10.7, 6.0$  Hz), 3.49 (d, 1H,  $J = 14.7$  Hz), 3.40–3.33 (m, 1H), 3.11–3.01 (m, 1H), 2.77–2.65 (m, 1H), 1.47–1.37 (m, 1H), 1.08 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 0.86–0.80 (m, 1H), 0.79–0.73 (m, 1H).

[0931] 工程 5

[0932]

[化250]

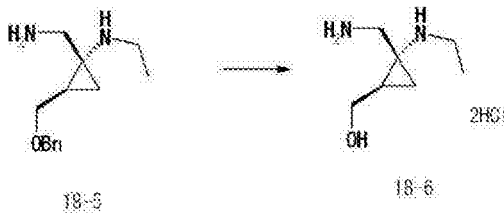


[0933] 上記工程で得られた化合物 18-4 の粗生成物 (219 mg) から実施例 17 工程 4 と同様の方法により、化合物 18-5 の粗生成物 (96 mg) を得た。得られた化合物 18-5 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.25 (m, 5H), 4.55 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.9$  Hz), 3.73 (dd, 1H,  $J = 10.6, 5.7$  Hz), 3.14 (t, 1H,  $J = 10.6$  Hz), 2.95 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.63–2.53 (m, 1H), 2.49 (d, 1H,  $J = 13.7$  Hz), 1.36–1.22 (m, 1H), 1.07 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 0.83 (dd, 1H,  $J = 9.5, 5.1$  Hz), 0.24 (t, 1H,  $J = 5.1$  Hz).

[0934] 工程 6

[0935] [化251]

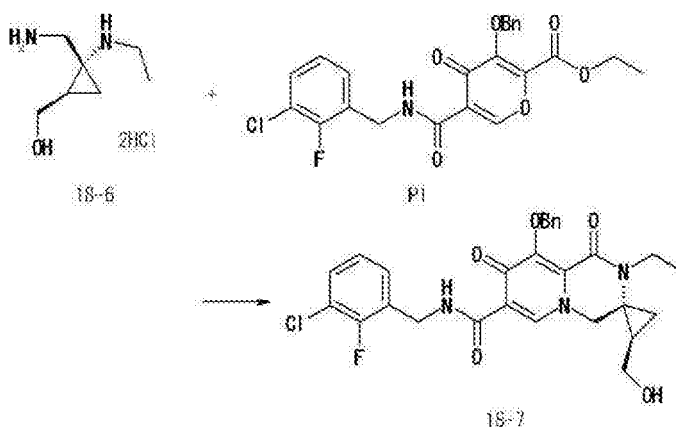


[0936] 上記工程で得られた化合物 18-5 の粗生成物 (96 mg) から実施例 17 工程 5 と同様の方法により、化合物 18-6 の粗生成物 (97 mg) を得た。得られた化合物 18-6 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

[0937] 工程 7

[0938]

## [化252]

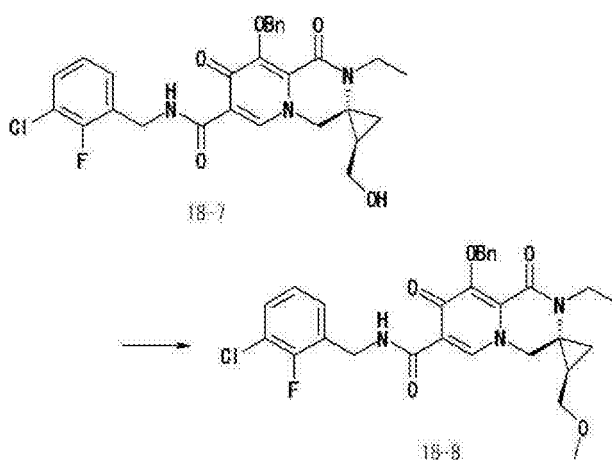


[0939] 上記工程で得られた化合物 18-6 の粗生成物 (97 mg) 及び実施例 1 補助工程 1-1 で得られた化合物 P1 (120 mg) から実施例 17 工程 6 と同様の方法により、化合物 18-7 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.68-10.60 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.04 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 5.42 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 5.30 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.70 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.24 (d, 1H,  $J = 12.9$  Hz), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 1H), 1.44-1.21 (m, 2H), 1.17 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 1.04 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz).

[0940] 工程 8

[0941] [化253]

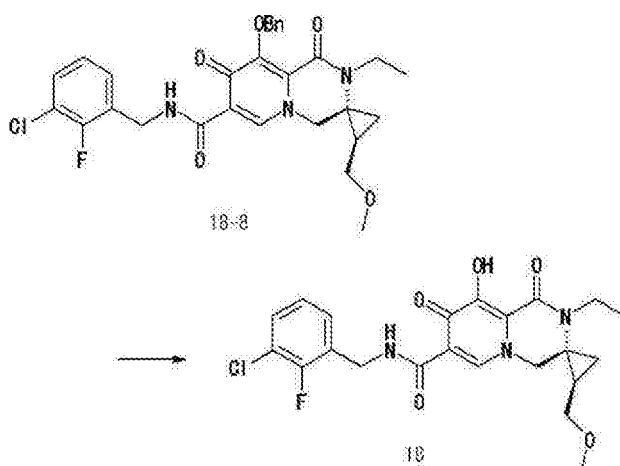


[0942] 上記工程で得られた化合物 18-7 (65 mg) から実施例 10 工程 1 と同様の方法により、化合物 18-8 (44 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.60 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.29 (s, 1H), 7.61–7.56 (m, 2H), 7.36–7.25 (m, 5H), 7.07–6.99 (m, 1H), 5.39 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 5.31 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 4.79–4.64 (m, 2H), 4.19–4.05 (m, 2H), 3.60–3.44 (m, 2H), 3.41–3.28 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H,  $J = 10.6, 7.3$  Hz), 1.60–1.45 (m, 1H), 1.30–1.23 (m, 1H), 1.19–1.13 (m, 3H), 0.99 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz).

[0943] 工程 9

[0944] [化254]



[0945] 上記工程で得られた化合物 18-8 (44 mg) から実施例 14 工程 2 と同様の方法により、表題化合物 (20 mg) を得た。

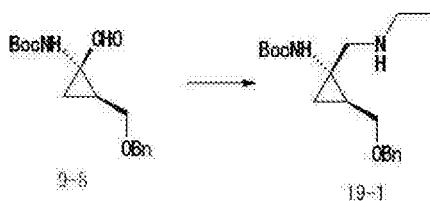
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11.97 (s, 1H), 10.49 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.41 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.35–7.29 (m, 1H), 7.20 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 4.65–4.58 (m, 2H), 4.49 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 4.41 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz), 3.63 (dd, 1H,  $J = 10.9, 6.0$  Hz), 3.52–3.40 (m, 1H), 3.39–3.21 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.85–1.74 (m, 1H), 1.44 (dd, 1H,  $J = 10.2, 6.7$  Hz), 1.08 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 0.98 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz).

[0946] 実施例 19

(1S,2S)-N<sup>7</sup>-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-2,7'-ジカルボキサミド 塩酸塩の製造

[0947] 工程 1

[0948] [化255]

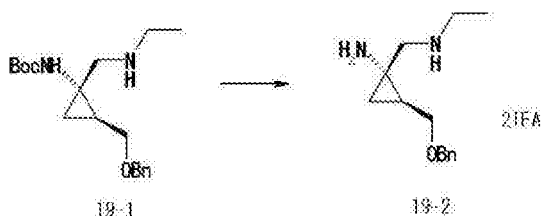


[0949] 実施例 9 工程 8 と同様にして得られた化合物 9-8 (812 mg) とエチルアミンを用いて実施例 9 工程 9 と同様の方法により、化合物 19-1 (808 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.26 (m, 5H), 5.87–5.54 (m, 1H), 4.60 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 4.48 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 3.82–3.64 (m, 1H), 3.29 (t, 1H,  $J = 10.2$  Hz), 3.20–3.01 (m, 1H), 2.77–2.53 (m, 3H), 1.54–1.43 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.22–1.07 (m, 1H), 1.04 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz), 0.74–0.65 (m, 1H).

[0950] 工程 2

[0951] [化256]

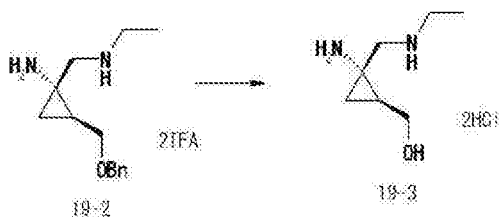


[0952] 上記工程で得られた化合物 19-1 (808 mg) に TFA (20 mL) を加え、1 時間攪拌した。濃縮後、化合物 19-2 の粗生成物を得た。得られた化合物 19-2 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.81–8.18 (m, 3H), 7.40–7.27 (m, 5H), 4.53 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 4.47 (d, 1H,  $J = 11.7$  Hz), 3.78 (dd, 1H,  $J = 11.0, 5.7$  Hz), 3.49 (d, 1H,  $J = 14.6$  Hz), 3.32 (dd, 1H,  $J = 11.0, 9.3$  Hz), 3.18–3.09 (m, 1H), 3.08–2.94 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.27 (dd, 1H,  $J = 9.9, 6.6$  Hz), 1.17 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 1.11 (t, 1H,  $J = 6.8$  Hz).

[0953] 工程 3

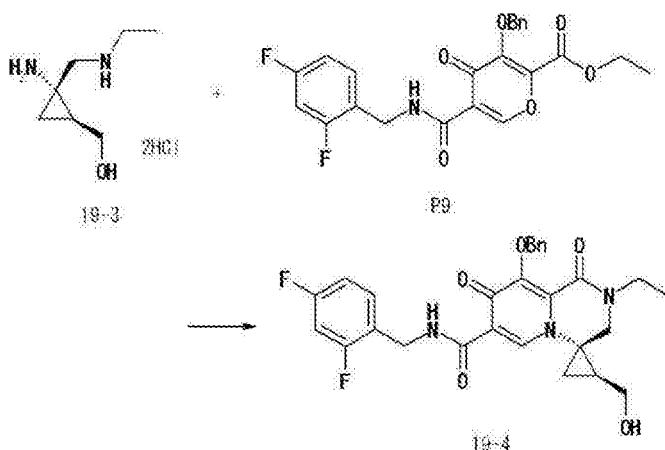
[0954] [化257]



[0955] 上記工程で得られた化合物 19-2 の粗生成物から実施例 13 工程 7 と同様の方法により、化合物 19-3 の粗生成物 (447 mg) を得た。得られた化合物 19-3 の粗生成物は、そのまま次工程に用いた。

[0956] 工程 4

[0957] [化258]



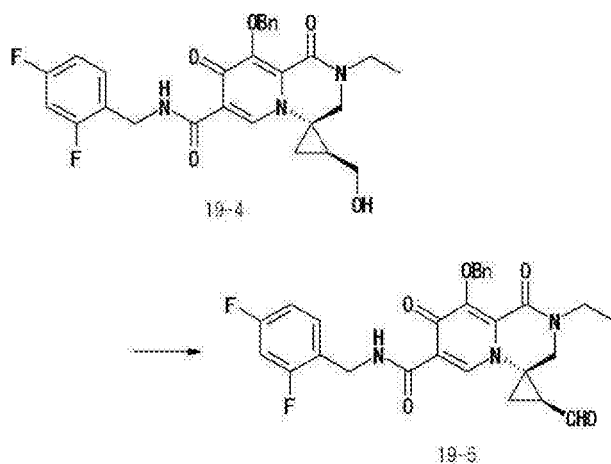
[0958] 上記工程で得られた化合物 19-3 の粗生成物 (290 mg) 及び実施例 9 補助工程 9-1 で得られた化合物 P9 (503 mg) から実施例 9 工程 12 と同様の方法により、化合物 19-4 (356 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.51 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 8.32 (s, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.40–7.25 (m, 4H), 6.86–6.76 (m, 2H), 5.34–5.24 (m, 2H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.2$  Hz), 4.08–4.00 (m, 1H), 3.92–3.81 (m, 1H), 3.76–3.55 (m, 3H), 3.37–3.26 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.72 (dd, 1H,  $J = 10.4$ , 7.5 Hz), 1.27–1.15 (m, 4H).

[0959] 工程 5

[0960]

[化259]



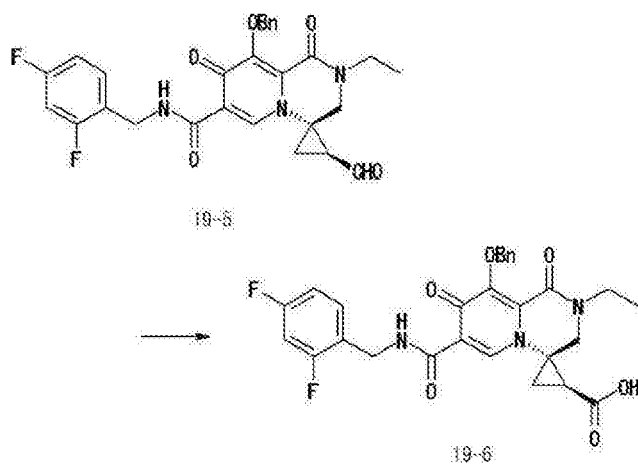
[0961] 上記工程で得られた化合物 19-4 (156 mg) のクロロホルム (10 mL) 溶液に氷冷下、Dess-Martin 試薬 (180 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、1 時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 19-5 (156 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.38 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 9.97 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60–7.56 (m, 2H), 7.42–7.27 (m, 4H), 6.86–6.78 (m, 2H), 5.40 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz), 5.23 (d, 1H,  $J = 10.2$  Hz), 4.63 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.85 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz), 3.80–3.69 (m, 1H), 3.50 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz), 3.16–3.05 (m, 1H), 2.57 (t, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 2.43 (t, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 2.07 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 1.11 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

[0962] 工程 6

[0963]

[化260]



[0964] 上記工程で得られた化合物 19-5 (156 mg) のアセトン (6 mL) 溶液に水 (2 mL)、リン酸二水素ナトリウム (35 mg)、2-メチルプロペン (135  $\mu$ L) 及び亜塩素酸ナトリウム (111 mg) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、30 分攪拌後、5% 硫酸水素カリウム水溶液で酸性にし、析出した固体を濾取、乾燥して、化合物 19-6 (117 mg) を得た。

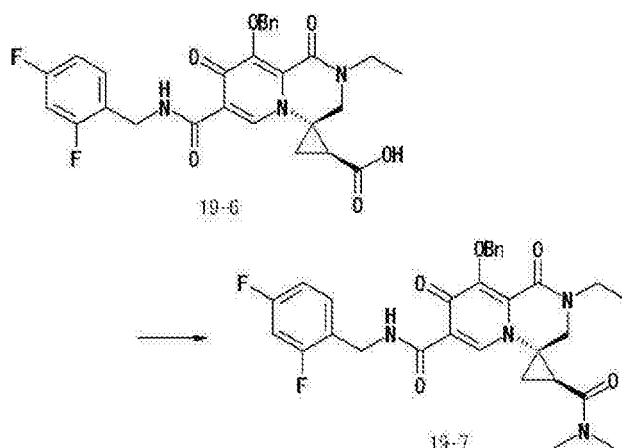
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 13.02 (br s, 1H), 10.37 (t, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.22 (s, 1H), 7.56–7.52 (m, 2H), 7.46–7.29 (m, 4H), 7.27–7.19 (m, 1H), 7.10–7.03 (m, 1H), 5.16 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 5.06 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.57–4.52 (m, 2H), 4.10 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.24–3.15 (m, 1H), 2.56–2.30 (m, 2H), 1.73–1.67 (m, 1H), 1.07 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz).

[0965] 工程 7

[0966]



[化261]



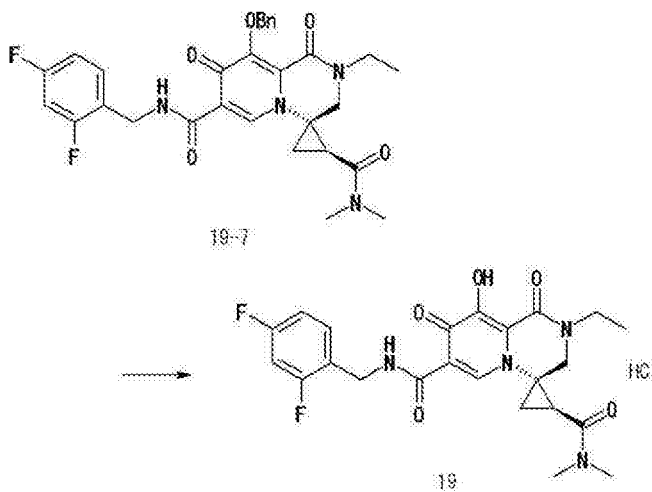
[0967] 上記工程で得られた化合物 19-6 (50 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液にジメチルアミン塩酸塩 (30 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (162  $\mu$ L) 及び HATU (503 mg) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。濃縮後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 50 : 1 から 10 : 1) で精製し、化合物 19-7 (46 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.42 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.31 (s, 1H), 7.58–7.53 (m, 2H), 7.41–7.26 (m, 4H), 6.87–6.77 (m, 2H), 5.40 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 5.28 (d, 1H,  $J = 10.4$  Hz), 4.69–4.57 (m, 2H), 3.82 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz), 3.70–3.59 (m, 1H), 3.51 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz), 3.25–3.15 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.29–2.18 (m, 2H), 2.07–2.02 (m, 1H), 1.09 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz).

[0968] 工程 8

[0969]

[化262]



[0970] 上記工程で得られた化合物 19-7 (46 mg) から実施例 10 工程 2 と同様の方法により、表題化合物 (25 mg) を得た。

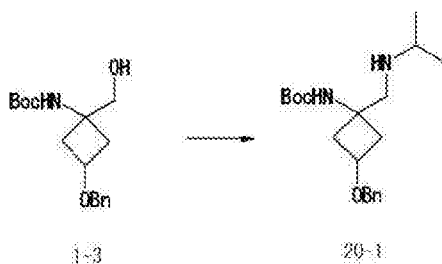
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.59 (s, 1H), 10.33 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.56 (dd, 1H, J = 14.8, 6.2 Hz), 4.47 (dd, 1H, J = 14.8, 5.5 Hz), 4.13 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.36-3.18 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.71 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 0.98 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

[0971] 実施例 20

N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-3-(N-メチルアセトアミド)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0972] 工程 1

[0973] [化263]



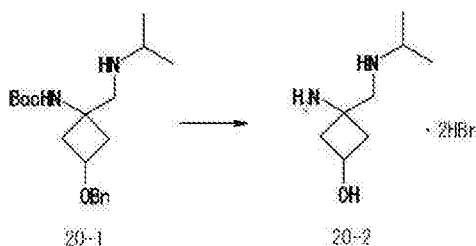
[0974] 実施例 1 の工程 3 で得られた化合物 1-3 (399 mg) から、実施例 1

の工程 4 と同様にして残渣 20-1 を得た。

残渣 20-1 のクロロホルム (4 mL) 溶液に、イソプロピルアミン (228  $\mu$ L)、酢酸 (228  $\mu$ L)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (860 mg) を順に加え、室温で 7 分攪拌した。イソプロピルアミン (110  $\mu$ L) を追加し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮してトルエンを加えて再び濃縮した後、減圧乾燥して化合物 20-1 の粗生成物を得た。得られた化合物 20-1 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0975] 工程 2

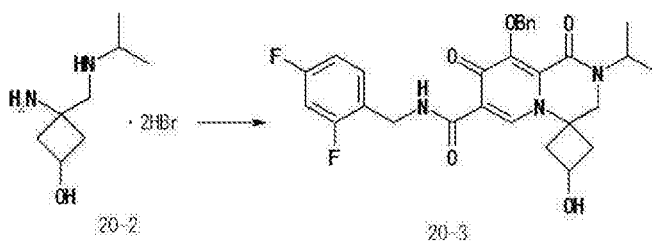
[0976] [化264]



[0977] 上記工程で得られた化合物 20-1 の粗生成物に 48% 臭化水素水溶液 (15 mL) を加え、室温で 10 分攪拌した後、80℃で 17.5 時間攪拌した。反応液にエタノールを加えて濃縮し、さらにエタノールを加えて濃縮する操作、トルエンを加えて濃縮する操作、エタノールを加えて濃縮する操作を順に行った。減圧乾燥して化合物 20-2 の粗生成物を得た。得られた化合物 20-2 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0978] 工程 3

[0979] [化265]



[0980] 上記工程で得られた化合物 20-2 の粗生成物の THF-エタノール (8

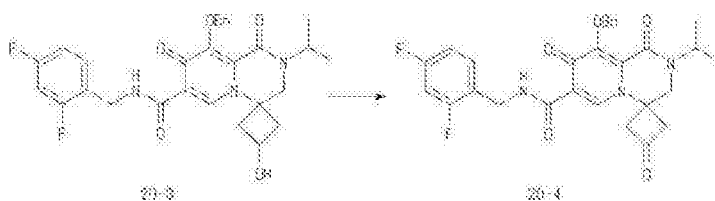
mL – 4 mL) 混合溶液に、トリエチルアミン (4 mL)、補助工程 9 – 1 で得られた化合物 P 9 (525 mg) を加えた。室温で 30 分撹拌後に濃縮、減圧乾燥し、トルエン (30 mL)、DBU (3 mL) を加えて 80°C で 30 分撹拌した。反応液に酢酸 (6 mL) とエタノール (5 mL) を加え、100°C で 50 分撹拌した後、室温で終夜静置した。反応液にトルエンと 10% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、トルエンで抽出して有機層 20 – 3 – 1 と水層 20 – 3 – 1 を得た。水層 20 – 3 – 1 をクロロホルムで 2 回抽出して有機層 20 – 3 – 2 を得た。

有機層 20 – 3 – 1 と有機層 20 – 3 – 2 を合わせて飽和食塩水で洗浄し、有機層 20 – 3 – 3 と水層 20 – 3 – 2 を得た。有機層 20 – 3 – 3 を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄して有機層 20 – 3 – 4 と水層 20 – 3 – 3 を得た。水層 20 – 3 – 3 をクロロホルムで 2 回抽出して有機層 20 – 3 – 5 を得た。有機層 20 – 3 – 4 と有機層 20 – 3 – 5 を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン = 4 : 1 から 2 : 3) で精製し、化合物 20 – 3 (457 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 10.58–10.52 (m, 1.0H), 8.80 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5H), 7.63–7.60 (m, 2.0H), 7.41–7.27 (m, 4.0H), 6.85–6.79 (m, 2.0H), 5.30 (s, 2.0H), 4.97–4.90 (m, 1.0H), 4.77–4.69 (m, 0.5H), 4.66–4.64 (m, 2.0H), 4.34–4.25 (m, 0.5H), 3.66 (s, 1.0H), 3.28 (s, 1.0H), 2.96–2.85 (m, 1.0H), 2.75–2.69 (m, 1.5H), 2.65–2.59 (m, 1.0H), 2.34–2.28 (m, 1.0H), 2.24–2.22 (m, 0.5H), 1.22 (d, 3.0H, J = 6.9 Hz), 1.19 (d, 3.0H, J = 6.9 Hz).

[0981] 工程 4

[0982] [化266]



[0983] 上記工程で得られた化合物 20-3 (60 mg) のクロロホルム (1.8 mL) 溶液に、Dess-Martin 試薬 (96 mg) を加え、室温で 40 分撹拌した。クロロホルム (1 mL) と Dess-Martin 試薬 (47 mg) を追加し、室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と亜硫酸ナトリウムを加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、減圧乾燥して残渣 20-4-1 を得た。

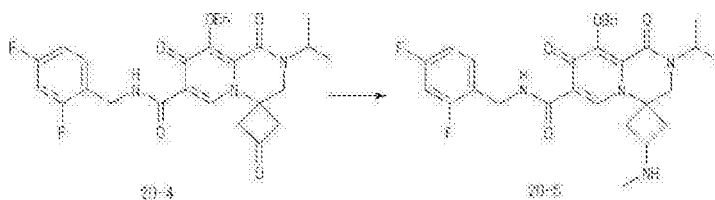
上記工程で得られた化合物 20-3 (180 mg) のクロロホルム (5 mL) 溶液に、Dess-Martin 試薬 (444 mg) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と亜硫酸ナトリウムを加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣 20-4-2 を得た。

残渣 20-4-1 (全量から 19 mg を除いた) と残渣 20-4-2 を合わせてクロロホルムに溶解し、濃縮した。ヘキサンを加えて濃縮後、減圧乾燥して化合物 20-4 (235 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.43 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.74 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 4H), 6.86-6.78 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.97 (sep, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 4.64 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.21 (d, 6H,  $J = 6.7$  Hz).

[0984] 工程 5

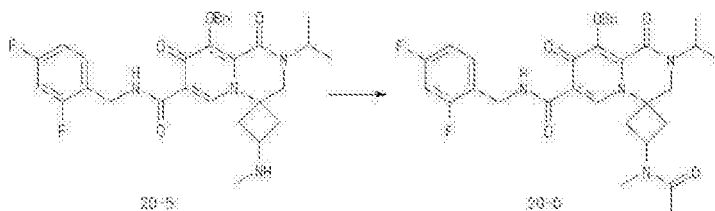
[0985] [化267]



[0986] 上記工程で得られた化合物 20-4 (103 mg) から、実施例 1 の工程 5 と同様の操作を行い、化合物 20-5 の粗生成物 (97 mg) を得た。得られた化合物 20-5 の粗生成物はそのまま次工程に用いた。

[0987] 工程 6

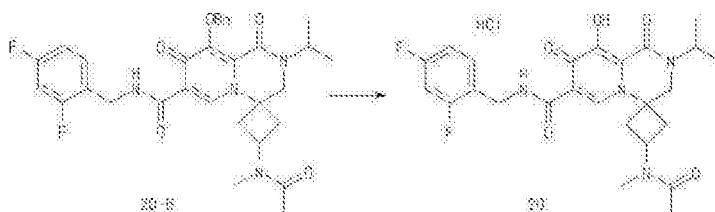
[0988] [化268]



[0989] 上記工程で得られた化合物 20-5 の粗生成物 (43 mg) の重クロロホルム (600  $\mu$ L) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (14.3 mg)、トリエチルアミン (60  $\mu$ L)、無水酢酸 (25  $\mu$ L) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応液に 10% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 12 : 1) で精製し、化合物 20-6 (36 mg) を得た。

[0990] 工程 7

[0991] [化269]



[0992] 上記工程で得られた化合物 20-6 (36 mg) に TFA (1 mL)、を加え、室温で 20 分静置した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え濃縮する操作を行い、残渣 20-7 を得た。

残渣 20-7 に酢酸エチル (400  $\mu$ L)、4 N 塩酸 / 酢酸エチル (100  $\mu$ L)、酢酸エチル (4.5 mL) を順に加えて、室温で 10 分撹拌した。酢酸エチル (5 mL) を加えて室温で更に 10 分撹拌した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥して表題化合物 (4.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.43-10.39 (br m, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.81-4.63 (m, 1H), 4.55 (d, 2H,  $J = 5.3$  Hz), 3.83-3.76 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 3H)

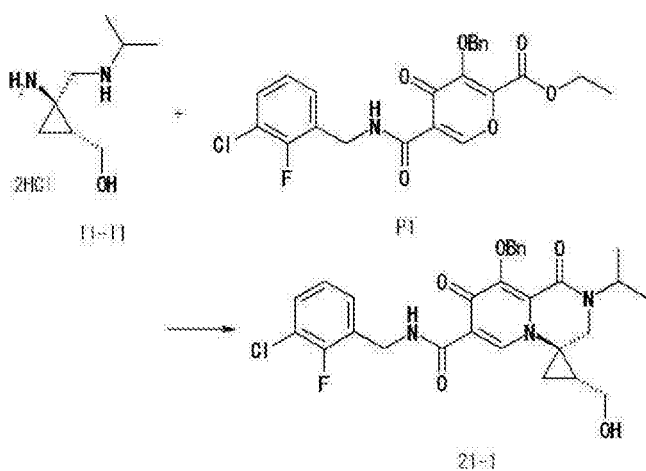
), 1.25-1.19 (m, 6H).

[0993] 実施例 2 1

(1R, 2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-2-(メチルスルホニルメチル)-1', 8'-ジオキソ-1', 2', 3', 8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 4'-ピリド[1, 2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩の製造

[0994] 工程 1

[0995] [化270]



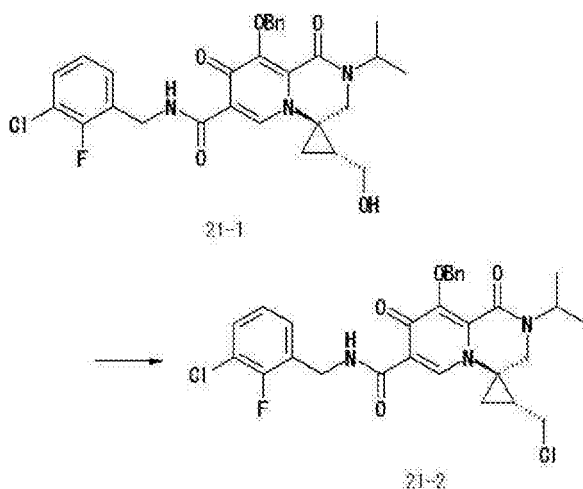
[0996] 実施例 1 1 工程 1 1 と同様にして得られた化合物 1 1 - 1 1 の粗生成物 (1 2 2 m g) 及び実施例 1 補助工程 1 - 1 で得られた化合物 P 1 (2 0 6 m g) から実施例 9 工程 1 2 と同様の方法により、化合物 2 1 - 1 (2 1 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.66 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.38 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.45-7.20 (m, 5H), 7.05-6.99 (m, 1H), 5.33 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 5.25 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 4.92-4.80 (m, 1H), 4.67 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.68 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.34 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.19-1.13 (m, 6H), 1.10-1.03 (m, 1H).

[0997] 工程 2

[0998]

[化271]



[0999] 上記工程で得られた化合物 21-1 (71 mg) のクロロホルム (3 mL) 溶液に塩化チオニル (19  $\mu$ L) を加え、室温で終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、化合物 21-2 (69 mg) を得た。

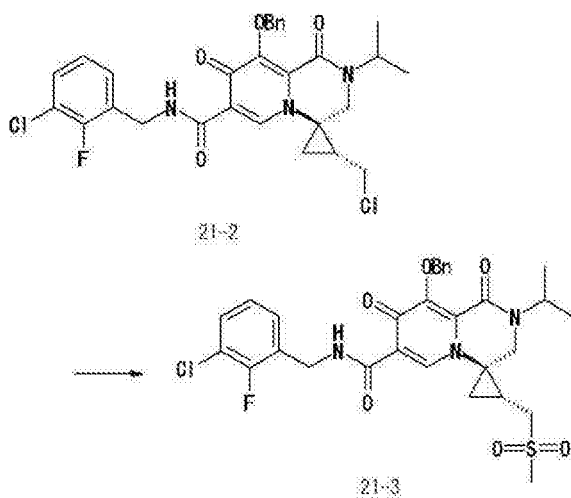
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.49 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.34 (s, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.39–7.26 (m, 3H), 7.06–7.00 (m, 1H), 5.35 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 5.28 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 4.96–4.87 (m, 1H), 4.69 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.83 (dd, 1H,  $J = 12.0, 6.2$  Hz), 3.60–3.50 (m, 2H), 3.31 (d, 1H,  $J = 14.1$  Hz), 2.45–2.35 (m, 1H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.19 (t, 6H,  $J = 6.7$  Hz), 1.10 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz).

[1000] 工程 3

[1001]



[化272]



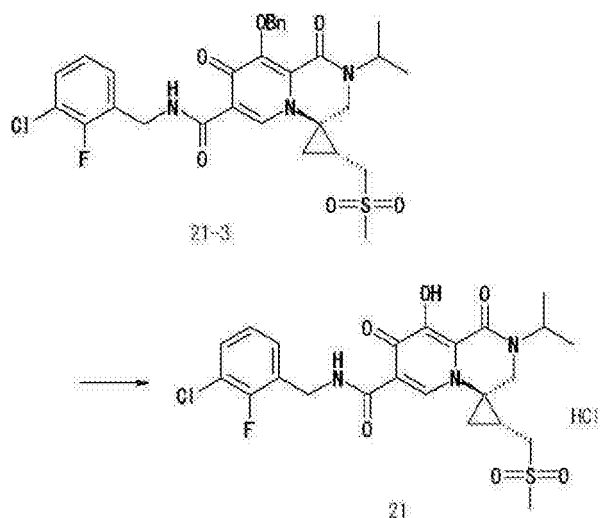
[1002] 上記工程で得られた化合物 21-2 (69 mg) の DMF (3 mL) 溶液にメタンスルフィン酸ナトリウム (44 mg) を加え、80℃で3時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで3回抽出後、有機層を飽和食塩水で4回洗浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルから酢酸エチル：メタノール＝20：1)、引き続き、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル：アセトン＝4：1) で精製し、化合物 21-3 (18 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.49–10.42 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.63–7.58 (m, 2H), 7.39–7.13 (m, 5H), 7.07–6.99 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.95–4.87 (m, 1H), 4.69 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.52–3.30 (m, 3H), 3.08–2.99 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.23–2.13 (m, 1H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.32–1.24 (m, 1H), 1.21–1.16 (m, 6H).

[1003] 工程4

[1004]

[化273]



[1005] 上記工程で得られた化合物 21-3 (18 mg) から実施例 10 工程 2 と同様の方法により、表題化合物 (13 mg) を得た。

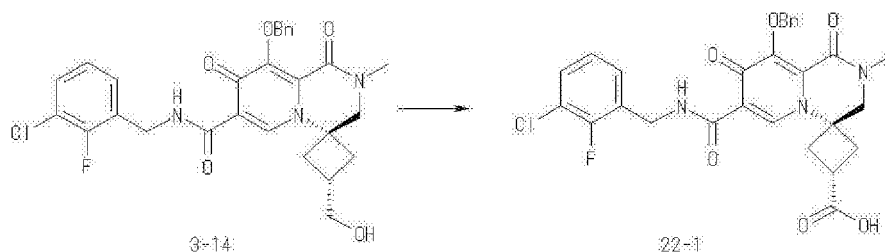
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.90–12.80 (m, 1H), 10.41 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.13 (s, 1H), 7.51–7.46 (m, 1H), 7.34–7.28 (m, 1H), 7.22–7.16 (m, 1H), 4.79–4.70 (m, 1H), 4.64–4.55 (m, 2H), 3.85 (d, 1H,  $J = 14.3$  Hz), 3.73–3.55 (m, 2H), 3.41–3.32 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.15–2.08 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 1H), 1.27–1.15 (m, 1H), 1.18 (dd, 6H,  $J = 9.2, 6.9$  Hz).

[1006] 実施例 2 2

7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-cis-3-カルボン酸 塩酸塩の製造

[1007] 工程 1

[1008] [化274]



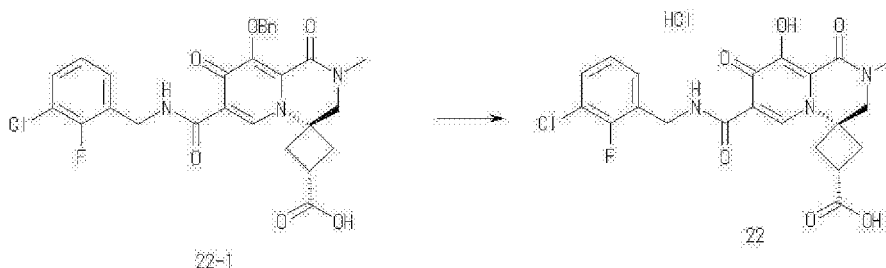
[1009] 実施例 3 工程 1 4 の操作で得られた化合物 3-14 (135 mg) のアセ

トニトリル（2 mL）懸濁液に、水冷下、水（45  $\mu$ L）、N-メチルモルホリン（293 mg）及び過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（8.8 mg）を順次加え、2.5時間攪拌した。水（1 mL）、5%硫酸水素カリウム水溶液（4.5 mL）を順次加え、クロロホルムで2回抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄した。乾燥、濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：酢酸＝100：10：5）で精製し、化合物22-1（103 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.73–12.40 (m, 1H), 10.49 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.64 (s, 1H), 7.57–7.46 (m, 3H), 7.40–7.28 (m, 4H), 7.25–7.15 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.63 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.83 (s, 2H), 3.23–3.11 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.79–2.68 (m, 2H), 2.52–2.48 (m, 2H).

[1010] 工程2

[1011] [化275]



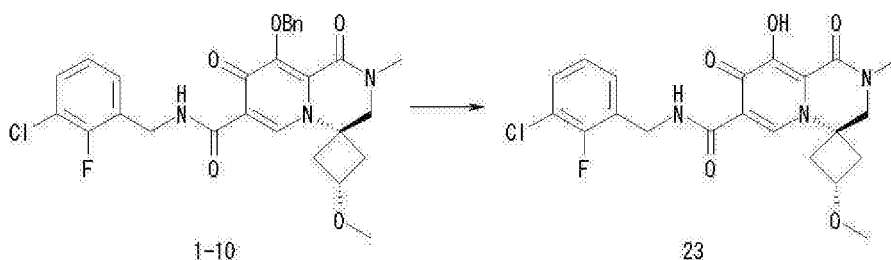
[1012] 上記工程で得られた化合物22-1（50 mg）に2 N塩酸（100  $\mu$ L）、トリフルオロ酢酸（1 mL）を加え20分攪拌した。濃縮後、トルエンを加え濃縮した。残渣にジオキサン（5 mL）、4 N塩酸／ジオキサン（2 mL）を加え室温で1時間攪拌した。ヘキサン（3.5 mL）を加え、さらに室温で1時間攪拌後、固体を濾取した。ヘキサノージオキサン（1：1）で洗浄、乾燥し、表題化合物（40 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.90–12.77 (m, 1H), 10.43 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.52 (s, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.92 (s, 2H), 3.23–3.12 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.75–2.65 (m, 2H), 2.56–2.45 (m, 2H).

## [1013] 実施例 2 3

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミドの製造

## [1014] [化276]



[1015] 実施例 1 工程 10 の操作で得られた化合物 1-10 (100 mg) に、4 N 塩酸／酢酸エチル (0.5 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を順次加えた後、室温で 45 分静置した。濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。酢酸エチルを加え濃縮した後、酢酸エチル－ヘキサンから結晶化し、表題化合物 (62 mg) を得た。

他の結晶化条件として、表題化合物 (450 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶解させ、室温静置して単結晶を得た。化合物 23 の立体配置は、得られた単結晶の X 線構造解析により決定した。

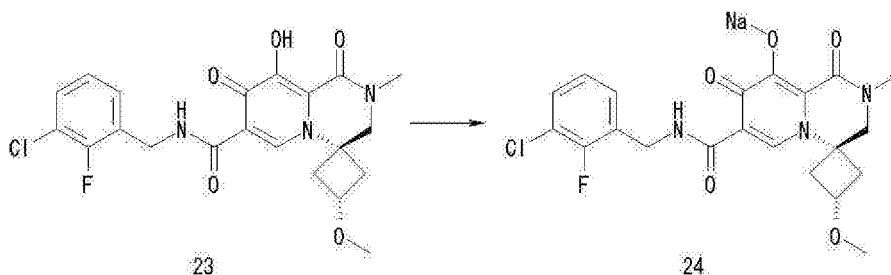
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.83 (s, 1H), 10.43 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.48 (s, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.01–3.93 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.73–2.63 (m, 2H), 2.44–2.34 (m, 2H).

元素分析：理論値(%):C:56.07, H:4.71, N:9.34、実測値(%):C:56.05, H:4.68, N:9.37.

## [1016] 実施例 2 4

ナトリウム 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-オラートの製造

## [1017] [化277]



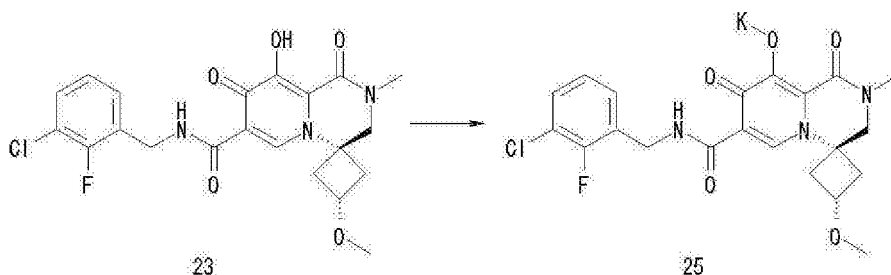
[1018] 実施例 2 3 の操作で得られた化合物 2 3 (0.31 g) のメタノール (15 mL) 懸濁液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.68 mL) を滴下した。70℃で3時間攪拌後、放冷し室温で6時間攪拌した。固体を濾取しメタノールで洗浄後、60℃で乾燥し表題化合物 (0.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.81 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.02 (s, 1H), 7.50–7.44 (m, 1H), 7.32–7.26 (m, 1H), 7.20–7.14 (m, 1H), 4.59 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.02–3.93 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.66–2.54 (m, 2H), 2.28–2.17 (m, 2H).

## [1019] 実施例 2 5

ーカリウム 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-オラートの製造

## [1020] [化278]



[1021] 実施例 2 3 の操作で得られた化合物 2 3 (10 g) のメタノール (40 mL) 懸濁液に、1 N 水酸化カリウム水溶液 (22.4 mL) を滴下した。室温で67分攪拌後、濃縮した。60℃で乾燥後、表題化合物 (10.9 g) を得た。

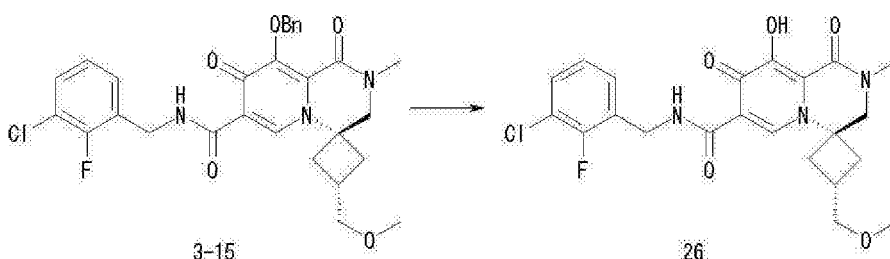
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.11–11.04 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50–7.44 (m,

1H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 4.56 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.00–3.91 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.63–2.53 (m, 2H), 2.25–2.14 (m, 2H).

[1022] 実施例 26

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミドの製造

[1023] [化279]



[1024] 実施例3工程15の操作で得られた化合物3-15 (227 g) のクロロホルム (450 mL) 溶液に、氷冷下、4 N塩酸／酢酸エチル (113 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (225 mL) を順次加えた後、室温で3時間撹拌した。氷冷下、水 (500 mL) を加え、室温で撹拌した。有機層と水層を分離した後、水層をクロロホルム (400 mL) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (500 mL : 2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (250 mL) と飽和食塩水 (250 mL) の混液、飽和食塩水 (300 mL) で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣にエタノール (500 mL) を加え濃縮した。エタノールによる濃縮操作は2回行った。エタノール (1 L) を加え、90℃で1時間撹拌後、放冷し、室温で終夜撹拌した。固体を濾取し、エタノール (500 mL) で洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物 (181 g) を得た。

他の結晶化条件として、表題化合物 (5 mg) をアセトニトリル (0.6 mL) に溶解させ、室温静置して単結晶を得た。化合物26の立体配置は、得られた単結晶のX線構造解析により決定した。

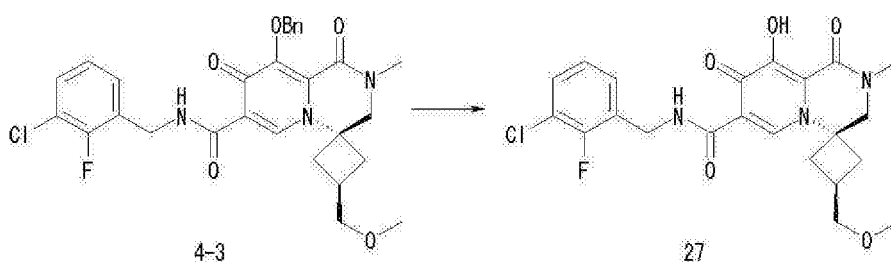
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.83 (s, 1H), 10.46 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.53 (s, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.90 (s, 2H), 3.39 (d, 2H,  $J = 5.3$  Hz), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.68–2.47 (m, 1H), 2.40–2.23 (m, 4H).

元素分析：理論値(%):C:56.96, H:5.00, N:9.06、実測値(%):C:57.01, H:4.93, N:9.01.

[1025] 実施例 27

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミドの製造

[1026] [化280]



[1027] 実施例 4 工程 3 の操作で得られた化合物 4-3 (13.4 g) から、実施例 26 と同様の方法により、表題化合物 (10.7 g) を得た。

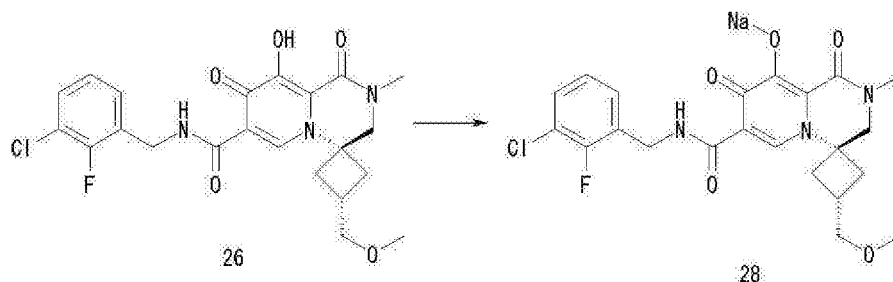
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.94–12.94 (m, 1H), 10.46 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.58 (s, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.82 (s, 2H), 3.42 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.28 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.76–2.62 (m, 1H), 2.59–2.51 (m, 2H), 2.27–2.18 (m, 2H).

[1028] 実施例 28

ナトリウム 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-オラートの製造

[1029]

[化281]



[1030] 実施例26で得られた化合物26（180g）にエタノール（1980mL）と水（330mL）の混合液を加え、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液（390mL）を滴下した。70℃で6時間攪拌後、放冷し、室温で終夜攪拌した。氷冷下、5時間攪拌後、固体を濾取し、エタノール（430mL）と水（160mL）の混合液で洗浄した。固体を50℃で減圧乾燥後、3日間、温度24.2から26.8℃、湿度58.5から73.9%の環境下静置し、表題化合物（170.1g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.82 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.65 (s, 2H), 3.38 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.27 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 4H).

水分（カールフィッシャー法）2.20%

元素分析：水分量2.20%として計算した場合の理論値(%)：C:53.19, H:4.71, N:8.46、実測値(%)：C:53.40, H:4.68, N:8.31.

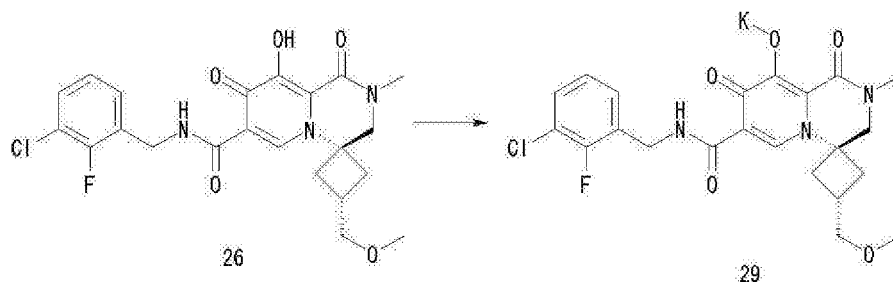
[1031] 実施例29

一カリウム 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-オラートの製造

[1032]



[化282]



[1033] 実施例 26 の操作で得られた化合物 26 (8.63 g) のエタノール (40 mL) 懸濁液に、室温で 1 N 水酸化カリウム水溶液 (18.5 mL) を加えた。濃縮し、50℃で乾燥して粗生成物 29-1 (9.27 g) を得た。粗生成物 29-1 (2.16 g) にアセトニトリル (10 mL) を加え、室温で終夜撹拌した。固体を濾取し、50℃で減圧乾燥して表題化合物 (2.08 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.07 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.56 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.38 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.27 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 4H).

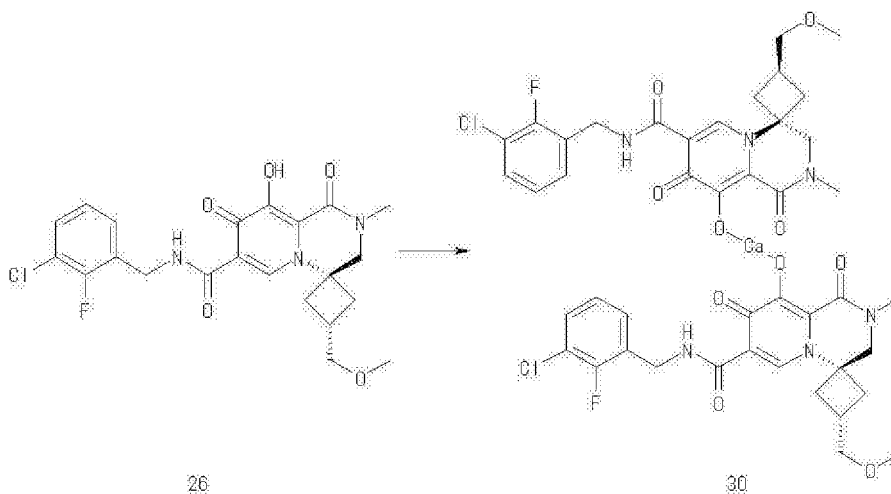
[1034] 実施例 30

一カルシウム ビス[7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-オラート]の製造

[1035] 工程 1

[1036]

[化283]



[1037] 実施例 26 の操作で得られた化合物 26 (22.6 g) のメタノール (200 mL) 懸濁液に、室温で 1 N 水酸化カリウム水溶液 (48.5 mL) を滴下した。室温で 30 分撹拌した後、濃縮した。アセトニトリルを加え濃縮した後、アセトニトリル (100 mL) を加えた。塩化カルシウム二水和物 (4.08 g) の水 (20 mL) 溶液を滴下し、水 (480 mL) を加えた。13 時間還流させ、300 hPa に減圧下、溶媒を留去しながら 55℃ で 3 時間撹拌した。放冷し室温で 3 時間撹拌した後、固体を濾取した。水 (800 mL) で洗浄し、減圧乾燥して表題化合物 (23.54 g) を得た。

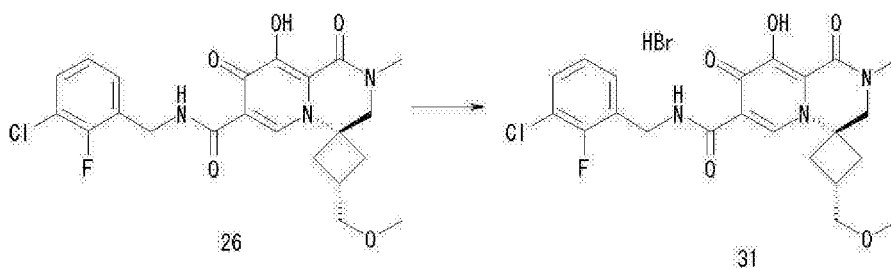
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 120℃) δ: 10.43 (br s, 2H), 8.22 (s, 2H), 7.40–7.30 (m, 2H), 7.23–7.13 (m, 2H), 7.05–6.94 (m, 2H), 4.53–4.37 (m, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.37 (d, 4H, J = 5.3 Hz), 3.28 (s, 6H), 2.91 (s, 6H), 2.63–2.43 (m, 2H), 2.20 (d, 8H, J = 8.2 Hz).

[1038] 実施例 31

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 臭化水素酸塩の製造

[1039]

## [化284]



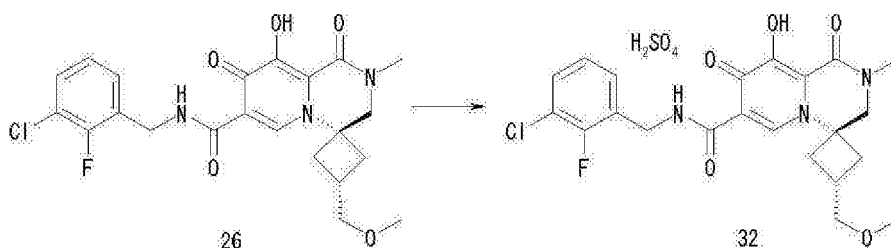
[1040] 実施例 26 の操作で得られた化合物 26 (331 mg) に室温で酢酸 (1 mL)、25%臭化水素酢酸溶液 (0.5 mL) を加えた。反応液を濃縮し、トルエンを加え濃縮した。酢酸エチル (24 mL) から結晶化し、固体を濾取後、室温で減圧乾燥して表題化合物 (320 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.45 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.53 (s, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.90 (s, 2H), 3.39 (d, 2H,  $J = 5.3$  Hz), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.37–2.25 (m, 4H).

## [1041] 実施例 32

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 一硫酸塩の製造

## [1042] [化285]



[1043] 実施例 26 の操作で得られた化合物 26 (90 mg) の酢酸エチル (4 mL) 懸濁液に、室温で濃硫酸 (10.6  $\mu\text{L}$ ) を加えた。トルエン、クロロホルムを加え濃縮した。メタノール-クロロホルムを加え濃縮した。酢酸エチル (2 mL) を加え、実施例 31 で得られた化合物 31 を接種し、酢酸エチル (2 mL)、クロロホルム (6 mL) を加えて室温で 3 日攪拌した。固

体を濾取後、50℃で減圧乾燥して、表題化合物の結晶である化合物32-1 (34 mg)を得た。

実施例26の操作で得られた化合物26 (644 mg)のクロロホルム (4 mL)溶液に、室温で濃硫酸 (77.7  $\mu$ L)を加え、化合物32-1を接種した。クロロホルム (4 mL)を加え、60℃で2.5時間攪拌した。室温まで冷却し、固体を濾取、減圧乾燥して粗生成物32-2 (633 mg)を得た。粗生成物32-2 (367 mg)に酢酸エチル (3.6 mL)を加え、室温で終夜攪拌した。固体を濾取後、50℃で減圧乾燥して表題化合物 (320 mg)を得た。

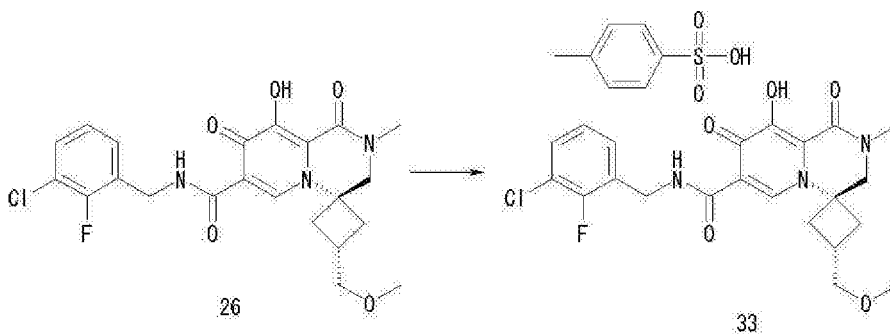
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.46 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.53 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.62 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.90 (s, 2H), 3.39 (d, 2H,  $J = 5.2$  Hz), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 4H).

元素分析: 理論値(%): C:47.02, H:4.48, N:7.48、実測値(%): C:46.85, H:4.49, N:7.36.

#### [1044] 実施例33

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩の製造

#### [1045] [化286]



[1046] 実施例26で得られた化合物26 (63 mg)のクロロホルム (2 mL)溶液に、室温でp-トルエンスルホン酸一水和物 (27 mg)を加え、濃縮

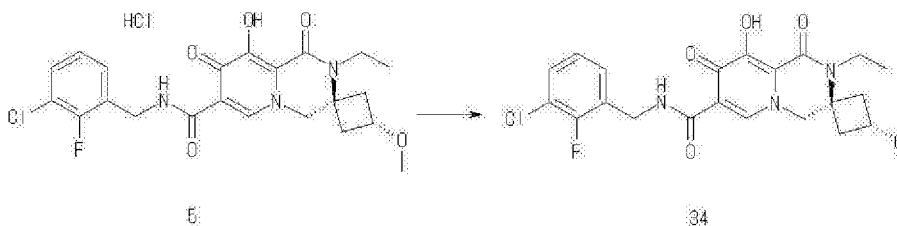
した。トルエンを加え濃縮した。酢酸エチル（1 mL）を加え、室温で3日攪拌した後、濃縮した。クロロホルム－ヘキサン（1：1）から結晶化して、表題化合物の結晶である化合物33-1（74 mg）を得た。実施例26の操作で得られた化合物26（621 mg）のクロロホルム（4 mL）溶液に、室温でp-トルエンスルホン酸一水和物（255 mg）のジオキサン（4 mL）溶液を加え、濃縮した。トルエンを加え、濃縮した。クロロホルム（4 mL）を加え、濃縮した。クロロホルム－ヘキサン（1：1、18 mL）を加え、化合物33-1を接種した後、室温で終夜攪拌した。固体を濾取後、50℃で減圧乾燥して表題化合物（756 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.46 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.11 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.90 (s, 2H), 3.39 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 3.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 4H).

#### [1047] 実施例34

N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-trans-3-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミドの製造

#### [1048] [化287]



[1049] 実施例5工程11の操作で得られた化合物5（3.87 g）に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム－メタノールで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。メタノール（290 mL）を加えて加熱下攪拌して溶解させた。攪拌下室温まで冷却し、得られた固体を濾取、減圧乾燥して表題化合物（2.94 g）を得た。

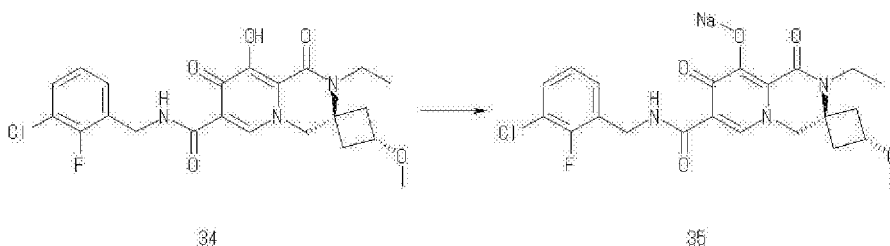
他の結晶化条件として、表題化合物（5 mg）をアセトニトリル（0.6 mL）に溶解させ、室温静置して単結晶を得た。化合物34の立体配置は、得られた単結晶のX線構造解析により決定した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.39 (s, 1H), 10.47 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.45 (s, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 4.61 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.46 (s, 2H), 4.09–4.04 (m, 1H), 3.65 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 3.18 (s, 3H), 2.70–2.64 (m, 2H), 2.20–2.15 (m, 2H), 1.17 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz).

#### [1050] 実施例35

ーナトリウム 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-2'-エチル-trans-3-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-オラートの製造

#### [1051] [化288]



[1052] 実施例34の操作で得られた化合物34（10.1 g）のエタノール（300 mL）懸濁液に、1 N水酸化ナトリウム水溶液（21.65 mL）を滴下した。90℃で5時間攪拌後、放冷し、室温で終夜静置した。固体を濾取し、エタノール（150 mL）で洗浄した。60℃で減圧乾燥後、表題化合物（10.3 g）を得た。

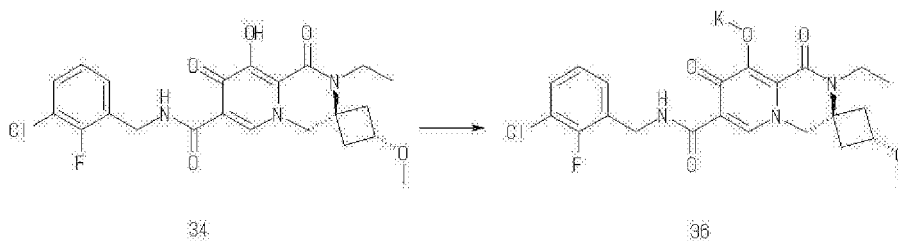
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.08 (br s, 1H), 7.43–7.31 (m, 2H), 7.19–7.12 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17–4.09 (m, 1H), 3.69 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 3.30 (s, 3H), 2.76–2.66 (m, 2H), 2.24–2.16 (m, 2H), 1.22 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz).

#### [1053] 実施例36

ーカリウム 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-2'-エチル-tr

ans-3-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-オラートの製造

[1054] [化289]



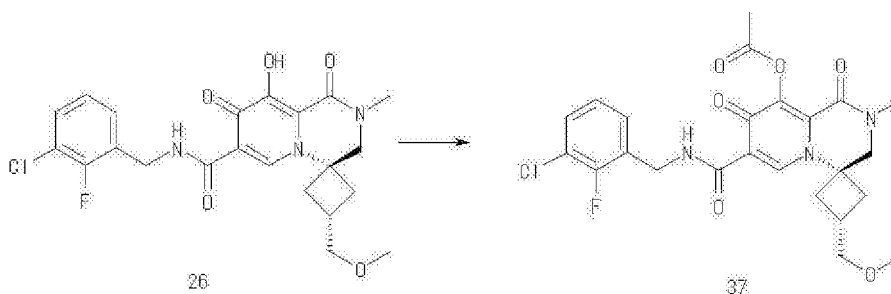
[1055] 実施例34の操作で得られた化合物34 (814 mg) のメタノール (8 mL) 懸濁液に、室温で1 N水酸化カリウム水溶液 (1.75 mL) を加えた。メタノール (2 mL) を加え、室温で4日攪拌した。固体を濾取し、減圧乾燥して表題化合物 (796 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ )  $\delta$ : 8.71 (s, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.09–7.05 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.15–4.10 (m, 1H), 3.72 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 3.27 (s, 3H), 2.76–2.70 (m, 2H), 2.37–2.32 (m, 2H), 1.24 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz).

[1056] 実施例37

7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル アセタートの製造

[1057] [化290]



[1058] 実施例26の操作で得られた化合物26 (500 mg) とジメチルアミノピリジン (50 mg) のクロロホルム (2 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (0.3 mL) を加え、無水酢酸 (0.16 mL) を滴下した。室温で1

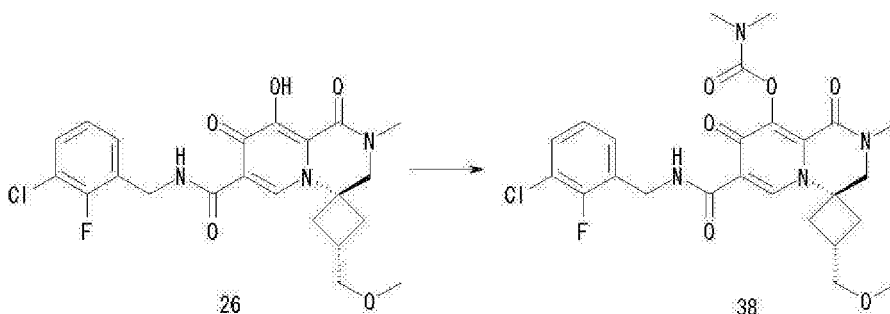
時間攪拌後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１から酢酸エチル：アセトン＝６：１）で精製した。酢酸エチル－ヘキサンから結晶化し表題化合物（４５１ｍｇ）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.27 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.74 (s, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.87 (br s, 2H), 3.43 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 3.30 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.66–2.14 (m, 5H), 2.22 (s, 3H).

#### [1059] 実施例 38

7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル ジメチルカルバメートの製造

#### [1060] [化291]



[1061] 実施例 26 の操作で得られた化合物 26（４２０ｍｇ）のクロロホルム（４ｍＬ）溶液に氷冷下、トリホスゲン（９４ｍｇ）、ピリジン（８２μＬ）を順次加えた。氷冷下で１０分攪拌し、２Ｍジメチルアミン／ＴＨＦ（９０５μＬ）を加えた。濃縮し、クロロホルム（４ｍＬ）を加え、氷冷下でトリホスゲン（９４ｍｇ）、ピリジン（８２μＬ）を順次加えた。氷冷下で１０分攪拌し、ジメチルアミン塩酸塩（１４８ｍｇ）、ピリジン（１３６μＬ）を順次加えた。濃縮し、オレイン酸無水物（５００μＬ）、トリエチルアミン（２００μＬ）、４-ジメチルアミノピリジン（２ｍｇ）を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応液に５％硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルから酢酸エチル



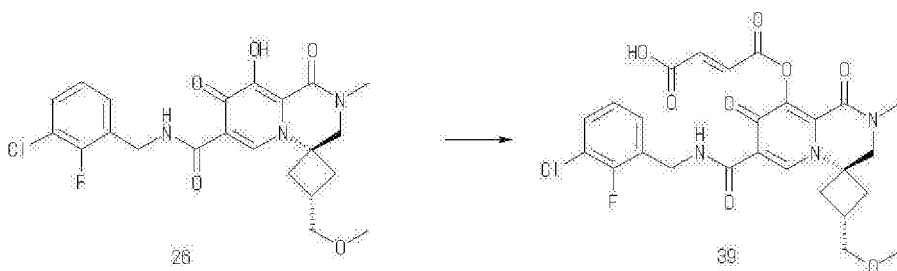
: アセトン=5:1)で精製し、メチルイソブチルケトンより結晶化して化合物38(270mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.32 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.71 (s, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 4.60 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 3.88–3.82 (br m, 2H), 3.43 (d, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 3.29 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.63–2.51 (m, 2H), 2.35–2.21 (m, 3H).

#### [1062] 実施例39

(E)-4-[7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イルオキシ]-4-オキソブタ-2-エン酸の製造

#### [1063] [化292]



[1064] 実施例26の操作で得られた化合物26(43.7mg)のクロロホルム(1mL)溶液に氷冷下、二塩化フマリル(54 $\mu\text{L}$ )を加えた。室温で1時間攪拌後、水(500 $\mu\text{L}$ )を加え、さらに10分攪拌した。水、酢酸エチルを反応液に加え、有機層と水層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮後、逆相薄層クロマトグラフィー(アセトニトリル:水=1:1)で精製し、表題化合物(35mg)を得た。

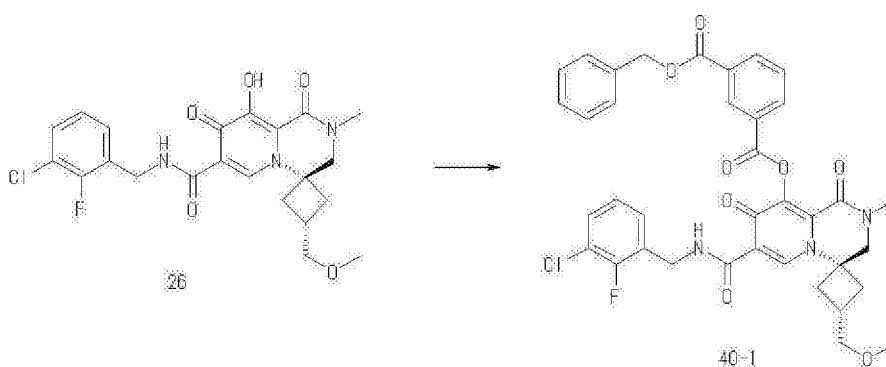
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.21 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.77 (s, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.61 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.00–3.78 (m, 2H), 3.43 (d, 2H,  $J = 4.6$  Hz), 3.30 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.71–2.13 (m, 5H).

#### [1065] 実施例40

3-{[7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イルオキシ]カルボニル}安息香酸ナトリウムの製造

[1066] 工程 1

[1067] [化293]



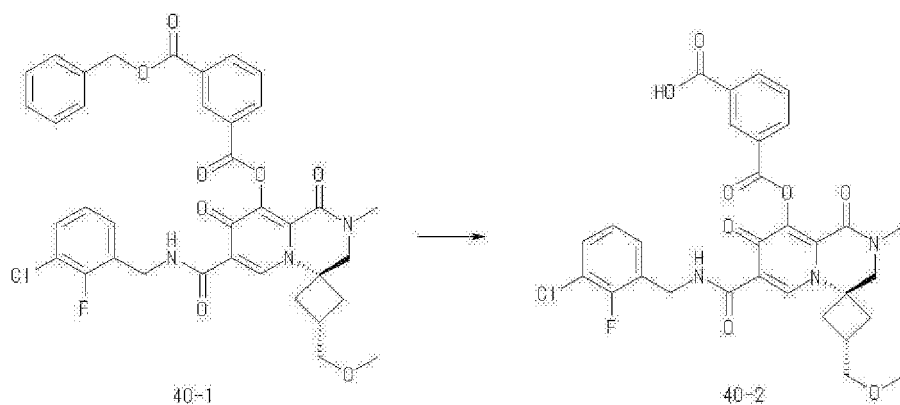
[1068] 二塩化イソフタロイル (4.5 g) のクロロホルム (30 mL) 溶液に、実施例 26 の操作で得られた化合物 26 (747 mg) を加えた。トリエチルアミン (230  $\mu$ L) を滴下し、室温で 30 分撹拌した。ベンジルアルコール (4.5 mL)、トリエチルアミン (6.2 mL) を順次滴下し、室温で 30 分撹拌した。反応液に 10% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 から酢酸エチル) で精製し、化合物 40-1 (950 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.21 (t, 1H,  $J = 6.1$  Hz), 8.80 (s, 1H), 8.58 (t, 1H,  $J = 1.7$  Hz), 8.36–8.28 (m, 2H), 7.79 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.52–7.46 (m, 3H), 7.44–7.30 (m, 4H), 7.29–7.11 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.67–4.54 (m, 2H), 3.96 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz), 3.85 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz), 3.44 (d, 2H,  $J = 5.1$  Hz), 3.31 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.73–2.19 (m, 5H).

[1069] 工程 2

[1070]

## [化294]



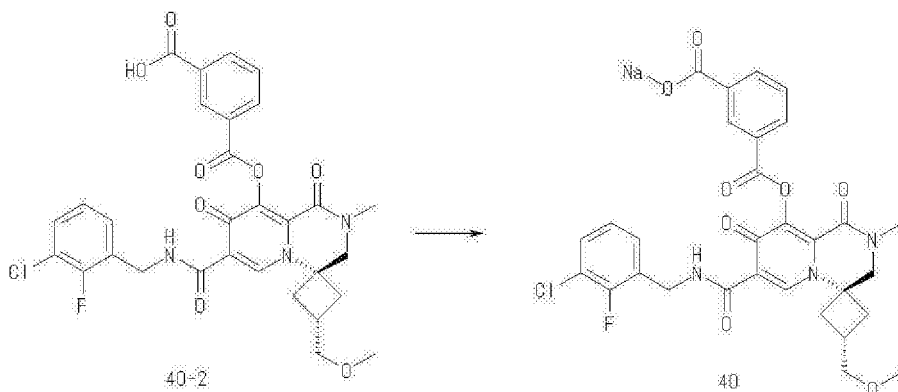
[1071] 上記工程で得られた化合物40-1（778mg）とパラジウム-白金／炭素（ASCA2、エヌ・イー・ケムキャット社製、525mg）のテトラヒドロフラン（18mL）懸濁液を、水素雰囲気下、室温で50分撹拌した。反応液にクロロホルム及びセライトを加えた後、不溶物を濾別し、クロロホルムで洗浄した。濃縮後、メチルイソブチルケトンを加えて再び濃縮した。メチルイソブチルケトン-ヘキサンから結晶化し、化合物40-2（488mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 13.39 (br s, 1H), 10.23 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 8.81 (s, 1H), 8.59–8.56 (m, 1H), 8.30–8.23 (m, 2H), 7.74 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 4.66–4.55 (m, 2H), 3.97 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz), 3.86 (d, 1H,  $J = 13.9$  Hz), 3.45 (d, 2H,  $J = 4.9$  Hz), 3.31 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.73–2.54 (m, 2H), 2.47–2.17 (m, 3H).

[1072] 工程3

[1073]

[化295]



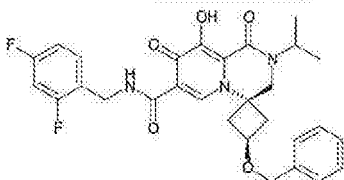
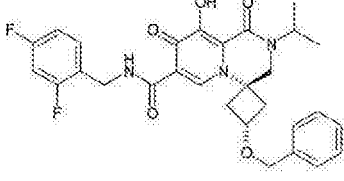
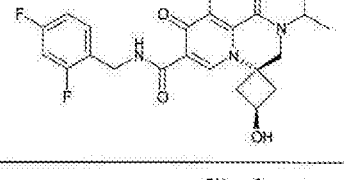
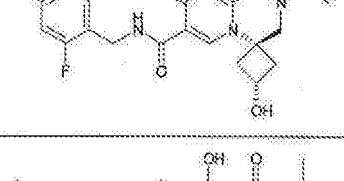
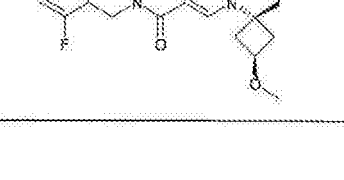
[1074] 上記工程で得られた化合物 40-2 (20 mg) のテトラヒドロフラン (0.8 mL) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (32  $\mu$ L) を滴下した。ヘキサン (0.4 mL) 加え、濃縮した。メチルイソブチルケトン-ヘキサンから結晶化し表題化合物 (18 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.27 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18–8.10 (m, 1H), 7.96–7.89 (m, 1H), 7.52–7.41 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 1H), 4.68–4.53 (m, 2H), 3.96 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.45 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.74–2.18 (m, 5H).

[1075] 上記の実施例 1 乃至 40 と同様の方法により、また必要に応じその他の常法を用いることにより、以下の表に示す実施例 S 1 乃至 S 73 および実施例 T 1 乃至 T 50 の化合物を製造した。実施例 S 1 乃至 S 73 および実施例 T 1 乃至 T 50 の化合物の構造式及び物性データを、以下の表に示す。実施例 S 1 で得られた化合物は化合物 S 1 という場合もある。

[1076]

[表1-1]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                               |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S1        |    | HCl | trans-3-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |
| S2        |    | HCl | cis-3-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩   |
| S3        |   | HBr | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-trans-3,9'-ジヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 臭化水素酸塩       |
| S4        |  |     | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-cis-3,9'-ジヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド                |
| S5        |  | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-trans-3-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩      |

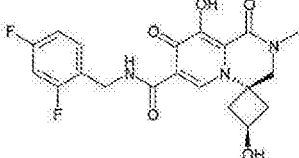
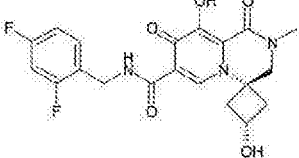
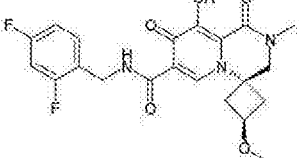
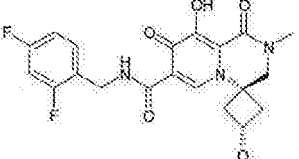
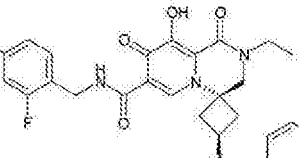
[1077]

[表1-2]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                    |
|-----------|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S6        |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-cis-3'-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩            |
| S7        |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-trans-3'-エトキシ-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩          |
| S8        |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-trans-3'-(2'-メトキシエトキシ)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |
| S9        |     | HCl | trans-3'-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩        |
| S10       |     | HCl | cis-3'-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩          |

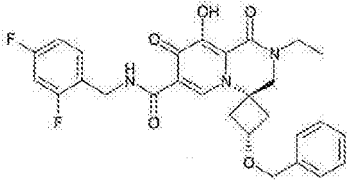
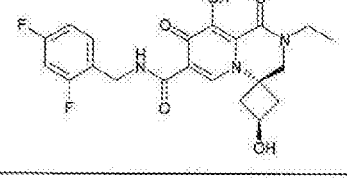
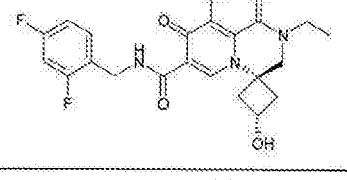
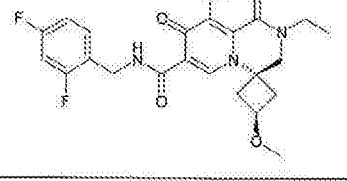
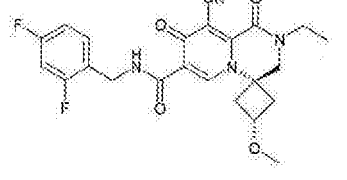
[1078]

[表1-3]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S11       |    | HBr | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-trans-3,9'-ジヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 臭化水素酸塩      |
| S12       |    | HBr | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-cis-3,9'-ジヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 臭化水素酸塩        |
| S13       |    | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3'-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩    |
| S14       |  | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3'-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩      |
| S15       |  | HCl | trans-3-(ベンジロキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |

[1079]

[表1-4]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                          |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S16       |    | HCl | cis-3-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |
| S17       |    | HBr | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-trans-3,9'-ジヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 臭化水素酸塩     |
| S18       |   | HBr | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-cis-3,9'-ジヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 臭化水素酸塩       |
| S19       |  | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-trans-3'-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩   |
| S20       |  | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-cis-3'-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩     |

[1080]



[表1-5]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                              |
|-----------|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S21       |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-cis-3-エトキシ-2-エチル-9-ヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1,2,3,8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩                |
| S22       |     | HBr | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-cis-3-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1,2,3,8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 臭化水素酸塩   |
| S23       |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-cis-3-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1,2,3,8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩       |
| S24       |     | HBr | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-trans-3-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1,2,3,8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 臭化水素酸塩 |
| S25       |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-trans-3-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1,2,3,8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩     |

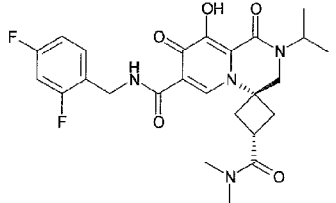
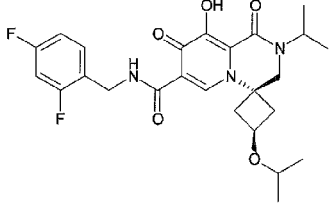
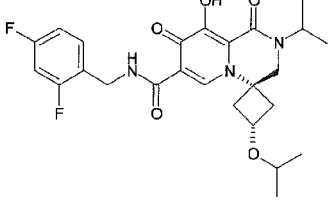
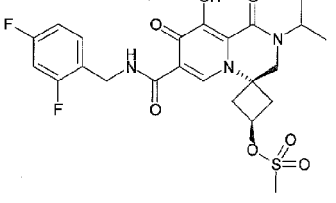
[1081]

[表1-6]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                            |
|-----------|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S26       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-trans-3,9'-ジヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩       |
| S27       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-cis-3,9'-ジヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩         |
| S28       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-trans-3-エトキシ-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩   |
| S29       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-cis-3-エトキシ-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩     |
| S30       |     | HCl | N'-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-N'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-cis-3,7'-ジカルボキサミド 塩酸塩 |

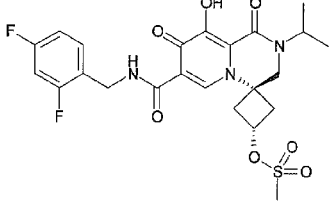
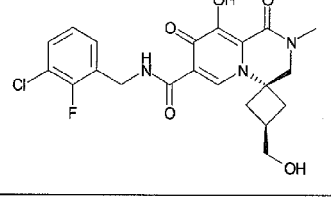
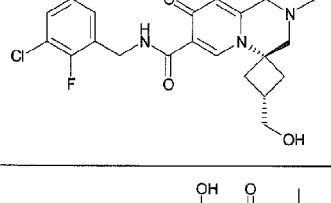
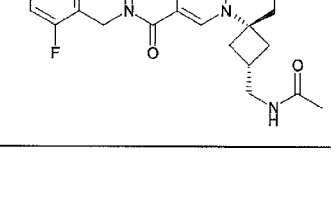
[1082]

[表1-7]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                                                       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S31       |    | HCl | N <sup>7</sup> -(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-N <sup>3</sup> ,N <sup>3</sup> -ジメチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-cis-3,7'-ジカルボキサミド 塩酸塩 |
| S32       |    | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3-イソプロポキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩                                           |
| S33       |   | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-イソプロポキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩                                             |
| S34       |  | HCl | 7'-(2,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-trans-3-イル メタンスルホナート 塩酸塩                                          |

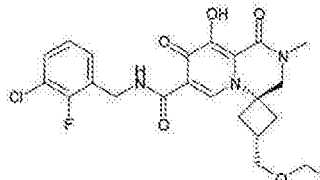
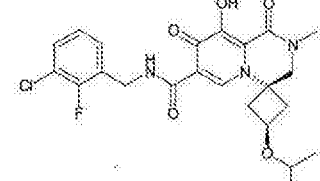
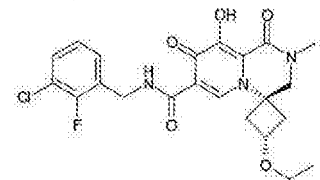
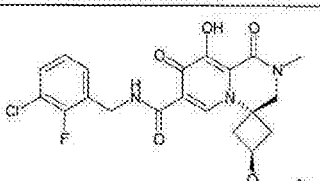
[1083]

[表1-8]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                               |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S35       |    | HCl | 7'-(2,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-cis-3-イル メタンスルホナート 塩酸塩    |
| S36       |    |     | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3-(ヒドロキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド    |
| S37       |   | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-(ヒドロキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩  |
| S38       |  | HCl | cis-3-(アセトアミドメチル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |

[1084]

[表1-9]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S39       |    | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-cis-3-(エトキシメチル)-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |
| S40       |    | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3-イソプロポキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |
| S41       |   | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-イソプロポキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩   |
| S42       |  | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-trans-3-プロポキシ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩   |

[1085]

[表1-10]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                               |
|-----------|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S43       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-cis-3-プロボキシ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩        |
| S44       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-trans-3-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩 |
| S45       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-trans-3-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩  |
| S46       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-cis-3-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩   |
| S47       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-cis-3-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩    |

[1086]

[表1-11]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                   |
|-----------|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S48       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-cis-3-(エトキシメチル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩       |
| S49       |     |     | N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-9'-ヒドロキシ-trans-3-(ヒドロキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド |
| S50       |     |     | N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-9'-ヒドロキシ-cis-3-(ヒドロキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド   |
| S51       |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-cis-3-エトキシ-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩               |

[1087]

[表1-12]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                           |
|-----------|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S52       |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-trans-3'-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |
| S53       |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-cis-3'-メトキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩   |
| S54       |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-trans-3,9'-ジヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩      |
| S55       |     | HCl | N-(2,4-ジフルオロベンジル)-cis-3,9'-ジヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩        |
| S56       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-trans-3'-エトキシ-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |

[1088]



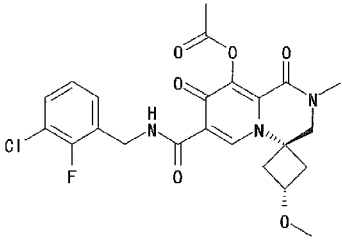
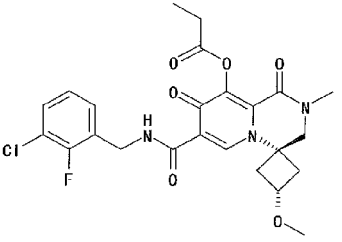
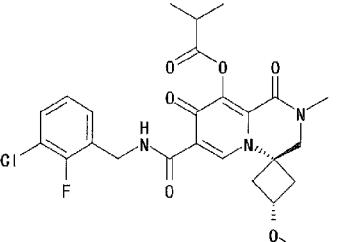
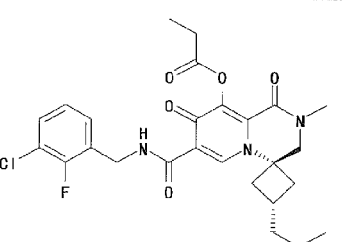
[表1-13]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                                    |
|-----------|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S57       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-<br>cis-3-エトキシ-2'-エチル-9'-ヒドロ<br>キシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラ<br>ヒドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド<br>[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド<br>塩酸塩          |
| S58       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-<br>2'-エチル-9'-ヒドロキシ-trans-3-(ヒ<br>ドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブ<br>タン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-<br>カルボキサミド 塩酸塩 |
| S59       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-<br>2'-エチル-9'-ヒドロキシ-trans-3-(メ<br>トキシメチル)-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブ<br>タン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-<br>カルボキサミド 塩酸塩  |
| S60       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-<br>2'-エチル-9'-ヒドロキシ-cis-3-(ヒド<br>ロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブ<br>タン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-<br>カルボキサミド 塩酸塩   |

[1089] [表1-14]

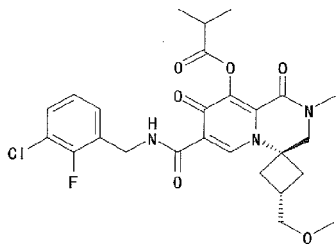
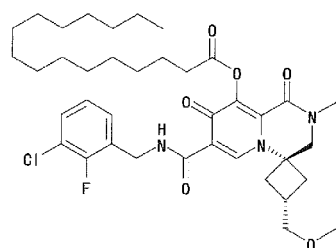
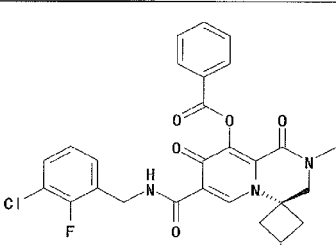
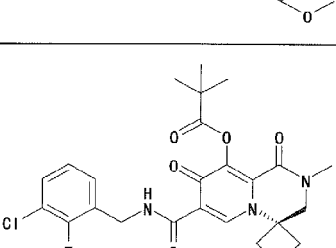
| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                                 |
|-----------|-----|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S61       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-<br>エチル-9'-ヒドロキシ-cis-3-(メトキシメ<br>チル)-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒ<br>ドロスピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド<br>[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩<br>酸塩 |
| S62       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-<br>ヒドロキシ-trans-3-メトキシ-2'-メチル<br>-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロス<br>ピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピ<br>ラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩        |
| S63       |     | HCl | N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-<br>ヒドロキシ-cis-3-メトキシ-2'-メチル-<br>1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロス<br>ピロ[シクロブタン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピ<br>ラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩          |

## [1090] [表1-15]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩 | 化合物名                                                                                                                          |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S64       |    |   | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル アセタート        |
| S65       |    |   | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル プロピオナート      |
| S66       |   |   | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-メトキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル イソブチラート      |
| S67       |  |   | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル プロピオナート |

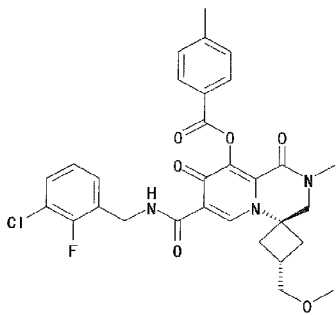
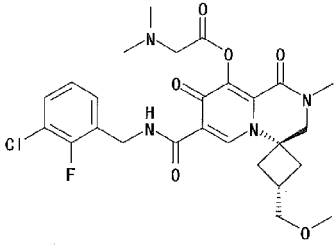
## [1091]

[表1-16]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩 | 化合物名                                                                                                                          |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S68       |    |   | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル イソブチラート |
| S69       |    |   | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル パルミタート  |
| S70       |   |   | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル ベンゾアート  |
| S71       |  |   | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル ビバレート   |

[1092]

[表1-17]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                | 塩    | 化合物名                                                                                                                                       |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S72       |   |      | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル 4-メチルベンゾアート           |
| S73       |  | 2HCl | 7'-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)-cis-3-(メキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-9'-イル 2-(ジメチルアミノ)アセタート 二塩酸塩 |

[1093]

[表1-18]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S1        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.89 (s, 1H), 10.40 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.44-7.21 (m, 7H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.75 (sep, 1H, J = 8.7 Hz), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.15 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                                                   |
| S2        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.86 (br s, 1H), 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.44-7.21 (m, 7H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.75 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.22 (quint, 1H, J = 6.3 Hz), 3.68 (s, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 1.19 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                                     |
| S3        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.40 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.41 (dt, 1H, J = 6.5, 8.6 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.5, 9.3, 2.6 Hz), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.54 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.19 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                            |
| S4        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.42 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.57 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.51 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 4.76 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.55 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.19 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                                   |
| S5        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.40 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.7, 9.5, 2.8 Hz), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.55 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.18 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                           |
| S6        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.87 (br s, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.41 (dt, 1H, J = 6.5, 8.6 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.7, 9.3, 2.6 Hz), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.76 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.55 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.03 (quint, 1H, J = 6.3 Hz), 3.67 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.20 (d, 6H, J = 6.7 Hz). |
| S7        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.90 (br s, 1H), 10.40 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.77 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.55 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.39 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.18 (d, 6H, J = 6.7 Hz), 1.14 (t, 3H, J = 7.1 Hz).       |
| S8        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.89 (br s, 1H), 10.40 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.5, 9.3, 2.3 Hz), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.76 (sep, 1H, J = 6.7 Hz), 4.55 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.19 (d, 6H, J = 6.7 Hz).      |
| S9        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.87 (br s, 1H), 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.44-7.21 (m, 7H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.44 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H).                                                                                                        |

[1094]

[表1-19]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S10       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.83 (br s, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.44-7.21 (m, 7H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 4.16 (quint, 1H, J = 6.5 Hz), 3.79 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H).                                                |
| S11       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.26-2.21 (m, 2H).                                                                        |
| S12       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.57 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.16 (quint, 1H, J = 6.7 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H).                                                             |
| S13       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.03-12.71 (m, 1H), 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H).                                     |
| S14       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.83 (br s, 1H), 10.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.97 (quint, 1H, J = 6.4 Hz), 3.79 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H).                             |
| S15       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.85 (s, 1H), 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.44-7.21 (m, 7H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.54 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J = 7.1 Hz).                        |
| S16       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.82 (s, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.44-7.21 (m, 7H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 4.19 (quint, 1H, J = 6.4 Hz), 3.79 (s, 2H), 3.56 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 1.17 (t, 3H, J = 7.1 Hz).             |
| S17       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 7.41 (td, 1H, J = 8.6, 6.6 Hz), 7.24 (ddd, 1H, J = 10.6, 9.6, 2.6 Hz), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.55 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.84-2.79 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz). |
| S18       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.57 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.19 (quint, 1H, J = 6.7 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.56 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.17 (t, 3H, J = 7.1 Hz).                       |

[1095]

[表1-20]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S19       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.85 (s, 1H), 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.55 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.21 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, J = 7.2 Hz).                                                                         |
| S20       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.37 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.00 (quint, 1H, J = 6.2 Hz), 3.79 (s, 2H), 3.57 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.20 (s, 3H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz).                                                                             |
| S21       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.83 (br s, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.50 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.23 (ddd, 1H, J = 10.4, 9.5, 2.5 Hz), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 4.08 (quint, 1H, J = 6.4 Hz), 3.79 (s, 2H), 3.57 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.41 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.13 (t, 3H, J = 7.0 Hz). |
| S22       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.54 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.93-3.54 (m, 2H), 3.44 (d, 2H, J = 4.6 Hz), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.22 (d, 6H, J = 6.9 Hz).                                                                              |
| S23       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.98-12.72 (m, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.54 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.78 (s, 2H), 3.50-3.33 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 1.22 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                                       |
| S24       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.45-10.39 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.64-3.30 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.19 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                                                                                                   |
| S25       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.13-12.80 (m, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.59 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.76-2.48 (m, 3H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.19 (d, 6H, J = 6.9 Hz).                                                                          |
| S26       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.06-12.73 (m, 1H), 10.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H).                                                                                                                       |
| S27       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.92-12.78 (m, 1H), 10.49-10.43 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H).                                                                                                                             |

[1096]

[表1-21]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S28       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.14-12.59 (m, 1H), 10.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.47 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.39 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.13 (t, 3H, J = 6.9 Hz).                         |
| S29       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.94-12.70 (m, 1H), 10.43 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62-4.62 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.40 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.12 (s, 3H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.13 (t, 3H, J = 6.9 Hz).                                |
| S30       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.06-12.60 (m, 1H), 10.39 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.57 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.79 (s, 2H), 3.72-3.03 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.60 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.22 (d, 6H, J = 6.9 Hz). |
| S31       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.97-12.80 (m, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.50 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.62-3.49 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.24 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                  |
| S32       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.89 (s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.19 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.10 (d, 6H, J = 6.2 Hz).       |
| S33       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.86 (s, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 2H), 1.20 (d, 6H, J = 6.7 Hz), 1.11 (d, 6H, J = 6.2 Hz).       |
| S34       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.93-12.84 (m, 1H), 10.40 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 2H), 1.20 (d, 6H, J = 6.9 Hz).                                |
| S35       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.90-12.79 (m, 1H), 10.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.52 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 1.21 (d, 6H, J = 6.9 Hz).                                |
| S36       | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 12.83-12.68 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H).                                                                                                    |

[1097]



[表1-22]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S37       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.46 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.54 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.53-2.29 (m, 3H).                                                                                                  |
| S38       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.08-12.60 (m, 1H), 10.40 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.17 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.55-2.37 (m, 1H), 2.35-2.14 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.21 (d, 6H, J = 6.9 Hz). |
| S39       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.83 (s, 1H), 10.44 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.57 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.71-2.48 (m, 1H), 2.44-2.19 (m, 4H), 1.09 (t, 3H, J = 6.9 Hz).                                                    |
| S40       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.08-12.69 (m, 1H), 10.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.09 (d, 6H, J = 6.0 Hz).                           |
| S41       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.99-12.65 (m, 1H), 10.43 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.48 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.10 (d, 6H, J = 6.0 Hz).                           |
| S42       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.92-12.83 (m, 1H), 10.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.47 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.29 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J = 7.4 Hz). |
| S43       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.83 (s, 1H), 10.43 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, J = 7.4 Hz).              |
| S44       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.93 (s, 1H), 10.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.59 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.21 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.58-3.44 (m, 4H), 2.71-2.44 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz).                                                           |
| S45       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.09-12.70 (m, 1H), 10.46 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.58 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.55 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.43 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.29 (s, 3H), 2.75-2.49 (m, 3H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz).             |

[1098]

[表1-23]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S46       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.84 (s, 1H), 10.46 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.54 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.81 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.59 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.60-2.31 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, J = 7.2 Hz).                    |
| S47       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.81 (br s, 1H), 10.46 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.59 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, J = 7.2 Hz).          |
| S48       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.83 (s, 1H), 10.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.54 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.59 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.46-3.36 (m, 4H), 2.70-2.51 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.10 (t, 3H, J = 7.2 Hz). |
| S49       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.93 (s, 1H), 10.43-10.36 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.32 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 7.02-6.97 (m, 1H), 4.77 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.47 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.10 (s, 3H), 2.69-2.40 (m, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H).                                                       |
| S50       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.80 (br s, 1H), 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.32 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.82 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.53 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.14 (s, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H).                                              |
| S51       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.83 (br s, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.55 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.41 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.12 (s, 3H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.13 (t, 3H, J = 6.9 Hz).                             |
| S52       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.40 (s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.43 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.44 (s, 2H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.46 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                                          |
| S53       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.37 (s, 2H), 4.32-4.14 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.43 (d, 6H, J = 6.9 Hz).                                                      |
| S54       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.58-12.27 (m, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.40 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 5.01-3.98 (m, 2H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.49 (s, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.45 (d, 6H, J = 6.9 Hz).                                                                  |

[1099]

[表1-24]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S55       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.54-12.20 (m, 1H), 10.43 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.43-3.77 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.44 (d, 6H, J = 6.7 Hz).                                                             |
| S56       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.39 (br s, 1H), 10.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.46 (s, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.64 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.36 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 6H).                   |
| S57       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.38-12.24 (m, 1H), 10.46 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.45 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.39 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.65 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.45-3.32 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 6H).                       |
| S58       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.58-12.31 (m, 1H), 10.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.49 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.42 (s, 2H), 3.72 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz).                                   |
| S59       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.45 (s, 1H), 10.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.42 (s, 2H), 3.72 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.46 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 3.28 (s, 3H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.59-2.46 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.22 (t, 3H, J = 6.9 Hz). |
| S60       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.40 (br s, 1H), 10.48 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.53 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.50 (s, 2H), 3.67 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.70-2.24 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, J = 6.9 Hz).                               |
| S61       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.83-11.92 (m, 1H), 10.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.52 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.50 (s, 2H), 3.66 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.61-2.38 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz).  |
| S62       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.43 (s, 1H), 10.46 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.47 (s, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H).                                                                 |
| S63       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.64-12.00 (m, 1H), 10.46 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.46 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.41 (s, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 4H).                                                                              |

[1100]

[表1-25]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S64       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.25 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.66 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.02-3.50 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.78-2.15 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).                                                                                                                              |
| S65       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.25 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.66 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 4.04-3.53 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.78-2.19 (m, 6H), 1.13 (t, 3H, J = 7.5 Hz).                                                                                                                  |
| S66       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.23 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.65 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.67-4.55 (m, 2H), 4.02-3.53 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.83-2.18 (m, 5H), 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz).                                                                                                                         |
| S67       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.74 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.87 (br s, 2H), 3.43 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.29 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.73-2.13 (m, 7H), 1.13 (t, 3H, J = 7.4 Hz).                                                                                          |
| S68       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.25 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.73 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.00-3.75 (m, 2H), 3.43 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.29 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.69-2.09 (m, 5H), 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz).                                                                     |
| S69       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.26 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.73 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.86 (br s, 2H), 3.43 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 3.29 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.70-2.07 (m, 7H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.46-1.16 (m, 24H), 0.85 (t, 3H, J = 6.8 Hz).                                                   |
| S70       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.25 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.80 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 4.65-4.57 (m, 2H), 3.96 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.86 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.45 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.71-2.55 (m, 2H), 2.43-2.17 (m, 3H).   |
| S71       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.23 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.72 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 3.92 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.81 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.43 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 3.29 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).                                  |
| S72       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.25 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.79 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 2H), 3.95 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.44 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.17 (m, 3H). |
| S73       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.62-10.39 (m, 1H), 10.17 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.80 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 4.66-4.45 (m, 2H), 4.62 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.43 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 3.30 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.70-2.11 (m, 5H).                                                            |

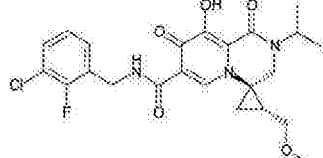
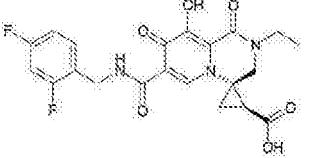
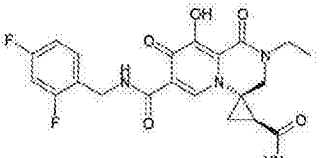
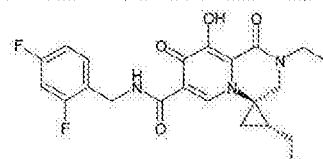
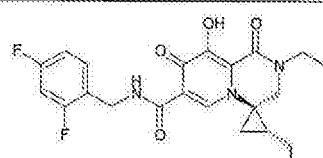
[1101]

[表2-1]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                      |
|-----------|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1        |     | HCl | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩       |
| T2        |     | HCl | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩        |
| T3        |     | HCl | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩        |
| T4        |     | HCl | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩       |
| T5        |     | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |

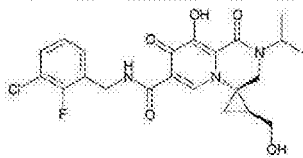
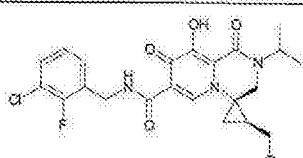
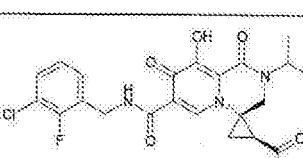
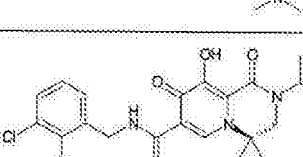
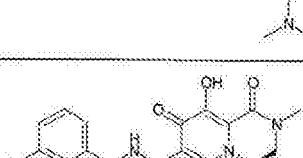
[1102]

[表2-2]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T6        |    | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-2-(メキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |
| T7        |    | HCl | (1S,2S)-7'-(2,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-2'-カルボン酸 塩酸塩             |
| T8        |    | HCl | (1S,2S)-N'-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-N'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-2,7'-ジカルボキサミド 塩酸塩       |
| T9        |   | HCl | (1R,2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(メキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩       |
| T10       |  | HCl | (1R,2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩     |

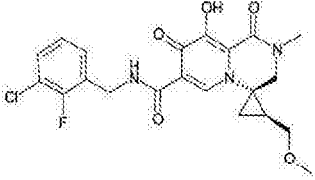
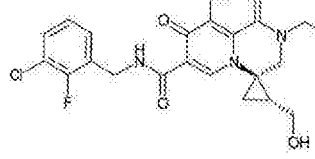
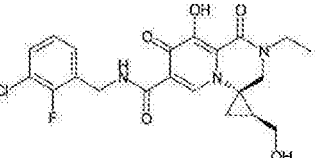
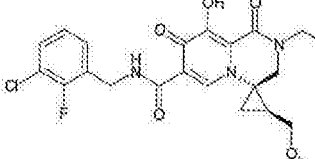
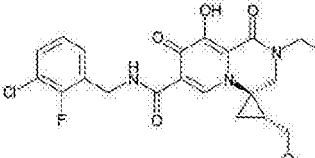
[1103]

[表2-3]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                                           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T11       |    | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチ<br>ル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カ<br>ルボキサミド 塩酸塩   |
| T12       |    | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-<br>2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カ<br>ルボキサミド 塩酸塩    |
| T13       |    | HCl | (1S,2S)-N'-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-<br>N',N'-ジメチル-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-2,7-<br>ジカルボキサミド 塩酸塩 |
| T14       |   | HCl | (1R,2R)-N'-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-<br>N',N'-ジメチル-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-2,7-<br>ジカルボキサミド 塩酸塩 |
| T15       |  | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチ<br>ル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カ<br>ルボキサミド 塩酸塩      |

[1104]

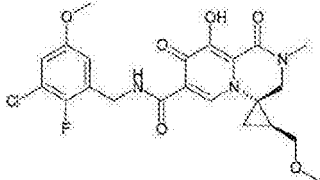
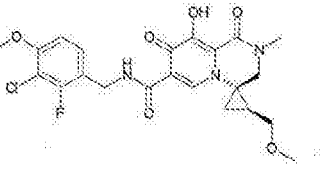
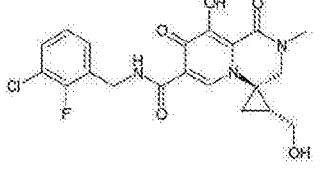
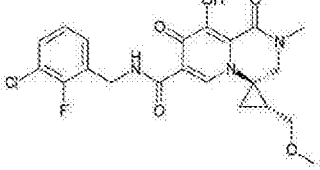
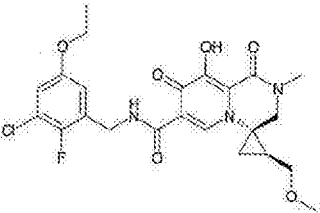
[表2-4]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T16       |    | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩  |
| T17       |    | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩 |
| T18       |    | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩 |
| T19       |  |     | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド      |
| T20       |  | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩  |

[1105]



[表2-5]

| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T21       |    |     | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-5-メトキシベンジル)-9-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド     |
| T22       |    | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-9-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩 |
| T23       |    | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩       |
| T24       |  | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩        |
| T25       |  | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-5-エトキシ-2-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩 |

[1106]

[表2-6]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                            |
|-----------|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T26       |     | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-5-イソプロポキシベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩 |
| T27       |     |     | (1S,2S)-2'-エチル-N-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド       |
| T28       |     | HCl | (1S,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩       |
| T29       |     | HCl | (1S,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩          |
| T30       |     |     | (1S,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド               |

[1107]

[表2-7]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                                  |
|-----------|-----|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T31       |     |     | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-2-(エトキシメチル)-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド              |
| T32       |     |     | (1S,2S)-N'-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-シクロプロピル-9'-ヒドロキシ-N,N'-ジメチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-2,7'-ジカルボキサミド               |
| T33       |     |     | (1R,2R)-N'-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-シクロプロピル-9'-ヒドロキシ-N,N'-ジメチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-2,7'-ジカルボキサミド               |
| T34       |     |     | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド |
| T35       |     | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-2-(エトキシメチル)-9'-ヒドロキシ-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7'-カルボキサミド 塩酸塩          |

[1108]

[表2-8]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                        |
|-----------|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T36       |     | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メトキシベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩 |
| T37       |     | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-4-エトキシ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩 |
| T38       |     | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-4-エトキシ-2-フルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-1',2',3',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩 |
| T39       |     | HCl | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩          |
| T40       |     | HCl | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド 塩酸塩           |

[1109]

[表2-9]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                 |
|-----------|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T41       |     |     | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-2-(メトキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド     |
| T42       |     |     | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド    |
| T43       |     |     | (1S,2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-(エトキシメチル)-9'-ヒドロキシ-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド     |
| T44       |     | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド塩酸塩 |
| T45       |     |     | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-(エトキシメチル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-1',8'-ジオキソ-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-カルボキサミド     |

[1110]

[表2-10]

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 塩   | 化合物名                                                                                                                                                               |
|-----------|-----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T46       |     | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキシ-2-(ヒド<br>ロキシメチル)-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-ア-カ<br>ルボキサミド 塩酸塩        |
| T47       |     |     | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチ<br>ル)-2'-イソプロピル-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-ア-カ<br>ルボキサミド         |
| T48       |     | HCl | (1S,2S)-N-(3-クロロ-2-フルオロ-4-メ<br>トキシベンジル)-2'-エチル-9'-ヒドロキ<br>シ-2-(ヒドロキシメチル)-1',8'-ジオキソ<br>-1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-ア-<br>カルボキサミド 塩酸塩 |
| T49       |     |     | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-9'-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチ<br>ル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-ア-カ<br>ルボキサミド            |
| T50       |     | HCl | (1R,2R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベン<br>ジル)-9'-ヒドロキシ-2-(メトキシメチ<br>ル)-2'-メチル-1',8'-ジオキソ-<br>1',2',4',8'-テトラヒドロスピロ[シクロプロ<br>パン-1,3'-ピリド[1,2-a]ピラジン]-7-ア-カ<br>ルボキサミド 塩酸塩         |

[1111]

[表2-11]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.86-12.61 (m, 1H), 10.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.76 (dd, 1H, J = 12.1, 5.3 Hz), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.89 (dd, 1H, J = 10.6, 6.6 Hz), 1.30-1.21 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.07 (t, 1H, J = 7.1 Hz).              |
| T2        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.73 (s, 1H), 10.35 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.96 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.14-1.08 (m, 1H).                                                          |
| T3        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.67 (s, 1H), 10.35 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.02 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 1H).                                                                                                 |
| T4        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.81-12.59 (m, 1H), 10.36 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.91 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H, J = 12.0, 8.6 Hz), 3.08 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.18 (t, 1H, J = 7.2 Hz).                                                                 |
| T5        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.90-12.74 (m, 1H), 10.43 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.80-3.68 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.03 (t, 1H, J = 7.3 Hz).         |
| T6        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.89-12.76 (m, 1H), 10.46-10.35 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.67 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.18 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.11-1.03 (m, 1H).                  |
| T7        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 13.09-12.95 (m, 1H), 12.62-12.57 (m, 1H), 10.34-10.26 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.69-2.40 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 3H).                                                              |
| T8        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.68 (s, 1H), 10.30 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.32-8.25 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.11 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.68 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H), 2.60 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.14 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 1.62 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 1.03 (t, 3H, J = 7.2 Hz). |
| T9        | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.73 (s, 1H), 10.35 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.97 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.14-1.08 (m, 1H).                                                          |

[1112]

[表2-12]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T10       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.82-12.64 (m, 1H), 10.37 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.76 (dd, 1H, J = 11.7, 5.1 Hz), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.69 (dd, 1H, J = 10.8, 6.8 Hz), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.07 (t, 1H, J = 7.3 Hz).      |
| T11       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.90-12.74 (m, 1H), 10.43 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 4.80-4.68 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.80-3.68 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.03 (t, 1H, J = 7.3 Hz). |
| T12       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.89-12.76 (m, 1H), 10.46-10.36 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.80 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.67 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.18 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.11-1.03 (m, 1H).          |
| T13       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.84-12.65 (m, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.99 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.30 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.75 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.95 (d, 3H, J = 6.4 Hz).    |
| T14       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.84-12.65 (m, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.99 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.30 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.75 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 1.09 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.95 (d, 3H, J = 6.4 Hz).    |
| T15       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.70 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.94-4.79 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.91 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.44-3.26 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.12 (t, 1H, J = 6.9 Hz).                                                          |
| T16       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.68 (s, 1H), 10.44-10.38 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.02 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 1H).                                                                                               |
| T17       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.74 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.07 (t, 1H, J = 6.9 Hz).                                        |
| T18       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.74 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.85 (s, 2H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.16 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.07 (t, 1H, J = 6.9 Hz).                                        |

[1113]



[表2-13]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T19       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.81-12.64 (m, 1H), 10.52-10.30 (m, 1H), 8.21-8.01 (m, 1H), 7.63-6.98 (m, 3H), 4.74-4.46 (m, 2H), 4.12-3.84 (m, 1H), 3.83-3.05 (m, 8H), 2.00-1.79 (m, 2H), 1.49-0.75 (m, 4H).                                                                                                                                                                 |
| T20       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.74 (s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.96 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.14-1.09 (m, 1H).                           |
| T21       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.73-12.63 (m, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H, J = 5.6, 2.8 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 5.6, 3.2 Hz), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.03 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H).                                       |
| T22       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.79-12.51 (m, 1H), 10.33 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 8.9, 1.6 Hz), 4.51 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 1H).                                                     |
| T23       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.70 (br s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.91 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.12 (t, 1H, J = 7.2 Hz).                                                   |
| T24       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.68 (br s, 1H), 10.41 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.59 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.03 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H).                                                               |
| T25       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.79-12.58 (m, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H, J = 5.6, 3.2 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 5.6, 3.2 Hz), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.03 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.99 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.28 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.20-1.13 (m, 1H). |
| T26       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.87-12.54 (m, 1H), 10.38 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H, J = 5.6, 3.2 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 5.6, 3.2 Hz), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.03 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.22 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.20-1.13 (m, 1H).        |
| T27       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.74 (s, 1H), 10.44 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 4.63 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.96 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.71 (d, 1H, J = 13.9 Hz), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.15-1.08 (m, 1H).                                       |

[1114]

[表2-14]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T28       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.89-12.38 (m, 1H), 10.44 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.04 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.52 (dd, 1H, J = 11.9, 4.0 Hz), 3.18 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 2.69-2.55 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.18 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.12 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.91-0.81 (m, 1H). |
| T29       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.70-12.47 (m, 1H), 10.43 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 4.27 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 2H), 3.15 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 2.69-2.53 (m, 1H), 1.91 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.34 (dd, 1H, J = 9.2, 7.9 Hz), 1.14 (t, 3H, J = 7.4 Hz).              |
| T30       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.57 (s, 1H), 10.40 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.18 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.60 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.27 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.17 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.03 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.43 (dd, 1H, J = 9.9, 8.1 Hz), 1.20-1.11 (m, 4H).                                |
| T31       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.70-12.63 (m, 1H), 10.34 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.51 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.04 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.50-3.32 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.00-1.79 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 4H).                                                                                                      |
| T32       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.67 (s, 1H), 10.45-10.34 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.73-4.48 (m, 2H), 4.14 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.16 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 1H), 1.74 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 0.97-0.81 (m, 1H), 0.73-0.62 (m, 1H), 0.57-0.45 (m, 2H).                         |
| T33       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.67 (s, 1H), 10.45-10.34 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.73-4.48 (m, 2H), 4.14 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.16 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.49-2.30 (m, 1H), 1.74 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 0.97-0.81 (m, 1H), 0.73-0.62 (m, 1H), 0.57-0.45 (m, 2H).                         |
| T34       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.70-12.84 (m, 1H), 10.39 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 4.58 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 1H).                                                                   |
| T35       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.76-12.58 (m, 1H), 10.34 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 8.9, 1.6 Hz), 4.51 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.04 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 1H), 1.10 (t, 3H, J = 6.9 Hz).                                                                      |
| T36       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.79-12.51 (m, 1H), 10.33 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.30 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 6.98 (dd, 1H, J = 8.9, 1.6 Hz), 4.51 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 1H).                                                                                          |

[1115]

[表2-15]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T37       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.72-12.60 (m, 1H), 10.33 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.6, 1.4 Hz), 4.51 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.13 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.02 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.35 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.20-1.13 (m, 1H).                                                   |
| T38       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.72-12.60 (m, 1H), 10.33 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.10 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.6, 1.4 Hz), 4.51 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.13 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.02 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.35 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.20-1.13 (m, 1H).                                                   |
| T39       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.11-11.99 (m, 1H), 10.45 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.37 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.52 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.43 (s, 2H), 3.72 (dd, 1H, J = 11.8, 5.3 Hz), 3.47-3.19 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.08 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.90 (t, 1H, J = 6.9 Hz).                                                                               |
| T40       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 11.95 (s, 1H), 10.42 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.39 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 4.47 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 4.39 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.62 (dd, 1H, J = 10.9, 5.8 Hz), 3.49-3.22 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.06 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 0.96 (t, 1H, J = 6.9 Hz).                                      |
| T41       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 11.96 (s, 1H), 10.45 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.39 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.61-4.44 (m, 3H), 4.38 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, J = 10.9, 6.0 Hz), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H), 1.31 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.96 (t, 1H, J = 7.3 Hz).                    |
| T42       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.13-12.00 (m, 1H), 10.47 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.36 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 4.54 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.42 (s, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J = 11.7, 5.6 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 11.7, 8.5 Hz), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.45 (dd, 1H, J = 10.1, 6.4 Hz), 1.35-1.29 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 1H).                           |
| T43       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 11.95-11.88 (m, 1H), 10.46 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.36 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 3H), 4.34 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H, J = 10.9, 5.2 Hz), 3.30-3.13 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 2H), 1.31 (t, 6H, J = 6.4 Hz), 0.97 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 0.82 (t, 3H, J = 7.3 Hz).                                               |
| T44       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.08 (s, 1H), 10.52 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.44 (s, 2H), 3.74 (dd, 1H, J = 11.8, 5.8 Hz), 3.47-3.26 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.33 (dd, 1H, J = 10.4, 6.5 Hz), 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.92 (t, 1H, J = 6.9 Hz).                                                                       |
| T45       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 11.97-11.91 (m, 1H), 10.50 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 8.39 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 4.52 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 4.38 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.68 (dd, 1H, J = 10.5, 5.8 Hz), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.36-3.19 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.08 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.97 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 0.86 (t, 3H, J = 7.3 Hz). |

[1116]

[表2-16]

| 実施例<br>番号 | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ (peak, integ., J)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T46       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.08 (s, 1H), 10.52 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.61 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.44 (s, 2H), 3.74 (dd, 1H, J = 11.8, 5.8 Hz), 3.47-3.26 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.33 (dd, 1H, J = 10.4, 6.5 Hz), 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.92 (t, 1H, J = 6.9 Hz).                                           |
| T47       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.13-12.00 (m, 1H), 10.53 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.36 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.68 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 4.61 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 4.42 (s, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.33 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.32 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 1H). |
| T48       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.17-11.93 (m, 1H), 10.44 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.38 (s, 1H), 7.34-7.23 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 4.53 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.46-3.29 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.33 (dd, 1H, J = 10.1, 6.4 Hz), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.09 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.91 (t, 1H, J = 6.9 Hz).                                     |
| T49       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.22 (br s, 1H), 10.52 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.39 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.61 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.51 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 4.45 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.44-3.28 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.45 (dd, 1H, J = 10.1, 6.6 Hz), 0.86 (t, 1H, J = 7.3 Hz).       |
| T50       | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 12.13 (s, 1H), 10.49 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 8.41 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.55 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 4.42 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 3.61 (dd, 1H, J = 10.9, 6.0 Hz), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.55 (dd, 1H, J = 10.2, 6.7 Hz), 0.91 (t, 1H, J = 6.7 Hz).        |

[1117]

[表3-1]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)          |
|-----------|------------------------|
| 1         | 484(M-1)               |
| 2         | 484(M-1)               |
| 3         | 498(M-1)               |
| 4         | 498(M-1)               |
| 5         | 498(M-1)               |
| 6         | 498(M-1)               |
| 7         | 528(M-1)               |
| 8         | 528(M-1)               |
| 9         | 448(as free form, M+1) |
| 10        | 462(as free form, M+1) |
| 11        | 482(M-1)               |
| 12        | 496(M-1)               |
| 13        | 482(M-1)               |
| 14        | 462(M+1)               |
| 15        | 482(M-1)               |
| 16        | 462(M+1)               |
| 17        | 464(M+1)               |
| 18        | 464(M+1)               |
| 19        | 509(M-1)               |
| 20        | 537(M-1)               |

[1118]

[表3-2]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)          |
|-----------|------------------------|
| 21        | 560(M-1)               |
| 22        | 498(M-1)               |
| 23        | 450(M+1)               |
| 24        | 472(M+1)               |
| 25        | 450(as free form, M+1) |
| 26        | 464(M+1)               |
| 27        | 464(M+1)               |
| 28        | 486(M+1)               |
| 29        | 502(M+1)               |
| 30        | 463(as free form, M+1) |
| 31        | 542(M-1)<br>544(M-1)   |
| 32        | 560(M-1)               |
| 33        | 634(M-1)               |
| 34        | 464(M+1)               |
| 35        | 486(M+1)               |
| 36        | 502(M+1)               |
| 37        | 506(M+1)               |
| 38        | 535(M+1)               |
| 39        | 562(M+1)               |
| 40        | 634(M+1)               |

[1119]

[表3-3]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)          |
|-----------|------------------------|
| S1        | 572(M-1)               |
| S2        | 572(M-1)               |
| S3        | 526(M-1)<br>528(M-1)   |
| S4        | 448(M+1)               |
| S5        | 496(M-1)               |
| S6        | 496(M-1)               |
| S7        | 476(as free form, M+1) |
| S8        | 540(M-1)               |
| S9        | 510(as free form, M+1) |
| S10       | 544(M-1)               |
| S11       | 498(M-1)<br>500(M-1)   |
| S12       | 498(M-1)<br>500(M-1)   |
| S13       | 468(M-1)               |
| S14       | 468(M-1)               |
| S15       | 558(M-1)               |
| S16       | 558(M-1)               |
| S17       | 512(M-1)<br>514(M-1)   |
| S18       | 512(M-1)<br>514(M-1)   |
| S19       | 482(M-1)               |
| S20       | 482(M-1)               |

[1120]

[表3-4]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)        |
|-----------|----------------------|
| S21       | 496(M-1)             |
| S22       | 542(M-1)<br>540(M-1) |
| S23       | 510(M-1)             |
| S24       | 542(M-1)<br>540(M-1) |
| S25       | 510(M-1)             |
| S26       | 470(M-1)             |
| S27       | 470(M-1)             |
| S28       | 498(M-1)             |
| S29       | 498(M-1)             |
| S30       | 523(M-1)             |
| S31       | 537(M-1)             |
| S32       | 524(M-1)             |
| S33       | 524(M-1)             |
| S34       | 560(M-1)             |
| S35       | 560(M-1)             |
| S36       | 450(M+1)             |
| S37       | 484(M-1)             |
| S38       | 537(M-1)             |
| S39       | 512(M-1)             |
| S40       | 512(M-1)             |

[1121]



[表3-5]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)          |
|-----------|------------------------|
| S41       | 512(M-1)               |
| S42       | 512(M-1)               |
| S43       | 512(M-1)               |
| S44       | 498(M-1)               |
| S45       | 512(M-1)               |
| S46       | 498(M-1)               |
| S47       | 478(as free form, M+1) |
| S48       | 492(as free form, M+1) |
| S49       | 480(M+1)               |
| S50       | 480(M+1)               |
| S51       | 482(M-1)               |
| S52       | 462(as free form, M+1) |
| S53       | 496(M-1)               |
| S54       | 482(M-1)               |
| S55       | 482(M-1)               |
| S56       | 478(as free form, M+1) |
| S57       | 478(as free form, M+1) |
| S58       | 498(M-1)               |
| S59       | 478(as free form, M+1) |
| S60       | 498(M-1)               |

[1122]

[表3-6]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)                     |
|-----------|-----------------------------------|
| S61       | 478(as free form, M+1)            |
| S62       | 450(as free form, M+1)            |
| S63       | 484(M-1)                          |
| S64       | 492(M+1)                          |
| S65       | 506(M+1)                          |
| S66       | 520(M+1)                          |
| S67       | 520(M+1)                          |
| S68       | 534(M+1)                          |
| S69       | 702(M+1)                          |
| S70       | 568(M+1)                          |
| S71       | 548(M+1)                          |
| S72       | 582(M+1)                          |
| S73       | 583(as monohydrochloride,<br>M-1) |

[1123]

[表3-7]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)          |
|-----------|------------------------|
| T1        | 468(M-1)               |
| T2        | 482(M-1)               |
| T3        | 468(M-1)               |
| T4        | 454(M-1)               |
| T5        | 498(M-1)               |
| T6        | 478(as free form, M+1) |
| T7        | 448(as free form, M+1) |
| T8        | 495(M-1)               |
| T9        | 482(M-1)               |
| T10       | 468(M-1)               |
| T11       | 498(M-1)               |
| T12       | 478(as free form, M+1) |
| T13       | 539(M-1)               |
| T14       | 505(as free form, M+1) |
| T15       | 470(M-1)               |
| T16       | 484(M-1)               |
| T17       | 484(M-1)               |
| T18       | 484(M-1)               |
| T19       | 464(M+1)               |
| T20       | 498(M-1)               |

[1124]

[表3-8]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)          |
|-----------|------------------------|
| T21       | 480(M+1)               |
| T22       | 480(M+1)               |
| T23       | 470(M-1)               |
| T24       | 484(M-1)               |
| T25       | 528(M-1)               |
| T26       | 542(M-1)               |
| T27       | 498(M+1)               |
| T28       | 464(as free form, M+1) |
| T29       | 484(M-1)               |
| T30       | 464(M+1)               |
| T31       | 494(M+1)               |
| T32       | 503(M+1)               |
| T33       | 503(M+1)               |
| T34       | 533(M+1)               |
| T35       | 528(M-1)               |
| T36       | 514(M-1)               |
| T37       | 528(M-1)               |
| T38       | 528(M-1)               |
| T39       | 468(M-1)               |
| T40       | 482(M-1)               |

[1125]

[表3-9]

| 実施例<br>番号 | Mass<br>(m/z)          |
|-----------|------------------------|
| T41       | 462(M+1)               |
| T42       | 448(M+1)               |
| T43       | 476(M+1)               |
| T44       | 450(as free form, M+1) |
| T45       | 478(M+1)               |
| T46       | 484(M-1)               |
| T47       | 464(M+1)               |
| T48       | 514(M-1)               |
| T49       | 436(M+1)               |
| T50       | 450(as free form, M+1) |

## [1126] 試験例1 抗ウイルス活性の評価

次に、本発明化合物の抗ウイルス活性を、MT-4細胞へのHIV-1 NL4-3株による急性感染系で評価した。

## [1127] (i) HIV-1 NL4-3株 (subclone AF324493, 2) の取得

培地で調整した $5 \times 10^5$  cells/mL 293T細胞懸濁液 (2 mL) を6ウェルプレート (コーニング製) の各ウェルに加え、37°C、24時間培養した。

培地の組成: D-MEM、10% FBS (ウシ胎児血清)。

次いで、Lipofectamine 2000 (インビトロジェン製) を用いて、プラスミドpNL4-3を $2 \mu\text{g}/\text{well}$ でトランスフェクションし、37°C、4時間培養した。 $100 \text{ U}/\text{mL}$  ペニシリン、 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  ストレプトマイシンを含む培地に交換し、48時間培養後に、培

養上清中のウイルスを回収した。

培地の組成：D-MEM、10% FBS、100 U/mL ペニシリン、  
100  $\mu$ g/mL ストレプトマイシン。

[1128] (ii) 抗ウイルス (HIV-1) 活性の測定

培地 (40  $\mu$ L)、培地で希釈した被験物質 (10  $\mu$ L) 及びMOI (感染多重度) 0.05でHIV-1 NL4-3株を感染させた $1 \times 10^5$  cells/mL MT-4細胞懸濁液 (50  $\mu$ L) を96ウェルブラックプレート (コーニング製) の各ウェルに加え、37°C、5日間培養した。

培地の組成：RPMI 1640、10% FBS、100 U/mL ペニシリン、100  $\mu$ g/mL ストレプトマイシン。

次いで、Cell Titer-Glo (プロメガ製、100  $\mu$ L) を各ウェルに加え、室温で10分間静置した後、発光強度を測定した。

[1129] 本発明化合物の抗ウイルス活性 ( $EC_{50}$ ) は、以下に示す計算式から求めた阻害率より算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [(\text{Object} - \text{Control}) / (\text{Mock control} - \text{Control})] \times 100$$

Object: (被検化合物存在下、感染細胞存在下ウェルの発光強度) - [ (Blank (被検化合物非存在下、細胞非存在下) ウェルの発光強度) ]

Control: (被検化合物非存在下、感染細胞存在下ウェルの発光強度) - (Blankウェルの発光強度)

Mock control: (被検化合物非存在下、非感染細胞存在下ウェルの発光強度) - (Blankウェルの発光強度)

結果を以下の表に示す。

[1130]

[表4]

| 実施例<br>番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| 1         | 3.1                   |
| 2         | 4.2                   |
| 3         | 3.2                   |
| 4         | 2.9                   |
| 5         | 2.9                   |
| 6         | 2                     |
| 7         | 5                     |
| 8         | 8.1                   |
| 9         | 5.6                   |
| 10        | 3.6                   |
| 11        | 5.8                   |
| 12        | 5                     |
| 13        | 5.4                   |
| 14        | 9.1                   |
| 15        | 7.2                   |
| 16        | 6.1                   |
| 17        | 3.4                   |
| 18        | 2.6                   |
| 19        | 4.2                   |
| 20        | 20                    |
| 21        | 48                    |

[1131]

[表5-1]

| 実施例<br>番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| S1        | 7.7                   |
| S2        | 10                    |
| S3        | 11                    |
| S4        | 4.9                   |
| S5        | 4.4                   |
| S6        | 3.7                   |
| S7        | 3.7                   |
| S8        | 5.3                   |
| S9        | 5.2                   |
| S10       | 6.1                   |
| S11       | 25                    |
| S12       | 23                    |
| S13       | 4.5                   |
| S14       | 3.9                   |
| S15       | 6.9                   |
| S16       | 7.8                   |
| S17       | 20                    |
| S18       | 16                    |
| S19       | 4.8                   |
| S20       | 3.5                   |
| S21       | 3.8                   |

[1132]



[表5-2]

| 実施例<br>番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| S22       | 5                     |
| S23       | 6.3                   |
| S24       | 16                    |
| S25       | 7                     |
| S26       | 3.4                   |
| S27       | 14                    |
| S28       | 3.6                   |
| S29       | 4.3                   |
| S30       | 170                   |
| S31       | 24                    |
| S32       | 6.6                   |
| S33       | 6.4                   |
| S34       | 5.7                   |
| S35       | 7.3                   |
| S36       | 15                    |
| S37       | 3.8                   |
| S38       | 50                    |
| S39       | 3.5                   |
| S40       | 2.3                   |
| S41       | 3.5                   |
| S42       | 4.3                   |

[1133]

[表5-3]

| 实施例<br>番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| S43       | 4.7                   |
| S44       | 11                    |
| S45       | 3.9                   |
| S46       | 4.4                   |
| S47       | 3.5                   |
| S48       | 4.3                   |
| S49       | 65                    |
| S50       | 37                    |
| S51       | 2.4                   |
| S52       | 3.5                   |
| S53       | 10                    |
| S54       | 27                    |
| S55       | 33                    |
| S56       | 5.1                   |
| S57       | 4.7                   |
| S58       | 6.8                   |
| S59       | 4                     |
| S60       | 13                    |
| S61       | 5.1                   |
| S62       | 4.6                   |
| S63       | 4                     |

[1134]

[表5-4]

| 実施例<br>番号 | EC50(nM) |
|-----------|----------|
| 22        | 400      |
| 23        | 1.6      |
| 24        | 0.9      |
| 25        | 2.1      |
| 26        | 1.9      |
| 27        | 1.5      |
| 28        | 2.2      |
| 29        | 2.5      |
| 30        | 1.1      |
| 31        | 1.9      |
| 32        | 0.9      |
| 33        | 0.9      |
| 34        | 3.2      |
| 35        | 3.7      |
| 36        | 2.6      |
| 37        | 0.7      |
| 38        | 110      |
| 39        | 1.4      |
| 40        | 1.0      |

[1135]

[表5-5]

| 実施例<br>番号 | EC50(nM) |
|-----------|----------|
| S64       | 2.8      |
| S65       | 1.0      |
| S66       | 0.9      |
| S67       | 0.9      |
| S68       | 0.7      |
| S69       | 1.0      |
| S70       | 1.4      |
| S71       | 1.9      |
| S72       | 0.9      |
| S73       | 1.1      |

[1136]

[表6-1]

| 実施例<br>番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| T1        | 18                    |
| T2        | 4.2                   |
| T3        | 4.5                   |
| T4        | 30                    |
| T5        | 4                     |
| T6        | 3.8                   |
| T7        | 15                    |
| T8        | 6.1                   |
| T9        | 5.8                   |
| T10       | 16                    |
| T11       | 6                     |
| T12       | 5.7                   |
| T13       | 3.4                   |
| T14       | 4.8                   |
| T15       | 20                    |
| T16       | 4.2                   |
| T17       | 5.7                   |
| T18       | 10                    |
| T19       | 3.8                   |
| T20       | 3.5                   |

[1137]

[表6-2]

| 実施例<br>番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| T21       | 6.1                   |
| T22       | 4.9                   |
| T23       | 9.6                   |
| T24       | 3.2                   |
| T25       | 7                     |
| T26       | 15                    |
| T27       | 97                    |
| T28       | 5.2                   |
| T29       | 4.8                   |
| T30       | 4.4                   |
| T31       | 12                    |
| T32       | 3.3                   |
| T33       | 3.3                   |
| T34       | 23                    |
| T35       | 17                    |
| T36       | 10                    |
| T37       | 93                    |
| T38       | 77                    |
| T39       | 2.8                   |
| T40       | 1.9                   |

[1138]

[表6-3]

| 実施例<br>番号 | EC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| T41       | 2.2                   |
| T42       | 3.7                   |
| T43       | 5.3                   |
| T44       | 5.1                   |
| T45       | 4.4                   |
| T46       | 3.4                   |
| T47       | 4                     |
| T48       | 18                    |
| T49       | 7.2                   |
| T50       | 3.7                   |

[1139] インテグラーゼ変異導入株（例えば、Q 1 4 8 変異に加えて1種類以上のインテグラーゼ阻害剤耐性変異を有する株）による薬理評価は、上記試験例1においてH I V - 1 N L 4 - 3 株 (W i l d t y p e) をN L 4 - 3 株（インテグラーゼ変異導入株）に変更することにより抗ウイルス活性の評価をすることができる。

[1140] 試験例2 抗インテグラーゼ活性の評価

次に、本発明化合物のH I V インテグラーゼ阻害活性の評価方法について説明する。

[1141] (i) 組換え体インテグラーゼ遺伝子発現系の構築

H I V - 1 p N L 4 - 3 i n t e g r a s e の全長遺伝子配列 (A c c e s s i o n N o . : M 1 9 9 2 1) を、プラスミドp E T 2 1 a (+) (ノバゲン製) の制限酵素N d e I とX h o I 部位に挿入し、インテグラーゼ発現ベクターp E T 2 1 a - I N - W i l d t y p e を構築する。

[1142] (ii) インテグラーゼタンパク質の生産と精製

(i) で得られたプラスミドp E T 2 1 a - I N - W i l d t y p e で形質転換した大腸菌組換え体B L 2 1 (D E 3) を、アンピシリンを含む液体

培地で、30℃で振盪培養し、対数増殖期になった時点で、イソプロピルーβ-D-チオガラクトピラノシド (isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside) の添加によりインテグラーゼ遺伝子の発現を促す。続けて5時間培養し、インテグラーゼタンパク質の蓄積を促し、遠心分離により組換え体大腸菌をペレットとして集め、-80℃にて保存する。

この大腸菌を、Lysis緩衝液 (50mM Tris-HCl (pH 7.6)、10mM MgCl<sub>2</sub>、5mM DTT) に懸濁、加圧・減圧処理を繰り返し破碎、4℃、18,000rpm、60分間の遠心分離により不溶性画分を回収する。これを、プロテアーゼ阻害剤を含むLysis緩衝液で懸濁し、1.25mM塩化ナトリウム、10mM CHAPSを加え、4℃にて30分間攪拌する。4℃、9,000rpm、30分間の遠心分離により水溶性画分を回収する。得られた画分をカラム用緩衝液 (50mM Tris-HCl (pH 7.6)、1mM DTT、10%Glycerol、10mM CHAPS) で5倍希釈した後、ヘパリンカラム (HiPrep 16/10 Heparin FF カラム: GEヘルスケア バイオサイエンス製) に供する。1M NaClを含むカラム用緩衝液を用いて、0-1M NaClの濃度差でタンパク質を溶出させ、インテグラーゼタンパク質を含む溶出画分を回収する。得られた画分をカラム用緩衝液 (50mM Tris-HCl (pH 7.6)、1mM DTT、10%Glycerol、10mM CHAPS) で5倍希釈した後、陽イオン交換カラム (Mono-S カラム: GEヘルスケア バイオサイエンス製) に供する。1M NaClを含むカラム用緩衝液を用いて、0-1M NaClの濃度差でタンパク質を溶出させ、インテグラーゼタンパク質を含む溶出画分を回収する。得られたインテグラーゼタンパク質の画分を集め、-80℃にて保存する。

[1143] (iii) DNA溶液の調製

ファスマックにて合成された以下に示すDNAをTE緩衝液 (10mM Tris-塩酸 (pH 8.0), 1mM EDTA) に溶解、ドナーDNA



、ターゲットDNA、それぞれの相補鎖（+と－鎖）を1  $\mu$ Mとなるよう混合し、95℃で5分間、80℃で10分間、70℃で10分間、60℃で10分間、50℃で10分間、40℃で10分間加温した後、25℃で保温することにより二本鎖DNAとし、これを用いる。

ドナーDNA（+鎖は5'末端にビオチン付加）

Donor+鎖：5'－Biotin－ACC CTT TTA GTC  
AGT GTG GAA AAT CTC TAG CA－3'（配列番号1）

Donor－鎖：5'－ACT GCT AGA GAT TTT CCA  
CAC TGA CTA AAA G－3'（配列番号2）

ターゲットDNA（+、－鎖共に3'末端にジゴキシゲニン付加）

Target+鎖：5'－TGA CCA AGG GCT AAT TC  
A CT－Dig－3'（配列番号3）

Target－鎖：5'－AGT GAA TTA GCC CTT GG  
T CA－Dig－3'（配列番号4）

[1144] (iv) 酵素（HIVインテグラーゼ）阻害活性の測定

ドナーDNAをTE緩衝液で20 nMとなるように希釈し、50  $\mu$ Lを、ストレプトアビジンをコートしたブラックプレート（ピラス製）の各ウェルに加え、37℃で20分間吸着させる。次いで、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液（ダルベッコPBS、タカラ）及びリン酸緩衝液で洗浄した後、酵素反応液（70  $\mu$ L）、酵素反応液で希釈した被験物質（10  $\mu$ L）及び0.75  $\mu$ Mインテグラーゼタンパク質（10  $\mu$ L）を各ウェルに加え、37℃で60分間反応させる。

酵素反応液の組成：30 mM MOPS（3－モルホリノプロパンスルホン酸）、5 mM塩化マグネシウム、3 mM DTT（ジチオスレイトール）、0.1 mg/mL BSA（ウシ血清アルブミン）、5%グリセロール、10%DMSO（ジメチルスルホキシド）、0.01%ツイーン20。

次いで、25 nMターゲットDNA（10  $\mu$ L）を加え、37℃、20分

間反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄し、反応を停止させる。

次いで、100 mU/mL パーオキシダーゼ標識抗ジゴキシゲニン抗体溶液（ロシュ製、100  $\mu$ L）を加え、37°Cで60分間反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄する。

次いで、パーオキシダーゼ蛍光基質溶液（ピラス製、100  $\mu$ L）を加え、室温で20分間から30分間反応させた後、反応停止液（ピラス製、100  $\mu$ L）を加え反応を停止させた後、励起波長325 nm／蛍光波長420 nmにおける蛍光強度を測定する。

[1145] 本発明化合物のHIVインテグラーゼ阻害活性（IC<sub>50</sub>）は、以下に示す計算式から求めた阻害率より算出する。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (\text{Object} - \text{Blank}) / (\text{Control} - \text{Blank})] \times 100$$

Object : 被検化合物存在下ウェルの蛍光強度

Control : 被検化合物非存在下ウェルの蛍光強度

Blank : 被検化合物非存在下、インテグラーゼタンパク質非存在下ウェルの蛍光強度

[1146] 試験例3 in vitro併用試験

本発明化合物と既知の抗HIV剤の併用効果は、以下の要領で測定することができる。

例えば、既存のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（ジドブジン、ラミブジン）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（エファビレンツ、エトラビルン）あるいはプロテアーゼ阻害剤（アタザナビル、ダルナビル）と被験物質Aとの併用効果等を、HIV-1 III Bに感染したMT-2細胞を用いてCell Titer-Gloにより評価する。

[1147] 併用試験の前に、各薬剤単独のEC<sub>50</sub>及びCC<sub>50</sub>を測定する。この結果から決定された、5濃度の薬剤Aと7濃度の薬剤Bを組み合わせ、併用効果を評価する。

被験物質及び併用薬剤の単独ないしは併用時の実験成績を、P r i c h a r d a n d S h i p m a n M a c S y n e r g y I Iにより、解析する。3回の実験から得られた、組み合わせた各薬剤の濃度における阻害率より95%信頼限界で三次元プロットを作成し、そこから算出される $\mu M^2\%$ の数値から併用効果を判断する。判断基準を以下に示す。

|          |             |
|----------|-------------|
| 相互作用の定義  | $\mu M^2\%$ |
| 強い相乗作用   | $>100$      |
| わずかな相乗作用 | +51から+100   |
| 相加作用     | +50から-50    |
| わずかな拮抗作用 | -51から-100   |
| 強い拮抗作用   | $<-100$     |

[1148] 以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

#### 製剤例

|                        |     |
|------------------------|-----|
| (a) 実施例1の化合物           | 10g |
| (b) 乳糖                 | 50g |
| (c) トウモロコシデンプン         | 15g |
| (d) カルボキシメチルセルロースナトリウム | 44g |
| (e) ステアリン酸マグネシウム       | 1g  |

(a)、(b)、(c)の全量及び(d)の30gを水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に14gの(d)及び1gの(e)を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1錠あたり10mgの(a)を含有する錠剤1000個を製造する。

#### 産業上の利用可能性

[1149] 本発明の化合物はHIVインテグラーゼに対し高い阻害活性を示す。

よって、これら化合物は、HIVインテグラーゼ阻害活性を有する、インテグラーゼ阻害剤、抗ウイルス剤、抗HIV剤などとして、例えば、エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗HIV剤との併用により、更に有効な抗HIV

剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

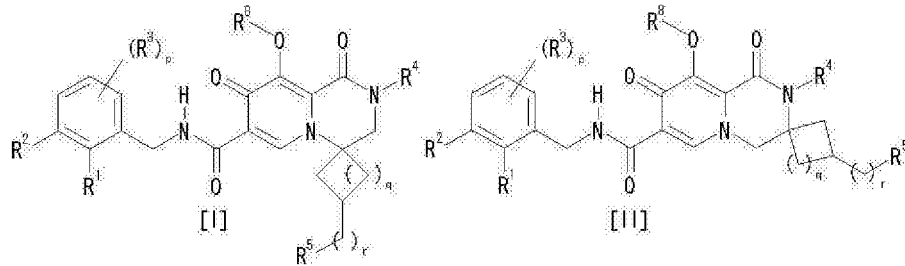
#### 配列表フリーテキスト

- [1150] 配列番号 1 : H I V インテグラーゼの活性測定用 D o n o r + 鎖  
配列番号 2 : H I V インテグラーゼの活性測定用 D o n o r - 鎖  
配列番号 3 : H I V インテグラーゼの活性測定用 T a r g e t + 鎖  
配列番号 4 : H I V インテグラーゼの活性測定用 T a r g e t - 鎖

## 請求の範囲

[請求項1] 一般式 [I] 又は [II] で表される化合物又はそれらの製薬上許容される塩。

[化1]



[式中、

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、

R<sup>3</sup>は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は
- (3) 2-オキソピロリジニル基であり、

pが2又は3の場合、R<sup>3</sup>はそれぞれ同一又は異なってもよく、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はシクロプロピル基であり、

R<sup>5</sup>は、

- (1) 水酸基、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4) C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルキレンオキシ基、
- (5) カルボキシ基、
- (6) -CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>

(式中、R<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。)、

(7)  $-NR^{7a}COR^{7b}$

(式中、 $R^{7a}$ と $R^{7b}$ は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基である。)、

(8) メタンスルホニル基、又は

(9) メタンスルホニルオキシ基であり、

$R^8$ は、

(1) 水素原子、

(2) アセチル基、

(3) プロピオニル基、

(4) イソブチリル基、

(5) ピバロイル基、

(6) パルミトイル基、

(7) ベンゾイル基、

(8) 4-メチルベンゾイル基、

(9) ジメチルカルバモイル基、

(10) ジメチルアミノメチルカルボニル基、

(11) フマリル基、又は

(12) 3-カルボキシベンゾイル基であり、

pは、0乃至3の整数であり、

qは、0又は1であり、

rは、0又は1である。]

[請求項2] qが1である請求項1記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項3] qが0である請求項1記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項4] pが0又は1である請求項1記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項5] rが1である請求項1乃至4のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項6]  $r$  が 0 である請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項7]  $R^2$  が、ハロゲン原子である請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項8]  $R^4$  が、 $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項9]  $R^5$  が、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4)  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{2-6}$  アルキレンオキシ基、又は
- (5)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$  と  $R^{6b}$  は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$  アルキル基である。)

である請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項10]  $R^5$  が、

- (1) 水酸基、
- (2)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、又は
- (3)  $-CO-NR^{6a}R^{6b}$

(式中、 $R^{6a}$  と  $R^{6b}$  は、それぞれ同一又は異なって、

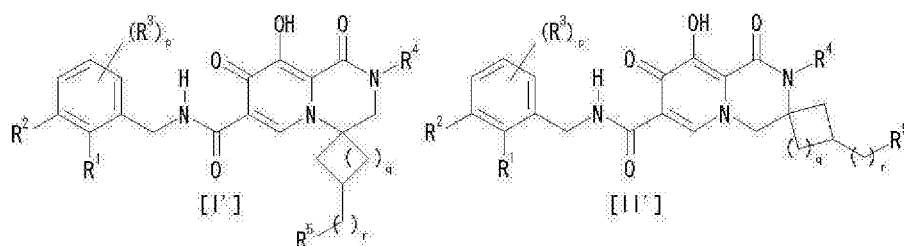
(i) 水素原子、又は

(ii)  $C_{1-6}$  アルキル基である。)

である請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

[請求項11] 一般式 [I'] 又は [II'] で表される化合物又はそれらの製薬上許容される塩。

[化2]



[式中、

R<sup>1</sup>は、ハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基であり、R<sup>3</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、又は
- (3) 2-オキソピロリジニル基であり、

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はシクロプロピル基であり、R<sup>5</sup>は、

- (1) 水酸基、
- (2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、
- (3) ベンジルオキシ基、
- (4) C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルキレンオキシ基、
- (5) カルボキシ基、
- (6) -CO-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>

(式中、R<sup>6a</sup>とR<sup>6b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。)、

- (7) -NR<sup>7a</sup>CO-R<sup>7b</sup>

(式中、R<sup>7a</sup>とR<sup>7b</sup>は、それぞれ同一又は異なって、

(i) 水素原子、又は

(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル基である。)、

- (8) メタンスルホニル基、又は



(9) メタンスルホニルオキシ基であり、  
p は、0 乃至 3 の整数であり、  
q は、0 又は 1 であり、  
r は、0 又は 1 である。]

- [請求項12] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。
- [請求項13] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。
- [請求項14] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなるHIVインテグラーゼ阻害剤。
- [請求項15] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩、及び一種類以上の他の抗HIV活性物質を組み合わせる抗HIV剤。
- [請求項16] 抗HIV剤を製造するための請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項17] HIVインテグラーゼ阻害剤を製造するための請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項18] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物におけるHIV感染症の予防又は治療方法。
- [請求項19] 一種類以上の他の抗HIV活性物質の有効量をさらに哺乳動物に投与することを含む、請求項18記載の方法。
- [請求項20] 請求項1乃至11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬上許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、該哺乳動物におけるHIVインテグラーゼの阻害方法。