

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-506352

(P2006-506352A)

(43) 公表日 平成18年2月23日(2006.2.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 2 0	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-536438 (P2004-536438)	(71) 出願人	390023526 メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド MERCK & COMPANY INC OPERATED アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 1 2 6
(86) (22) 出願日	平成15年9月10日 (2003. 9. 10)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月22日 (2005. 4. 22)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/028366	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 国際公開番号	W02004/024078		
(87) 国際公開日	平成16年3月25日 (2004. 3. 25)		
(31) 優先権主張番号	60/409, 741		
(32) 優先日	平成14年9月11日 (2002. 9. 11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

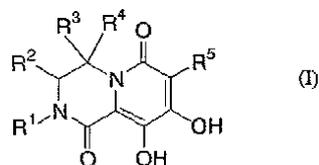
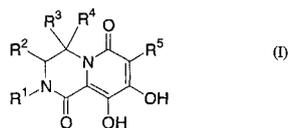
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HIVインテグラーゼ阻害剤として有用なジヒドロキシピリドピラジン-1, 6-ジオン化合物

(57) 【要約】

8, 9 - ジヒドロキシジヒドロピリドピラジン - 1, 6 - ジオン及び 8, 9 - ジヒドロキシピリドピラジン - 1, 6 - ジオンは、HIVインテグラーゼの阻害剤であり、HIV複製の阻害剤である。一実施態様においては、ピリドピラジンジオンは式 (I) で示される。

【化 1 1 5】



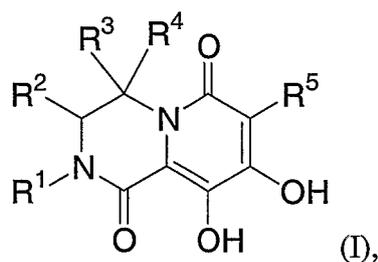
式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は本明細書に定義されている。これらの化合物は、HIV感染症の予防及び治療、並びにAIDSの予防、発症遅延及び治療に有用である。これらの化合物は、HIV感染症及びAIDSに対して、化合物それ自体として、又は薬剤として許容される塩の形で使用される。これらの化合物及びそれらの塩は、他の抗ウイルス薬、免疫調節物質、抗生物質又はワクチンと場合によって併用してもよい薬剤組成

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【化 1】



10

(式中、

R^1 は、各々が独立に

(1) $C_3 - 8$ シクロアルキル、

(2) アリール、

(3) N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和又は一不飽和複素環式 5 員環又は 6 員環、

(4) N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む芳香族複素 5 員環又は 6 員環、又は

20

(5) N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む縮合二環式複素 9 員環又は 10 員環 (前記環の少なくとも 1 個は芳香族である)

である 1 個又は 2 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり

(ここで、

(A) 各シクロアルキルは、各々が独立に八口、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-O-C_{1-6}$ アルキルである 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(B) 各アリールは、各々が独立に

(1) 各々が独立に $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a R^b)$ 、 $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-S(O)_n R^c$ 、 $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)CO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-OC(=O)N(R^a R^b)$ 又は $-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)$ である 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい $-C_{1-6}$ アルキル、

30

(2) 各々が独立に $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-S(O)_n R^c$ 、 $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、 $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)CO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-OC(=O)N(R^a R^b)$ 又は $-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)$ である 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい $-O-C_{1-6}$ アルキル、

40

(3) $-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(4) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(5) $-OH$ 、

(6) ハロ、

(7) $-CN$ 、

(8) $-NO_2$ 、

(9) $-N(R^a R^b)$ 、

(10) $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、

(11) $-C(=O)R^a$ 、

(12) $-CO_2 R^c$ 、

50

- (13) - S R^c、
 (14) - S (=O) R^c、
 (15) - SO₂ R^c、
 (16) - N (R^a) SO₂ R^c、
 (17) - SO₂ N (R^a R^b)、
 (18) - N (R^a) C (=O) R^b、
 (19) - N (R^a) CO₂ R^c、又は
 (20) フェニル

である1～5個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(C) 各飽和又は一不飽和複素環式環は、

(i) 各々が独立にハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル又はオキソである1～5個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(ii) 各々が独立にアリアル、又はN、O及びSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む芳香族複素5員環若しくは6員環である1個又は2個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(D) 各芳香族複素環又は各縮合二環式複素環は、

(i) 各々が独立にハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル又はオキソである1～7個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(ii) 各々が独立にアリアル又は-C₁₋₆アルキルアリアルである1個又は2個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

R² は、-H又は-C₁₋₆アルキルであり、

R³ は、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、或いは-OH、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-NO₂、-N(R^a R^b)、-C(=O)N(R^a R^b)、-C(=O)R^a、-CO₂R^c、-S(O)_nR^c、-SO₂N(R^a R^b)、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)CO₂R^c、-N(R^a)SO₂R^c、-N(R^a)SO₂N(R^a R^b)、-OC(=O)N(R^a R^b)又は-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)の1個で置換された-C₁₋₆アルキルであり、

R⁴ は、

(1) -H、

(2) -OH、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-NO₂、-N(R^a R^b)、-C(=O)N(R^a R^b)、-C(=O)R^a、-CO₂R^c、-S(O)_nR^c、-SO₂N(R^a R^b)、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)SO₂R^c、-N(R^a)SO₂N(R^a R^b)、-OC(=O)N(R^a R^b)、-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)、-O-C₁₋₆アルキル-C(=O)N(R^a R^b)、-S-C₁₋₆アルキル-C(=O)N(R^a R^b)、-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)又は-N(SO₂R^c)-C₁₋₆アルキル-C(=O)N(R^a R^b)の1個で場合によっては置換されていてもよい-C₁₋₆アルキル、

(3) -C₁₋₆ハロアルキル、

(4) -C(=O)R^a、

(5) -CO₂R^c、

(6) -C(=O)N(R^a R^b)、

(7) -SO₂N(R^a R^b)、

(8) -C₂₋₆アルケニル、

(9) -C₂₋₆アルケニル-C(=O)-N(R^a)₂、

(10) -C₂₋₅アルキニル、

(11) -C₂₋₅アルキニル-CH₂N(R^a)₂、

10

20

30

40

50

- (12) - C₂₋₅ アルキニル - CH₂OR^a、
- (13) - C₂₋₅ アルキニル - CH₂S(O)_nR^c、又は
- (14) - R^k、
- (15) R^k で置換された - C₁₋₆ アルキル、
- (16) R^k で置換された - C₁₋₆ ハロアルキル、
- (17) - C₁₋₆ アルキル - O - R^k、
- (18) - C₁₋₆ アルキル - O - C₁₋₆ アルキル - R^k、
- (19) - C₁₋₆ アルキル - S(O)_n - R^k、
- (20) - C₁₋₆ アルキル - S(O)_n - C₁₋₆ アルキル - R^k、
- (21) - C₁₋₆ アルキル - N(R^a) - R^k、
- (22) - C₁₋₆ アルキル - N(R^a) - C₁₋₆ アルキル - R^k、
- (23) - C₁₋₆ アルキル - N(R^a) - C₁₋₆ アルキル - OR^k (ただし、前記 - N(R^a) - 部分と前記 - OR^k 部分の両方が前記 - C₁₋₆ アルキル部分の同じ炭素に結合することはない)、
- (24) - C₁₋₆ アルキル - C(=O) - R^k、
- (25) - C₁₋₆ アルキル - C(=O)N(R^a) - R^k、
- (26) - C₁₋₆ アルキル - N(R^a)C(=O) - R^k、
- (27) - C₁₋₆ アルキル - C(=O)N(R^a) - C₁₋₆ アルキル - R^k、又は
- (28) - C₁₋₆ アルキル - N(R^a) - C₀₋₆ アルキル - S(O)_nR^k であり
- (式中、R^k は、
- (i) 各々が独立に - C₁₋₆ アルキル、 - C₁₋₆ アルキル - OH、 - C₁₋₆ アルキル - O - C₁₋₆ アルキル、 - C₁₋₆ アルキル - O - C₁₋₆ ハロアルキル、 - C₁₋₆ アルキル - N(R^aR^b)、 - C₁₋₆ アルキル - C(=O)N(R^aR^b)、 - C₁₋₆ アルキル - C(=O)R^a、 - C₁₋₆ アルキル - CO₂R^c、 - C₁₋₆ アルキル - S(O)_nR^c、 - O - C₁₋₆ アルキル、 - C₁₋₆ ハロアルキル、 - O - C₁₋₆ ハロアルキル、 - OH、ハロ、 - N(R^aR^b)、 - C(=O)N(R^aR^b)、 - C(=O)R^a、 - CO₂R^c、 - S(O)_nR^c 又は - SO₂N(R^aR^b) である 1 ~ 5 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいアリアルであり、
- (ii) 少なくとも 1 個の炭素原子、並びに N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員環の飽和又は一不飽和複素環式環 (ここで、前記複素環式環は、
- (a) 各々が独立にハロゲン、 - C₁₋₆ アルキル、 - C₁₋₆ ハロアルキル、 - O - C₁₋₆ アルキル、 - O - C₁₋₆ ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 5 個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、
- (b) アリアル又は Het A で場合によっては一置換されていてもよく、
- ここで、Het A は、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む芳香族複素 5 員環又は 6 員環であり、前記芳香族複素環は、ベンゼン環と場合によっては縮合していてもよく、Het A は、各々が独立に - C₁₋₆ アルキル、 - C₁₋₆ ハロアルキル、 - O - C₁₋₆ アルキル、 - O - C₁₋₆ ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい) であり、又は
- (iii) N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む芳香族複素 5 員環又は 6 員環 (ここで、前記芳香族複素環は、各々が独立に - C₁₋₆ アルキル、 - C₁₋₆ ハロアルキル、 - O - C₁₋₆ アルキル、 - O - C₁₋₆ ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい) である)、
- 或いは、R³ と R⁴ は一緒に C₅₋₈ シクロアルキル、又は N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員環の飽和複素環式環を形成し (ここで、前記シクロアルキルは、各々が独立にハロ、 - C₁₋₆ アルキル又は - O - C₁₋₆ アルキルである 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、前記複素環式環は、各々が独立に - C₁₋₆ アルキル、 - C₁₋₆ ハロアルキル、 - O - C₁₋₆ アルキル、 - O - C₁₋₆ ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で

10

20

30

40

50

場合によっては置換されていてもよい)、

或いは、

(i) R^2 と R^3 は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、 R^4 は前に定義した独立基であり、

(ii) R^2 と R^3 はそれらが結合している環炭素原子と一緒に、非縮合シクロプロピル環炭素において $-OR^d$ で場合によっては置換されていてもよい縮合シクロプロピル環を形成し、 R^4 は $-H$ であり、又は

(iii) R^2 と R^3 はそれらが結合している環炭素原子と一緒に縮合フェニル環又は縮合ピリジル環を形成し、 R^4 は存在せず、

R^5 は、

(1) $-H$ 、

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、

(3) $-C_{1-6}$ アルキル $-N(R^a R^b)$ 、

(4) $-C_{1-6}$ アルキル $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、

(5) $-C_{1-6}$ アルキル $-C(=O)R^a$ 、

(6) $-C_{1-6}$ アルキル $-CO_2 R^c$ 、

(7) $-C_{1-6}$ アルキル $-SR^c$ 、

(8) $-C_{1-6}$ アルキル $-S(=O)R^c$ 、

(9) $-C_{1-6}$ アルキル $-SO_2 R^c$ 、

(10) $-C_{1-6}$ アルキル $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、

(11) $-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(12) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(13) $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、

(14) ハロ、

(15) $-CN$ 、

(16) $-C(=O)R^a$ 、

(17) $-CO_2 R^c$ 、

(18) $-SR^c$ 、

(19) $-S(=O)R^c$ 、

(20) $-SO_2 R^c$ 、

(21) $-N(R^a R^b)$ 、

(22) $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、

(23) $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、

(24) アリール、

(25) $-C_{1-6}$ アルキルアリール、

(26) Het B、

(27) $-C_{1-6}$ アルキル $-Het B$ 、

(28) Het C、又は

(29) $-C_{1-6}$ アルキル $-Het C$ であり

(式中、Het B は、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和又は一不飽和 5 員環又は 6 員環であり、前記環は、各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1-6}$ ハロアルキル又は $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキルである 1 ~ 5 個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

Het C は、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む芳香族複素 5 員環又は 6 員環であり、前記芳香族複素環は、各々が独立に $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

各 R^a 及び R^b は、独立に $-H$ 又は $-C_{1-6}$ アルキルであり、

10

20

30

40

50

各 R^c は、独立に $-C_{1-6}$ アルキルであり、
 R^d は、 $-C_{1-6}$ アルキル、アリル又はベンジルであり、
 各 n は、独立に 0、1 又は 2 に等しい整数である)

【請求項 2】

R^1 が、アリーールで一置換された $-C_{1-4}$ アルキルであり、前記アリーールは、各々が独立に

(1) $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-N(R^a R^b)$ 、 $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-S(O)_n R^c$ 、 $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)CO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-OC(=O)N(R^a R^b)$ 又は $-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)$ で場合によっては一置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル、

(2) $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-S(O)_n R^c$ 、 $-N(R^a)-CO_2 R^c$ 、 $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、 $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)CO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-OC(=O)N(R^a R^b)$ 又は $-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)$ で場合によっては一置換されていてもよい $-O-C_{1-4}$ アルキル、

(3) $-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(4) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(5) $-OH$ 、

(6) ハロ、

(7) $-CN$ 、

(8) $-NO_2$ 、

(9) $-N(R^a R^b)$ 、

(10) $-SR^c$ 、

(11) $-S(=O)R^c$ 、

(12) $-SO_2 R^c$ 、

(13) $-N(R^a)SO_2 R^c$ 、

(14) $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、

(15) $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、

(16) $-N(R^a)CO_2 R^c$ 、又は

(17) フェニル

である 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項 3】

R^1 が、 $-(CH_2)_{1-4}$ -フェニルであり、前記フェニルは、各々が独立に

(1) $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-N(R^a R^b)$ 、 $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-S(O)_n R^c$ 又は $-SO_2 N(R^a R^b)$ で場合によっては一置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル、

(2) $-O-C_{1-4}$ アルキル、

(3) $-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(4) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(5) $-OH$ 、

(6) ハロ、

(7) $-CN$ 、

(8) $-NO_2$ 、

(9) $-N(R^a R^b)$ 、

(10) $-SR^c$ 、

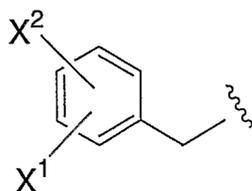
- (11) - S(=O)R^c、
 (12) - SO₂R^c、
 (13) - N(R^a)SO₂R^c、
 (14) - SO₂N(R^aR^b)、
 (15) - N(R^a)C(=O)R^b、
 (16) - N(R^a)CO₂R^c、又は
 (17) フェニル

である1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい、請求項2に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項4】

R¹が、

【化2】



10

(式中、X¹及びX²は各々独立に、

- (1) - H、
 (2) メチル、
 (3) エチル、
 (4) メトキシ、
 (5) エトキシ、
 (6) - CF₃、
 (7) フルオロ、
 (8) ブロモ、
 (9) クロロ、
 (10) - CN、
 (11) - S - CH₃、又は
 (12) フェニルである)

20

30

である、請求項3に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項5】

R¹が4-フルオロベンジルである、請求項4に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項6】

R²が - H又は - C₁₋₄アルキルであり、

R³が - H又は - C₁₋₄アルキルであり、

R⁴が、

40

- (1) - H、
 (2) - OH、 - O - C₁₋₄アルキル、 - O - C₁₋₄ハロアルキル、 - CN、 - N(R^aR^b)、 - C(=O)N(R^aR^b)、 - C(=O)R^a、 - CO₂R^c、 - S(O)_nR^c、 - SO₂N(R^aR^b)、 - N(R^a) - C(R^b)=O、 - N(R^a)SO₂R^b又は - N(R^a)SO₂N(R^aR^b)の1個で場合によっては置換されていてもよい - C₁₋₄アルキル、
 (3) - C(=O)N(R^aR^b)、
 (4) - R^k、
 (5) R^kで置換された - C₁₋₄アルキル、
 (6) - C₁₋₄アルキル - O - R^k、又は

50

(7) - C₁ - 4 アルキル - O - C₁ - 4 アルキル - R^k
 である、請求項 1 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項 7】

R⁵ が、

- (1) - H、
- (2) - C₁ - 4 アルキル、
- (3) - C₁ - 4 アルキル - N (R^a R^b)、
- (4) - C₁ - 4 アルキル - C (= O) N (R^a R^b)、
- (5) - C₁ - 4 アルキル - S O₂ N (R^a R^b)
- (6) - C₁ - 4 ハロアルキル、
- (7) ハロ、
- (8) - C N、
- (9) アリール、
- (10) - C₁ - 4 アルキル - アリール、
- (11) H e t B、
- (12) - C₁ - 4 アルキル - H e t B、
- (13) H e t C、又は
- (14) - C₁ - 4 アルキル - H e t Cである

(式中、

H e t B は、1 ~ 4 個の N 原子、0 ~ 2 個の O 原子、及び 0 ~ 2 個の S 原子から独立に
 20 選択される合計 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、前記飽和環は、
 各々が独立にハロゲン、- C₁ - 4 アルキル、- C₁ - 4 ハロアルキル、- O - C₁ -
 4 アルキル、- O - C₁ - 4 ハロアルキル、オキソ、- C (= O) - C₁ - 4 アルキル、
 - C (= O) - C₁ - 4 ハロアルキル又は - C₁ - 4 アルキル - C₃ - 6 シクロアルキル
 である 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

H e t C は、1 ~ 4 個の N 原子、0 ~ 2 個の O 原子、及び 0 ~ 2 個の S 原子から独立に
 30 選択される合計 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む芳香族複素 5 員環又は 6 員環であり、前記芳
 香族複素環は、各々が独立に - C₁ - 4 アルキル、- C₁ - 4 ハロアルキル、- O - C₁
 - 4 アルキル、- O - C₁ - 4 ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 3 個の置換基で場合によ
 っては置換されていてもよい)、

請求項 1 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項 8】

R⁵ が、

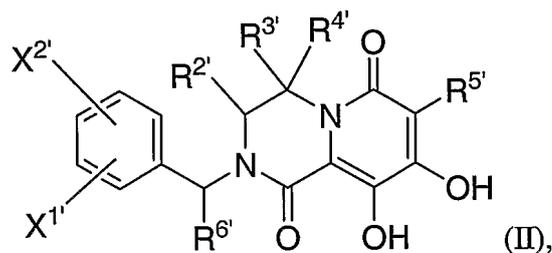
- (1) - H、
- (2) - C₁ - 4 アルキル、
- (3) - C₁ - 4 アルキル - N (R^a R^b)、
- (4) ハロ、
- (5) - C N、又は
- (6) - C₁ - 4 アルキル - H e t B である

(式中、H e t B は、1 個又は 2 個の N 原子及び炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環で
 40 あり、前記飽和環は、各々が独立にハロゲン、- C₁ - 4 アルキル、- C₁ - 4 ハロアル
 キル、- O - C₁ - 4 アルキル、- O - C₁ - 4 ハロアルキル、オキソ、- C (= O) -
 C₁ - 4 アルキル、- C (= O) - C₁ - 4 ハロアルキル又は - C₁ - 4 アルキル - C₃
 - 6 シクロアルキルである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)
 請求項 7 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項 9】

式 (I I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【化3】



10

(式中、 $X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ はそれぞれ独立に、

- (1) - H、
 - (2) C_{1-4} アルキル、
 - (2) - O - C_{1-4} アルキル、
 - (3) - C_{1-4} ハロアルキル、
 - (4) - O - C_{1-4} ハロアルキル、
 - (5) ハロ、
 - (6) - CN、
 - (7) - S - C_{1-4} アルキル、又は
 - (8) フェニルであり、
- $R^{2'}$ は - H 又は - C_{1-4} アルキルであり、
 $R^{3'}$ は - H 又は - C_{1-4} アルキルであり、
 $R^{4'}$ は、

20

- (1) - H、
- (2) - OH、- N ($R^{a'}$ $R^{b'}$) 又は - C (=O) N ($R^{a'}$ $R^{b'}$) の 1 個で場
合によっては置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、
- (3) - C (=O) N ($R^{a'}$ $R^{b'}$)、
- (4) - (CH_2)₁₋₃ - $R^{k'}$ 、
- (5) - (CH_2)₁₋₃ - O - $R^{k'}$ 、又は
- (6) - (CH_2)₁₋₃ - O - (CH_2)₁₋₃ - $R^{k'}$ であり

30

(式中、 $R^{k'}$ は、

(i) 各々が独立に - C_{1-4} アルキル、- O - C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- O - C_{1-4} ハロアルキル又はハロである 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は

(ii) 1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の S 原子、及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、前記飽和環は、各々が独立にハロ、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- O - C_{1-4} アルキル、- O - C_{1-4} ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい H e t D である)、

或いは、

(i) $R^{2'}$ と $R^{3'}$ は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、 $R^{4'}$ は前に定義した独立基であり、

40

(ii) $R^{2'}$ と $R^{3'}$ はそれらが結合している環炭素原子と一緒に、非縮合シクロプロピル環炭素において - O $R^{d'}$ で場合によっては置換されていてもよい縮合シクロプロピル環を形成し、 $R^{4'}$ は - H であり、又は

(iii) $R^{2'}$ と $R^{3'}$ はそれらが結合している環炭素原子と一緒に縮合フェニル環又は縮合ピリジル環を形成し、 $R^{4'}$ は存在せず、

$R^{5'}$ は、

- (1) - H、
- (2) - C_{1-4} アルキル、
- (3) - C_{1-4} アルキル - N ($R^{a'}$ $R^{b'}$)、

50

(4) ハロ、

(5) -CN、又は

(6) - (CH₂)₁₋₃ - Het B であり

(式中、Het Bは、1個又は2個のN原子、0個又は1個のO原子、0個又は1個のS原子、及び残余の炭素原子を含む飽和5員環又は6員環であり、前記飽和環は、各々が独立にハロゲン、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-O-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキル、オキソ、-C(=O)-C₁₋₄アルキル、-C(=O)-C₁₋₄ハロアルキル又は-C₁₋₄アルキル-C₃₋₆シクロアルキルである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

R⁶ は、-H又はメチルであり、

各R^a 及びR^b は、独立に-H又は-C₁₋₄アルキルであり、

R^d は、-C₁₋₄アルキル、アリル又はベンジルである)

10

【請求項10】

X¹ 及びX² がそれぞれ独立に

(1) -H、

(2) メチル、

(2) -OCH₃、

(3) -CF₃、

(4) -O-CF₃、

(5) クロロ、

(6) フルオロ、

(7) プロモ、

(6) -CN、

(7) -S-CH₃、又は

(8) フェニルであり、

R² が、-H又はメチルであり、

R³ が、-H又はメチルであり、

R⁴ が、

(1) -H、

(2) メチル、

(3) -CH₂OH、

(3) -C(=O)N(CH₃)₂、

(4) -CH₂-R^k、又は

(5) -CH₂-O-CH₂-R^k であり

20

30

(式中、R^k は、

(i) 各々が独立に -CH₃、-OCH₃、-CF₃、-OCF₃、クロロ、プロモ又はフルオロである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は

(ii) 1個又は2個のN原子、0個又は1個のS原子、及び残余の炭素原子を含む飽和5員環又は6員環であり、前記飽和環は、各々が独立にクロロ、プロモ、フルオロ、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃ 又はオキソである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよいHet Dである)、

40

或いは、

(i) R² とR³ は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、R⁴ は前に定義した独立基であり、

(ii) R² とR³ はそれらが結合している環炭素原子と一緒に、非縮合シクロプロピル環炭素において -OMe、-OEt、-O-アリル又は-O-ベンジルで場合によっては置換されていてもよい縮合シクロプロピル環を形成し、R⁴ は-Hであり、又は

(iii) R² とR³ はそれらが結合している環炭素原子と一緒に縮合フェニル環又は縮合ピリジル環を形成し、R⁴ は存在せず、

50

R^{5'} は、

- (1) - H、
- (2) メチル、
- (3) - (CH₂)₁₋₂ - N(CH₃)₂、
- (4) フルオロ、
- (5) プロモ、
- (6) ヨード、
- (7) - CN、又は
- (8) - CH₂ - Het B であり

(式中、Het B は、1個又は2個のN原子、0個又は1個のO原子、0個又は1個のS原子、及び残余の炭素原子を含む飽和5員環又は6員環であり、前記飽和環は、各々が独立にクロロ、プロモ、フルオロ、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、オキソ、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-CF₃ 又は -CH₂-シクロプロピルである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

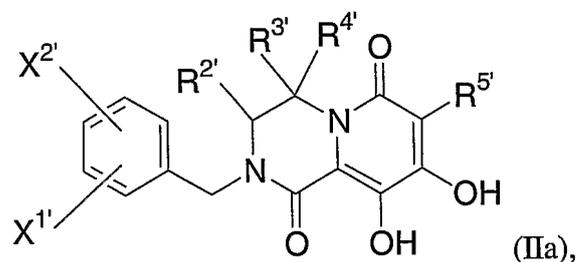
R^{6'} が - H 又はメチルである、

請求項9に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項11】

式(IIa)の化合物である、請求項9に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【化4】



(式中、

X^{1'} 及び X^{2'} はそれぞれ独立に、

- (1) - H、
- (2) C₁₋₄ アルキル、
- (2) - O - C₁₋₄ アルキル、
- (3) - C₁₋₄ ハロアルキル、
- (4) - O - C₁₋₄ ハロアルキル、又は
- (5) ハロであり、

R^{2'} は、- H 又は - C₁₋₄ アルキルであり、

R^{3'} は、- H 又は - C₁₋₄ アルキルであり、

或いは、R^{2'} と R^{3'} は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、

R^{4'} は、

- (1) - H、
- (2) - OH、- N(R^{a'} R^{b'}) 又は - C(=O)N(R^{a'} R^{b'}) の1個で場合によっては置換されていてもよい - C₁₋₄ アルキル、
- (3) - C(=O)N(R^{a'} R^{b'})、
- (4) - (CH₂)₁₋₃ - R^{k'}、
- (5) - (CH₂)₁₋₃ - O - R^{k'}、又は
- (6) - (CH₂)₁₋₃ - O - (CH₂)₁₋₃ - R^{k'} であり

(式中、R^{k'} は、

- (i) 各々が独立に - C₁₋₄ アルキル、- O - C₁₋₄ アルキル、- C₁₋₄ ハロア

ルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はハロである 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は

(i i) 1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の S 原子及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、前記飽和環は、各々が独立にハロ、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい H e t D である)、

$R^{5'}$ は、

(1) $-H$ 、

(2) $-C_{1-4}$ アルキル、

(3) $-C_{1-4}$ アルキル $-N(R^{a'} R^{b'})$ 、

(4) ハロ、

(5) $-CN$ 、又は

(6) $-(CH_2)_{1-3}-H e t B$ であり

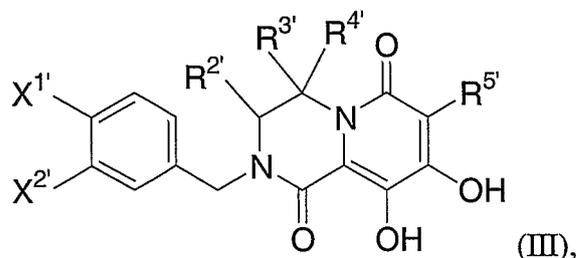
(式中、H e t B は、1 個又は 2 個の N 原子及び炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、前記飽和環は、各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

各 $R^{a'}$ 及び $R^{b'}$ は独立に $-H$ 又は $-C_{1-4}$ アルキルである)

【請求項 1 2】

式 (I I I) の化合物である、請求項 9 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【化 5】



30

(式中、

$X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ は、それぞれ独立に $-H$ 又はハロである)

【請求項 1 3】

$X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ がそれぞれ独立に $-H$ 、フルオロ、クロロ又はプロモであり、

$R^{2'}$ が、 $-H$ 又はメチルであり、

$R^{3'}$ が、 $-H$ 又はメチルであり、

$R^{4'}$ が、

(1) $-H$ 、

(2) メチル、

(3) $-CH_2OH$ 、

(3) $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、

(4) $-CH_2-R^k$ 、又は

(5) $-CH_2-O-CH_2-R^k$ であり

(式中、 R^k は、

(i) 各々が独立に $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、クロロ、プロモ又はフルオロである 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は

(i i) 1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の S 原子、及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、前記飽和環が、各々が独立にクロロ、プロモ、フルオロ、-

40

CH_3 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい Het D である)、

或いは、

(i) $\text{R}^{2'}$ と $\text{R}^{3'}$ は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、 $\text{R}^{4'}$ は前に定義した独立基であり、

(ii) $\text{R}^{2'}$ と $\text{R}^{3'}$ はそれらが結合している環炭素原子と一緒に、非縮合シクロプロピル環炭素において $-\text{OR}^d$ で場合によっては置換されていてもよい縮合シクロプロピル環を形成し、 $\text{R}^{4'}$ は $-\text{H}$ であり、又は

(iii) $\text{R}^{2'}$ と $\text{R}^{3'}$ はそれらが結合している環炭素原子と一緒に縮合フェニル環又は縮合ピリジル環を形成し、 $\text{R}^{4'}$ は存在せず、

$\text{R}^{5'}$ が、

- (1) $-\text{H}$ 、
- (2) メチル、
- (3) $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
- (4) フルオロ、
- (5) プロモ、
- (6) ヨード、
- (7) $-\text{CN}$ 、又は
- (8) $-\text{CH}_2-\text{Het B}$ である

(式中、 Het B は、1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の O 原子、0 個又は 1 個の S 原子、及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、前記飽和環は、各々が独立にクロロ、プロモ、フルオロ、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、オキソ、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CH}_2$ -シクロプロピルである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

請求項 1 2 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項 1 4】

$\text{X}^{1'}$ がフルオロであり、 $\text{X}^{2'}$ が $-\text{H}$ である、請求項 1 3 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項 1 5】

2 - ベンジル - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、

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

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - プロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - ヨード - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、

2 - (3 - クロロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、

2 - (4 - クロロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、

2 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イル

10

20

30

40

50

メチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン
 2 - ベンジル - 8, 9 - ジヒドロキシ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 4, 4 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 1, 6 - ジオキソ - 1, 3, 4, 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 7 - カルボニトリル、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 4 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 4 - [(1, 1 - ジオキシド - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル] - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(モルホリン - 4 - イル) メチル] - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(チオモルホリン - 4 - イル) メチル] - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - [4 - フルオロ - 2 - (メチルチオ) ベンジル] - 8, 9 - ジヒドロキシ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 7 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、
 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - { [1 - (トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン、

10

20

30

40

50

- 7 - { [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 3 - イル] メチル } - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 7 - [(1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 7 - [(1 - アセチルピペリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 7 - { [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 2 - イル] メチル } - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (3 - シアノベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン
- 2 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン
- (±) - 1 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、
- (±) - 1 - (メトキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、
- (±) - 1 - [(アリルオキシ) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、
- (±) - 1 - (エトキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、
- (±) - 1 - (n - プロポキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、
- 2 - [1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 5 - (4 - フルオロベンジル) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1 , 2 - a] キノキサリン - 6 , 10 - ジオン、
- 5 - (4 - フルオロベンジル) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1 , 2 - a : 3 ' , 2 ' - e] ピラジン - 6 , 10 - ジオン、
- 5 - (4 - フルオロベンジル) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1 , 2 - a : 2 ' , 3 ' - e] ピラジン - 6 , 10 - ジオン
- からなる群から選択される化合物及び薬剤として許容されるその塩。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩の治療有効量、及び薬剤として許容される担体を含む薬剤組成物。

【請求項 17】

下記阻害を必要とする被検者において、請求項 1 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩の治療有効量を前記被検者に投与することを含む、HIV インテグラーゼを阻害する方法。

【請求項 18】

下記阻害を必要とする被検者において、請求項 1 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩の治療有効量を前記被検者に投与することを含む、HIV による感染症を予防

10

20

30

40

50

若しくは治療する方法又はAIDSを予防し、治療し若しくはその発症を遅延させる方法。

【請求項19】

請求項1に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩の有効量、及び薬剤として許容される担体を組み合わせて調製された生成物を含む薬剤組成物。

【請求項20】

請求項1に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩の治療有効量、及びHIVプロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤及びヌクレオシドHIV逆転写酵素阻害剤からなる群から選択されるHIV感染症/AIDS抗ウイルス薬の治療有効量の、HIVインテグラーゼを阻害するのに、HIVによる感染症を治療し若しくは予防するのに、又はAIDSを予防し、治療し若しくはその発症を遅延させるのに有用な組合せ。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、参照によりその全体を本明細書に援用する2002年9月11日に出願された米国仮出願第60/409,741号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、ジヒドロキシピリドピラジン-1,6-ジオン及び薬剤として許容されるその塩、それらの合成、及びHIVインテグラーゼ酵素の阻害剤としてのそれらの使用を対象とする。本発明の化合物及びそれらの薬剤として許容される塩は、HIVによる感染症を予防又は治療するのに有用であり、AIDSを治療し、その発症を遅延させ、又は予防するのに有用である。

20

【背景技術】

【0003】

ヒト免疫不全症ウイルス(HIV)と称されるレトロウイルスは、免疫系の進行的破壊(後天性免疫不全症候群;AIDS)や中枢神経系及び末梢神経系の変性を伴う複合的疾患の病原体である。このウイルスは、LAV、HTLV-III又はARVとしてこれまで知られていた。レトロウイルス複製の一般的な特徴は、ウイルスによってコードされたインテグラーゼによってプロウイルスDNAが宿主細胞ゲノム中に挿入されることであり、これは、ヒトTリンパ様細胞及び単球様細胞中でのHIV複製に必要な段階である。組み込みは、インテグラーゼによって3段階で媒介されると考えられる。すなわち、核タンパク質とDNA配列との安定な複合体の組み立て、線状プロウイルスDNAの3'末端から2個のヌクレオチドの切断、宿主標的部位に作製された切れ込み(staggered cut)へのプロウイルスDNAの3'OH陥凹末端の共有結合である。このプロセスの第4段階である、生じた間隙の修復合成は、細胞酵素によって行われると考えられる。

30

【0004】

HIVのヌクレオチド配列決定によって、1つのオープンリーディングフレーム中にpol遺伝子が存在することが判明した[Ratner等、Nature 1985、313:277]。アミノ酸配列の相同性から、このpol配列は、逆転写酵素、インテグラーゼ及びHIVプロテアーゼをコードしているという証拠が得られた[Toh等、EMBO J. 1985、4:1267;Power等、Science 1986、231:1567;Pearl等、Nature 1987、329:351]。この3個の酵素すべてが、HIVの複製には必須であることが判明した。

40

【0005】

アジドチミジン(AZT)、エファビレンツなどの逆転写酵素阻害剤、及びインジナビル、ネルフィナビルなどのプロテアーゼ阻害剤を含めて、HIV複製の阻害剤として作用するいくつかの抗ウイルス性化合物は、AIDS及び類似疾患の治療に有効な薬剤であることが知られている。本発明の化合物は、HIVインテグラーゼ阻害剤及びHIV複製阻害剤である。インビトロでのインテグラーゼ阻害及び細胞中でのHIV複製の阻害は、H

50

I V 感染細胞中で組換えインテグラーゼによってインビトロで触媒される鎖転移反応が阻害されることの直接的な結果である。本発明の特別な利点は、H I V インテグラーゼ及び H I V 複製を極めて特異的に阻害することである。

【0006】

以下の参考文献は、背景として重要である。

【0007】

Chemical Abstracts No. 33~2525 は、対応するメチルエステルからの 5 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボン酸アミドの調製を開示している。

【0008】

US 5, 294, 620 は、アンジオテンシン I I 拮抗活性を有するある種の 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - オン誘導体を開示している。

【0009】

US 2003/0055071 (2001年10月10日に出願された米国出願第 09/973, 853 号の公報) 及び国際公開第 02/30930 号 (2001年10月9日に出願された国際出願 PCT/US 01/31456 の公報) は、カルボキサミド窒素がフェニル、又は炭素環と縮合したフェニルに直接又は間接的に結合しているある種の 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドを H I V インテグラーゼ阻害剤としてそれぞれ開示している。これらのカルボキサミドは、とりわけ、H I V 感染症及び A I D S を治療するのに有用であると開示されている。国際公開第 02/30426 号は、カルボキサミド窒素が複素環に直接又は間接的に結合した別のグループの 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドを H I V インテグラーゼ阻害剤として開示している。国際公開第 02/055079 号は、カルボキサミド窒素が複素環式環構造の一部であるさらに別のグループの 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドを H I V インテグラーゼ阻害剤として開示している。

【0010】

国際公開第 02/036734 号は、ある種のアザ - 及びポリアザ - ナフタレニルケトンが H I V インテグラーゼ阻害剤であることを開示している。これらのケトンとしては、ある種の 1 - アリール - 1 - (ポリ)アザナフチレニルメタノン及び 1 - ヘテロサイクリル - 1 - (ポリ)アザナフチレニルメタノンが挙げられている。キノリニル、ナフチリジニル及びキノキサリニルが、これらのケトンにおける適切な (ポリ)アザナフタレニル基として開示されている。

【0011】

国際公開第 03/35076 号は、ある種の 5 , 6 - ジヒドロキシピリミジン - 4 - カルボキサミドを H I V インテグラーゼ阻害剤として開示しており、国際公開第 03/35077 号は、ある種の N - 置換 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - カルボキサミドを H I V インテグラーゼ阻害剤として開示している。

【発明の開示】

【0012】

本発明は、新規なジヒドロキシピリドピラジン - 1 , 6 - ジオンを対象とする。これらの化合物及びそれらの薬剤として許容される塩は、これらの化合物又はそれらの薬剤として許容される塩として、或いは薬剤組成物成分として、他の H I V / A I D S 抗ウイルス薬、抗感染薬、免疫調節物質、抗生物質又はワクチンと併用し又は併用せずに、H I V インテグラーゼの阻害、H I V 感染症の予防、H I V 感染症の治療、並びに A I D S の予防、治療及び発症遅延に有用である。より具体的には、本発明は、式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【0013】

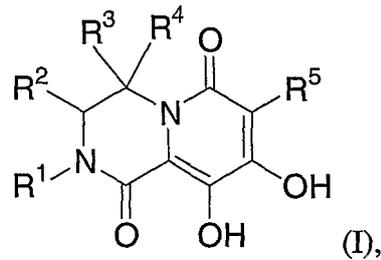
10

20

30

40

【化6】



10

(式中、

R¹ は、各々が独立に(1) C₃ - 8 シクロアルキル、

(2) アリール、

(3) N、O及びSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む飽和又は一不飽和複素環式5員環又は6員環、

(4) N、O及びSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む芳香族複素5員環又は6員環、又は

(5) N、O及びSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む縮合二環式複素9員環又は10員環(これらの環の少なくとも1個は芳香族である)

20

である1個又は2個の置換基で置換されているC₁ - 6 アルキルであり

(ここで、

(A) 各シクロアルキルは、各々が独立に八口、-C₁ - 6 アルキル又は-O-C₁ - 6 アルキルである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(B) 各アリールは、各々が独立に

(1) 各々が独立に-OH、-O-C₁ - 6 アルキル、-O-C₁ - 6 八口アルキル、-CN、-NO₂、-N(R^a R^b)、-C(=O)N(R^a R^b)、-C(=O)R^a、-CO₂R^c、-S(O)_nR^c、-SO₂N(R^a R^b)、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)CO₂R^c、-N(R^a)SO₂R^c、-N(R^a)SO₂N(R^a R^b)、-OC(=O)N(R^a R^b)又は-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)である1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい-C₁ - 6 アルキル、

30

(2) 各々が独立に-OH、-O-C₁ - 6 アルキル、-O-C₁ - 6 八口アルキル、-S(O)_nR^c、-C(=O)N(R^a R^b)、-SO₂N(R^a R^b)、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)CO₂R^c、-N(R^a)SO₂R^c、-N(R^a)SO₂N(R^a R^b)、-OC(=O)N(R^a R^b)又は-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)である1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい-O-C₁ - 6 アルキル、(3) -C₁ - 6 八口アルキル、(4) -O-C₁ - 6 八口アルキル、

(5) -OH、

(6) 八口、

(7) -CN、

(8) -NO₂、(9) -N(R^a R^b)、(10) -C(=O)N(R^a R^b)、(11) -C(=O)R^a、(12) -CO₂R^c、(13) -SR^c、(14) -S(=O)R^c、(15) -SO₂R^c、

40

50

- (16) - N(R^a)SO₂R^c、
 (17) - SO₂N(R^aR^b)、
 (18) - N(R^a)C(=O)R^b、
 (19) - N(R^a)CO₂R^c、又は
 (20) フェニル

である1～5個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(C) 各飽和又は一不飽和複素環式環は、

(i) 各々が独立にハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル又はオキソである1～5個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(ii) 各々が独立にアリール、又はN、O及びSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む芳香族複素5員環若しくは6員環である1個又は2個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(D) 各芳香族複素環又は各縮合二環式複素環は、

(i) 各々が独立にハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル又はオキソである1～7個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(ii) 各々が独立にアリール又は-C₁₋₆アルキルアリールである1個又は2個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

R² は、-H又は-C₁₋₆アルキルであり、

R³ は、-H、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、或いは-OH、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-NO₂、-N(R^aR^b)、-C(=O)N(R^aR^b)、-C(=O)R^a、-CO₂R^c、-S(O)_nR^c、-SO₂N(R^aR^b)、-N(R^a)C(=O)R^b、-N(R^a)CO₂R^c、-N(R^a)SO₂R^c、-N(R^a)SO₂N(R^aR^b)、-OC(=O)N(R^aR^b)又は-N(R^a)C(=O)N(R^aR^b)の1個で置換された-C₁₋₆アルキルであり、

R⁴ は、

(1) -H、

(2) -OH、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-NO₂、-N(R^aR^b)、-C(=O)N(R^aR^b)、-C(=O)R^a、-CO₂R^c、-S(O)_nR^c、-SO₂N(R^aR^b)、-N(R^a)-C(R^b)=O、-N(R^a)SO₂R^c、-N(R^a)SO₂N(R^aR^b)、-OC(=O)N(R^aR^b)、-N(R^a)C(=O)N(R^aR^b)、-O-C₁₋₆アルキル-C(=O)N(R^aR^b)、-S-C₁₋₆アルキル-C(=O)N(R^aR^b)、-N(R^a)-C₁₋₆アルキル-C(=O)N(R^aR^b)又は-N(SO₂R^c)-C₁₋₆アルキル-C(=O)N(R^aR^b)の1個で場合によっては置換されていてもよい-C₁₋₆アルキル、

(3) -C₁₋₆ハロアルキル、

(4) -C(=O)R^a、

(5) -CO₂R^c、

(6) -C(=O)N(R^aR^b)、

(7) -SO₂N(R^aR^b)、

(8) -C₂₋₆アルケニル、

(9) -C₂₋₆アルケニル-C(=O)-N(R^a)₂、

(10) -C₂₋₅アルキニル、

(11) -C₂₋₅アルキニル-CH₂N(R^a)₂、

(12) -C₂₋₅アルキニル-CH₂OR^a、

(13) -C₂₋₅アルキニル-CH₂S(O)_nR^c、又は

(14) -R^k、

- (15) R^k で置換された - C_{1-6} アルキル、
- (16) R^k で置換された - C_{1-6} ハロアルキル、
- (17) - C_{1-6} アルキル - O - R^k 、
- (18) - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル - R^k 、
- (19) - C_{1-6} アルキル - S(O)_n - R^k 、
- (20) - C_{1-6} アルキル - S(O)_n - C_{1-6} アルキル - R^k 、
- (21) - C_{1-6} アルキル - N(R^a) - R^k 、
- (22) - C_{1-6} アルキル - N(R^a) - C_{1-6} アルキル - R^k 、
- (23) - C_{1-6} アルキル - N(R^a) - C_{1-6} アルキル - OR^k (ただし、- N(R^a) - 部分と - OR^k 部分の両方が - C_{1-6} アルキル部分の同じ炭素に結合することはない)、
- (24) - C_{1-6} アルキル - C(=O) - R^k 、
- (25) - C_{1-6} アルキル - C(=O)N(R^a) - R^k 、
- (26) - C_{1-6} アルキル - N(R^a)C(=O) - R^k 、
- (27) - C_{1-6} アルキル - C(=O)N(R^a) - C_{1-6} アルキル - R^k 、又は
- (28) - C_{1-6} アルキル - N(R^a) - C_{0-6} アルキル - S(O)_n R^k であり (式中、 R^k は、
- (i) 各々が独立に - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} アルキル - OH、 - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} ハロアルキル、 - C_{1-6} アルキル - N($R^a R^b$)、 - C_{1-6} アルキル - C(=O)N($R^a R^b$)、 - C_{1-6} アルキル - C(=O) R^a 、 - C_{1-6} アルキル - CO₂ R^c 、 - C_{1-6} アルキル - S(O)_n R^c 、 - O - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} ハロアルキル、 - O - C_{1-6} ハロアルキル、 - OH、ハロ、 - N($R^a R^b$)、 - C(=O)N($R^a R^b$)、 - C(=O) R^a 、 - CO₂ R^c 、 - S(O)_n R^c 又は - SO₂N($R^a R^b$) である 1~5 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいアリアルであり、
- (ii) 少なくとも 1 個の炭素原子、並びに N、O 及び S から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む 4~7 員環の飽和又は一不飽和複素環式環 (ここで、複素環式環は、
- (a) 各々が独立にハロゲン、 - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} ハロアルキル、 - O - C_{1-6} アルキル、 - O - C_{1-6} ハロアルキル又はオキソである 1~5 個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、
- (b) アリアル又は HetA で場合によっては一置換されていてもよく、ここで、HetA は、N、O 及び S から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む芳香族複素 5 員環又は 6 員環であり、この芳香族複素環は、ベンゼン環と場合によっては縮合していてもよく、HetA は、各々が独立に - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} ハロアルキル、 - O - C_{1-6} アルキル、 - O - C_{1-6} ハロアルキル又はオキソである 1~4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい) であり、又は
- (iii) N、O 及び S から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む芳香族複素 5 員環又は 6 員環 (ここで、芳香族複素環は、各々が独立に - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} ハロアルキル、 - O - C_{1-6} アルキル、 - O - C_{1-6} ハロアルキル又はオキソである 1~4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい) である)、
- 或いは、 R^3 及び R^4 は一緒に C_{5-8} シクロアルキル、又は N、O 及び S から独立に選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む 5~7 員環の飽和複素環式環を形成し (ここで、シクロアルキルは、各々が独立にハロ、 - C_{1-6} アルキル又は - O - C_{1-6} アルキルである 1~3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、複素環式環は、各々が独立に - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} ハロアルキル、 - O - C_{1-6} アルキル、 - O - C_{1-6} ハロアルキル又はオキソである 1~4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、
- 或いは、
- (i) R^2 及び R^3 は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、 R^4 は前に定義

10

20

30

40

50

した独立基であり、

(i i) R² 及び R³ は、それらが結合している環炭素原子と一緒に、非縮合シクロプロピル環炭素において - O R^d で場合によっては置換されていてもよい縮合シクロプロピル環を形成し、R⁴ は - H であり、又は

(i i i) R² 及び R³ は、それらが結合している環炭素原子と一緒に縮合フェニル環又は縮合ピリジル環を形成し、R⁴ は存在せず、

R⁵ は、

(1) - H、

(2) - C_{1 - 6} アルキル、

(3) - C_{1 - 6} アルキル - N (R^a R^b)、

(4) - C_{1 - 6} アルキル - C (= O) N (R^a R^b)、

(5) - C_{1 - 6} アルキル - C (= O) R^a、

(6) - C_{1 - 6} アルキル - C O₂ R^c、

(7) - C_{1 - 6} アルキル - S R^c、

(8) - C_{1 - 6} アルキル - S (= O) R^c、

(9) - C_{1 - 6} アルキル - S O₂ R^c、

(10) - C_{1 - 6} アルキル - S O₂ N (R^a R^b)、

(11) - C_{1 - 6} ハロアルキル、

(12) - O - C_{1 - 6} アルキル、

(13) - O - C_{1 - 6} ハロアルキル、

(14) ハロ、

(15) - C N、

(16) - C (= O) R^a、

(17) - C O₂ R^c、

(18) - S R^c、

(19) - S (= O) R^c、

(20) - S O₂ R^c、

(21) - N (R^a R^b)、

(22) - C (= O) N (R^a R^b)、

(23) - S O₂ N (R^a R^b)、

(24) アリール、

(25) - C_{1 - 6} アルキルアリール、

(26) H e t B、

(27) - C_{1 - 6} アルキル - H e t B、

(28) H e t C、又は

(29) - C_{1 - 6} アルキル - H e t C であり

(ここで、H e t B は、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む飽和又は一不飽和 5 員環又は 6 員環であり、この環は、各々が独立にハロゲン、- C_{1 - 6} アルキル、- C_{1 - 6} ハロアルキル、- O - C_{1 - 6} アルキル、- O - C_{1 - 6} ハロアルキル、オキソ、- C (= O) - C_{1 - 6} アルキル、- C (= O) - C_{1 - 6} ハロアルキル又は - C_{1 - 6} アルキル - C_{3 - 8} シクロアルキルである 1 ~ 5 個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

H e t C は、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む芳香族複素 5 員環又は 6 員環であり、この芳香族複素環は、各々が独立に - C_{1 - 6} アルキル、- C_{1 - 6} ハロアルキル、- O - C_{1 - 6} アルキル、- O - C_{1 - 6} ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

各 R^a 及び R^b は、独立に - H 又は - C_{1 - 6} アルキルであり、

各 R^c は、独立に - C_{1 - 6} アルキルであり、

R^d は、- C_{1 - 6} アルキル、アリル又はベンジルであり、

各 n は、独立に 0、1 又は 2 に等しい整数である)。

10

20

30

40

50

【0014】

本発明の一側面は、 R^1 の定義において、各アリール上の任意に選択される置換が、各々が独立に(1)～(19)の基の1個である(すなわち、アリール上で任意に選択される置換基がフェニルではない)1～5個の置換基に限定され、 R^2 及び R^3 の代替的な定義において、 R^2 及び R^3 が定義(i)に限定され(すなわち、環二重結合の形成、すなわち、 R^2 と R^3 が結合して縮合シクロプロピル環、縮合フェニル環又は縮合ピリジル環を形成することが除外される)、 R^5 中のHetBの定義において、飽和又は一不飽和環上の任意に選択される置換が、各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル又はオキソである1～5個の置換基に限定される以外は、上で定義した式(I)の化合物である。

10

【0015】

本発明は、本発明の化合物を含む薬剤組成物、及びこのような薬剤組成物を調製する方法も含む。本発明は、さらに、AIDSを治療する方法、AIDSの発症を遅延させる方法、AIDSを予防する方法、HIV感染を予防する方法、及びHIV感染を治療する方法も含む。

【0016】

本発明の他の実施態様、側面及び特徴は、以下の記述、実施例及び添付した特許請求の範囲にさらに説明され、又はそれらから明らかになるはずである。

【0017】

(発明の詳細な説明)

20

本発明は、上記式(I)のジヒドロキシピリドピラジン-1,6-ジオンを含む。これらの化合物及び薬剤として許容されるその塩は、HIVインテグラーゼ阻害剤である。

【0018】

本発明の第1の実施態様は、 R^1 が、アリールで一置換された $-C_{1-4}$ アルキルであり、そのアリールは、各々が独立に

(1) $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-N(R^a R^b)$ 、 $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-CO_2 R^c$ 、 $-S(O)_n R^c$ 、 $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)CO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-OC(=O)N(R^a R^b)$ 又は $-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)$ で場合によっては一置換されていてもよい $-C_{1-4}$ アルキル、

30

(2) $-OH$ 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-S(O)_n R^c$ 、 $-N(R^a)-CO_2 R^c$ 、 $-C(=O)N(R^a R^b)$ 、 $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、 $-N(R^a)CO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 R^c$ 、 $-N(R^a)SO_2 N(R^a R^b)$ 、 $-OC(=O)N(R^a R^b)$ 又は $-N(R^a)C(=O)N(R^a R^b)$ で場合によっては一置換されていてもよい $-O-C_{1-4}$ アルキル、

(3) $-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(4) $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、

(5) $-OH$ 、

(6) ハロ、

(7) $-CN$ 、

(8) $-NO_2$ 、

(9) $-N(R^a R^b)$ 、

(10) $-SR^c$ 、

(11) $-S(=O)R^c$ 、

(12) $-SO_2 R^c$ 、

(13) $-N(R^a)SO_2 R^c$ 、

(14) $-SO_2 N(R^a R^b)$ 、

(15) $-N(R^a)C(=O)R^b$ 、

40

50

(16) -N(R^a)CO₂R^c、又は

(17) フェニル

である1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよい、他のすべての可変因子は最初に定義したとおりである、式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

【0019】

第1の実施態様の一側面においては、アリール上で任意に選択される置換基の各々は、独立に上記(1)~(16)の基の1個である(すなわち、フェニルは、任意に選択される置換基候補としては除外される)。

【0020】

本発明の第2の実施態様は、R¹が、-(CH₂)₁₋₄-フェニルであり、そのフェニルは、各々が独立に

(1) -OH、-O-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキル、-CN、-N(R^aR^b)、-C(=O)N(R^aR^b)、-C(=O)R^a、-CO₂R^c、-S(O)_nR^c又は-SO₂N(R^aR^b)で場合によっては一置換されていてもよい-C₁₋₄アルキル、

(2) -O-C₁₋₄アルキル、

(3) -C₁₋₄ハロアルキル、

(4) -O-C₁₋₄ハロアルキル、

(5) -OH、

(6) ハロ、

(7) -CN、

(8) -NO₂、

(9) -N(R^aR^b)、

(10) -SR^c、

(11) -S(=O)R^c、

(12) -SO₂R^c、

(13) -N(R^a)SO₂R^c、

(14) -SO₂N(R^aR^b)、

(15) -N(R^a)C(=O)R^b、

(16) -N(R^a)CO₂R^c、或いは

(17) フェニル

である1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい、他のすべての可変因子は最初に定義したとおりである、式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

【0021】

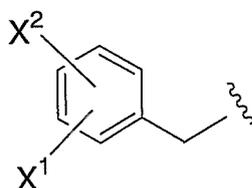
第2の実施態様の一側面においては、フェニル上で任意に選択される置換基の各々は、独立に上記(1)~(16)の基の1個である(すなわち、フェニルは、任意に選択される置換基候補としては除外される)。

【0022】

本発明の第3の実施態様は、R¹が、

【0023】

【化7】



10

20

30

40

50

であり、式中、 X^1 及び X^2 は各々独立に、

- (1) - H、
- (2) メチル、
- (3) エチル、
- (4) メトキシ、
- (5) エトキシ、
- (6) - CF_3 、
- (7) フルオロ、
- (8) プロモ、又は
- (9) クロロ、
- (10) - CN、
- (11) - S - CH_3 、又は
- (12) フェニルであり、

他のすべての可変因子は最初に定義したとおりである、式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

【0024】

第3の実施態様の一側面においては、 X^1 及び X^2 は、上記 (1) ~ (9) の基の1個から各々独立に選択される (すなわち、- CN、- S - CH_3 及びフェニルは、置換基候補としてはそれぞれ除外される)。

【0025】

第3の実施態様の別の側面においては、 R^1 は4 - フルオロベンジルである。

【0026】

本発明の第4の実施態様は、 R^2 が - H 又は - C_{1-4} アルキルであり、他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上記実施態様又は側面のいずれかにおいて定義されたとおりである、式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。この実施態様の一側面においては、 R^2 は - H である。

【0027】

本発明の第5の実施態様は、 R^3 が - H 又は - C_{1-4} アルキルであり、他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上記実施態様又はその側面のいずれかにおいて定義されたとおりである、式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。この実施態様の一側面においては、 R^3 は - H である。

【0028】

本発明の第6の実施態様は、 R^4 が、

- (1) - H、
- (2) - OH、- O - C_{1-4} アルキル、- O - C_{1-4} ハロアルキル、- CN、- N ($R^a R^b$)、- C (=O) N ($R^a R^b$)、- C (=O) R^a 、- CO₂ R^c 、- S (O)_n R^c 、- SO₂ N ($R^a R^b$)、- N (R^a) - C (R^b) = O、- N (R^a) SO₂ R^b 又は - N (R^a) SO₂ N ($R^a R^b$) の1個で場合によっては置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、
- (3) - C (=O) N ($R^a R^b$)、
- (4) - R^k 、
- (5) R^k で置換された - C_{1-4} アルキル、
- (6) - C_{1-4} アルキル - O - R^k 、或いは
- (7) - C_{1-4} アルキル - O - C_{1-4} アルキル - R^k であり、

他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりである、又は上記実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりである、式 (I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

【0029】

本発明の第7の実施態様は、 R^4 が、

- (1) - H、

(2) -OH、-N(R^aR^b)又は-C(=O)N(R^aR^b)の1個で場合によっては置換されていてもよい-C₁₋₄アルキル、

(3) -C(=O)N(R^aR^b)、

(4) -(CH₂)₁₋₃-R^k、

(5) -(CH₂)₁₋₃-O-R^k、又は

(6) -(CH₂)₁₋₃-O-(CH₂)₁₋₃-R^kであり、

他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いはその最初の5つの実施態様又は側面のいずれかに定義されたとおりである、式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

【0030】

本発明の第8の実施態様は、R^kが、

(i) 各々が独立に-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄アルキル-OH、-C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄アルキル-O-C₁₋₄ハロアルキル、-C₁₋₄アルキル-N(R^aR^b)、-C₁₋₄アルキル-C(=O)N(R^aR^b)、-C₁₋₄アルキル-C(=O)R^a、-C₁₋₄アルキル-CO₂R^c、-C₁₋₄アルキル-S(O)_nR^c、-O-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキル、-OH、ハロ、-N(R^aR^b)、-C(=O)N(R^aR^b)、-C(=O)R^a、-CO₂R^c、-S(O)_nR^c又は-SO₂N(R^aR^b)である1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニル、

(ii) 少なくとも1個の炭素原子、並びに1~4個のN原子、0~2個のO原子、及び0~2個のS原子から独立に選択される合計1~4個のヘテロ原子を含む4~7員環の飽和複素環式環(この複素環式環は、

(a) 各々が独立にハロゲン、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-O-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキル又はオキソである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

(b) フェニル又はHet Aで場合によっては一置換されていてもよく、ここで、Het Aは、1~4個のN原子、0~2個のO原子、及び0~2個のS原子から独立に選択される合計1~4個のヘテロ原子を含む芳香族複素5員環又は6員環であり、Het Aは、各々が独立に-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-O-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキル又はオキソである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、又は

(iii) 1~4個のN原子、0~2個のO原子、及び0~2個のS原子から独立に選択される合計1~4個のヘテロ原子を含む芳香族複素5員環又は6員環(この芳香族複素環は、各々が独立に-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆ハロアルキル又はオキソである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)であり、

他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上記実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりである、式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

【0031】

第8の実施態様の一側面においては、Het Aは、1個又は2個のN原子を含む芳香族複素5員環又は6員環である(ここで、Het Aは、各々が独立に-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-O-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキル又はオキソである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)。第8の実施態様の別の側面においては、Het Aは、各々が独立に-C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)、-C₁₋₄ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、-O-C₁₋₄アルキル(例えば、メトキシ)、-O-C₁₋₄ハロアルキル(例えば、-OCF₃)又はオキソである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよいピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル又はピラジニルである。

【0032】

10

20

30

40

50

本発明の第9の実施態様は、 R^k が、

(i) 各々が独立に $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-OH、 $-C_{1-4}$ アルキル-O- C_{1-4} アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-O- C_{1-4} ハロアルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-N($R^a R^b$)、 $-C_{1-4}$ アルキル-C(=O)N($R^a R^b$)、 $-C_{1-4}$ アルキル-C(=O) R^a 、 $-C_{1-4}$ アルキル-CO₂ R^c 、 $-C_{1-4}$ アルキル-S(O)_n R^c 、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、-OH、ハロ、-N($R^a R^b$)、-C(=O)N($R^a R^b$)、-C(=O) R^a 、-CO₂ R^c 、-S(O)_n R^c 又は -SO₂N($R^a R^b$) である1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は

(ii) ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、チアジナニル(thiazinanyl)、チアゼパニル(thiazepanyl)、チアジアゼパニル(thiadiazepanyl)、ジチアゼパニル(dithiazepanyl)、アゼパニル、ジアゼパニル(diazepanyl)、チアジアジナニル(thiadiazinanyl)及びジオキサニルからなる群から選択される飽和複素環式環(ここで、これらの飽和複素環式環は、

(a) 各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はオキソである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、および

(b) フェニル又はHet Aで場合によっては一置換されていてもよく、Het Aは、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル及びチアジアゾリルからなる群から選択される芳香族複素環であり、この芳香族複素環は、各々が独立に $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はオキソである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)であり、

他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは最初の7つの実施態様又は側面のいずれかに定義されたとおりである、式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

【0033】

本発明の第10の実施態様は、 R^5 が、

- (1) -H、
 - (2) $-C_{1-4}$ アルキル、
 - (3) $-C_{1-4}$ アルキル-N($R^a R^b$)、
 - (4) $-C_{1-4}$ アルキル-C(=O)N($R^a R^b$)、
 - (5) $-C_{1-4}$ アルキル-SO₂N($R^a R^b$)
 - (6) $-C_{1-4}$ ハロアルキル、
 - (7) ハロ、
 - (8) -CN、
 - (9) アリール、
 - (10) $-C_{1-4}$ アルキル-アリール、
 - (11) Het B、
 - (12) $-C_{1-4}$ アルキル-Het B、
 - (13) Het C、又は
 - (14) $-C_{1-4}$ アルキル-Het Cであり
- (ここで、

Het Bは、1~4個のN原子、0~2個のO原子、及び0~2個のS原子から独立に選択される合計1~4個のヘテロ原子を含む飽和5員環又は6員環であり、この飽和環は

10

20

40

50

、各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1-4}$ ハロアルキル又は $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキルである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、

He t Cは、1~4個のN原子、0~2個のO原子、及び0~2個のS原子から独立に選択される合計1~4個のヘテロ原子を含む芳香族複素5員環又は6員環であり、この芳香族複素環は、各々が独立に $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はオキソである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりである、或いは上記実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりである、式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

10

【0034】

第10の実施態様の一側面において、He t Bの定義では、飽和環上で任意に選択される置換は、各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はオキソである1~4個の置換基に限定される。

【0035】

本発明の第11の実施態様は、 R^5 が、

- (1) -H、
- (2) $-C_{1-4}$ アルキル、
- (3) $-C_{1-4}$ アルキル-N(R^a R^b)、
- (4) ハロ、
- (5) -CN、又は
- (6) $-C_{1-4}$ アルキル-He t Bであり

20

(ここで、

He t Bは、1個又は2個のN原子及び炭素原子を含む飽和5員環又は6員環であり、この飽和環は、各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1-4}$ ハロアルキル又は $-C_{1-4}$ アルキル- C_{3-6} シクロアルキルである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

30

他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いはその最初の9つの実施態様又は側面のいずれかに定義されたとおりである、式(I)の化合物又は薬剤として許容されるその塩である。

【0036】

第11の実施態様の一側面において、He t Bの定義において、飽和環上で任意に選択される置換は、各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はオキソである1~4個の置換基に限定される。

【0037】

第11の実施態様の別の側面においては、He t Bは、各々が独立にハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ又はプロモ)、 $-C_{1-4}$ アルキル(例えば、メチル)、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル(例えば、トリフルオロメチル)、 $-O-C_{1-4}$ アルキル(例えば、メトキシ)、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル(例えば、 $-OCF_3$)又はオキソである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよいピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル又はピペラジニルである。

40

【0038】

本発明の別の実施態様は、各 R^a 及び R^b が、独立に-H又は $-C_{1-4}$ アルキルであり、各 R^c が独立に $-C_{1-4}$ アルキルであり、他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上述の実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりであ

50

る、式 (I) の化合物を含む。

【 0 0 3 9 】

本発明のさらに別の実施態様は、各 R^a 及び R^b が独立に - H、メチル又はエチルであり、各 R^c が独立にメチル又はエチルであり、他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上述の実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりである、式 (I) の化合物を含む。

【 0 0 4 0 】

本発明のさらに別の実施態様は、 R^d が - C_{1-4} アルキル (例えば、メチル、エチル又は n -プロピル)、アリル又はベンジルであり、他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上述の実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりである、式 (I) の化合物を含む。

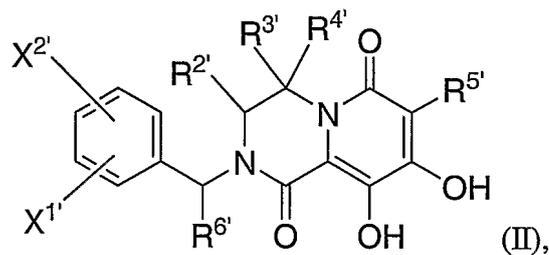
10

【 0 0 4 1 】

本発明の一クラスは、式 (II) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【 0 0 4 2 】

【 化 8 】



20

(式中、 $X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ は、それぞれ独立に、

- (1) - H、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (2) - O - C_{1-4} アルキル、
- (3) - C_{1-4} ハロアルキル、
- (4) - O - C_{1-4} ハロアルキル、
- (5) ハロ、
- (6) - CN、
- (7) - S - C_{1-4} アルキル、又は
- (8) フェニルであり、

$R^{2'}$ は、- H 又は - C_{1-4} アルキルであり、

$R^{3'}$ は、- H 又は - C_{1-4} アルキルであり、

$R^{4'}$ は、

- (1) - H、
- (2) - OH、- N ($R^{a'}$ $R^{b'}$) 又は - C (=O) N ($R^{a'}$ $R^{b'}$) の 1 個で場

合によっては置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、

40

- (3) - C (=O) N ($R^{a'}$ $R^{b'}$)、
- (4) - (CH_2)₁₋₃ - $R^{k'}$ 、
- (5) - (CH_2)₁₋₃ - O - $R^{k'}$ 、又は
- (6) - (CH_2)₁₋₃ - O - (CH_2)₁₋₃ - $R^{k'}$ であり

(ここで、 $R^{k'}$ は、

(i) 各々が独立に - C_{1-4} アルキル、- O - C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- O - C_{1-4} ハロアルキル又はハロである 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は

(ii) 1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の S 原子、及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、この飽和環は、各々が独立にハロ、- C_{1-4} アルキル、-

50

C_{1-4} ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい H e t D である)、

或いは、

(i) $R^{2'}$ と $R^{3'}$ は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、 $R^{4'}$ は前に定義した独立基であり、

(i i) $R^{2'}$ と $R^{3'}$ はそれらが結合している環炭素原子と一緒に、非縮合シクロプロピル環炭素において $-OR^{d'}$ で場合によっては置換されていてもよい縮合シクロプロピル環を形成し、 $R^{4'}$ は $-H$ であり、又は

(i i i) $R^{2'}$ と $R^{3'}$ はそれらが結合している環炭素原子と一緒に縮合フェニル環又は縮合ピリジル環を形成し、 $R^{4'}$ は存在せず、

$R^{5'}$ は、

- (1) $-H$ 、
- (2) $-C_{1-4}$ アルキル、
- (3) $-C_{1-4}$ アルキル $-N(R^{a'}R^{b'})$ 、
- (4) ハロ、
- (5) $-CN$ 、又は
- (6) $-(CH_2)_{1-3}-H e t B$ であり

(ここで H e t B は、1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の O 原子、0 個又は 1 個の S 原子、及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、この飽和環は、各々が独立にハロゲン、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル、オキソ、 $-C(=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(=O)-C_{1-4}$ ハロアルキル又は $-C_{1-4}$ アルキル $-C_{3-6}$ シクロアルキルである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

$R^{6'}$ は、 $-H$ 又はメチルであり、

各 $R^{a'}$ 及び $R^{b'}$ は、独立に $-H$ 又は $-C_{1-4}$ アルキルであり、

$R^{d'}$ は、 $-C_{1-4}$ アルキル、アリル又はベンジルである)。

【0043】

本発明のサブクラスは、式 (I I) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

(式中、 $X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ はそれぞれ独立に

- (1) $-H$ 、
- (2) メチル、
- (2) $-OCH_3$ 、
- (3) $-CF_3$ 、
- (4) $-O-CF_3$ 、
- (5) クロロ、
- (6) フルオロ、
- (7) プロモ、
- (6) $-CN$ 、
- (7) $-S-CH_3$ 、又は
- (8) フェニルであり、

$R^{2'}$ は、 $-H$ 又はメチルであり、

$R^{3'}$ は、 $-H$ 又はメチルであり、

$R^{4'}$ は、

- (1) $-H$ 、
- (2) メチル、
- (3) $-CH_2OH$ 、
- (3) $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、
- (4) $-CH_2-R^{k'}$ 、又は
- (5) $-CH_2-O-CH_2-R^{k'}$ であり

(ここで、 $R^{k'}$ は、

10

20

30

40

50

(i) 各々が独立に - C H ₃、- O C H ₃、- C F ₃、- O C F ₃、クロロ、プロモ又はフルオロである 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は

(i i) 1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の S 原子、及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環である H e t D であり、この飽和環は、各々が独立にクロロ、プロモ、フルオロ、- C H ₃、- C F ₃、- O C H ₃、- O C F ₃ 又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい H e t D である)、

或いは、

(i) R ² ' と R ³ ' は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、R ⁴ ' は前に定義した独立基であり、

(i i) R ² ' と R ³ ' はそれらが結合している環炭素原子と一緒に、非縮合シクロプロピル環炭素において - O M e、- O E t、- O - アリル又は - O - ベンジルで場合によっては置換されていてもよい縮合シクロプロピル環を形成し、R ⁴ ' は - H であり、又は

(i i i) R ² ' と R ³ ' はそれらが結合している環炭素原子と一緒に縮合フェニル環又は縮合ピリジル環を形成し、R ⁴ ' は存在せず、

R ⁵ ' は、

- (1) - H、
- (2) メチル、
- (3) - (C H ₂) _{1 - 2} - N (C H ₃) ₂、
- (4) フルオロ、
- (5) プロモ、
- (6) ヨード、
- (7) - C N、又は
- (8) - C H ₂ - H e t B であり

(ここで、H e t B は、1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の O 原子、0 個又は 1 個の S 原子、及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環であり、この飽和環は、各々が独立にクロロ、プロモ、フルオロ、- C H ₃、- C F ₃、- O C H ₃、- O C F ₃、オキソ、- C (= O) - C H ₃、- C (= O) - C F ₃ 又は - C H ₂ - シクロプロピルである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、

R ⁶ ' は、- H 又はメチルである)。

【 0 0 4 4 】

直前のサブクラスの一側面においては、R ² ' 及び R ³ ' はそれぞれ - H 又はメチルであり (ただし、R ² ' と R ³ ' の両方がメチルであることはない)、或いは R ² ' と R ³ ' は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与える (ただし、R ² ' と R ³ ' が一緒に直接の結合を形成するときには、R ⁴ ' は - H である)。

【 0 0 4 5 】

直前のサブクラスの別の側面においては、H e t B は、各々が独立にクロロ、プロモ、フルオロ、- C H ₃、- C F ₃、- O C H ₃、- O C F ₃、オキソ、- C (= O) - C H ₃、- C (= O) - C F ₃ 又は - C H ₂ - シクロプロピルである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルである。

【 0 0 4 6 】

本発明の別のサブクラスは、式 (I I a) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【 0 0 4 7 】

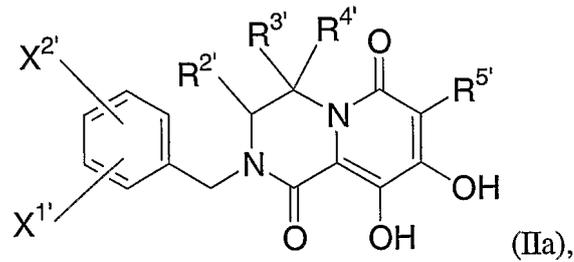
10

20

30

40

【化9】



10

(式中、

 $X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ はそれぞれ独立に、

(1) - H、

(2) C_{1-4} アルキル、(2) - O - C_{1-4} アルキル、(3) - C_{1-4} ハロアルキル、(4) - O - C_{1-4} ハロアルキル、又は

(5) ハロであり、

 $R^{2'}$ は、- H又は - C_{1-4} アルキルであり、 $R^{3'}$ は、- H又は - C_{1-4} アルキルであり、或いは、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、 $R^{4'}$ は、

(1) - H、

(2) - OH、- N($R^{a'}$ $R^{b'}$)又は - C(=O)N($R^{a'}$ $R^{b'}$)の1個で場合によっては置換されていてもよい - C_{1-4} アルキル、(3) - C(=O)N($R^{a'}$ $R^{b'}$)、(4) - (CH_2)₁₋₃ - $R^{k'}$ 、(5) - (CH_2)₁₋₃ - O - $R^{k'}$ 、又は(6) - (CH_2)₁₋₃ - O - (CH_2)₁₋₃ - $R^{k'}$ であり(ここで、 $R^{k'}$ は、(i) 各々が独立に - C_{1-4} アルキル、- O - C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- O - C_{1-4} ハロアルキル又はハロである1~3個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は(ii) 1個又は2個のN原子、0個又は1個のS原子、及び残余の炭素原子を含む飽和5員環又は6員環であり、この飽和環は、各々が独立にハロ、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- O - C_{1-4} アルキル、- O - C_{1-4} ハロアルキル又はオキソである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよいH e t Dである)、 $R^{5'}$ は、

(1) - H、

(2) - C_{1-4} アルキル、(3) - C_{1-4} アルキル - N($R^{a'}$ $R^{b'}$)、

(4) ハロ、

(5) - CN、又は

(6) - (CH_2)₁₋₃ - H e t Bであり(ここで、H e t Bは、1個又は2個のN原子及び炭素原子を含む飽和5員環又は6員環であり、この飽和環は、各々が独立にハロゲン、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- O - C_{1-4} アルキル、- O - C_{1-4} ハロアルキル又はオキソである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)、各 $R^{a'}$ 及び $R^{b'}$ は独立に - H又は - C_{1-4} アルキルである)。

20

30

40

【0048】

50

直前のサブクラスの一側面においては、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれぞれ - H 又はメチルであり（ただし、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ の両方がメチルであることはない）、或いは、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与える（ただし、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ が一緒に直接の結合を形成するときには、 $R^{4'}$ は - H である）。

【0049】

直前のサブクラス別の側面においては、H e t B は、各々が独立にハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ又はプロモ）、 $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、メチル）、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、 $-O-C_{1-4}$ アルキル（例えば、メトキシ）、 $-O-C_{1-4}$ ハロアルキル（例えば、 $-OCF_3$ ）又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル又はピペラジニルである。

10

【0050】

本発明のさらに別のサブクラスは、式 (I I a) の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含み

$X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ はそれぞれ独立に、

- (1) - H、
- (2) メチル、
- (2) $-OCH_3$ 、
- (3) $-CF_3$ 、
- (4) $-O-CF_3$ 、
- (5) クロロ、
- (6) フルオロ、又は
- (7) プロモであり、

$R^{2'}$ は、- H 又はメチルであり、

$R^{3'}$ は、- H 又はメチルであり、

或いは、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与え、

$R^{4'}$ は、

- (1) - H、
- (2) メチル、
- (3) $-CH_2OH$ 、
- (3) $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、
- (4) $-CH_2-R^k$ 、又は
- (5) $-CH_2-O-CH_2-R^k$ であり

20

30

(式中、 R^k は、

(i) 各々が独立に $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、クロロ、プロモ又はフルオロである 1 ~ 3 個の置換基で場合によっては置換されていてもよいフェニルであり、又は

(ii) 1 個又は 2 個の N 原子、0 個又は 1 個の S 原子、及び残余の炭素原子を含む飽和 5 員環又は 6 員環である H e t D であり、この飽和環が、各々が独立にクロロ、プロモ、フルオロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 又はオキソである 1 ~ 4 個の置換基で場合によっては置換されていてもよい H e t D である）、

40

$R^{5'}$ は、

- (1) - H、
- (2) メチル、
- (3) $-(CH_2)_{1-2}-N(CH_3)_2$ 、
- (4) フルオロ、
- (5) プロモ、
- (6) ヨード、
- (7) $-CN$ 、又は
- (8) $-CH_2-H e t B$ である

50

(式中、Het Bは、1個又は2個のN原子及び炭素原子を含む飽和5員環又は6員環であり、この飽和環は、各々が独立にクロロ、ブromo、フルオロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 又はオキソである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよい)。

【0051】

直前のサブクラスの一側面においては、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれぞれ-H又はメチルであり(ただし、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ の両方がメチルであることはない)、或いは、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ は一緒に直接の結合を形成して環二重結合を与える(ただし、 $R^{2'}$ と $R^{3'}$ が一緒に直接の結合を形成するときには、 $R^{4'}$ は-Hである)。

【0052】

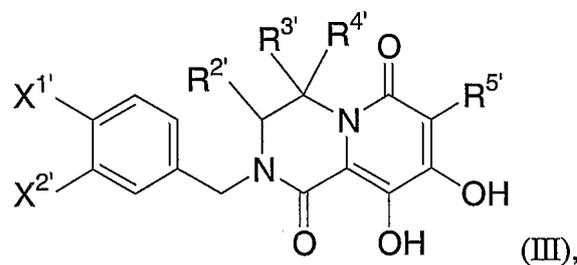
直前のサブクラスの別の側面においては、Het Bは、各々が独立にクロロ、ブromo、フルオロ、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 又はオキソである1~4個の置換基で場合によっては置換されていてもよいピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル又はピペラジニルである。

【0053】

本発明の別のクラスは、式(III)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含む。

【0054】

【化10】



(式中、

$X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ は、それぞれ独立に-H又はハロゲンであり、

他のすべての可変因子は、直前のクラスの式(II)で示されたとおりである。このクラスのサブクラスは、式(III)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含み、ここで、 $X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ は、それぞれ独立に-H又はハロゲンであり、他のすべての可変因子は、(式(IIIa)によって定義されたサブクラスを含めて)式(II)によって定義された直前のクラスのサブクラスのいずれか1つにおいて定義されたとおりである。このサブクラスの側面は、(式(IIIa)によって定義された側面を含めて)直前の式(II)サブクラスで示された側面に類似している。

【0055】

このクラスの別のサブクラスは、式(III)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を含み、ここで、 $X^{1'}$ 及び $X^{2'}$ は、それぞれ独立に-H、フルオロ、クロロ又はブromoであり、他のすべての可変因子は、このクラス又はそのサブクラスで定義されたとおりである。さらに別のサブクラスにおいては、 $X^{1'}$ はフルオロであり、 $X^{2'}$ は-Hであり、他のすべての可変因子は、このクラス又はそのサブクラスで定義されたとおりである。

【0056】

本発明の別の実施態様は、それぞれ式(II)、(IIIa)又は(III)の化合物を含み、ここで、各 R^a 及び R^b は独立に-H又は $-C_{1-4}$ アルキルであり、他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上述の実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりである。

【0057】

10

20

30

40

50

本発明のさらに別の実施態様は、それぞれ式 (I I)、(I I a) 又は (I I I) の化合物を含み、ここで、各 R^a 及び R^b は独立に - H、メチル又はエチルであり、他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上述の実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりである。

【 0 0 5 8 】

本発明のさらに別の実施態様は、 R^d が - C_{1-4} アルキル (例えば、メチル、エチル又は n - プロピル)、アリル又はベンジルであり、他のすべての可変因子は最初に定義されたとおりであり、或いは上述の実施態様又はその側面のいずれかに定義されたとおりである、式 (I I) の化合物を含む。

【 0 0 5 9 】

本発明の別の実施態様は、

2 - ベンジル - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

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

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (3 - クロロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (4 - クロロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

2 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

2 - ベンジル - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

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

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

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 1 , 6 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - カルボニトリル、

10

20

30

40

50

- 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]
ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(3 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 4 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 4 - [(1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(3 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル] - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル] - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(モルホリン - 4 - イル)メチル] - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(チオモルホリン - 4 - イル)メチル] - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - [4 - フルオロ - 2 - (メチルチオ)ベンジル] - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 7 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - { [1 - (トリフルオロアセチル)ピペリジン - 4 - イル]メチル} - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 7 - { [1 - (シクロプロピルメチル)ピペリジン - 3 - イル]メチル} - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 7 - [(1 - アセチルピペリジン - 3 - イル)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 7 - [(1 - アセチルピペリジン - 2 - イル)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 7 - { [1 - (シクロプロピルメチル)ピペリジン - 2 - イル]メチル} - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン、
- 2 - (3 - シアノベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン
- 2 - (ピフェニル - 3 - イルメチル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a]ピラジン - 1 , 6 - ジオン
- (±) - 1 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e]ピリド [1 ,

2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、

(±) - 1 - (メトキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、

(±) - 1 - [(アリルオキシ) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、

(±) - 1 - (エトキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロプロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、

(±) - 1 - (n - プロポキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロプロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン、

2 - [1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン、

5 - (4 - フルオロベンジル) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1 , 2 - a] キノキサリン - 6 , 10 - ジオン、

5 - (4 - フルオロベンジル) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1 , 2 - a : 3 ' , 2 ' - e] ピラジン - 6 , 10 - ジオン、

5 - (4 - フルオロベンジル) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1 , 2 - a : 2 ' , 3 ' - e] ピラジン - 6 , 10 - ジオンからなる群から選択される化合物、及び薬剤として許容されるその塩である。

【 0 0 6 0 】

本発明の別の実施態様は以下を含む。

【 0 0 6 1 】

(a) 本発明の化合物 (例えば、式 (I) 又は式 (I I) 又は式 (I I I) の化合物、或いは上記特定の化合物のいずれか) の治療有効量と、薬剤として許容される担体とを含む薬剤組成物。

(b) 本発明の化合物の治療有効量と、薬剤として許容される担体とを組み合わせる (例えば、混合する) ことによって調製された生成物を含む薬剤組成物。

【 0 0 6 2 】

(c) H I V / A I D S 抗ウイルス薬、免疫調節物質及び抗感染薬からなる群から選択される H I V 感染治療薬 / A I D S 治療薬の治療有効量をさらに含む (a) 又は (b) の薬剤組成物。

【 0 0 6 3 】

(d) H I V 感染治療薬 / A I D S 治療薬が、H I V プロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤及びヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス薬である、(c) の薬剤組成物。

【 0 0 6 4 】

(e) 本発明の化合物の治療有効量と、および H I V / A I D S 抗ウイルス薬、免疫調節物質及び抗感染薬からなる群から選択される H I V 感染治療薬 / A I D S 治療薬の治療有効量との、H I V インテグラーゼの阻害、H I V 感染症の治療又は予防、或いは A I D S の予防、治療又はその発症遅延に有用な組合せ。

【 0 0 6 5 】

(f) H I V 感染治療薬 / A I D S 治療薬が、H I V プロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤及びヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス薬である、(e) の組合せ。

【 0 0 6 6 】

(g) 本発明の化合物の治療有効量を被検者に投与することを含む、それを必要とする被検者において H I V インテグラーゼを阻害する方法。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

(h) 本発明の化合物の治療有効量を被検者に投与することを含む、それを必要とする被検者において H I V による感染を予防又は治療する方法。

【 0 0 6 8 】

(i) 本発明の化合物が、H I V プロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤及びヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 個の抗ウイルス薬の治療有効量と組み合わせて投与される、(h) の方法。

【 0 0 6 9 】

(j) 本発明の化合物の治療有効量を被検者に投与することを含む、それを必要とする被検者において A I D S を予防し、治療し又はその発症を遅延させる方法。

10

【 0 0 7 0 】

(k) 前記化合物が、H I V プロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤及びヌクレオシド H I V 逆転写酵素阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 個の抗ウイルス薬の治療有効量と組み合わせて投与される、(j) の方法。

【 0 0 7 1 】

(l) (a)、(b)、(c) もしくは (d) の薬剤組成物、または (e) もしくは (f) の組合せを被検者に投与することを含む、それを必要とする被検者において H I V インテグラーゼを阻害する方法。

【 0 0 7 2 】

(m) (a)、(b)、(c) もしくは (d) の薬剤組成物、または (e) もしくは (f) の組合せを被検者に投与することを含む、それを必要とする被検者において H I V による感染を予防又は治療する方法。

20

【 0 0 7 3 】

(n) (a)、(b)、(c) もしくは (d) の薬剤組成物、または (e) もしくは (f) の組合せを被検者に投与することを含む、それを必要とする被検者において A I D S を予防し、治療し、又はその発症を遅延させる方法。

【 0 0 7 4 】

本発明は、(a) H I V プロテアーゼを阻害すること、(b) H I V による感染を予防又は治療すること、或いは (c) A I D S を予防し、治療し又はその発症を遅延させること (i) に使用するための、(i i) のための医薬品として使用するための、又は (i i i) のための医薬品の調製に使用するための、本発明の化合物も含む。これらの使用においては、本発明の化合物は、H I V / A I D S 抗ウイルス薬、抗感染薬及び免疫調節物質から選択される 1 個以上の H I V / A I D S 治療薬と場合によっては組み合わせて使用することができる。

30

【 0 0 7 5 】

本発明のさらなる実施態様は、上記 (a) ~ (n) に示す薬剤組成物、組合せ及び方法、並びに直前の段落に示した使用を含む (そこで使用される本発明の化合物は、上述した実施態様、又はその側面若しくは特徴若しくは二次的特徴の一化合物である) 。

【 0 0 7 6 】

組成物、組合せ及び方法を記載した上述の実施態様のすべてにおいて、本化合物は、薬剤として許容される塩の形で場合によって使用することもできる。

40

【 0 0 7 7 】

本明細書において使用する「C₁ - 6 アルキル」(又は「C₁ ~ C₆ アルキル」) という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味し、ヘキシルアルキル異性体及びペンチルアルキル異性体のすべて、並びに n -、イソ -、s e c - 及び t - ブチル、n - 及びイソプロピル、エチル及びメチルを含む。「C₁ - 4 アルキル」は、n -、イソ -、s e c - 及び t - ブチル、n - 及びイソプロピル、エチル及びメチルを意味する。

【 0 0 7 8 】

「- C₀ - 6 アルキル - 」などの表現に使用される「C₀」という用語は、直接的な共

50

有結合を意味する。例えば、 $-C_{1-6}$ アルキル - $N(R^a) - C_{0-6}$ アルキル - $S(O)_n R^k$ 基においては、第2のアルキレン基が「 C_0 」であるときには、この基は $-C_{1-6}$ アルキル - $N(R^a) - S(O)_n R^k$ である。

【0079】

「 $-C_{1-6}$ アルキル - 」という用語は、 $C_1 \sim C_6$ の線状アルキル基、又は二価であると定義されたときには分枝アルキル基を指す。これは、「 C_{1-6} アルキレン」又は「 C_{1-6} アルカンジイル」と呼ばれる場合もある。本発明に関して特に重要なアルキレンのクラスは $-(CH_2)_{1-6}-$ であり、特に重要なサブクラスは $-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-$ 及び $-CH_2-$ である。

【0080】

「 C_{2-6} アルケニル」(又は「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」)という用語は、2～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニル基を意味し、ヘキセニル異性体及びペンテニル異性体のすべて、並びに1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、1-プロペニル、2-プロペニル及びエテニル(又はビニル)を含む。「 C_{2-4} アルケニル」などの類似の用語も類似した意味を有する。本発明に関して特に重要なアルケニルのクラスは $-CH_2=CH-(CH_2)_{0-4}H$ であり、特に重要なサブクラスは $-CH=CH-(CH_2)_{1-2}H$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 及び $-CH=CH_2$ を含む。本発明に関して特に重要なアルケニルの別のクラスは、 $-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_{0-2}H$ 及び $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_{0-3}H$ から選択されるアルケニルである。

【0081】

「 C_{2-5} アルキニル」(又は「 $C_2 \sim C_5$ アルキニル」)という用語は、2～5個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキニル基を意味し、ペンチニル異性体のすべて、並びに1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-プロピニル、2-プロピニル及びエチニル(又はアセチレニル)を含む。「 C_{2-4} アルキニル」などの類似の用語も類似した意味を有する。本発明に関して特に重要なアルキニルのクラスは、 $-C \equiv C-(CH_2)_{1-4}H$ (例えば、 $-C \equiv C-CH_3$) である。本発明に関して特に重要なアルキニルの別のクラスは、 $-CH_2-C \equiv C-(CH_2)_{1-3}H$ 及び $-(CH_2)_2-C \equiv C-(CH_2)_{1-2}H$ から選択されるアルキニルである。

【0082】

「 C_{3-8} シクロアルキル」(又は「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル」)という用語は、合計3～8個の炭素原子を有するアルカン環式環(すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチル)を意味する。「 C_{3-6} シクロアルキル」などの類似の用語も類似した意味を有する。

【0083】

「ハロゲン」(又は「ハロ」)という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する(或いは、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードと呼ばれる)。

【0084】

「 C_{1-6} ハロアルキル」(或いは、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」又は「ハロゲン化 C_{1-6} アルキル」と呼ばれることもある)という用語は、1個以上のハロゲン置換基を含む上で定義した $C_1 \sim C_6$ 線状又は分枝アルキル基を意味する。「 C_{1-4} ハロアルキル」という用語は類似した意味を有する。「 C_{1-6} フルオロアルキル」という用語は、ハロゲン置換基がフルオロに限定される以外は類似した意味を有する。本発明に関して特に重要なフルオロアルキルのクラスは、 $(CH_2)_{0-4}CF_3$ のシリーズ(すなわち、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロ-n-プロピルなど)である。

【0085】

「オキシ」という用語は、二価の酸素置換基、すなわち、 $=O$ を意味する。芳香族複素環中の炭素原子上のオキシ置換基は、例としてオキシピリジニル置換基の場合をここに示すように、ケト-エノール互変異性体のケト体である。

10

20

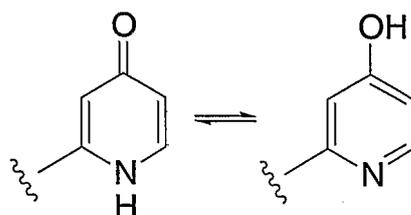
30

40

50

【 0 0 8 6 】

【 化 1 1 】



10

【 0 0 8 7 】

芳香族複素環の炭素原子上のオキソ置換基を有する本発明の化合物は、ケト体のみが存在する化合物、エノール体のみが存在する化合物、及びケト体とエノール体の両方が存在する化合物を含むと理解される。

【 0 0 8 8 】

本明細書において使用する「アリール」という用語は、芳香族炭素環式環又は芳香族炭素環式縮合環系を指す。縮合環系は、各環が少なくとも1個の他の環と2個の隣接炭素原子を共有する2個以上の炭素環式環を含む。アリール基は、分子の残部の任意の炭素原子に結合して、安定な化合物を生じることができる。本発明において（例えば、 R^k の定義において）使用するのに特に適したアリール基のサブセットとしては、フェニル、ナフチル、アントリル及びフェナントリルから選択されるアリール基が挙げられる。アリール基の別の特に適切なサブセットは、フェニル及びナフチルである。アリール基のさらに別の特に適切なサブセットはフェニル自体である。

20

【 0 0 8 9 】

「複素環式環」という用語は、N、O及びSから独立に選択される1個以上のヘテロ原子（例えば、1～6個のヘテロ原子、1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、1個又は2個のヘテロ原子、或いは1個のヘテロ原子）と、残余の炭素原子とを含む4～8員環の飽和又は不飽和単環式環（この環は、一般に、少なくとも1個の炭素原子を含む）を指し、窒素及び硫黄ヘテロ原子のいずれか1個以上は場合によっては酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子のいずれか1個以上は場合によっては第4級であってもよい。複素環式環は、結合によって安定な構造が生成する限り、環中の任意のヘテロ原子又は炭素原子を介して分子の残部に結合することができる。複素環式環が置換基を有するときには、その置換基は、安定な化学構造が生じる限り、ヘテロ原子であると炭素原子であると否とに関わらず、環中の任意の原子に結合することができることを理解されたい。

30

【 0 0 9 0 】

本発明において（例えば、 R^k の定義において）有用な複素環式環のサブセットとしては、少なくとも1個の炭素原子とN、O及びSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子とを含む任意の飽和又は一不飽和複素環式4員環～7員環が挙げられる。このサブセットのサブグループとしては、少なくとも1個の炭素原子と、1～4個のN原子、0～2個のO原子、及び0～2個のS原子から独立に選択される合計1～4個のヘテロ原子とを含む任意の飽和又は一不飽和複素環式4員環～7員環が挙げられる。飽和複素環式環の代表的な例としては、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、チアジナニル（例えば、1,2-チアジナニル

40

【 0 0 9 1 】

【化 1 2】



)、チアゼパニル、チアジアゼパニル、ジチアゼパニル、アゼパニル(すなわち、

【0092】

【化 1 3】



)、ジアゼパニル、チアジアジナニル(例えば、1, 2, 6-チアジアジナニル

【0093】

【化 1 4】



)及びジオキサニルが挙げられる。一不飽和環の代表的な例は、各環が二重結合を含む以外は直前の文に列記した飽和環と同じである。

【0094】

本発明において(例えば、Het Bの定義において)有用な複素環式環の別のサブセットとしては、N、O及びSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む任意の飽和又は一不飽和5員環又は6員環が挙げられる。このサブセットの有用なサブグループとしては、少なくとも1個の炭素原子と、1~4個のN原子、0~2個のO原子、及び0~2個のS原子から独立に選択される合計1~4個のヘテロ原子とを含む任意の飽和又は一不飽和複素環式5員環又は6員環が挙げられる。別の有用なサブグループは、飽和複素環式環に限定される以外は、直前のサブグループと同一である。本発明において使用するのに適切な複素環式環のこのサブセットのさらに別のサブグループとしては、1個又は2個のN原子及び炭素原子を含む任意の飽和5員環又は6員環が挙げられる。このサブグループの代表的な例としては、ペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル及びヘキサヒドロピリミジニルがある。

【0095】

本発明において(例えば、Het Dの定義において)有用な複素環式環の別のサブセットとしては、1個又は2個のN原子、0個又は1個のS原子、及び残余の炭素原子を含む任意の飽和5員環又は6員環が挙げられる。

【0096】

本発明において有用な複素環式環のさらに別のサブセットは芳香族複素環である。「芳香族複素環」(或いは「ヘテロアリアル環」という用語は、一般に、環が芳香環である、上で定義した複素環式環を指す。(例えば、R^k、Het A又はHet Cの定義において)このサブセットの有用なサブグループとしては、炭素原子とN、O及びSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子とからなる任意の単環式芳香族5員環又は6員環が挙げられる。このサブグループの代表的な例としては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チエニル(又はチオフェニル)、チアゾリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル及びチアジアゾリルが挙げられる。このサブセットの別の有用なサブグループとしては、1~4個のN原子、0~2個のO原子、及び0~2個のS原子から独立に選択される合計1~4個のヘテロ原子を含む任意の芳香族複素5員環又は6員環が挙げられる。別の有用なサブグループとしては、1個又は2個のN原子と炭素原子を含む任意の芳香族複素5員環又は6員環が挙げられる。

【0097】

10

20

30

40

50

「縮合二環式複素環」という用語は、N、O及びSから独立に選択される1個以上のヘテロ原子（例えば、1～6個のヘテロ原子、1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、1個又は2個のヘテロ原子、或いは1個のヘテロ原子）を含む任意の二環式8～12員環構造を指し、1個の環がそのヘテロ原子のすべてを含み、又は各環がそのヘテロ原子の少なくとも1個を含み、各環が飽和又は不飽和であり、2個の隣接環原子が環構造中の環の各々によって共有され、その2個の共有原子の各々が独立に炭素原子又はヘテロ原子である。環構造中の窒素及び硫黄ヘテロ原子のいずれか1個以上が場合によっては酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子のいずれか1個以上は場合によっては第4級であってもよい。縮合二環式複素環は、結合によって安定な構造が生成する限り、環中の任意のヘテロ原子又は炭素原子を介して分子の残部に結合することができる。二環式複素環が置換基を有するときには、その置換基は、安定な化学構造が生じる限り、ヘテロ原子であると炭素原子であると否とに関わらず、環中の任意の原子に結合することができることを理解されたい。

10

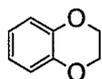
【0098】

本発明において（例えば、R¹の定義において）有用な縮合二環式複素環のサブセットとしては、N、O及びSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含み、環の少なくとも1個が芳香族である任意の縮合二環式複素9員環又は10員環が挙げられる。このサブセット内の二環式複素環の代表的な例としては、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、クロマニル、イソクロマニル、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾ-1,4-ダイオキシニル（すなわち、

20

【0099】

【化15】



）、及びベンゾ-1,3-ジオキサソリル（すなわち、

【0100】

【化16】



）が挙げられる。

【0101】

特段の記載がない限り、「不飽和」環は部分的又は完全な不飽和環である。

【0102】

特段の記載がない限り、本明細書に引用するすべての範囲は、両端を含むものである。例えば、「1～4個のヘテロ原子」を含むと記された複素環式環は、1、2、3又は4個のヘテロ原子を含むことができることを意味する。

40

【0103】

可変因子（例えば、R^a、R^b又はR^c）は、本発明の化合物を表現し記述する任意の構築体中、又は式I若しくは他の任意の式中に2回以上出現するが、その出現ごとの定義は、他のすべての出現におけるその定義とは無関係である。また、置換基及び/又は可変因子の組合せは、このような組合せが安定化合物を生じる場合にのみ許容される。

【0104】

「置換」という用語（例えば、「各アリールは、1～5個の置換基で場合によっては置換されていてもよく、…」）は、指定された置換基による一置換及び多置換を、そのような単一及び複数の置換（同じ部位における多置換を含めて）が化学的に許容される程度まで含む。

50

【 0 1 0 5 】

ある基の構造式中の開いた結合 (o p e n b o n d) の前のシンボル

【 0 1 0 6 】

【 化 1 7 】

「 ~~~ 」

は、分子残部に対するその基の結合点を示す。

【 0 1 0 7 】

本発明の化合物は、不斉中心を有することができ、特に記載しない限り、立体異性体の混合物、個々のジアステレオマー、又は鏡像異性体として存在することができ、すべての異性体が発明に含まれる。

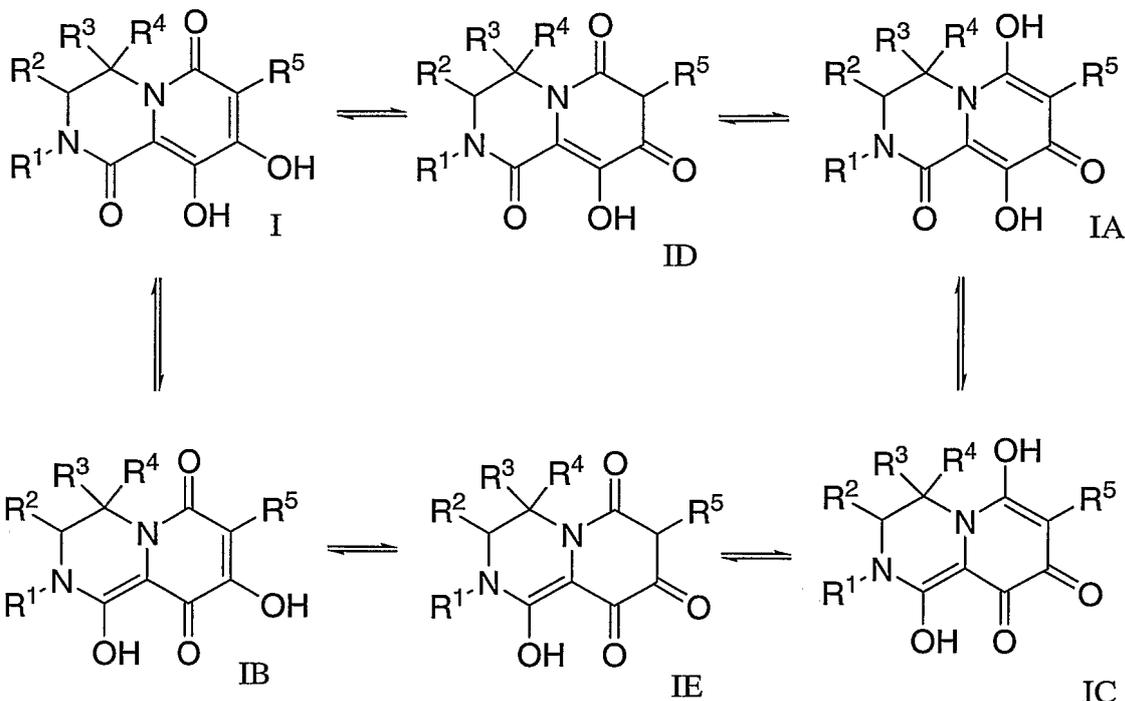
10

【 0 1 0 8 】

当業者には知られているように、本発明の化合物のすべては、以下のような互変異性体として存在することができる。

【 0 1 0 9 】

【 化 1 8 】



20

30

【 0 1 1 0 】

本発明では、本明細書において式 I の化合物と称した場合、化合物 I 自体を指すか、又はその互変異性体自体 (例えば、I A、I B、I C、I D 又は I E) のいずれか 1 個を指すか、又は 2 個以上の互変異性体 (例えば、I、I A、I B、I C、I D 及び I E の 2 個以上) の混合物を指すものと理解されたい。

40

【 0 1 1 1 】

本発明の化合物は、H I V インテグラーゼの阻害、ヒト免疫不全症ウイルス (H I V) による感染症の予防又は治療、及び引き続き発症する A I D S など病的症状の予防、治療又は発症遅延に有用である。A I D S の予防、A I D S の治療、A I D S の発症遅延、又は H I V 感染症の予防若しくは治療は、これらだけに限定されないが、H I V 感染症の多種多様な状態、すなわち、A I D S、A R C (エイズ関連症候群)、症候性と無症候性の両方、及び H I V への実際的又は潜在的曝露の治療を含むと定義される。例えば、本発明の化合物は、輸血、体液交換、かみ傷 (b i t e s)、偶発的針刺し、又は手術中の患者

50

血液への曝露などによって過去にH I Vに曝露された恐れがあるH I V感染症の治療に有用である。

【0112】

本発明の化合物は、抗ウイルス性化合物のスクリーニングアッセイの調製及び実施に有用である。例えば、本発明の化合物は、より強力な抗ウイルス性化合物をスクリーニングする優れたツールである酵素突然変異体を単離するのに有用である。また、本発明の化合物は、例えば競合阻害によって、H I Vインテグラーゼに対する他の抗ウイルス薬の結合部位を設け、又は決定するのに有用である。したがって、本発明の化合物は、この目的で販売される商品である。

【0113】

本発明の化合物は、薬剤として許容される塩の形で投与することができる。「薬剤として許容される塩」という用語は、親化合物の有効性を有し、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない（例えば、毒性その他の点でそのレシピエントに有害でない）塩を指す。適切な塩としては、例えば、本発明の化合物の溶液を、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸などの薬剤として許容される酸の溶液と混合して形成することができる酸付加塩などがある。これらの本発明の化合物が酸性部分を有するときには、薬剤として許容されるその適切な塩としては、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム又はマグネシウム塩）、及び四級アンモニウム塩などの適切な有機リガンドと形成される塩などがある。また、酸基（-C O O H）又はアルコール基が存在する場合には、薬剤として許容されるエステルを使用して、化合物の溶解性又は加水分解性を改変することができる。

10

20

【0114】

H I V感染症の予防又は治療、或いはA I D Sの予防、治療、又はその発症遅延のために、本発明の化合物は、本化合物の治療有効量と、無毒の薬剤として許容される従来の担体、アジュバント及びビヒクルとを含む薬剤組成物の単位投与量の形で、経口、（皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射又は注入技術を含めて）非経口投与することができ、吸入噴霧、又は直腸投与することができる。

【0115】

本発明の化合物に関連する「投与」という用語及びその変形（例えば、化合物を「投与する」）は、治療を必要とする個体にその化合物を与えることを意味する。本発明の化合物が1個以上の他の活性薬剤（例えば、H I V感染症又はA I D Sの治療に有用な抗ウイルス薬）と組み合わせて与えられるときには、「投与」及びその変形は、それぞれ、本化合物及び他の薬剤の同時供給及び逐次供給を含むと理解される。

30

【0116】

本明細書において使用する「組成物」という用語は、指定成分を指定量で含む生成物、並びに各指定成分を指定量で混合して直接的又は間接的に得られる任意の生成物を包含するものとする。

【0117】

「薬剤として許容される」とは、薬剤組成物の各成分が、互いに親和性があり、かつそのレシピエントに無害でなければならないことを意味する。

40

【0118】

本明細書において使用する（本明細書では「患者（p a t i e n t）」と称する場合もある）「被検者（s u b j e c t）」という用語は、治療、観察又は実験の対象となる動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0119】

本明細書において使用する「治療有効量」という用語は、組織、系、動物又はヒトにおいて、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床家が求める、治療すべき疾患の症状の軽減を含めた生物学的応答又は薬物応答を誘発する活性化合物又は医薬品の量を意味する。活性化合物（すなわち、活性成分）を塩として投与するときには、活性成分の量は、本化合物の遊離酸又は遊離塩基の形態に対する量を表す。

50

【0120】

薬剤組成物は、経口投与懸濁液剤、錠剤又はカプセル剤、点鼻薬、無菌注射剤、例えば、無菌注射水性又は油性懸濁液剤又は坐剤の形とすることができる。これらの組成物は、当分野で周知の方法によって調製することができ、当分野で周知の賦形剤を含むことができる。適切な方法及び成分は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、A. R. Gennaro編、Mack Publishing Co.、1990に記載されており、その全体を参照により本明細書に援用する。

【0121】

本発明の化合物は、単一用量又は分割用量で0.001~1000mg/kg哺乳動物（例えば、ヒト）体重/日の用量範囲で経口投与することができる。1つの好ましい用量範囲は、経口単一用量又は分割用量で0.01~500mg/kg体重/日である。別の好ましい用量範囲は、経口単一用量又は分割用量で0.1~100mg/kg体重/日である。経口投与の場合には、本組成物は、活性成分1.0~500ミリグラム、特に活性成分1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400及び500ミリグラムを含む錠剤又はカプセル剤の形で提供し、治療すべき患者の症候にあわせて投与量を調節することができる。任意の特定の患者に対する具体的な用量レベル及び投与頻度は、使用する具体的化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用期間、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食餌、投与モード及び時間、排泄速度、薬物組合せ、当該病態の重篤度、並びに治療を受けるホストを含めて様々な要因によって変わり、それらに応じて決まることになるであろう。

【0122】

上述したように、本発明は、本発明のHIVインテグラーゼ阻害化合物と、HIV感染症又はAIDSの治療に有用な1個以上の薬剤との併用も対象とする。例えば、本発明の化合物は、HIV/AIDS抗ウイルス薬、免疫調節物質、抗感染症薬、或いはHIV感染症又はAIDSを治療するのに有用なワクチンの1個以上の有効量と組み合わせて、曝露前及び/又は曝露後の期間、有効に投与することができる。適切な抗ウイルス薬としては、以下の表に記載するものなどがある。

【0123】

【表 1】

薬物名	製造者 (商品名及び/又は所在地)	適応症 (活性)	
アバカビル	Glaxo Welcome	H I V感染症、A I D S、A R C	
GW 1592 1592U89	(ザイアジェン (登録商標))	(nRTI)	
アバカビル+ラミブジン+ジ ドブジン	GlaxoSmithKline (トリジビル (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (nRTI)	10
エースマンナン	Carrington Labs (Irving, TX)	A R C	
ACH 126443	Achillion Pharm	H I V感染症、A I D S、A R C (nRTI)	
アシクロビル	Burroughs Wellcome	H I V感染症、A I D S、A R C、AZT と併用	
AD-439	Tanox Biosystems	H I V感染症、A I D S、A R C	20
AD-519	Tanox Biosystems	H I V感染症、A I D S、A R C	
アデホビルジピボキシル (adefovir dipivoxil) GS 840	Gilead	H I V感染症、A I D S、A R C (逆転写酵素阻害剤)	
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	A R C、PGL、H I V陽性、AIDS	30
アルファインターフェロン	GlaxoSmithKline	カポジ肉腫、H I V、レトロビルと併用	
AMD3100	AnorMed	H I V感染症、A I D S、A R C (CXCR 4拮抗物質)	
アンブレナビル 141 W94 GW 141 VX478 (Vertex)	GlaxoSmithKline (アジェネラーゼ (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
アンサマイシン	Adria Laboratories	A R C	40

LM 427	(Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)		
pH 不安定性アルファ異常型 (aberrant) インターフェロ ンの中和抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	A I D S、A R C	
AR177	Aronex Pharm	H I V感染症、A I D S、A R C	10
アタザナビル (BMS 232632)	Bristol-Myers Squibb (REYATAZ (商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
ベータ-フルオロ-ddA BMS-232623 (CGP-73547)	Nat'l Cancer Institute Bristol-Myers Squibb/Novartis	A I D S 関連疾患 H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	20
カブラビリン (AG-1549、S-1153) CI-1012	Pfizer Warner-Lambert	H I V感染症、A I D S、A R C (nnRTI) H I V-1 感染症	
シドフォビル	Gilead Science	CMV 網膜炎、ヘルペス、パ ピローマウイルス	
硫酸化カードラン サイトメガロウイルス免疫 グロビン	AJI Pharma USA MedImmune	H I V感染症 CMV 網膜炎	30
サイトベン ガンシクロビル	Syntex	視力低下の恐れがある CMV 未梢 CMV 網膜炎	
デラビルジン	Pharmacia-Upjohn (レスプリプター(登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (nnRTI)	
デキストラン硫酸	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd.(Osaka, Japan)	A I D S、A R C、H I V陽 性無症候性	40
ddC (ザルシタビン、ジデオキシ シチジン)	Hoffman-La Roche (ハイビッド (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (ヌクレオシド逆転写酵 素阻害剤)	

ddI (ジダノシン、ジデオキシイ ノシン)	Bristol-Myers Squibb (ヴァイデックス(登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C AZT/d4T (nRTI) と併用	
DPC 681 & DPC 684	DuPont	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
DPC 961 & DPC 083	Bristol-Myers Squibb (DuPont Pharma から)	H I V感染症 A I D S、A R C (nnRTI)	
EL10	Elan Corp、PLC (Gainesville、GA)	H I V感染症	10
エファビレンツ (DMP 266)	Bristol-Myers Squibb (サスティバ(登録商標)) Merck (ストックリン(登録 商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (非ヌクレオシド RT 阻 害剤)	
ファムシクロビル	Novartis (ファムビル(登録商標))	帯状ほう疹、単純ヘルペス	
エムトリシタピン FTC	Gilead (Triangle Pharmaceuticals より) (コ ビ ラ シ ル (COVIRACIL)(登録商 標)) エモリー大学	H I V感染症、A I D S、A R C (nRTI)	20
エムビルン (emvirine)	Gilead (Triangle Pharmaceuticals より) (コアクチノン(登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (nnRTI)	
エンフューヴィルタイド T-20 HBY097	Trimeris & Roche (フューゼオン(登録商標)) Hoechst Marion Roussel	H I V感染症、A I D S、A R C (融合阻害剤) H I V感染症、A I D S、A R C (nnRTI)	30
ホスアンプレナビル	Glaxo Smith Kline	H I V感染症、A I D S、A R C (アンプレナビルのプロ ドラッグ)	
ヒペリシン	VIMRx Pharm.	H I V感染症、A I D S、A R C	40
組換えヒトインターフェロ ンベータ インターフェロンアルファ	Triton Biosciences (Alameda、CA) Interferon Sciences	A I D S、カポジ肉腫、AR C A R C、A I D S	

-n3

インジナビル	Merck (クリキシバン (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C、無症候性H I V陽性、 (PI)	
ISIS 2922 JE2147/AG1776	ISIS Pharmaceuticals Agouron	CMV 網膜炎 H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
KNI-272 ラミブジン、3TC	Nat'l Cancer Institute GlaxoSmithKline (エビビル (登録商標))	H I V関連疾患 H I V感染症、A I D S、A R C (nRTI)	10
ラミブジン+ジドブジン	GlaxoSmithKline (コンビビル (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (nRTI)	
ロブカビル (lobucavir) ロピナビル (ABT-378)	Bristol-Myers Squibb Abbott	CMV 感染症 H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
ロピナビル+リトナビル (ABT-378/r)	Abbott (カレトラ (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	20
モゼナビル (mozenavir) (DMP-450)	AVID (Camden, NJ)	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
ネルフィナビル	Agouron (ピラセプト (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
ネビラピン	Boehringer Ingleheim (ピラミューン (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (nnRTI)	
ノバブレン (novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	H I V 阻害剤	30
ペプチド T オクタペプチド配列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	A I D S	
PRO 140	Progenies	H I V感染症、A I D S、A R C (CCR5 共受容体阻害 剤)	
PRO 542	Progenies	H I V感染症、A I D S、A R C (結合阻害剤)	40
ホスホノホルメート三ナト リウム	Astra Pharm. Products, Inc	CMV 網膜炎、H I V感染症、 他の CMV 感染症	
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	H I V感染症、A I D S、A	

プロブコール	バイレックス (Vyrex)	R C (PI)	
RBC-CD4	Sheffield Med.Tech (Houston TX)	H I V感染症、A I D S、 R C	
リトナビル (ABT-538)	Abbott (ノルビル (登録商 標))	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
サキナビル	Hoffmann-LaRoche (フォートベイス(登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	10
スタブジン ; d4T	Bristol-Myers Squibb	H I V感染症、A I D S、A	
ジデヒドロデオキシ・チミジ ン	(ゼリット (登録商標))	R C (nRTI)	
T-1249	Trimeris	H I V感染症、A I D S、A R C (融合阻害剤)	
TAK-779	Takeda	H I V感染症、A I D S、A R C (注射用 CCR5 受容体拮 抗物質)	20
テノフォビル	Gilead (ビリアド (登録商 標))	H I V感染症、A I D S、A R C (ヌクレオチド逆転写酵 素阻害剤)	
チプラナビル (PNU-140690)	Boehringer Ingelheim	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	
TMC-120 & TMC-125	Tibotec	H I V感染症、A I D S、A R C (nnRTI)	
TMC-126	Tibotec	H I V感染症、A I D S、A R C (PI)	30
バラシクロビル	GlaxoSmithKline	生殖 HSV & CMV 感染症	
ビラゾール	Viratek/ICN	無症候性H I V陽性、LAS、	
リバビリン	(Costa Mesa, CA)	A R C	
ジドブジン ; AZT	GlaxoSmithKline (レトロビル (登録商標))	H I V感染症、A I D S、A R C、カポジ肉腫、他の療法 との併用 (nRTI)	

PI=プロテアーゼ阻害剤

nnRTI=非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤

nRTI=ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤

【 0 1 2 4 】

本発明の化合物は、国際公開第 99 / 6 2 5 1 3 号、国際公開第 99 / 6 2 5 2 0 号又は国際公開第 99 / 6 2 8 9 7 号に記載の化合物などの H I V インテグラーゼ阻害剤と組み合わせて投与することもできる。本発明の化合物は、国際公開第 99 / 0 4 7 9 4 号、国際公開第 99 / 0 9 9 8 4 号、国際公開第 99 / 3 8 5 1 4 号、国際公開第 00 / 5 9 4 9 7 号、国際公開第 00 / 5 9 4 9 8 号、国際公開第 00 / 5 9 5 0 2 号、国際公開第

00/59503号、国際公開第00/76511号、国際公開第00/76512号、国際公開第00/76513号、国際公開第00/76514号、国際公開第00/76792号又は国際公開第00/76793号に記載の化合物などのCCR5受容体拮抗物質と組み合わせて投与することもできる。本発明の化合物は、参照によりその全体を本明細書に援用する国際公開第02/30930号中の表に開示されたHIV/AIDS抗ウイルス薬、免疫調節物質、抗感染薬、或いはHIV感染症又はAIDSを治療するのに有用なワクチンの1個以上の有効量と組み合わせて、曝露前及び/又は曝露後の期間、有効に投与することができる。

【0125】

本発明の化合物と、HIV/AIDS抗ウイルス薬、免疫調節物質、抗感染薬又はワクチンとの組み合わせの範囲は、上で記述又は参照した組み合わせに限定されず、原則的には、AIDS治療に有用な任意の薬剤組成物とのあらゆる組み合わせを含むと理解される。HIV/AIDS抗ウイルス薬及び他の薬剤は、一般に、これらの組み合わせにおいて、Physicians' Desk Reference、第54版、Medical Economics Company、2000に記載されている投与量を含めて、当分野で報告されているそれらの従来用量範囲及び投薬計画で使用されることになるであろう。これらの組み合わせにおける本発明の化合物の用量範囲は上記用量範囲と同じである。

【0126】

本明細書、特にスキーム及び実施例において使用する略語は、以下のとおりである。 20

【0127】

AIDS = 後天性免疫不全症候群
 ARC = エイズ関連症候群
 Bn = ベンジル
 BOP = ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス - (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
 CBZ = カルボベンゾキシ (或いは、ベンジルオキシカルボニル)
 DMAP = ジメチルアミノピリジン
 DMF = ジメチルホルムアミド
 DMSO = ジメチルスルホキシド 30
 EDC又はEDAC = 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
 ES - MS = エレクトロスプレー質量分析
 Et = エチル
 FT ICR = フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴
 Hal = ハロゲン化物
 HIV = ヒト免疫不全症ウイルス
 HOBt = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
 HPLC = 高速液体クロマトグラフィー
 LC = 液体クロマトグラフィー 40
 Me = メチル
 MS = 質量分析
 NBS = N - プロモスクシンイミド
 NMR = 核磁気共鳴
 TFA = トリフルオロ酢酸
 THF = テトラヒドロフラン

【0128】

本発明の化合物は、以下の反応スキーム及び実施例、又はその変形例に従って、容易に利用可能な出発材料、試薬及び従来合成手順を用いて容易に調製することができる。これらの反応においては、それ自体当業者に既知ではあるが、あまり詳細には述べられてい 50

ない変異体を利用することもできる。また、本発明の化合物を調製する他の方法も、以下の反応スキーム及び実施例に照らして当業者には容易に明らかとなるはずである。特に断らない限り、すべての可変基は上で定義したとおりである。

【0129】

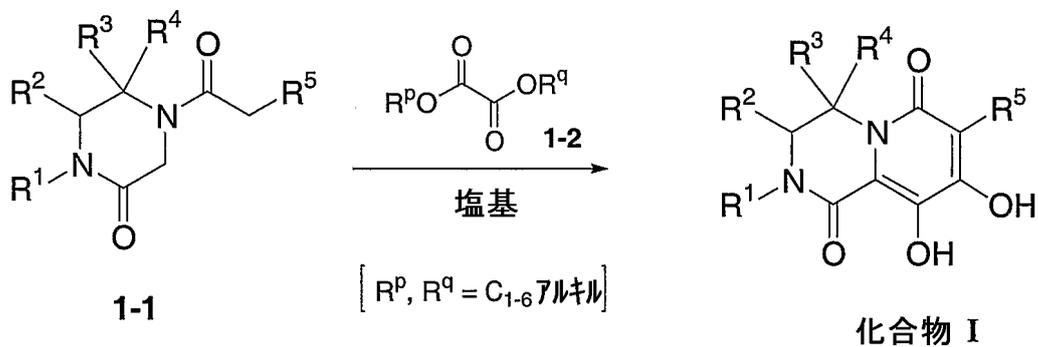
本発明の化合物の 8, 9 - ジヒドロキシジヒドロピリドピラジン - 1, 6 - ジオン及び 8, 9 - ジヒドロキシピリドピラジン - 1, 6 - ジオンは、それぞれ、1 - アルキル - 4 - アシルピペラジン - 2 - オン及び 1 - アルキル - 4 - アシル - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 (1H) - オンを一連のシュウ酸塩添加 - 環化に供することによって調製することができる。スキーム 1 は、式 (I) の化合物を調製する一般的手法を示したものである。スキーム 1 においては、ピペラジン - 2 - オン 1 - 1 は、塩基 (例えば、リチウム又はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、又はリチウムジイソプロピルアミド) の存在下、低温 (例えば、約 0 ~ 約 25) で無水非プロトン溶媒 (例えば、DMF) 中でシュウ酸塩 1 - 2 により処理して式 (I) のジヒドロキシピリドピラジンジオンが得られる。スキーム 2 は、式 (II) の化合物を調製する同じ手法を例示したものである。類似の手順を使用して、前に定義し記述した式 (III) の化合物を調製することができる。

10

【0130】

【化19】

スキーム 1



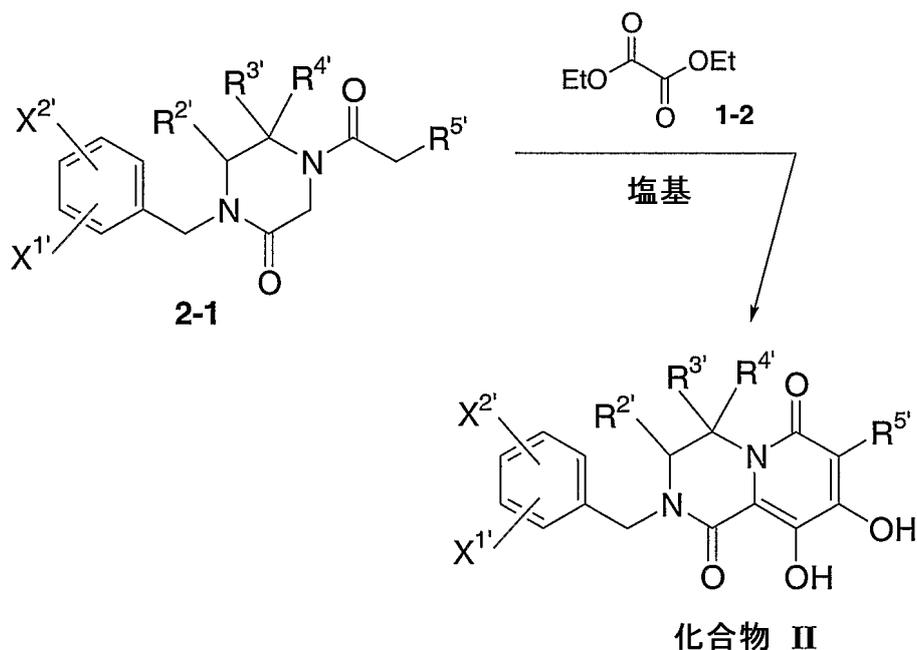
20

【0131】

30

【化20】

スキーム2



10

20

【0132】

式1-1の1-アルキル-4-アシルピペラジン-2-オンは、4-ピペラジニル窒素上に保護基を有するピペラジン-2-オンをアルキル化し、アルキル化生成物を脱保護し、次いで適切なアシル化剤を用いてアシル化してR⁵を導入することによって調製することができる。ピペラジン-2-オン中のアミンの保護及び脱保護を、Protective Groups in Organic Chemistry、J. F. W. McOmie編、Plenum Press、1973、T. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、1991に記載のものなど従来のアミン保護基を用いて実施することができる。この化学反応によるピペラジン-2-オン1-1の調製のさらなる詳細は、Bernotas等、Tetrahedron Lett. 1996、7339；Saari等、J. Med. Chem. 1990、2590；Sugihara等、J. Med. Chem. 1998、489に記載されている。この方法は、化合物2-1を調製するスキーム3に例示されている。ここで、CBZで保護されたピペラジン-2-オン3-1は、塩基の存在下（例えば、Li又はNaビス（トリメチルシリル）アミド又はLiジイソプロピルアミドの存在下、0～25℃で、DMFなどの無水非プロトン溶媒中で）、ハロゲン化ベンジル（例えば、臭化ベンジル）3-2によってアルキル化され、次いで、アルキル化生成物3-3は、還元剤（例えば、Pd/C上のH₂）を用いて処理されてCBZ保護基が除去される。次いで、脱保護生成物は、無水物3-4でアシル化されて2-1が得られる。この化学反応のさらなる詳細は、Wei等、Bioorg. Med. Chem. 2000、1737に見出すことができる。化合物3-1は、Choi等、J. Med. Chem. 1999、3647；Najman-Bronzewska等、Pharmazie 1997、198；Fryer等、J. Org. Chem. 1991、3715に記載された方法、又はその通常の変法を用いて調製することができる。

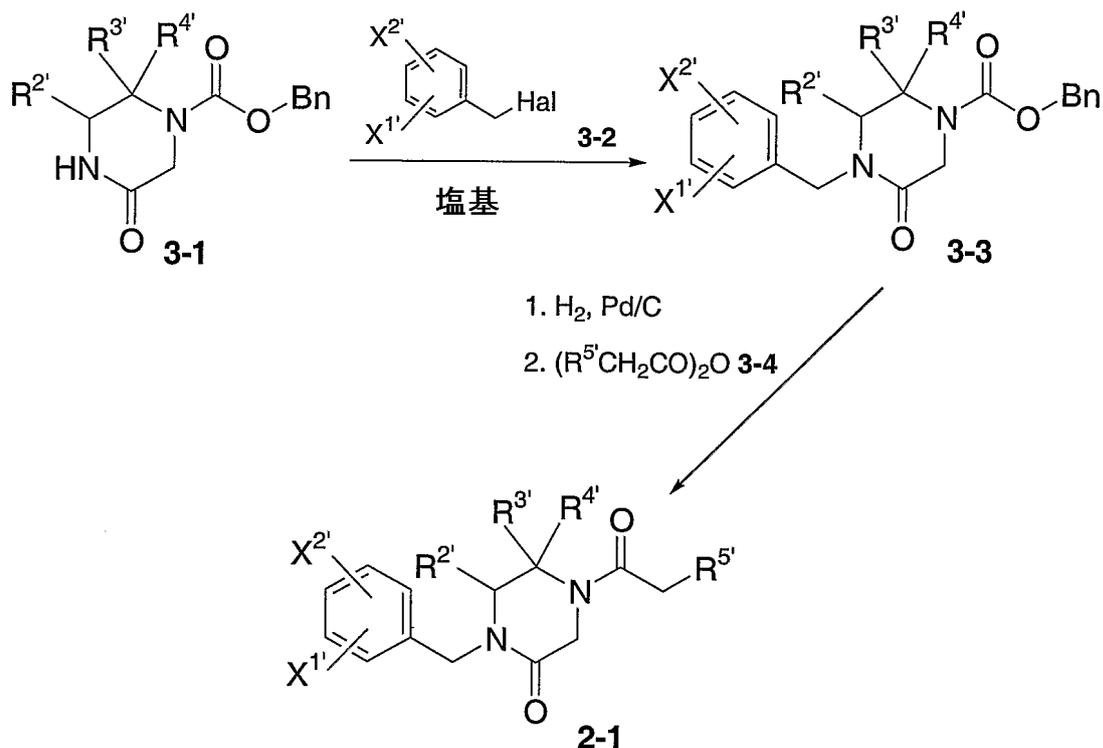
30

40

【0133】

【化 2 1】

スキーム 3



10

20

【0134】

ピペラジン - 2 - オン 1 - 1 を調製する他の方法は、それぞれピペラジン - 2 - オン 2 - 1 及び 5 - 4 の調製を示すスキーム 4 及び 5 に例示されている。(注：ピペラジン - 2 - オン 5 - 4 は、 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ を有する 2 - 1 と同じである。) スキーム 4 においては、4 - アシルピペラジン - 2 - オン 4 - 1 は、Li 又は Na ビス(トリメチルシリル)アミド、Li ジイソプロピルアミドなどの塩基の存在下、低温(例えば、0 ~ 25) で DMF などの無水非プロトン溶媒中でハロゲン化ベンジル(例えば、臭化ベンジル) 3 - 2 によってアルキル化される。この化学反応の詳細は、Hori 等、Chem. Pharm. Bull. 1981、1594 に見出すことができる。スキーム 5 においては、対応するベンズアルデヒド及びジメトキシエチルアミンの還元アルキル化によって、N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - N - ベンジルアミンが得られる。アルキル化生成物は、標準的なカップリング試薬(例えば、EDC、BOP など)を用いて N - アシル - グリシンによってアシル化される。酸を用いたアシル化生成物の処理(例えば、 MeSO_3H の CH_2Cl_2 溶液、Kim 等、Heterocycles 1998、2279; 水性 TFA、Horwell 等、Tetrahedron 1998、4591; p - TsOH のトルエン溶液、Uchida 等、Chem. Pharm. Bull. 1997、1228; HCl - アセトニトリル、Kurihara 等、Heterocycles 1982、191) によって環化生成物が得られ、これは接触水素化されて 4 - アシル - 1 - (ベンジル)ピペラジン - 2 - オン 5 - 4 が得られた。

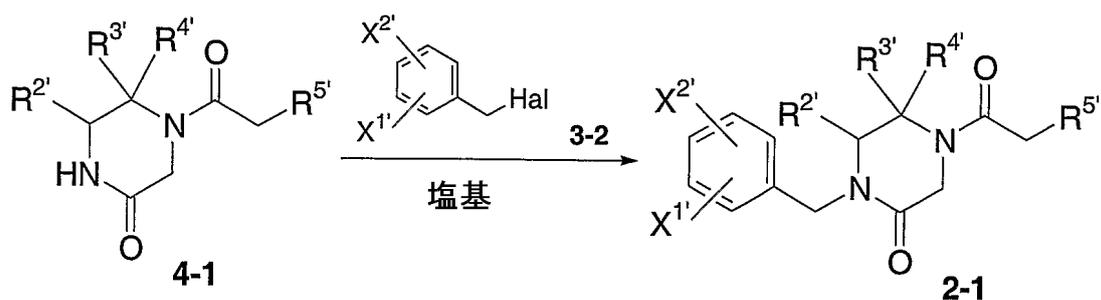
30

40

【0135】

【化22】

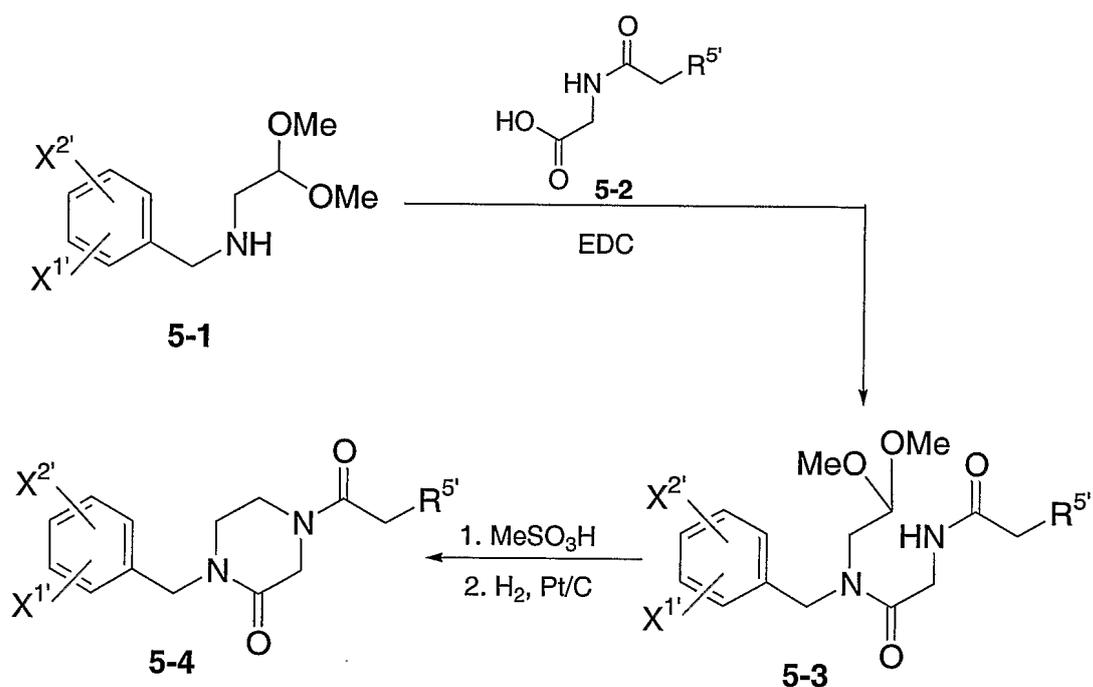
スキーム4



【0136】

【化23】

スキーム5



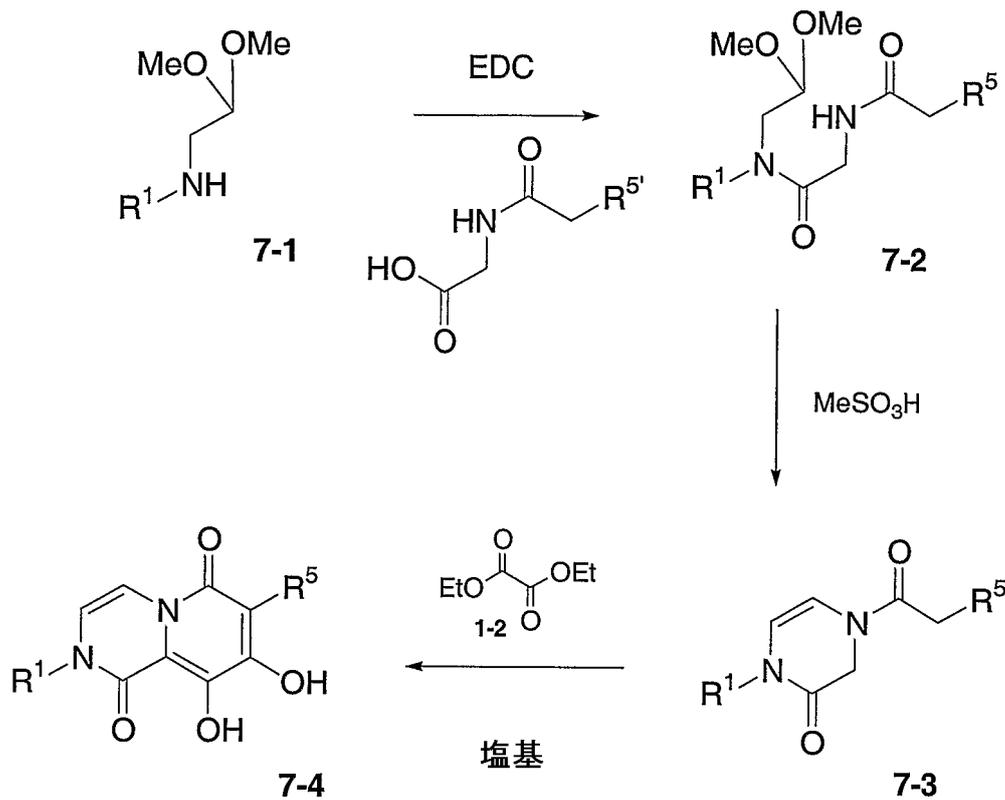
【0137】

スキーム6に、ジヒドロキシピリドピラジンジオンの調製に続いてピリドピラジン環の7位に官能基を導入する方法を示す。スキーム6のパートAに示すように、ハロゲンは、適切なハロゲン化剤（例えば、 Br_2 、NBS、 ICl など）を用いてジヒドロキシピリドピラジンジオン 6-1を処理することによって導入することができる。この化学反応の詳細は、March、Advanced Organic Chemistry、531～534、第4版に見出すことができる。スキーム6のパートBに、March、Advanced Organic Chemistry、900～902、第4版に記載されたマンニッヒ反応によるアルキルアミノ基の導入を示す。パートBにおいては、ジヒドロキシピリドピラジンジオン 6-1は、アルデヒドと求核性第二級アミンのアルコール溶液の混合物によって処理されて、7-アミノアルキル化ジヒドロキシピリドピラジンジオン 6-3を与える。

40

【0138】

【化 2 5】
スキーム 7



10

20

【0141】

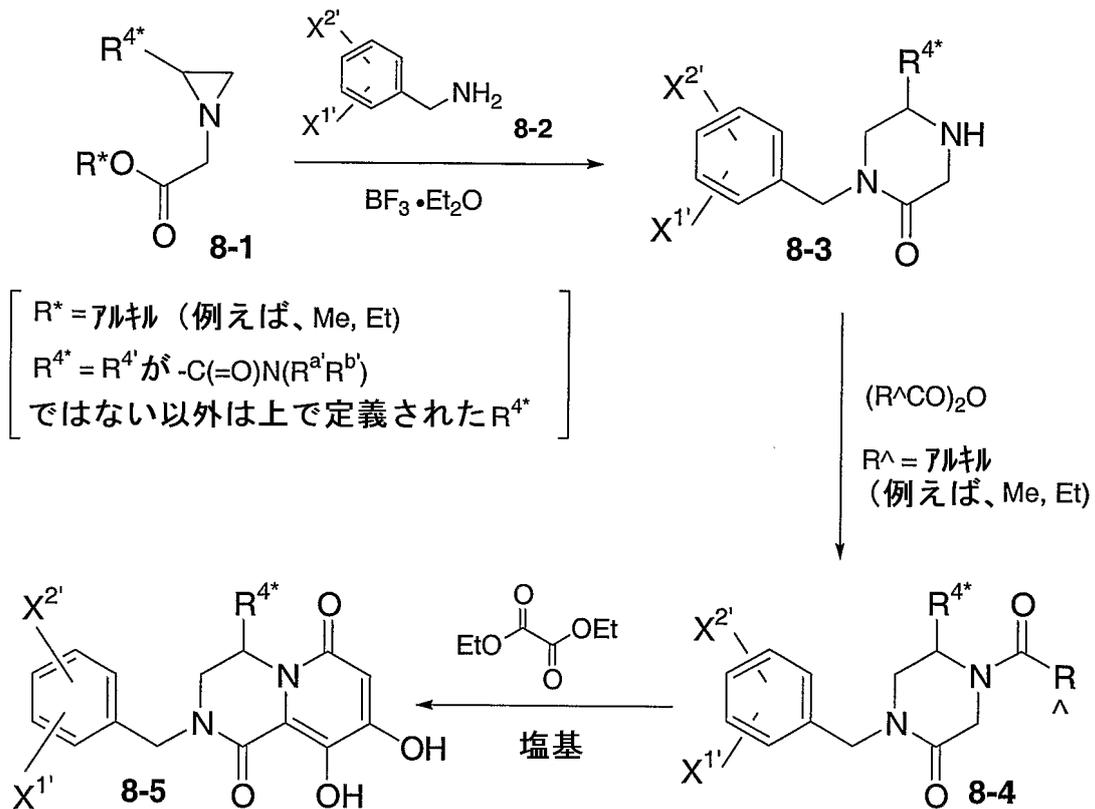
スキーム 8 に、環の 4 位にアルキル又は置換アルキルを有するジヒドロキシジヒドロピリド - ピラジン - 1, 6 - ジオンを調製する方法を示す。スキーム 8 においては、ポロントリフルオライドエーテル化合物の存在下で、アルキル (2 - 置換アジリジン - 1 - イル) アセテート 8 - 1 をベンジルアミン 8 - 2 で処理して、5 - 置換 - 1 - ベンジルピペラジン - 2 - オン 8 - 3 を得た。ピペラジンをアシル化し、続いて、スキーム 1 に示したシュウ酸塩添加 - 環化手順によって、4 - 置換ジヒドロキシジヒドロピリド - ピラジン - 1, 6 - ジオン 8 - 5 を得た。R⁴' = ベンジルオキシメチルの場合には、化合物 8 - 5 は水素添加 (例えば、Pd 上の H₂) されて R⁴' = ヒドロキシメチルを与えることに留意されたい。

30

スキーム 8

【0142】

【化 2 6】
スキーム 8



10

20

【0143】

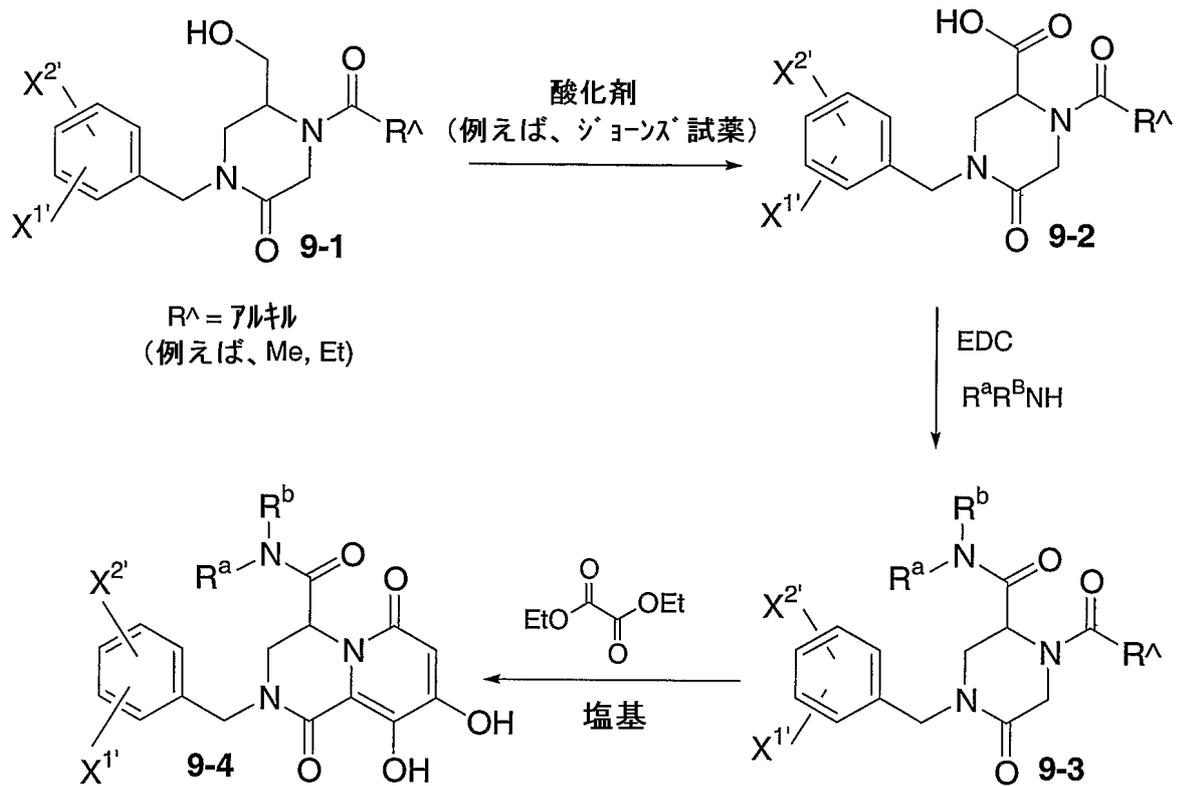
スキーム 9 に、環の 4 位にアミノカルボニル置換基を有するジヒドロキシジヒドロピリド - ピラジン - 1, 6 - ジオンを調製する方法を示す。スキーム 9 においては、ヒドロキシシメチルピペラジノン 9 - 1 は、ジョーンズ試薬などの酸化試薬を用いて酸化された。得られた酸 9 - 2 は、アミンの存在下で EDC などのカップリング試薬を用いて対応する

30

【0144】

【化 27】

スキーム 9



10

20

【0145】

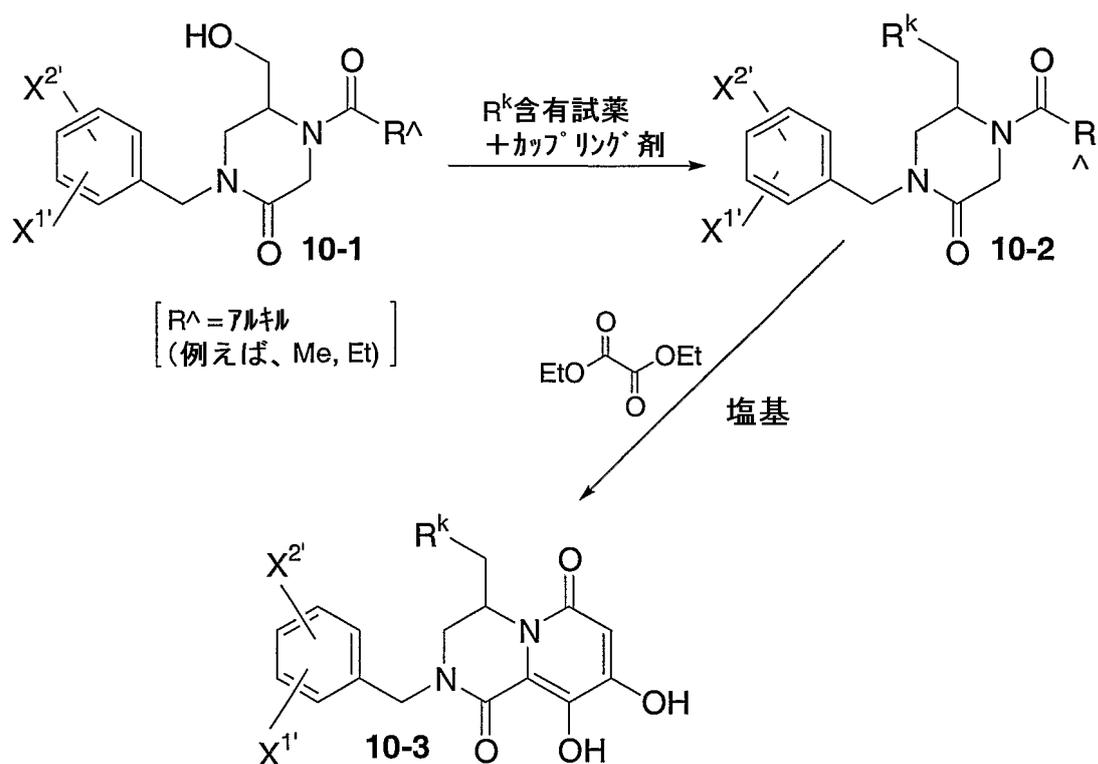
スキーム 10 に、環の 4 位にヘテロサイクリルメチル置換基を有するジヒドロキシジヒドロピリド - ピラジン - 1, 6 - ジオンを調製する方法を示す。スキーム 10 によれば、ヒドロキシメチルピペラジノン 10 - 1 は、シアノメチレントリ - n - ブチルホスホラン又はジエチルアゾジカルボキシレート - トリフェニルホスフィンなどのカップリング試薬の存在下において複素環式スルホンアミドで処理して、4 - 複素環式メチル置換ピペラジン - 2 - オン 10 - 2 を得ることができる。スキーム 1 に示したシュウ酸塩添加 - 環化手順によって 10 - 2 を処理して、複素環式メチル置換ジヒドロキシジヒドロピリド - ピラジン - 1, 6 - ジオン 10 - 3 を得ることができる。

30

【0146】

【化 2 8】

スキーム10



10

20

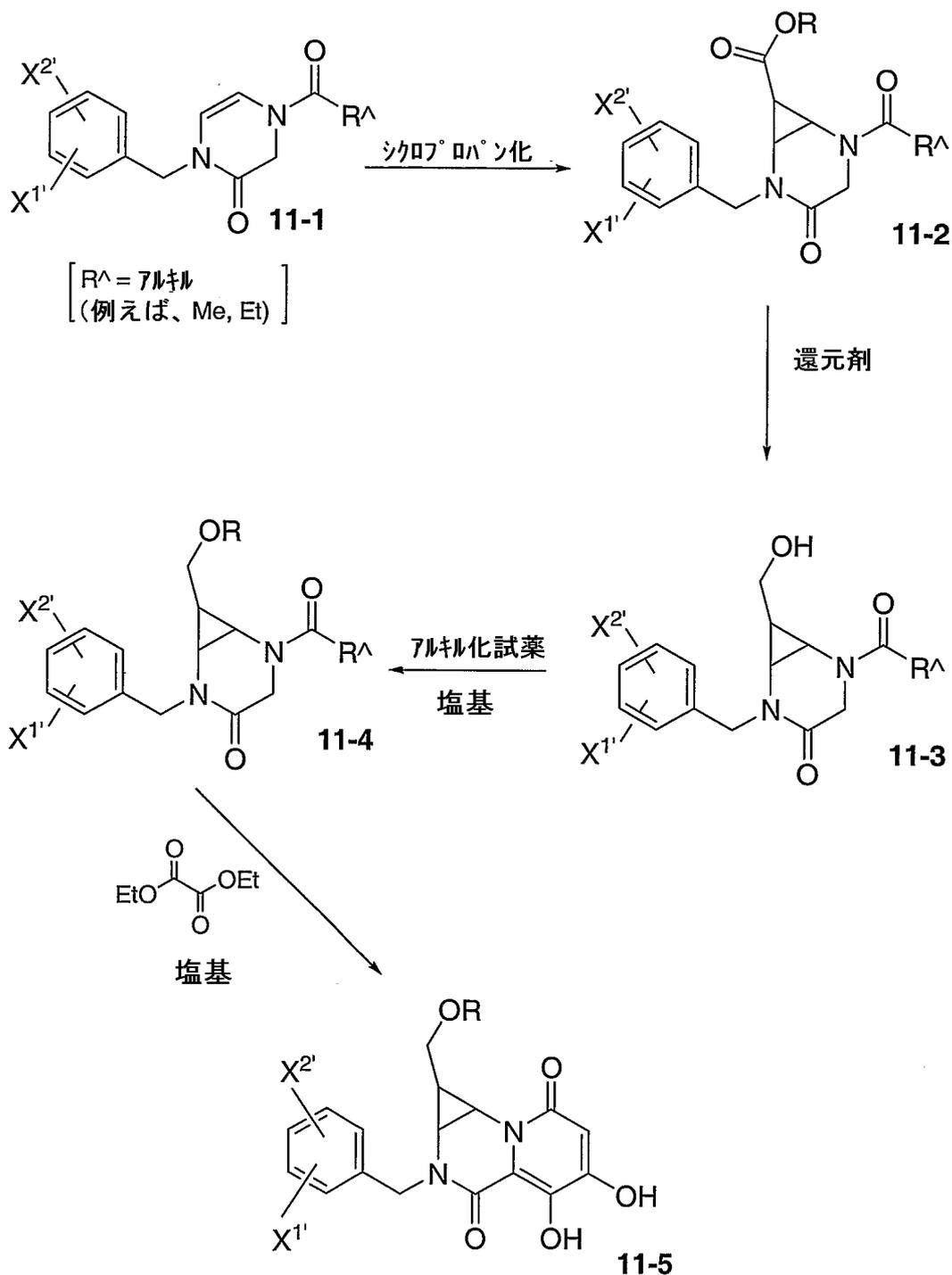
30

【0147】

スキーム11に、4,5-ジヒドロキシ-テトラヒドロシクロプロパピリド-ピラジン-3,7-ジオンを調製する方法を示す。ここで、3,4-ジヒドロピラジン11-1は、エチルジアゾアセテート、銅粉などのシクロプロパン化試薬を用いてシクロプロパン化される。得られたエステル11-2は、対応するアルコール11-3を得るために、還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウム）を用いて処理することができる。対応するアルコール11-3は、アルキル化生成物11-4を得るために、アルキル化試薬（例えば、臭化ベンジル、又はヨウ化メチルなどのハロゲン化アルキル）及び塩基（例えば、NaH）を用いて処理することができる。次いで、スキーム1に示したシュウ酸塩添加-環化手順に11-4を供して、所望の4,5-ジヒドロキシ-テトラヒドロシクロプロパピリド-ピラジン-3,7-ジオン11-5を得ることができる。

【0148】

【化 2 9】



10

20

30

【0149】

上述のスキームに示した本発明の化合物を調製するプロセスにおいては、様々な部分及び置換基中の官能基は、使用する反応条件下及び/又は使用する試薬の存在下で感応性又は反応性とすることができる。このような感応性/反応性は、所望の生成物の生成を減らすために、或いはその形成を防止するためにさえ、所望の反応の進行を妨げることができる。したがって、当該分子のいずれかの感応性基又は反応性基を保護することが必要な又は望ましいことがある。保護は、Protective Groups in Organic Chemistry、J. F. W. McOmie編、Plenum Press、1973及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、1991に記載されたものなど従来の保護基を用いて実施することができ

40

50

る。これらの保護基は、都合の良い後続段階において当分野で既知の方法を用いて除去することができる。

【0150】

以下の実施例は、本発明及びその実施を説明するためにのみある。これらの実施例は、本発明の範囲又は精神を限定するものと解釈すべきではない。

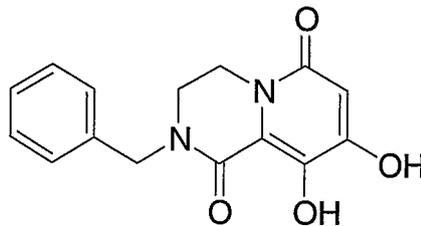
【実施例1】

【0151】

2 - ベンジル - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【0152】

【化30】



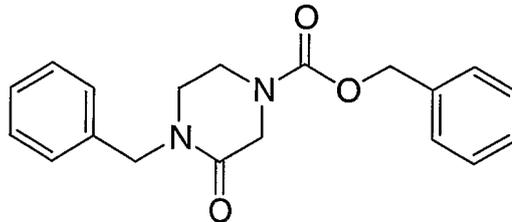
10

【0153】

段階1：ベンジル 4 - ベンジル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0154】

【化31】



20

30

窒素雰囲気下にあるベンジル 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 . 7 g、20 mmol) の DMF (75 mL) 冷 (0) 溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの THF (24 mL、24 mmol) 溶液を添加し、その温度で 30 分間攪拌した。得られた溶液を、臭化ベンジル (2 . 9 mL、24 mmol) を用いて処理し、室温で終夜攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を HCl 水溶液と酢酸エチルに分配させた。抽出された有機物を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で酢酸エチルとヘキサンの 50 - 50 混合物を用いて溶離させた。適切な画分を収集し濃縮して、ベンジル化生成物を得た。

40

【0155】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7 . 4 ~ 7 . 2 (m、10 H)、5 . 15 (s、2 H)、4 . 63 (s、2 H)、4 . 25 (s、2 H)、3 . 66 (br t、 $J = 5 . 3 \text{ Hz}$ 、2 H)、3 . 27 (br s、2 H)。

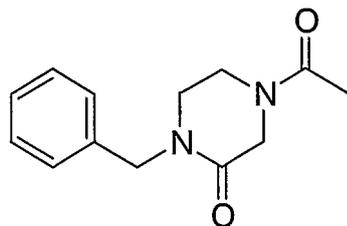
ES MS $M + 1 = 325$

【0156】

段階2：4 - アセチル - 1 - ベンジルピペラジン - 2 - オン

【0157】

【化 3 2】



ベンジル 4 - ベンジル - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 . 7 g 、 1 4 . 5 m m o l) と 1 0 % P d / C (0 . 4 7 g) の混合物のエタノール (1 5 0 m L) 溶液を水素 (1 a t m) 雰囲気下室温で終夜攪拌した。その生成混合物をセライトのパッドを通してろ過し、減圧濃縮して、1 - ベンジルピペラジン - 2 - オンを得た。得られたオイル (1 . 0 6 g 、 5 . 5 m m o l) の一部を、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 4 6 m L 、 8 . 3 m m o l) 、 D M A P (6 8 m g 、 0 . 5 5 m m o l) 及び無水酢酸 (0 . 7 3 m L 、 7 . 8 m m o l) の混合物の塩化メチレン (3 0 m L) 溶液を用いて 0 で処理した。室温で終夜攪拌後、得られた混合物を濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上でメタノールと酢酸エチルの 1 0 - 9 0 混合物を用いて溶離させた。適切な画分を収集し濃縮して、標記ピペラジノンを得た。

10

【 0 1 5 8 】

20

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 回転異性体の約 2 : 1 混合物 7 . 4 ~ 7 . 2 (m 、 5 H) 、 4 . 6 4 (s 、 2 / 3 H) 、 4 . 6 3 (s 、 1 1 / 3 H) 、 4 . 3 2 (s 、 2 / 3 H) 、 4 . 2 1 (s 、 1 1 / 3 H) 、 3 . 7 6 (b r t 、 J = 5 . 3 H z 、 1 1 / 3 H) 、 3 . 6 3 (b r t 、 J = 5 . 3 H z 、 2 / 3 H) 、 3 . 3 0 (b r t 、 J = 5 . 3 H z 、 2 / 3 H) 、 3 . 2 7 (b r t 、 J = 5 . 3 H z 、 1 1 / 3 H) 、 2 . 1 1 (s 、 2 H) 、 2 . 1 0 (s 、 1 H) 。

E S M S M + 1 = 2 3 3

【 0 1 5 9 】

段階 3 : 2 - ベンジル - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

30

窒素雰囲気下にある 4 - アセチル - 1 - ベンジルピペラジン - 2 - オン (0 . 4 9 g 、 2 . 1 m m o l) の D M F (1 0 m L) 冷 (0) 溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの T H F (2 . 5 m L 、 2 . 5 m m o l) 溶液を添加し、その温度で 3 0 分間攪拌した。得られた溶液をシュウ酸ジエチル (0 . 4 3 m L 、 3 . 1 m m o l) で処理し、室温で終夜攪拌した。次いで、得られた混合物を追加のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの T H F (1 0 m L 、 1 0 m m o l) 溶液で処理し、室温で 6 時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を H C l 水溶液と酢酸エチルに分配させた。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣を H P L C 精製にかけ、C - 1 8 固定相上で水 / アセトニトリル / T F A 移動相によって溶離させた。適切な画分を収集し、凍結乾燥させて、白色固体の標記化合物を得た。

40

【 0 1 6 0 】

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 3 3 (s 、 1 H) 、 1 1 . 0 7 (b r s 、 1 H) 、 7 . 3 9 ~ 7 . 2 5 (m 、 5 H) 、 5 . 9 3 (s 、 1 H) 、 4 . 7 0 (s 、 2 H) 、 3 . 9 7 (t 、 J = 5 . 5 H z 、 2 H) 、 3 . 5 6 (t 、 J = 5 . 5 H z 、 2 H) 。

E S M S M + 1 = 2 8 7

【 実施例 2 】

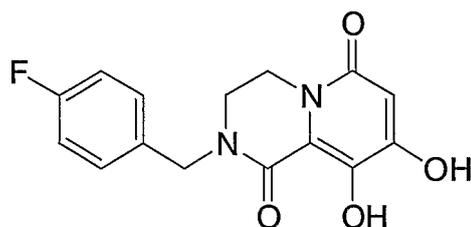
【 0 1 6 1 】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

50

【 0 1 6 2 】

【 化 3 3 】



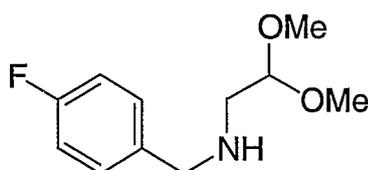
10

【 0 1 6 3 】

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

【 0 1 6 4 】

【 化 3 4 】



20

4 - フルオロベンズアルデヒド (2 2 7 . 6 g 、 1 . 8 3 m o l) とジメトキシ - エチルアミン (1 9 2 . 6 g 、 1 . 8 3 m o l) の混合物のメタノール (2 . 5 L) 溶液を 6 5 で 1 . 5 時間加熱した。その溶液を室温に終夜冷却し、2 時間にわたり水素化ホウ素ナトリウム (4 7 . 6 g 1 . 2 6 m o l) で分割処理した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、水 (1 L) で急冷した。生成混合物を約 1 L に濃縮し、ジエチルエーテル (3 X) によって抽出した。エーテル抽出物を混合し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮して、黄色オイルの標記化合物を得た。

【 0 1 6 5 】

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 2 8 (d d 、 J = 5 . 5 、 8 . 6 H z 、 2 H) 、 7 . 0 0 (t 、 J = 6 . 8 H z 、 2 H) 、 4 . 4 8 (t 、 J = 5 . 5 H z 、 1 H) 、 3 . 7 7 (s 、 2 H) 、 3 . 3 7 (s 、 6 H) 、 2 . 7 3 (d 、 J = 5 . 5 H z 、 2 H) 。

30

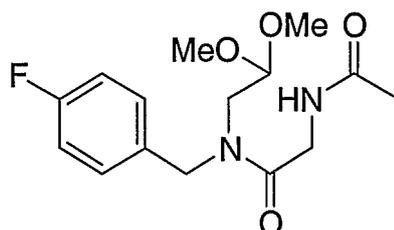
E S M S M + 1 = 2 1 4

【 0 1 6 6 】

段階 2 : N² - アセチル - N¹ - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - N¹ - (4 - フルオロベンジル) グリシンアミド

【 0 1 6 7 】

【 化 3 5 】



40

N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - N - (4 - フルオロベンジル) アミン (3 6 6 . 5 g 、 1 . 7 2 m o l) 、 N - アセチルグリシン (2 1 3 . 7 g 、 1 . 8 3 m o l) 、 E D C (3 5 0 . 0 g 、 1 . 8 3 m o l) 及び H O B t (2 9 . 1 g 、 0 . 1 9 m o l) の

50

無水DMF (2.5 L) 溶液にN, N - ジイソプロピルエチルアミン (約250 mL) をその溶液が約pH 8になるまで添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧濃縮した。その残渣をジクロロメタン (4 L) と水 (1 L) に分配させた。その有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。

【0168】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 回転異性体の約1:1混合物 7.27 ~ 6.99 (m, 4H)、6.57 (br s, 1H)、4.67 (s, 1H)、4.58 (s, 1H)、4.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 0.5H)、4.32 (t, $J = 5.3$ Hz, 0.5H)、4.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、4.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、3.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、3.39 (s, 3H)、3.35 (s, 3H)、3.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、2.06 (s, 1.5H)、2.04 (s, 1.5H)。

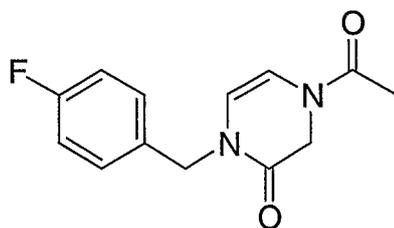
ES MS $\text{M} - \text{OCH}_3 = 281$

【0169】

段階3: 4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 (1H) - オン

【0170】

【化36】



室温のメタンスルホン酸 (314 g) のジクロロメタン (10 L) 溶液に、 N^2 - アセチル - N^1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - N^1 - (4 - フルオロベンジル) グリシンアミド (438 g, 1.07 mol) のジクロロメタン (2 L) 溶液を2時間にわたり徐々に添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (3 L) で処理した。有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (3 L) で処理した。有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。残留オイルに酢酸エチル (1 L) を添加し、室温で攪拌した。固形沈降物をろ過して標記化合物を得た。

【0171】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 回転異性体の約5:1混合物 7.3 ~ 7.2 (m, 2H)、7.1 ~ 7.0 (m, 2H)、6.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 1/5H)、6.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 4/5H)、5.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 1/5H)、5.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 4/5H)、4.68 (s, 1.3/5H)、4.66 (s, 2/5H)、4.42 (s, 1.3/5H)、4.36 (s, 2/5H)、2.16 (s, 3H)。

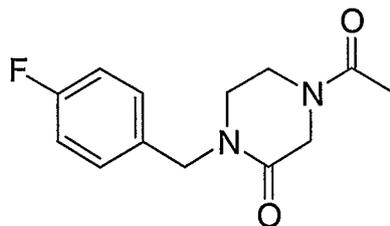
ES MS $\text{M} + 1 = 249$

【0172】

段階4: 4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 2 - オン

【0173】

【化 3 7】



4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 (1 H) - オン (1 4 1 g 、 0 . 5 7 m o l) と 5 % P d / C (1 0 . 4 g) の混合物のエタノール (5 0 0 m L) 溶液を水素 (1 a t m) 雰囲気下、室温で終夜攪拌した。生成混合物をセライトのパッドを通してろ過し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。残留エタノールをトルエン (3 X) とともに減圧下で同時蒸発によって除去した。得られたオイルを静置して凝固させ、さらに精製せずに次の段階に使用した。

【 0 1 7 4 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 回転異性体の約 2 : 1 混合物 7 . 3 (m 、 2 H) 、 7 . 0 (m 、 2 H) 、 4 . 5 8 (s 、 2 H) 、 4 . 3 2 (s 、 2 / 3 H) 、 4 . 2 0 (s 、 1 1 / 3 H) 、 3 . 7 7 (b r t 、 J = 5 . 4 H z 、 1 1 / 3 H) 、 3 . 6 3 (b r t 、 J = 5 . 4 H z 、 2 / 3 H) 、 3 . 3 0 (b r t 、 J = 5 . 4 H z 、 2 / 3 H) 、 3 . 2 6 (b r t 、 J = 5 . 4 H z 、 1 1 / 3 H) 、 2 . 1 2 (s 、 2 H) 、 2 . 1 1 (s 、 1 H) 。

E S M S M + 1 = 2 5 1

【 0 1 7 5 】

段階 5 : 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

窒素雰囲気下にある 4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 2 - オン (3 0 . 6 g 、 1 2 2 m m o l) の D M F (7 0 0 m L) 冷 (0) 溶液に、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドの T H F (2 M 、 7 3 m L 、 1 4 6 m m o l) 溶液を添加し、その温度で 3 0 分間攪拌した。得られた溶液をシュウ酸ジエチル (1 6 . 7 m L 、 1 2 3 m m o l) で処理し、室温で終夜攪拌した。次いで、得られた混合物を追加のナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドの T H F (2 M 、 7 3 m L 、 1 4 6 m m o l) 溶液で処理し、室温で 4 時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を H C l 水溶液と酢酸エチルの混合物で処理した。得られた沈殿物をろ過して標記化合物を得た。

【 0 1 7 6 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 3 1 (s 、 1 H) 、 1 1 . 0 7 (b r s 、 1 H) 、 7 . 4 0 (d d 、 J = 8 . 3 、 5 . 8 H z 、 2 H) 、 7 . 2 0 (t 、 J = 8 . 3 H z 、 2 H) 、 5 . 9 8 (s 、 1 H) 、 4 . 6 8 (s 、 2 H) 、 3 . 9 7 (t 、 J = 5 . 3 H z 、 2 H) 、 3 . 5 6 (t 、 J = 5 . 3 H z 、 2 H) 。

E S M S M + 1 = 3 0 5

【 実施例 3 】

【 0 1 7 7 】

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

【 0 1 7 8 】

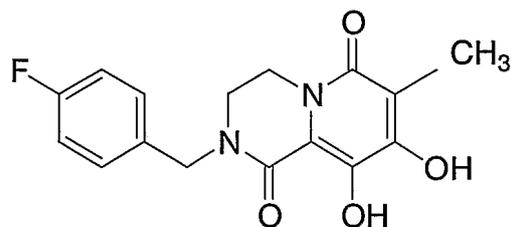
10

20

30

40

【化38】



臭化ベンジル（段階1）を臭化4-フルオロベンジルで置換し、無水酢酸（段階2）を無水プロピオン酸で置換した以外は、実施例1に記載したものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

10

【0179】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 12.50 (s, 1H), 7.4~7.0 (m, 4H), 6.40 (br s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H)。

ES MS $M + 1 = 319$

【実施例4】

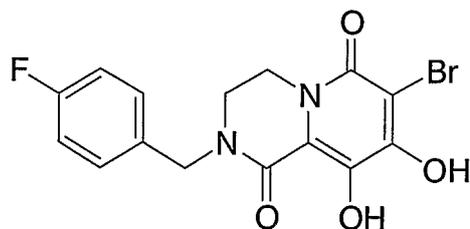
【0180】

2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

20

【0181】

【化39】



30

2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン (0.1 g, 0.33 mmol) のクロロホルム (5 mL) 懸濁液に N-プロモ-スクシンイミド (64 mg, 0.36 mmol) を添加し、室温で終夜攪拌した。生成混合物を濃縮し、その残渣を HPLC 精製にかけ、C-18 固定相上で水/アセトニトリル/TFA 移動相を用いて溶離させた。適切な画分を収集し、凍結乾燥させて、白色固体の標記化合物を得た。

【0182】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.69 (s, 1H), 11.62 (br s, 1H), 7.41 (dd, $J = 5.8, 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H)。

40

ES MS $M + 1 = 383 / 385$

【実施例5】

【0183】

2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-7-ヨード-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

【0184】

温度で終夜攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上でクロロホルム、メタノール及び水酸化アンモニウムの90:10:1混合物を用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記生成物を得た。

【0190】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 回転異性体の約2:3混合物 6.81 (br s, 2/5 H)、6.59 (br s, 3/5 H)、4.25 (s, 4/5 H)、4.13 (s, 1/5 H)、3.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 1/5 H)、3.67 (t, $J = 5.4$ Hz, 4/5 H)、3.46 (m, 4/5 H)、3.40 (m, 1/5 H)、2.15 (s, 1 H)、2.12 (s, 2 H)。

ES MS $M + 1 = 143$

10

【0191】

段階2: 2-(3-クロロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

窒素雰囲気下にある4-アセチルピペラジン-2-オン(1.0 g, 7.0 mmol)のDMF(75 mL)冷(0)溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(7.7 mL, 7.7 mmol)溶液を添加し、その温度で30分間攪拌した。得られた溶液を臭化3-クロロベンジル(0.92 mL, 7.0 mmol)で処理し、室温で終夜攪拌した。得られた混合物を0に冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(8.4 mL, 8.4 mmol)溶液で処理し、30分間攪拌し、次いでシュウ酸ジエチル(0.96 mL, 7.0 mmol)で処理した。その反応混合物を終夜室温で攪拌した。追加のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(16.8 mL, 16.8 mmol)溶液を添加し、4時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣をHCl水溶液と酢酸エチルの混合物で処理した。ろ過によって白色固体沈降物を収集し、HPLC精製にかけ、C-18固定相上で水/アセトニトリル/TFA移動相を用いて溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて、標記生成物を得た。

20

【0192】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.25 (s, 1 H)、11.07 (br s, 1 H)、7.44~7.31 (m, 4 H)、5.93 (s, 1 H)、4.69 (s, 2 H)、3.98 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H)、3.59 (t, $T = 5.5$ Hz, 2 H)。

ES MS $M + 1 = 322$

30

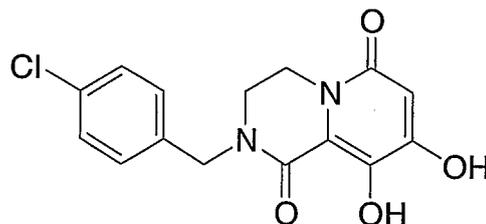
【実施例7】

【0193】

2-(4-クロロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

【0194】

【化43】



40

臭化3-クロロベンジル(段階2)を臭化4-クロロベンジルで置換した以外は、実施例6に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0195】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12.28 (s, 1 H)、11.10 (br s, 1 H)、7.42 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H)、7.37 (t, J

50

= 8.6 Hz、2 H)、5.94 (s、1 H)、4.68 (s、2 H)、3.97 (t、
J = 6.1 Hz、2 H)、3.57 (t、J = 6.1 Hz、2 H)。

ES MS M + 1 = 322

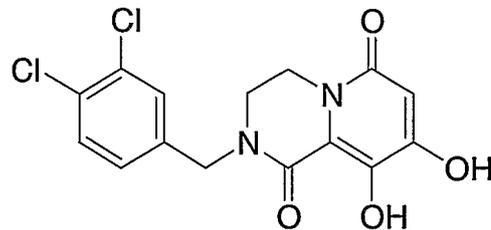
【実施例 8】

【0196】

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 1, 6 - ジオン

【0197】

【化 44】



10

臭化 3 - クロロベンジル (段階 2) を臭化 3, 4 - ジクロロベンジルで置換した以外は、実施例 6 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0198】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.22 (s、1 H)、11.09 (br s、1 H)、7.65 (d、J = 2.0 Hz、1 H)、7.62 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.35 (dd、J = 1.8、8.8 Hz、1 H)、5.94 (s、1 H)、4.69 (s、2 H)、3.96 (t、J = 5.3 Hz、2 H)、3.59 (t、J = 5.3 Hz、2 H)。

ES MS M + 1 = 356

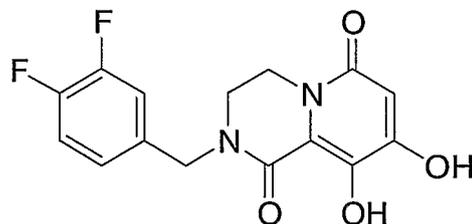
【実施例 9】

【0199】

2 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 1, 6 - ジオン

【0200】

【化 45】



40

臭化 3 - クロロベンジル (段階 2) を臭化 3, 4 - ジフルオロベンジルで置換した以外は、実施例 6 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0201】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.24 (s、1 H)、11.19 (br s、1 H)、7.48 ~ 7.39 (m、2 H)、7.23 ~ 7.20 (m、1 H)、6.00 (s、1 H)、4.68 (s、2 H)、3.99 (t、J = 5.9 Hz、2 H)、3.59 (t、J = 5.9 Hz、2 H)。

ES MS M + 1 = 323

【実施例 10】

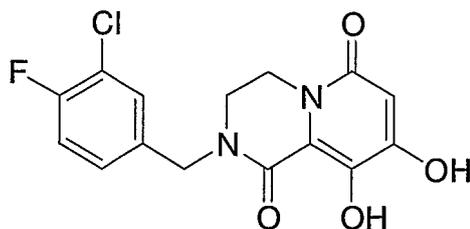
【0202】

50

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【 0 2 0 3 】

【 化 4 6 】



10

臭化 3 - クロロベンジル (段階 2) を臭化 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジルで置換した以外は、実施例 6 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【 0 2 0 4 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 12.23 (s、1H)、11.05 (br s、1H)、7.60 (d、 $J = 7.0$ Hz、2H)、7.43 ~ 7.36 (m、2H)、5.93 (s、1H)、4.67 (s、2H)、3.98 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)、3.59 (t、 $J = 5.6$ Hz、2H)。

ES MS $M + 1 = 339$

20

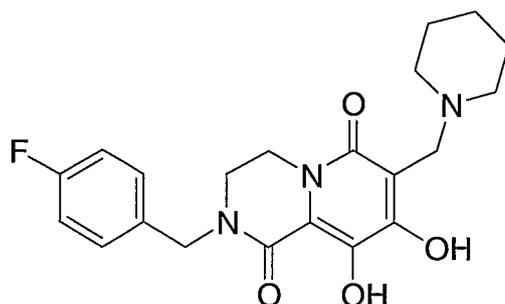
【 実施例 1 1 】

【 0 2 0 5 】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【 0 2 0 6 】

【 化 4 7 】



30

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン (0.2 g、0.66 mmol)、ピペリジン (0.13 mL、1.3 mmol) 及びホルムアルデヒド (0.08 mL、37% 水溶液) の混合物の無水エタノール (5 mL) 溶液を室温で 6 時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を HPLC 精製にかけ、C-18 固定相上で水 / アセトニトリル / TFA 移動相を用いて溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて、標記生成物を得た。

40

【 0 2 0 7 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 12.62 (s、1H)、11.91 (s、1H)、7.41 (dd、 $J = 5.8$ 、8.4 Hz、2H)、7.22 (t、 $J = 8.8$ Hz、2H)、4.72 (s、2H)、4.08 (br s、4H)、3.62 (t、 $J = 5.5$ Hz、2H)、3.3 (br s、2H)、2.9 (br s、2H)、1.7 (br m、6H)。

ES MS $M + 1 = 402$

【 実施例 1 2 】

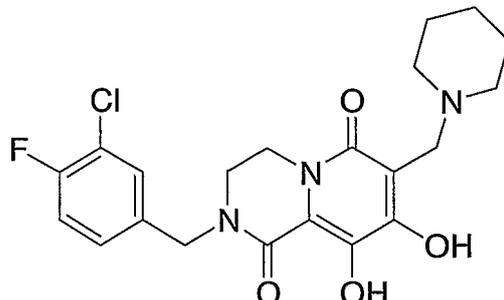
50

【0208】

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 1, 6 - ジオン

【0209】

【化48】



10

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 1, 6 - ジオンを2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 1, 6 - ジオンで置換した以外は、実施例11に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

20

【0210】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.54 (s, 1H), 11.95 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.45 ~ 7.40 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.08 (br シグナル, 4H), 3.65 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.96 (br シグナル, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.33 (br s, 2H), 1.7 (br m, 6H)。

ES MS $M + 1 = 436$

【実施例13】

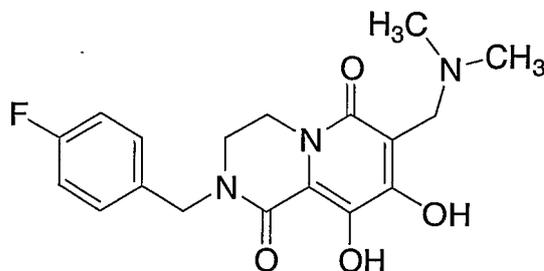
【0211】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 1, 6 - ジオン

30

【0212】

【化49】



40

ピペリジンをジメチルアミンで置換した以外は、実施例11に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0213】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.63 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H), 7.41 (dd, $J = 6.0, 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.74

50

(s, 6H)。

ES MS M + 1 = 362

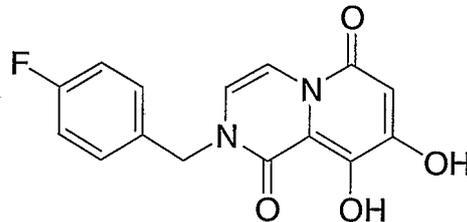
【実施例14】

【0214】

2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

【0215】

【化50】



10

窒素雰囲気下にある無水DMSOと水素化ナトリウム(0.24g、60%オイル分散、ヘキサンで3x洗浄)の混合物を攪拌しながら50℃で3時間加熱した。室温に冷却後、4-アセチル-1-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロピラジン-2(1H)-オン(0.5g、2.0mmol;実施例2、段階3)の無水DMSO(5mL)溶液を10分間にわたり添加し、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、その混合物をシュウ酸ジエチル(0.29mL、2.1mmol)で処理し、室温で終夜攪拌した。その生成混合物をHPLC精製にかけ、C-18固定相上で水/アセトニトリル/TFM移動相によって溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて、標記生成物を得た。

20

【0216】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 11.77(s, 1H)、11.40(s, 1H)、7.44(dd, J=5.6、8.1Hz、2H)、7.39(d, J=6.4Hz、1H)、7.21(t, J=8.1Hz、2H)、6.76(d, J=6.4Hz、1H)、6.09(s, 1H)、4.92(s, 2H)。

30

ES MS M + 1 = 303

【0217】

標記化合物を以下のようにしても調製した。

【0218】

窒素雰囲気下にある4-アセチル-1-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロピラジン-2(1H)-オン(0.41g、1.65mmol;実施例2、段階3)の無水DMF(16mL)冷(0℃)溶液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(3.3mL、3.3mmol)溶液を添加し、その温度で15分間攪拌した。得られた溶液をN,N'-ジメチルオキシ-N,N'-ジメチルオキサリド(0.29g、1.65mmol;J.Org.Chem.1995、p.5016)で一括処理し、加温し、室温で終夜攪拌した。16時間後、得られた混合物を追加のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(1.6mL、1.6mmol)溶液で処理し、室温で1時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その暗褐色残渣を氷中の1M塩酸水溶液(75mL)混合物中で15分間攪拌した。形成された暗褐色固形物をろ過によって単離し、風乾した。その乾燥固体をジエチルエーテルで2回洗浄し、風乾し、次いで減圧下で乾燥させて粗製生成物を得た。この粗製生成物をさらに精製せずに実施例25の化合物の調製に使用した。

40

【実施例15】

【0219】

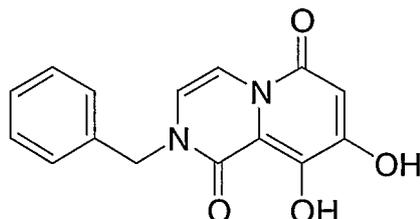
2-ベンジル-8,9-ジヒドロキシ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6

50

- ジオン

【0220】

【化51】



10

N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(4-フルオロベンジル)アミン(実施例2、段階2)をN-ベンジルアミノアセトアルデヒドジエチルアセタールで置換した以外は、実施例2及び14に記載されたものに類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0221】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 11.95 (s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 7.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.4~7.3 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H)。

ES MS $M + 1 = 285$

20

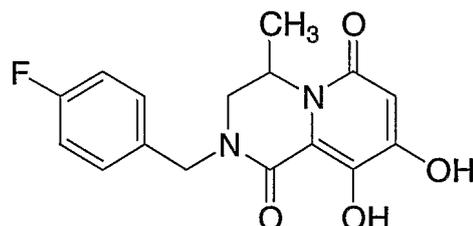
【実施例16】

【0222】

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

【0223】

【化52】



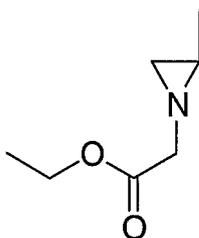
30

【0224】

段階1: エチル(2-メチルアジリジン-1-イル)アセテート

【0225】

【化53】



40

窒素雰囲気下にある2-メチルアジリジン(5.6 g, 99 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(18.8 mL, 108 mmol)のジクロロメタン(250 mL)冷(-78)溶液にプロモ酢酸エチル(10 mL, 90 mmol)を1時間にわたり添加した。得られた混合物を徐々に加温し、室温で終夜攪拌した。得られた混合物を減

50

圧濃縮し、その残渣をクロロホルムに懸濁させた。その混合物を攪拌しながら無水アンモニアガス流を15分間バブリングした。得られた懸濁液をろ過し、そのろ液を減圧濃縮した。その残渣をさらに無水ジエチルエーテルで処理し、その乳白色溶液をセライトのパッドを通してろ過した。そのろ液を減圧濃縮し、その残渣を減圧蒸留 (b p 約 60、18 torr) にかけて、無色オイルの標記化合物を得た。

【0226】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 4.21 (q、 $J = 7.1\text{ Hz}$ 、2 H)、3.13 (d、 $J = 16.1\text{ Hz}$ 、1 H)、3.00 (d、 $J = 16.1\text{ Hz}$ 、1 H)、1.64 (d、 $J = 3.7\text{ Hz}$ 、1 H)、1.47 (m、1 H)、1.33 (d、 $J = 6.2\text{ Hz}$ 、1 H)、1.29 (t、 $J = 7.1\text{ Hz}$ 、3 H)、1.23 (d、 $J = 5.5\text{ Hz}$ 、3 H)。

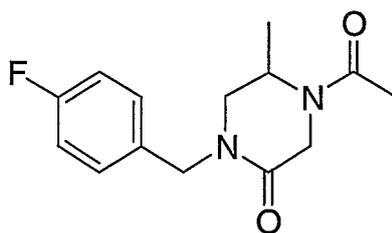
10

【0227】

段階2：4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メチルピペラジン - 2 - オン

【0228】

【化54】



20

エチル (2 - メチルアジリジン - 1 - イル) アセテート (4.0 g、28 mmol)、4 - フルオロベンジルアミン (5.3 g、42 mmol) 及び三フッ化ホウ素エーテラート (0.5 mL) の混合物を密封ステンレススチール容器のテフロンライナー内で95で60時間加熱した (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1986、59:321)。得られた混合物をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、0 に冷却し、トリエチルアミン (13 mL、95 mmol) と無水酢酸 (6.7 mL、71 mmol) の混合物で処理した。その反応混合物を室温で終夜攪拌し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、希 HCl 水溶液及び塩水で連続抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけて、シリカゲル上で7~10%メタノールの酢酸エチル混合物溶液によって溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記ピペラジノンを得た。

30

ES MS $M + 1 = 265$

【0229】

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

4 - アセチル - 1 - ベンジルピペラジン - 2 - オンを4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - メチルピペラジン - 2 - オンで置換した以外は、実施例1 (段階3) に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。生成物溶液を濃縮した後、その残渣をジクロロメタンと HCl 水溶液の混合物で処理した。白亜質の有機抽出物を単離し、減圧濃縮した。その残渣を HPLC 精製にかけて、C - 18 固定相上で水 / アセトニトリル / TFA 移動相によって溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて、標記生成物を得た。

40

【0230】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 12.41 (s、1 H)、11.04 (br s、1 H)、7.43 (dd、 $J = 8.6、5.7\text{ Hz}$ 、2 H)、7.21 (t、 $J = 8.6\text{ Hz}$ 、2 H)、5.92 (s、1 H)、4.83 (d、 $J = 14.5$

50

H z、2 H)、4.50 (d、J = 14.5 Hz、1 H)、3.74 (dd、J = 13.2、4.0 Hz、1 H)、3.35 (d、J = 14.5 Hz、1 H)、0.98 (d、J = 6.0 Hz、3 H)。

ES MS M + 1 = 319

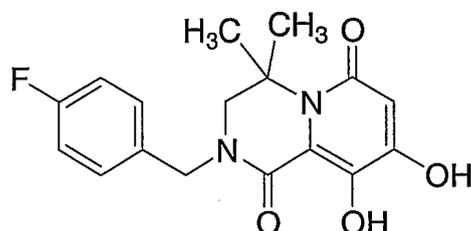
【実施例 17】

【0231】

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

【0232】

【化55】



10

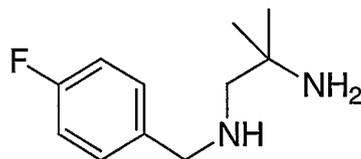
【0233】

段階 1: N¹-(4-フルオロベンジル)-2-メチルプロパン-1,2-ジアミン
4-フルオロベンズアルデヒド (3.1 g、25 mmol)、1,2-ジアミノ-2-

20

【0234】

【化56】



メチルプロパン (2.2 g、25 mmol) 及び数滴の酢酸の混合物の無水エタノール (150 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。得られた混合物を 0 に冷却し、主要なモノアルキル化生成物を主として得るために水素化ホウ素ナトリウムで処理した。反応混合物をトリフルオロ酢酸によって急冷し、減圧濃縮した。その残渣をメタノールに溶解し、HPLC 精製にかけ、C-18 固定相上で水/アセトニトリル/TFA 移動相を用いて溶離させた。適切な画分を収集し、凍結乾燥させて標記化合物の TFA 塩を得た。HCl のジエチルエーテル溶液を添加し減圧下で濃縮することによって、これを対応する HCl 塩に転化させた。この反応は位置選択的であり、生成物の位置化学 (regiochemistry) が NOE 実験によりビス HCl 塩について確認された。

30

【0235】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.89 (br s、2 H)、8.67 (br s、3 H)、7.72 (dd、J = 8.4、5.9 Hz、2 H)、7.29 (t、J = 8.8 Hz、2 H)、4.20 (s、2 H)、3.17 (s、2 H)、1.39 (s、6 H)。

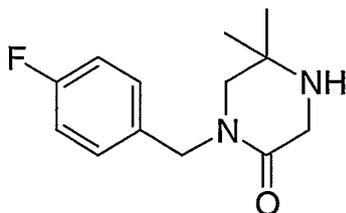
40

【0236】

段階 2: 1-(4-フルオロベンジル)-5,5-ジメチルピペラジン-2-オン

【0237】

【化57】



N¹ - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピロパン - 1, 2 - ジアミンビス塩酸塩 (0.6 g、2.23 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 mL、11.5 mmol) 及びプロモ酢酸メチル (0.5 mL、5.3 mmol) の混合物のジクロロメタン (20 mL) 溶液を室温で終夜攪拌して、主要なアルキル化/環化生成物 (LC - MS) を選択的に得た。得られた混合物を減圧濃縮し、アンモニアのクロロホルム飽和溶液で処理し、セライトのパッドを通してろ過した。そのろ液を濃縮し、その残渣をメタノールに溶解し、HPLC精製にかけ、C - 18固定相上で水/アセトニトリル/TFA移動相を用いて溶離させた。適切な画分を収集し、凍結乾燥させて、標記化合物のTFA塩を得た。HClのジエチルエーテル溶液を添加し減圧下で濃縮することによって、これはを対応するHCl塩に転化させた。この反応は位置選択的であり、割り当てられた位置化学は、後続のアセチル化が成功したことによって実証される。

【0238】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.80 (br s、2 H)、7.34 (dd、J = 8.4、5.9 Hz、2 H)、7.19 (t、J = 8.8 Hz、2 H)、4.55 (s、2 H)、3.85 (s、2 H)、3.34 (s、2 H)、1.31 (s、6 H)。

ES MS M + 1 = 237

【0239】

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

1 - ベンジルピペラジン - 2 - オン (段階2) を 1 - (4 - フルオロベンジル) - 5, 5 - ジメチルピペラジン - 2 - オン二塩酸塩で置換した以外は、実施例1 (段階2 ~ 3) に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。生成物溶液を濃縮した後、その残渣をジクロロメタンとHCl水溶液の混合物で処理した。白亜質の有機抽出物を単離し、減圧濃縮した。その残渣をHPLC精製にかけ、C - 18固定相上で水/アセトニトリル/TFA移動相を用いて溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて、標記生成物を得た。

【0240】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.91 (s、1 H)、10.95 (br s、1 H)、7.43 (dd、J = 8.6、5.7 Hz、2 H)、7.20 (t、J = 8.6 Hz、2 H)、5.82 (s、1 H)、4.64 (s、2 H)、3.23 (s、2 H)、1.45 (s、2 H)。

ES MS M + 1 = 333

【実施例18】

【0241】

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

【0242】

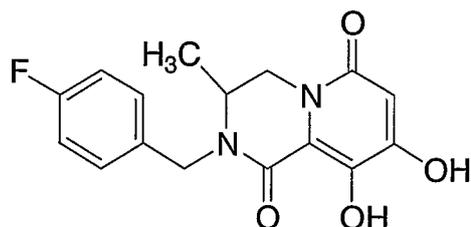
10

20

30

40

【化58】



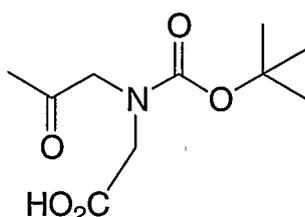
【0243】

10

段階1：N - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - N - (2 - オキソプロピル) グリシン

【0244】

【化59】



20

窒素雰囲気下にあるN - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - N - [(メトキシ) - (メチル) カルバモイルメチル] グリシン (1 . 0 g 、 3 . 6 mmol ; Helvetica Chimica Acta 2000、83 : 1825) の無水THF (30 mL) 冷 (0) 溶液に、臭化メチルマグネシウムのエーテル (2 . 6 mL 、 3 M 、 7 . 8 mmol) 溶液を添加した。その反応混合物を室温で1時間攪拌し、冷却して0 に戻し、HCl水溶液で急冷し、エーテルで希釈した。その有機抽出物を塩水で洗浄し (水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを約4 ~ 5に調節した) 、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。

30

【0245】

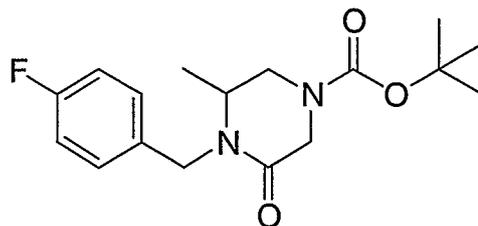
¹H NMR (400 MHz 、 DMSO - d₆) 回転異性体の約1 : 1混合物 4 . 06 (s 、 1 H) 、 4 . 03 (s 、 1 H) 、 3 . 88 (s 、 1 H) 、 3 . 84 (s 、 1 H) 、 2 . 05 (s 、 3 H) 、 1 . 36 (s 、 9 / 2 H) 、 1 . 33 (s 、 9 / 2 H) 。

【0246】

段階2：4 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - メチルピペラジン - 2 - オン

【0247】

【化60】



40

N - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - N - (2 - オキソプロピル) グリシン (0 . 66 g 、 2 . 87 mmol) 、 4 - フルオロベンジルアミン (0 . 23 g 、 1 . 87 mmol) の混合物のジクロロエタン (14 mL) 溶液を室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 79 g 、 3 . 73 mmol) を添加し、その反応

50

混合物を室温で終夜攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮した。その残渣をDMF (12 mL) に溶解し、EDC (0.55 g) によって処理し、室温で終夜攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮した。その残渣を酢酸エチルと希HCl水溶液に分配させた。有機抽出物を塩水で洗浄し (pH 7 に)、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、濃縮して標記化合物を得た。

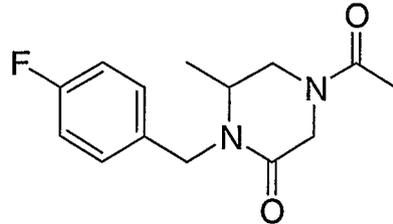
ES MS M + 1 = 323

【0248】

段階3：4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - メチルピペラジン - 2 - オン

【0249】

【化61】



4 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - メチルピペラジン - 2 - オン (0.62 g、1.9 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 冷 (0) 溶液を通して無水HClガスの定常流を5分間バブリングした。得られた混合物に蓋をし、同じ温度で1時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮した。その残渣をN, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.00 mL、5.8 mmol)、DMA P (5 mg) 及び無水酢酸 (0.22 mL、2.3 mmol) の混合物の塩化メチレン (10 mL) 溶液で処理した。得られた混合物を濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で10%メタノールの酢酸エチル混合物溶液によって溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記ピペラジノンを得た。

【0250】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 回転異性体の約2:1混合物 7.72 (dd、J = 8.4、5.9 Hz、2H)、7.29 (t、J = 8.8 Hz、2H)、. . . 2.14 (s、2H)、2.11 (s、1H)、. 1.24 (d、J = 6.8 Hz、1H)、1.19 (d、J = 6.8 Hz、2H)。

ES MS M + 1 = 265

【0251】

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

4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 2 - オンを4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - メチルピペラジン - 2 - オンで置換した以外は実施例2 (段階5) に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。生成物溶液を濃縮した後に、その残渣をジクロロメタンとHCl水溶液の混合物で処理した。白亜質の有機抽出物を単離し、減圧濃縮した。その残渣をHPLC精製にかけ、C - 18固定相上で水/アセトニトリル/TF A移動相を用いて溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて、標記生成物を得た。

【0252】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.23 (s、1H)、10.10 (br s、1H)、7.43 (dd、J = 8.6、5.7 Hz、2H)、7.20 (t、J = 8.6 Hz、2H)、5.94 (s、1H)、4.98 (d、J = 15.0 Hz、1H)、4.40 (d、J = 15.0 Hz、2H)、3.85 (m、1H)、3.49 (dd、J = 14, 3.8 Hz、1H)、1.08 (d、J = 6.6 Hz、3H)。

ES MS M + 1 = 319

10

20

30

40

50

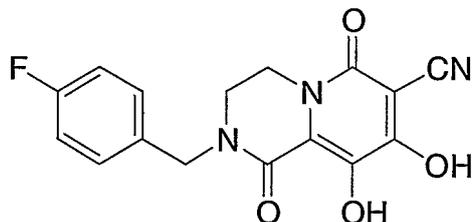
【実施例 19】

【0253】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 1 , 6 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] - ピラジン - 7 - カルボニトリル

【0254】

【化62】



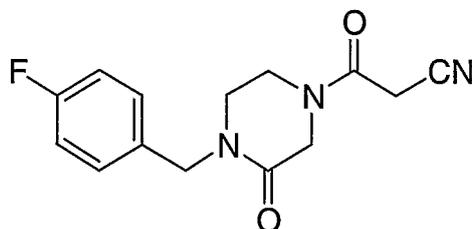
10

【0255】

段階 1 : 3 - [4 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロパンニトリル

【0256】

【化63】



20

1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 2 - オン (1 . 9 9 g 、 9 . 6 m m o l) 、 シアノ酢酸 (0 . 8 2 g 、 9 . 6 m m o l) 、 E D C (2 . 0 2 g 、 1 0 . 5 m m o l) 及び H O B t (0 . 1 5 g 、 0 . 9 6 m m o l) の無水 D M F (4 0 m L) 溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミンを、その溶液が約 pH 6 になるまで添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧濃縮した。その残渣をクロロホルムと水に分配させた。標記化合物を得るために、有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣を、カラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上でクロロホルム、メタノール及び水酸化アンモニウム水溶液の 9 : 1 : 0 . 1 混合物によって溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記生成物を得た。残留プロトン性溶媒をベンゼン (3 X) との同時蒸発によって除去した。

30

E S M S M - O C H ₃ = 2 7 6

【0257】

段階 2 : 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 1 , 6 - ジオキソ - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] - ピラジン - 7 - カルボニトリル

40

4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 2 - オンを 3 - [4 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル] - 3 - オキソプロパンニトリルで置換した以外は実施例 2 (段階 5) に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。生成物溶液を濃縮した後に、その残渣をジクロロメタンと H C l 水溶液の混合物によって処理した。白亜質の有機抽出物を単離し、減圧濃縮した。その残渣を H P L C 精製にかけ、C - 1 8 固定相上で水 / アセトニトリル / T F A 移動相を用いて溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて標記生成物を得た。

【0258】

¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 1 2 . 2 3 (s 、 1 H) 、 1 0 . 1 0 (b r s 、 1 H) 、 7 . 4 3 (d d 、 J = 8 . 6 、 5 . 7 H z 、 2 H) 、 7 . 2

50

0 (t、J = 8.6 Hz、2H)、4.68 (s、2H)、.3.97 (t、J = 5.3 Hz、2H)、3.56 (t、J = 5.3 Hz、2H)。

ES MS M + 1 = 330

【実施例 20】

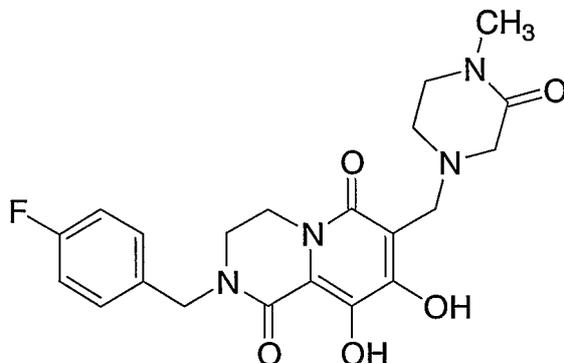
【0259】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【0260】

【化 6 4】

10



20

ピペリジンを 4 - メチル - 3 - オキソピペラジンで置換した以外は、実施例 11 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0261】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.63 (s、1H)、11.90 (br s、1H)、7.41 (dd、J = 6.0、8.4 Hz、2H)、7.21 (t、J = 8.8 Hz、2H)、4.72 (s、2H)、4.19 (br s、2H)、4.07 (t、J = 5.1 Hz、2H)、3.78 (br s、2H)、3.63 (t、J = 5.1 Hz、2H)、2.84 (s、3H)。

30

ES MS M + 1 = 545

【実施例 21】

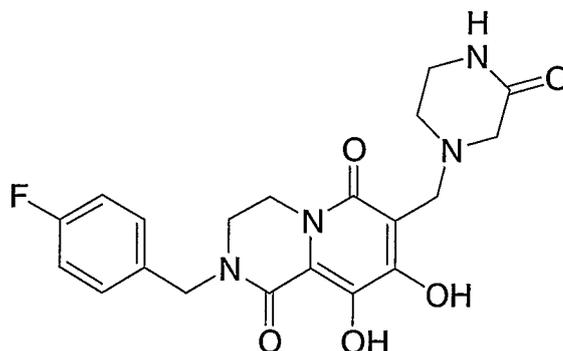
【0262】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(3 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【0263】

【化 6 5】

40



50

ピペリジンを2-オキソピペラジンで置換した以外は、実施例11に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0264】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.60 (s, 1H), 11.92 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 6.0, 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.74 (br s, 2H), 3.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.37 (br s, 2H)。

ES MS $M + 1 = 530$

【実施例22】

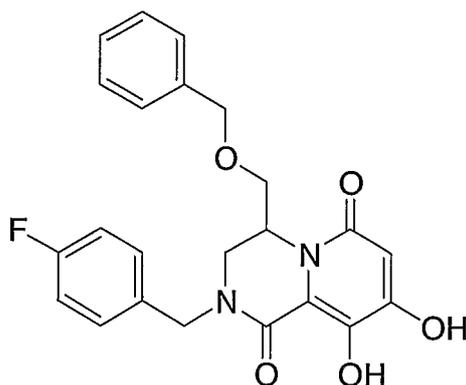
10

【0265】

4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

【0266】

【化66】



20

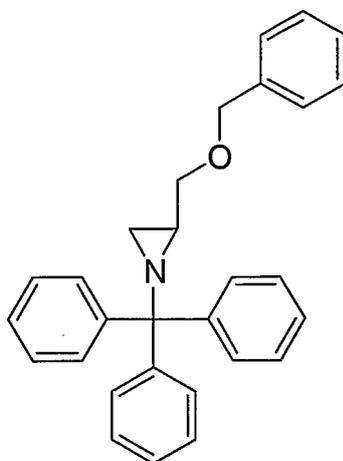
【0267】

段階1: 2-[(ベンジルオキシ)メチル]-1-トリチルアジリジン

【0268】

30

【化67】



40

窒素雰囲気下にある水素化アルミニウムリチウムのジエチルエーテル(1 M、15 mL、15 mmol)の冷(0)溶液に、メチル1-トリチル-2-アジリジンカルボキシレート(5.04 g、14.7 mmol)の無水エーテル(60 mL)溶液を0.5時間にわたり添加した。得られた混合物を徐々に加温し、室温で1時間攪拌した。得られた混合物を冷却して0に戻し、水(0.57 mL)で10分間連続して処理し、続いて15

50

% NaOH水溶液 (0.57 mL) 及び水 (1.7 mL) を添加した。得られた懸濁液をセライトのパッドを通してろ過した。そのろ液を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をエーテル (40 mL) とヘキサン (200 mL) の混合物で冷却しながら処理した。その沈殿物をろ過によって収集して白色固体の (1-トリチルアジリジン-2-イル)メタノールを得た。そのアルコール (1.0 g、3.17 mmol) をさらに精製せずに、水素化ナトリウム (60% 鉱物油分散、0.24 g、6.0 mmol) 懸濁液に分割添加した。得られた混合物にヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (50 mg、0.14 mmol) 及び臭化ベンジル (0.65 g、3.8 mmol) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、水 (20 mL) で処理した。有機抽出物をエーテルで希釈し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で5%酢酸エチルのヘキサン混合溶液を用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記化合物を得た。

10

【0269】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.52 ~ 7.18 (m, 20 H)、4.52 (s, 2 H)、3.86 (dd, $J = 10.1, 5.1$ Hz, 1 H)、3.52 (dd, $J = 10.1, 5.9$ Hz, 1 H)、1.72 (d, $J = 3$ Hz, 1 H)、1.54 (m, H_2O シグナルと重複)、1.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H)。

ES MS $M + 1 = 406$

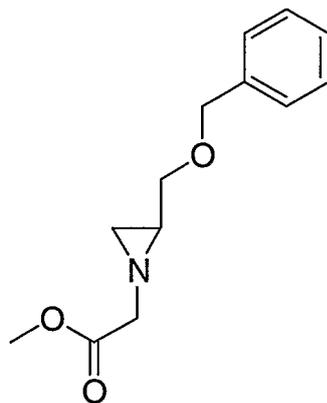
【0270】

段階2：メチル { 2 - [(ベンジルオキシ)メチル]アジリジン-1-イル}アセテート

20

【0271】

【化68】



30

2 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 1 - トリチルアジリジン (1.28 g、3.16 mmol) のジクロロメタン (13 mL) 冷 (0) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) 及びトリエチルシラン (2.0 mL) を添加し、その温度で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧濃縮し、その残渣をエーテルと塩水に分配させた。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で50 ~ 100% THFのヘキサン混合溶液を用いて溶離させた。適切な画分を収集し濃縮して2 - [(ベンジルオキシ)メチル]アジリジンを得た。

40

【0272】

窒素雰囲気下にある2 - [(ベンジルオキシ)メチル]アジリジン (0.42 g、2.57 mmol) 及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、2.90 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 冷 (-78) 溶液に、プロモ酢酸エチル (0.39 g、2.5 mmol) を1時間にわたり添加した。得られた混合物を室温まで徐々に加温し終夜攪拌した。得られた混合物を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で70%酢

50

酸エチルのヘキサン混合溶液を用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記化合物を得た。

【0273】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 ~ 7.26 (m, 5 H)、4.59 (d, J = 11.9 Hz, 1 H)、4.53 (d, J = 11.9 Hz, 1 H)、3.74 (s, 3 H)、3.52 (m, 2 H)、3.25 (d, J = 16.1 Hz, 1 H)、2.98 (d, J = 16.1 Hz, 1 H)、1.83 (d, J = 3.6 Hz, 1 H)、1.79 (m, 1 H)、1.43 (d, J = 6.4 Hz, 1 H)。

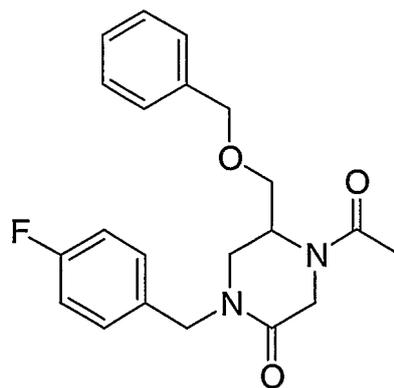
ES MS M + 1 = 236

【0274】

段階3：4 - アセチル - 5 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 1 - (4 - フルオロベンジル)ピペラジン - 2 - オン

【0275】

【化69】



メチル { 2 - [(ベンジルオキシ)メチル] アジリジン - 1 - イル } アセテート (0.4 g, 1.7 mmol)、4 - フルオロベンジルアミン (0.38 g, 3.3 mmol) 及び三フッ化ホウ素エーテラート (50 μL) の混合物を密封ガラス管中で95 で68時間加熱した (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1986, 59, 321)。得られた混合物をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、0 に冷却し、トリエチルアミン (0.95 mL, 6.8 mmol)、DMAP (21 mg, 0.17 mmol) 及び無水酢酸 (0.48 mL, 5.1 mmol) の混合物で処理した。その混合物を室温で終夜攪拌し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、希 HCl 水溶液及び塩水で連続抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で2%メタノールの酢酸エチル混合溶液を用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記ピペラジンを得た。

ES MS M + 1 = 371

【0276】

段階4：4 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン

4 - アセチル - 1 - ベンジルピペラジン - 2 - オンを4 - アセチル - 5 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 1 - (4 - フルオロベンジル)ピペラジン - 2 - オンで置換した以外は、実施例1 (段階3) に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0277】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.50 (s, 1 H)、8.20 (br s, 1 H)、7.33 ~ 6.99 (m, 9 H)、6.14 (s, 1 H)、5.09 (m, 1 H)、4.75 (d, J = 14.6 Hz, 2 H)、4.47 (d, J = 14.6 Hz, 1 H)、4.37 (d, J = 11.7 Hz, 1 H)、4.25 (d, J = 11

10

20

30

40

50

. 7 Hz、1 H)、3.73 (d、J = 13.2 Hz、1 H)、3.66 (m、1 H)、
3.49 (m、2 H)、3.35 (d、J = 9.3 Hz、1 H)。

ES MS M + 1 = 425

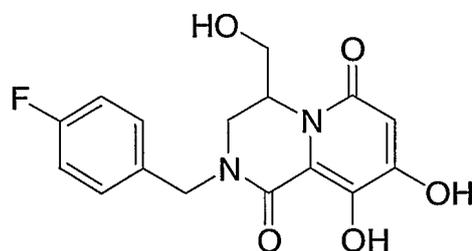
【実施例 23】

【0278】

4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ -
3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン

【0279】

【化70】



10

4 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒド
ロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 1, 6 - ジオン (1
51 mg) と 5% Pd/C (57 mg) のエタノール (20 mL) 溶液の混合物を水素 (20
1 atm) 雰囲気下で室温で終夜攪拌した。その生成混合物をセライトのパッドを通して
ろ過し、減圧濃縮した。その残渣を HPLC 精製にかけ、C-18 固定相上で水/アセト
ニトリル/TFA 移動相を用いて溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて、標記
生成物を得た。

20

【0280】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.39 (s、1 H)、11
. 10 (s、1 H)、7.41 (dd、J = 5.6、8.6 Hz、2 H)、7.21 (t
、J = 9.0 Hz、2 H)、5.93 (s、1 H)、5.11 (t、J = 5.7 Hz、1
H)、4.72 ~ 4.60 (m、2 H)、3.69 (br s、2 H)。

ES MS M + 1 = 335

30

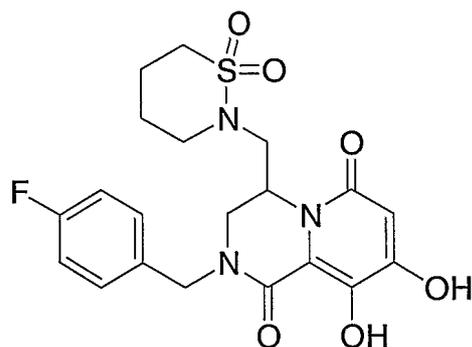
【実施例 24】

【0281】

4 - [(1, 1 - ジオキシド - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル)メチル] - 2 - (4 -
フルオロベンジル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2
- a] ピラジン - 1, 6 - ジオン

【0282】

【化71】



40

【0283】

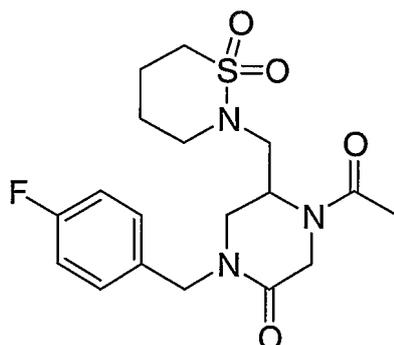
段階 1 : 4 - アセチル - 5 - [(1, 1 - ジオキシド - 1, 2 - チアジナン - 2 - イル

50

)メチル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - ピペラジン - 2 - オン

【0284】

【化72】



10

4 - アセチル - 5 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 2 - オン (6.5 g) と 20% Pd/C (1.4 g) のエタノール (175 mL) 溶液の混合物を水素 (60 psi (410 kPa)) 雰囲気下で室温で終夜振とうした。その生成混合物をセライトのパッドを通してろ過し減圧濃縮した。残留エタノールをトルエンとともに減圧下で同時蒸発によって除去した (3X)。得られたアルコールをさらに精製せずに使用した。アルコール (1.0 g、3.57 mmol)、1,2-チアジナン1,1-ジオキシド (0.73、5.4 mmol) 及びシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (1.3 g、5.4 mmol; [157141-27-0]) の混合物のベンゼン (20 mL) 溶液を窒素パージし、封管中で100 で終夜加熱した。その反応混合物を減圧濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で5%メタノールの酢酸エチル混合溶液によって溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記化合物を得た。

20

高分解能 FT-ICR M+H = 398.1556; C₁₈H₂₄FN₃O₄S+H
計算値 398.1545。

【0285】

段階2: 4 - [(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8,9-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

30

窒素雰囲気下にある 4 - アセチル - 5 - [(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)メチル] - 1 - (4 - フルオロベンジル) - ピペラジン - 2 - オン (75 mg、0.19 mmol) 及びシュウ酸ジエチル (29 μL、0.21 mmol) の DMF (3 mL) 冷 (0) 溶液に、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの THF (1 M、0.21 mL、0.21 mmol) 溶液を 0.5 時間にわたり添加し、その温度で 30 分間攪拌した。次いで、追加のナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの THF (1 M、0.21 mL、0.21 mmol) 溶液を 0.5 時間にわたって添加し、その温度で 1 時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を HCl 水溶液と酢酸エチルに分配させた。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣を HPLC 精製にかけ、C-18 固定相上で水/アセトニトリル/TFA 移動相を用いて溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて標記生成物を得た。

40

【0286】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.39 (s, 1H)、11.16 (s, 1H)、7.40 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 2H)、7.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H)、5.93 (s, 1H)、5.07 (d, J = 14.6 Hz, 1H)、4.82 (m, 1H)、4.25 (d, J = 14.6 Hz, 1H)、3.68 (dd, J = 13.4, 4.4 Hz, 1H)、3.56 (d, J = 13.5, Hz, 1H)、3.4~2.9 (m)、1.98 (m, 2H)、1.49 (m, 2H)。

高分解能 FT-ICR M+H = 452.1284; C₂₀H₂₃FN₃O₆S+H

50

計算値 452.1286。

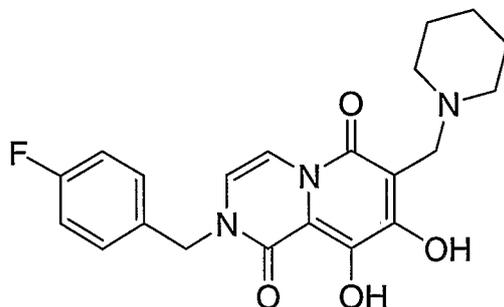
【実施例 25】

【0287】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【0288】

【化 7 3】



10

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオンを 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン (実施例 14) で置換した以外は、実施例 11 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

20

【0289】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 5.12.00 (br s, 1H)、9.08 (br s, 1H)、7.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H)、7.45 (dd, $J = 8.4, 5.7$ Hz, 2H)、7.22 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)、6.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H)、4.97 (s, 2H)、4.15 (s, 2H)、3.6 ~ 2.9 (br m)、1.8 ~ 1.4 (br m)。

30

HRMS FT-ICR m/z 実測値 400.1655、 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H}$ 理論値 (required) 400.1667

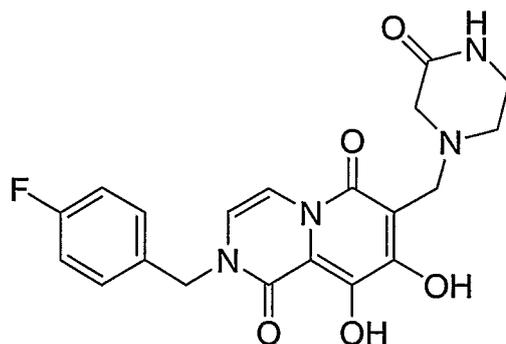
【実施例 26】

【0290】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - [(3 - オキサピペラジン - 1 - イル)メチル] - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【0291】

【化 7 4】



40

ピペリジンを 3 - オキサピペラジンで置換した以外は、実施例 25 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0292】

50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 12.00 (br s, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)、7.45 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 2H)、7.22 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、6.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)、4.97 (s, 2H)、4.24 (s, 2H)、3.72 (s, 2H)、3.35 (br s, 4H)。

HRMS FT-ICR m/z 実測値 415.1406、 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_5 + \text{H}$ 理論値 415.1412。

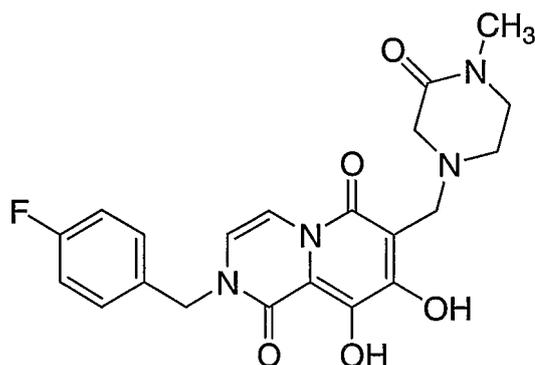
【実施例 27】

【0293】

2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-7-[(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル]-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン 10

【0294】

【化75】



20

ピペリジンを4-メチル-3-オキソピペラジンで置換した以外は、実施例25に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0295】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.00 (br s, 1H)、7.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)、7.45 (dd, $J = 8.7, 5.6$ Hz, 2H)、7.20 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、6.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)、4.97 (s, 2H)、4.22 (s, 2H)、3.76 (s, 2H)、3.43 (m, 4H)、2.83 (s, 3H)。

30

HRMS FT-ICR m/z 実測値 429.1562、 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_5 + \text{H}$ 理論値 429.1569。

【実施例 28】

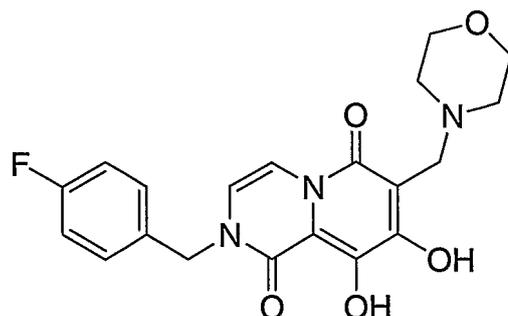
【0296】

2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-7-[(モルホリン-4-イル)メチル]-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

【0297】

40

【化 7 6】



10

ピペリジンをモルホリンで置換した以外は、実施例 25 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0298】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.00 (br s, 1H)、7.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)、7.45 (dd, $J = 8.4, 5.6$ Hz, 2H)、7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)、4.96 (s, 2H)、4.19 (s, 2H)、3.79 (br s, 4H)、3.18 (br s, 4H)。

HRMS FT-ICR m/z 実測値 402.1452、 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5 + \text{H}$ 理論値 402.1460。 20

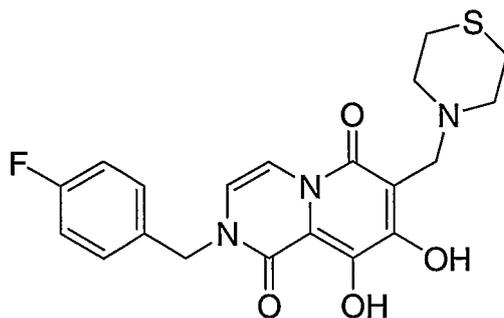
【実施例 29】

【0299】

2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-7-[(チオモルホリン-4-イル)メチル]-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

【0300】

【化 7 7】



30

ピペリジンをチオモルホリンで置換した以外は、実施例 25 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0301】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.44 (m, 3H)、7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)、6.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)、4.94 (s, 2H)、4.16 (s, 2H)、3.35 (br s, 4H)、2.90 (br s, 4H)。

HRMS FT-ICR m/z 実測値 418.1215、 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}$ 理論値 418.1232。 40

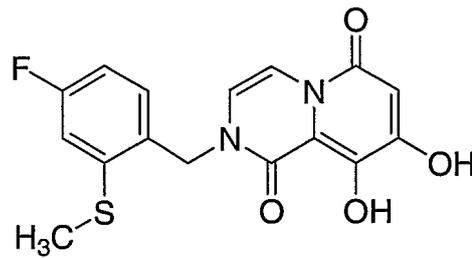
【実施例 30】

【0302】

2-[4-フルオロ-2-(メチルチオ)ベンジル]-8,9-ジヒドロキシ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン 50

【0303】

【化78】



10

実施例2の段階1において4-フルオロベンズアルデヒドを4-フルオロ-2-(メチルチオ)ベンズアルデヒドで置換した以外は、実施例2及び14に記載されたものに類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0304】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.7 ~ 12.3 (br シグナル, 2H)、7.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)、7.25 (dd, $J = 8.4$, 6.4 Hz, 1H)、7.18 (dd, $J = 10.4$, 2.4 Hz, 1H)、6.98 (br t, 1H)、6.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)、6.10 (s, 1H)、4.89 (s, 2H)、2.54 (s, 3H)。

HRMS FT-ICR m/z 実測値 349.0656、 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_4$ S + H 理論値 349.0653

20

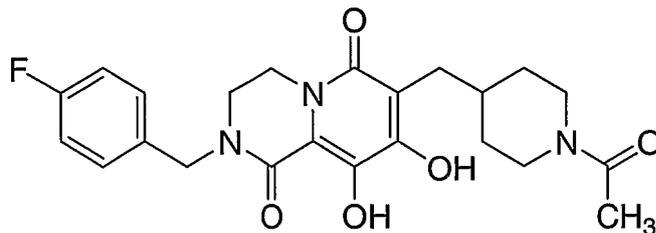
【実施例31】

【0305】

7-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル]-2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン

【0306】

【化79】



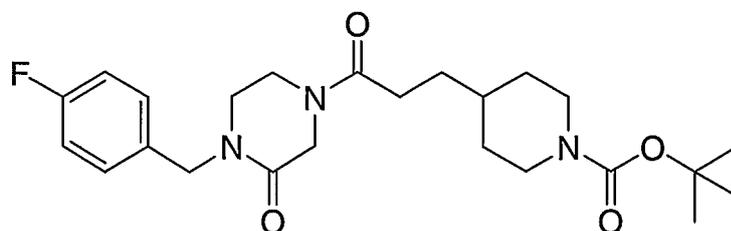
30

【0307】

段階1: tert-ブチル 4-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピペリジン-1-カルボキシレート

【0308】

【化80】



40

1-boc-ピペリジン-4-イルプロピオン酸 (1.20 g, 4.7 mmol, Astatech) の DMF (10 mL) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3

50

- エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.16 g、6.1 mmol) 及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (0.83 g、6.1 mmol) を添加し、その溶液を室温で 30 分間攪拌した。得られた溶液に、1-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-2-オン (1.07 g、5.1 mmol、実施例 31、段階 5~8 参照) の DMF (2 mL) 溶液を添加し、この混合物を 2 時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を水と酢酸エチルに分配させた。その混合有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ISCO カラム、シリカゲル 120 g) によって 0~6% MeOH/CHCl₃ 勾配で 40 分間溶離させて精製した。適切な画分を収集し、濃縮して白色固体のカップリング生成物を得た。

10

【0309】

¹H NMR (400 MHz, d6 DMSO) 7.31 (m, 2H)、7.18 (m, 2H)、4.53 (s, 2H)、4.19 (s, 1H)、4.07 (s, 1H)、3.91 (m, 2H)、3.67 (m, 2H)、3.31 (m, 2H)、3.21 (m, 1H)、2.64 (m, 2H)、2.34 (m, 2H)、1.62 (m, 2H)、1.41 (m, 2H)、1.39 (s, 9H) 及び 0.95 (m, 2H)。

ES MS M+1 = 448

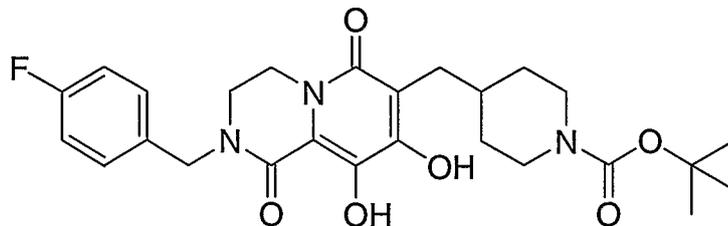
【0310】

段階 2: tert-ブチル 4-{[2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-1,6-ジオキソ-1,3,4,6-テトラヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-7-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【0311】

【化 8 1】



30

tert-ブチル 4-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-ピペラジン-1-イル]-3-オキソプロピル}ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、2.23 mmol) を用いて実施例 2 (段階 5) に記載されたものと類似の手順によって標記化合物を調製した。粗製生成物をそのまま次の段階に使用した。

ES MS M+1 = 402

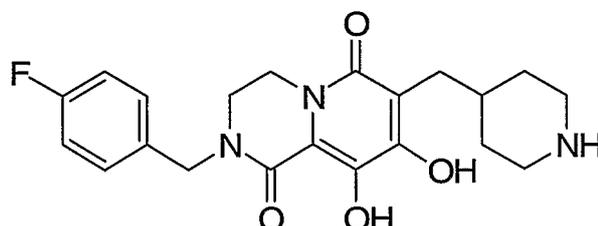
【0312】

段階 3: 2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-7-(ピペリジン-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオンモノ TFA 塩

40

【0313】

【化 8 2】



50

tert - ブチル 4 - { [2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 ジヒドロキシ - 1 , 6 - オキソ - 1 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - イル] メチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 1 2 g , 2 . 2 3 m m o l) の塩化メチレン (1 0 m L) 冷 (0) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 . 4 m L , 4 5 m m o l) を添加し、この混合物を 2 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、prep HPLC (Waters Nova Pak カラム [3 * 1 0 x 4 0 m m I . D . カートリッジ、C 1 8 、ポアサイズ 6 μ M を用いた Waters prep LC 4 0 0 0 システム] によって 9 5 ~ 5 % 水 (0 . 1 0 % T F A) / アセトニトリル (0 . 1 0 % T F A) 勾配で 6 0 m L / m i n) で溶出させてその残渣を精製した。生成物画分を混合し濃縮して黄色固体を得た。アセトニトリルを用いてこの固体をすりつぶし、減圧ろ過して収集した。 10

【 0 3 1 4 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , d 6 D M S O) 1 2 . 6 1 (s , 1 H) , 1 0 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 4 1 (m , 1 H) , 8 . 1 0 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (m , 2 H) , 4 . 6 8 (s , 2 H) , 4 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 2 2 (m , 2 H) , 2 . 8 0 (m , 2 H) , 2 . 4 3 (m , 2 H) , 1 . 8 4 (m , 1 H) , 1 . 6 7 (m , 2 H) 及び 1 . 3 7 (m , 2 H) 。

高分解能 FT - ICR C₂₁H₂₄FN₃O₄ + H = 402.1833 ; 計算値 402.1824。

【 0 3 1 5 】

段階 4 : 7 - [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン 20

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオンモノ T F A 塩 (5 0 m g , 0 . 1 2 5 m m o l) の無水塩化メチレン (2 m L) 懸濁液に、ピラジン (1 2 μ L , 0 . 1 4 9 m m o l) 及び無水酢酸 (1 4 μ L , 0 . 1 4 9 m m o l) を添加した。その反応混合物を終夜室温で攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、prep HPLC (Waters Nova Pak カラム [1 0 x 4 0 m m I . D . カートリッジ、C 1 8 、ポアサイズ 6 μ M) を用いた Gilson 準調製用 HPLC システムによって 9 5 ~ 5 % 水 (0 . 1 0 % T F A) / アセトニトリル (0 . 1 0 % T F A) 勾配で 3 5 m L / m i n] でその残渣を精製した。適切な画分を収集し、凍結乾燥させて、白色固体の標記化合物を得た。 30

【 0 3 1 6 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , d 6 D M S O) 1 2 . 6 0 (s , 1 H) , 1 0 . 2 5 (b r s , 1 H) , 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (m , 2 H) , 4 . 6 8 (s , 2 H) , 4 . 2 8 (d , 1 H , J = 1 2 . 9 H z) , 4 . 0 3 (m , 2 H) , 3 . 7 4 (d , 1 H , J = 1 3 . 2 H z) , 3 . 5 8 (m , 2 H) , 2 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 4 2 (m , 3 H) , 1 . 9 6 (s , 3 H) , 1 . 7 9 (m , 1 H) , 1 . 5 3 (m , 2 H) 及び 0 . 9 6 ~ 1 . 1 7 (m , 2 H) 。

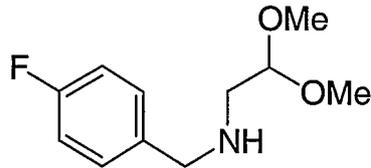
高分解能 FT - ICR C₂₃H₂₆FN₃O₅ + H = 444.1929 ; 計算値 444.1929。

【 0 3 1 7 】

段階 5 : N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - N - (4 - フルオロベンジル) アミン

【 0 3 1 8 】

【化 8 3】



4 - フルオロベンズアルデヒド (2 2 7 . 6 g 、 1 . 8 3 m o l) とジメトキシ - エチルアミン (1 9 2 . 6 g 、 1 . 8 3 m o l) の混合物のメタノール (2 . 5 L) 溶液を 6 5 で 1 . 5 時間加熱した。その溶液を室温に終夜冷却し、2 時間にわたり水素化ホウ素ナトリウム (4 7 . 6 g 1 . 2 6 m o l) で分割処理した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、水 (1 L) で急冷した。生成混合物を約 1 L に濃縮し、ジエチルエーテル (3 X) で抽出した。そのエーテル抽出物を混合し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮して、黄色オイルの標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 CDCl_3) S 7 . 2 8 (d d 、 $J = 5 . 5$ 、 8 . 6 H z 、 2 H) 、 7 . 0 0 (t 、 $J = 6 . 8$ H z 、 2 H) 、 4 . 4 8 (t 、 $J = 5 . 5$ H z 、 1 H) 、 3 . 7 7 (s 、 2 H) 、 3 . 3 7 (s 、 6 H) 、 2 . 7 3 (d 、 $J = 5 . 5$ H z 、 2 H) 。

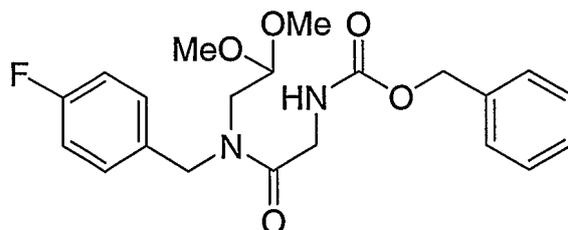
E S M S $M + 1 = 2 1 4$

【 0 3 1 9 】

段階 6 : N^2 - ベンジルオキシカルボニル - N^1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - N^1 - (4 - フルオロベンジル) - グリシンアミド

【 0 3 2 0 】

【化 8 4】



N - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - N - (4 - フルオロベンジル) アミン (5 0 . 6 g 、 2 3 7 . 3 m m o l) 、 N - C B Z - グリシン (5 4 . 6 g 、 2 6 0 . 8 m m o l) 、 E D C (5 0 . 0 g 、 2 6 0 . 8 m m o l) 及び H O B t (4 . 2 g 、 2 7 m m o l) の無水 D M F (5 0 0 m L) 溶液に、その溶液が約 p H 7 になるまで N , N - ジイソプロピルエチルアミン (約 1 0 m L) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧濃縮した。その残渣をジクロロメタン (1 L) と水 (2 5 0 m L) に分配させた。その有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。

E S M S $M - \text{OCH}_3 = 3 7 4$

【 0 3 2 1 】

段階 7 : 4 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 (1 H) - オン

【 0 3 2 2 】

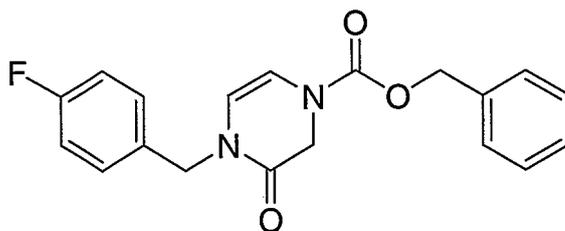
10

20

30

40

【化 8 5】



N² - ベンジルオキシカルボニル - N¹ - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - N¹ - (4 - フルオロベンジル) グリシンアミド (6 1 . 5 g , 1 5 2 m m o l) と p - トルエンスルホン酸一水和物 (3 g) のトルエン (4 5 0 m L) 溶液を 7 5 °C で 5 日間攪拌した。毎日、追加のトルエンスルホン酸 3 g を添加した。得られた反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを通してろ過した。そのろ液を減圧濃縮し、その残渣をジクロロメタンに溶解した。この有機溶液を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、塩水によって連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残留固形物をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上でジクロロメタン、次いで 5 % 酢酸エチルのジクロロメタン溶液で溶離させた。適切な画分を収集し、減圧濃縮した。後続の水素化のために、残留酢酸エチル及びジクロロメタンをトルエンとともに 3 回同時蒸発させて除去した。ヘキサンを用いてその残渣をすりつぶし、ろ過してオフホワイト固体の環化生成物を得た。

10

20

【 0 3 2 3 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 3 7 (b r s , 5 H) , 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 0 2 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 6 . 4 4 (d , J = 6 . 0 H z , 1 / 2 H) , 6 . 3 2 (d , J = 6 . 0 H z , 1 / 2 H) , 5 . 5 3 (d , J = 6 . 0 H z , 1 / 2 H) , 5 . 4 2 (d , J = 6 . 0 H z , 1 / 2 H) , 5 . 2 1 (s , 2 H) , 4 . 6 5 (s , 2 H) , 4 . 3 8 (s , 2 H) 。

E S M S M + 1 = 3 4 1

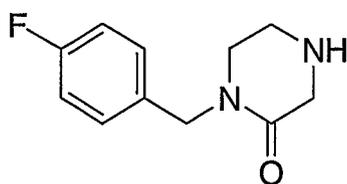
【 0 3 2 4 】

段階 8 : 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 2 - オン

【 0 3 2 5 】

30

【化 8 6】



4 - ベンジルオキシカルボニル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - ピラジン - 2 (1 H) - オン (0 . 5 g , 1 4 . 5 m m o l) とパールマン触媒 (2 6 m g ; 炭素担持 2 0 % 水酸化パラジウム) の混合物のメタノール (2 5 m L) 溶液を、水素 (1 a t m) 雰囲気下で室温で終夜攪拌した。その生成混合物をセライトのパッドを通してろ過し、減圧濃縮して 1 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 2 - オンを得た。

40

【 0 3 2 6 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , d ₆ D M S O) 7 . 2 9 (d d , J = 8 . 4 , 5 . 7 H z , 2 H) , 7 . 1 6 (t , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 4 . 4 8 (s , 2 H) , 3 . 2 8 (s , 2 H) , 3 . 1 4 (t , J = 5 . 3 H z , 2 H) 2 . 8 4 (t , J = 5 . 3 H z , 2 H) 。

E S M S M + 1 = 2 0 9

【実施例 3 2】

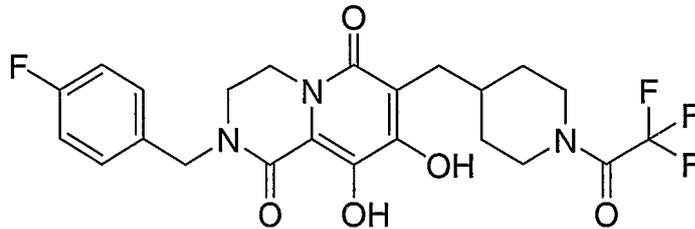
50

【0327】

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - { [1 - (トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【0328】

【化87】



10

2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオンモノ T F A 塩 [50 mg、0 . 125 mmol ; 実施例 31 (段階 3)] の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、ピリジン (12 μL、0 . 149 mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (26 mg、0 . 149 mmol) 及び DMF 数滴を添加した。1 時間後、この反応混合物を減圧濃縮し、その残渣を prep HPLC によって精製した [Waters Nova Pak カラム (10 x 40 mm I . D . カートリッジ、C18、ポアサイズ 6 μM) を用いた Gilson 準調製用 HPLC システムによって 95 ~ 5 % 水 (0 . 10 % TFA) / アセトニトリル (0 . 10 % TFA) 勾配で 35 mL / min で溶離させた]。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて白色固体の標記化合物を得た。

20

【0329】

¹ H NMR (400 MHz、d₆ DMSO) 12 . 59 (s、1 H)、10 . 33 (s、1 H)、7 . 42 (m、2 H)、7 . 20 (m、2 H)、4 . 69 (s、2 H)、4 . 23 (m、1 H)、4 . 03 (m、2 H)、3 . 82 (m、1 H)、3 . 57 (m、2 H)、3 . 17 (m、1 H)、2 . 83 (t、1 H、J = 12 . 3 Hz)、2 . 44 (m、2 H)、1 . 91 (m、1 H)、1 . 67 (m、2 H) 及び 1 . 17 (m、2 H)。高分解能 FT - ICR C₂₃ H₂₃ F₄ N₃ O₅ + H = 498 . 1655 ; 計算値 498 . 1647。

30

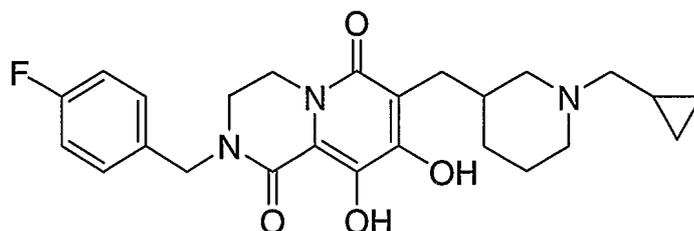
【実施例 33】

【0330】

7 - { [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 3 - イル] メチル } - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオンモノ T F A 塩

【0331】

【化88】



40

【0332】

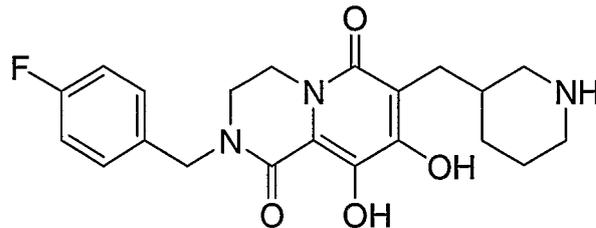
段階 1 : 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 -

50

ジオンモノTF A 塩

【0333】

【化89】



10

実施例31(段階1~3)に記載された方法と同様にして、段階1のAstatchから得た1-boc-ピペリジン-3-イルプロピオン酸を用いて白色固体の標記化合物を調製した。

【0334】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 d_6 DMSO) 12.61 (s、1H)、10.54 (s、1H)、8.49 (m、1H)、8.18 (m、1H)、7.40 (m、2H)、7.20 (m、2H)、4.69 (s、2H)、4.02 (m、2H)、3.57 (m、2H)、3.17 (d、1H、 $J = 12.0$ Hz)、3.06 (d、1H、 $J = 12.0$ Hz)、2.79 (m、1H)、2.61 (m、1H)、2.43 (m、2H)、1.98 (m、1H)、1.67~1.78 (m、2H)、1.52 (m、1H) 及び 1.24 (m、1H)。

20

高分解能FT-ICR $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H} = 402.1834$; 計算値 402.1824。

【0335】

段階2: 7-([1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-3-イル]メチル)-2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオンモノTF A 塩

窒素下にある2-(4-フルオロベンジル)-8,9-ジヒドロキシ-7-(ピペリジン-3-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオンモノTF A 塩(50 mg、0.097 mmol)の無水メタノール(2 mL)溶液に、シクロプロパンカルボキシアリデヒド(9 μL 、0.116 mmol)を添加し、その溶液を室温で1時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(8 mg、0.129 mmol)を添加し、その溶液をさらに1時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、その残渣をprep HPLCによって精製した[Waters Nova Pakカラム(10 x 40 mm I.D.カートリッジ、C18、ポアサイズ6 μM)を用いたGilson準調製用HPLCシステムによって95~5%水(0.10% TFA)/アセトニトリル(0.10% TFA)勾配で35 mL/minで溶離させた]。生成物画分を収集し、凍結乾燥させて白色固体の標記化合物を得た。

30

【0336】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 d_6 DMSO) 12.61 (s、1H)、10.57 (s、1H)、9.01 (br s、1H)、7.41 (m、2H)、7.20 (m、2H)、4.69 (s、2H)、4.02 (m、2H)、3.58 (m、2H)、3.49 (m、1H)、3.32 (m、1H)、2.80~2.99 (m、3H)、2.68 (m、1H)、2.38~2.47 (m、2H)、2.09 (m、1H)、1.83 (m、1H)、1.57~1.70 (m、2H)、1.17 (m、1H)、1.01 (m、1H)、0.61 (m、2H) 及び 0.33 (m、2H)。高分解能FT-ICR $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H} = 456.2296$; 計算値 456.2293。

40

【実施例34】

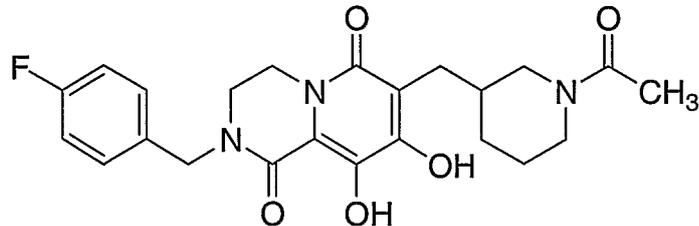
【0337】

50

7 - [(1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【 0 3 3 8 】

【 化 9 0 】



10

実施例 3 1 (段階 4) に記載された方法と同様にして、実施例 3 3 (段階 1) から得られた 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 7 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオンモノ T F A 塩から白色固体の標記化合物を調製した。

【 0 3 3 9 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , d_6 D M S O) 1 2 . 6 1 (s , 1 H) , 1 0 . 3 3 (b r s , 1 H) , 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (m , 2 H) , 4 . 6 8 (s , 2 H) , 4 . 2 8 (m , 1 H) , 4 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 6 9 (m , 1 H) , 3 . 5 9 (m , 2 H) , 2 . 9 2 (m , 1 H) , 2 . 3 2 ~ 2 . 4 3 (m , 2 H) , 2 . 2 6 (m , 1 H) , 1 . 9 4 (s , 3 H) , 1 . 6 2 ~ 1 . 7 6 (m , 3 H) 及び 1 . 1 3 ~ 1 . 3 2 (m , 2 H) 。高分解能 F T - I C R $C_{23}H_{26}FN_3O_5 + H = 444.1911$; 計算値 4 4 4 . 1 9 2 9 。

20

【 実施例 3 5 】

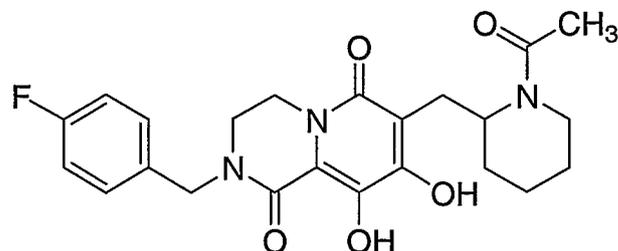
【 0 3 4 0 】

7 - [(1 - アセチルピペリジン - 2 - イル) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

30

【 0 3 4 1 】

【 化 9 1 】



40

実施例 3 1 (段階 1 ~ 4) に記載された方法と同様にして、段階 1 における 1 - b o c - ピペリジン - 3 - イルプロピオン酸の代わりに A s t a t e c h から得た 1 - b o c - ピペリジン - 2 - イルプロピオン酸を用いて白色固体の標記化合物を調製した。

【 0 3 4 2 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , d_6 D M S O) 1 2 . 5 9 (s , 1 H) , 1 0 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (m , 2 H) , 4 . 6 8 (s , 2 H) , 4 . 2 3 ~ 4 . 3 1 (m , 2 H) , 4 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 5 6 (m , 2 H) , 2 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 6 7 ~ 2 . 7 8 (m , 2 H) , 1 . 9 5 (s , 3 H) 及び 1 . 1 2 ~ 1 . 8 7 (m , 6 H) 。

高分解能 F T - I C R $C_{23}H_{26}FN_3O_5 + H = 444.1912$; 計算値 4 4

50

4 . 1 9 2 9 .

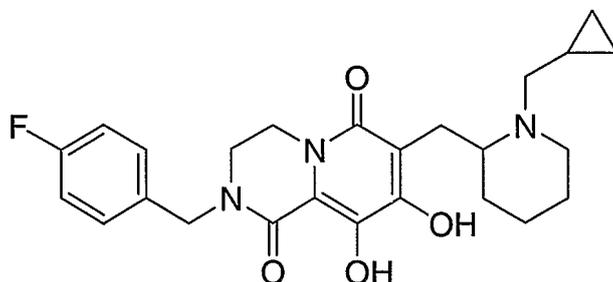
【実施例 3 6】

【0 3 4 3】

7 - { [1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 2 - イル] メチル } - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオンモノ T F A 塩

【0 3 4 4】

【化 9 2】



10

実施例 3 3 に記載の方法と同様にして、段階 1 において A s t a t e c h から得られた 1 - b o c - ピペリジン - 2 - イルプロピオン酸を用いて白色固体の標記化合物を調製した。

20

【0 3 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , d_6 D M S O) 1 2 . 6 2 (s , 1 H) , 1 0 . 9 5 (d , 1 H , $J = 7 . 7$ H z) , 9 . 2 2 (b r s , 1 H) , 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (m , 2 H) , 4 . 6 9 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (m , 2 H) , 3 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 0 3 ~ 3 . 4 2 (m , 5 H) , 3 . 0 0 (m , 1 H) , 2 . 7 8 (m , 1 H) , 1 . 2 0 ~ 1 . 7 9 (m , 7 H) , 0 . 6 5 (m , 2 H) 及び 0 . 4 2 (m , 2 H) 。

高分解能 F T - I C R $C_{25}H_{30}FN_3O_4 + H = 456.2291$; 計算値 4 5 6 . 2 2 9 3 。

【実施例 3 7】

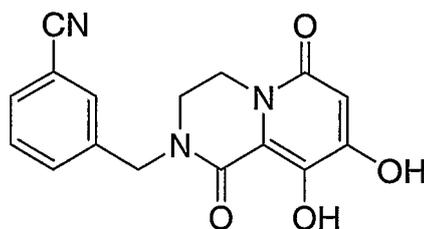
30

【0 3 4 6】

2 - (3 - シアノベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【0 3 4 7】

【化 9 3】



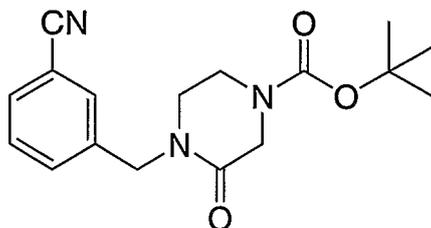
40

【0 3 4 8】

段階 1 : t e r t - ブチル 4 - (3 - シアノベンジル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0 3 4 9】

【化 9 4】



0 の 4 - B o c - 2 - ピペラジノン (2 . 0 g 、 1 0 m m o l) 、 臭化 3 - シアノベンジル (1 . 8 g 、 1 0 m m o l) の D M F (3 5 m L) 攪拌溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 鉱物油懸濁液 4 8 0 m g 、 1 2 m m o l) を 1 5 分間にわたり分割添加した。この混合物を 0 で 1 時間、次いで周囲温度で 1 時間攪拌した。酢酸 (1 m L) を添加し、溶媒を減圧除去した。その残渣を E t O A c と重炭酸ナトリウム飽和水溶液に分配させた。その E t O A c 層を分離し、脱水 (M g S O ₄) し、ろ過し、その溶媒を減圧除去した。その残渣をエーテル中ですりつぶし、白色固体をろ過によって収集して 1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - B o c - 2 - ピペラジノン (2 . 6 g) を得た。

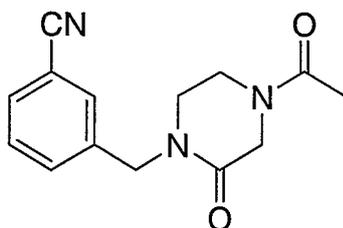
L C - M S m / z = 3 1 6

【 0 3 5 0 】

段階 2 : 3 - [(4 - アセチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリル

【 0 3 5 1 】

【化 9 5】



30

0 の 1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - B o c - 2 - ピペラジノン (2 . 5 g 、 7 . 9 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) 攪拌溶液に T F A (1 0 m L) を添加した。この混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いでその溶媒を減圧除去した。粗製 1 - (3 - シアノベンジル) - 2 - ピペラジノン T F A 塩を E t O A c (3 0 m L) と重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (3 0 m L) に分配させた。その攪拌 2 相混合物に、無水酢酸 (1 . 5 m L 、 1 5 m m o l) を 5 分間滴下した。この混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。その E t O A c 層を分離し、脱水 (M g S O ₄) し、ろ過し、その溶媒を減圧除去した。その残渣を、シリカゲルカラム上で 2 % 、 3 % 、 4 % M e O H の C H ₂ C l ₂ 溶液の勾配移動相を用いて精製した。1 - (3 - シアノベンジル) - 4 - アセチル - 2 - ピペラジノンの固体を得た。

40

【 0 3 5 2 】

¹ H N M R (C D C l ₃) 、 7 . 4 ~ 7 . 6 p p m (m 、 3 H) 、 4 . 6 5 (副) 及び 4 . 6 3 (主) p p m (s 、 2 H) 、 4 . 3 4 (副) 及び 4 . 2 3 (主) p p m (s 、 2 H) 、 3 . 8 1 (主) 及び 3 . 6 8 (副) p p m (t 、 J = 7 H z 、 2 H) 、 3 . 3 4 (副) 及び 3 . 3 0 (主) p p m (t 、 J = 7 H z 、 2 H) 、 2 . 1 3 p p m (s 、 3 H) 。

L C - M S m / z = 2 5 8 。

【 0 3 5 3 】

段階 3 : 2 - (3 - シアノベンジル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2

50

H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

実施例 1、段階 3 に記載の方法と同様にして、かつ 4 - アセチル - 1 - ベンジルピペラジン - 2 - オンを 3 - [(4 - アセチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル] ベンゾニトリルで置換して、標記化合物を調製した。

【 0 3 5 4 】

^1H NMR (4 0 0 MHz、 CD_3OD) 7 . 7 7 (s、1 H)、7 . 7 2 ~ 7 . 6 6 (m、2 H)、7 . 6 ~ 7 . 5 4 (t、1 H)、6 . 0 8 (s、1 H)、4 . 8 (s、2 H)、4 . 1 6 ~ 4 . 1 0 (m、2 H)、3 . 6 8 ~ 3 . 6 2 (m、2 H)

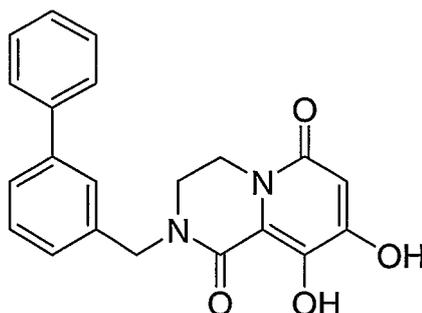
【実施例 3 8】

【 0 3 5 5 】

2 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【 0 3 5 6 】

【化 9 6】

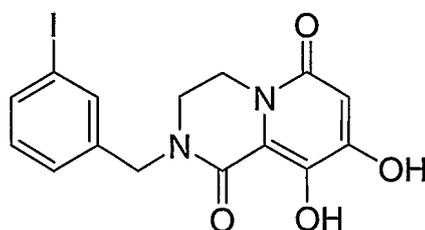


【 0 3 5 7 】

段階 1 : 8 , 9 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - ヨードベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

【 0 3 5 8 】

【化 9 7】



窒素雰囲気下にある 4 - アセチル - 1 - (3 - ヨードベンジル) ピペラジン - 2 - オン (0 . 2 2 g、0 . 6 1 4 mmol) の DMF (5 mL) 冷 (0) 溶液に、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドの THF (1 M、0 . 7 4 mL、0 . 7 4 mmol) 溶液を添加し、その温度で 3 0 分間攪拌した。得られた溶液をシュウ酸ジエチル (1 6 . 7 mL、1 2 3 mmol) で処理し、室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、得られた混合物を、追加のナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドの THF (1 M、2 . 2 mL、2 . 2 mmol) 溶液で処理し、室温で終夜攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を HCl 水溶液と酢酸エチルの混合物で処理した。得られた沈殿物をろ過して褐色固体の標記化合物を得た。

【 0 3 5 9 】

^1H NMR (4 0 0 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7 . 6 3 (m、2 H)、7 . 3 0 (d、 $J = 7 . 3$ Hz、1 H)、7 . 1 5 (m、1 H)、4 . 9 9 (s、1 H)、4 . 5 9 (s、2 H)、3 . 8 3 (s、2 H)、3 . 3 4 (br s、4 H)。

ES MS M + 1 = 413

【0360】

段階2：2 - (1, 1' - ビフェニル - 3 - イルメチル) - 8, 9 - ジヒドロキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 1, 6 - ジオン

8, 9 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - ヨードベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 1, 6 - ジオン (0.05 g, 0.121 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を、窒素を用いて5分間脱気し、窒素雰囲気下に静置した。これに、フェニルボロン酸 (0.015 g, 0.123 mmol)、トリエチルアミン (0.051 mL, 0.364 mmol) 及びビス(トリ - t - ブチルホスフィン)パラジウム (0) (0.003 g, 0.006 mmol) を添加し、攪拌しながら110 で終夜加熱した。その生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を塩化メチレンを用いてすりつぶした。得られた沈殿物をろ過して除去し、そのろ液を減圧濃縮した。そのろ液残渣をHPLC精製にかけ、C - 18固定相上で水/アセトニトリル/TFM移動相を用いて溶離させた。所望の画分を減圧濃縮して、オフホワイト固体の標記化合物を得た。

10

【0361】

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.6 (m, 4H), 7.42 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。

ES MS M + 1 = 363

【実施例39】

20

【0362】

(±) - 1 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 1, 1a, 2, 8a - テトラヒドロシクロ - プロパ[e]ピリド[1, 2 - a]ピラジン - 3, 7 - ジオン

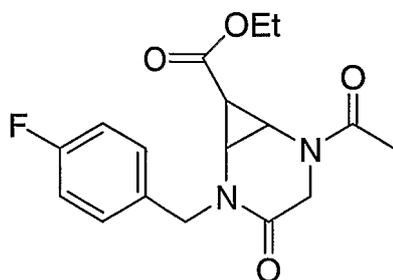
【0363】

段階1：(±) - エチル5 - アセチル - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザピシクロ[4.1.0] - ヘプタン - 7 - カルボキシレート

【0364】

【化98】

30



120 (油浴) で窒素下にある4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3, 4 - ジヒドロピラジン - 2 (1H) - オン (5.0 g, 20.0 mmol; 実施例2、段階3) 及び銅粉 (320 mg, 5.0 mmol) の無水トルエン (50 mL) 懸濁液に、エチルジアゾアセテート (6.4 mL, 60.0 mmol) をシリンジポンプを用いて速度2.5 mL/hで添加した。3時間後、TLC (酢酸エチルを用いて溶離) によって出発物質が残っていないことを確認した。反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で酢酸エチルとメタノールを溶離剤として用いて精製して、exoとendoの両ジアステレオマーを得た。

40

【0365】

Exoジアステレオマー (高Rf異性体) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 回転異性体の約6 : 1混合物 7.26 ~ 7.32 (m, 2H), 7.02 ~ 7.08 (m, 2H), 4.60 ~ 4.83 (m

50

、3 H)、4.10~4.20 (m、2 H)、3.50~3.59 (m、2 H)、3.22~3.32 (m、1 H)、2.16 (s、2.6 H)、2.13 (s、0.4 H)、1.63~1.72 (m、1 H)、1.27 (q、J = 7.2 Hz、3 H)。

ES MS M + 1 = 335.3

【0366】

Endoジアステレオマー (低Rf異性体) :

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 回転異性体の約1:1混合物 7.30~7.35 (m、2 H)、7.04 (t、J = 8.6 Hz、2 H)、4.80~4.98 (m、1.5 H)、4.18~4.36 (m、1.5 H)、3.80~4.10 (m、2.5 H)、3.56~3.64 (m、1.5 H)、3.28~3.38 (m、1 H)、2.16 (s、0.5 H)、2.13 (s、0.5 H)、2.02~2.06 (m、1 H)、1.14~1.20 (m、3 H)。

10

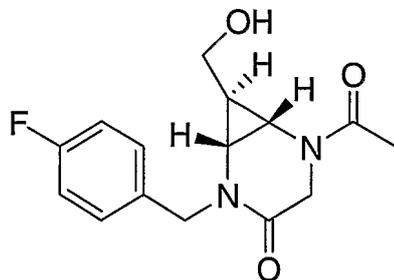
ES MS M + 1 = 335.3

【0367】

段階2 : (±) - 5 - アセチル - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ - [4.1.0]ヘプタン - 3 - オン

【0368】

【化99】



20

室温のエチル5 - アセチル - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 3 - オキソ - 2, 5 - ジアザビシクロ [4.1.0]ヘプタン - 7 - カルボキシレート (3.3 g、9.87 mmol) の exo 異性体の 32 mL EtOH 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (398 mg、10.5 mmol) を添加した。終夜攪拌後、その反応混合物を MeOH 200 mL で処理し、1時間攪拌し、次いで濃縮した。その残渣をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、1N HCl (10 mL) 及び水 (20 mL) で処理した。クロロホルム (2 x 50 mL) を用いて水相を逆抽出した。混合有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で酢酸エチルとメタノールを溶離剤として用いて精製して標記生成物を得た。

30

【0369】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 回転異性体の約3:2混合物 7.26~7.35 (m、2 H)、7.05 (t、J = 8.6 Hz、2 H)、4.42~4.88 (m、3 H)、4.00~4.18 (m、1 H)、3.46~3.76 (m、2.6 H)、3.19 (dd、J = 10.0、9.2 Hz、0.4 H)、3.07 (dd、J = 7.9、3.7 Hz、0.6 H)、2.92 (dd、J = 7.9、4.0 Hz、0.4 H)、2.72~2.80 (m、1 H)、2.21 (s、1.8 H)、2.12 (s、1.2 H)、1.16~1.22 (m、1 H)。

40

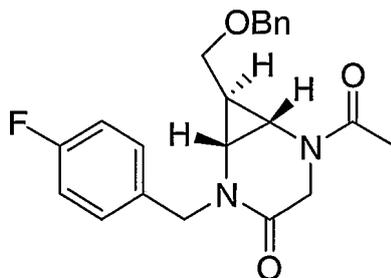
ES MS M + 1 = 293.3

【0370】

段階3 : (±) - 5 - アセチル - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 7 - [(ベンジルオキシ)メチル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [4.1.0]ヘプタン - 3 - オン

【0371】

【化100】



10

窒素下にある5 - アセチル - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 3 - オン (1 . 3 g 、 4 . 4 5 m m o l) の 4 0 m L 無水 T H F 溶液に、水素化ナトリウム (鉍物油中 6 0 % 、 2 3 1 m g 、 5 . 7 8 m m o l) を添加した。攪拌 1 時間後、臭化ベンジル (0 . 5 8 m l 、 4 . 8 9 m m o l) の T H F (1 m L) 溶液を添加した。その反応混合物を終夜室温で攪拌した。その反応物を、塩化アンモニウム飽和水溶液を用いて急冷した。クロロホルムによって水層を 3 回抽出した。混合有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上でヘキサンと酢酸エチルを溶離剤として用いて精製して標記生成物を得た。

【0372】

20

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 回転異性体の約 9 : 1 混合物 7 . 2 2 ~ 7 . 4 0 (m 、 7 H) 、 6 . 9 9 (t 、 J = 8 . 6 H z 、 2 H) 、 4 . 9 4 (d 、 J = 1 4 . 1 H z 、 0 . 1 H) 、 4 . 8 3 (d 、 J = 1 7 . 1 H z 、 0 . 9 H) 、 4 . 7 4 (d 、 J = 1 4 . 3 H z 、 0 . 9 H) 、 4 . 4 4 ~ 4 . 5 0 (m 、 2 . 9 H) 、 4 . 2 6 (d 、 J = 1 4 . 1 H z 、 0 . 1 H) 、 4 . 0 8 (d 、 J = 1 6 . 5 H z 、 0 . 1 H) 、 3 . 9 5 (d 、 J = 1 6 . 3 H z 、 0 . 1 H) 、 3 . 7 8 (d d 、 J = 1 0 . 2 、 4 . 7 H z 、 0 . 1 H) 、 3 . 4 6 (d 、 J = 1 7 . 1 H z 、 0 . 9 H) 、 3 . 3 7 (d d 、 J = 1 0 . 0 、 5 . 8 H z 、 0 . 9 H) 、 3 . 2 6 (d d 、 J = 1 0 . 0 、 6 . 7 H z 、 0 . 9 H) 、 3 . 1 3 (d d 、 J = 1 0 . 2 、 7 . 8 H z 、 0 . 1 H) 、 3 . 0 3 (d d 、 J = 7 . 9 、 3 . 5 H z 、 1 H) 、 2 . 7 1 (d d 、 J = 7 . 9 、 3 . 6 H z 、 1 H) 、 2 . 2 0 (s 、 . 2 . 7 H) 、 2 . 1 0 (s 、 0 . 3 H) 、 1 . 1 6 ~ 1 . 2 4 (m 、 1 H) 。

30

E S M S M + 1 = 3 8 3 . 3

【0373】

段階 4 : (±) - 1 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 1 a , 2 , 8 a - テトラヒドロシクロプロパ [e] ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 3 , 7 - ジオン

窒素下にある 5 - アセチル - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 7 - [(ベンジルオキシ) - メチル] - 2 , 5 - ジアザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタン - 3 - オン (7 0 0 m g 、 1 . 8 3 m m o l) の D M F (1 0 m L) 冷 (0) 溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの T H F (1 . 0 M 、 2 . 0 m L 、 2 . 0 m m o l) 溶液を添加した。3 0 分後、シュウ酸ジエチル (4 0 1 m g 、 2 . 7 4 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液を添加した。室温で 1 時間攪拌した後に、得られた混合物を追加のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (1 . 0 M 、 7 . 1 m L 、 7 . 1 m m o l) で処理し、室温で終夜攪拌した。その反応混合物を 1 N H C l で処理し、減圧濃縮した。その残渣を塩水とクロロホルムに分配させた。その水層をクロロホルムを用いて 2 回抽出した。混合有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、濃縮した。その残渣を H P L C 精製にかけ、C - 1 8 固定相上で水 / アセトニトリル / T F A 移動相を用いて溶離させた。適切な画分を回収し凍結乾燥させて、標記生成物を得た。

40

【0374】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.42 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.26 ~ 7.36 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.81 (dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.31 ~ 3.34 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.20 ~ 1.25 (m, 1H)。

ES MS $M + 1 = 437.2$

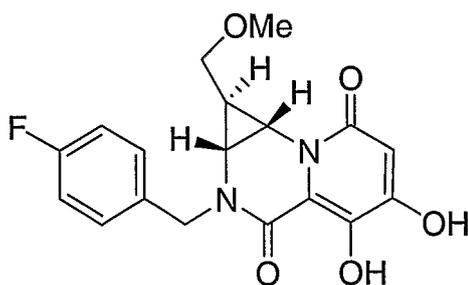
【実施例40】

【0375】

(±)-1-(メトキシメチル)-2-(4-フルオロベンジル)-4,5-ジヒドロキシ-1,1a,2,8a-テトラヒドロシクロ-プロパ[e]ピリド[1,2-a]ピラジン-3,7-ジオン

【0376】

【化101】



段階3において臭化ベンジルをヨウ化メチルで置換した以外は、実施例39に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0377】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.40 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.12 ~ 1.18 (m, 1H)。

ES MS $M + 1 = 361.2$

【実施例41】

【0378】

(±)-1-[(アリルオキシ)メチル]-2-(4-フルオロベンジル)-4,5-ジヒドロキシ-1,1a,2,8a-テトラヒドロシクロ-プロパ[e]ピリド[1,2-a]ピラジン-3,7-ジオン

【0379】

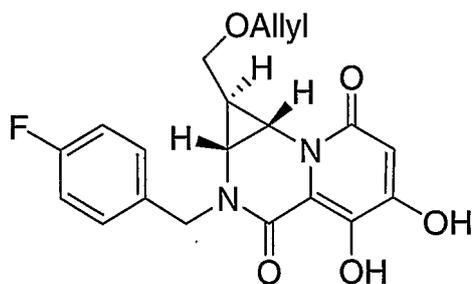
10

20

30

40

【化102】



10

段階3において臭化ベンジルを臭化アリルで置換した以外は、実施例39に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0380】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.40 (dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.82 ~ 5.90 (m, 1H), 5.19 ~ 5.28 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.92 ~ 3.98 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.6, 4.7$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 10.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.12 ~ 1.18 (m, 1H)。

20

ES MS $M + 1 = 387.2$

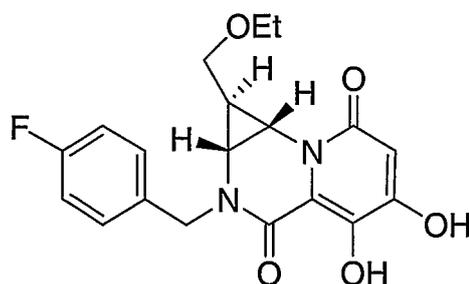
【実施例42】

【0381】

(±)-1-(エトキシメチル)-2-(4-フルオロベンジル)-4,5-ジヒドロキシ-1,1a,2,8a-テトラヒドロシクロ-プロパ[e]ピリド[1,2-a]ピラジン-3,7-ジオン

【0382】

【化103】



30

段階3において臭化ベンジルをヨードエタンで置換した以外は、実施例39に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0383】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 13.0 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 10.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.40 ~ 3.50 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 10.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.12 ~ 1.20 (m, 4H)。

40

ES MS $M + 1 = 375.3$

【実施例43】

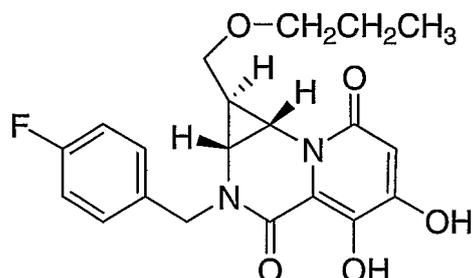
【0384】

50

(±) - 1 - (n - プロポキシメチル) - 2 - (4 - フルオロベンジル) - 4, 5 - ジ
 ヒドロキシ - 1, 1a, 2, 8a - テトラヒドロシクロ - プロパ [e] ピリド [1, 2 -
 a] ピラジン - 3, 7 - ジオン

【 0 3 8 5 】

【 化 1 0 4 】



10

段階 3 において臭化ベンジルを 1 - ヨードプロパンで置換した以外は、実施例 39 に記
 載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【 0 3 8 6 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 3 . 0 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , J = 8 . 5 , 5 . 3 H z , 2 H) , 7 . 0 7 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 6 . 2 4 (s , 1 H) , 4 . 8 1 (d , J = 1 4 . 3 H z , 1 H) , 4 . 7 5 (d , J = 1 4 . 3 H z , 1 H) , 3 . 8 5 (d d , J = 8 . 4 , 4 . 2 H z , 1 H) , 3 . 6 8 (d d , J = 1 0 . 6 , 4 . 5 H z , 1 H) , 3 . 3 0 ~ 3 . 4 0 (m , 2 H) , 3 . 1 8 (d d , J = 1 0 . 6 , 7 . 3 H z , 1 H) , 2 . 9 9 (d d , J = 8 . 6 , 4 . 0 H z , 1 H) , 1 . 5 2 ~ 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 1 5 ~ 1 . 2 0 (m , 1 H) , 0 . 9 2 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) .

20

E S M S M + 1 = 3 8 9 . 3

【 実 施 例 4 4 】

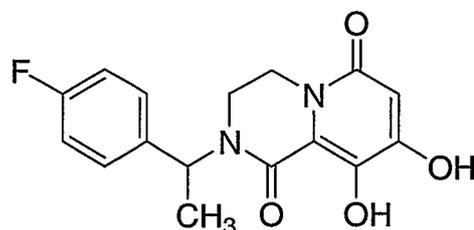
【 0 3 8 7 】

2 - [1 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 8 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロ - 2 H - ピリド [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 6 - ジオン

30

【 0 3 8 8 】

【 化 1 0 5 】



40

臭化ベンジル (段階 1) を 1 - [4 - フルオロフェニル] - 1 - ブロモエタンで置換し
 た以外は、実施例 1、段階 1 ~ 3 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調
 製した。

【 0 3 8 9 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 3 6 (s , 1 H) , 1 1 . 0 5 (b r s , 1 H) , 7 . 4 3 (d d , J = 8 . 5 , 5 . 6 H z , 2 H) , 7 . 2 1 (t , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 5 . 9 2 (s , 1 H) , 5 . 8 0 (q , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 4 . 0 5 (m , 1 H) , 3 . 7 4 (m , 1 H) , 3 . 5 4 (m , 1 H) , 3 . 1 5 (m , 1 H) , 1 . 5 5 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) .

E S M S M + 1 = 3 1 9

50

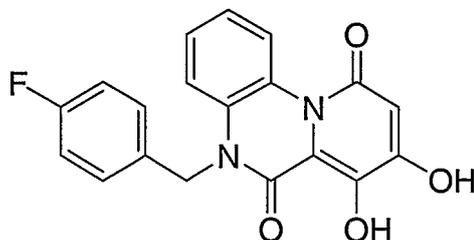
【実施例 45】

【0390】

5 - (4 - フルオロベンジル) - 7, 8 - ジヒドロキシ - 5H - ピリド[1, 2 - a]キノキサリン - 6, 10 - ジオン

【0391】

【化106】



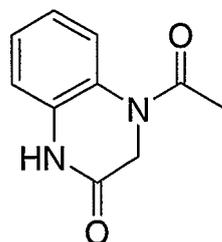
10

【0392】

段階1: 4 - アセチル - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン

【0393】

【化107】



20

窒素雰囲気下にある 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン (1.0 g、6.7 mmol; J. Med. Chem. 758, 1994) 及び N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミン (1.7 mL、10.1 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 冷 (0) 溶液に、無水酢酸 (0.76 mL、8.1 mmol) を添加し、室温で終夜攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で 1% メタノールのクロロホルム溶液を用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、アセチル化生成物を得た。

30

【0394】

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 10.1 (br s、1H)、7.23 ~ 7.04 (m、4H)、4.53 (br s、2H)、2.28 (br s、3H)。
ES MS $M + 1 = 191$

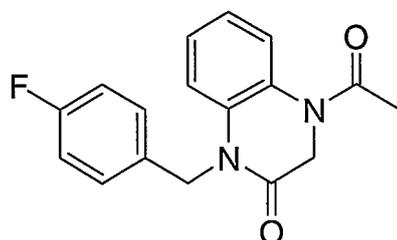
【0395】

段階2: 4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 (1H) - オン

40

【0396】

【化108】



50

窒素雰囲気下にある4-アセチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン(0.13g、0.68mmol)のDMF(3.5mL)冷(0)溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(0.75mL、0.75mmol)溶液を添加し、その温度で30分間攪拌した。得られた溶液を臭化4-フルオロベンジル(0.089mL、0.72mmol)で処理し、室温で3時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣をHCl水溶液と酢酸エチルに分配させた。有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で50%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記化合物を得た。

ES MS M+1=299

10

【0397】

段階3: 5-(4-フルオロベンジル)-7,8-ジヒドロキシ-5H-ピリド[1,2-a]キノキサリン-6,10-ジオン

窒素雰囲気下にある4-アセチル-1-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-キノキサリン-2(1H)-オン(0.15g、0.52mmol)のDMF(5mL)冷(0)溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(0.57mL、0.57mmol)溶液を添加し、その温度で30分間攪拌した。得られた溶液をシュウ酸ジエチル(0.078mL、0.57mmol)で処理し、室温で終夜攪拌した。次いで、得られた混合物を追加のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF(1.6mL、1.6mmol)溶液で処理し、室温で6時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣をHCl水溶液とジクロロメタンに分配させた。その有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をHPLC精製にかけ、C-18固定相上で水/アセトニトリル/TFM移動相を用いて溶離させた。適切な画分を収集し、凍結乾燥させて、白色固体の標記化合物を得た。

20

【0398】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 12.86(s、1H)、11.53(br s、1H)、9.24(d、J=8.1Hz、1H)、7.42(dd、J=8.2、5.7Hz、2H)、7.20~7.13(m、5H)、6.18(s、1H)、5.36(s、2H)。

ES MS M+1=353

30

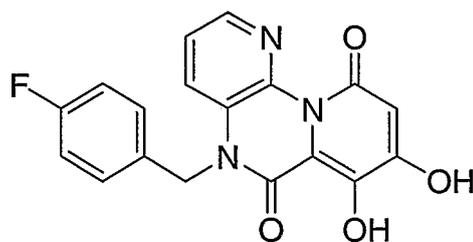
【実施例46】

【0399】

5-(4-フルオロベンジル)-7,8-ジヒドロキシ-5H-ピリド[1,2-a:3',2'-e]ピラジン-6,10-ジオン

【0400】

【化109】



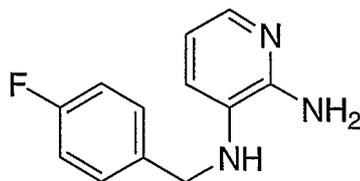
40

【0401】

段階1: N³-(4-フルオロベンジル)ピラジン-2,3-ジアミン

【0402】

【化110】



2,3-ジアミノピリジン(3.0g、27.5mmol)及び乾燥モレキュラーシーブ(4)のTHF(230mL)懸濁液に、4-フルオロベンズアルデヒド(4.56mL、42.3mmol)を添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、セライトのパッドを通してろ過し、そのろ液を減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で25~100%酢酸エチルのヘキサン溶液勾配を用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、イミン中間体を得た。得られたイミン(3.0g、13.9mmol)の無水エタノール(50mL)冷(0)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1.04g、28mmol)を分割添加した。得られた溶液を室温で終夜攪拌し、メタノールを用いて急冷した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を酢酸エチルと水に分配させた。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮して標記化合物を得た。

10

【0403】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.61(d、 $J=4.7\text{Hz}$ 、1H)、7.33(dd、 $J=8.2$ 、 5.8Hz 、2H)、7.04(br t、 $J=8.2\text{Hz}$ 、2H)、6.78(d、 $J=7.7\text{Hz}$ 、1H)、6.67(dd、 $J=7.7$ 、 4.7Hz 、1H)、4.26(d、 $J=4.2\text{Hz}$ 、2H)、3.56(br s、2H)。

20

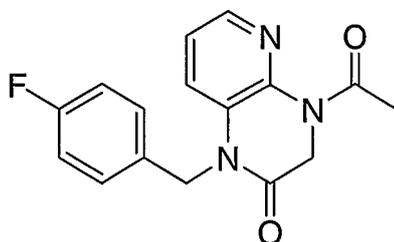
ES MS $M+1=218$

【0404】

段階2：4-アセチル-1-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

【0405】

【化111】



40

窒素雰囲気下にある N^3 -(4-フルオロベンジル)ピリジン-2,3-ジアミン(4.4g、20.28mmol)及びピリジン(2.5mL、31mmol)のジクロロメタン(100mL)冷(0)溶液に塩化クロロアセチル(1.8mL、22mmol)を添加した。その反応溶液を終夜室温で攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣をHCl水溶液と酢酸エチルに分配させた。有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で50~100%酢酸エチルのヘキサン溶液勾配を用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、ビスクロロアセチル化中間体を得た。ES MS $M+1=370$ 。

【0406】

50

ビスクロロアセチル化生成物 (120 mg、0.32 mmol) の無水 THF (3 mL) 冷 (0) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの THF (0.32 mL、0.32 mmol) 溶液を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、減圧濃縮した。その残渣を塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルに分配させた。有機抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で酢酸エチルのヘキサン溶液勾配を用いて溶離させた。適切な画分を収集し濃縮して、白色固体の環化中間体 4 - クロロ - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを得た。

【0407】

4 - クロロ - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン (2.2 g、5.96 mmol) と 10% Pd / C (0.5 g) の混合物のメタノール (50 mL) 溶液を、水素 (1 atm) 雰囲気下で室温で5時間攪拌した。その生成混合物をセライトのパッドを通してろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で酢酸エチルとヘキサンを用いて溶離させた。適切な画分を回収し濃縮して、標記化合物を得た。

10

【0408】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.09 (d、J = 4.8 Hz、1 H)、7.24 ~ 7.01 (m、6 H)、5.11 (s、2 H)、4.72 (s、2 H)、2.48 (s、3 H)。

20

ES MS M + 1 = 300

【0409】

段階3 : 5 - (4 - フルオロベンジル) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1 , 2 - a : 3 ' , 2 ' - e] ピラジン - 6 , 10 - ジオン

窒素雰囲気下にある 4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン (0.275 g、0.903 mmol) の DMF (10 mL) 冷 (0) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの THF (1.44 mL、1.44 mmol) 溶液を添加し、その温度で30分間攪拌した。得られた溶液をシュウ酸ジエチル (0.21 mL、1.8 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌した。次いで、得られた混合物を追加のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの THF (3.6 mL、3.6 mmol) 溶液で処理し、室温で6時間攪拌した。生成混合物を減圧濃縮し、その残渣を HCl 水溶液とジクロロメタンに分配した。その有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣を HPLC 精製にかけ、C - 18 固定相上で水 / アセトニトリル / TFA 移動相を用いて溶離させた。適切な画分を収集し、凍結乾燥させて、白色固体の標記化合物を得た。

30

【0410】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.18 (d、J = 3.7 Hz、1 H)、7.64 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.45 (dd、J = 8.2、5.7 Hz、2 H)、7.33 (dd、J = 8.2、4.7 Hz、1 H)、7.18 (t、J = 8.8 Hz、2 H)、6.10 (s、1 H)、5.32 (s、2 H)。

40

ES MS M + 1 = 354

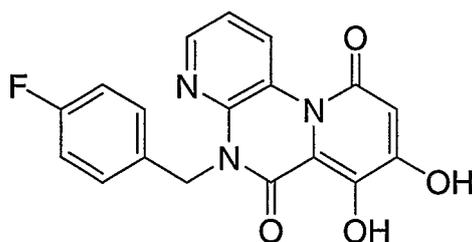
【実施例 47】

【0411】

5 - (4 - フルオロベンジル) - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1 , 2 - a : 2 ' , 3 ' - e] ピラジン - 6 , 10 - ジオン

【0412】

【化 1 1 2】



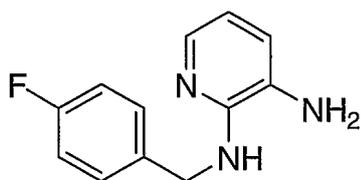
10

【0 4 1 3】

段階 1 : N^2 - (4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミン

【0 4 1 4】

【化 1 1 3】



20

2 - フルオロ - 3 - ニトロピリジン (2 . 5 g 、 1 7 . 6 m m o l) 、 4 - フルオロベンジル - アミン (4 . 4 0 g 、 3 5 . 2 m m o l) 及び N, N - ジイソプロピル - N - エチルアミン (4 . 5 5 g 、 3 5 . 2 m m o l) の混合物の無水アセトニトリル (3 0 m L) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を減圧濃縮し、その残渣を水と酢酸エチルに分配させた。その有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにかけ、シリカゲル上で 1 5 % 酢酸エチルのヘキサン溶液を用いて溶離させた。適切な画分を収集し濃縮して、黄色固体の 2 - (4 - フルオロベンジルアミノ) - 3 - ニトロピリジン中間体を得た。

【0 4 1 5】

2 - (4 - フルオロベンジルアミノ) - 3 - ニトロピリジン (1 . 0 g 、 4 . 0 5 m m o l) と 1 0 % Pd/C (0 . 3 g) の混合物のメタノール (5 0 m L) 溶液を水素 (1 a t m) 雰囲気下で室温で 5 時間攪拌した。その生成混合物をセライトのパッドを通してろ過し、減圧濃縮した。残留メタノールをベンゼンとともに同時蒸発させて除去した。得られた N^2 - (4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2 , 3 - ジアミンをさらに精製せずに以下の段階に使用した。

30

【0 4 1 6】

1H NMR (4 0 0 M H z 、 $CDCl_3$) 7 . 7 9 (d 、 $J = 4 . 7$ H z 、 1 H) 、 7 . 3 8 (d d 、 $J = 8 . 2$ 、 5 . 8

40

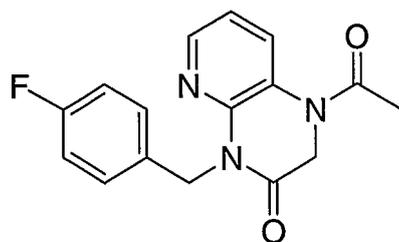
H z 、 2 H) 、 7 . 0 5 (b r t 、 $J = 8 . 2$ H z 、 2 H) 、 6 . 8 8 (d 、 $J = 7 . 7$ H z 、 1 H) 、 6 . 5 8 (d d 、 $J = 7 . 7$ 、 4 . 7 H z 、 1 H) 、 4 . 6 0 (d 、 $J = 4 . 2$ H z 、 2 H) 、 3 . 4 9 (b r s

【0 4 1 7】

段階 2 : 1 - アセチル - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 (2 H) - オン

【0 4 1 8】

【化 1 1 4】



N^3 - (4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2, 3 - ジアミンを N^2 - (4 - フルオロベンジル) ピリジン - 2, 3 - ジアミンで置換した以外は、実施例 4 6、段階 2 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0 4 1 9】

段階 3 : 5 - (4 - フルオロベンジル) - 7, 8 - ジヒドロキシ - 5 H - ピリド [1, 2 - a : 2', 3' - e] ピラジン - 6, 1 0 - ジオン

4 - アセチル - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オンを 1 - アセチル - 4 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3 (2 H) - オンで置換した以外は、実施例 4 6、段階 3 に記載されたものと類似の手順を用いて標記化合物を調製した。

【0 4 2 0】

1 H NMR (4 0 0 MHz、DMSO - d_6) 1 2 . 7 6 (s、1 H)、1 1 . 6 5 (b r s、1 H)、9 . 7 2 (d、 $J = 8 . 6$ Hz、1 H)、8 . 2 2 (d、 $J = 4 . 0$ Hz、1 H)、7 . 4 4 (d d、 $J = 8 . 2$ 、 $5 . 7$ Hz、2 H)、7 . 2 5 (m、1 H)、7 . 1 1 (t、 $J = 8 . 8$ Hz、2 H)、6 . 1 7 (s、1 H)、5 . 4 4 (s、2 H)。

ES MS $M + 1 = 3 5 4$

【実施例 4 8】

【0 4 2 1】

経口組成物

本発明の化合物の経口組成物の具体的な実施態様として、実施例 1 の化合物 5 0 m g を、十分に粉碎されたラクトースとともに処方して総量 5 8 0 ~ 5 9 0 m g とし、サイズ 0 の硬質ゼラチンカプセルに充填する。実施例 2 ~ 4 7 の化合物のいずれか 1 個を含有する経口組成物カプセルを同様に調製することができる。

【実施例 4 9】

【0 4 2 2】

H I V インテグラーゼアッセイ : 組換えインテグラーゼによって触媒された鎖転移

インテグラーゼの鎖転移活性に対するアッセイを、組換えインテグラーゼの国際公開第 0 2 / 3 0 9 3 0 号に従って実施した。本発明の代表的化合物は、このアッセイにおいて鎖転移活性を阻害する。例えば、実施例 1 ~ 4 7 において調製された化合物をインテグラーゼアッセイで試験すると、すべてが 5 マイクロモル未満の $I C_{50}$ を有することが判明し、実施例 3 7、3 8 及び 4 4 において調製された化合物以外のすべてが 0 . 5 マイクロモル未満の $I C I C_{50}$ を有することが判明した。

【0 4 2 3】

あらかじめ組み立てられた複合体を用いたアッセイの実施に関する詳細は、W o l f e , A . L . 等、J . V i r o l . 1 9 9 6、7 0 : 1 4 2 4 ~ 1 4 3 2、H a z u d a 等、J . V i r o l . 1 9 9 7、7 1 : 7 0 0 5 ~ 7 0 1 1 ; H a z u d a 等、D r u g D e s i g n a n d D i s c o v e r y 1 9 9 7、1 5 : 1 7 ~ 2 4 ; 及び H a z u d a 等、S c i e n c e 2 0 0 0、2 8 7 : 6 4 6 ~ 6 5 0 に記載されている。

【実施例 5 0】

【0 4 2 4】

10

20

30

40

50

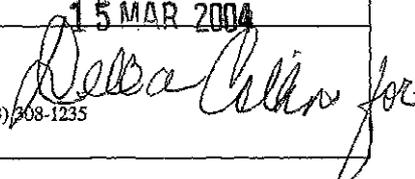
H I V 複製の阻害アッセイ

T - リンパ球の急性H I V感染症の阻害に対するアッセイをV a c c a、J . P . 等、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 1 9 9 4、9 1 : 4 0 9 6 に従って実施した。本発明の代表的化合物は、このアッセイにおいて鎖転移活性を阻害する。例えば、実施例1 ~ 4 7 において調製された化合物をこのアッセイで試験すると、すべてが1 0 マイクロモル未満のI C_{9 5}を有することが判明した。特に、実施例1 ~ 1 8 の化合物は5 マイクロモル未満のI C_{9 5}を有し、実施例2、6、8 ~ 1 2、1 4、1 5、2 5、2 7 ~ 3 0、3 4、3 5、4 2 及び4 3 の化合物は1 マイクロモル未満のI C_{9 5}を有することが判明した。

【0 4 2 5】

上記明細書は、説明の目的で提供される実施例とともに本発明の原理を教示するものであるが、本発明の実施は、以下の特許請求の範囲内の通常の変更、手直し及び/又は修正のすべてを包含する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/28366
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/4985, 31/5377, 31/541; C07D 487/04, 487/14. US CL : 514/228.2, 233.2,249,250; 544/ 58.2,116,119,346,349. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/228.2, 233.2,249,250; 544/ 58.2,116,119,346,349. Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE STRUCTURE SEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/36734 A2 (MERCK & CO.) 10 May 2002 (10.05.2002).	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"I"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 24 January 2004 (24.01.2004)		Date of mailing of the international search report 15 MAR 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Emily Bernhardt Telephone No. (703) 308-1235 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/28366

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claim Nos.: 1-14,16-20 (all in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that *no meaningful international search can be carried out, specifically:*
Please See Continuation Sheet

3. Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
- Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/28366

Continuation of Box I Reason 2:

The generic claims relate to an extremely large number of permutations based on the scope of variables claimed which are not all adequately supported in the description within the meaning of PCT Article 6. The claims have been searched based on the U.S. classification of the working examples in the description and particularly claimed in claim 15.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
C 0 7 D 471/14 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	C 0 7 D 471/14 1 0 2	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

- (74) 代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (72) 発明者 ワイ, ジョン・エス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72) 発明者 キム, ボヤン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72) 発明者 フイツシャー, ソーステン・イー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72) 発明者 チュワン, リンハン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72) 発明者 ウイリアムズ, ピーター・デー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72) 発明者 ライル, テリー・エイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72) 発明者 ラングフォード, エイチ・マリー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72) 発明者 ロビンソン, カイル・エイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C065 AA03 AA18 BB09 BB10 CC01 CC06 CC09 DD02 DD03 EE02
EE03 HH01 HH02 HH04 HH05 HH08 JJ02 JJ04 JJ05 JJ07
KK02 KK04 KK05 KK09 LL04 LL05 PP03 PP08 PP12 PP14
PP16 PP17
4C086 AA01 AA02 AA03 CB01 CB09 MA01 MA04 NA14 ZC02 ZC20
ZC41 ZC51 ZC55

【要約の続き】

物中の成分として使用することができる。AIDSを予防し、処置し、又はその発症を遅延させる方法、及びHIVによる感染を予防又は処置する方法を記述する。