

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6465813号
(P6465813)

(45) 発行日 平成31年2月6日(2019.2.6)

(24) 登録日 平成31年1月18日(2019.1.18)

(51) Int. Cl.

F I

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	106C
A61K 31/4545	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
A61P 43/00	(2006.01)	A61K 31/4545	
A61P 13/12	(2006.01)	A61P 43/00	111
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 13/12	

請求項の数 29 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-552528 (P2015-552528)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月12日 (2014.12.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2014/082943
 (87) 国際公開番号 W02015/087994
 (87) 国際公開日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 審査請求日 平成29年9月28日 (2017.9.28)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-258008 (P2013-258008)
 (32) 優先日 平成25年12月13日 (2013.12.13)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 307010166
 第一三株式会社
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
 (74) 代理人 100146581
 弁理士 石橋 公樹
 (74) 代理人 100113583
 弁理士 北野 範子
 (74) 代理人 100161160
 弁理士 竹元 利泰
 (74) 代理人 100164460
 弁理士 児玉 博宣
 (74) 代理人 100119622
 弁理士 金原 玲子

最終頁に続く

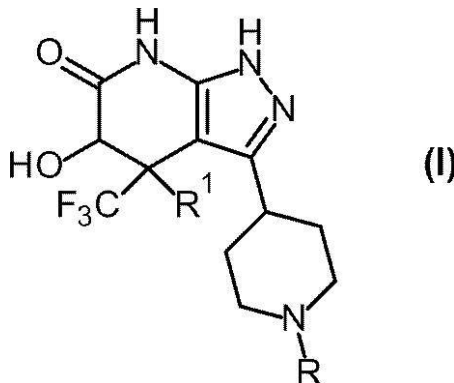
(54) 【発明の名称】 5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピラゾロピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



【式中、Rは、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基(当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、C₁₋₃アルキル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₂₋₄アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なる1又は2個の基である。)であり、R¹は、水素原子又は水酸基である。】で表される化合物又は

その薬理上許容される塩。

【請求項 2】

R が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基（当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。）である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 3】

R が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはチアジアゾリル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

10

【請求項 4】

R が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 5】

R¹ が、水素原子である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 6】

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

20

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 3 - { 1 - [2 - イソプロピル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

30

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

6 - { 4 - [5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - イル} - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボニトリル、

3 - { 1 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

40

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

3 - [1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキ

50

シ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、及び、

3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンからなる群から選ばれる、請求項 5 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 7】

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 6 - { 4 - [5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニトリル、

(+) - c i s - 3 - [1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

10

20

30

40

50

(+) - *c i s* - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン、

(+) - *c i s* - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン、及び、

(+) - *c i s* - 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オンからなる群から選ばれる、請求項 5 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

10

【請求項 8】

R¹ が、水酸基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 9】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン、及び、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オンからなる群から選ばれる、請求項 8 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

20

【請求項 10】

(+) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン、及び、

(+) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オンからなる群から選ばれる、請求項 8 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 11】

R が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基 (当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。) であり、R¹ が、水素原子である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

30

【請求項 12】

R が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基であり、R¹ が、水素原子である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 13】

R が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基 (当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。) であり、R¹ が、水酸基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

40

【請求項 14】

R が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基であり、R¹ が、水酸基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 15】

ピラゾロピリジン環の 4 位のトリフルオロメチル基と 5 位の水酸基が *c i s* である、請

50

請求項 1 ~ 6 及び 8 ~ 14 からなる群から選ばれるいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 16】

旋光度が (+) である、請求項 1 ~ 6、8、9 及び 11 ~ 15 からなる群から選ばれるいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、脂質異常症、低 HDL コレステロール血症、高 LDL コレステロール血症、又は、腎疾患の予防若しくは治療のための医薬組成物。

10

【請求項 19】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症の予防剤若しくは治療剤。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、脂質異常症の予防剤若しくは治療剤。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血中の LDL コレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の予防剤若しくは治療剤。

20

【請求項 22】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血中の HDL コレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防剤若しくは治療剤。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、L C A T 活性化剤。

30

【請求項 24】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、可逆的 L C A T 活性化剤。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、抗動脈硬化剤。

【請求項 26】

動脈硬化症の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 27】

脂質異常症の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

40

【請求項 28】

血中の LDL コレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 29】

血中の HDL コレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、優れたレシチンコレステロールアセチルトランスフェラーゼ（以下、L C A Tという）活性化作用（好適には、可逆的なL C A T活性化作用）を有するピラゾロピリジン誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

【背景技術】

【0002】

先進文明国では、高血圧症、脂質異常症、糖尿病などにより引き起こされる循環器疾患（例えば、心疾患、脳血管疾患、腎疾患等）が、大きな問題になっている。これら高血圧症、脂質異常症及び高血糖症の治療には、それぞれ抗高血圧薬、抗脂質異常薬及び抗糖尿病薬が用いられている。臨床では、抗高血圧薬として、及び遮断薬、利尿剤、カルシウム拮抗剤、A C E阻害剤、及び、A - I I拮抗剤等が、抗脂質異常薬として、H M G - C o A還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、ニコチン酸誘導体、プロブコール、及び、フィブラート類等が、抗糖尿病薬として、インシュリン、スルホニル尿素類、メトフォルミン、グリタゾン類、及び、D P P 4阻害剤等が用いられている。これらの薬剤は、血圧及び血中の脂質又は血糖レベルの調節に寄与している。しかし、心疾患、脳血管疾患及び腎疾患による死亡率は、これらの医薬の使用によっても、大きく改善されてはならず、より優れたこれらの疾患の治療薬の開発が望まれている。

【0003】

循環器疾患の直接の危険因子は、動脈壁の肥厚を伴う動脈硬化であり、その肥厚の原因は、酸化低密度リポ蛋白（以下、L D Lという）コレステロールの動脈壁中のマクロファージなどへの蓄積によるプラークの形成である（非特許文献1及び2）。このプラークは血液の流れを阻害し、血栓の生成を促進する。

【0004】

血清リポ蛋白の濃度は、脂質異常症、動脈硬化症等の疾患と関連することが、多くの疫学的調査の結果より示されている（例えば、非特許文献3）。血中のL D Lコレステロールの濃度の増加、及び、高比重リポ蛋白（以下、H D Lという）コレステロールの濃度の減少は、いずれも冠状動脈性疾患の危険因子である。

【0005】

末梢組織のコレステロールは、H D Lにより引き抜かれ、H D L上でL C A Tによりエステル化されてコレステリルエステルとなる。L C A T活性の亢進は、マクロファージからのコレステロールの引き抜きを促進させる（例えば、非特許文献4及び5）。したがって、L C A T活性を亢進する薬剤は、脂質異常症及び動脈硬化症等の疾患の治療若しくは予防のための医薬として有用であると考えられる。

【0006】

L C A T活性を亢進する薬剤は、ペプチド化合物（たとえば、非特許文献6）や、低分子としては、例えば、特許文献1に記載の化合物が知られている。

【0007】

ピラゾロピリジン骨格を有する化合物としては、特許文献2に記載の化合物が知られている。特許文献2には抗L P A受容体作用が記載されているが、L C A T活性化作用は記載されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】W O 2 0 0 8 / 0 0 2 5 9 1号パンフレット

【特許文献2】W O 2 0 1 2 / 0 2 8 2 4 3号パンフレット

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】R o s s , R . , A n n u . R e v . P h y s i o l . 1 9 9 5年, 第

10

20

30

40

50

57巻, 第791 - 804頁

【非特許文献2】Steinberg, D., J. Biol. Chem. 1997年, 第272巻, 第20963 - 20966頁

【非特許文献3】Badimon, J. Clin. Invest., 1990年, 第85巻, 第1234 - 1241頁

【非特許文献4】Matsuura, F., J. Clin. Invest. 2006年, 第116巻, 第1435 - 1442頁

【非特許文献5】Yvan-Charvet, L., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007年, 第27巻, 第1132 - 1138頁

【非特許文献6】Iwata, A., Atherosclerosis. 2011年, 第218巻, 第300 - 307頁

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

現在知られているLCAT活性化作用を有する化合物は、安全性及び有効性の面で満足できるものではなく、安全性及び有効性に優れたLCAT活性化剤が切望されていた。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、優れたLCAT活性化作用を有し、マクロファージより直接的にコレステロールの引き抜きを促進させることによる新しい抗動脈硬化薬の獲得を目指して種々の合成検討を行った。その結果、特定の構造を有するピラゾロピリジン誘導体又はその薬理上許容される塩が、優れたLCAT活性化作用を有することを見出し、本発明を完成した。

20

【0012】

本発明は、優れたLCAT活性化作用（好適には、可逆的なLCAT活性化作用）を有するピラゾロピリジン誘導体又はその薬理上許容される塩及びこれらを含む医薬を提供する。

【0013】

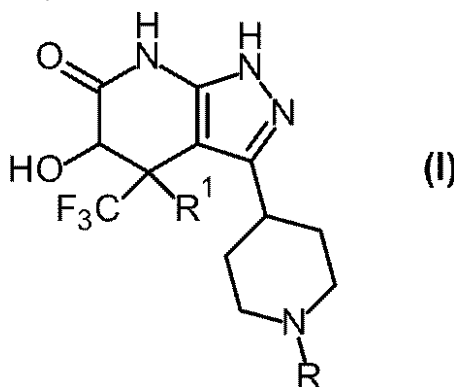
すなわち、本発明は、

(1)一般式(I)

30

【0014】

【化1】



40

【0015】

[式中、Rは、置換されてよいアリール基（当該置換基は、ハロゲン原子、C₁-₆アルキル基、C₃-₇シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁-₆アルコキシ基、C₃-₇シクロアルコキシ基、フェニル基、C₂-₇アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ(C₁-₆アルキル)アミノカルボニル基及びジ(C₁-₆アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なる1乃至3個の基である。)、又は、

置換されてよいヘテロアリール基（当該ヘテロアリールは5員又は6員環である。当該ヘ

50

テロアリアル基の環上の複素原子は、1又は2個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルコキシ基、フェニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)であり、 R^1 は、水素原子又は水酸基である。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩、

(2) Rが、置換されてよいアリアル基(当該置換基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルコキシ基、フェニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1乃至3個の基である。)である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(3) Rが、置換されたアリアル基(当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基及び C_{1-3} アルコキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(4) Rが、置換されたフェニル基(当該置換基は、塩素原子、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(5) Rが、置換されたフェニル基(当該置換基は、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(6) Rが、置換されてよいヘテロアリアル基(当該ヘテロアリアルは5員又は6員環である。当該ヘテロアリアル基の環上の複素原子は、1又は2個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-7} シクロアルコキシ基、フェニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル基及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(7) Rが、置換されたヘテロアリアル基(当該ヘテロアリアルは5員又は6員環である。当該ヘテロアリアル基の環上の複素原子は、1個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-4} アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(8) Rが、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基(当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、 C_{1-3} アルキル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-4} アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(9) Rが、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基(当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基

10

20

30

40

50

である。)である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(10) Rが、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはチアジアゾリル基である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(11) Rが、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(12) R¹が、水素原子である、(1)~(11)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(13) 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

10

5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 3 - { 1 - [2 - イソプロピル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

20

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

6 - { 4 - [5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - イル} - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボニトリル、

3 - { 1 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

30

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

40

3 - [1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

50

5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、及び、

3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オンからなる群から選ばれる、(1 2) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(1 4) (+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン - 3 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 6 - { 4 - [5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - イル} - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボニトリル、

(+) - c i s - 3 - [1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、

(+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン、及び、

(+) - c i s - 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル)ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b]ピリジン - 6 - オンからなる群から選ばれる、請

10

20

30

40

50

求項 12 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(15) R¹ が、水酸基である、(1) ~ (11) のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(16) 4, 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、及び、

4, 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンからなる群から選ばれる、(15) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

10

(17) (+) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン、及び、

(+) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンからなる群から選ばれる、請求項 15 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(18) R が、置換されたフェニル基 (当該置換基は、塩素原子、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。) であり、R¹ が、水素原子である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

20

(19) R が、置換されたフェニル基 (当該置換基は、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。) であり、R¹ が、水素原子である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(20) R が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基 (当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、C₁ - ₃ アルキル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁ - ₃ アルコキシ基、C₂ - ₄ アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。) であり、R¹ が、水素原子である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

30

(21) R が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基 (当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。) であり、R¹ が、水素原子である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(22) R が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基であり、R¹ が、水素原子である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

40

(23) R が、置換されたフェニル基 (当該置換基は、塩素原子、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。) であり、R¹ が、水酸基である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(24) R が、置換されたフェニル基 (当該置換基は、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった 1 又は 2 個の基である。) であり、R¹ が、水酸基である、(1) に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(25) R が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基 (当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、C₁

50

、₃アルキル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁ - ₃アルコキシ基、C₂ - ₄アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)であり、R¹が、水酸基である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(26) Rが、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基(当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)であり、R¹が、水酸基である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

10

(27) Rが、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基であり、R¹が、水酸基である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(28) ピラゾロピリジン環の4位のトリフルオロメチル基と5位の水酸基が*c i s*である、(1)~(13)及び(15)~(27)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(29) 旋光度が(+)である、(1)~(13)、(15)、(16)及び(18)~(28)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(30) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、

20

(31) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、又は、腎疾患の予防若しくは治療のための医薬組成物、

(32) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症の予防剤若しくは治療剤、

(33) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、脂質異常症の予防剤若しくは治療剤、

(34) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血中のLDLコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の予防剤若しくは治療剤、

30

(35) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防剤若しくは治療剤、

(36) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、LCA T活性化剤、

(37) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、可逆的LCA T活性化剤、

(38) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、抗動脈硬化剤、

40

(39) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、LCA T活性化方法、

(40) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、疾患の予防若しくは治療のための方法、

(41) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、動脈硬化症の予防若しくは治療のための方法、

(42) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、脂質異常症の予防若しくは治療のための方法、

(43) (1)~(29)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のLDLコレステロールの濃度の増加によ

50

り引き起こされる疾患の予防若しくは治療のための方法、
 (44) (1) ~ (29) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防若しくは治療のための方法、
 (45) 動脈硬化症の治療又は予防のための方法における使用のための、(1) ~ (29) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、
 (46) 脂質異常症の治療又は予防のための方法における使用のための、(1) ~ (29) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、
 (47) 血中のLDLコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、(1) ~ (29) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、及び、
 (48) 血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、(1) ~ (29) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩である。

10

【0016】

以下に、本発明の化合物(I)における置換基の定義を説明する。

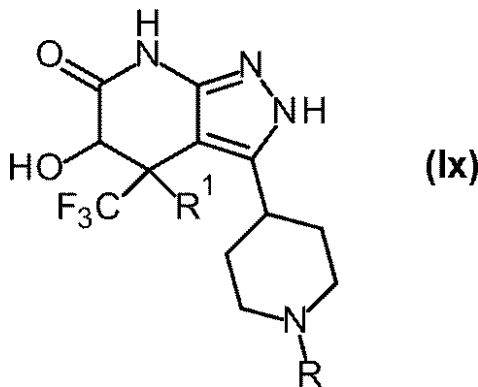
【0017】

本発明の化合物(I)は、式(I)で表される化合物、及び、その互変異性体である式

【0018】

【化2】

20



30

【0019】

で表される化合物の両方を含む。本願では、特に断りのない限り、便宜上、いずれの互変異性体を含む化合物(I)をも、式(I)の構造式、及び、それに対応する化学名で表す。また、本発明化合物(I)のその他の互変異性体(アミド-イミド酸)のいずれの異性体も本願化合物(I)に含有され、本願では、便宜上、いずれの異性体を含む化合物(I)をも、式(I)で表される構造式、及び、それに対応する化学名で表す。

【0020】

本発明の化合物(I)において、「アリール基」は、例えば、フェニル基又はナフチル基であり、好適には、フェニル基である。

【0021】

40

本発明の化合物(I)において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、より好適には、塩素原子である。

【0022】

本発明の化合物(I)において、「C₁₋₆アルキル基」は、炭素数1~6個の直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基又はヘキシル基であり得、好適には、炭素数1~3個の直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素基(C₁₋₃アルキル基)であり、より好適には、メチル基である。

【0023】

50

本発明の化合物 (I) において、「 C_{3-7} シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基のような炭素数 3 ~ 7 個の環状飽和炭化水素基であり、好適には、炭素数 3 ~ 6 個の環状飽和炭化水素基 (C_{3-6} シクロアルキル基) であり、より好適には、シクロプロピル基である。

【 0 0 2 4 】

本発明の化合物 (I) において、「 C_{1-6} アルコキシ基」は、前記「 C_{1-6} アルキル基」が結合した酸素原子であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基又はブトキシ基であり得、好適には、前記「 C_{1-3} アルキル基」が結合した酸素原子 (C_{1-3} アルコキシ基) であり、より好適には、メトキシ基である。

【 0 0 2 5 】

本発明の化合物 (I) において、「 C_{3-7} シクロアルコキシ基」は、前記「 C_{3-7} シクロアルキル基」が結合した酸素原子であり、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基又はシクロヘプチルオキシ基であり得、好適には、前記「 C_{1-3} アルキル基」が結合した酸素原子 (C_{1-3} アルコキシ基) であり、より好適には、メトキシ基である。

【 0 0 2 6 】

本発明の化合物 (I) において、「 C_{2-7} アルコキシカルボニル基」は、前記「 C_{1-6} アルコキシ基」が結合したカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基又はブトキシカルボニル基であり得、好適には、前記「 C_{1-3} アルコキシ基」が結合したカルボニル基 (C_{2-4} アルコキシカルボニル基) であり、より好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である。

【 0 0 2 7 】

本発明の化合物 (I) において、「ジ (C_{1-6} アルキル基) アミノ基」は、同一又は異なった 2 個の前記「 C_{1-6} アルキル基」が結合したアミノ基であり、好適には、ジメチルアミノ基である。

【 0 0 2 8 】

本発明の化合物 (I) において、「ジ (C_{1-6} アルキル基) アミノカルボニル基」は、前記「ジ (C_{1-6} アルキル基) アミノ基」が結合したカルボニル基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニル基である。

【 0 0 2 9 】

本発明の化合物 (I) において、「ヘテロアリール基 (当該ヘテロアリールは 5 員又は 6 員環である。当該ヘテロアリール基の環上の複素原子は、1 又は 2 個の窒素原子であり、更に 1 個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい。) 」は、例えば、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基又はチアジアゾリル基であり得、好適には、5 員又は 6 員ヘテロアリール基 (当該ヘテロアリール環上の複素原子は、1 個の窒素原子であり、更に 1 個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい。) であり、より好適には、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基又はチアゾリル基であり、更により好適には、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基又はチアジアゾリル基であり、特に好適には、ピリジル基、ピリミジニル基又はピラジニル基である。

【 0 0 3 0 】

本発明の化合物 (I) は、塩基性基を有するため、薬理上許容される酸との酸付加塩とすることができる。本発明において「その薬理上許容される塩」としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、

10

20

30

40

50

p - トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸、リンゴ酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

【0031】

本発明の化合物（I）又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置されることにより水分を吸収し、水和物になる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

【0032】

本発明の化合物（I）又はその薬理上許容される塩は、溶媒中に放置されることにより、溶媒から取り出して溶媒和物になる場合があり、そのような溶媒和物も本発明に包含される。

【0033】

本発明の化合物（I）には、分子内の不斉中心に基づく光学異性体が存在する。特に断りのない限り、本発明の化合物においては、これらの異性体及びこれらの異性体の混合物が全て単一の式、すなわち一般式（I）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体及びこれらの異性体の混合物をも全て含むものとする。

【0034】

本発明化合物（I）は、ピラゾロピリジン環の4 - 5位において、幾何異性体が存在し、特に断りのない限り、シス体及びトランス体の両方が本発明に含まれる。例えば、両方の幾何異性体を製造し、それらの機器データを比較することにより、それぞれの構造を決定することができる。本発明において、4位のトリフルオロメチル基と5位の水酸基がcisであることが好ましい。

【0035】

本発明の化合物（I）は、化合物を構成する原子の1以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素 - 125（ ^{125}I ）、又は炭素 - 14（ ^{14}C ）等が挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素 - 125（ ^{125}I ）、又は炭素 - 14（ ^{14}C ）等の放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

【発明の効果】

【0036】

本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたLCAT活性化作用を有し、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害及び血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中及び脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（糖尿病血管合併症を含む）、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、又は、腎疾患の治療剤又は予防剤、特に、抗動脈硬化剤の有効成分として有用である。また、本発明化合物（I）又はその薬理上許容される塩を動物（ヒト、サルなど）に投与した場合、血中濃度が高く（AUC、 C_{max} ）、優れた薬効を示すことが期待できる。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】本発明の試験例1及び2におけるLCAT活性化の50%効果濃度（ EC_{50} ）を求めるため用量反応曲線

【発明を実施するための形態】

【0038】

以下に、本発明の化合物（I）及び本発明の化合物（I）の製造に使用する原料化合物の代表的な製造方法について説明するが、本発明はこれらの方法に限定されるものではない。

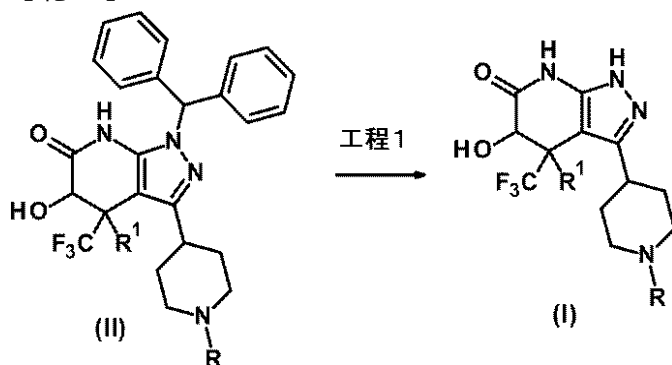
【0039】

製造法 1

製造法 1 は、化合物 (II) から本発明の化合物 (I) を製造する方法である。

【0040】

【化3】



10

【0041】

式中、R 及び R¹ は前記と同意義を示す。

【0042】

(工程 1)

本工程は、化合物 (II) のジフェニルメチル基を、不活性溶媒中、除去することにより、化合物 (I) を製造する工程である。

20

【0043】

化合物 (II) におけるジフェニルメチル基の除去に使用される試薬としては、例えば、P. G. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 2006年, John Wiley & Sons, Inc. などに記載されているトリチル基の除去が可能な試薬などが挙げられる。

【0044】

本工程に用いられる溶媒は、好適には、メタノール、若しくはエタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、若しくは1, 4-ジオキサンのようなエーテル類；ジクロロメタン、若しくはクロロホルムのようなハロゲン化アルキル類；酢酸エチルのようなエステル類；トルエンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり、より好適には、ハロゲン化アルキル類であり、更により好適には、ジクロロメタンである。

30

【0045】

本工程に用いられる試薬は、好適には、塩酸、トリフルオロ酢酸であり、より好適には、トリフルオロ酢酸であり、添加剤として、トリエチルシラン、アニソール又はチオアニソールなどのカチオンスカベンジャーと呼ばれる化合物を用いてもよい。

【0046】

本工程の反応温度は、好適には、0 乃至 100 であり、より好適には、0 乃至 50 である。

【0047】

本工程の反応時間は、好適には、5 分間乃至 24 時間であり、より好適には、10 分間乃至 6 時間である。

40

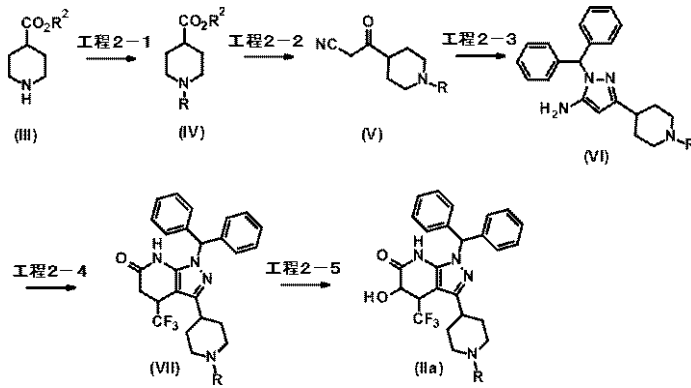
【0048】

製造法 2

本発明の化合物の中間体 (II) の R¹ が水素原子である場合、次の方法でも製造することができる。

【0049】

【化4】



【0050】

式中、Rは前記と同意義を示し、R²はメチル基又はエチル基を示す。

【0051】

(工程2-1)

(i)本工程は、化合物(III)を、不活性溶媒中、パラジウム触媒を用いたブッフバルト・ハートウィッグ反応により、パラジウム触媒の他にリガンド及び塩基存在下、アリール化剤若しくはヘテロアリール化剤と反応させることにより、化合物(IV)を製造する工程である。

【0052】

本工程で使用されるパラジウム触媒、リガンド、塩基及び反応条件は、通常ブッフバルト・ハートウィッグ反応に使用される試薬及び条件であれば特に限定されず、例えば、A. R. Muci, S. L. Buchwald, Top. Curr. Chem. 2002年, 219巻, p. 131などに記載されている。

【0053】

本工程に用いられる溶媒は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチル-メチルエーテルのようなエーテル類；又は、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類であり、好適には、トルエン又はジオキサンであり、より好適には、トルエンである。

【0054】

本工程に用いられるパラジウム触媒は、好適には、酢酸パラジウム(II)又はパラジウム(0)ジベンジリデンアセトンであり、より好適には、パラジウム(0)ジベンジリデンアセトンである。

【0055】

本工程で用いられるリガンドは、好適には、トリシクロヘキシルホスフィン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2,2'-ビス(ジフェニルホスファニル)1,1'-ピナフチル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル又は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニルであり、より好適には、2,2'-ビス(ジフェニルホスファニル)1,1'-ピナフチルである。

【0056】

本工程で用いられる塩基は、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、tert-ブトキシナトリウム又はtert-ブトシカリウムであり、より好適には、tert-ブトキシナトリウムである。

【0057】

本工程に用いられるアリール化剤若しくはヘテロアリール化剤は、式R-Cl、式R-Br又は式R-Iを有する化合物であり、好適には、式R-Cl又は式R-Brを有する化合物である(Rは前記と同意義を示す)。

【0058】

本工程の反応温度は、好適には20乃至150であり、より好適には、50乃至

10

20

30

40

50

溶媒の還流温度である。

【 0 0 5 9 】

本工程の反応を促進するために、反応液を加熱する他に、マイクロ波を照射することもできる。

【 0 0 6 0 】

本工程の反応時間は、好適には、5分間乃至120時間であり、より好適には10分間乃至96時間である。

【 0 0 6 1 】

(i i) 或いは、本工程は、化合物(I I I) を、不活性溶媒中、塩基存在下、アリール化剤若しくはヘテロアリール化剤と反応させることにより、化合物(I V) を製造する工程である。

10

【 0 0 6 2 】

本工程に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert - ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又は、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；であり得、好適には、アミド類又はスルホキシド類であり、より好適には、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドである。

20

【 0 0 6 3 】

本工程に用いられる塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ[5 . 4 . 0] - 7 - ウンデセン、N - メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、若しくは2, 6 - ルチジンなどの有機塩基であり得、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8 - ジアザビシクロ[5 . 4 . 0] - 7 - ウンデセン、ピリジン又はジメチルアミノピリジンである。

【 0 0 6 4 】

本工程に用いられるアリール化剤若しくはヘテロアリール化剤は、式R - F、式R - C 1 又は式R - B r を有する化合物であり、好適には、式R - F 又は式R - C 1 を有する化合物である(R は前記と同意義を示す。) 。

30

【 0 0 6 5 】

本工程の反応温度は、好適には、20 乃至200 である。

【 0 0 6 6 】

本工程の反応を促進するために、反応液を加熱する他に、マイクロ波を照射することもできる。

【 0 0 6 7 】

本工程の反応時間は、好適には、5分間乃至120時間であり、より好適には10分間乃至96時間である。

【 0 0 6 8 】

40

(工程 2 - 2)

本工程は、化合物(I V) を、不活性溶媒中、塩基を用いてアセトニトリルと反応させることにより、化合物(V) を製造する工程である。

【 0 0 6 9 】

本工程に用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert - ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ヘキサンのような脂肪族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

【 0 0 7 0 】

50

本工程に用いられる塩基としては、好適には、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムのような無機塩基；又は、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド若しくは *n*-ブチルリチウムのような有機金属塩基であり得、より好適には、水素化ナトリウム又は *n*-ブチルリチウムである。

【0071】

本工程の反応温度は、好適には、-100 乃至 0 であり、より好適には、-78 乃至 -40 である。

【0072】

本工程の反応時間は、好適には、5 分間乃至 3 時間であり、より好適には、15 分間乃至 2 時間である。

10

【0073】

(工程 2 - 3)

本工程は、化合物 (V) を、不活性溶媒中、ジフェニルメチルヒドラジン化合物と反応させることにより、化合物 (VI) を製造する工程である。

【0074】

本工程に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類

20

【0075】

本工程に用いられるジフェニルメチルヒドラジン化合物は、例えば、無水ジフェニルメチルヒドラジン、ジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩又はジフェニルメチルヒドラジン酢酸塩であり得、好適にはジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩又はジフェニルメチルヒドラジン酢酸塩である。

【0076】

本工程の反応温度は、好適には、20 乃至 120 であり、より好適には、50 乃至溶媒の還流温度である。

【0077】

本工程の反応時間は、好適には、10 分間乃至 24 時間であり、より好適には、1 時間乃至 5 時間である。

30

【0078】

(工程 2 - 4)

本工程は、化合物 (VI) を、不活性溶媒中、トリフルオロアセトアルデヒド等価体及びメルドラム酸と反応させることにより、化合物 (VII) を製造する工程である。

【0079】

本工程に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類

40

【0080】

本工程に用いられるトリフルオロアセトアルデヒド等価体は、例えばトリフルオロアセトアルデヒドアルキルヘミアセタール、若しくはトリフルオロアセトアルデヒドジアルキルアセタールであり得、好適には、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタールである。

【0081】

本工程の反応温度は、好適には、0 乃至 100 であり、より好適には、20 乃至

50

溶媒の還流温度である。

【0082】

本工程の反応時間は、好適には、30分間乃至24時間であり、より好適には、1時間乃至6時間である。

【0083】

(工程2-5)

本工程は、化合物(VII)を、不活性溶媒中、塩基存在下、酸化剤と反応させることにより、化合物(IIa)を製造する工程である。

【0084】

本工程に用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ヘキサンのような脂肪族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

10

【0085】

本工程に用いられる塩基としては、好適には、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムのような無機塩基；又は、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、若しくはリチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジドのような有機金属塩基であり得、好適には、有機金属塩基であり、より好適には、リチウムジイソプロピルアミドである。

20

【0086】

本工程に用いられる酸化剤としては、好適には、過酸化ビス(トリメチルシリル)、3-フェニル-2-(フェニルスルホニル)オキサジリジン(Davis試薬)、若しくは(10-カンファースルホニル)オキサジリジンであり、より好適には、(10-カンファースルホニル)オキサジリジンである。

【0087】

本工程の反応温度は、好適には、-100乃至100であり、より好適には、-78乃至30である。

30

【0088】

本工程の反応時間は、好適には、1時間乃至10時間であり、より好適には、2時間乃至5時間である。

【0089】

化合物(IIa)は、シス-トランス異性体が存在する。これらシス-トランス異性体は、クロマトグラフィーなどの既知の方法により分離することができる。また、化合物(IIa)の任意の割合を有するシス-トランス異性体混合物の水酸基を保護し、不活性溶媒中、塩基存在下攪拌した後に、保護基を除去することにより、化合物(IIa)のシス-トランス異性体の異なる割合の混合物を得ることができる。

【0090】

その際に用いられる水酸基の保護基としては、例えば、P. G. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 2006年, John Wiley & Sons, Inc.などに記載されている塩基条件下において安定で、かつ除去可能な保護基が挙げられ、好適には、テトラヒドロピラニル基である。

40

【0091】

その際に用いられる塩基としては、好適には、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムのような無機塩基；又は、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラ

50

ジド、若しくはリチウム 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジドのような有機金属塩基であり得、好適には、有機金属塩基であり、より好適には、リチウムジイソプロピルアミドである。

【 0 0 9 2 】

反応温度は、好適には、 - 7 8 乃至 1 0 0 であり、より好適には、 - 5 8 乃至 1 0 である。

【 0 0 9 3 】

反応時間は、好適には、 1 時間間乃至 1 0 時間であり、より好適には、 2 時間乃至 3 時間である。

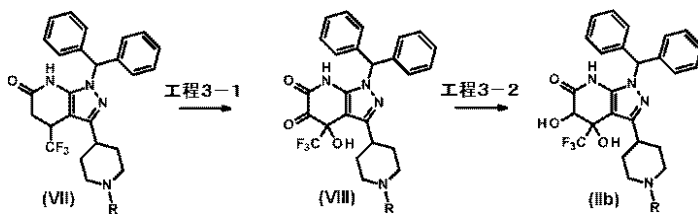
【 0 0 9 4 】

製造法 3

本発明の化合物の中間体 (I I) の R ¹ が水酸基である場合、次の方法でも製造することができる。

【 0 0 9 5 】

【 化 5 】



【 0 0 9 6 】

式中、R は前記と同意義を示す。

【 0 0 9 7 】

(工程 3 - 1)

本工程は、化合物 (V I I) を、不活性溶媒中、酸化剤と反応させることにより、化合物 (V I I I) を製造する工程である。

【 0 0 9 8 】

本工程に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、 1, 2 - ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは t e r t - ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

【 0 0 9 9 】

本工程に用いられる酸化剤としては、好適には、D e s s - M a r t i n 試薬である。

【 0 1 0 0 】

本工程の反応温度は、好適には、 - 5 乃至 4 0 であり、より好適には、 0 乃至 3 0 である。

【 0 1 0 1 】

本工程の反応時間は、好適には、 3 0 分間間乃至 3 時間であり、より好適には、 1 時間乃至 2 時間である。

【 0 1 0 2 】

(工程 3 - 2)

本工程は、化合物 (V I I I) を、不活性溶媒中、還元剤と反応させることにより、化合物 (I I b) を製造する工程である。

【 0 1 0 3 】

本工程に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、イソブタノール、t e r t - ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2 - メトキシエタノール、ジエチレングリコー

10

20

30

40

50

ル、若しくはグリセリンのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類であり、より好適には、メタノールである。

【0104】

本工程に用いられる還元剤としては、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

【0105】

本工程の反応温度は、好適には、 -5 乃至 40 であり、より好適には、 0 乃至 30 である。

10

【0106】

本工程の反応時間は、好適には、 10 分間乃至 3 時間であり、より好適には、 30 分間乃至 2 時間である。

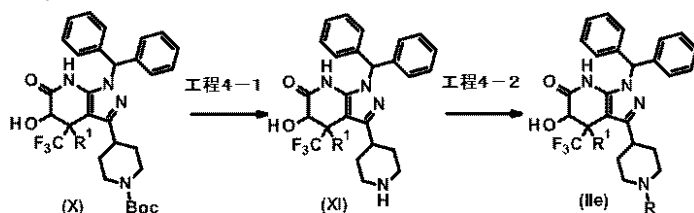
【0107】

製造法 4

本発明の化合物の中間体 (II) は、次の方法でも製造することができる。

【0108】

【化 6】



20

【0109】

式中、Bocは *tert*-ブトキシカルボニル基を示し、R、R¹は前記と同意義を示す。

【0110】

(工程 4 - 1)

本工程は、化合物 (X) における Boc 基を、除去することにより、化合物 (XI) を製造する工程である。

30

【0111】

化合物 (X) は、例えば参考例 12、13、14 及び 16、又は、参考例 25 及び 26 に記載の方法に準じて製造することができる。

【0112】

化合物 (X) における Boc の除去に使用される試薬としては、例えば、P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 2006* 年, John Wiley & Sons, Inc. などに記載されている Boc の除去が可能な試薬などが挙げられる。

40

【0113】

本工程に用いられる溶媒は、好適には、メタノール、若しくはエタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、若しくは 1,4-ジオキサンのようなエーテル類；ジクロロメタン、若しくはクロロホルムのようなハロゲン化アルキル類；酢酸エチルのようなエステル類；トルエンのような芳香族炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、ハロゲン化アルキル類、ニトリル類又はハロゲン化アルキル類及びニトリル類との混合溶媒であり、更により好適には、ジクロロメタン及びアセトニトリルとの混合溶媒である。

【0114】

本工程に用いられる試薬は、好適には、クロロトリメチルシラン及びヨウ化ナトリウム

50

との組み合わせである。

【0115】

本工程の反応温度は、好適には、0 乃至100 であり、より好適には、0 乃至50 である。

【0116】

本工程の反応時間は、好適には、5 分間乃至24 時間であり、より好適には、10 分間乃至6 時間である。

【0117】

(工程4-2)

本工程は、化合物(II d)を、不活性溶媒中、塩基存在下、アリール化剤若しくはヘテロアリール化剤と反応させることにより、化合物(II)を製造する工程である。

【0118】

本工程は、工程2-1(ii)と同様に行うことができる。

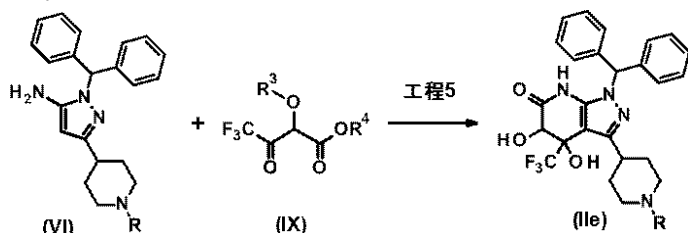
【0119】

製造法5

本発明の化合物の中間体(II)のR¹が水酸基である場合、次の方法でも製造することができる。

【0120】

【化7】



【0121】

式中、Rは前記と同意義を示し、R³は、水素原子、メチル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基を示し、R⁴はメチル基又はエチル基を示す。

【0122】

(工程5)

本工程は、化合物(VI)及び化合物(IX)を、反応に不活性な溶媒中又は溶媒の非存在下、加熱して縮合させることにより、化合物(IIe)を製造する工程である。

【0123】

本工程に用いられる溶媒としては、酢酸、ギ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール若しくはグリセリンのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、エタノール及び酢酸の混合溶媒である。

【0124】

本工程の反応温度は、通常、40 乃至150 であり、好適には、50 乃至130 であり、より好適には、60 乃至溶媒の還流温度である。

【0125】

本工程の反応を促進するために、反応液を加熱する他に、マイクロ波を照射することもできる。

10

20

30

40

50

【0126】

本工程の反応時間は、通常、5分間乃至72時間であり、好適には、15分間乃至24時間であり、より好適には、30分間乃至3時間である。

【0127】

化合物(IX)のR³が、メチル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基の場合、上記反応により製造した化合物を、例えば、P.G.Wuts, T.W.Green, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 2006年, John Wiley & Sons, Inc.などに記載されている方法を用いて、水酸基の保護基を除去し、化合物(IIe)を製造することができる。

10

【0128】

上記各工程の生成物は、遊離化合物又はその塩として、反応終了後、必要に応じて、常法、例えば、(1)反応液をそのまま濃縮する方法、(2)触媒等の不溶物をろ過により除去し、ろ液を濃縮する方法、(3)反応液に水及び水と混和しない溶媒(例えば、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、トルエン等)を加え、生成物を抽出する方法、(4)結晶化した又は沈殿した生成物をろ取する方法等により、反応混合物から単離することができる。単離された生成物は、必要に応じて、常法、例えば、再結晶、再沈殿、各種クロマトグラフィー等により、精製することができる。又は、各工程の生成物は、単離又は精製することなく次の工程に用いることもできる。

20

【0129】

本発明の化合物(I)は、遊離化合物、その薬理上許容される塩、水和物、又は溶媒物の物質として単離され、精製される。本発明の化合物(I)の薬理上許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより、製造することができる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、又は各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

【0130】

各種の異性体は、異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、ラセミ混合物は、光学活性な塩基若しくは酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化又はキラルカラムを用いたクロマトグラフィー等により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオ混合物は、分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。又、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

30

【0131】

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与形態としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤若しくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、全身的又は局所的に投与することができる。

【0132】

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の経口用の医薬の形態としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、又はエリキシル剤等が挙げられる。非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、又は坐剤等が挙げられる。これらの形態の医薬は、賦形剤、結合剤、希釈剤、安定化剤、防腐剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、又は湿潤化剤等の薬学的に許容される添加剤から、必要に応じて適宜選択した添加剤を用いて、常法に従って調製することができる。

40

【0133】

本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与する際の投与量は、その投与される者(温血動物、例えばヒト)の症状、体重、年齢、投与方法等により異なる。例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として0.01mg/kg体

50

重（好ましくは、 0.03 mg/kg 体重）、上限として、 300 mg/kg 体重（好ましくは、 100 mg/kg 体重）を、1日当たり1乃至数回、症状に応じて投与することが望ましい。また、静脈内投与の場合には、1回当たり、下限として 0.01 mg/kg 体重（好ましくは、 0.03 mg/kg 体重）、上限として、 300 mg/kg 体重（好ましくは、 100 mg/kg 体重）を1日あたり1乃至数回、症状に応じて投与することが望ましい。

【0134】

以下、実施例、試験例及び製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。以下の実施例において、ヘキサンは、*n*-ヘキサンを示し、THFはテトラヒドロフランを示し、IPAは2-プロパノールを示し、DMFはN,N'-ジメチルホルムアミドを示し、DMSOはジメチルスルホキシド、CSAは(±)-10-カンファースルホン酸を示す。

10

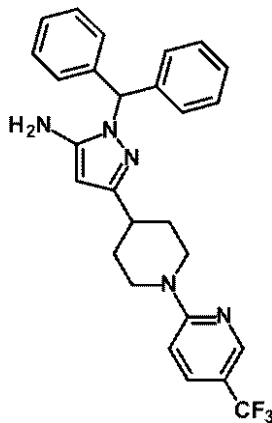
【実施例】

【0135】

（参考例1）1-(ジフェニルメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピラゾール-5-アミン

【0136】

【化8】



20

30

【0137】

無水アセトニトリル（ 2.47 mL 、 47.1 mmol ）の無水THF（ 70 mL ）溶液に、-78℃にて*n*-ブチルリチウム（ 2.69 M ヘキサン溶液、 17.5 mL 、 47.1 mmol ）を滴下し、同温度にて10分間攪拌した。同温度にて1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル（WO2005/40119号パンフレットに記載された化合物、 5.69 g 、 18.8 mmol ）のTHF（ 30 mL ）溶液を滴下し、30分間攪拌した後、酢酸（ 6 mL ）を加え、室温まで昇温した。反応液に酢酸エチル、及び、セライト（登録商標）を加え10分間程度攪拌し、セライトろ過し、減圧下にて、ろ液の溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 - 50/50（グラジェント）〕で精製し、ニトリル中間体を得た。

40

【0138】

上記操作にて得られたニトリル中間体のエタノール（ 100 mL ）溶液に、ジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩（ 4.64 g 、 19.8 mmol ）を加え、50℃にて2時間攪拌した。減圧下にて、反応液を濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 - 50/50（グラジェント）〕で精製し、標記化合物（ 5.44 g 、収率：61%）を得た。

【0139】

50

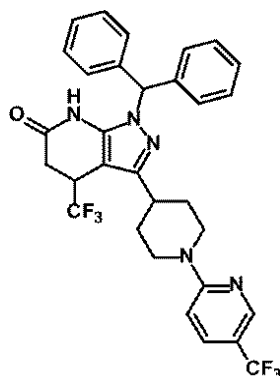
$^1\text{H-NMR}$ (400Hz, CDCl_3) : 8.38 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 2Hz), 7.38-7.27 (6H, m), 7.25-7.18 (4H, m), 6.66 (1H, s), 6.64 (1H, s), 5.41 (1H, s), 4.41 (2H, d, $J=13\text{Hz}$), 3.23 (2H, s), 3.05-2.98 (2H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.01 (2H, dd, $J=13\text{Hz}$, 3Hz), 1.66 (2H, ddd, $J=25\text{Hz}$, 13Hz, 4Hz)。

【 0 1 4 0 】

(参考例 2) 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 1 4 1 】

【化 9】



10

20

【 0 1 4 2 】

参考例 1 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (4 . 5 0 g、9 . 4 2 m m o l)、及び、メルドラム酸 (2 . 6 5 g、1 8 . 4 m m o l) のエタノール (4 0 m L) 溶液に、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセトール (2 . 6 8 g、1 8 . 6 m m o l) を加え、加熱還流下 5 時間攪拌した。減圧下、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [NH - シリカゲル、溶出溶媒 : (i) ヘキサン / ジクロロメタン = 5 0 / 5 0 - 0 / 1 0 0 (グラジエント)、(i i) ジクロロメタン / メタノール = 1 0 0 / 0 - 9 0 / 1 0 (グラジエント)] で 3 回精製して、標記化合物 (2 . 8 5 g、収率 : 5 0 %) を得た。

30

【 0 1 4 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz, DMSO-d_6) : 11.18 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 2Hz), 7.36-7.16 (10H, m), 6.96 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.81 (1H, s), 4.49-4.41 (2H, m), 4.10-4.00 (1H, m), 3.16-2.89 (5H, m), 1.95-1.46 (4H, m)。

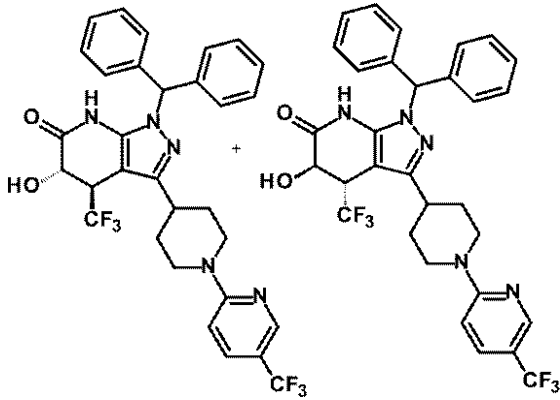
【 0 1 4 4 】

(参考例 3) *trans* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 1 4 5 】

40

【化10】



10

【0146】

ジイソプロピルアミン(0.65 mL、4.6 mmol)の無水THF(12 mL)溶液に、-78 にて、*n*-ブチルリチウム(2.6 Mヘキサン溶液、1.75 mL、4.70 mmol)を加え、同温度で15分間攪拌した後、参考例2にて製造された1-(ジフェニルメチル)-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(980 mg、1.63 mmol)の無水THF(10 mL)溶液を加え、30分間攪拌した。反応液に、(1*S*)-(+)-(10-カンファースルホニル)オキサジリジン(302 mg、1.32 mmol)、及び、(1*R*)-(-)-(10-カンファースルホニル)オキサジリジン(302 mg、1.32 mmol)の無水THF(8 mL)溶液を同温度で加え、室温に昇温して3時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=80/20-50/50]で精製し、得られた粗精製物をジクロロメタン-メタノール混合溶媒で精製して、標記化合物(611 mg、収率：61%)を得た。

20

【0147】

¹H-NMR(400Hz, DMSO-*d*₆) : 11.26 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.74 (1H, dd, *J*=9Hz, 3 Hz), 7.36-7.15 (10H, m), 6.96 (1H, d, *J*=9Hz), 6.81 (1H, s), 6.68 (1H, d, *J*=5Hz), 4.50-4.39 (2H, m), 4.20 (1H, d, *J*=5Hz), 3.99-3.89 (1H, m), 3.11-2.89 (3H, m), 1.92-1.77 (2H, m), 1.71-1.47 (2H, m)。

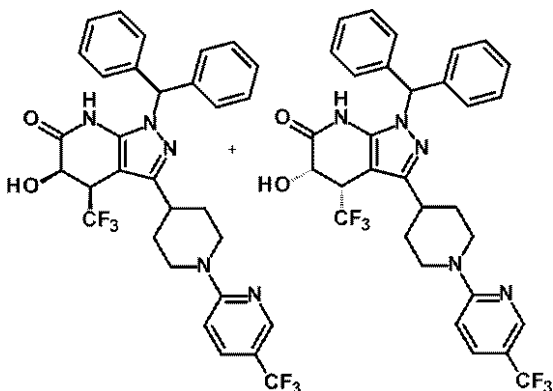
30

【0148】

(参考例4) *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0149】

【化11】



40

50

【0150】

参考例3にて製造された *trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(730mg、1.19mmol)、及び、CSA(30mg、0.129mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.25mL、2.7mmol)を加え、加熱還流下8時間攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加え、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=80/20-60/40(グラジエント)]で精製して、アルコール保護中間体を得た。

10

【0151】

上記操作にて得られたアルコール保護中間体の無水THF(20mL)溶液に、0にてリチウムジイソプロピルアミド(1.09Mヘキサン-THF溶液、3.50mL、3.81mmol)を加え、同温度で2時間攪拌した。-40にて、メタノール(1mL)を加えた後に、室温まで昇温して飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=100/0-75/25(グラジエント)]で精製して、合成中間体を得た。

【0152】

上記操作にて得られた合成中間体のメタノール(5mL)溶液に、CSA(60mg、0.258mmol)を加え、室温で1時間、更に、50で30分間攪拌した。反応液に、トリエチルアミン(0.2mL)を加え、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=80/20-50/50(グラジエント)]で精製し、標記化合物(95mg、収率：13%)を得た。

20

【0153】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 11.21(1H, s), 8.38(1H, s), 7.75(1H, d, J=9Hz), 7.36-7.23(8H, m), 7.15(1H, s), 7.14(1H, s), 6.96(1H, d, J=9Hz), 6.74(1H, s), 5.80(1H, d, J=4Hz), 4.60-4.55(1H, m), 4.49-4.39(2H, m), 4.20-4.10(1H, m), 3.11-2.88(3H, m), 1.97-1.45(4H, m)。

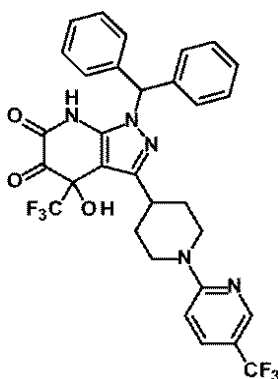
30

【0154】

(参考例5)1-(ジフェニルメチル)-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-4,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5,6-ジオン

【0155】

【化12】



40

【0156】

参考例3にて製造された *trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4

50

- b]ピリジン - 6 - オン (2 0 0 m g 、 0 . 3 2 5 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 溶液に、D e s s - M a r t i n 試薬 (2 1 0 m g 、 0 . 4 9 5 m m o l) を加え、室温にて1時間攪拌した。更に、D e s s - M a r t i n 試薬 (1 0 0 m g 、 0 . 2 3 6 m m o l) を加え15分間攪拌し、更に、D e s s - M a r t i n 試薬 (1 0 0 m g 、 0 . 2 3 6 m m o l) を加え15分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 8 0 / 2 0 - 6 0 / 4 0 (グラジエント)] で精製して、標記化合物 (4 1 m g 、 収率 : 2 0 %) を得た。

【 0 1 5 7 】

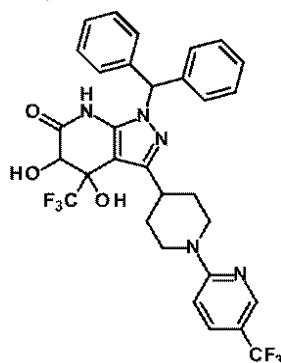
MS (ESI) m/z: 629 (M+H)⁺。

【 0 1 5 8 】

(参考例 6) 1 - (ジフェニルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 1 5 9 】

【 化 1 3 】



【 0 1 6 0 】

参考例 5 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 , 6 - ジオン (4 1 m g 、 0 . 0 6 5 1 m m o l) のメタノール (2 . 0 m L) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1 0 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l) を加え、1時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 7 0 / 3 0 - 6 0 / 4 0 (グラジエント)] で精製して、標記化合物 (3 1 m g 、 収率 : 7 5 %) を得た。

【 0 1 6 1 】

¹H-NMR (400Hz, DMSO-d₆) : 11.23 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=9Hz), 7.36-7.22 (8H, m), 7.16 (2H, d, J=8Hz), 6.95 (1H, d, J=9 Hz), 6.84 (1H, s), 6.75 (1H, s), 5.97 (1H, d, J=4Hz), 4.54-4.38 (3H, m), 3.19 (1H, t, J=11Hz), 3.04-2.92 (2H, m), 2.00 (1H, d, J=12Hz), 1.79-1.47 (3H, m)。

【 0 1 6 2 】

(参考例 7) 1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル

【 0 1 6 3 】

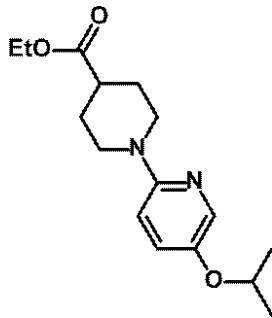
10

20

30

40

【化14】



【0164】

2 - プロモ - 5 - イソプロポキシピリジン (WO2009/81789号パンフレットに記載された化合物、1.00g、4.63mmol)、及び、ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (2.14mL、13.9mmol) のトルエン (22mL) 溶液に、tert - ブトキシナトリウム (0.56g、5.79mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.106g、0.116mmol)、及び、rac - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) 1, 1' - ビナフチル (0.216g、0.347mmol) を加え、120 で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 90 / 10 (グラジエント)] で精製して、標記化合物 (803mg、収率：59%) を得た。

10

20

【0165】

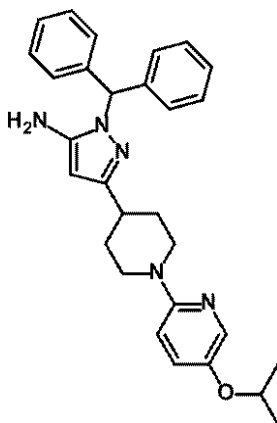
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.91 (1H, d, J=3Hz), 7.18-7.13 (1H, m), 6.66 (1H, d, J=9Hz), 4.41-4.33 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 4.10-4.05 (2H, m), 2.95-2.86 (2H, m), 2.52-2.45 (1H, m), 2.04-1.98 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.30 (6H, d, J=6Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz)。

【0166】

(参考例8) 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1H - ピラゾール - 5 - アミン

【0167】

【化15】



30

40

【0168】

1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルの代わりに、参考例7にて製造された 1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (2.14g、7.32mmol) を用いて、参考例1に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (1.65g、収率：48%) を得た。

【0169】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.92 (1H, d, J=3Hz), 7.38-7.27 (6H, m), 7.24-7.18 (

50

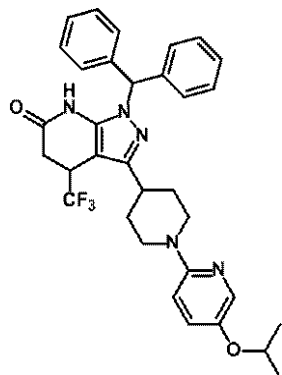
4H, m), 7.13 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.68 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=9Hz), 5.43 (1H, s), 4.41-4.31 (1H, m), 4.19-4.11 (2H, m), 3.27-3.16 (2H, m), 2.89-2.69 (3H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.79-1.66 (2H, m), 1.30 (6H, d, J=6Hz)。

【 0 1 7 0 】

(参考例 9) 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 1 7 1 】

【 化 1 6 】



10

【 0 1 7 2 】

1 - (ジフェニルメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンの代わりに、参考例 8 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (1 . 6 5 g、 3 . 5 3 m m o l) を用いて、参考例 2 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (1 . 5 0 g、 収率 : 7 2 %) を得た。

20

【 0 1 7 3 】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.17 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=3Hz), 7.37-7.17 (11H, m), 6.82-6.76 (2H, m), 4.47-4.37 (1H, m), 4.21-4.11 (2H, m), 4.09-3.98 (1H, m), 3.11 (1H, dd, J=17Hz, 8Hz), 2.85-2.70 (4H, m), 1.95-1.53 (4H, m), 1.22 (6H, d, J=6Hz)。

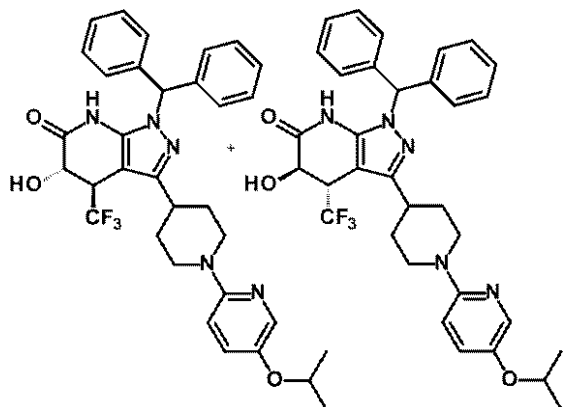
30

【 0 1 7 4 】

(参考例 10) *trans* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 1 7 5 】

【 化 1 7 】



40

【 0 1 7 6 】

50

trans-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例9にて製造された1-(ジフェニルメチル)-3-[1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(1.50g、2.54mmol)を用いて、参考例3と同様に反応を行い、標記化合物(1.10g、収率：71%)を得た。

【0177】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.25 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=3Hz), 7.37-7.18 (11H, m), 6.81 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=9Hz), 6.67 (1H, d, J=5Hz), 4.47-4.37 (1H, m), 4.22-4.10 (3H, m), 3.97-3.87 (1H, m), 2.86-2.72 (3H, m), 1.90-1.52 (4H, m), 1.22 (6H, d, J=6Hz)。

10

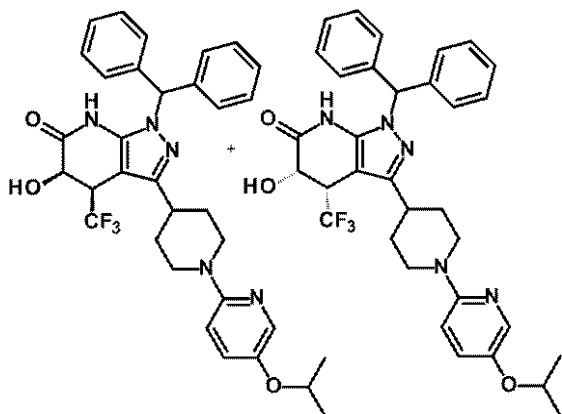
【0178】

(参考例11) *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-[1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0179】

【化18】

20



30

【0180】

trans-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例10にて製造された*trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-[1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(0.78g、1.3mmol)を用いて、参考例4に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(66mg、収率：15%)を得た。

40

【0181】

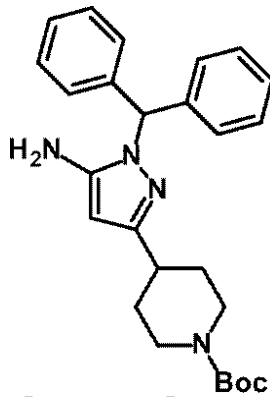
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.20 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=3Hz), 7.37-7.19 (9H, m), 7.19-7.14 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=9Hz), 6.74 (1H, s), 5.78 (1H, d, J=4Hz), 4.60-4.53 (1H, m), 4.47-4.36 (1H, m), 4.22-4.08 (3H, m), 2.86-2.72 (3H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.80-1.52 (3H, m), 1.22 (6H, d, J=6Hz)。

【0182】

(参考例12) 4-[5-アミノ-1-(ジフェニルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0183】

【化19】



10

【0184】

4 - (シアノアセチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (WO2004 / 14910号パンフレットに記載された化合物、7.1g、28mmol) のエタノール (71mL) 溶液に、ジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩 (8.57g、36.5mmol) を加え、50 にて1時間攪拌した。減圧下にて、反応液を濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 40 / 60 (グラジエント)] で精製し、標記化合物 (7.43g、収率：59%) を得た。

20

【0185】

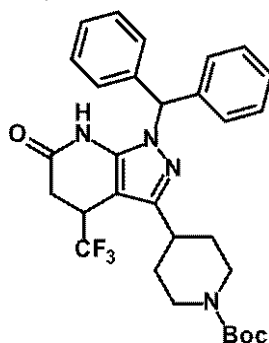
¹H-NMR (400Hz, CDCl₃) : 7.37-7.19 (10H, m), 6.66 (1H, s), 5.40 (1H, s), 4.11 (1H, brs), 3.23-3.20 (1H, m), 2.82-2.65 (3H, m), 1.89-1.86 (2H, m), 1.61-1.52 (4H, m), 1.46 (9H, s)。

【0186】

(参考例13) 4 - [1 - (ジフェニルメチル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【0187】

【化20】



30

【0188】

1 - (ジフェニルメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1H - ピラゾール - 5 - アミンの代わりに、参考例12にて製造された 4 - [5 - アミノ - 1 - (ジフェニルメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.50g、5.78mmol) を用いて、参考例2と同様に反応を行い、標記化合物 (1.48g、収率：46%) を得た。

40

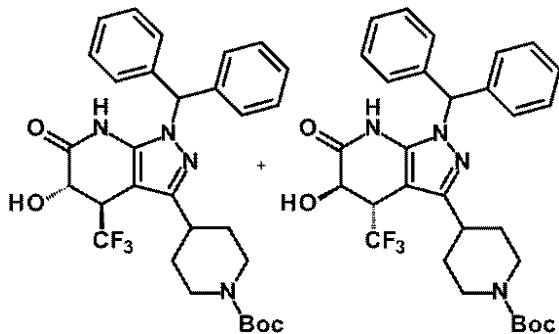
【0189】

¹H-NMR (400Hz, CDCl₃) : 7.44-7.12 (10H, m), 6.69 (1H, s), 4.13 (1H, brs), 3.65-3.55 (1H, m), 2.95-2.69 (7H, m), 1.87-1.55 (4H, m), 1.45 (9H, s)。

【0190】

50

(参考例14) 4 - [*trans* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル
【0191】
【化21】



10

【0192】

trans - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例13にて製造された 4 - [1 - (ジフェニルメチル) - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1.24 g、2.24 mmol) を用いて、参考例3と同様に反応を行い、標記化合物 (450 mg、収率：35%) を得た。

20

【0193】

¹H-NMR (400Hz, DMSO-d₆) : 11.25 (1H, s), 7.37-7.19 (10H, m), 6.82 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=5Hz), 4.19 (1H, d, J=5Hz), 3.99-3.87 (2H, m), 2.91-2.75 (3H, m), 1.78-1.40 (4H, m), 1.40 (9H, s)。

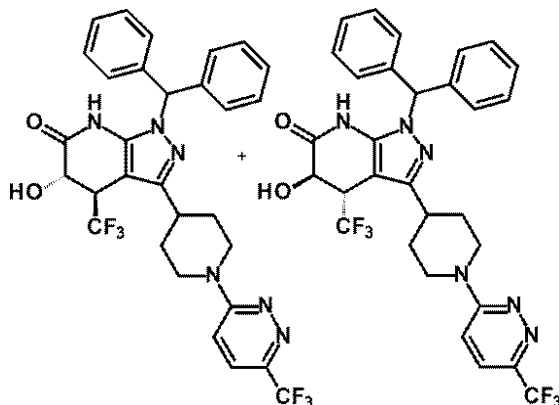
【0194】

(参考例15) *trans* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

30

【0195】

【化22】



40

【0196】

参考例14にて製造された 4 - [*trans* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (180 mg、0.79 mmol) のジクロロメタン (2 mL)、及び、アセトニ

50

トリル (2 mL) の混合溶液に、クロロトリメチルシラン (0.10 mL、0.79 mmol)、及び、ヨウ化ナトリウム (120 mg、0.801 mmol) を室温で加え、2 時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、合成中間体を得た。

【0197】

上記操作にて得られた合成中間体の DMSO (5 mL) 溶液に、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン (130 mg、0.712 mmol)、及び、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.2 mmol) を加え、室温で2日半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 - 50/50] で精製して、標記化合物 (123 mg、収率：63%) を得た。

【0198】

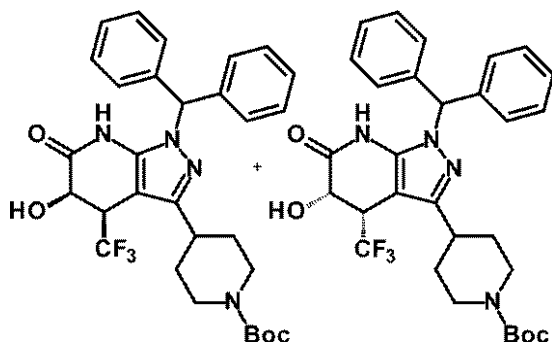
¹H-NMR (400Hz, DMSO-d₆) : 11.27 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=10Hz), 7.41 (1H, d, J=10Hz), 7.35-7.17 (10H, m), 6.82 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=5Hz), 4.55-4.50 (2H, m), 4.21-4.20 (1H, m), 4.00-3.93 (1H, m), 3.19-2.97 (3H, m), 1.96-1.53 (4H, m)。

【0199】

(参考例16) 4-[cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0200】

【化23】



【0201】

trans-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例14にて製造された4-[trans-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (765 mg、1.34 mmol) を用いて、参考例4に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (115 mg、収率：15%) を得た。

【0202】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.21 (1H, s), 7.37-7.15 (10H, m), 6.74 (1H, s), 5.79 (1H, d, J=4Hz), 4.57-4.54 (1H, m), 4.16-3.90 (3H, m), 2.86-2.39 (3H, m), 1.83-1.35 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

【0203】

(参考例17) cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0204】

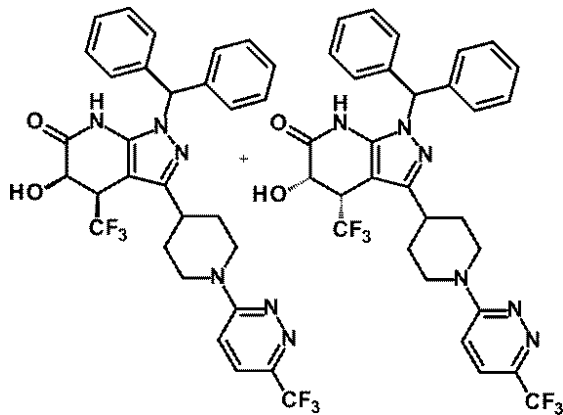
10

20

30

40

【化 2 4】



10

【 0 2 0 5】

参考例 16 にて製造された 4 - [c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (108 mg、0.189 mmol) のジクロロメタン (3 mL)、及び、アセトニトリル (1 mL) の混合溶液に、クロロトリメチルシラン (64.6 μ L、0.511 mmol)、及び、ヨウ化ナトリウム (65.3 mg、0.435 mmol) を室温で加え、4 時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去して、合成中間体 (94 mg) を得た。

20

【 0 2 0 6】

上記操作にて得られた合成中間体の一部 (45 mg) の DMSO (1 mL) 溶液に、3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン (21 mg、0.16 mmol)、及び、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (24 μ L、0.14 mmol) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 50 / 50] で精製して、標記化合物 (34 mg、収率 : 58%) を得た。

30

【 0 2 0 7】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 11.22 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=10Hz), 7.41 (1H, d, J=10Hz), 7.34-7.24 (8H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 6.75 (1H, s), 5.81 (1H, d, J=4Hz), 4.61-4.48 (3H, m), 4.24-4.11 (1H, m), 3.22-3.09 (2H, m), 3.05-2.94 (1H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.76-1.63 (1H, m), 1.62-1.51 (1H, m)。

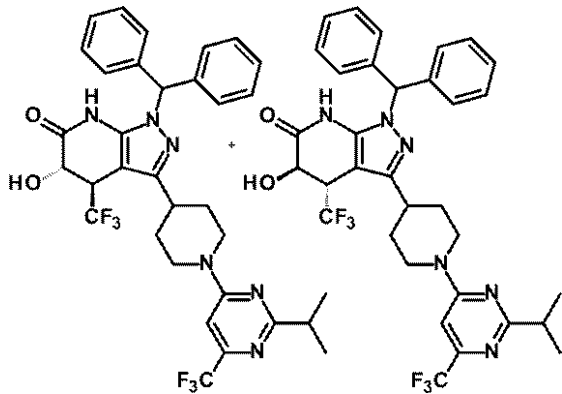
【 0 2 0 8】

(参考例 18) t r a n s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - { 1 - [2 - イソプロピル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

40

【 0 2 0 9】

【化 2 5】



10

【 0 2 1 0】

3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリダジンの代わりに、4 - クロロ - 2 - イソプロピル - 6 - (トリフルオロメチル)ピリミジン (WO 2 0 1 0 / 1 3 4 4 7 8 号パ
ンフレットに記載された化合物、270 mg、1.20 mmol) を用いて、参考例 1 5
に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (300 mg、収率：96%) を得た。

【 0 2 1 1】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 11.27 (1H, s), 7.38-7.23 (9H, m), 7.18 (2H, d, J=7Hz), 7.07 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=6Hz), 4.20 (1H, d, J=6Hz), 4.03
-3.89 (1H, m), 3.19-2.86 (5H, m), 1.98-1.41 (4H, m), 1.21 (6H, d, J=7Hz)。

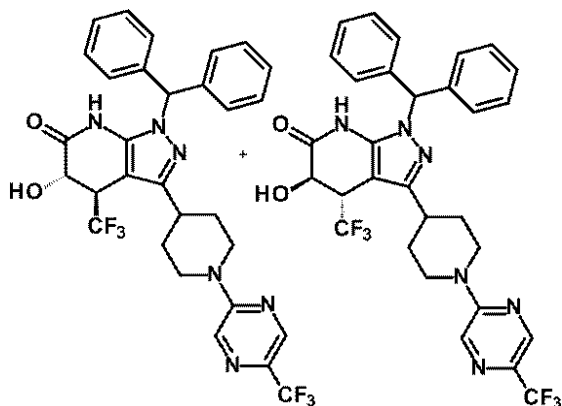
20

【 0 2 1 2】

(参考例 1 9) *trans* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリ
フルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピラジン - 2 - イル] ピペ
リジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ
リジン - 6 - オン

【 0 2 1 3】

【化 2 6】



30

【 0 2 1 4】

3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリダジンの代わりに、2 - クロロ - 5 - (トリ
フルオロメチル)ピラジン (120 mg、0.657 mmol) を用いて、参考例 1 5
に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (106 mg、収率：62%) を得
た。

40

【 0 2 1 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 11.27 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.35-7
.17 (10H, m), 6.82 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=5Hz), 4.52-4.46 (2H, m), 4.21-4.19 (1
H, m), 3.99-3.92 (1H, m), 3.19-3.14 (2H, m), 3.02-2.95 (1H, m), 1.94-1.85 (2H, m
) , 1.72-1.51 (2H, m)。

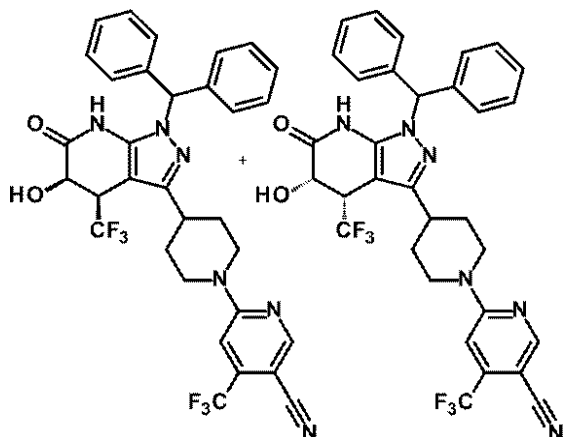
【 0 2 1 6】

50

(参考例 20) 6 - { 4 - [*cis* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニトリル

【 0 2 1 7 】

【 化 2 7 】



10

【 0 2 1 8 】

3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジンの代わりに、6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボニトリル (26 mg、0.12 mmol) を用いて、参考例 17 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (47 mg、収率 : 70%) を得た。

20

【 0 2 1 9 】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.37-7.12 (11H, m), 6.75 (1H, s), 5.82 (1H, d, J=4Hz), 4.69-4.44 (3H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 3.26-3.10 (2H, m), 3.05-2.94 (1H, m), 1.91-1.80 (2H, m), 1.71-1.50 (2H, m)。

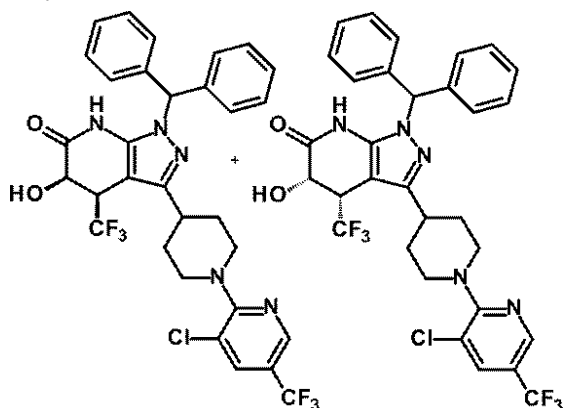
【 0 2 2 0 】

(参考例 21) *cis* - 3 - { 1 - [3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

30

【 0 2 2 1 】

【 化 2 8 】



40

【 0 2 2 2 】

3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジンの代わりに、3 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (25 mg、0.13 mmol) を用いて、参考例 17 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (40 mg、収率 : 58%) を得た。

50

【 0 2 2 3 】

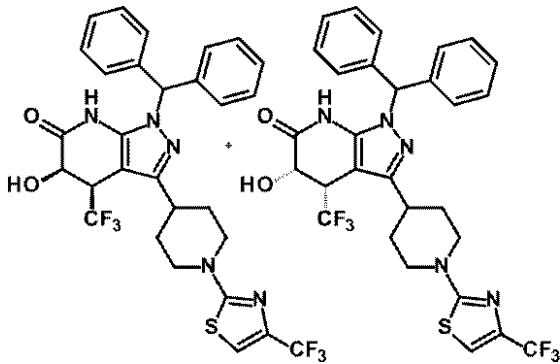
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 11.22 (1H, s), 8.54 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.39-7.25 (8H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 6.76 (1H, s), 5.81 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.61-4.55 (1H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 4.09-3.97 (2H, m), 3.07-2.83 (3H, m), 2.02-1.93 (1H, m), 1.87-1.79 (2H, m), 1.77-1.65 (1H, m)。

【 0 2 2 4 】

(参考例 2 2) *c i s* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 2 2 5 】

【化 2 9】



【 0 2 2 6 】

3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジンの代わりに、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 3 - チアゾール (45 mg、0.13 mmol) を用いて、参考例 1 7 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (12 mg、収率: 15%) を得た。

【 0 2 2 7 】

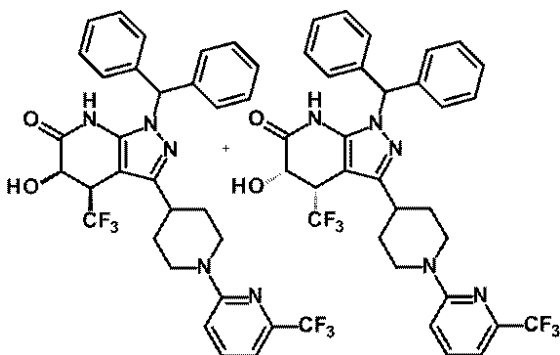
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 7.39-7.33 (7H, m), 7.08-7.02 (4H, m), 6.90 (1H, d, $J=1\text{Hz}$), 6.81 (1H, brs), 6.67 (1H, s), 4.49 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.07-3.96 (2H, m), 3.65 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.18-3.09 (2H, m), 2.83-2.74 (1H, m), 1.99-1.76 (4H, m)。

【 0 2 2 8 】

(参考例 2 3) *c i s* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 2 2 9 】

【化 3 0】



【 0 2 3 0 】

3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジンの代わりに、2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (24 mg、0.15 mmol) を用いて、参考例 1 7

10

20

30

40

50

に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (1 8 m g 、 収率 : 2 4 %) を得た。

【 0 2 3 1 】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.21 (1H, s), 7.70 (1H, t, J=8Hz), 7.37-7.23 (8H, m), 7.18-7.10 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 6.74 (1H, s), 5.80 (1H, d, J=4Hz), 4.60-4.55 (1H, m), 4.41-4.31 (2H, m), 4.20-4.10 (1H, m), 3.04-2.85 (3H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.60-1.48 (1H, m)。

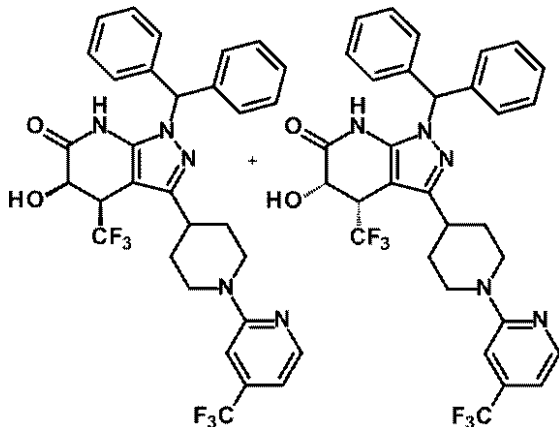
【 0 2 3 2 】

(参考例 2 4) *c i s* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン

10

【 0 2 3 3 】

【 化 3 1 】



20

【 0 2 3 4 】

3 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジンの代わりに、2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン (4 2 μ L 、 0 . 3 4 m m o l) を用いて、参考例 1 7 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (2 9 m g 、 収率 : 3 6 %) を得た。

【 0 2 3 5 】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.21 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=5Hz), 7.37-7.23 (8H, m), 7.18-7.13 (2H, m), 7.08 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=5Hz), 6.74 (1H, s), 5.80 (1H, d, J=4Hz), 4.61-4.54 (1H, m), 4.47-4.36 (2H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 3.06-2.86 (3H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 1.83-1.74 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.60-1.47 (1H, m)。

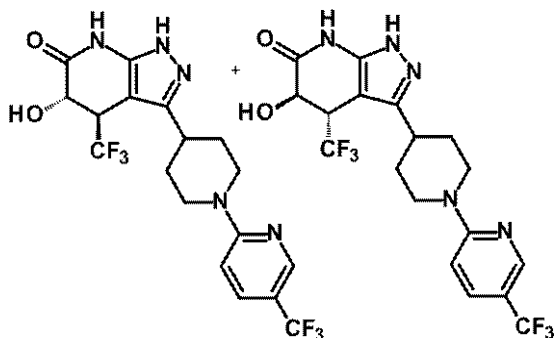
30

【 0 2 3 6 】

(実施例 1) *t r a n s* - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 2 3 7 】

【 化 3 2 】



40

【 0 2 3 8 】

50

参考例 3 にて製造された *trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(34 mg、0.0552 mmol) のジクロロメタン(2 mL) 溶液に、トリエチルシラン(0.02 mL、0.13 mmol)、及び、トリフルオロ酢酸(2 mL) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=60/40-0/100(グラジエント)]で精製して(20 mg、収率：81%)を得た。

10

【0239】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.13 (1H, s), 10.52 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.79 (1H, t, J=6Hz), 6.54 (1H, d, J=5Hz), 4.63-4.52 (2H, m), 4.16 (1H, d, J=5Hz), 3.94-3.85 (1H, m), 3.14-2.92 (3H, m), 1.83-1.62 (4H, m), 1.29-1.21 (1H, m);

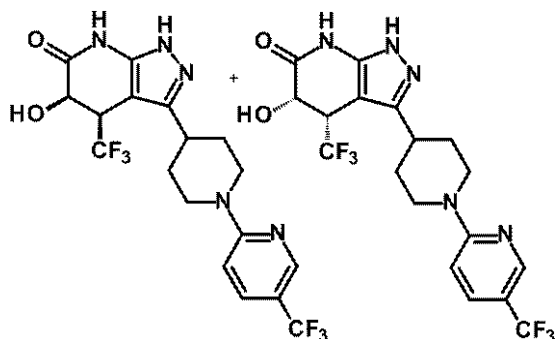
MS (ESI) m/z : 450 (M+H) $^+$ 。

【0240】

(実施例 2) *cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0241】

【化33】



30

【0242】

参考例 4 にて製造された *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(95 mg、0.154 mmol) のジクロロメタン(3 mL) 溶液に、トリエチルシラン(0.05 mL、0.3 mmol)、及び、トリフルオロ酢酸(3 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[NH-シリカゲル、溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=100/0-95/5(グラジエント)]で精製して(45 mg、収率：65%)を得た。

40

【0243】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.18 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.01 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.62-4.52 (2H, m), 4.46-4.42 (1H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 3.13-2.93 (3H, m), 1.89-1.56 (4H, m);

MS (ESI) m/z : 450 (M+H) $^+$ 。

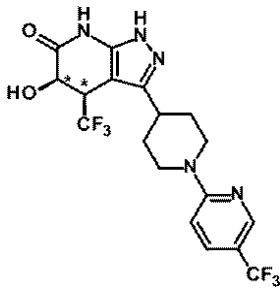
【0244】

(実施例 3) (+)-*cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

50

【0245】

【化34】



10

【0246】

実施例2にて製造された *cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(0.14g, 0.31mmol)をエタノール(30mL)に加温しながら溶解した後に、ヘキサン(10mL)を加えた溶液を、HPLC[カラム:Chiralpak IA(20mm i.d. x 250mm);ダイセル社製、溶出溶媒:ヘキサン/エタノール=60/40、流速:15mL/分]で10回に分けて精製し、標記化合物(51mg, 収率:36%、光学活性体)を得た。

【0247】

20

光学純度はHPLC[カラム:Chiralpak IA(4.6mm i.d. x 250mm);ダイセル社製、溶出溶媒:ヘキサン/IPA=60/40、流速1.0mL/分]を用いて測定した。

【0248】

光学純度99%以上(保持時間:10.4分);

$[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$ (DMF, $c=1.01$)。

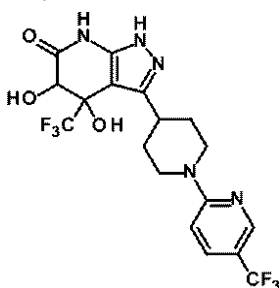
【0249】

(実施例4)4,5-ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

30

【0250】

【化35】



40

【0251】

参考例6にて製造された1-(ジフェニルメチル)-4,5-ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(31mg, 0.049mmol)のジクロロメタン(1mL)溶液に、トリエチルシラン(0.015mL, 0.094mmol)、及び、トリフルオロ酢酸(1mL)を加え、30分間攪拌した。反応液に、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=60/40-20/80]で精製して、標記化合物(15mg, 0.032m

50

mol)を得た。

【0252】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.22 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.00 (1H, d, J=9Hz), 6.79 (1H, s), 5.66 (1H, d, J=4Hz), 4.58 (2H, d, J=13Hz), 4.35 (1H, s), 3.33-3.24 (1H, m), 2.94 (2H, t, J=12Hz), 1.90 (1H, d, J=10Hz), 1.76-1.55 (3H, m) ;

MS (ESI) m/z: 466 (M+H)⁺.

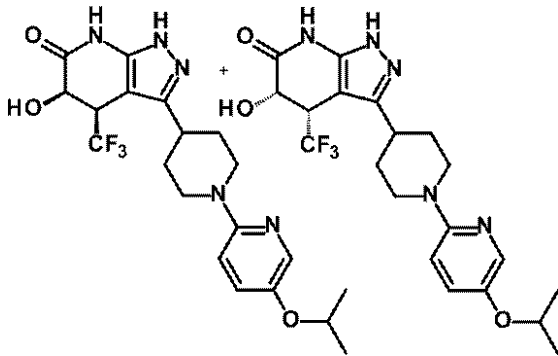
【0253】

(実施例5) *cis*-5-ヒドロキシ-3-[1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

10

【0254】

【化36】



20

【0255】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例11にて製造された *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-[1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(64mg、0.11mmol)を用いて、実施例2に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(25mg、収率:54%)を得た。

30

【0256】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.23 (1H, s), 10.54 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=3Hz), 7.25 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.83 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.47-4.41 (2H, m), 4.32-4.21 (2H, m), 4.19-4.08 (1H, m), 2.98-2.87 (1H, m), 2.80-2.69 (2H, m), 1.86-1.62 (4H, m), 1.23 (6H, d, J=6Hz) ;

MS (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

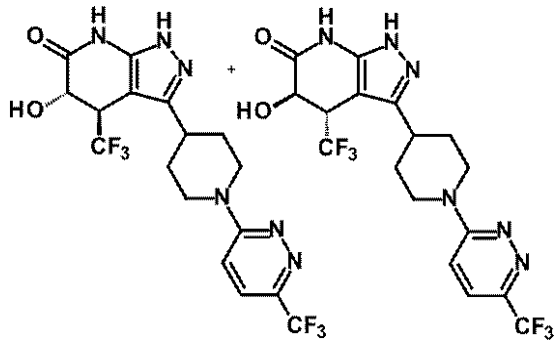
【0257】

(実施例6) *trans*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

40

【0258】

【化37】



10

【0259】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例15にて製造された *trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(20mg、0.0324mmol)を用いて、実施例2に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(14mg、収率:96%)を得た。

20

【0260】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.14 (1H, s), 10.53 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=10Hz), 7.47 (1H, d, J=10Hz), 6.55 (1H, d, J=5Hz), 4.69-4.62 (2H, m), 4.17-4.16 (1H, m), 3.94-3.86 (1H, m), 3.17-3.04 (3H, m), 1.86-1.69 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

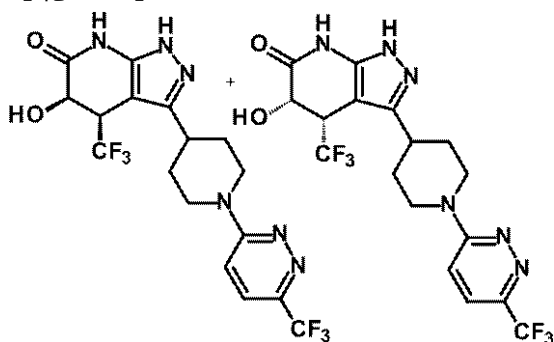
【0261】

(実施例7) *cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0262】

30

【化38】



40

【0263】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例17にて製造された *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(32mg、0.052mmol)を用いて、実施例2に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(17mg、収率:73%)を得た。

【0264】

50

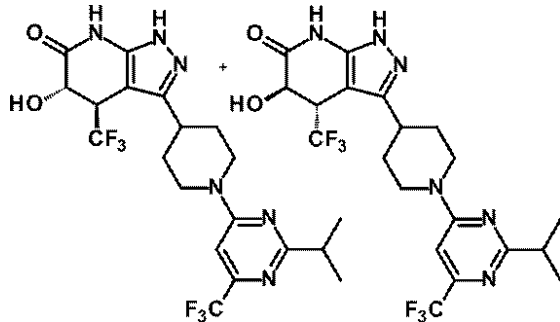
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.19 (1H, s), 10.54 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.53 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.73-4.60 (2H, m), 4.48-4.41 (1H, m), 4.23-4.11 (1H, m), 3.19-3.03 (3H, m), 1.93-1.84 (1H, m), 1.82-1.61 (3H, m);
MS (ESI) m/z : 451 (M+H) $^+$.

【0265】

(実施例8) *trans*-5-ヒドロキシ-3-{1-[2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0266】

【化39】



10

20

【0267】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例18にて製造された *trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-{1-[2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(75mg、0.114mmol)を用いて、実施例2に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(52mg、収率：93%)を得た。

30

【0268】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.11 (1H, s), 10.53 (1H, s), 7.14 (1H, s), 6.55 (1H, brs), 5.34-4.58 (2H, m), 4.16 (1H, s), 3.90 (1H, q, $J=10\text{Hz}$), 3.82-3.35 (2H, m), 3.17-2.87 (2H, m), 1.86-1.60 (4H, m), 1.23 (6H, d, $J=7\text{Hz}$);

MS (ESI) m/z : 493 (M+H) $^+$.

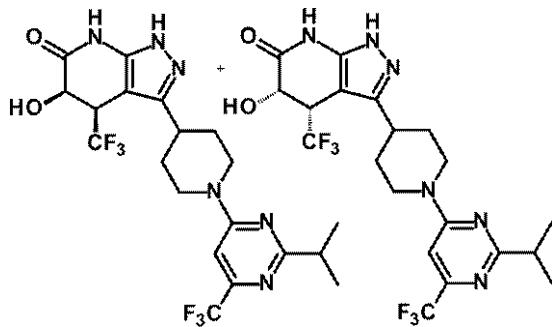
【0269】

(実施例9) *cis*-5-ヒドロキシ-3-{1-[2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

40

【0270】

【化40】



10

【0271】

trans-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例18にて製造された*trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-{1-[2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(300mg、0.456mmol)を用いて、参考例4に記載された方法と同様に反応を行い、ジフェニルメチル保護体を得た。

20

【0272】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、上記操作にて得られたジフェニルメチル保護体を用いて、実施例2に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(7mg、収率：9%)を得た。

【0273】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.12 (1H, s), 10.50 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.49 (1H, s), 4.41-4.39 (1H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 3.10-2.84 (4H, m), 1.86-1.52 (4H, m), 1.19 (6H, d, J=7Hz);

MS (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺.

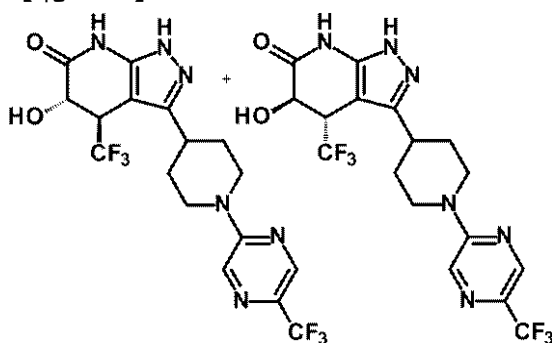
30

【0274】

(実施例10) *trans*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0275】

【化41】



40

【0276】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代

50

わりに、参考例 19 にて製造された *trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(106mg、0.172mmol)を用いて、実施例 2 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(70mg、収率：90%)を得た。

【0277】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.13 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.50 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=5Hz), 4.66-4.59 (2H, m), 4.17-4.16 (1H, m), 3.98-3.83 (1H, m), 3.18-2.98 (3H, m), 1.87-1.64 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 451 (M+H) $^+$.

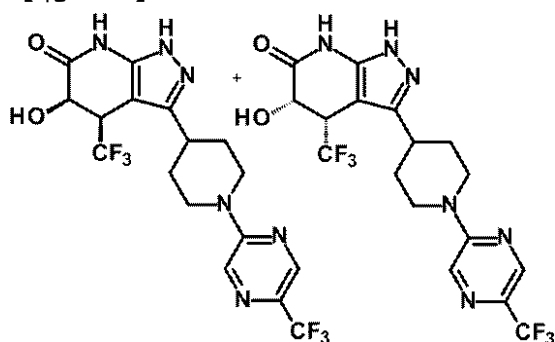
10

【0278】

(実施例 11) *cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0279】

【化42】



20

【0280】

4-[*trans*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの代わりに、参考例 16 にて製造された 4-[*cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(115mg、0.202mmol)を、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジンの代わりに、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(90mg、0.493mmol)を用いて、参考例 15 に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体を得た。

30

【0281】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、上記操作にて得られた合成中間体を用いて、実施例 2 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(58mg、収率：99%)を得た。

40

【0282】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.18 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.50 (1H, s), 5.54 (1H, d, J=4Hz), 4.65-4.59 (2H, m), 4.46-4.43 (1H, m), 4.22-4.13 (1H, m), 3.16-3.03 (3H, m), 1.90-1.61 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 451 (M+H) $^+$.

【0283】

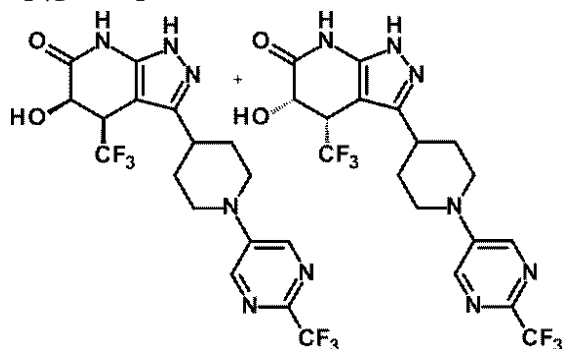
(実施例 12) *cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[

50

2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン

【0284】

【化43】



10

【0285】

参考例16にて製造された4 - [cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(42mg, 0.074mmol)のジクロロメタン(3mL)、及び、アセトニトリル(1mL)の混合溶液に、クロロトリメチルシラン(25μL, 0.20mmol)、及び、ヨウ化ナトリウム(25mg, 0.17mmol)を室温に加え、2時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去して、合成中間体を得た。

20

【0286】

上記操作にて得られた合成中間体のDMSO(3mL)溶液に、5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン(30mg, 0.16mmol)、及び、1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0] - 7 - ウンデセン(0.050mL, 0.33mmol)を加え、70にて18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 - 0/100]で精製して、ジフェニルメチル保護体を得た。

30

【0287】

cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ4 - (トリフルオロメチル) - 3 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - オンの代わりに、上記操作にて得られたジフェニルメチル保護体を用いて、実施例2に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(6.7mg、収率：20%)を得た。

【0288】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.22 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.67 (2H, s), 5.53 (1H, d, J=3Hz), 4.44 (1H, d, J=6Hz), 4.25-4.10 (3H, m), 3.14-2.95 (3H, m), 1.93-1.38 (4H, m);

40

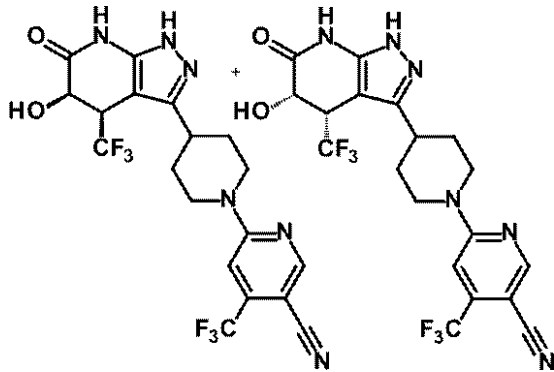
MS (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

【0289】

(実施例13) 6 - {4 - [cis - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - イル} - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0290】

【化44】



10

【0291】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例20にて製造された6-{4-[*cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキシ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル(45mg、0.070mmol)を用いて、実施例2に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(23mg、収率：69%)を得た。

20

【0292】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.17 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.34 (1H, s), 5.54 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.87-4.56 (2H, m), 4.48-4.41 (1H, m), 4.22-4.11 (1H, m), 3.20-3.01 (3H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.82-1.57 (3H, m);

MS (ESI) m/z : 475 (M+H) $^+$.

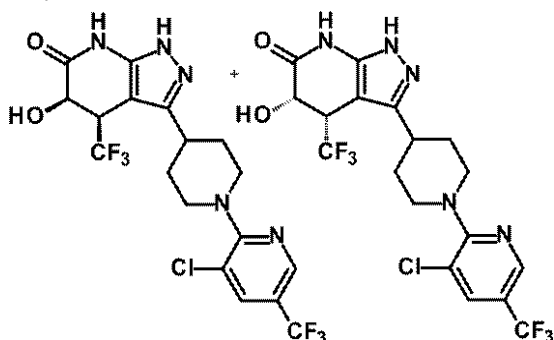
【0293】

(実施例14) *cis*-3-{1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

30

【0294】

【化45】



40

【0295】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、参考例21にて製造された*cis*-3-{1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(36mg、0.055mmol)を用いて、実施例2に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(21mg、収率：78%)を得た。

50

c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 2 3 にて製造された c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]ピリジン - 6 - オン (3 1 m g 、 0 . 0 5 0 m m o l) を用いて、実施例 2 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (1 6 m g 、 収率 : 7 1 %) を得た。

【 0 3 0 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.21 (1H, s), 10.54 (1H, s), 7.74 (1H, t, J=9Hz), 7.17 (1H, d, J=9Hz), 7.01 (1H, d, J=7Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.54-4.41 (3H, m), 4.22-4.09 (1H, m), 3.09-2.86 (3H, m), 1.92-1.82 (1H, m), 1.81-1.58 (3H, m); MS (ESI) m/z: 450 (M+H) $^+$.

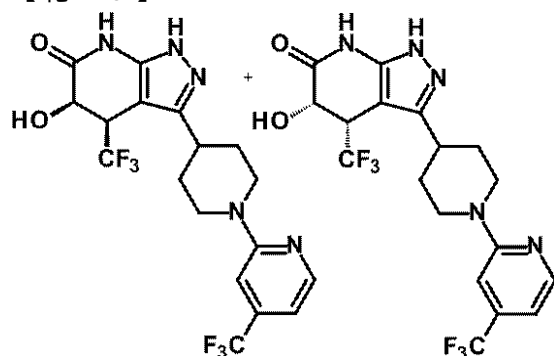
10

【 0 3 0 5 】

(実施例 1 7) c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]ピリジン - 6 - オン

【 0 3 0 6 】

【 化 4 8 】



20

【 0 3 0 7 】

c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 2 4 にて製造された c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]ピリジン - 6 - オン (2 6 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) を用いて、実施例 2 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (1 4 m g 、 収率 : 7 4 %) を得た。

30

【 0 3 0 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.19 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=5Hz), 7.13 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=5Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.62-4.49 (2H, m), 4.47-4.41 (1H, m), 4.21-4.10 (1H, m), 3.10-3.00 (1H, m), 3.00-2.86 (2H, m), 1.89-1.80 (1H, m), 1.78-1.57 (3H, m);

40

MS (ESI) m/z: 450 (M+H) $^+$.

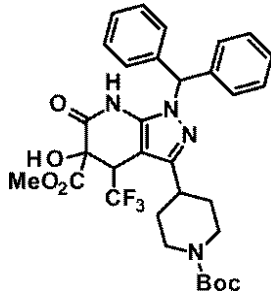
【 0 3 0 9 】

(参考例 2 5) 3 - [1 - (t e r t - ブトキシカルボニル)ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

【 0 3 1 0 】

50

【化49】



【0311】

参考例13にて製造された4-[1-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.92g、5.27mmol)、及び、炭酸ジメチル(0.665mL、7.90mmol)のTHF(50mL)溶液に、-78にてリチウムジイソプロピルアミド(ヘキサン-THF溶液、14.5mL、15.8mmol)を滴下し、冷却バスを外し自然昇温しながら30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[NH-シリカゲル、溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール=100/0-90/10(グラジエント)]で精製して、合成中間体を得た。

10

【0312】

上記操作にて得られた合成中間体のTHF(50mL)溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(以下、DBUとする。1.57mL、10.5mmol)、(1S)-(+)-(10-カンファースルホニル)オキサジリジン(0.725g、3.16mmol)、及び、(1R)-(-)-(10-カンファースルホニル)オキサジリジン(0.725g、3.16mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール=99/1-90/10(グラジエント)]で精製して、標記化合物(2.77g、収率：84%)を得た。

20

30

【0313】

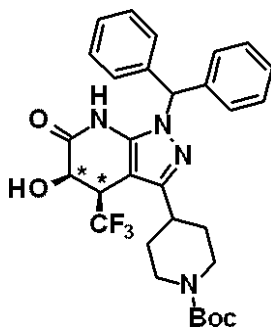
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 11.52 (1H, s), 7.38-7.17 (10H, m), 6.86 (1H, s), 4.12-3.89 (3H, m), 3.73 (3H, s), 2.89-2.67 (3H, m), 1.81-1.29 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

【0314】

(参考例26)(+)-4-[cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0315】

【化50】



40

50

【0316】

参考例25にて製造された3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル(4.36g、6.94mmol)の1,4-ジオキサン(50mL)、及び、水(20mL)混合溶液に、水酸化リチウム水和物(0.873g、20.8mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=95/5-50/50(グラジエント)]で精製して、合成中間体を得た。

10

【0317】

上記操作にて得られた合成中間体の一部(1.23g)を酢酸エチルに溶解し、中性シリカゲルを加え吸着させ、減圧下、溶媒を留去した。得られた粉末をフラッシュLC[カラム：Chiral flash IC(30mm i.d. x 100mm)；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/エタノール=91/9、流速：12mL/分]で精製して、標記化合物(0.55g、収率：27%、光学活性体)を得た。

【0318】

光学純度はHPLC[カラム：Chiralpak IA(4.6mm i.d. x 250mm)；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=70/30、流速1.0mL/分]を用いて測定した。

20

【0319】

光学純度99%以上(保持時間：4.3分)；

$[\alpha]_D^{25} = +35^\circ$ (DMF, c=1.00)。

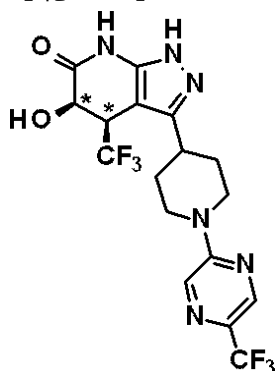
【0320】

(実施例18)(+)-cis-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0321】

30

【化51】



40

【0322】

参考例26にて製造された(+)-4-[cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(121mg、0.212mmol)のジクロロメタン(5mL)、及び、アセトニトリル(2mL)混合溶液に、クロロトリメチルシラン(72.3μL、0.573mmol)、及び、ヨウ化ナトリウム(73.1mg、0.488mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

50

トリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。

【0323】

得られた残渣のDMSO(2mL)溶液に、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(31.4 μ L、0.254mmol)、及び、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(54.1 μ L、0.318mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した後、そのまま終夜放置した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=95/5-50/50(グラジェント)]で精製して、合成中間体を得た。

【0324】

上記操作にて得られた合成中間体のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリエチルシラン(0.113mL、0.707mmol)、及び、トリフルオロ酢酸(1.35mL、17.7mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=100/0-95/5(グラジェント)]にて精製して、標記化合物(66mg、収率：71%、光学活性体)を得た。

【0325】

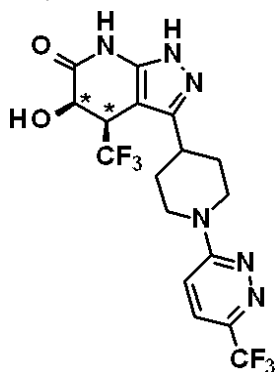
[α]_D²⁵ = +13° (DMF, c=1.00)。

【0326】

(実施例19)(+)-cis-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0327】

【化52】



【0328】

2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジンの代わりに、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン(50.6mg、0.277mmol)を用いて、実施例18に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(70mg、収率：69%、光学活性体)を得た。

【0329】

[α]_D²⁵ = +12° (DMF, c=1.00)。

【0330】

(実施例20)(+)-6-{4-[cis-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル

【0331】

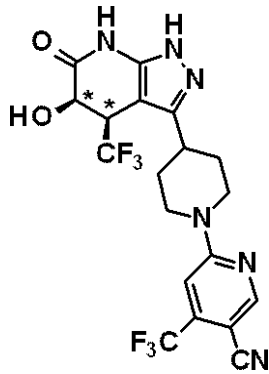
10

20

30

40

【化53】



10

【0332】

2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピラジンの代わりに、6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - カルボニトリル (43.9 mg、0.212 mmol) を用いて、実施例 18 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (56 mg、収率：68%、光学活性体) を得た。

【0333】

$[\alpha]_D^{25} = +18^\circ$ (DMF, $c = 1.00$)。

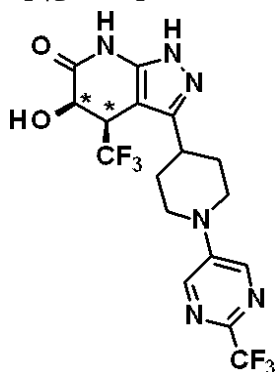
【0334】

(実施例 21) (+) - cis - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - {1 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - オン

20

【0335】

【化54】



30

【0336】

参考例 26 にて製造された (+) - 4 - [cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.52 g、0.91 mmol) のジクロロメタン (25 mL)、及び、アセトニトリル (10 mL) 混合溶液に、クロロトリメチルシラン (0.31 mL、2.5 mmol)、及び、ヨウ化ナトリウム (0.31 g、2.1 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。

40

【0337】

得られた残渣の DMSO (30 mL) 溶液に、5 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン (0.37 mL、2.0 mmol)、及び、DBU (0.62 mL、4.2 mmol) を加え、70 にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ヘキサン / 酢酸エチ

50

ル = 95 / 5 - 50 / 50 (グラジエント)] で精製して、合成中間体を得た。

【0338】

上記操作にて得られた合成中間体のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、トリエチルシラン (0.200 mL、1.26 mmol)、及び、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL、13 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール = 50 / 50 - 0 / 100 (グラジエント)] にて精製して、標記化合物 (0.11 g、収率：26%、光学活性体) を得た。

10

【0339】

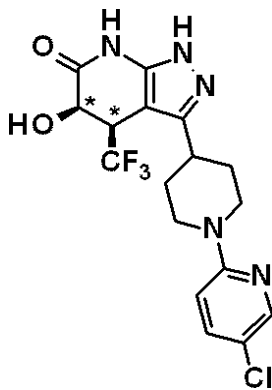
[α]_D²⁵ = +7.2° (DMF, c=1.00)。

【0340】

(実施例22) (+)-cis-3-[1-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0341】

【化55】



20

【0342】

5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの代わりに、5-クロロ-2-フルオロピリジン (55.8 μL、0.556 mmol) を用いて、70 °C で18時間攪拌する代わりに、室温で1時間攪拌し、放置した以外は、実施例21に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (39 mg、収率：44%、光学活性体) を得た。

30

【0343】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.20 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=3Hz), 7.58 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.91 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, brs), 4.45-4.37 (3H, m), 4.18-4.10 (1H, m), 3.04-2.97 (1H, m), 2.92-2.81 (2H, m), 1.84-1.58 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 416 (M+H)⁺。

【0344】

[α]_D²⁵ = +12° (DMF, c= 1.01)。

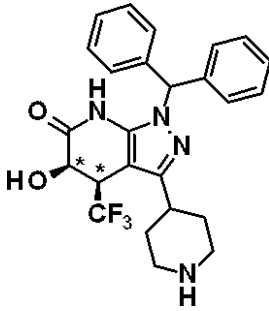
40

【0345】

(参考例27) cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体

【0346】

【化56】



【0347】

参考例26にて製造された(+)-4-[cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3.20g、5.61mmol)のジクロロメタン(100mL)、及び、アセトニトリル(30mL)混合溶液に、クロロトリメチルシラン(1.42mL、11.2mmol)、及び、ヨウ化ナトリウム(1.68g、11.2mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に、N-ジイソプロピルエチルアミン(2.86mL、16.8mmol)、及び、水(15mL)を加えて、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣にジクロロメタン(150mL)を加えて攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物(2.00g、収率：76%、光学活性体)を得た。

【0348】

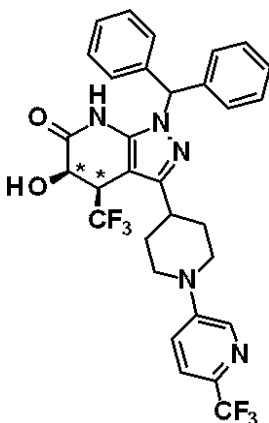
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 7.41-7.11 (10H, m), 6.80 (1H, s), 5.86 (1H, d, J=4Hz), 4.60-4.55 (1H, m), 4.16-4.07 (1H, m), 3.33-3.21 (2H, m), 2.99-2.87 (3H, m), 2.03-1.66 (4H, m)。

【0349】

(参考例28) cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体

【0350】

【化57】



【0351】

参考例27にて製造したcis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体(0.138g、0.293mmol)のDMSO(3mL)懸濁液に、室温でDBU(87.6μL、0.587mmol)、及び、5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(51.9μL、0.440mmol)を加え、室温で3時間、油浴60で8時間攪拌した。反応溶液を室温に戻した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層

10

20

30

40

50

を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 93/7 55/45 (グラジェント)〕で精製して、標記化合物 (0.135 g、収率：75%、光学活性体) を得た。

【0352】

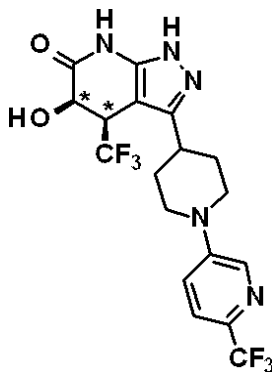
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 8.32 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.39-7.34 (6H, m), 7.19 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 7.15-7.10 (4H, m), 6.66 (1H, s), 4.55 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.96-3.81 (3H, m), 3.72 (1H, s), 3.04-2.97 (2H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.04-1.85 (4H, m)。

【0353】

(実施例23) (+) - *cis* - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【0354】

【化58】



【0355】

参考例28にて製造された *cis* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの光学活性体 (0.135 g、0.219 mmol)、及び、トリエチルシラン (0.140 mL、0.877 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (0.8 mL、10 mmol) を加え、45分間撹拌した。減圧下にて、反応溶液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 83/17 - 0/100 (グラジェント)〕で精製し、標記化合物 (88.9 mg、収率：90%、光学活性体) を得た。

【0356】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 12.24 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 5.52 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.45 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 4Hz), 4.20-4.05 (3H, m), 3.06-2.91 (3H, m), 1.87-1.73 (4H, m);

MS (ESI) m/z : 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

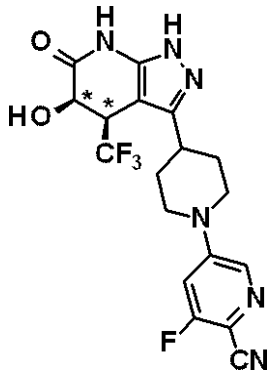
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.5^\circ$ (DMF, $c=0.958$)。

【0357】

(実施例24) (+) - 3 - フルオロ - 5 - { 4 - [*cis* - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } ピリジン - 2 - カルボニトリル

【0358】

【化59】



10

【0359】

参考例27にて製造した *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体(0.212g、0.451mmol)のDMSO(2mL)懸濁液に、室温でDBU(0.135mL、0.901mmol)、及び、3,5-ジフルオロピリジン-2-カルボニトリル(94.7g、0.676mmol)を加え、66時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=93/7-50/50(グラジエント)]で精製して、合成中間体を得た。

20

【0360】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体の代わりに、上記操作にて得られた合成中間体を用いて、実施例23に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(84.8g、収率：44%、光学活性体)を得た。

【0361】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.20 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.36-8.35 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J=14\text{Hz}$, 2Hz), 5.53 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.46-4.43 (1H, m), 4.23-4.11 (3H, m), 3.12-3.04 (3H, m), 1.88-1.65 (4H, m);

MS (ESI) m/z : 425 (M+H) $^+$;

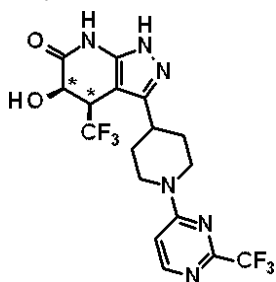
$[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ (DMF, $c=1.01$)。

【0362】

(実施例25)(+)-*cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0363】

【化60】



40

【0364】

50

3, 5-ジフルオロピリジン-2-カルボニトリルの代わりに、4-クロロ-2-トリフルオロメチルピリジン(0.123g、0.676mmol)を用いて、実施例24に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(0.121g、収率:60%、光学活性体)を得た。

【0365】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 12.17 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.52 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.74-4.30 (3H, m), 4.21-4.12 (1H, m), 3.16-2.99 (3H, m), 1.91-1.57 (4H, m);

MS (ESI) m/z : 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12^\circ$ (DMF, $c=1.01$).

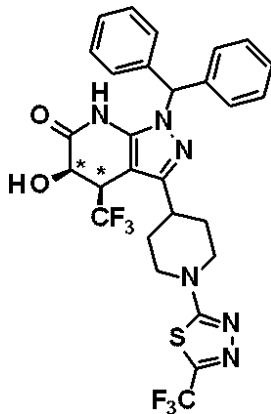
10

【0366】

(参考例29) *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体

【0367】

【化61】



20

【0368】

参考例27にて製造した *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体(0.212g、0.451mmol)のDMSO(1mL)懸濁液に、室温でDBU(0.135mL、0.901mmol)、及び、2-クロロ-5-トリフルオロメチル-1,3,4-チアジアゾール(0.127g、0.676mmol)を加え、18時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で3回洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=95/5-50/50(グラジエント)]で精製し、標記化合物(0.207g、収率:74%、光学活性体)を得た。

30

【0369】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 7.40-7.37 (6H, m), 7.13-7.06 (5H, m), 6.68 (1H, s), 4.53 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.08-4.00 (2H, m), 3.93-3.85 (1H, m), 3.69 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 3.39-3.32 (2H, m), 2.92-2.85 (1H, m), 2.04-1.88 (4H, m).

40

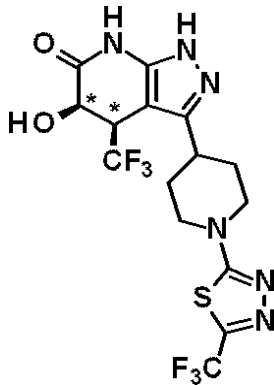
【0370】

(実施例26)(+)-*cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0371】

50

【化 6 2】



10

【0372】

参考例 29 にて製造された *c i s* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの光学活性体 (0.196 g、0.315 mmol)、及び、トリエチルシラン (0.201 mL、1.26 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (0.8 mL、10 mmol) を加え、45 分間攪拌した。減圧下にて、反応溶液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 0 / 100 (グラジェント)] で精製して、標記化合物 (0.109 g、収率 : 76%、光学活性体) を得た。

20

【0373】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.25 (1H, s), 10.56 (1H, s), 5.54 (1H, brs), 4.45 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.21-4.12 (1H, m), 4.09-4.01 (2H, m), 3.42-3.35 (2H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 1.93-1.76 (4H, m);

MS (ESI) m/z : 457 (M+H) $^+$;

[α] $_D^{25} = +8.7^\circ$ (DMF, $c=1.01$).

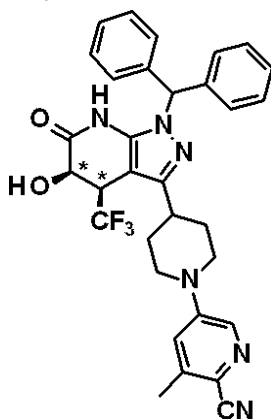
30

【0374】

(参考例 30) 5 - { 4 - [*c i s* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリルの光学活性体

【0375】

【化 6 3】



40

【0376】

参考例 27 にて製造した *c i s* - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - (

50

ピペリジン - 4 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの光学活性体 (0.212 g、0.451 mmol) の DMSO (2 mL) 懸濁液に、室温で炭酸セシウム (0.734 g、2.25 mmol)、及び、5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリル (0.206 g、1.35 mmol) を加え、150 で 2 時間攪拌した。反応懸濁液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 92 / 8 - 50 / 50 (グラジエント)] で精製して、標記化合物 (0.226 g、収率 : 86%、光学活性体) を得た。

10

【 0377 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 8.14 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.40-7.36 (6H, m), 7.12-7.06 (5H, m), 6.91 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 6.69 (1H, s), 4.53 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.94-3.86 (3H, m), 3.69 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 3.08-3.00 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.02-1.80 (4H, m)。

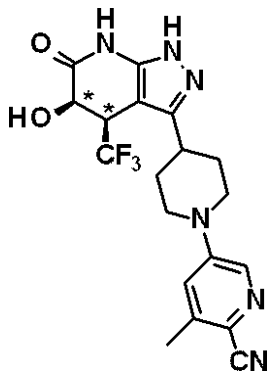
【 0378 】

(実施例 27) (+) - 5 - { 4 - [cis - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリル

20

【 0379 】

【 化 64 】



30

【 0380 】

cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 30 にて製造された 5 - { 4 - [cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリルの光学活性体 (0.221 g、0.377 mmol) を用いて、実施例 26 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (0.115 g、収率 : 73%、光学活性体) を得た。

40

【 0381 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 12.21 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 5.52 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.45-4.43 (1H, m), 4.17-4.11 (3H, m), 3.07-2.94 (3H, m), 2.39 (3H, s), 1.87-1.65 (4H, m) ;

MS (ESI) m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

[25] $_D$ = +12° (DMF, $c=0.984$)。

【 0382 】

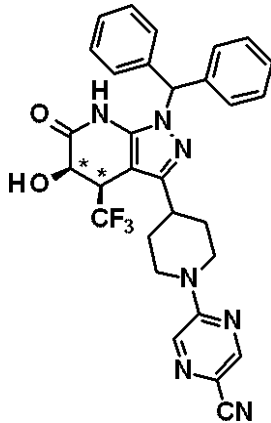
(参考例 31) 5 - { 4 - [cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾ

50

ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - カルボニ
トリルの光学活性体

【 0 3 8 3 】

【 化 6 5 】



10

【 0 3 8 4 】

5 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジンの代わりに、5 - クロロ - 2 - シ
アノピラジン (7 3 . 4 m g 、 0 . 5 2 6 m m o l) を用いて、参考例 2 8 に記載され
た方法と同様に反応を行い、標記化合物 (1 3 2 m g 、 収率 : 6 6 % 、 光学活性体) を得
た。

20

【 0 3 8 5 】

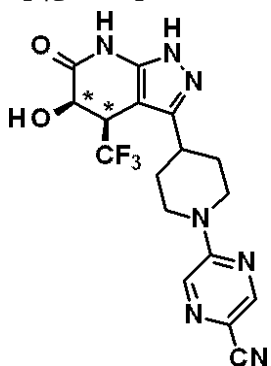
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.31 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.40-7.36 (6H, m), 7.12
-7.06 (4H, m), 6.67 (1H, s), 4.54 (1H, d, J=7Hz), 4.50-4.45 (2H, m), 3.95-3.86 (1H, m),
3.70 (1H, s), 3.24-3.16 (2H, m), 2.94 (1H, tt, J=11Hz, 4Hz), 2.04-1.74 (4H, m)。

【 0 3 8 6 】

(実施例 2 8) (+) - 5 - { 4 - [c i s - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (ト
リフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ
リジン - 3 - イル } ピペリジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - カルボニトリル

【 0 3 8 7 】

【 化 6 6 】



30

40

【 0 3 8 8 】

c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) -
3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピ
ペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 3 1 にて製造された 5 - { 4 - [c i s - 1 - (ジ
フェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4 ,
5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル } ピペリ
ジン - 1 - イル } ピラジン - 2 - カルボニトリルの光学活性体 (1 2 8 m g 、 0 . 2 2
3 m m o l) を用いて、実施例 2 6 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (

50

7.8 mg、収率：8.6%、光学活性体)を得た。

【0389】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.18 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.50 (1H, s), 5.53 (1H, brs), 4.68-4.61 (2H, m), 4.45-4.42 (1H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 3.14-3.05 (3H, m), 1.92-1.61 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺;

[α]_D²⁵ = +17° (DMF, c=1.00)。

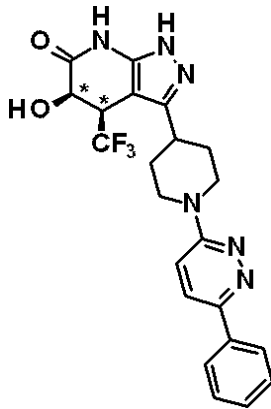
【0390】

(実施例29) *cis*-5-ヒドロキシ-3-[1-(6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体

10

【0391】

【化67】



20

【0392】

5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンの代わりに、3-クロロ-6-フェニルピリダジン(0.167g、0.876mmol)を用いて、参考例28に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体を得た。

【0393】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、上記操作にて得られた合成中間体を用いて、実施例26に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(29mg、収率：14%、光学活性体)を得た。

30

【0394】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.22 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.05-7.94 (3H, m), 7.51-7.40 (4H, m), 5.52 (1H, d, J=4Hz), 4.64-4.57 (2H, m), 4.47-4.44 (1H, m), 4.22-4.13 (1H, m), 3.53-3.51 (4H, m), 3.08-2.98 (3H, m);

MS (ESI) m/z: 459(M+H)⁺。

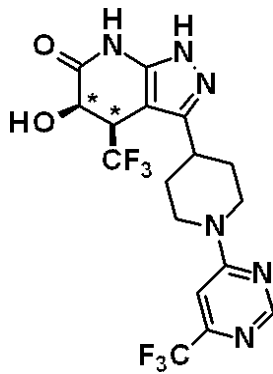
40

【0395】

(実施例30) (+)-*cis*-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0396】

【化 6 8】



10

【0397】

参考例 27 にて製造した *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの光学活性体 (210 mg、0.446 mmol) の DMSO (5 mL) 懸濁液に、室温で炭酸セシウム (0.582 g、1.79 mmol)、及び、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン (0.163 g、0.893 mmol) を加え、80 で 8 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 100/0-60/40 (グラジエント)] で精製して、合成中間体を得た。

20

【0398】

上記操作にて得られた合成中間体を用いて、及び、トリエチルシラン (0.116 mL、0.727 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (2 mL、26.1 mmol) を加え、7.5 時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー [溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール = 10/1] で精製して、標記化合物 (48 mg、収率：24%、光学活性体) を得た。

30

【0399】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.17 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.34 (1H, s), 5.54 (1H, d, J=4Hz), 4.46-4.43 (1H, m), 4.21-4.12 (1H, m), 3.13-2.97 (3H, m), 1.91-1.58 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 451(M+H) $^+$;

$[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$ (DMF, c=1.02)。

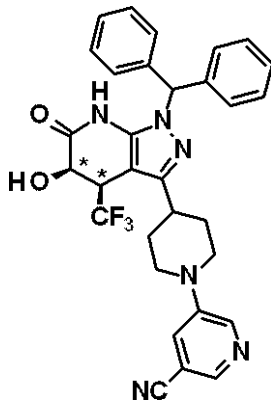
【0400】

(参考例 32) 5-{4-[*cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}ピリジン-3-カルボニトリルの光学活性体

40

【0401】

【化69】



10

【0402】

5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリルの代わりに、5 - フルオロピリジン - 3 - カルボニトリル(26.0mg、0.213mmol)を用いて、参考例30に記載された方法で、80℃で1時間及び100℃で5時間反応を行い、標記化合物(42.7g、収率：70%、光学活性体)を得た。

【0403】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.46 (1H, d, J=3Hz), 8.25 (1H, d, J=2Hz), 7.43-7.04 (10H, m), 6.91 (1H, s), 6.71 (1H, s), 4.56-4.51 (1H, m), 3.96-3.86 (1H, m), 3.83-3.73 (2H, m), 3.72-3.67 (1H, m), 3.02-2.93 (2H, m), 2.87-2.76 (1H, m), 2.08-1.85 (4H, m)。

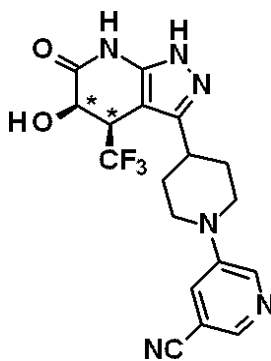
20

【0404】

(実施例31)(+) - 5 - {4 - [cis - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - イル}ピリジン - 3 - カルボニトリル

【0405】

【化70】



30

【0406】

cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル} - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例32にて製造された5 - {4 - [cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ピペリジン - 1 - イル}ピリジン - 3 - カルボニトリルの光学活性体(0.222g、0.388mmol)を用いて、実施例26に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(0.134g、収率：85%、光学活性体)を得た。

40

【0407】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.24 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=3Hz), 8.31 (1H, d, J=2Hz), 7.81 (1H, dd, J=3Hz, 2Hz), 5.65-5.34 (1H, m), 4.48-4.38 (

50

1H, m), 4.21-4.09 (1H, m), 4.07-3.92 (2H, m), 3.06-2.78 (3H, m), 1.90-1.63 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 407(M+H)⁺;

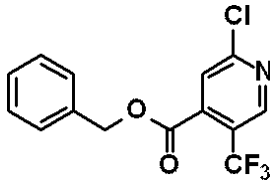
[α]_D²⁵ = +9.3° (DMF, c = 1.01).

【0408】

(参考例33) 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸ベンジル

【0409】

【化71】



10

【0410】

2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸(0.870g、3.86mmol)、及び、炭酸カリウム(0.640g、4.63mmol)のDMF(10mL)溶液に、氷冷下にて、臭化ベンジル(0.634mL、3.86mmol)を加え、同温で10分間攪拌した後、室温で3日間攪拌した。反応液に氷冷した飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=100/0-90/10(グラジエント)]にて精製して、標記化合物(1.22g、収率：定量的)を得た。

20

【0411】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.78 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.46-7.36 (5H, m), 5.39 (2H, s).

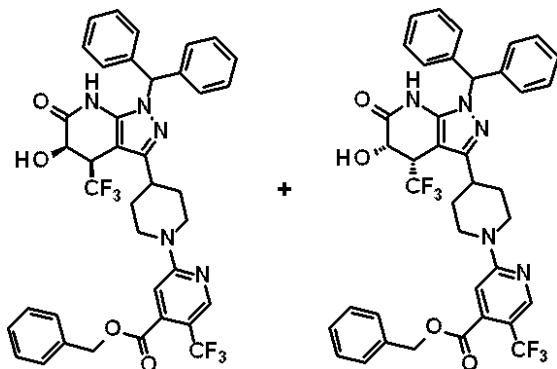
【0412】

(参考例34) 2-{4-[cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸ベンジル

30

【0413】

【化72】



40

【0414】

3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジンの代わりに、参考例33にて製造された2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸ベンジル(0.913g、2.83mmol)を用いて、参考例17に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(1.06g、収率：73%)を得た。

【0415】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.43 (1H, s), 7.44-7.33 (11H, m), 7.11-7.06 (5H, m)

50

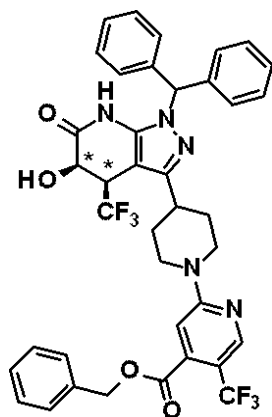
, 6.86 (1H, s), 6.68 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.54-4.51 (1H, m), 4.47-4.41 (2H, m), 3.94-3.86 (1H, m), 3.69 (1H, d, J=3Hz), 3.12-3.05 (2H, m), 2.89 (1H, tt, J=11Hz, 4Hz), 2.01-1.69 (4H, m)。

【0416】

(参考例35) 2 - { 4 - [c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸ベンジルの光学活性体

【0417】

【化73】



10

20

【0418】

参考例34にて製造された 2 - { 4 - [c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸ベンジル (250 mg, 0.333 mmol) のヘキサン (4 mL)、及び、IPA (2 mL) 混合溶液を、HPLC [カラム : Chiralpak IA (20 mm i . d . x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒 : ヘキサン / IPA = 70 / 30、流速 : 18 mL / 分] で精製して、標記化合物 (100 mg, 収率 : 40%、光学活性体) を得た。

30

【0419】

光学純度は HPLC [カラム : Chiralpak IA (4.6 mm i . d . x 150 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒 : ヘキサン / IPA = 70 / 30、流速 1.0 mL / 分] を用いて測定した。

【0420】

光学純度 99% (保持時間 : 4.4 分)。

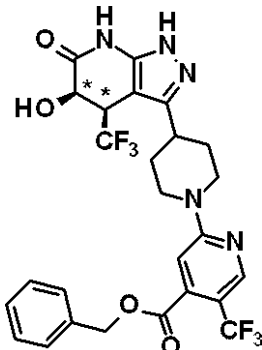
【0421】

(実施例32) (+) - 2 - { 4 - [c i s - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸ベンジル

40

【0422】

【化74】



【0423】

c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 35 にて製造された 2 - { 4 - [c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸ベンジルの光学活性体 (100 mg、0.133 mmol、光学活性体) を用いて、実施例 26 に記載された方法と同様に反応を行い、分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー [溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール = 10/1] にて精製して、標記化合物 (60.2 mg、収率：77%、光学活性体) を得た。

【0424】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.16 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.46-7.34 (5H, m), 7.20 (1H, s), 5.52 (1H, d, J=4Hz), 5.34 (2H, s), 4.63-4.56 (2H, m), 4.45-4.42 (1H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 3.13-2.99 (3H, m), 1.87-1.57 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 584(M+H) $^+$;

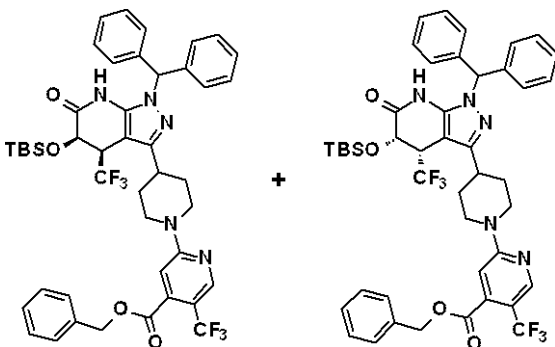
[α] $_D^{25}$ = +12 $^\circ$ (DMF, c=1.01)。

【0425】

(参考例 36) 2 - { 4 - [c i s - 5 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 1 - (ジフェニルメチル) - 6 - オキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸ベンジル

【0426】

【化75】



【0427】

参考例 34 にて製造された 2 - { 4 - [c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボン酸ベンジル (670 mg, 0.894 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、t e r t - ブチルジメチルクロロシラン (0.404 g、

10

20

30

40

50

2.68 mmol)、及び、イミダゾール(0.243 g、3.57 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=100/0-85/15(グラジエント)]で精製して、標記化合物(673 mg、収率:87%)を得た。

【0428】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.43 (1H, s), 7.74 (1H, brs), 7.45-7.32 (11H, m), 7.19-7.16 (2H, m), 7.13-7.10 (2H, m), 6.87 (1H, s), 6.62 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.59 (1H, d, J=7Hz), 4.49-4.38 (2H, m), 3.68-3.60 (1H, m), 3.14-3.04 (2H, m), 2.86 (1H, tt, J=11Hz, 4Hz), 1.99-1.72 (4H, m), 0.91 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.08 (3H, s)。

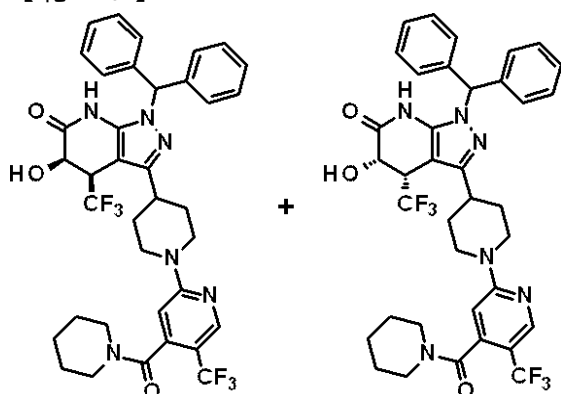
10

【0429】

(参考例37) cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-{1-[4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0430】

【化76】



20

【0431】

参考例36にて製造された2-{4-[cis-5-{tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(ジフェニルメチル)-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸ベンジル(670 mg、0.775 mmol)の酢酸エチル(20 mL)溶液に、10%パラジウム-活性炭素(300 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下にて、溶媒を留去して、粗生成物(600 mg)を得た。

30

【0432】

上記操作にて得られた粗生成物の一部(150 mg)のDMF(3 mL)溶液に、室温にてピペリジン(35.5 µL、0.388 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオリン酸塩(0.147 g、0.388 mmol)、及び、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.133 mL、0.775 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー[溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/3]で精製して、標記化合物(79 mg、収率:56%)を得た。

40

【0433】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.37 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=25Hz, 4Hz), 7.37-7.32 (6H, m), 7.11-7.06 (4H, m), 6.67 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=4Hz), 4.50 (1H, d, J=7Hz), 4.45-4.32 (2H, m), 3.92-3.84 (1H, m), 3.77-3.59 (3H, m), 3.16-3.14 (2H, m),

50

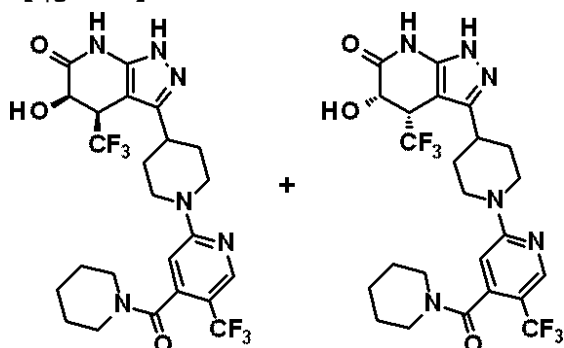
3.09-2.99 (2H, m), 2.89-2.82 (1H, m), 1.98-1.37 (10H, m)。

【0434】

(実施例33) *cis*-5-ヒドロキシ-3-{1-[4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0435】

【化77】



10

【0436】

2-{4-[*cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸ベンジルの光学活性体の代わりに、参考例37にて製造された *cis*-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-3-{1-[4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン (112 mg、0.154 mmol) を用いて、実施例32に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (44 mg、収率：51%) を得た。

20

【0437】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 10.72 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.74-4.69 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.44-4.38 (1H, m), 4.16-4.07 (1H, m), 3.97-3.89 (1H, m), 3.78-3.73 (1H, m), 3.63-3.56 (1H, m), 3.21-3.17 (2H, m), 3.13-2.94 (3H, m), 2.01-1.42 (10H, m);

30

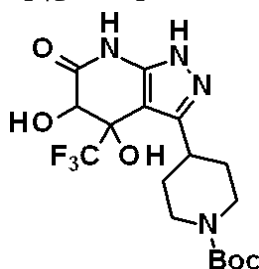
MS (ESI) m/z : 561($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0438】

(参考例38) 4-[4,5-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0439】

【化78】



40

【0440】

水素化ナトリウム (63%油分散体、5.127 g、134.6 mmol) のトルエン (80 mL) 懸濁液に、室温で2-トリエチルシリルオキシ酢酸エチル (文献 J. Org

50

. Chem.、2008年、第73巻、6268-6278頁に記載された化合物、18.37g、84.13mmol)、及び、エタノール(0.1474mL、2.524mmol)のトルエン(40mL)溶液を加え、続いて、トリフルオロ酢酸エチル(15.07mL、126.2mmol)のトルエン(20mL)溶液を加え、5分間攪拌した後、80にて30分間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去して、油状粗生成物(23.6g)を得た。

【0441】

上記操作にて得られた油状粗生成物(23.6g)、及び、参考例12にて製造された4-[5-アミノ-1-(ジフェニルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10.83g、25.04mmol)のエタノール(150mL)、及び、酢酸(50mL)混合溶液を、加熱還流下、4時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル及びヘキサンを加えて生じた析出物をろ取して、固体を得た。さらに、ろ液の溶媒を減圧下にて、留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=90/10-50/50(グラジエント)]にて精製して、先に得た固体と合わせて合成中間体を得た。

【0442】

上記操作にて得られた合成中間体のジクロロメタン(300mL)懸濁液に、トリエチルシラン(10.7mL、67.4mmol)、及び、トリフルオロ酢酸(90mL、1176mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加え30分間攪拌し、生じた析出物をろ取して、無色固体を得た。

【0443】

上記操作にて得られた無色固体の酢酸エチル(120mL)、及び、THF(40mL)混合懸濁液に、室温にて、二炭酸ジ-t-ブチル(5.53g、25.4mmol)、及び、トリエチルアミン(4.69mL、33.8mmol)の酢酸エチル(30mL)溶液を加え、室温にて3時間攪拌し、このまま室温にて終夜放置した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=50:50-0:100(グラジエント)]にて精製して、標記化合物(3.09g、収率：44%)を得た。

【0444】

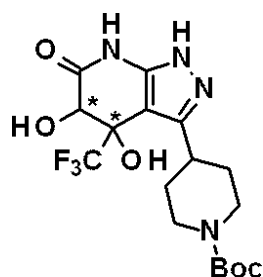
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.24 (1H, s), 10.55 (1H, s), 6.76 (1H, s), 5.65 (1H, d, J=4Hz), 4.33 (1H, brs), 4.13-3.99 (2H, m), 3.20-3.09 (1H, m), 2.84-2.59 (2H, m), 1.84-1.76 (1H, m), 1.66-1.46 (3H, m), 1.42 (9H, s).

【0445】

(参考例39) 4-[4,5-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの光学活性体

【0446】

【化79】



10

20

30

40

50

【0447】

参考例38にて製造された4-[4,5-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.79g、1.9mmol)の酢酸エチル、及び、メタノール混合溶液をシリカゲルに吸着させ、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた粉末をフラッシュLC[カラム:Chiralflash IA(30mm i.d. x 100mm);ダイセル社製、溶出溶媒:ヘキサン/IPA=90/10、流速:12mL/分]で精製して、標記化合物(0.34g、収率:43%、光学活性体)を得た。

【0448】

光学純度はHPLC[カラム:Chiralpak IA(4.6mm i.d. x 250mm);ダイセル社製、溶出溶媒:ヘキサン/IPA=80/20、流速1.0mL/分]を用いて測定した。

【0449】

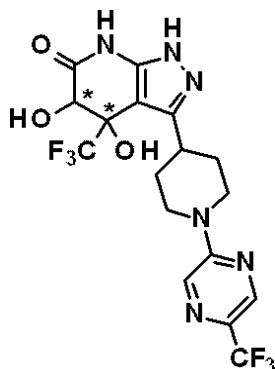
光学純度99%以上(保持時間:7.7分)。

【0450】

(実施例34)(+)-4,5-ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

【0451】

【化80】



【0452】

参考例39にて製造された4-[4,5-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの光学活性体(0.34g、0.81mmol)のジクロロメタン(6mL)懸濁液に、室温にて、トリフルオロ酢酸(2mL)を加え、2時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加え固化させ、溶媒をデカンテーションにより除き、得られた固体を減圧乾燥して、合成中間体を得た。

【0453】

上記操作にて得られた合成中間体のDMSO(5mL)溶液に、室温にて、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(0.15mL、1.2mmol)、及び、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.41mL、2.4mmol)を加え、1時間攪拌した後、そのまま終夜放置した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=50/50-0/1000(グラジェント)]にて精製して、標記化合物(0.31g、収率:82%、光学活性体)を得た。

【0454】

光学純度はHPLC[カラム:Chiralpak IA(4.6mm i.d. x 2

10

20

30

40

50

50 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン / IPA = 60 / 40、流速 1.0 mL / 分] を用いて測定した。

【0455】

光学純度 99% 以上 (保持時間：6.7 分) ;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.21 (1H, s), 10.57 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.50 (1H, s), 6.81 (1H, s), 5.68 (1H, d, J=4Hz), 4.69-4.56 (2H, m), 4.37-4.31 (1H, m), 3.46-3.34 (1H, m), 3.11-2.97 (2H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.83-1.58 (3H, m) ;

MS (ESI) m/z: 467 (M+H)⁺ ;

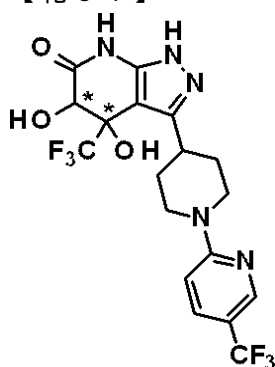
[α]_D²⁵ = +3.9° (DMF, c=0.924)。

【0456】

(実施例 35) (+) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【0457】

【化 8 1】



【0458】

2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジンの代わりに、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (0.468 mL、3.89 mmol) を用いて、実施例 34 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (890 mg、収率：89%、光学活性体) を得た。

【0459】

光学純度は HPLC [カラム：Chiralpak IA (4.6 mm i.d. x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン / IPA = 60 / 40、流速 1.0 mL / 分] を用いて測定した。

【0460】

光学純度 99% 以上 (保持時間：6.8 分) ;

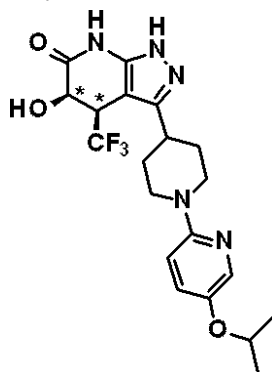
[α]_D²⁵ = +4.0° (DMF, c=1.00)。

【0461】

(実施例 36) (+) - cis - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【0462】

【化 8 2】



10

【0463】

実施例5にて製造した *cis*-5-ヒドロキシ-3-[1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン(0.240g、0.546mmol)、及び、トリエチルアミン(83.3 μ L、0.601mmol)のTHF(24mL)、及び、酢酸エチル(6mL)混合懸濁液に、0 でクロロギ酸(+)-メンチル(0.139mL、0.655mmol)を加え、0 で2時間、室温で16時間撹拌した。さらに、THF(24mL)を加え、0 でトリエチルアミン(83.3 μ L、0.601mmol)、及び、クロロギ酸(+)-メンチル(0.139mL、0.655mmol)を追加し、室温で3時間撹拌した。さらに、トリエチルアミン(41.6 μ L、0.300mmol)、及び、クロロギ酸(+)-メンチル(69.6 μ L、0.328mmol)を追加し、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=93/7-40/60(グラジエント)]で精製して、先に溶出する化合物(0.156g)、及び、次に溶出する化合物(0.139g)をそれぞれ得た。

20

【0464】

上記操作にて得られた先に溶出する化合物のアセトニトリル(4mL)溶液に、室温でモルホリン(43.7 μ L、0.502mmol)を加え、16時間撹拌した。ジクロロメタン(3mL)を加え、10分間撹拌した後、生じた析出物をろ取して、標記化合物(70.2mg、収率：29%、光学活性体)を得た。

30

【0465】

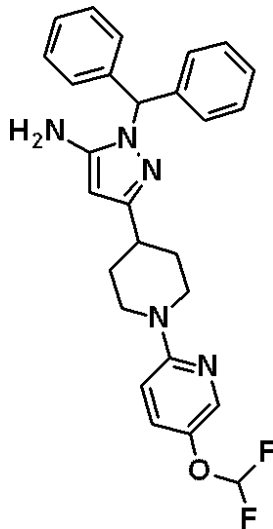
$[\alpha]_D^{25} = +8.3^\circ$ (DMF, $c=0.922$)。

【0466】

(参考例40)3-{1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1-(ジフェニルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

【0467】

【化 8 3】



10

【0468】

1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルの代わりに、1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (WO 2 0 1 3 / 1 8 7 4 6 2 号パンフレットに記載された化合物、1 . 5 6 g、5 . 1 9 m m o l) を用い、ジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩の代わり

20

【0469】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 7.99 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 7.33-7.19 (10H, m), 6.95 (1H, d, $J=75\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.59 (1H, s), 5.31 (1H, brs), 5.17 (1H, s), 4.23-4.20 (2H, m), 2.91-2.84 (2H, m), 2.68-2.58 (1H, m), 1.85-1.80 (2H, m), 1.54-1.44 (2H, m)。

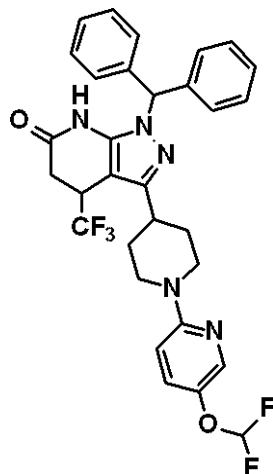
【0470】

(参考例 4 1) 3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン

30

【0471】

【化 8 4】



40

【0472】

参考例 4 0 にて製造された 3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミ

50

ン (1 . 1 7 g 、 2 . 4 6 m m o l) のエタノール (2 0 m L) 溶液に、 1 , 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (5 3 0 m g 、 4 . 7 2 m m o l) 、メルドラム酸 (1 . 3 5 g 、 9 . 3 7 m m o l) 、及び、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセトール (1 . 3 0 g 、 9 . 0 2 m m o l) を加え、加熱還流下、 6 時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸 (1 0 m L) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 0 / 0 - 5 0 / 5 0 (グラジエント)] で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー [NH - シリカゲル、溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 0 / 0 - 5 0 / 5 0 (グラジエント)] で精製して、標記化合物 (1 . 3 5 g 、収率 : 9 2 %) で得た。

10

【 0 4 7 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 11.18 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=3Hz), 7.41 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.36-7.17 (10H, m), 6.95 (1H, d, J=74Hz), 6.88 (1H, d, J=9Hz), 6.81 (1H, s), 4.30-4.25 (2H, m), 4.09-3.98 (1H, m), 3.15-3.08 (1H, m), 2.94-2.81 (4H, m), 1.91-1.77 (2H, m), 1.72-1.51 (2H, m)。

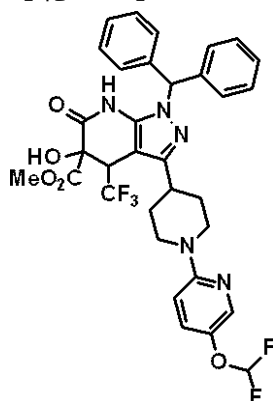
【 0 4 7 4 】

(参考例 4 2) 3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

20

【 0 4 7 5 】

【 化 8 5 】



30

【 0 4 7 6 】

参考例 4 1 にて製造された 3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン (1 . 2 8 g 、 2 . 1 4 m m o l) の THF (2 0 m L) 溶液に、炭酸ジメチル (0 . 3 0 m L 、 3 . 6 m m o l) を加え、 - 7 8 に冷却した後、リチウムジイソプロピルアミド (ヘキサン - THF 溶液、 5 . 9 0 m L 、 6 . 4 3 m m o l) を滴下し、 0 まで昇温し、そのまま 3 0 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [NH - シリカゲル、溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 1 0 0 / 0 - 9 0 / 1 0 (グラジエント)] で精製して、合成中間体を得た。

40

【 0 4 7 7 】

上記操作にて得られた合成中間体の THF (1 0 m L) 溶液に、 DBU (1 . 2 3 m L 、 8 . 2 5 m m o l) 、 (1 S) - (+) - (1 0 - カンファースルホニル) オキサジリ

50

ジン (1 5 7 m g 、 0 . 6 8 4 m m o l) 、 及 び 、 (1 R) - (-) - (1 0 - カ ン フ ァ ー ス ル ホ ニ ル) オ キ サ ジ リ ジ ン (1 5 5 m g 、 0 . 6 7 6 m m o l) を 加 え 、 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 液 に 飽 和 塩 化 ア ン モ ニ ウ ム 水 溶 液 を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル で 3 回 抽 出 し 、 得 ら れ た 有 機 層 を 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し 、 減 圧 下 に て 、 溶 媒 を 留 去 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー [N H - シ リ カ ゲ ル 、 溶 出 溶 媒 : ジ ク ロ ロ メ タ ン / メ タ ノ ール = 1 0 0 / 0 - 9 0 / 1 0 (グ ラ ジ ェ ン ト)] で 精 製 し て 、 標 記 化 合 物 (5 5 8 m g 、 収 率 : 3 9 %) を 得 た 。

【 0 4 7 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 11.48 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 7.32-7.12 (10H, m), 6.91 (1H, d, $J=75\text{Hz}$), 6.85-6.81 (2H, m), 4.28-4.17 (2H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.89-2.77 (3H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.47-1.35 (2H, m)。

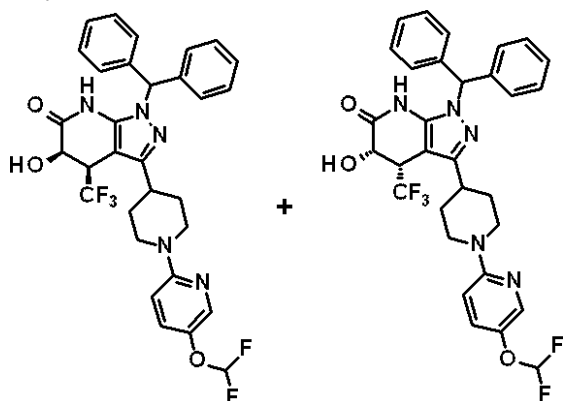
10

【 0 4 7 9 】

(参 考 例 4 3) *c i s* - 3 - { 1 - [5 - (ジ フ ル オ ロ メ ト キ シ) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル] ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル } - 1 - (ジ フ ェ ニ ル メ チ ル) - 5 - ヒ ド ロ キ シ - 4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 6 H - ピ ラ ゾ ロ [3 , 4 - b] ピ リ ジ ン - 6 - オ ン

【 0 4 8 0 】

【 化 8 6 】



20

30

【 0 4 8 1 】

参 考 例 4 2 に て 製 造 さ れ た 3 - { 1 - [5 - (ジ フ ル オ ロ メ ト キ シ) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル] ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル } - 1 - (ジ フ ェ ニ ル メ チ ル) - 5 - ヒ ド ロ キ シ - 6 - オ キ ソ - 4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 1 H - ピ ラ ゾ ロ [3 , 4 - b] ピ リ ジ ン - 5 - カ ル ボ ン 酸 メ チ ル (5 5 8 m g 、 0 . 8 3 1 m m o l) の エ タ ノ ール (4 m L) 、 及 び 、 水 (2 m L) 混 合 溶 液 に 、 水 酸 化 リ チ ウ ム (6 0 m g 、 2 . 5 m m o l) を 加 え 、 5 0 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 減 圧 下 に て 、 反 応 液 の 溶 媒 を 留 去 し 、 得 ら れ た 残 渣 に 飽 和 塩 化 ア ン モ ニ ウ ム 水 溶 液 、 及 び 、 酢 酸 エ チ ル を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル で 3 回 抽 出 し 、 得 ら れ た 有 機 層 を 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 し 、 減 圧 下 に て 、 溶 媒 を 留 去 し 、 得 ら れ た 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー [溶 出 溶 媒 : ヘ キ サ ン / 酢 酸 エ チ ル = 1 0 0 / 0 - 5 0 / 5 0 (グ ラ ジ ェ ン ト)] で 精 製 し て 、 標 記 化 合 物 (3 4 5 m g 、 収 率 : 6 8 %) を 得 た 。

40

【 0 4 8 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 11.21 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 7.36-7.14 (10H, m), 6.95 (1H, d, $J=74\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.74 (1H, s), 5.79 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.58-4.54 (1H, m), 4.31-4.24 (2H, m), 4.18-4.10 (1H, m), 2.95-2.82 (3H, m), 1.97-1.49 (4H, m)。

【 0 4 8 3 】

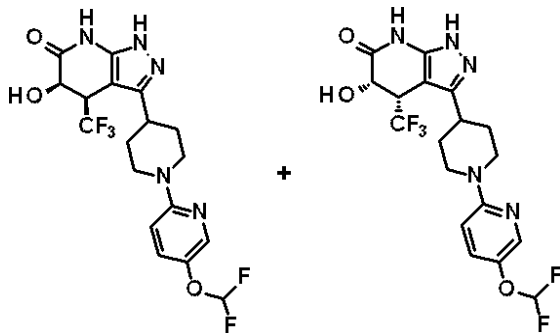
(実 施 例 3 7) *c i s* - 3 - { 1 - [5 - (ジ フ ル オ ロ メ ト キ シ) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル

50

]ピペリジン - 4 - イル} - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 4 8 4 】

【 化 8 7 】



10

【 0 4 8 5 】

c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 4 3 にて製造された c i s - 3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン (1 6 2 m g、0 . 2 6 4 m m o l) を用いて、実施例 2 6 に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : 酢酸エチル / メタノール = 1 0 0 / 0 - 9 5 / 5 (グラジエント)] で精製して、標記化合物 (1 0 3 m g、収率 : 8 7 %) を得た。

20

【 0 4 8 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 12.22 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 7.25 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=74\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.51 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.45-4.34 (2H, m), 4.19-4.10 (1H, m), 3.04-2.94 (1H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 1.85-1.58 (4H, m);

MS (ESI) m/z : 448 (M+H) $^+$ 。

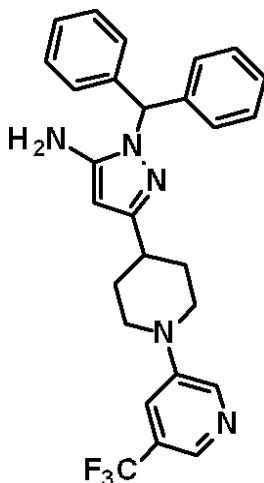
30

【 0 4 8 7 】

(参考例 4 4) 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン

【 0 4 8 8 】

【 化 8 8 】



40

【 0 4 8 9 】

1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸

50

エチルの代わりに、1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (WO 2 0 1 3 / 1 8 7 4 6 2 号パンフレットに記載された化合物、2 . 0 2 g、6 . 6 8 m m o l) を用いて、参考例 1 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (2 . 5 5 g、収率 : 8 0 %) を得た。

【 0 4 9 0 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.45-8.41 (1H, m), 8.25-8.22 (1H, m), 7.37-7.14 (11 H, m), 6.64 (1H, s), 3.78-3.69 (2H, m), 3.25-3.16 (2H, m), 2.94-2.84 (2H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.82-1.69 (2H, m)。

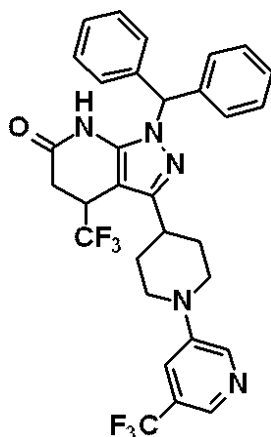
【 0 4 9 1 】

(参考例 4 5) 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン

10

【 0 4 9 2 】

【化 8 9 】



20

【 0 4 9 3 】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンの代わりに、参考例 4 4 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (2 . 5 5 g、5 . 3 4 m m o l) を用いて、参考例 4 1 に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物 (2 . 8 5 g、収率 : 8 9 %) を得た。

30

【 0 4 9 4 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.45 (1H, d, J=3Hz), 8.31-8.25 (1H, m), 7.42-7.08 (10H, m), 7.06-6.99 (1H, m), 6.70 (1H, s), 3.86-3.75 (2H, m), 3.66-3.54 (1H, m), 3.01-2.74 (5H, m), 2.08-1.84 (4H, m)。

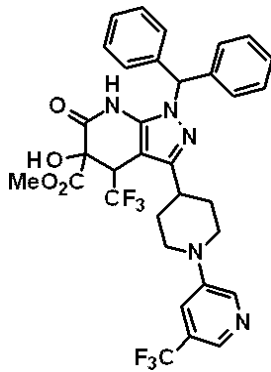
【 0 4 9 5 】

(参考例 4 6) 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

40

【 0 4 9 6 】

【化90】



10

【0497】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

の代わりに、参考例 4 5 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン (2 . 8 5 g、4 . 7 m m o l) を用いて、参考例 4 2 に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にメタノールを加えて攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物 (0 . 9 8 0 g、収率 :

20

【0498】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 11.54 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.26-8.23 (1H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.37-7.24 (8H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 6.88 (1H, s), 4.17-4.07 (1H, m), 3.97-3.84 (2H, m), 3.74 (3H, s), 2.98-2.78 (3H, m), 1.98-1.79 (3H, m), 1.68-1.56 (1H, m)。

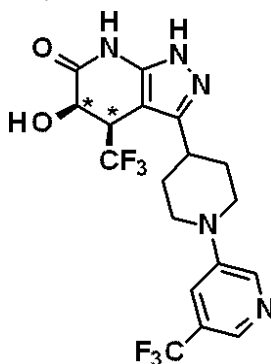
【0499】

(実施例 3 8) (+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

30

【0500】

【化91】



40

【0501】

参考例 4 6 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (0 . 9 8 0 g、1 . 4 5 m m o l) の 1, 4 - ジオキサン (1 5 m L)、及び、水 (5 m L) 混合溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (0 . 1 8 3 g、4 . 3 6 m m o l) を加え、6 0 で 1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水ナトリウムで乾燥し

50

、減圧下にて、溶媒を留去し、粗生成物 (0 . 9 1 1 g) を得た。

【 0 5 0 2 】

c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、上記操作にて得られた粗生成物の一部 (0 . 2 5 0 g) を用いて、実施例 2 6 に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体を得た。

【 0 5 0 3 】

上記操作にて得られた合成中間体の酢酸エチル、及び、メタノール混合溶液をシリカゲルに吸着させ、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた粉末をフラッシュ LC [カラム : C h i r a l f l a s h I A (3 0 m m i . d . x 1 0 0 m m) ; ダイセル社製、溶出溶媒 : ヘキサン / エタノール = 2 0 / 8 0 、流速 : 1 0 m L / 分] で精製して、標記化合物 (6 3 . 5 m g 、収率 : 3 5 % 、光学活性体) を得た。

10

【 0 5 0 4 】

光学純度は H P L C [カラム : C h i r a l p a k I A (4 . 6 m m i . d . x 1 5 0 m m) ; ダイセル社製、溶出溶媒 : エタノール、流速 2 . 0 m L / 分] を用いて測定した。

【 0 5 0 5 】

光学純度 9 8 % (保持時間 : 5 . 0 分) 。

【 0 5 0 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.26 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=3Hz), 8.29-8.26 (1H, m), 7.63-7.59 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=4Hz), 4.47-4.42 (1H, m), 4.21-4.01 (3H, m), 3.03-2.85 (3H, m), 1.90-1.71 (4H, m);

MS (ESI) m/z : 450 (M+H)⁺ ;

[]_D²⁵ = +5.4 ° (DMF, c=1.00) 。

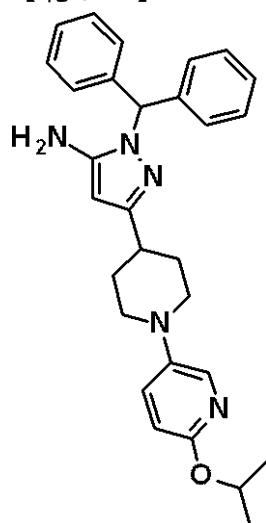
20

【 0 5 0 7 】

(参考例 4 7) 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン

【 0 5 0 8 】

【 化 9 2 】



30

【 0 5 0 9 】

1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルの代わりに、1 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (W O 2 0 1 3 / 1 8 7 4 6 2 号パンフレットに記載された化合物、9 8 0 m g 、3 . 3 5 m m o l) を用いて、参考例 1 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (5 3 1 m g 、収率 : 3 4 %) を得た。

40

50

【 0 5 1 0 】

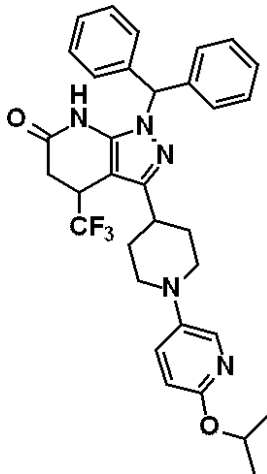
¹H-NMR (CDCl₃) : 7.81 (1H, d, J=3Hz), 7.37-7.28 (7H, m), 7.23-7.20 (4H, m), 6.67 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 5.46 (1H, s), 5.21-5.15 (1H, m), 3.52-3.47 (2H, m), 3.25 (2H, s), 2.72 (2H, td, J=12Hz, 3Hz), 2.67 (1H, tt, J=12Hz, 4Hz), 2.05-2.00 (2H, m), 1.88-1.77 (2H, m), 1.32 (6H, d, J=7Hz)。

【 0 5 1 1 】

(参考例 4 8) 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 5 1 2 】

【 化 9 3 】



10

20

【 0 5 1 3 】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンの代わりに、参考例 4 7 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (5 0 0 m g、1 . 0 7 m m o l) を用いて、参考例 4 1 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (5 1 2 m g、収率 : 8 1 %) を得た。

30

【 0 5 1 4 】

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.32 (1H, brs), 7.80 (1H, d, J=3Hz), 7.38-7.33 (6H, m), 7.28 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.23-7.18 (4H, m), 6.67 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 5.21-5.15 (1H, m), 3.66-3.57 (1H, m), 3.56-3.48 (2H, m), 2.90-2.85 (2H, m), 2.77-2.66 (3H, m), 2.12-1.93 (4H, m), 1.33 (6H, d, J=6Hz)。

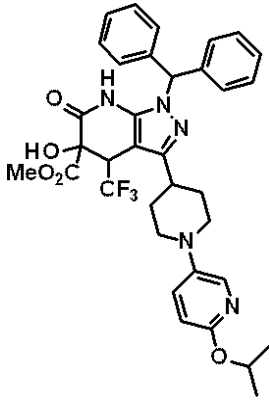
【 0 5 1 5 】

(参考例 4 9) 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

40

【 0 5 1 6 】

【化94】



10

【0517】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 48 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン (490 mg、0.831 mmol) を用いて、参考例 42 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (285 mg、収率 : 52%) を得た。

20

【0518】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.78 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.41-7.36 (6H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 7.18-7.10 (5H, m), 6.76 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.21-5.15 (1H, m), 4.27 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.83-3.76 (1H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 2.76-2.66 (3H, m), 2.15-1.82 (4H, m), 1.32 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$).

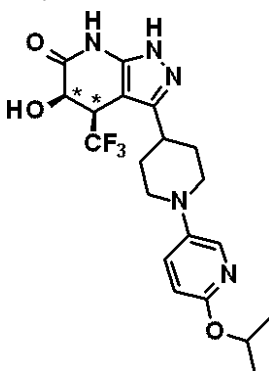
【0519】

(実施例 39) *cis* - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの光学活性体

30

【0520】

【化95】



40

【0521】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルの代わりに、参考例 49 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (282 mg、0.425 mmol) を用いて、参考例 42 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (282 mg、収率 : 52%) を得た。

50

mol)を用いて、参考例43に記載された方法と同様に反応を行い、粗生成物を得た。

【0522】

cis-1-(ジフェニルメチル)-5-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)-3-{1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、上記操作にて得られた粗生成物を用いて、実施例26に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体(187mg)を得た。

【0523】

上記操作にて得られた合成中間体の一部(184mg)のTHF(15mL)、及び、酢酸エチル(5mL)混合懸濁液に、0でトリエチルアミン(0.0638mL、0.461mmol)、及び、クロロギ酸(+)-メンチル(0.107mL、0.502mmol)を加え、0で1時間、室温で4時間撹拌した。さらにトリエチルアミン(0.0697mL、0.502mmol)、及び、クロロギ酸(+)-メンチル(0.133mL、0.628mmol)を追加し、室温で3時間撹拌した。さらに、トリエチルアミン(0.0104mL、0.754mmol)、及び、クロロギ酸(+)-メンチル(0.178mL、0.837mmol)を追加し、終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-〔溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=100/0-70/30(グラジェント)〕で精製して、先に溶出する化合物(70mg)、及び、次に溶出する化合物(67mg)をそれぞれ得た。

【0524】

cis-5-ヒドロキシ-3-[1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オンの代わりに、上記操作にて得られた先に溶出する化合物の一部(68mg)を用いて、実施例36に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物(39.3mg、収率：22%、光学活性体)を得た。

【0525】

光学純度はHPLC〔カラム：Chiralpak IA(4.6mm i.d. x 150mm)；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/エタノール=50/50、流速1.0mL/分〕を用いて測定した。

【0526】

光学純度98%(保持時間：8.9分)；

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 12.28(1H, s), 10.55(1H, s), 7.80(1H, d, J=3Hz), 7.44(1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.63(1H, d, J=9Hz), 5.51(1H, d, J=4Hz), 5.15-5.09(1H, m), 4.46-4.43(1H, m), 4.19-4.10(1H, m), 3.63-3.58(2H, m), 2.87-2.79(1H, m), 2.70-2.62(2H, m), 1.94-1.75(4H, m), 1.25(6H, d, J=6Hz)；

MS(ESI) m/z: 440(M+H)⁺。

【0527】

(参考例50)3-[1-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-イル]-1-(ジフェニルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

【0528】

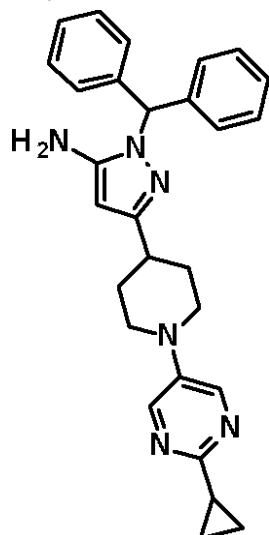
10

20

30

40

【化96】



10

【0529】

1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルの代わりに、1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチル (WO 2 0 1 3 / 1 8 7 4 6 2 号パンフレットに記載された化合物、1 . 6 0 g、5 . 8 1 m m o l) を用いて、参考例 1 に記載された方法と同様に反応を行い、

20

標記化合物 (0 . 8 7 8 g、収率 : 3 4 %) を得た。

【0530】

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.25 (2H, s), 7.37-7.28 (6H, m), 7.22-7.20 (4H, m), 6.67 (1 H, s), 5.44 (1H, s), 3.65-3.60 (2H, m), 3.26 (2H, s), 2.85-2.78 (2H, m), 2.75-2.68 (1H, m), 2.19-2.13 (1H, m), 2.06-2.01 (2H, m), 1.85-1.74 (2H, m), 1.04-0.95 (4H, m)。

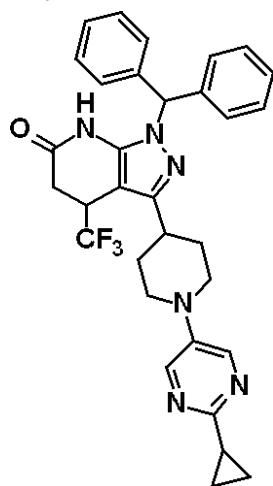
【0531】

(参考例 5 1) 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン

30

【0532】

【化97】



40

【0533】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンの代わりに、参考例 5 0 にて製造された 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (0 . 8 7 3 g、

50

1.94 mmol) を用いて、参考例 41 に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 20 / 80 (グラジエント)] で精製して、標記化合物 (0.927 g、収率：84%) を得た。

【0534】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.25 (2H, s), 7.78 (1H, s), 7.39-7.34 (6H, m), 7.18-7.14 (4H, m), 6.68 (1H, s), 3.69-3.56 (3H, m), 2.88-2.70 (5H, m), 2.20-2.13 (1H, m), 2.04-1.90 (4H, m), 1.04-0.96 (4H, m)。

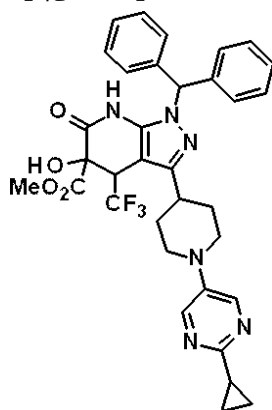
【0535】

(参考例 52) 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

10

【0536】

【化98】



20

【0537】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 51 にて製造された 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン (0.927 g、1.62 mmol) を用いて、参考例 42 に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にジクロロメタンを加えて攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物 (0.404 g、収率：39%) を得た。

30

【0538】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 11.54 (1H, s), 8.34 (2H, s), 7.37-7.25 (9H, m), 7.21-7.19 (2H, m), 6.88 (1H, s), 4.11 (1H, q, J=10Hz), 3.74-3.67 (5H, m), 2.80-2.70 (3H, m), 2.11-2.05 (1H, m), 1.94-1.77 (3H, m), 1.67-1.57 (1H, m), 0.94-0.84 (4H, m)。

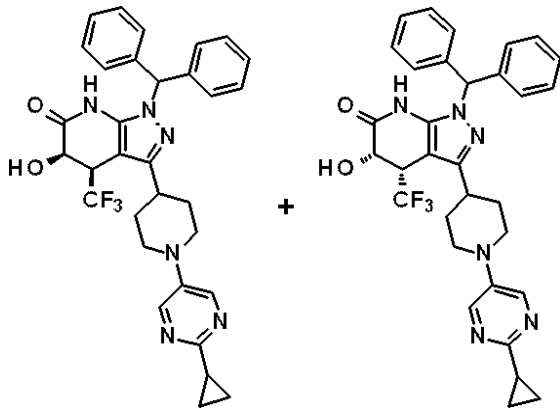
40

【0539】

(参考例 53) cis - 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【0540】

【化99】



10

【0541】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルの代わりに、参考例 5 2 にて製造された 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (0.400 g、0.619 mmol) を用いて、参考例 4 3 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (0.307 g、収率 : 84%) を得た。

20

【0542】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 11.22 (1H, s), 8.35 (2H, s), 7.36-7.17 (10H, m), 6.75 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.57 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 4Hz), 4.19-4.10 (1H, m), 3.75-3.68 (2H, m), 2.81-2.71 (3H, m), 2.11-2.05 (1H, m), 1.97-1.91 (1H, m), 1.83-1.65 (3H, m), 0.94-0.84 (4H, m)。

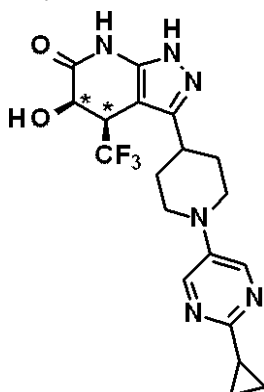
【0543】

(実施例 40) *cis* - 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの光学活性体

30

【0544】

【化100】



40

【0545】

cis - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 5 3 にて製造された *cis* - 3 - [1 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6

50

H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン (0 . 3 0 2 g 、 0 . 5 1 3 m m o l) を用いて、実施例 2 6 に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体を得た。

【 0 5 4 6 】

上記操作にて得られた合成中間体、及び、トリエチルアミン (7 2 . 6 μ L 、 0 . 5 2 3 m m o l) の T H F (6 m L) 、 及び、酢酸エチル (6 m L) 混合懸濁液に、0 で、クロロギ酸 (+) - メンチル (0 . 1 2 1 m L 、 0 . 5 7 1 m m o l) を加え、室温で 2 . 5 時間撈拌した。さらに 0 で、トリエチルアミン (1 9 . 8 μ L 、 0 . 1 4 3 m m o l) 、 及び、クロロギ酸 (+) - メンチル (4 0 . 4 μ L 、 0 . 1 9 0 m m o l) を追加し、室温で 1 時間撈拌した。さらに 0 で、トリエチルアミン (1 3 . 2 μ L 、 0 . 0 9 5 2 m m o l) 、 及び、クロロギ酸 (+) - メンチル (3 0 . 3 μ L 、 0 . 1 4 3 m m o l) を追加し、室温で 1 時間撈拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 9 3 / 7 - 4 0 / 6 0 (グラジェント)] で精製して、先に溶出する化合物 (1 1 1 m g) 、 及び、次に溶出する化合物 (8 3 . 3 m g) をそれぞれ得た。

10

【 0 5 4 7 】

c i s - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、上記操作にて得られた先に溶出する化合物を用いて、実施例 3 6 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (5 2 . 1 m g 、 収率 : 2 4 % 、 光学活性体) を得た。

20

【 0 5 4 8 】

光学純度は H P L C [カラム : C h i r a l p a k I A (4 . 6 m m i . d . x 2 5 0 m m) ; ダイセル社製、溶出溶媒 : ヘキサン / エタノール = 1 0 / 9 0 、 流速 1 . 0 m L / 分] を用いて測定した。

【 0 5 4 9 】

光学純度 9 9 % (保持時間 : 1 2 . 5 分) ;

1 H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 12.26 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.38 (2H, s), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.44 (1H, dd, J=7Hz, 4Hz), 4.19-4.10 (1H, m), 3.88-3.79 (2H, m), 2.96-2.86 (1H, m), 2.82-2.72 (2H, m), 2.12-2.06 (1H, m), 1.90-1.73 (4H, m), 0.9 5-0.85 (4H, m);

30

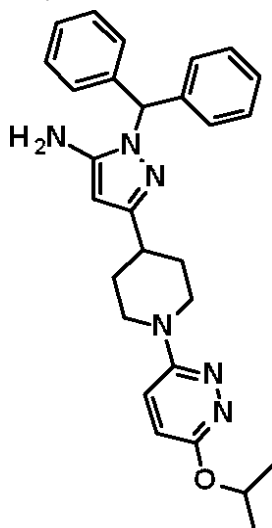
MS (ESI) m/z : 423 (M+H) $^+$.

【 0 5 5 0 】

(参考例 5 4) 1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン

【 0 5 5 1 】

【化101】



10

【0552】

無水アセトニトリル (1.92 mL、36.6 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液に、-78 °C にて n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、23 mL、36.6 mmol) を滴下し、同温にて 40 分間攪拌した。同温度にて 1-[6-(イソプロピルオキシ)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル (WO2013/187462 号パンフレットに記載された化合物、4.30 g、14.7 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液を滴下し、40 分間攪拌した後、酢酸 (2.52 mL) を加え、室温まで昇温した。反応液に酢酸エチル、及び、飽和食塩水を加え分液し、さらに、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 - 60/40 (グラジエント)] で精製して、合成中間体 (2.1 g) を得た。

20

【0553】

4-(シアノアセチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル化合物の代わりに、上記操作にて得られた合成中間体の一部 (2.00 g) を用いて、参考例 12 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (2.68 g、収率：41%) を得た。

30

【0554】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.37-7.28 (6H, m), 7.22-7.20 (4H, m), 7.03 (1H, d, J=10Hz), 6.75 (1H, d, J=10Hz), 6.67 (1H, s), 5.44-5.38 (2H, m), 4.20-4.15 (2H, m), 3.23 (2H, s), 2.97 (2H, td, J=13Hz, 3Hz), 2.79 (1H, tt, J=12Hz, 4Hz), 2.04-1.98 (2H, m), 1.78-1.68 (2H, m), 1.37 (6H, d, J=6Hz)。

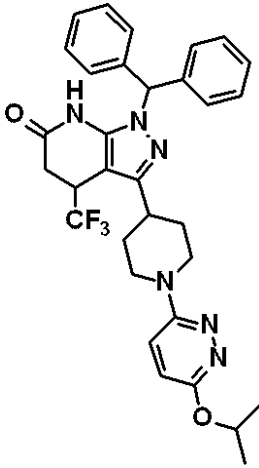
【0555】

(参考例 55) 1-(ジフェニルメチル)-3-[1-(6-イソプロポキシピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

40

【0556】

【化102】



10

【0557】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミンの代わりに、参考例50Aにて製造された1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (2 . 28 g、4 . 87 mmol) を用いて、参考例41に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にジエチルエーテル、及び、ヘキサンを加え攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物 (2 . 38 g、収率 : 83%) を得た。

20

【0558】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.41-7.35 (6H, m), 7.14-7.10 (4H, m), 7.07 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 6.76 (1H, d, J=9Hz), 6.70 (1H, s), 5.43-5.36 (1H, m), 4.27-4.15 (2H, m), 3.65-3.56 (1H, m), 3.02-2.95 (2H, m), 2.86-2.78 (3H, m), 2.00-1.79 (4H, m), 1.37 (6H, d, J=6Hz)。

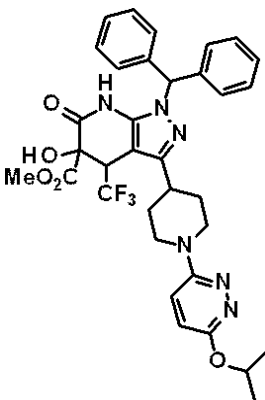
【0559】

(参考例56) 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル

30

【0560】

【化103】



40

【0561】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例55にて製造された1 - (ジフェニルメチル) - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テト

50

ラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン (2 . 3 7 g 、 4 . 0 1 m m o l) を用いて、参考例 4 2 に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にメタノールを加えて攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物 (8 0 7 m g 、 収率 : 3 1 %) を得た。

【 0 5 6 2 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.42-7.36 (6H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 7.09-7.06 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=10Hz), 6.83 (1H, brs), 6.79 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=9Hz), 5.43-5.37 (1H, m), 4.26 (1H, s), 4.24-4.18 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.82-3.76 (1H, m), 3.00-2.92 (2H, m), 2.85-2.77 (2H, m), 2.03-1.73 (4H, m), 1.36 (6H, d, J=6Hz)。

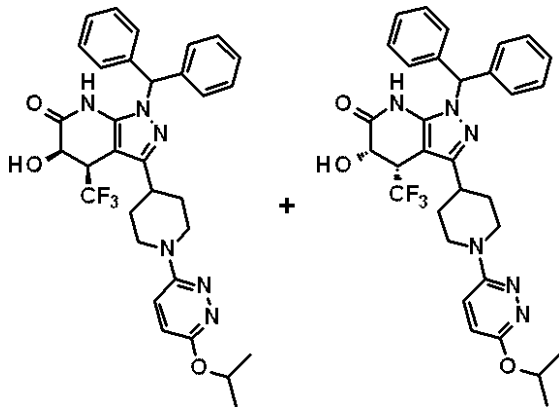
10

【 0 5 6 3 】

(参考例 5 7) c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 5 6 4 】

【 化 1 0 4 】



20

【 0 5 6 5 】

3 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルの代わりに、参考例 5 6 にて製造された 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチル (8 0 4 m g 、 1 . 2 1 m m o l) を用いて、参考例 4 3 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (7 1 6 m g 、 収率 : 9 8 %) を得た。

30

【 0 5 6 6 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 7.42-7.37 (6H, m), 7.12-7.06 (4H, m), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 6.76 (1H, d, J=9Hz), 6.74-6.72 (2H, m), 5.44-5.37 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=7Hz), 4.28-4.17 (2H, m), 3.97-3.89 (1H, m), 3.69-3.67 (1H, m), 3.03-2.95 (2H, m), 2.86-2.78 (1H, m), 1.91 (4H, ddd, J=45Hz, 15Hz, 11Hz), 1.37 (6H, d, J=6Hz)。

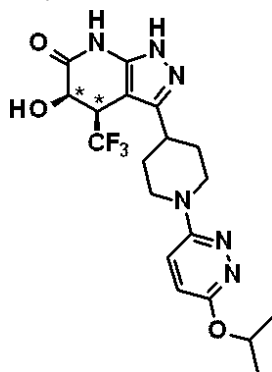
40

【 0 5 6 7 】

(実施例 4 1) (+) - c i s - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - オン

【 0 5 6 8 】

【化 1 0 5】



10

【0 5 6 9】

c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、参考例 5 7 にて製造された c i s - 1 - (ジフェニルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (6 - イソプロポキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オン (7 1 4 m g 、 1 . 1 8 m m o l) を用いて、実施例 2 6 に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体 (5 0 1 m g) を得た。

20

【0 5 7 0】

上記操作にて得られた合成中間体の一部 (4 9 8 m g) の T H F (1 5 m L) 、 及び、酢酸エチル (5 m L) 混合懸濁液に、0 で、トリエチルアミン (0 . 1 7 2 m L 、 1 . 2 4 m m o l) 、 及び、クロロギ酸 (+) - メンチル (0 . 2 8 8 m L 、 1 . 3 6 m m o l) を加え、同温で 1 時間、室温で 3 時間撹拌した。さらに室温にて、トリエチルアミン (2 3 . 5 μ L 、 0 . 1 7 0 m m o l) 、 及び、クロロギ酸 (+) - メンチル (3 6 . 0 μ L 、 0 . 1 7 0 m m o l) を追加し、終夜放置した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 0 0 / 0 - 6 0 / 4 0 (グラジェント)] で精製して、先に溶出する化合物 (1 0 7 m g) 、 及び、次に溶出する化合物 (1 1 9 m g) をそれぞれ得た。

30

【0 5 7 1】

c i s - 5 - ヒドロキシ - 3 - [1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - オンの代わりに、上記操作にて得られた先に溶出する化合物の一部 (1 0 5 m g) を用いて、実施例 3 6 に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (6 4 . 7 m g 、 収率 : 1 3 % 、 光学活性体) を得た。

40

【0 5 7 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.23 (1H, s), 10.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=10Hz), 6.94 (1H, d, J=10Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 5.28-5.21 (1H, m), 4.46-4.43 (1H, m), 4.33-4.26 (2H, m), 4.19-4.11 (1H, m), 3.02-2.95 (1H, m), 2.92-2.81 (2H, m), 1.86-1.65 (4H, m), 1.31 (6H, d, J=6Hz) ;

MS (ESI) m/z: 441 (M+H) $^+$;

[α] $_D^{25}$ = +10 $^\circ$ (DMF, c=1.01)。

【0 5 7 3】

(試験例 1) L C A T 活性の測定 (i n v i t r o)

密度勾配遠心分離を行い、健常人の血漿より H D L 3 からなる画分 (1 . 1 2 5 < 比重

50

< 1.210 g/mL)を得た。得られた画分をリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) で透析して、LCATの酵素源及びアクセプターとして使用した。被検薬はジメチルスルホキシドに溶解して調製した。1 mg/mLのHDL3を含むリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) に、DTNB (イールマン試薬、最終濃度 0.5 mM)、メルカプトエタノール (最終濃度 12.5 mM)、及び 0.6% 牛血清アルブミンを含む [¹⁴C] コレステロールを加え、さらにこれに各種濃度の被検薬を加え全量を 80 μL とした。この混合物を 37 °C で約 16 時間インキュベートした後、ヘキサンとイソプロパノールの混合液 (混合比 = 3 : 2) を加え反応を停止した。攪拌後ヘキサン層を採取し、これを濃縮乾固した。これにクロロホルム溶液 (濃度 10 mg/mL) を加え、シリカゲル薄層板にスポットし、ヘキサン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルの混合液 (混合比 = 85 : 15 : 2) で展開した。コレステロールオレレートに相当する部分の放射能活性をイメージングアナライザー BAS-2500 (富士フィルム社製) で測定した。被検薬を加えない試料についても同様に処理、測定した。下記の式を用いて、被検薬を加えない場合と比較し、LCAT 活性化の EC₅₀ 値を算出した。その結果を表 1 に示す。

【 0 5 7 4 】

【 数 1 】

$$Y = B o t t o m - \frac{(T o p - B o t t o m)}{1 - 10^{\text{Log} EC_{50} - X}}$$

【 0 5 7 5 】

式中、X は、被検薬の濃度の対数を示し、
Y は、被検薬の応答性 (LCAT 活性) を示し、
T o p は、最大値 (最大平坦域) を示し、
B o t t o m は、最小値 (最小平坦域) を示し、
E C₅₀ は、50% 有効濃度を示す。

【 0 5 7 6 】

表 1

試験化合物	EC ₅₀ (μM)
実施例 1 の化合物	0.88
実施例 2 の化合物	0.040
実施例 3 の化合物	0.013
実施例 4 の化合物	0.022
実施例 5 の化合物	0.16
実施例 6 の化合物	2.22
実施例 7 の化合物	0.11
実施例 8 の化合物	0.63
実施例 9 の化合物	0.027
実施例 10 の化合物	0.34
実施例 11 の化合物	0.029
実施例 12 の化合物	0.035
実施例 13 の化合物	0.037
実施例 14 の化合物	0.38
実施例 15 の化合物	0.29
実施例 16 の化合物	0.062
実施例 17 の化合物	0.031
実施例 18 の化合物	0.009
実施例 19 の化合物	0.035
実施例 20 の化合物	0.051

10

20

30

40

50

実施例 2 1 の化合物	0 . 0 1 8	
実施例 2 2 の化合物	0 . 0 3 2	
実施例 2 3 の化合物	0 . 0 0 8	
実施例 2 4 の化合物	0 . 0 3 0	
実施例 2 5 の化合物	0 . 1 0	
実施例 2 6 の化合物	0 . 0 6 5	
実施例 2 7 の化合物	0 . 0 3 7	
実施例 2 8 の化合物	0 . 1 6	
実施例 2 9 の化合物	0 . 0 1 1	
実施例 3 0 の化合物	0 . 0 6 3	10
実施例 3 1 の化合物	0 . 0 3 4	
実施例 3 2 の化合物	0 . 0 0 7	
実施例 3 3 の化合物	0 . 0 5 7	
実施例 3 4 の化合物	0 . 0 0 4	
実施例 3 5 の化合物	0 . 0 0 7	
実施例 3 6 の化合物	0 . 0 4 1	
実施例 3 7 の化合物	0 . 0 9 4	
実施例 3 8 の化合物	0 . 0 2 4	
実施例 3 9 の化合物	0 . 0 9 2	
実施例 4 0 の化合物	0 . 0 7 0	20
実施例 4 1 の化合物	0 . 0 3 5	

【 0 5 7 7 】

以上より、本発明化合物は、優れた L C A T 活性化作用を有し、脂質異常症及び動脈硬化症等の疾患の治療若しくは予防のための医薬として有用である。

【 0 5 7 8 】

(試験例 2) L C A T 活性の測定 (血漿)

ヒト、カニクイサル又はヒト L C A T トランスジェニックマウスの血漿を、L C A T の酵素源及びアクセプターとして使用する。被検薬はジメチルスルホキシドに溶解して調製する。各血漿 5 μ L と P B S 4 5 μ L に、D T N B (イールマン試薬、最終濃度 0 . 5 m M)、メルカプトエタノール (最終濃度 1 2 . 5 m M)、及び 0 . 6 % 牛血清アルブミンを含む [1 4 C] コレステロールを加え、さらにこれに各種濃度の被検薬を加え全量を 8 0 μ L とする。この混合物を 3 7 ° C で約 1 6 時間インキュベートした後、ヘキサン及びイソプロパノールの混合液 (混合比 = 3 : 2) を加え反応を停止する。水を加え攪拌後ヘキサン層を採取し、これを濃縮乾固する。これにクロロホルム溶液 (濃度 1 0 m g / m L) を加え、シリカゲル薄層板にスポットし、ヘキサン、ジエチルエーテル及び酢酸エチルの混合液 (混合比 = 8 5 : 1 5 : 2) で展開する。コレステロールオレエートに相当する部分の放射能活性をイメージングアナライザー B A S - 2 5 0 0 (富士フィルム社製) で測定する。被検薬を加えない試料についても同様に処理、測定する。下記の式を用いて、被検薬を加えない場合と比較し、L C A T 活性化の E C ₅₀ 値を算出する。

【 0 5 7 9 】

【 数 2 】

$$Y = B o t t o m - \frac{(T o p - B o t t o m)}{1 - 1 0^{L o g E C 5 0 - X}}$$

【 0 5 8 0 】

式中、X は、被検薬の濃度の対数を示し、
Y は、被検薬の応答性 (L C A T 活性) を示し、
T o p は、最大値 (最大平坦域) を示し、
B o t t o m は、最小値 (最小平坦域) を示し、

EC₅₀は、50%有効濃度を示す。

【0581】

(試験例3) LCAT活性の測定 (Ex vivo)

被検薬を投与したカニクイサル又はヒトLCATトランスジェニックマウスの血漿中のLCAT活性を測定する。各血漿25μLに、DTNB(イールマン試薬、最終濃度0.26mM)、メルカプトエタノール(最終濃度2mM)、及び0.6%牛血清アルブミンを含む[14C]コレステロールを加え、全量を40μLとする。この混合物を37で1時間インキュベートした後、ヘキサン及びイソプロパノールの混合液(混合比=3:2)を加え反応を停止する。水を加え攪拌後ヘキサン層を採取し、これを濃縮乾固する。これにクロロホルム溶液(濃度10mg/mL)を加え、シリカゲル薄層板にスポットし、ヘキサン、ジエチルエーテル及び酢酸エチルの混合液(混合比=85:15:2)で展開する。コレステロールオレエートに相当する部分の放射能活性をイメージングアナライザーBAS-2500(富士フィルム社製)で測定する。投与前のLCAT活性と比較し、各時点でのLCAT活性化の変化率を算出する。

10

【0582】

(試験例4) カニクイサル薬効試験

被検薬をpropylene glycol(Sigma-Aldrich)-Tween 80(Sigma-Aldrich)混合溶液[4/1(v/v)]又は、0.5%(w/v)メチルセルロース水溶液に溶解し、カニクイサルに、1又は7日間経口投与した。投与1又は7日間目の投与前及び投与後の血液を採取し、血漿を得た。血漿中コレステロール含有量は、市販の測定キット(コレステロール-Eワコー、和光純薬)を用いて測定した。リポタンパク質プロファイルを、HPLC(カラム:Lipopak XL、東ソー製)によって分析した。HDLコレステロール、及び、non-HDLコレステロールの含有量は、以下の計算式にしたがって算出した。

20

【0583】

HDLコレステロール含有量 = 血漿中コレステロール含有量 × (HDLコレステロールのピーク面積 / 各ピークの和)

non-HDLコレステロール含有量 = 血漿中コレステロール含有量 × (non-HDLコレステロールのピーク面積 / 各ピークの和)

投与前に比べて10mg/kg 1回投与後のHDLの上昇率(%)を、投与前及び投与後24時間のAUCから求めた。その結果を表2に示す。

30

【0584】

表2

試験化合物	1回投与後のHDLの上昇率
実施例3の化合物	658
実施例18の化合物	644
実施例20の化合物	454
実施例21の化合物	483
実施例22の化合物	581
実施例30の化合物	290
実施例34の化合物	590
実施例35の化合物	482

40

【0585】

(試験例5) ヒトLCATトランスジェニックマウス薬効試験

被検薬をpropylene glycol-Tween 80混合溶液[4/1(v/v)]又は、0.5%(w/v)メチルセルロース水溶液に溶解し、ヒトLCATトランスジェニックマウスに、1、4又は7日間経口投与する。投与1、4又は7日間目の投

50

与前及び投与後の血液を採取し、血漿を得る。血漿中コレステロール含有量は、市販の測定キット（コレステロール - Eワコー、和光純薬）を用いて測定する。リポタンパク質プロファイルを、HPLC（カラム：LipopropakXL、東ソー製）によって分析する。HDLコレステロール、及び、non-HDLコレステロールの含有量は、以下の計算式にしたがって算出する。

【0586】

HDLコレステロール含有量 = 血漿中コレステロール含有量 × (HDLコレステロールのピーク面積 / 各ピークの和)

non-HDLコレステロール含有量 = 血漿中コレステロール含有量 × (non-HDLコレステロールのピーク面積 / 各ピークの和)

10

以上のように、本発明の化合物は、優れたLCAT活性化作用を示し、脂質異常症及び動脈硬化症等の疾患の治療若しくは予防のための医薬として有用である。

（製剤例1）ハ - ドカプセル剤

標準二分式ハ - ドゼラチンカプセルの各々に、100mgの粉末状の実施例1の化合物、150mgのラクト - ス、50mgのセルロ - ス及び6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

【0587】

（製剤例2）ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリ - ブ油中に入れた、実施例2の化合物の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥する。

20

【0588】

（製剤例3）錠剤

常法に従って、100mgの実施例3の化合物、0.2mgのコロイド性二酸化珪素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶性セルロ - ス、11mgのデンプン及び98.8mgのラクト - スを用いて製造する。

【0589】

なお、所望により、剤皮を塗布する。

【0590】

30

（製剤例4）懸濁剤

5mL中に、100mgの微粉化した実施例4の化合物、100mgのナトリウムカルボキシメチルセルロ - ス、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビト - ル溶液（日本薬局方）及び0.025mLのバニリンを含有するように製造する。

【0591】

（製剤例5）注射剤 1.5重量%の実施例6の化合物を、10重量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

【産業上の利用可能性】

【0592】

40

本発明の一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたLCAT活性化作用を有し、特に、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（急性冠症候群、心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害及び血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中及び脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（末梢動脈疾患、糖尿病血管合併症を含む）、脂質異常症、LCAT欠損症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、糖尿病、高血圧症、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、角膜混濁、又は、腎疾患の治療剤又は予防剤、特に、抗動脈硬化剤の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
			A 6 1 K	31/497

- (72)発明者 小林 英樹
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 荒井 雅巳
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 金子 俊雄
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 寺坂 直生
東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 国際公開第2012/028243(WO, A1)
国際公開第2013/103150(WO, A1)
国際公開第2012/005343(WO, A1)
国際公開第2013/137371(WO, A1)
特表2010-530416(JP, A)
国際公開第2013/046045(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)