

明 細 書

発明の名称：縮合三環性化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、縮合三環性化合物及びその医薬用途に関する。より詳細には、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ（以下、PDHKと略記する。）阻害活性を有する、縮合三環性化合物またはその製薬上許容される塩、それらを含む医薬組成物、及び糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病等）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障等）、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症または慢性腎臓病の治療または予防剤等に関する。

背景技術

[0002] 組織内において、エネルギーを使う反応、例えば、生合成、能動輸送、筋肉の収縮等ではアデノシン三リン酸（ATP）の加水分解により、エネルギーが供給される。ATPはグルコースまたは遊離脂肪酸のようなエネルギーの多い代謝燃料の酸化により生成される。筋肉のような酸化的組織において、ATPの大部分はクエン酸サイクルに入るアセチルCoAから生じる。アセチルCoAは解糖経路によるグルコースの酸化または遊離脂肪酸の β 酸化によって生成される。グルコースからのアセチルCoA産生を調節する司令的役割を果たす酵素はピルビン酸デヒドロゲナーゼ（以下、PDHと略記する。）である。PDHはピルビン酸からアセチルCoA及び二酸化炭素への酸化と同時に、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）のNADHへの還元を触媒する（例えば、非特許文献1、2）。

[0003] PDHは、ミトコンドリアマトリックスに局在する3つの酵素成分（E1、E2及びE3）といくつかのサブユニットからなる多重酵素複合体である。E1、E2及びE3は、それぞれ、ピルビン酸の脱炭酸、アセチルCoAの生成及びNADの還元によるNADHの生成を行う。

PDHには、調節的役割をもつ2種類の酵素が結合している。一つはPDHKであり、PDHに特異性を示すプロテインキナーゼである。その役割は、PDH複合体のE1 α サブユニットをリン酸化して不活性化することである。他の一つはPDHホスファターゼであり、E1 α サブユニットの脱リン酸化を介してPDHを活性化する特異的なプロテインホスファターゼである。活性（脱リン酸化）状態のPDHの割合は、キナーゼ活性とホスファターゼ活性のバランスにより決定される。キナーゼ活性は、代謝基質の相対濃度により調節を受ける。例えば、キナーゼ活性は、NADH/NAD、アセチルCoA/CoA及びATP/アデノシン二リン酸（ADP）の各比率の上昇により活性化し、ピルビン酸で阻害される（例えば、非特許文献3）。

[0004] 哺乳類の組織においては4種のPDHKアイソザイムが同定されている。なかでも、PDHK2は、糖代謝に関与する肝臓、骨格筋、脂肪組織を含む広範囲な組織に発現している。さらに、PDHK2は、NADH/NADやアセチルCoA/CoAの上昇による活性化及びピルビン酸による阻害への感受性が比較的高いことから、短期的な糖代謝調節に関与することが示唆される（例えば、非特許文献4）。

[0005] また、PDHK1は、心筋、骨格筋、膵 β 細胞等に多く発現している。さらに、PDHK1は、虚血状態において、低酸素誘導因子（HIF）1の活性化を介して発現が誘導されることから、虚血性疾患や癌性疾患に関与することが示唆される（例えば、非特許文献5）。

[0006] インスリン依存性（1型）糖尿病及び非インスリン依存性（2型）糖尿病等の疾患では、脂質の酸化が亢進し、同時にグルコースの利用が低下する。このグルコース利用低下が高血糖を呈する一因となる。1型及び2型糖尿病、肥満のような酸化的グルコース代謝が低下した状態においてPDH活性は

低下していることから、1型及び2型糖尿病におけるグルコース利用の低下にはPDH活性の低下が関与することが示唆される（例えば、非特許文献6、7）。

また、1型及び2型糖尿病では肝臓における糖新生が亢進しており、このことも高血糖を呈する一因となる。PDH活性の低下はピルビン酸を上昇させ、その結果、肝臓における糖新生基質としての乳酸利用能が増大する。このことから、1型及び2型糖尿病における糖新生の亢進にPDH活性の低下が関与する可能性がある（例えば、非特許文献8、9）。

PDHK阻害によりPDHを活性化すると、グルコース酸化速度が増加すると考えられる。その結果、生体のグルコース利用が亢進し、また、肝臓における糖新生が抑制されることで、1型及び2型糖尿病における高血糖を改善することができると期待される（例えば、非特許文献10、11、12）。

糖尿病に関与する別の因子はインスリン分泌障害であり、これには膵β細胞におけるPDH活性の低下やPDHK1、2及び4の誘導が関与することが知られている（例えば、非特許文献13、14）。

また、糖尿病による持続的な高血糖は糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症等の合併症を起こすことが知られている。チアミンや α -リポ酸は補酵素としてPDHの活性化に寄与する。これら、もしくは、チアミン誘導体や α -リポ酸誘導体は糖尿病合併症の治療に有望な効果を有することが示されている。従って、PDHの活性化は、糖尿病合併症を改善することができると期待される（例えば、非特許文献15、16）。

[0007] 虚血状態では、酸素供給が限られるため、グルコース及び脂肪酸両方の酸化が低下し、組織における酸化的リン酸化によって産生されるATP量が減少する。十分な酸素がない状態では、ATPレベルを維持しようとして嫌氣的解糖が亢進する。その結果、乳酸の増加及び細胞内pHの低下が起こる。細胞はエネルギーを消費してイオンの恒常性を維持しようとするが、異常に低いATPレベル及び細胞の浸透性崩壊の結果、細胞死が起こる。加えて、

虚血状態で活性化されたアデノシンリン酸活性化キナーゼがアセチルC o Aカルボキシラーゼをリン酸化により不活化する。組織のマロニルC o Aレベルが低下することで、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼー1活性が上昇し、アシルC o Aのミトコンドリア内への輸送が促進されるため、脂肪酸酸化がグルコース酸化よりも有利となる。グルコースの酸化は、脂肪酸の酸化より消費される酸素1分子あたりのA T P産生量が高い。よって、虚血状態では、P D Hを活性化することによりエネルギー代謝をグルコース酸化優位に移行させると、A T Pレベルを維持する能力が高まると考えられる（例えば、非特許文献17）。

また、P D Hを活性化すると、解糖を経て生成したピルビン酸が酸化され、乳酸産生が低下するので、虚血組織におけるプロトン負荷の正味の低下が起こると考えられる。従って、P D H K阻害によるP D Hの活性化は、虚血性疾患、例えば、心筋虚血において、保護的に作用することが期待される（例えば、非特許文献18、19）。

[0008] P D H K阻害によりP D Hを活性化する薬剤は、ピルビン酸代謝を亢進させることにより、乳酸産生を減少させると考えられる。従って、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症または敗血症のような高乳酸血症に対する治療に有用であると考えられる（例えば、非特許文献20）。

[0009] 癌細胞では、P D H K 1または2の発現が上昇している。また、癌細胞では、ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化によるA T P産生が低下し、細胞質における嫌氣的解糖系を介したA T P産生が増加している。P D H K阻害によりP D Hを活性化すると、ミトコンドリア内での酸化的リン酸化が亢進し、活性酸素の産生が高まることで、癌細胞のアポトーシスが誘導されると期待される。よって、P D H K阻害によるP D Hの活性化は癌性疾患治療に有用であると考えられる（例えば、非特許文献21）。

[0010] また、肺高血圧症は肺動脈の細胞増殖が亢進し、肺動脈が部分的に縮小することにより血圧が高くなることを特徴とする疾患である。肺高血圧症における肺動脈細胞のP D Hを活性化すると、ミトコンドリア内での酸化的リン

酸化が亢進し、活性酸素の産生が高まることで、肺動脈細胞のアポトーシスを誘導することが期待される。従って、PDHK阻害によるPDHの活性化は、肺高血圧症、例えば、肺動脈性肺高血圧症に対する治療に有用であると考えられる（例えば、非特許文献22）。

[0011] アルツハイマー病では大脳におけるエネルギー産生及びグルコース代謝が低下し、また、PDH活性が低下している。PDH活性が低下するとアセチルC○Aの産生が低下する。アセチルC○Aはクエン酸回路を介して電子伝達系でATP産生に利用される。また、アセチルC○Aは神経伝達物質の一つであるアセチルコリンを合成する原料である。よって、アルツハイマー病における脳PDH活性の低下は、ATP産生の低下によって神経細胞死を引き起こすと考えられる。また、コリン作動性神経において、その伝達物質であるアセチルコリン合成が抑制され、記憶力の低下等を引き起こすと考えられる。アルツハイマー病において脳のPDHを活性化すると、エネルギー産生及びアセチルコリン合成の亢進が期待される。従って、PDHK阻害によるPDHの活性化は、アルツハイマー病に対する治療に有用であると考えられる（例えば、非特許文献23、24）。

[0012] 血管性認知症は大血管病型と小血管病型に大別される疾患である。大血管病型では、虚血再灌流を含めた脳梗塞が要因となり、脳内のPDH活性低下によるピルビン酸や乳酸値の増加、及びエネルギー産生の低下から神経細胞死が誘発される。また、小血管病型では脳低灌流による白質病変が要因となり、慢性の糖代謝低下から認知機能障害を引き起こすと考えられる。血管性認知症において脳のPDHを活性化すると、大血管病型では乳酸値等の低下及びエネルギー産生の増加が、また小血管病型では糖代謝の亢進が期待される。従って、PDHK阻害薬によるPDHの活性化は、血管性認知症に対する治療に有用であると考えられる（例えば、非特許文献28、29、30）。

[0013] PDH活性化作用を有する薬剤であるジクロロ酢酸は、糖尿病、心筋虚血、心筋梗塞、狭心症、心不全、高乳酸血症、脳虚血症、脳卒中、末梢動脈疾

患、慢性閉塞性肺疾患、癌性疾患、肺高血圧症の治療に有望な効果を有することが示されている（例えば、非特許文献10、18、20、22、25、26、27）。

PDHK阻害作用を有する化合物が網膜虚血再灌流障害に対して神経保護効果を有することが示されている（非特許文献31）。網膜虚血障害は緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症などの疾患に関与している。

また、慢性腎臓病様の腎障害及び腎機能低下を呈する疾患モデル動物において、PDHK阻害作用を有する化合物がその疾患の重症度を軽減することが示されている（特許文献1）。

[0014] これらの知見から、PDHK阻害剤は、グルコース利用障害に関連した疾患、例えば、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病等）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障等）の治療または予防に有益であると考えられる。また、PDHK阻害剤は、組織へのエネルギー基質供給が制限される疾患、例えば、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症及び慢性腎臓病の治療または予防に有益であると考えられる。さらに、PDHK阻害剤はミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症等の治療または予防に有益であると考えられる。

[0015] したがって、PDHK阻害剤は、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病等）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障等）、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛

行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症または慢性腎臓病の治療または予防に有益であると考えられる。

先行技術文献

特許文献

[0016] 特許文献1：国際公開第2020/054734号

非特許文献

[0017] 非特許文献1：Reed LJ, Hackert ML. Structure-function relationships in dihydrolipoamide acyltransferases. *J Biol Chem*. 1990 Jun 5;265(16):8971-4.

非特許文献2：Patel MS, Roche TE. Molecular biology and biochemistry of pyruvate dehydrogenase complexes. *FASEB J*. 1990 Nov;4(14):3224-33.

非特許文献3：Sugden MC, Holness MJ. Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 May;284(5):E855-62.

非特許文献4：Bowker-Kinley MM, Davis WI, Wu P, Harris RA, Popov KM. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem J*. 1998 Jan 1;329 (Pt 1):191-6.

非特許文献5：Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*. 2006 Mar;3(3):177-85.

非特許文献6：Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, S hatzkes N, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of typ

e 2 diabetic parents. J Clin Invest. 2005 Dec;115(12):3587-93.

非特許文献7 : Caterson ID, Fuller SJ, Randle PJ. Effect of the fatty acid oxidation inhibitor 2-tetradecylglycidic acid on pyruvate dehydrogenase complex activity in starved and alloxan-diabetic rats. Biochem J. 1982 Oct 15;208(1):53-60.

非特許文献8 : Boden G, Chen X, Stein TP. Gluconeogenesis in moderately and severely hyperglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Jan;280(1):E23-30.

非特許文献9 : Shangraw RE, Fisher DM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dichloroacetate in patients with cirrhosis. Clin Pharmacol Ther. 1999 Oct;66(4):380-90.

非特許文献10 : Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. N Engl J Med. 1978 Mar 9;298(10):526-30.

非特許文献11 : Mayers RM, Leighton B, Kilgour E. PDH kinase inhibitors : a novel therapy for Type II diabetes? Biochem Soc Trans. 2005 Apr;33(Pt 2):367-70.

非特許文献12 : Jeoung NH, Rahimi Y, Wu P, Lee WN, Harris RA. Fasting induces ketoacidosis and hypothermia in PDHK2/PDHK4-double-knockout mice. Biochem J. 2012 May 1;443(3):829-39.

非特許文献13 : Zhou YP, Berggren PO, Grill V. A fatty acid-induced decrease in pyruvate dehydrogenase activity is an important determinant of beta-cell dysfunction in the obese diabetic db/db mouse. Diabetes. 1996 May;45(5):580-6.

非特許文献14 : Xu J, Han J, Epstein PN, Liu YQ. Regulation of PDK mRNA by high fatty acid and glucose in pancreatic islets. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Jun 9;344(3):827-33.

非特許文献15 : Benfotiamine. Monograph. Altern Med Rev. 2006 Sep;11(3)

:238-42.

非特許文献16 : Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 2009 Winter;6(4):230-6.

非特許文献17 : Ussher JR, Lopaschuk GD. The malonyl CoA axis as a potential target for treating ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res.* 2008 Jul 15;79(2):259-68.

非特許文献18 : Wargovich TJ, MacDonald RG, Hill JA, Feldman RL, Stacpoole PW, Pepine CJ. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1988 Jan 1;61(1):65-70.

非特許文献19 : Taniguchi M, Wilson C, Hunter CA, Pehowich DJ, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Dichloroacetate improves cardiac efficiency after ischemia independent of changes in mitochondrial proton leak. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Apr;280(4):H1762-9.

非特許文献20 : Stacpoole PW, Nagaraja NV, Hutson AD. Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug. *J Clin Pharmacol.* 2003 Jul;43(7):683-91.

非特許文献21 : Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, Beaulieu C, Thompson R, et al. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell.* 2007 Jan;11(1):37-51.

非特許文献22 : McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, Dyck JR, Haromy A, Hashimoto K, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res.* 2004 Oct 15;95(8):830-40.

非特許文献23 : Saxena U. Bioenergetics breakdown in Alzheimer's disease: targets for new therapies. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2

011;3(2):133-9.

非特許文献24 : Stacpoole PW. The pyruvate dehydrogenase complex as a therapeutic target for age-related diseases. *Aging Cell*. 2012 Jun;11(3):371-7.

非特許文献25 : Marangos PJ, Turkel CC, Dziwanowska ZE, Fox AW. Dichloroacetate and cerebral ischaemia therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999 Apr;8(4):373-82.

非特許文献26 : Calvert LD, Shelley R, Singh SJ, Greenhaff PL, Bankart J, Morgan MD, et al. Dichloroacetate enhances performance and reduces blood lactate during maximal cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 15;177(10):1090-4.

非特許文献27 : Flavin DF. Non-Hodgkin's Lymphoma Reversal with Dichloroacetate. *J Oncol. Hindawi Publishing Corporation Journal of Oncology* Volume 2010, Article ID 414726, 4 pages doi:10.1155/2010/414726.

非特許文献28 : Froelich L, Goetz ME, Weinmueller M, Youdim MB, Barth N, Dirr A, Gsell W, Jellinger K, Beckmann H, Riederer P. (r)-, but not (s)-alpha lipoic acid stimulates deficient brain pyruvate dehydrogenase complex in vascular dementia, but not in Alzheimer dementia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004 Mar;111(3):295-310

非特許文献29 : Parnetti L, Reboldi GP, Gallai V. Cerebrospinal fluid pyruvate levels in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology*. 2000 Feb 8;54(3):735-7.

非特許文献30 : Pascual B, Prieto E, Arbizu J, Marti-Climent J, Olier J, Masdeu JC. Brain glucose metabolism in vascular white matter disease with dementia: differentiation from Alzheimer disease. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2889-93.

非特許文献31 : Sato K, Mochida S, Tomimoto D, Konuma T, Kiyota N, Tsud

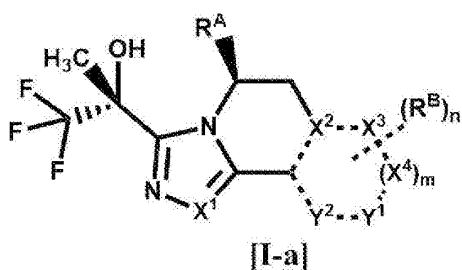
a S, Shiga Y, Omodaka K, Nakazawa T. A pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor prevents retinal cell death and improves energy metabolism in rat retinas after ischemia/reperfusion injury. Experimental eye research 2020 Apr; 193: 107997.

発明の概要

[0018] 本発明は、以下の通りである。

[1] 式 [I-a] の化合物、またはその製薬上許容される塩：

[0019] [化1]



[0020] [式中、

点線の結合は単結合または二重結合であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 はそれぞれ独立してCまたはNであり、 Y^1 及び Y^2 はそれぞれ独立してC、NまたはOであり（ここで、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 Y^1 または Y^2 としてのN及びOの総数は0から3である）、

R^A は C_{1-4} アルキルであり、

R^B は、

- (1) ハロゲン、
- (2) シアノ、
- (3) ヒドロキシ、
- (4) オキシ、
- (5) $-COR^1$ {ここで、 R^1 は
 - (A) 水素、
 - (B) $-OH$ 、
 - (C) $-NR^2R^3$ (ここで、 R^2 及び R^3 はそれぞれ独立して水素または C_1

$-_4$ アルキルである)、または

(D) 1個の窒素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル(ここで、該飽和ヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい)である}、

(6) C_{1-8} アルキル {ここで、該 C_{1-8} アルキルは、

(A) ハロゲン、

(B) ヒドロキシ、

(C) ハロゲンで置換されてもよいフェニル、

(D) ハロ C_{1-4} アルキルで置換されてもよいピリジル、及び

(E) $-OR^4$ (ここで、 R^4 は、

(a) C_{1-4} アルキル、

(b) ハロゲンで置換されてもよいフェニル、または

(c) C_{1-4} アルコキシで置換されてもよいベンジルである)

からなる群から独立して選択される1から8個の置換基で置換されてもよく}、

(7) C_{1-8} アルコキシ {ここで、該 C_{1-8} アルコキシは、

(A) ハロゲン、

(B) シアノ、

(C) ヒドロキシ、

(D) 1から3個のハロゲンで置換されてもよい C_{1-4} アルコキシ、

(E) C_{1-4} アルキルスルホニル、

(F) シアノ及びシアノ C_{1-4} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、

(G) シアノで置換されてもよいフェニル、

(H) $-COCy^1$ (ここで、 Cy^1 は1個の窒素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリルであり、該飽和ヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい)、及び

(I) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される1または

2 個のヘテロ原子を有する、4 から 6 員の飽和ヘテロシクリル（ここで、該飽和ヘテロシクリルは

- (a) C_{1-4} アルキル、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-4} アルキルカルボニル、
- (d) ハロゲンで置換されてもよいベンゾイル、及び
- (e) C_{1-4} アルキルスルホニル

からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよく、該飽和ヘテロシクリルが 2 個の C_{1-4} アルキルで置換されたとき、2 個の C_{1-4} アルキルは互いに結合して、それらが結合する原子と共に架橋環を形成してもよい)

からなる群から独立して選択される 1 から 8 個の置換基で置換されてもよい }、

(8) $-Cy^2$ {ここで、 Cy^2 は、

(A) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、該 C_{3-6} シクロアルキルは

- (a) ハロゲン、
- (b) C_{1-4} アルキル、
- (c) ハロ C_{1-4} アルキル、及び
- (d) ハロゲンで置換されてもよいフェニル

からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよい)、

(B) ハロゲン、ハロ C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよいフェニル、または

(C) 1 個の窒素原子または酸素原子を有する 4 から 6 員の飽和ヘテロシクリル（ここで、該飽和ヘテロシクリルは (a) ハロゲンで置換されてもよいフェニル及び (b) C_{1-4} アルキルカルボニルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されてもよい) である}、または

(9) $-OCy^3$ {ここで、 Cy^3 は

(A) 1個の窒素原子または酸素原子を有する4から6員の飽和ヘテロシクリル(ここで、該飽和ヘテロシクリルは(a)ハロゲンで置換されてもよいベンゾイル及び(b) C_{1-4} アルキルカルボニルからなる群から選択される1個の置換基で置換されてもよい)、または

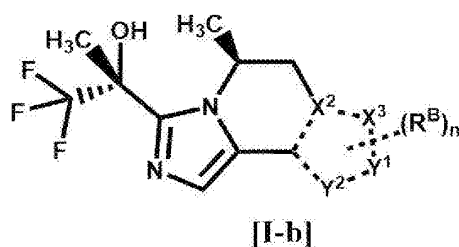
(B) 1または2個の窒素原子を有する6員のヘテロアリール(ここで、該ヘテロアリールはシアノ、ハロ C_{1-4} アルキル、及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよい)である}であり、

mは0または1であり、

nは0、1または2であり、nが2のとき各 R^B は同一または異なってもよい。]

[0021] [2] 式 [I-b] :

[0022] [化2]

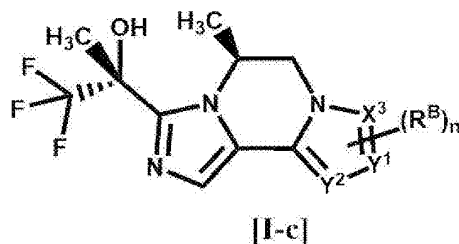


[0023] (式中、各記号は[1]と同義である。)

の化合物、またはその製薬上許容される塩である、[1]に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[0024] [3] 式 [I-c] :

[0025] [化3]



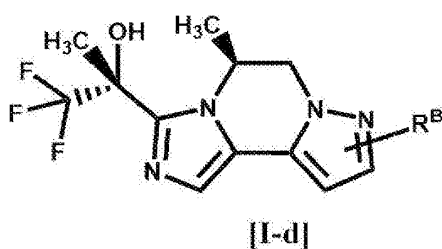
[0026] (式中、各記号は〔1〕と同義である。)

の化合物、またはその製薬上許容される塩である、〔1〕または〔2〕に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[0027] 〔4〕 n が 1 である、〔1〕から〔3〕のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0028] 〔5〕 式 [I-d] :

[0029] [化4]

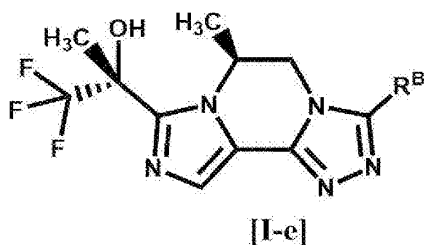


[0030] (式中、記号は〔1〕と同義である。)

の化合物、またはその製薬上許容される塩である、〔1〕から〔4〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[0031] 〔6〕 式 [I-e] :

[0032] [化5]



[0033] (式中、記号は〔1〕と同義である。)

の化合物、またはその製薬上許容される塩である、〔1〕から〔4〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[0034] 〔7〕 R^Bが、

(1) C₁₋₈アルキル {ここで、該C₁₋₈アルキルは、

(A) ハロゲン、

(B) ヒドロキシ、

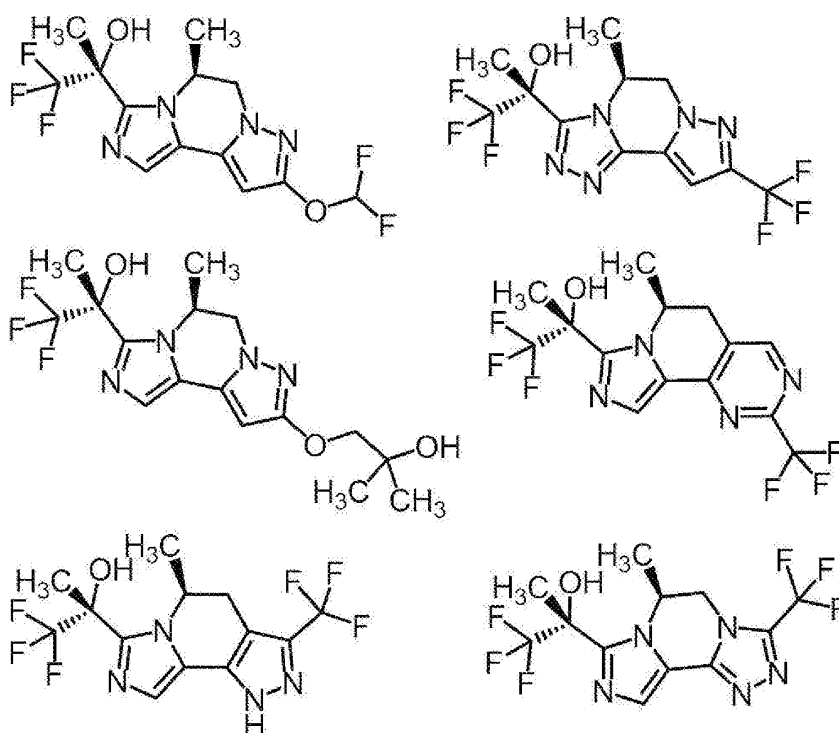
- (C) ハロゲンで置換されてもよいフェニル、
- (D) ハロC₁₋₄アルキルで置換されてもよいピリジル、及び
- (E) -OR⁴ (ここで、R⁴は、
- (a) C₁₋₄アルキル、
 - (b) ハロゲンで置換されてもよいフェニル、または
 - (c) C₁₋₄アルコキシで置換されてもよいベンジルである)
- からなる群から独立して選択される1から8個の置換基で置換されてもよく
}、または
- (2) C₁₋₈アルコキシ {ここで、該C₁₋₈アルコキシは、
- (A) ハロゲン、
 - (B) シアノ、
 - (C) ヒドロキシ、
 - (D) 1から3個のハロゲンで置換されてもよいC₁₋₄アルコキシ、
 - (E) C₁₋₄アルキルスルホニル、
 - (F) シアノ及びシアノC₁₋₄アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されてもよいC₃₋₆シクロアルキル、
 - (G) シアノで置換されてもよいフェニル、
 - (H) -COCy¹ (ここで、Cy¹は1個の窒素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリルであり、該飽和ヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい)、及び
 - (I) 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル (ここで、該飽和ヘテロシクリルは
- (a) C₁₋₄アルキル、
 - (b) オキソ、
 - (c) C₁₋₄アルキルカルボニル、
 - (d) ハロゲンで置換されてもよいベンゾイル、及び
 - (e) C₁₋₄アルキルスルホニル

からなる群から独立して選択される 1 から 4 個の置換基で置換されてもよく、該飽和ヘテロシクリルが 2 個の C_{1-4} アルキルで置換されたとき、2 個の C_{1-4} アルキルは互いに結合して、それらが結合する原子と共に架橋環を形成してもよい)

からなる群から独立して選択される 1 から 8 個の置換基で置換されてもよい } である、[1] から [6] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0035] [8] 下記式：

[0036] [化6]



[0037] から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩。

[0038] [9] [1] から [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、及び製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[0039] [10] [1] から [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK阻害剤。

[0040] [11] [1] から [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬

上許容される塩を含む、PDHK2阻害剤。

- [0041] [12] [1] から [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症または慢性腎臓病の治療または予防剤。
- [0042] [13] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[12]に記載の治療または予防剤。
- [0043] [14] 血管性認知症が大血管病型または小血管病型の血管性認知症である、[12]に記載の治療または予防剤。
- [0044] [15] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[12]に記載の治療または予防剤。
- [0045] [16] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[12]に記載の治療または予防剤。
- [0046] [17] 治療上有効量の、[1] から [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、PDHKを阻害する方法。
- [0047] [18] 治療上有効量の、[1] から [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症及び慢性腎臓病からなる群か

ら選択される疾患を治療または予防する方法。

- [0048] [19] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[18]に記載の方法。
- [0049] [20] 血管性認知症が大血管病型または小血管病型の血管性認知症である、[18]に記載の方法。
- [0050] [21] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[18]に記載の方法。
- [0051] [22] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[18]に記載の方法。
- [0052] [23] PDHK阻害剤を製造するための[1]から[8]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。
- [0053] [24] 糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症及び慢性腎臓病からなる群から選択される疾患の治療または予防剤を製造するための[1]から[8]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。
- [0054] [25] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[24]に記載の使用。
- [0055] [26] 血管性認知症が大血管病型または小血管病型の血管性認知症である、[24]に記載の使用。
- [0056] [27] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[24]に記載の使用。
- [0057] [28] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[24]に記載の使用。

- [0058] [29] 糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症及び慢性腎臓病からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用するための、[1] から [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [0059] [30] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[29] に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [0060] [31] 血管性認知症が大血管病型または小血管病型の血管性認知症である、[29] に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [0061] [32] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[29] に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [0062] [33] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[29] に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [0063] [34] 治療上有効量の、[1] から [8] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、PDHK2を阻害する方法。
- [0064] [35] [9] に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症及び慢性腎臓病からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関

する記載物とを含む、商業パッケージ。

- [0065] [36] [9]に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症及び慢性腎臓病からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む、キット。

発明を実施するための形態

- [0066] 本発明において使用する用語の定義は以下のとおりである。
- [0067] 「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである。「ハロゲン」としては、フルオロまたはクロロが好ましい。
- [0068] 「C₁₋₄アルキル」とは、炭素数1から4の直鎖または分枝鎖状のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルが挙げられる。「C₁₋₄アルキル」としては、メチルが好ましい。
- [0069] 「C₁₋₈アルキル」とは、炭素数1から8個を有する直鎖又は分枝鎖状のアルキルを意味する。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、1-エチル-プロピル、1-メチル-1-エチル-プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-メチル-1-プロピル-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。
- [0070] 「C₁₋₄アルキルカルボニル」とは、アルキル部分が上記定義される「C₁₋₄アルキル」であるアルキル-カルボニルを意味し、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、

2-メチルブタノイルおよび2, 2-ジメチルプロパノイルが挙げられる。

「C₁₋₄アルキルカルボニル」としては、アセチルが好ましい。

[0071] 「C₁₋₄アルキルスルホニル」とは、アルキル部分が上記定義される「C₁₋₄アルキル」であるアルキルスルホニルを意味し、メタンスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニルおよびtert-ブチルスルホニルが挙げられる。「C₁₋₄アルキルスルホニル」としては、メタンスルホニルが好ましい。

[0072] 「ハロC₁₋₄アルキル」とは、上記定義される「ハロゲン」で1から5個置換された、炭素数1から4の直鎖または分枝鎖状のアルキルを意味する。アルキルが複数個のハロゲンで置換される場合、ハロゲンは互いに同一であっても異なってもよい。「ハロC₁₋₄アルキル」としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-1-メチルエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、1, 1-ジフルオロプロピル、1, 1-ジフルオロ-2-メチルプロピル等が挙げられる。「ハロC₁₋₄アルキル」としては、1から3個のフルオロで置換されたC₁₋₄アルキルが好ましく、トリフルオロメチルがより好ましい。

[0073] 「シアノC₁₋₄アルキル」とは、1個のシアノで置換された上記定義の「C₁₋₄アルキル」を意味する。例えば、シアノメチル、2-シアノエチル、1-シアノ-1-メチルエチル、3-シアノプロピル、4-シアノブチル等が挙げられる。

[0074] 「C₁₋₄アルコキシ」とは、アルキル部分が上記定義される「C₁₋₄アルキル」であるアルキル-オキシを意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシが挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」としては、メトキシが好ましい。

[0075] 「C₁₋₈アルコキシ」とは、アルキル部分が上記定義の「C₁₋₈アルキル」であるアルコキシを意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチ

ルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、1,2-ジメチルプロピルオキシ、1-エチルプロピルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、1,2,2-トリメチルプロピルオキシ、1,1-ジメチルブチルオキシ、2,2-ジメチルブチルオキシ、3,3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシ等が挙げられる。

[0076] 「C₃₋₆シクロアルキル」とは、3から6員の単環式炭化水素環基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。「C₃₋₆シクロアルキル」としては、シクロプロピルが好ましい。

[0077] 「1個の窒素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル」とは、炭素原子以外に1個の窒素原子を有する、4から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。該飽和ヘテロシクリルとしては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルが挙げられる。

[0078] 「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される1または2個のヘテロ原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル」とは、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有する、4から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。該飽和ヘテロシクリルとしては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、イソチアゾリジニルなどが挙げられ、好ましくはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチオピラニル、イソチアゾリジニルである。

[0079] 「飽和ヘテロシクリルが2個のC₁₋₄アルキルで置換されたとき、2個のC₁₋₄アルキルは互いに結合して、それらが結合する原子と共に架橋環を形成してもよい」とは、例えば該飽和ヘテロシクリルが以下の基であることを意味する。

[0080] [化7]



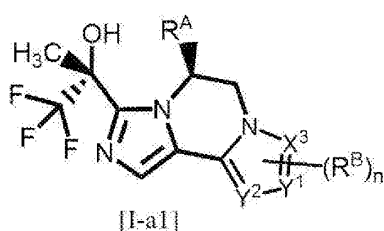
[0081] 「1個の窒素原子または酸素原子を有する4から6員の飽和ヘテロシクリル」とは、炭素原子以外に窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する、4から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。該飽和ヘテロシクリルとしては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルなどが挙げられ、好ましくはオキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピペリジニルである。

[0082] 「1または2個の窒素原子を有する6員のヘテロアリアル」とは、炭素原子以外に1個または2個の窒素原子を有する、6員の単環式ヘテロアリアルを意味する。該ヘテロアリアルとしては、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニルが挙げられる。

[0083] 式[I-a]の化合物の好ましい態様を以下に説明する。

式[I-a]の好ましい態様の一つは、式[I-a1]：

[0084] [化8]

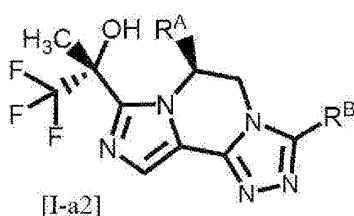


[0085] (式中、各記号は前記式[I-a]と同義である。)

で示される化合物である。

[0086] 式[I-a]の別の好ましい態様の一つは、式[I-a2]：

[0087] [化9]

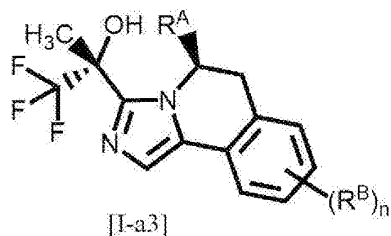


[0088] (式中、各記号は前記式[I-a]と同義である。)

で示される化合物である。

[0089] 式 [I-a] の別の好ましい態様の一つは、式 [I-a3] :

[0090] [化10]

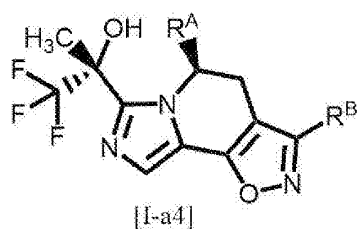


[0091] (式中、各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

で示される化合物である。

[0092] 式 [I-a] の別の好ましい態様の一つは、式 [I-a4] :

[0093] [化11]

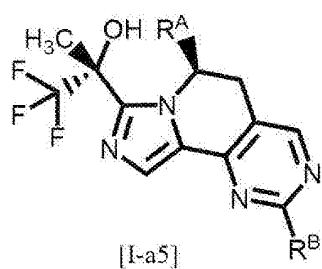


[0094] (式中、各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

で示される化合物である。

[0095] 式 [I-a] の別の好ましい態様の一つは、式 [I-a5] :

[0096] [化12]



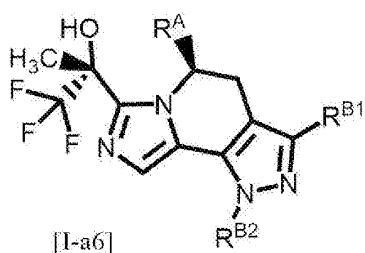
[0097] (式中、各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

で示される化合物である。

[0098] 式 [I-a] の別の好ましい態様の一つは、式 [I-a6] :

[0099]

[化13]



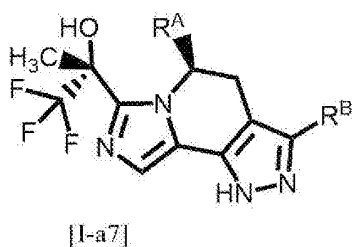
[0100] (式中、R^{B1}及びR^{B2}はそれぞれ独立して前記式 [I-a] におけるR^Bと同義であり
 ;

その他の記号は前記式 [I-a] と同義である。)

で示される化合物である。

[0101] 式 [I-a] の別の好ましい態様の一つは、式 [I-a7] :

[0102] [化14]

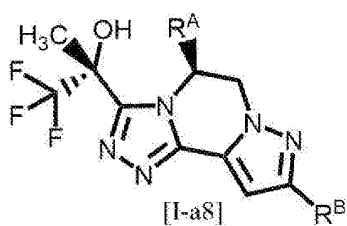


[0103] (式中、各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

で示される化合物である。

[0104] 式 [I-a] の別の好ましい態様の一つは、式 [I-a8] :

[0105] [化15]

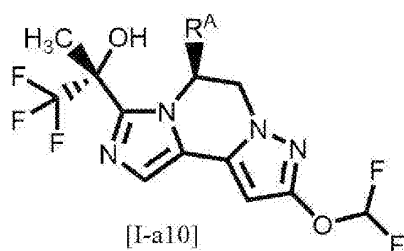


[0106] (式中、各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

で示される化合物である。

[0107] 式 [I-a] の別の好ましい態様の一つは、式 [I-a10] :

[0108] [化16]



[0109] (式中、記号は前記式 [I-a] と同義である。)

で示される化合物である。

[0110] 上記の式 [I-a] 及び [I-a1] から [I-a8] において、 R^A は好ましくはメチルである。

上記の式 [I-a]、[I-a1] 及び [I-a3] において、 n は好ましくは1である。

[0111] 「製薬上許容される塩」とは、当技術分野で知られている過度の毒性を伴わない塩であればいかなる塩でもよい。具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩などが挙げられる。様々な形態の製薬上許容される塩が当分野で周知であり、例えば以下の参考文献に記載されている：

(a) Bergeら, J. Pharm. Sci., 66, p1-19 (1977)、

(b) Stahlら, 「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」 (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)、

(c) Paulekuhnら, J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

自体公知の方法に従って式[I-a]の化合物と、無機酸、有機酸、無機塩基または有機塩基を反応させることにより、その製薬上許容される塩を各々得ることができる。式[I-a]の化合物の製薬上許容される塩は、式[I-a]の化合物1分子に対し、2分の1分子、1分子もしくは2分子以上の酸または塩基と形成されていてもよい。

[0112] 無機酸との塩としては、フッ化水素酸、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸または硫酸との塩が例示される。

有機酸との塩としては、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、4-アミノサリチル酸、アンヒドロメチレンクエン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、エデト酸カルシウム、ショウノウ酸、カンファ-10-スルホン酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレソルシン酸、ヒドロキシーナフトエ酸、2-ヒドロキシー-1-エタンスルホン酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸、メチル硝酸、メチレンビス（サリチル酸）、ガラクトアル酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ナフトエ酸、1, 5-ナフタレンジスルホン酸、オレイン酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、ペクチン酸、ピクリン酸、プロピオン酸、ポリガラクトuron酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、チオシアン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、アスパラギン酸またはグルタミン酸との塩が例示される。

[0113] 無機塩基との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、アルミニウム、亜鉛、ビスマスまたはアンモニウムとの塩が例示される。

有機塩基との塩としては、アレコリン、ベタイン、コリン、クレミゾール、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、N-ベンジルフェネチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、アルギニンまたはリジンの塩が例示される。

[0114] 「製薬上許容される塩」の好ましい態様は以下の通りである。

無機酸との塩としては、塩化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸または臭化水素酸との塩が例示される。

有機酸との塩としては、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、グルクロン酸、オレイン酸、パモ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸または2-ヒドロキシー-1-エタンスルホン酸との塩

が例示される。

無機塩基との塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムまたは亜鉛との塩が例示される。

有機塩基との塩としては、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N-メチルグルカミンまたはリジンとの塩が例示される。

[0115] 式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩は溶媒和物として存在する場合がある。「溶媒和物」とは、式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましく、式[I-a]の化合物またはその医薬上許容される塩の水和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物などが挙げられる。

具体的には、式[I-a]の化合物の半水和物、1水和物、2水和物または1エタノール和物、或いは式[I-a]の化合物の塩酸塩の1水和物または塩酸塩の2水和物などが挙げられる。公知の方法に従って、その溶媒和物を得ることができる。

[0116] 式[I-a]の化合物は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体が存在する場合がある。その場合、式[I-a]の化合物は、シス体、トランス体、またはシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

式[I-a]の化合物は、互変異性体として存在する場合がある。その場合、式[I-a]の化合物は、個々の互変異性体または互変異性体の混合物として存在し得る。

式[I-a]の化合物は、1またはそれ以上の不斉炭素を有する場合がある。その場合、式[I-a]の化合物は、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマー、エナンチオマーの混合物またはジアステレオマーの混合物として存在する場合がある。

式[I-a]の化合物は、アトロプ異性体として存在する場合がある。その場合、式[I-a]の化合物は、個々のアトロプ異性体またはアトロプ異性体の混合物として存在し得る。

式[I-a]の化合物は、上記の異性体を生じさせる構造上の特徴を同時に複数含むことがある。また、式[I-a]の化合物は、上記の異性体をあらゆる比率で含み得る。

本明細書に立体化学を特定せずに表記した式、化学構造もしくは化合物名は、他に注釈などの言及がない限り、存在しうる上記の異性体すべてを含む。

[0117] ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化などの慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、または立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作ることとできる。

[0118] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。

例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤 (chiral auxiliary) として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマー混合物から、分別結晶化やクロマトグラフィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めたもしくは実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。

また、当分野でよく知られた、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー法によって、エナンチオマーの混合物を直接分離することもできる。あるいは、どちらか一方のエナンチオマーを、実質的に純粋な光学活性出発原料を用いることにより、または、プロキラル (prochiral) な中間体に対しキラル補助剤や不斉触媒を用いた立体選択的合成 (不斉誘導) を行うことによって得ることもできる。

[0119] 絶対立体配置は結晶性の生成物または中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持

つ試薬で誘導化された結晶性の生成物または中間体を用いてもよい。

[0120] 式[I-a]の化合物は、同位体元素 (^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など) で標識されているもよい。

[0121] 式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩は、実質的に精製された、式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩が好ましい。さらに好ましくは、80%以上の純度に精製された、式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩である。

[0122] 本発明の医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体などと、適宜、適量混合等することによって製造してもよい。該医薬組成物中の式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩の含量は、剤形、投与量などにより異なるが、例えば、組成物全体の0.1から100重量%である。

[0123] 式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩の剤形には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤などの非経口剤が挙げられる。

[0124] 「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機または無機担体物質が挙げられ、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等及び半固形製剤における基剤、乳化剤、湿潤剤、安定剤、安定化剤、分散剤、可塑剤、pH調節剤、吸収促進剤、ゲル化剤、防腐剤、充填剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を用いてもよい。

[0125] 「賦形剤」としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴムなどが挙げ

られる。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

「無痛化剤」としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

「基剤」としては、水、動植物油（オリーブ油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ゴマ油、ヒマシ油など）、低級アルコール類（エタノール、プロパ

ノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、フェノールなど）、高級脂肪酸及びそのエステル、ロウ類、高級アルコール、多価アルコール、炭化水素類（白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィンなど）、親水ワセリン、精製ラノリン、吸水軟膏、加水ラノリン、親水軟膏、デンプン、プルラン、アラビアガム、トラガカントガム、ゼラチン、デキストラン、セルロース誘導体（メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど）、合成高分子（カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなど）、プロピレングリコール、マクロゴール（マクロゴール200～600など）、及びそれらの2種以上の組合せが挙げられる。

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

「抗酸化剤」としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸などが挙げられる。

「着色剤」としては、食用色素（食用赤色2号または3号、食用黄色4号または5号など）、 β -カロテンなどが挙げられる。

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

[0126] 本発明の医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サルなど）及びヒトに対しても、経口的または非経口的（局所、直腸、静脈投与、筋肉内、皮下など）に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルートなどにより異なるが、例えば、成人患者に経口投与する場合の投与量は、有効成分である式[I-a]の化合物として、1日あたり、通常約0.01mgから1gの範囲である。これらの量を1回から数回に分けて投与することができる。

[0127] 式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩は、PDHK阻害作用を有することから、PDHK活性の調節により改善が期待され得る各種疾患または状態の治療及び／または予防に有用である。PDHK活性の調節により改善が期待され得る各種疾患または状態としては、例えば糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障）、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症）、アルツハイマー病、血管性認知症（大血管病型または小血管病型の血管性認知症）、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症、慢性腎臓病などの疾患が挙げられる。

[0128] アルツハイマー病の症状としては、認知機能低下、精神症状及び行動障害などが挙げられる。

[0129] 「PDHKを阻害する」とは、PDHKの機能を阻害することによってその活性を消失もしくは減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1の条件に基づいて、PDHKの機能を阻害することを意味する。「PDHKを阻害する」として、好ましくは、「ヒトPDHKを阻害する」である。また「PDHKを阻害する」として、好ましくは、「PDHK2を阻害する」である。

「PDHK阻害剤」とは、PDHKに結合してPDHKの機能を阻害する物質を意味する。「PDHK阻害剤」として、好ましくは「ヒトPDHK阻害剤」である。また「PDHK阻害剤」として、好ましくは「PDHK2の阻害剤」である。

[0130] 本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、さらには再発の防止も含む。

本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制することを意味する。

[0131] 本明細書において、本発明の化合物、方法、使用及び組成物の好ましい態様及び選択肢の提示は、これらが組合せ可能であって矛盾のない限り、当該

好ましい態様及び選択肢の組合せの提示も含む。

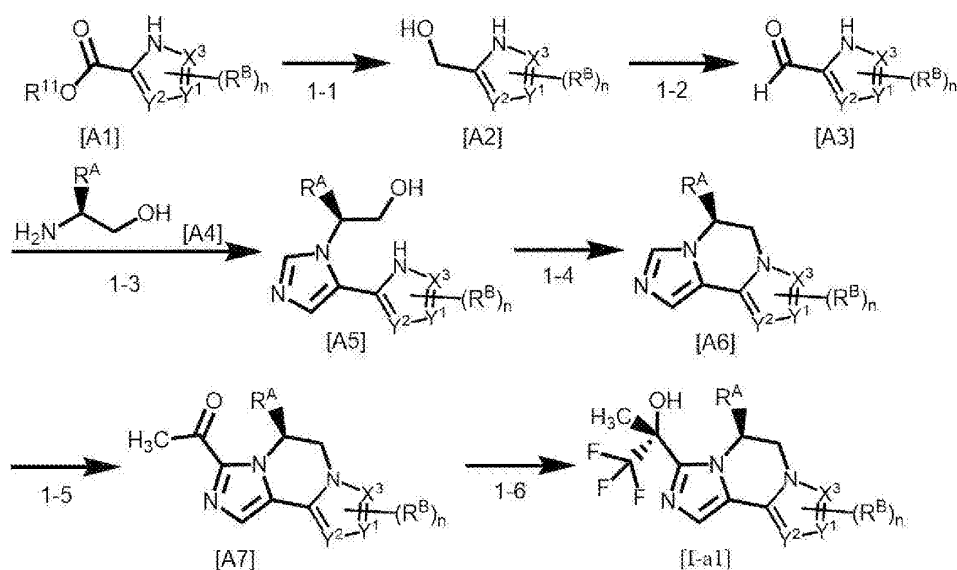
[0132] 式 [I-a] の化合物またはその製薬上許容される塩の製造方法を以下に説明する。しかしながら、式 [I-a] の化合物またはその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造方法に限定されるものではない。

各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離または精製することができるが、場合によっては、単離または精製せず次の工程に進んでもよい。各工程で行う反応が無水反応である場合は、アルゴンや窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。

[0133] [製造方法1]

式 [I-a1] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法 1 により得ることができる。

[0134] [化17]



[0135] (式中、R¹¹はC₁₋₄アルキルであり；

その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0136] 工程1-1

化合物 [A1] のエステル基の還元により、化合物 [A2] を得ることができる。例えば、化合物 [A1] を溶媒中、-40℃から室温で還元剤と反応させるこ

とにより、化合物 [A2] を得ることができる。

還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム及び水素化ホウ素リチウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル及びシクロペンチルメチルエーテルが挙げられる。

化合物 [A1] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0137] 工程1-2

化合物 [A2] のヒドロキシ基の酸化により、化合物 [A3] を得ることができる。例えば、化合物 [A2] を溶媒中、氷冷下から室温で酸化剤と反応させることにより化合物 [A3] を得ることができる。

酸化剤としては、二酸化マンガン、デス・マーチンペルヨージナン及び三酸化イオウーピリジン錯体が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン、ジメチルスルホキシド、クロロホルム及びジクロロメタンが挙げられる。

[0138] 工程1-3

化合物 [A3] と化合物 [A4] のイミノ化反応、及びp-トルエンスルホニルメチルイソシアニドを用いた環化反応により、化合物 [A5] を得ることができる。例えば、化合物 [A3] 及び化合物 [A4] を溶媒中、室温から60℃でイミノ化反応を行う。続いて生成物を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下から室温でp-トルエンスルホニルメチルイソシアニドと反応させることにより、化合物 [A5] を得ることができる。

イミノ化反応の溶媒としては、メタノール及びジメチルホルムアミドが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウムが挙げられる。

環化反応の溶媒としては、ジメトキシエタンが挙げられる。

化合物 [A3] 及び [A4] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0139] 工程1-4

化合物 [A5] の分子内光延反応により、化合物 [A6] を得ることができる。例えば、化合物 [A5] を溶媒中、室温から100℃で、ホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエステルと反応させることにより、化合物 [A6] を得ることができる。

ホスフィンとしては、トリオクチルホスフィン、トリブチルホスフィン及びトリフェニルホスフィンが挙げられる。

アゾジカルボン酸ジエステルとしては、アゾジカルボン酸ジイソプロピル及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルが挙げられる。

溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン及び2-メチルテトラヒドロフランが挙げられる。

[0140] 工程1-5

化合物 [A6] とN-メトキシ-N-メチルアセタミドの反応により、化合物 [A7] を得ることができる。例えば、化合物 [A6] を溶媒中、-78℃から室温で、塩基の存在下、N-メトキシ-N-メチルアセタミドと反応させることにより、化合物 [A7] を得ることができる。

塩基としては、n-ブチルリチウム及びリチウムジイソプロピルアミドが挙げられる。

溶媒としては、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン及びトルエンが挙げられる。

[0141] 工程1-6

化合物 [A7] と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応により化合物 [I-a1] を得ることができる。例えば、化合物 [A7] を溶媒中、添加剤の存在下、氷冷下から室温で(トリフルオロメチル)トリメチルシランと反応させることにより化合物 [I-a1] を得ることができる。

添加剤としては、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム、酢酸リチウム、炭酸カリウム及びフッ化セシウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド及びジメチル

アセトアミドが挙げられる。

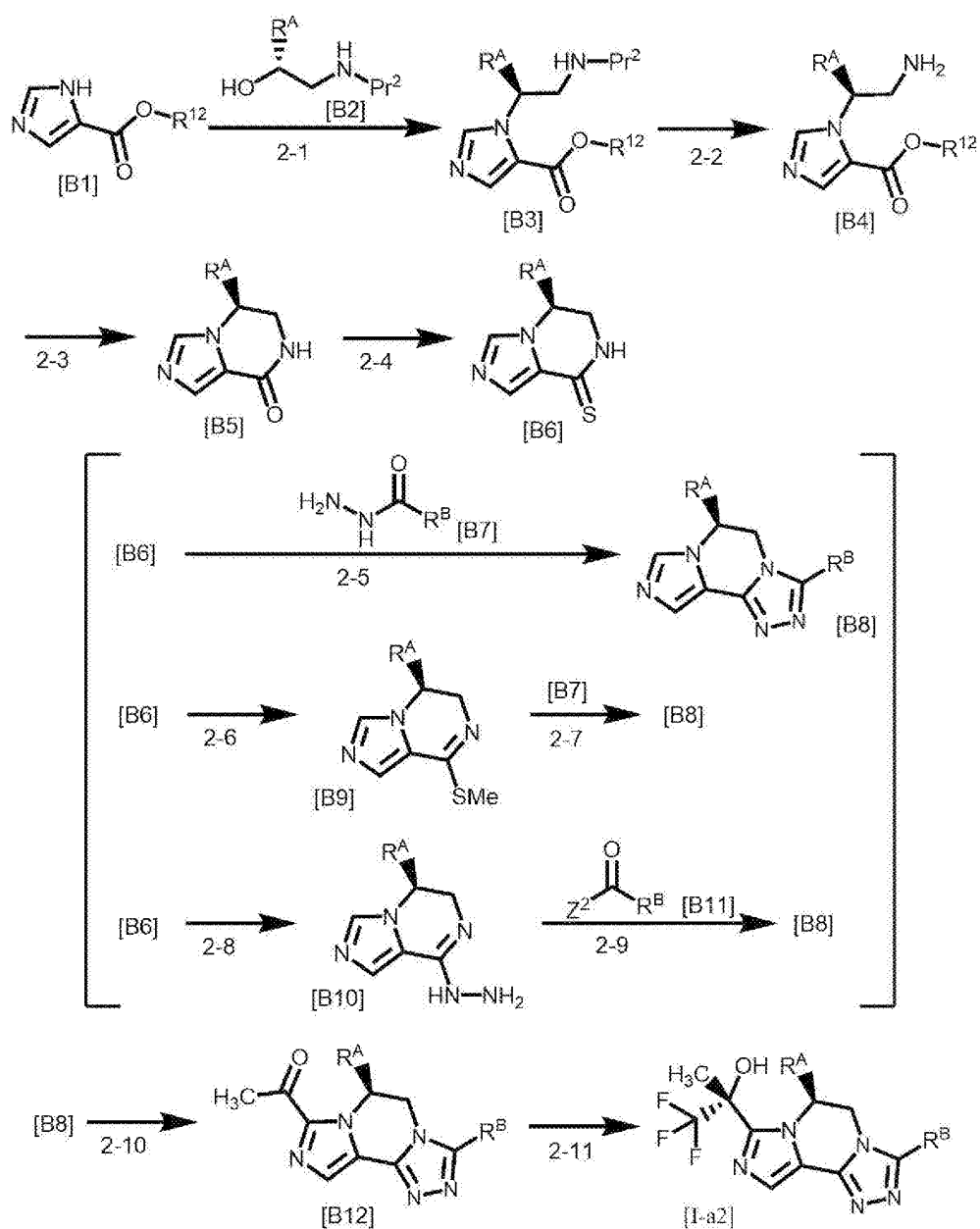
化合物 [A7] のR^a基が立体障害となり、ジアステレオ選択的に反応が進行する。化合物 [I-a1] の立体配置はこの反応機構から推定でき、またX線結晶構造解析によって確認できる。

[0142] [製造方法2]

式 [I-a2] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法2により得ることができる。

[0143]

[化18]

[0144] (式中、 R^{12} は C_{1-4} アルキルであり； Pr^2 はtert-ブトキシカルボニルなどのアミノ基の保護基であり； Z^2 は $R^B C(=O)O-$ またはクロロであり；

その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0145] 工程2-1

化合物 [B1] と化合物 [B2] の光延反応により、化合物 [B3] を得ることができる。例えば、化合物 [B1] を溶媒中、室温から100℃で、化合物 [B2]、ホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエステルと反応させることにより、化合物 [B3] を得ることができる。

ホスフィンとしては、トリオクチルホスフィン、トリブチルホスフィン及びトリフェニルホスフィンが挙げられる。

アゾジカルボン酸ジエステルとしては、アゾジカルボン酸ジイソプロピルやアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチルが挙げられる。

溶媒としては、トルエン及びテトラヒドロフランが挙げられる。

化合物 [B1] 及び化合物 [B2] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0146] 工程2-2

化合物 [B3] のアミノ基の脱保護により、化合物 [B4] を得ることができる。例えば、Pr²がtert-ブトキシカルボニルするとき、化合物 [B3] を溶媒中、氷冷下から室温で、酸で処理することにより化合物 [B4] を得ることができる。化合物 [B4] はこの反応で用いた酸との塩として得てもよい。

酸としては、トリフルオロ酢酸及び塩酸が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン及び酢酸エチルが挙げられる。

[0147] 工程2-3

化合物 [B4] のラクタム化により、化合物 [B5] を得ることができる。例えば、化合物 [B4] を溶媒中、氷冷下から室温で塩基と反応させることにより、化合物 [B5] を得ることができる。

塩基としては、炭酸水素ナトリウムが挙げられる。

溶媒としては、メタノール及び水が挙げられる。

[0148] 工程2-4

化合物 [B5] と硫黄試薬との反応により、化合物 [B6] を得ることができる。例えば、化合物 [B5] を溶媒中、室温から110℃で硫黄試薬と反応させることにより、化合物 [B6] を得ることができる。

硫黄試薬としては、Lawesson試薬（2,4-ビス（4-メトキシフェニル）-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド）が挙げられる。

溶媒としては、トルエン及びピリジンが挙げられる。

[0149] 工程2-5

化合物[B6]と化合物[B7]を用いた環化反応により、化合物[B8]を得ることができる。例えば、化合物[B6]を溶媒中、100℃から200℃で化合物[B7]と反応させることにより、化合物[B8]を得ることができる。必要に応じてマイクロウェーブ装置を用いてもよい。

溶媒としては、n-ブタノール及びN-メチルピロリドンが挙げられる。

化合物[B7]は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0150] 工程2-6及び2-7

化合物[B6]のメチル化により化合物[B9]を得た後、化合物[B9]と化合物[B7]を反応させることによっても、化合物[B8]を得ることができる。化合物[B6]のメチル化は、例えば化合物[B6]を溶媒中、氷冷下から室温でメチル化剤と反応させることにより、行うことができる。化合物[B9]はヨウ化水素塩などの塩として得てもよい。

メチル化剤としては、ヨウ化メチルが挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミド及びアセトンが挙げられる。

化合物[B9]と化合物[B7]の反応は、例えば工程2-5と同様の操作により行うことができる。

化合物[B7]は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0151] 工程2-8及び2-9

化合物[B6]とヒドラジンの反応により化合物[B10]を得た後、化合物[B10]と化合物[B11]を反応させることによっても、化合物[B8]を得ることができる。化合物[B6]とヒドラジンの反応は、例えば化合物[B6]を溶

媒中、室温から80℃でヒドラジンと反応させることにより、行うことができる。

溶媒としては、エタノール及びイソプロパノールが挙げられる。

化合物 [B10] と化合物 [B11] の反応は、化合物 [B10] を溶媒中、酸の存在下、氷冷下から室温で化合物 [B11] と反応させることにより行うことができる。

酸としては、トリフルオロ酢酸が挙げられる。

溶媒としては、クロロホルムが挙げられる。

化合物 [B11] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0152] 工程2-10

化合物 [B8] とN-メトキシ-N-メチルアセタミドの反応により、化合物 [B12] を得ることができる。例えば、工程1-5と同様の操作により、化合物 [B12] を得ることができる。

[0153] 工程2-11

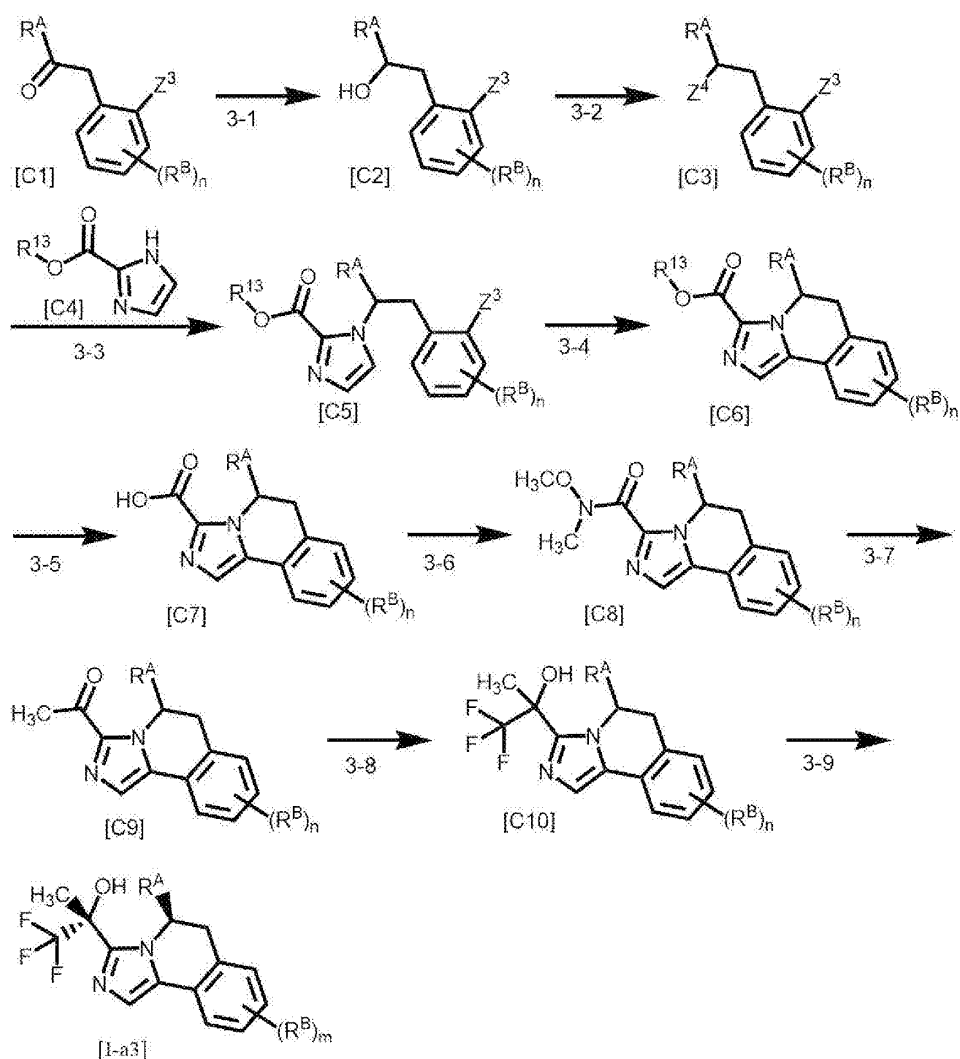
化合物 [B12] と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応により化合物 [I-a2] を得ることができる。例えば、工程1-6と同様の操作により、化合物 [I-a2] を得ることができる。

[0154] [製造方法3]

式 [I-a3] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法3により得ることができる。

[0155]

[化19]



[0156] (式中、 R^{13} は C_{1-4} アルキルであり；

Z^3 はブロモ、ヨード、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどの脱離基であり；

Z^4 はクロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシなどの脱離基であり；

その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0157] 工程3-1

化合物 [C1] のカルボニル基の還元により、化合物 [C2] を得ることができる。例えば、化合物 [C1] を溶媒中、氷冷下から室温で還元剤と反応させ

ることにより化合物 [C2] を得ることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン及びメタノールが挙げられる。

化合物 [C1] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0158] 工程3-2

化合物 [C2] のヒドロキシ基を脱離基に変換して化合物 [C3] を得ることができる。例えばZ⁴がメタンスルホニルオキシのとき、化合物 [C2] を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下でメタンスルホン酸無水物と反応させることにより、化合物 [C3] を得ることができる。

塩基としては、トリエチルアミンが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、クロロホルム及びジクロロメタンが挙げられる。

[0159] 工程3-3

化合物 [C3] と化合物 [C4] の反応により、化合物 [C5] を得ることができる。例えば、化合物 [C3] を溶媒中、塩基の存在下、室温から80℃で化合物 [C4] と反応させることにより、化合物 [C5] を得ることができる。

塩基としては、炭酸セシウムが挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミドが挙げられる。

化合物 [C4] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0160] 工程3-4

化合物 [C5] の分子内環化反応により、化合物 [C6] を得ることができる。例えば、化合物 [C5] を溶媒中、金属触媒、配位子及び塩基の存在下、120℃で反応させることにより化合物 [C6] を得ることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム(II)が挙げられる。

配位子としては、ジ-1-アダマンチル-n-ブチルホスフィン及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニルが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウムが挙げられる。

溶媒としては、ジメチルアセトアミドが挙げられる。

[0161] 工程3-5

化合物[C6]のエステル基の加水分解により、化合物[C7]を得ることができる。例えば、化合物 [C6] を溶媒中、氷冷下から60℃で、アルカリで処理することにより、化合物[C7]を得ることができる。

アルカリとしては、水酸化リチウム及び水酸化ナトリウムが挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール及び水が挙げられる。

[0162] 工程3-6

化合物 [C7] とN，O－ジメチルヒドロキシルアミンのアミド化反応により、化合物 [C8] を得ることができる。例えば、化合物 [C7] を溶媒中、塩基および縮合剤の存在下、氷冷下から室温でN，O－ジメチルヒドロキシルアミンと反応させることにより、化合物 [C8] を得ることができる。

塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン及びトリエチルアミンが挙げられる。

縮合剤としては、HATUが挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0163] 工程3-7

化合物 [C8] とメチルマグネシウムハライドの反応により、化合物 [C9] を得ることができる。例えば、化合物 [C8] を溶媒中、0℃から室温でメチルマグネシウムハライドと反応させることにより化合物 [C9] を得ることができる。

メチルマグネシウムハライドとしては、臭化メチルマグネシウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルが挙げられる。

[0164] 工程3-8

化合物 [C9] と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応により化合

物 [C10] を得ることができる。例えば、工程1-6と同様の操作により、化合物 [C10] を得ることができる。

[0165] 工程3-9

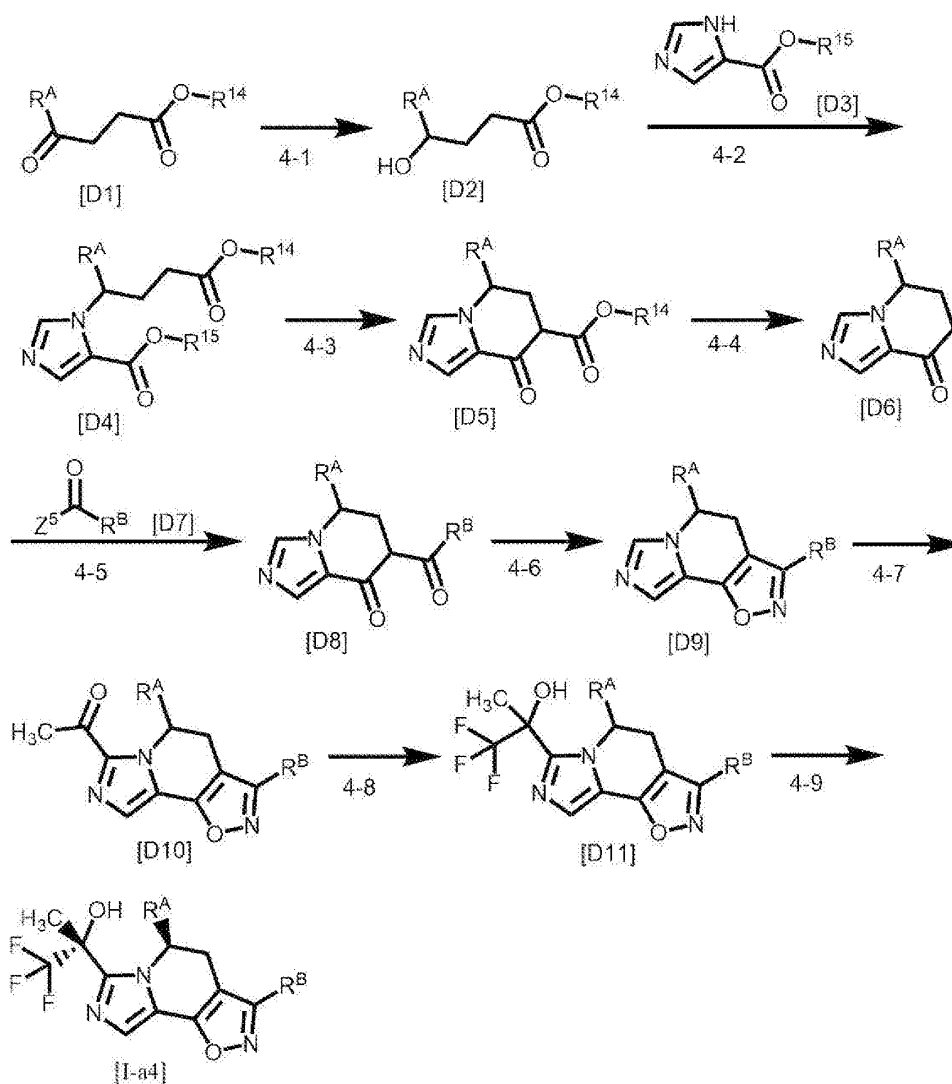
化合物 [C10] をキラルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 [I-a3] を得ることができる。化合物 [I-a3] の立体配置は、例えばX線結晶構造解析により決定することができる。

[0166] [製造方法4]

式 [I-a4] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法4により得ることができる。

[0167]

[化20]



[0168] (式中、 R^{14} 及び R^{15} はそれぞれ独立して C_{1-4} アルキルであり；

Z^5 は C_{1-4} アルコキシまたはクロロであり；

その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0169] 工程4-1

化合物 [D1] のカルボニル基の還元により、化合物 [D2] を得ることができる。例えば、化合物 [D1] を溶媒中、 -78°C から室温で還元剤と反応させることにより化合物 [D2] を得ることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

溶媒としては、メタノール及びテトラヒドロフランが挙げられる。

化合物 [D1] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0170] 工程4-2

化合物 [D2] と化合物 [D3] の光延反応により、化合物 [D4] を得ることができる。例えば、工程2-1と同様の操作により、化合物 [D4] を得ることができる。

化合物 [D3] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0171] 工程4-3

化合物 [D4] の分子内Claisen縮合により、化合物 [D5] を得ることができる。例えば、化合物 [D4] を溶媒中、室温から110℃で、塩基で処理することにより、化合物 [D5] を得ることができる。

塩基としては、カリウム tert-ブトキシドが挙げられる。

溶媒としては、トルエン及びテトラヒドロフランが挙げられる。

[0172] 工程4-4

化合物 [D5] のエステル基の脱炭酸により、化合物 [D6] を得ることができる。例えば、化合物 [D5] を溶媒中、100℃から160℃で、酸または塩化ナトリウムで処理することにより、化合物 [D6] を得ることができる。

酸としては、塩酸が挙げられる。

溶媒としては、水及びジメチルスルホキシドが挙げられる。

[0173] 工程4-5及び4-6

化合物 [D6] と化合物 [D7] の反応により、化合物 [D8] を得た後、化合物 [D8] とヒドロキシルアミンの環化反応により、化合物 [D9] を得ることができる。化合物 [D8] は、例えば化合物 [D6] を溶媒中、塩基の存在下、0℃から70℃で化合物 [D7] と反応させることにより得ることができる。

塩基としては、水素化ナトリウム及びリチウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

化合物 [D7] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

化合物 [D9] は、例えば化合物 [D8] を溶媒中、70℃から110℃でヒドロキシルアミンと反応させることにより得ることができる。必要により酸を用いても良い。

酸としては、濃硫酸が挙げられる。

溶媒としては、酢酸及びメタノールが挙げられる。

[0174] 工程4-7

化合物 [D9] とN-メトキシ-N-メチルアセタミドの反応により、化合物 [D10] を得ることができる。例えば、工程1-5と同様の操作により、化合物 [D10] を得ることができる。

[0175] 工程4-8

化合物 [D10] と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応により化合物 [D11] を得ることができる。例えば、工程1-6と同様の操作により、化合物 [D11] を得ることができる。

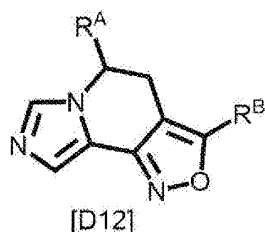
[0176] 工程4-9

化合物 [D11] をキラルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 [I-a4] を得ることができる。化合物 [I-a4] の立体配置は、例えばX線結晶構造解析により決定することができる。

[0177] [製造方法4-a]

製造方法4の工程4-6において、化合物[D9]とともに式：

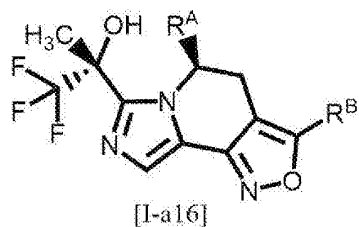
[0178] [化21]



[0179] で表される化合物[D12]を得ることができる。化合物[D12]を用いて工程4-7か

ら工程4-9と同様の反応を行うことにより、式：

[0180] [化22]

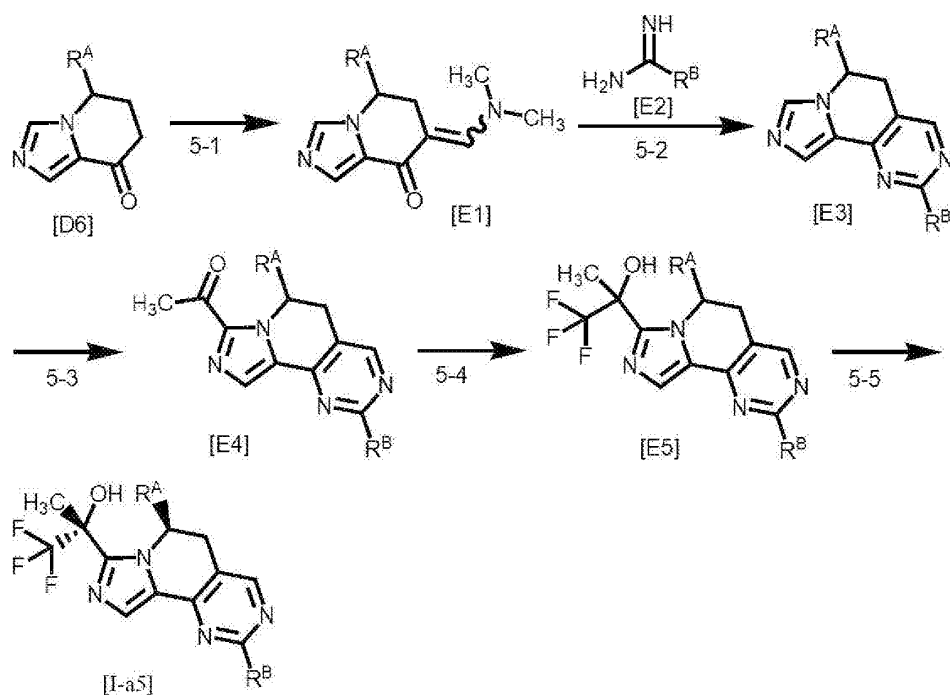


[0181] で表される化合物[I-a16]を得ることができる。化合物 [I-a16] の立体配置は、例えばX線結晶構造解析により決定することができる。

[0182] [製造方法5]

式 [I-a5] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法5により得ることができる。

[0183] [化23]



[0184] (式中、各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0185] 工程5-1

化合物 [D6] をtert-ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタンと反応させる

ことにより、化合物 [E1] を得ることができる。例えば、化合物 [D6] を溶媒中、室温から110℃でtert-ブトキシビス（ジメチルアミノ）メタンと反応させることにより、化合物 [E1] を得ることができる。

溶媒としては、ジオキサンが挙げられる。

[0186] 工程5-2

化合物 [E1] と化合物 [E2] との環化反応により、化合物 [E3] を得ることができる。例えば、化合物 [E1] を溶媒中、塩基の存在下、室温から78℃で化合物 [E2] と反応させることにより、化合物 [E3] を得ることができる。

塩基としては、ナトリウムエトキシドが挙げられる。

溶媒としては、エタノールが挙げられる。

化合物 [E2] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0187] 工程5-3

化合物 [E3] とN-メトキシ-N-メチルアセタミドの反応により、化合物 [E4] を得ることができる。例えば、工程1-5と同様の操作により、化合物 [E4] を得ることができる。

[0188] 工程5-4

化合物 [E4] と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応により化合物 [E5] を得ることができる。例えば、工程1-6と同様の操作により、化合物 [E5] を得ることができる。

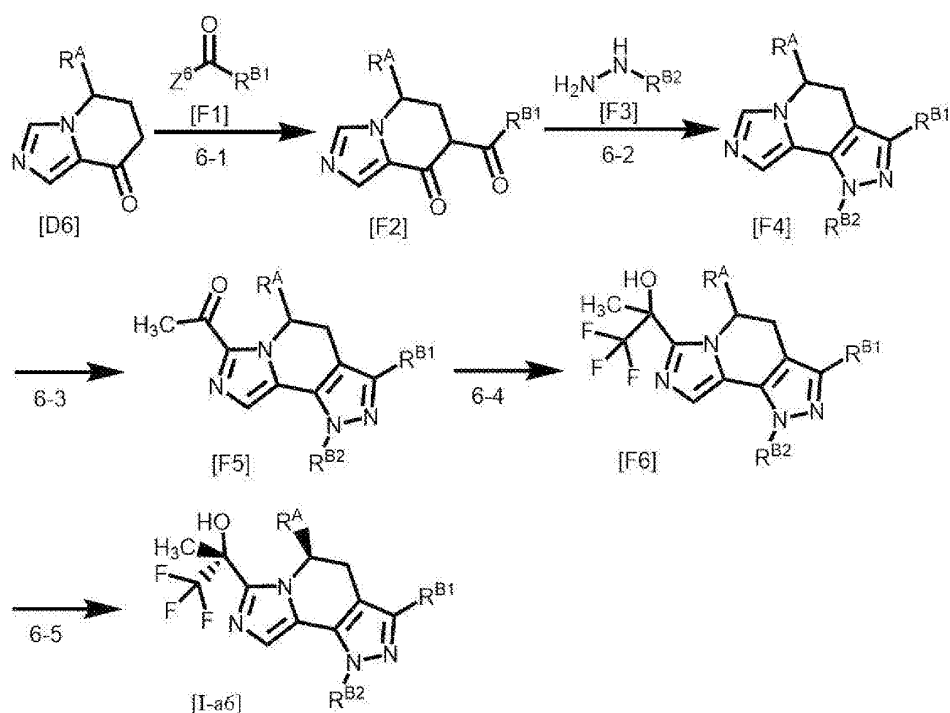
[0189] 工程5-5

化合物 [E5] をキラルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 [I-a5] を得ることができる。化合物 [I-a5] の立体配置は、例えばX線結晶構造解析により決定することができる。

[0190] [製造方法6]

式 [I-a6] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法6により得ることができる。

[0191] [化24]



[0192] (式中、 R^{B1} 及び R^{B2} はそれぞれ独立して前記式 [I-a] における R^B と同義であり；

Z^6 は C_{1-4} アルコキシまたはクロロであり；

その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0193] 工程6-1

化合物 [D6] と化合物 [F1] の反応により、化合物 [F2] を得ることができる。例えば、工程4-5と同様の操作により、化合物 [F2] を得ることができる。

化合物 [F1] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0194] 工程6-2

化合物 [F2] と化合物 [F3] によるピラゾール環化反応により、化合物 [F4] を得ることができる。例えば化合物 [F2] を溶媒中、室温から100℃で化合物 [F3] と反応させることにより、化合物 [F4] を得ることができる。

溶媒としては、酢酸及びエタノールが挙げられる。

化合物 [F3] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0195] 工程6-3

化合物 [F4] とN-メトキシ-N-メチルアセタミドの反応により、化合物 [F5] を得ることができる。例えば、工程1-5と同様の操作により、化合物 [F5] を得ることができる。

[0196] 工程6-4

化合物 [F5] と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応により化合物 [F6] を得ることができる。例えば、工程1-6と同様の操作により、化合物 [F6] を得ることができる。

[0197] 工程6-5

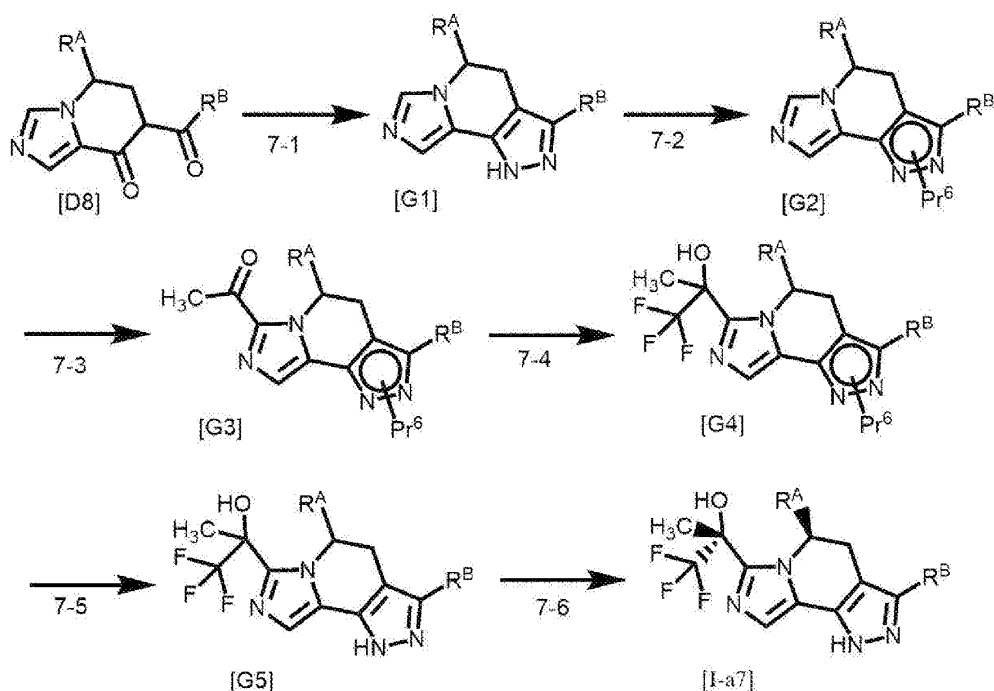
化合物 [F6] をキラルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 [I-a6] を得ることができる。化合物 [I-a6] の立体配置は、例えばX線結晶構造解析により決定することができる。

[0198] [製造方法7]

式 [I-a7] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法7により得ることができる。

[0199]

[化25]



[0200] (式中、 Pr^6 はp-メトキシベンジルなどのピラゾールの保護基であり；
その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0201] 工程7-1

化合物 [D8] とヒドラジンのピラゾール環化反応により、化合物 [G1] を得ることができる。例えば、工程6-2と同様の操作により、化合物 [G1] を得ることができる。

[0202] 工程7-2

化合物 [G1] のピラゾールへの保護基の導入により、化合物 [G2] を得ることができる。例えば、 Pr^6 がp-メトキシベンジル基のとき、化合物 [G1] を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下から室温でp-メトキシベンジルクロリドと反応させることにより、化合物 [G2] を得ることができる。ここで、保護基 Pr^6 はピラゾールの2つの窒素原子のうち、いずれに結合してもよい。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

塩基としては、水素化ナトリウムが挙げられる。

[0203] 工程7-3

化合物 [G2] とN-メトキシ-N-メチルアセタミドの反応により、化合物 [G3] を得ることができる。例えば、工程1-5と同様の操作により、化合物 [G3] を得ることができる。

[0204] 工程7-4

化合物 [G3] と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応により化合物 [G4] を得ることができる。例えば、工程1-6と同様の操作により、化合物 [G4] を得ることができる。

[0205] 工程7-5

化合物 [G4] のピラゾールの脱保護により、化合物 [G5] を得ることができる。例えば、Pr⁶がp-メトキシベンジル基のとき、化合物 [G4] を溶媒中、60°Cから80°Cで、酸で処理することにより、化合物 [G5] を得ることができる。

酸としては、トリフルオロ酢酸が挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタンが挙げられる。

[0206] 工程7-6

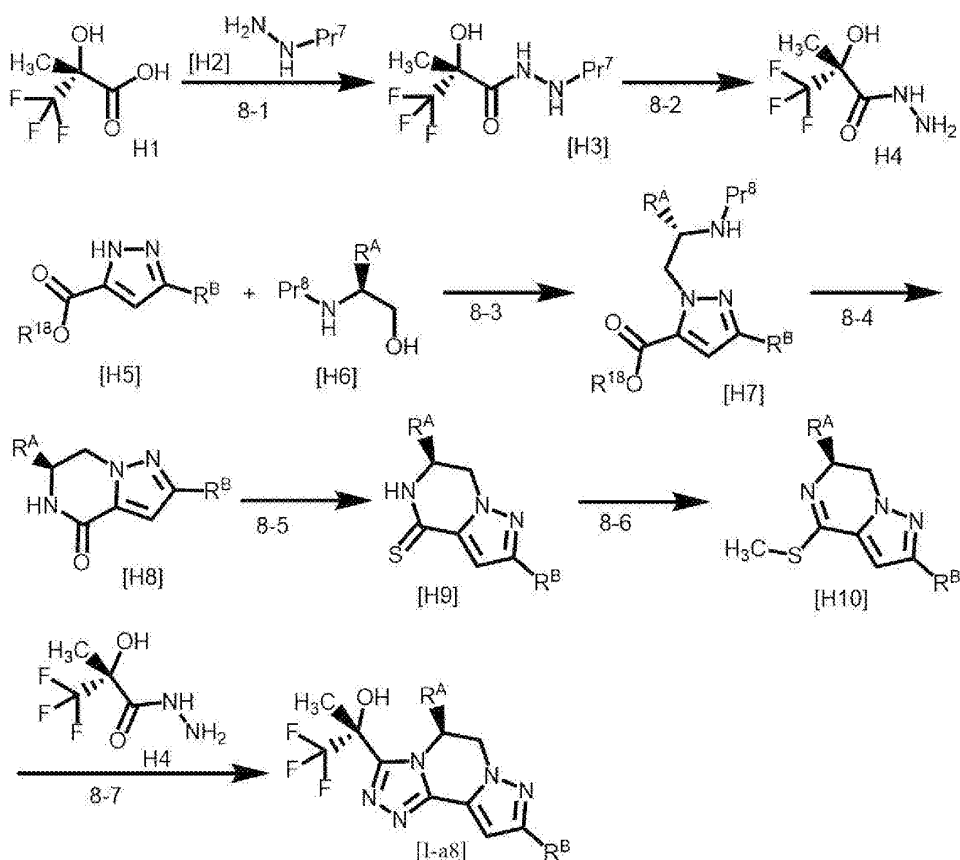
化合物 [G5] をキラルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 [I-a7] を得ることができる。化合物 [I-a7] の立体配置は、例えばX線結晶構造解析により決定することができる。

[0207] [製造方法8]

式 [I-a8] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法8により得ることができる。

[0208]

[化26]



[0209] (式中、R¹⁸はC₁₋₄アルキルであり；

Pr⁷及びPr⁸はそれぞれtert-ブトキシカルボニルなどのアミノ基の保護基であり；

その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0210] 工程8-1

(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸（化合物H1）と化合物[H2]を反応させることにより、化合物[H3]を得ることができる。例えば、化合物H1を溶媒中、縮合剤の存在下、氷冷下から室温で化合物[H2]と反応させることにより、化合物[H3]を得ることができる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物が挙げられる。

溶媒としては、アセトニトリル及びジメチルホルムアミドが挙げられる。

化合物 [H2] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0211] 工程8-2

化合物[H3]の脱保護により、(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンヒドラジン（化合物H4）を得ることができる。例えば、Pr⁷がtert-ブトキシカルボニルの場合、化合物[H3]を溶媒中、氷冷下から室温で、酸で処理することにより化合物H4を得ることができる。化合物H4はこの反応で用いた酸との塩として得てもよい。

酸としては、トリフルオロ酢酸及び塩酸が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、酢酸エチル及びクロロホルムが挙げられる。

[0212] 工程8-3

化合物 [H5] と化合物 [H6] の光延反応により、化合物 [H7] を得ることができる。例えば、工程2-1と同様の操作により、化合物 [H7] を得ることができる。

化合物 [H5] 及び化合物 [H6] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0213] 工程8-4

化合物 [H7] のアミノ基の脱保護及びラクタム化により、化合物 [H8] を得ることができる。アミノ基の脱保護は、例えば工程2-2と同様の操作により行うことができる。ラクタム化は、例えば工程2-3と同様の操作により行うことができる。

[0214] 工程8-5

化合物 [H8] と硫黄試薬との反応により、化合物 [H9] を得ることができる。例えば、工程2-4と同様の操作により、化合物 [H9] を得ることができる。

[0215] 工程8-6

化合物 [H9] のメチル化により、化合物 [H10] を得ることができる。例え

ば、工程2-6と同様の操作により、化合物 [H10] を得ることができる。

[0216] 工程8-7

化合物 [H10] と化合物H4の環化反応により、化合物 [I-a8] を得ることができる。例えば、化合物 [H10] を溶媒中、酸の存在下、60℃から120℃で化合物H4と反応させることにより、化合物 [I-a8] を得ることができる。

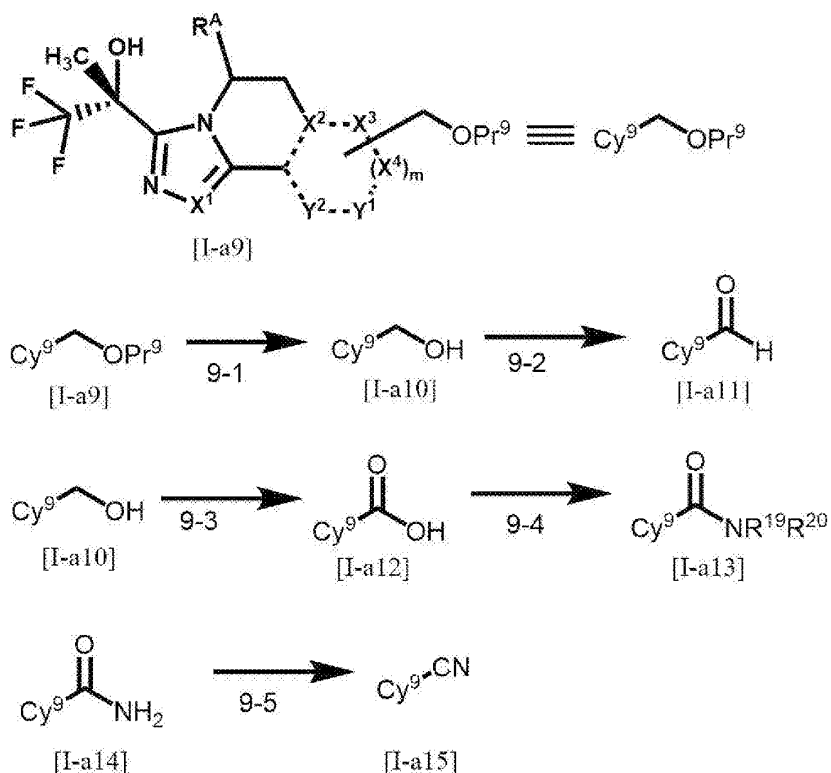
酸としては、酢酸が挙げられる。

溶媒としては、イソプロパノール及び水が挙げられる。

[0217] [製造方法9]

製造方法1から8において、適切な段階で官能基変換することにより所望のR^Bを有する化合物を得ることができる。例えば、製造方法1から8のいずれかで得られた化合物 [I-a9] を以下のスキームに示される製造方法9で変換することにより、化合物 [I-a10] から [I-a15] を得ることができる。

[0218] [化27]



[0219] (式中、Pr⁹はp-メトキシベンジルなどのヒドロキシ基の保護基であり；

R^{19} 及び R^{20} はそれぞれ独立して水素または C_{1-4} アルキルであり；

その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0220] 工程9-1

化合物 [I-a9] のヒドロキシ基の脱保護により、化合物 [I-a10] を得ることができる。例えば、化合物 [I-a9] を溶媒中、室温において酸で処理することにより、化合物 [I-a10] を得ることができる。

酸としては、トリフルオロ酢酸が挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタンが挙げられる。

[0221] 工程9-2

化合物 [I-a10] のヒドロキシ基の酸化により、化合物 [I-a11] を得ることができる。例えば、工程1-2と同様の操作により化合物 [I-a11] を得ることができる。

[0222] 工程9-3

化合物 [I-a10] のヒドロキシ基の酸化により、化合物 [I-a12] を得ることができる。例えば、化合物 [I-a10] を溶媒中、室温で酸化剤と反応させることにより化合物 [I-a12] を得ることができる。

酸化剤としては、過マンガン酸カリウムが挙げられる。

溶媒としては、アセトンが挙げられる。

[0223] 工程9-4

化合物 [I-a12] と $HNR^{19}R^{20}$ とのアミド化により、化合物 [I-a13] を得ることができる。例えば、化合物 [I-a12] を溶媒中、塩基および縮合剤の存在下、氷冷下から室温で $HNR^{19}R^{20}$ と反応させることにより、化合物 [I-a13] を得ることができる。

塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン及びトリエチルアミンが挙げられる。

縮合剤としては、HATUが挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミドが挙げられる。

この工程において、 $HNR^{19}R^{20}$ の R^{19} 及び R^{20} が共に水素であるとき、化合物 [I-a

14] を得ることができる。

[0224] 工程9-5

化合物 [I-a14] のシアノ化反応により、化合物 [I-a15] を得ることができる。例えば、化合物 [I-a14] を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下から室温で酸無水物と反応させることにより、化合物 [I-a15] を得ることができる。

塩基としては、ピリジンが挙げられる。

酸無水物としては、無水トリフルオロ酢酸が挙げられる。

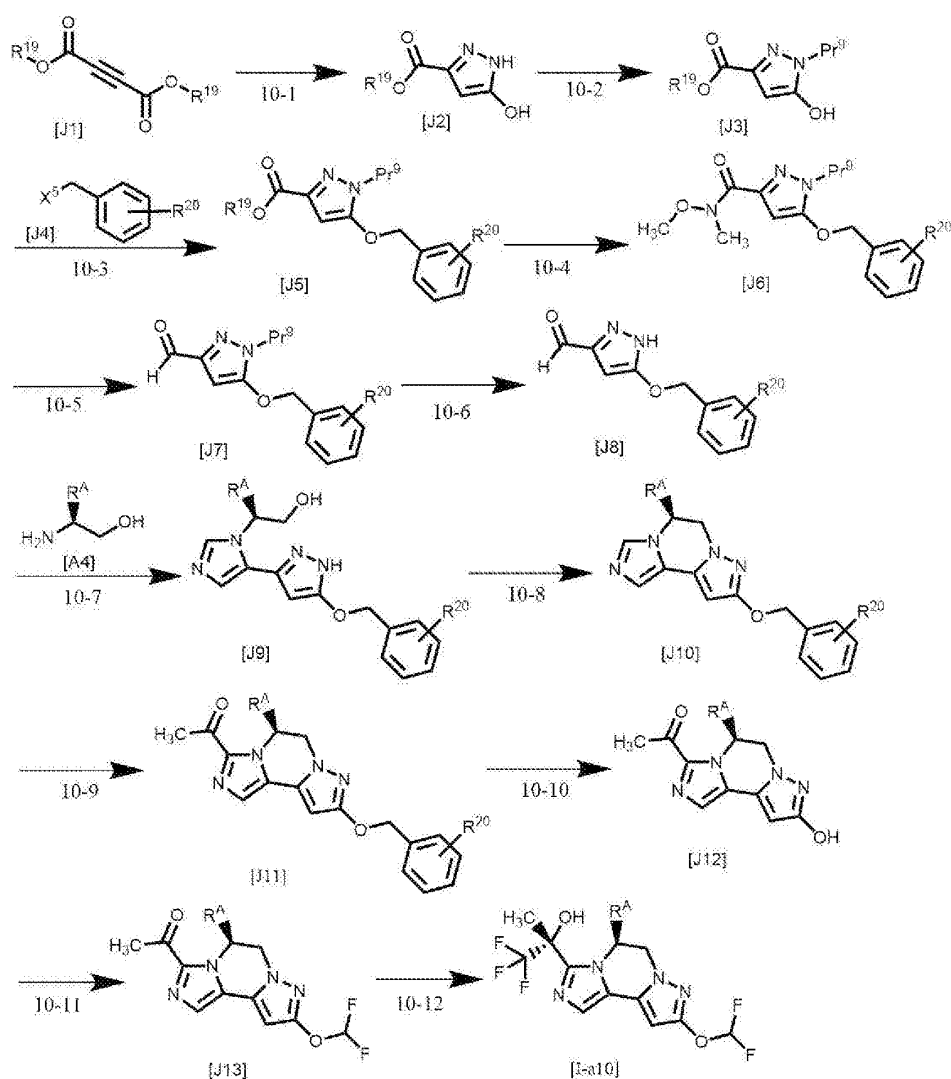
溶媒としては、1,4-ジオキサンが挙げられる。

[製造方法10]

式 [I-a10] の化合物は、以下のスキームで示される製造方法10により得ることができる。

[0225]

[化28]



- [0226] (式中、 R^{19} は C_{1-4} アルキルであり；
 R^{20} は水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたはニトロであり；
 Pr^9 は2-テトラヒドロピラニルなどのピラゾールの保護基であり；
 X^5 はクロロ、ブromo、メタンスルホニルオキシなどの脱離基であり；
 その他の各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

[0227] 工程10-1

化合物 [J1] とヒドラジンの反応により、化合物 [J2] を得ることができる。例えば、化合物 [J1] を溶媒中、室温でヒドラジンと反応させることに

より、化合物 [J2] を得ることができる。必要に応じて酸の存在下で反応させてもよい。

溶媒としては、アセトニトリル、トルエン及びエタノールが挙げられる。

酸としては、酢酸が挙げられる。

化合物 [J1] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0228] 工程10-2

化合物 [J2] のピラゾールへの保護基の導入により、化合物 [J3] を得ることができる。例えば、Pr⁹が2-テトラヒドロピラニル基のとき、化合物 [J2] を溶媒中、酸の存在下、室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピランと反応させることにより、化合物 [J3] を得ることができる。

溶媒としては、アセトニトリル及びN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

酸としては、ピリジニウム p-トルエンスルホナート及びp-トルエンスルホン酸が挙げられる。

[0229] 工程10-3

化合物 [J3] と化合物 [J4] の反応により、化合物 [J5] を得ることができる。例えば、化合物 [J3] を溶媒中、塩基の存在下、室温で化合物 [J4] と反応させることにより、化合物 [J5] を得ることができる。

溶媒としては、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、トルエン、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン及びジメチルスルホキシドが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、カリウム tert-ブトキシド、酢酸カリウム、リン酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、N,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

化合物 [J4] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0230] 工程10-4

化合物 [J5] のエステルを加水分解した後、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンとのアミド化反応により、化合物 [J6] を得ることができる。例えば、化合物 [J5] を溶媒中、アルカリと反応させエステルの加水分解を行った後、縮合剤の存在下、室温でN, O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させることにより、化合物 [J6] を得ることができる。

アルカリとしては、水酸化ナトリウムが挙げられる。

縮合剤としては、WSC・HCl及びHOBtの組み合わせが挙げられる。

溶媒としては、1,2-ジメトキシエタンが挙げられる。

[0231] 工程10-5

化合物 [J6] の還元により、化合物 [J7] を得ることができる。例えば、化合物 [J6] を溶媒中、氷冷下で還元剤と反応させることにより、化合物 [J7] を得ることができる。

還元剤としては、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムが挙げられる。

溶媒としては、トルエン及び1,2-ジメトキシエタンが挙げられる。

[0232] 工程10-6

化合物 [J7] のピラゾールの保護基の脱保護により、化合物 [J8] を得ることができる。例えばPr⁹が2-テトラヒドロピラニル基のとき、化合物 [J7] を溶媒中、室温で、酸で処理することにより、化合物 [J8] を得ることができる。

酸としては、塩酸、メタンスルホン酸、硫酸及びリン酸が挙げられる。

溶媒としては、1,2-ジメトキシエタンが挙げられる。

[0233] 工程10-7

化合物[J8]と化合物 [A4] の反応により、化合物 [J9] を得ることができる。例えば、工程1-3と同様の操作により、化合物 [J9] を得ることができる。

[0234] 工程10-8

化合物 [J9] の分子内光延反応により、化合物 [J10] を得ることができる。例えば、工程1-4と同様の操作により、化合物 [J10] を得ることができる。化合物 [J10] は塩酸などの酸との塩として得てもよい。

[0235] 工程10-9

化合物 [J10] とN-メトキシ-N-メチルアセタミドの反応により、化合物 [J11] を得ることができる。例えば、工程1-5と同様の操作により、化合物 [J11] を得ることができる。

[0236] 工程10-10

化合物 [J11] の脱保護により、化合物 [J12] を得ることができる。例えば、化合物 [J11] を室温から50℃で、酸で処理することにより、化合物 [J12] を得ることができる。化合物 [J12] は用いた酸との塩として得てもよい。

酸としては、濃塩酸が挙げられる。

[0237] 工程10-11

化合物 [J12] と（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチルとの反応により、化合物 [J13] を得ることができる。例えば、化合物 [J12] を溶媒中、塩基の存在下、室温で（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチルと反応させることにより、化合物 [J13] を得ることができる。

溶媒としては、アセトニトリル、1,2-ジメトキシエタン及びテトラヒドロフランが挙げられる。

塩基としては、水酸化カリウム、水酸化リチウム及びテトラブチルアンモニウムヒドロキシドが挙げられる。

[0238] 工程10-12

化合物 [J13] と（トリフルオロメチル）トリメチルシランの反応により、化合物 [I-a10] を得ることができる。例えば、工程1-6と同様の操作により、化合物 [I-a10] を得ることができる。化合物 [J13] のR^A基が立体障害となり、ジアステレオ選択的に反応が進行する。化合物 [I-a10] の立体配置はこの反応機構から推定でき、またX線結晶構造解析によって確認できる。

実施例

[0239] 次に、本発明の式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩の製造方法を以下の製造例によって、具体的に説明する。しかしながら、式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造例に限定されるものではない。

%は、特に断らない限り重量%を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。

実施例中、略号は以下のとおりである。

DMSO : ジメチルスルホキシド

M : mol/L

N : 規定

HATU : 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ロリン酸塩

WSC · HCl : 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩

HOBT · H₂O : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 一水和物

¹H-NMRの測定結果の表記には以下の略号を使用する。

s : シングレット (singlet)、d : ダブルレット (doublet)、dd : ダブルダブルレット (double doublet)、dt : ダブルトリプレット (double triplet)、t : トリプレット (triplet)、q : カルテット (quartet)、dq : ダブルカルテット (double quartet)、m : マルチプレット (multiplet)、brs : ブロードシングレット (broad singlet)、brm : ブロードマルチプレット (broad multiplet)、J : カップリング定数 (coupling constant)、Hz : ヘルツ (Hertz)

¹H-NMRスペクトルはCDCl₃またはDMSO-D₆中、テトラメチルシランを内部標準として測定し、全δ値をppmで示した。

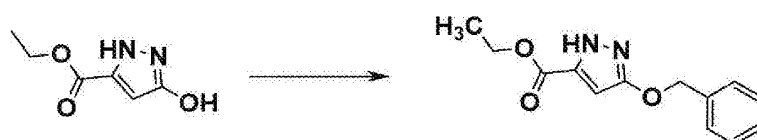
[0240] 製造例 1

(R) - 2 - ((S) - 9 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 3 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール (実施例 23 の化合物) の合成

[0241] 第 1 工程

エチル 3 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

[0242] [化29]



[0243] エチル 3 - ヒドロキシー - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (10 g) にテトラヒドロフラン (100 ml) を混合した。この混合物にベンジルアルコール (7.99 ml) とトリフェニルホスフィン (18.48 g) を加えた。氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (13.7 ml) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチル (70 ml) とヘキサン (140 ml) を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 92 : 8 からヘキサン : 酢酸エチル = 47 : 53) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (20 g) を得た。この粗生成物は更なる精製はせず、次の工程に進めた。

[0244] 第 2 工程

(3 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メタノール

[0245] [化30]



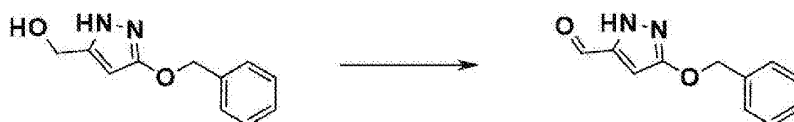
[0246] 先の工程で得られたエチル 3-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの粗生成物（19g）をシクロペンチルメチルエーテル（70ml）に溶解した。氷冷下、この溶液を水素化ホウ素リチウム（4.17g）のシクロペンチルメチルエーテル（150ml）溶液に滴下した。反応混合物を0℃で5分間攪拌した。氷冷下、メタノール（8ml）のシクロペンチルメチルエーテル（50ml）溶液、メタノール（8ml）、メタノール（8ml）を順次滴下した。0℃で10分間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と1N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝16：84から酢酸エチル、その後酢酸エチル：メタノール＝82：18）で精製することにより、表題化合物（8.2g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.66 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 7.26 - 7.47 (m, 5H)

[0247] 第3工程

3-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド

[0248] [化31]



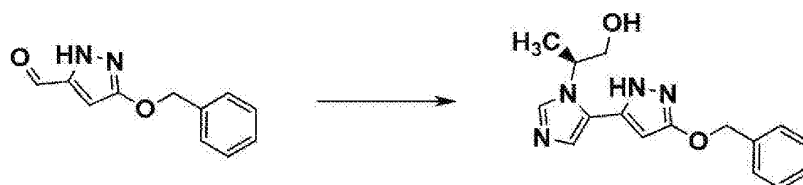
[0249] 先の工程で得られた（3-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール（8.2g）を1, 2-ジメトキシエタン（164ml）に溶解した。室温で二酸化マンガン（41g）を加え、80℃で1.5時間攪拌した。放冷後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（5.4g）を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0250] 第4工程

（S）-2-（5-（3-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-5-イ

ル) - 1 H-イミダゾール-1-イル) プロパン-1-オール

[0251] [化32]

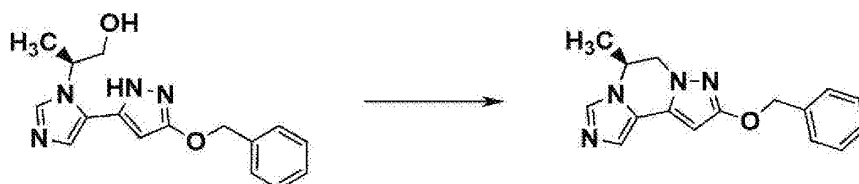


[0252] 先の工程で得られた 3-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドの粗生成物 (5.4 g) をメタノール (54 ml) に混合した。室温で (S)-2-アミノプロパン-1-オール (2 g) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、1,2-ジメトキシエタン (164 ml)、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (7.82 g) 及び炭酸カリウム (11.07 g) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=25:75 から酢酸エチル、その後酢酸エチル:メタノール=60:40) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (4.1 g) を得た。

[0253] 第5工程

(S)-9-(ベンジルオキシ)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン

[0254] [化33]



[0255] 先の工程で得られた (S)-2-(5-(3-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-1-イル) プロパン-1-オールの粗生成物 (4.1 g) とトリフェニルホスフィン (4.69 g)

をテトラヒドロフラン（123 ml）に混合した。氷冷下、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル（4.11 g）を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝25：75から酢酸エチル、その後酢酸エチル：メタノール＝60：40）で精製することにより、表題化合物を（2.98 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.64 (d, J=6.70Hz, 3H), 3.97 (dd, J=12.95, 8.09Hz, 1H), 4.31 (dd, J=12.95, 4.39Hz, 1H), 4.54 – 4.65 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 – 7.49 (m, 5H), 7.59 (s, 1H)

[0256] 第6工程

(S)-1-(9-(ベンジルオキシ)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-3-イル)エタン-1-オン

[0257] [化34]



[0258] 先の工程で得られた (S)-9-(ベンジルオキシ)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン（2.98 g）をテトラヒドロフラン（29.8 ml）に混合した。この混合物を-78℃に冷却し、2M リチウムジイソプロピルアミド／テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液（13.29 ml）を滴下した。-78℃で30分間攪拌した。この混合物にN-メトキシー-N-メチルアセタミド（5.25 ml）を加え、-78℃で1時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取した。濾液を分層し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル／ヘキサン＝1／1（10 ml）を加え、室温で攪拌し

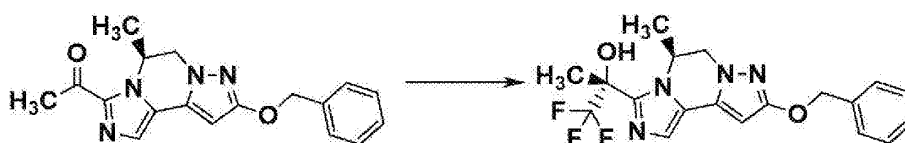
た。析出した固体を濾取した。先に濾取した固体と合わせて酢酸エチルに混合し、濃縮することにより表題化合物（2 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.44 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.19 (dd, J=13.45, 1.20Hz, 1H), 4.29 (dd, J=13.45, 4.63Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.75 – 5.84 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.32 – 7.50 (m, 6H)

[0259] 第7工程

(R) – 2 – ((S) – 9 – (ベンジルオキシ) – 5 – メチル – 5, 6 – ジヒドロイミダゾ [1, 5 – a] ピラゾロ [5, 1 – c] ピラジニン – 3 – イル) – 1, 1, 1 – トリフルオロプロパン – 2 – オール

[0260] [化35]



[0261] 先の工程で得られた (S) – 1 – (9 – (ベンジルオキシ) – 5 – メチル – 5, 6 – ジヒドロイミダゾ [1, 5 – a] ピラゾロ [5, 1 – c] ピラジニン – 3 – イル) エタン – 1 – オン (2 g) をテトラヒドロフラン (29.8 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム (0.195 g) を加えた後、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (1.088 ml) を滴下した。反応混合物を室温で20分間攪拌した。氷冷下、メタノール (24.84 ml) と炭酸カリウム (1.065 g) を加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 12 : 88 から 4 : 96) で精製することにより、表題化合物 (2.2 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.28 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.12 – 4.24 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.27 – 5.36 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.29 – 7.46 (m, 5H)

[0262] 第8工程

(S) - 5 - メチル - 3 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 9 - オール

[0263] [化36]



[0264] 先の工程で得られた (R) - 2 - ((S) - 9 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 3 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール (2.2 g) と 10%パラジウム炭素 (0.44 g) をエタノール (44 g) に混合した。水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 16 : 84 から酢酸エチル、その後酢酸エチル : メタノール = 80 : 20) で精製した。得られた粗生成物に酢酸エチル (6 ml) とヘキサン (6 ml) を順次加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (1.82 g) を得た。表題化合物の立体配置はX線結晶構造解析により決定した。

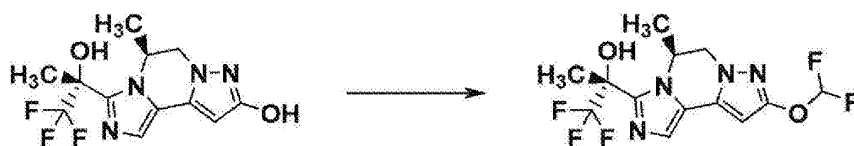
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.07 - 4.11 (m, 2H), 5.23 - 5.36 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (brs, 1H), 9.89 (brs, 1H)

[0265] 第9工程

(R) - 2 - ((S) - 9 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 3 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール

[0266]

[化37]



[0267] 先の工程で得られた (S) - 5 - メチル - 3 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 9 - オール (1 g)、炭酸カリウム (0.914 g) 及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (1.009 g) をジメチルホルムアミド (6 ml) に混合し、100℃で3時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 88 : 12 から酢酸エチル) で精製した。得られた粗生成物に酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 2 (1.5 ml) を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (0.315 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.27 (t, J=73.29Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)

[0268] 製造例 2

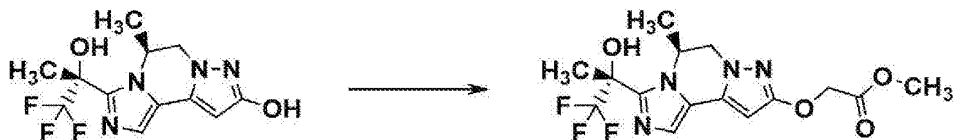
(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 9 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (実施例 52 の化合物) の合成

[0269] 第 1 工程

メチル 2 - ((S) - 5 - メチル - 3 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 9 - イル) オキシ) アセ

テート

[0270] [化38]



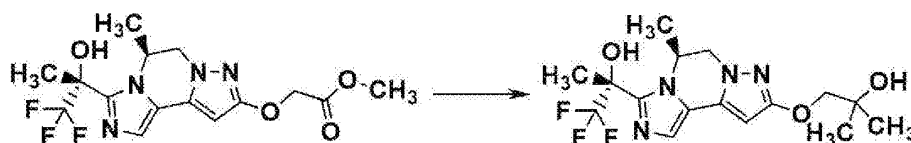
[0271] (S) - 5 - メチル - 3 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジーン - 9 - オール (0.5 g) 及び炭酸カリウム (0.288 g) をジメチルホルムアミド (5 ml) に混合した。氷冷下、ブromo酢酸メチル (0.154 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 88 : 12 から酢酸エチル) とアミノシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 12 : 88 から酢酸エチル、その後酢酸エチル : メタノール = 90 : 10) で順次精製することにより、表題化合物 (0.411 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.08 - 4.21 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.24 - 5.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

[0272] 第2工程

(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 9 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジーン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

[0273] [化39]



[0274] 先の工程で得られたメチル 2-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)オキシ)アセテート(0.411g)をテトラヒドロフラン(2ml)に混合した。氷冷下、1.08M メチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液(4ml)を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=88：12から酢酸エチル)とアミノシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=24：76から酢酸エチル)で精製した。得られた粗生成物に酢酸エチル(0.7ml)とヘキサン(1.4ml)を順次加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(0.251g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.16 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.09 - 4.19 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)

[0275] 製造例3

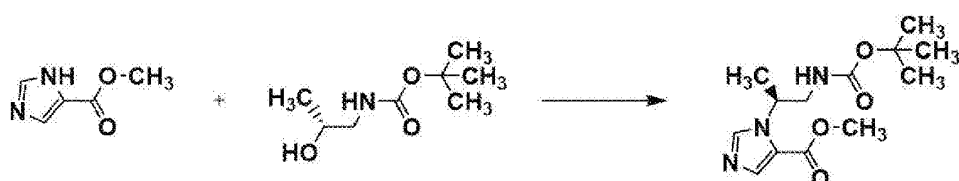
(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c]ピラジン-8-イル)プロパン-2-オール(実施例2の化合物)の合成

[0276] 第1工程

メチル (S)-1-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

[0277]

[化40]



[0278] メチル 1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (250 g)、tert-ブチル (R)-(2-ヒドロキシプロピル) カーバメート (521 g) 及びトリオクチルホスフィン (1505 ml) をトルエン (1750 ml) に混合した。反応溶液を80℃に加熱後、40% アゾジカルボン酸ジイソプロピル／トルエン溶液 (1599 ml) を滴下した。反応溶液を80℃で1時間攪拌した。1N 硫酸水素カリウム水溶液で2回抽出した。水層を酢酸エチル：ヘキサン＝1：1で洗浄した。氷冷下、水層に1.4M 炭酸ナトリウム水溶液 (1 L) を少しずつ加え、酢酸エチルで2回抽出した。硫酸ナトリウムとシリカゲルを加え、室温で30分間攪拌した。硫酸ナトリウム及びシリカゲルを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (250 ml) を加え、80℃で10分間攪拌した。ヘキサン (1750 ml) をゆっくり加え、室温まで放冷しながら攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (432.4 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.39 (s, 9H), 1.54 (d, J=6.88Hz, 3H), 3.48 (t, J=6.28Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.63 (brs, 1H), 5.17 - 5.32 (m, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 2H)

[0279] 第2工程

メチル (S)-1-(1-アミノプロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート 2塩酸塩

[0280] [化41]



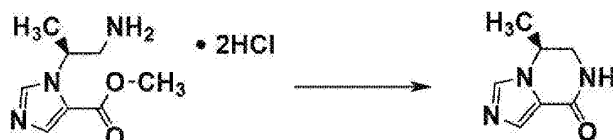
[0281] 先の工程で得られたメチル (S) - 1 - (1 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (432.4 g) を酢酸エチル (865 ml) に混合した。氷冷下、4 N 塩酸/酢酸エチル (1526 ml) を滴下した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。氷冷下、4 N 塩酸/酢酸エチル (382 ml) を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。氷冷下、4 N 塩酸/酢酸エチル (38.2 ml) を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (388.89 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.51 (d, J=6.94Hz, 3H), 3.20 - 3.36 (m, 1H), 3.42 - 3.57 (m, 1H), 3.85 (d, J=4.62Hz, 3H), 5.29 - 5.43 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (brs, 3H), 8.95 (s, 1H)

[0282] 第3工程

(S) - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジーン 8 (5H) - オン

[0283] [化42]



[0284] 先の工程で得られたメチル (S) - 1 - (1 - アミノプロパン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-カルボキシレート 2 塩酸塩 (388.89 g) をメタノール (1944 ml) 及び水 (117 ml) に混合した。この混合物に炭酸ナトリウム (644 g) を加え、90℃で2時間攪拌した。室温でテトラヒドロフラン (1944 ml) を加え、反応混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸した。得られた残渣にトルエンを加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (278.65 g) を得た。

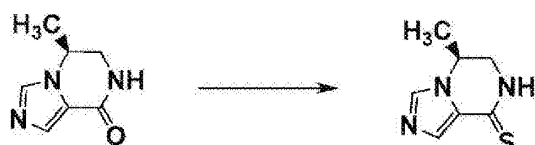
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.46 (d, J=6.28Hz, 3H), 3.19 - 3.28 (m, 1H), 3.46 - 3.58 (m, 1H), 4.37 - 4.48 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.83 - 7.94

(m, 2H)

[0285] 第4工程

(S) - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (5 H) - チオン

[0286] [化43]



[0287] (S) - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (5 H) - オン (62.2 g) をトルエン (600 ml) 及びピリジン (200 ml) に混合した。この混合物にLawesson試薬 (50 g) を加え、110℃で終夜攪拌した。放冷後、傾瀉し、トルエンでガム状物を洗浄した。得られたガム状物にメタノール (187 ml) を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (39.9 g) を得た。さらに、同様の方法で表題化合物 (20.7 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.43 (d, J=6.47Hz, 3H), 3.23 - 3.31 (m, 1H), 3.58 (dt, J=13.56, 4.10Hz, 1H), 4.39 - 4.52 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H)

[0288] 第5工程

(S) - 6 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 - c] ピラジン

[0289] [化44]



[0290] 先の工程で得られた (S) - 5 - メチル - 6, 7 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 8 (5 H) - チオン (3 g) をイソプロピルアルコール (30 ml) に混合した。室温で抱水ヒドラジン (2.62 ml) を加え

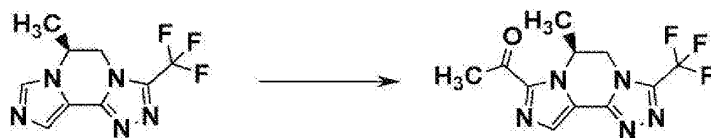
、80℃で3時間攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、エタノールで1回、トルエンで2回共沸した。得られた残渣にトリフルオロ酢酸（23.68 ml）とトリフルオロ酢酸無水物（12.65 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝75：25から酢酸エチル、その後酢酸エチル：メタノール＝80：20）で精製することにより、表題化合物（3.96 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.57 (d, J=6.58Hz, 3H), 4.26 (dd, J=13.15, 8.67Hz, 1H), 4.64 (dd, J=13.15, 4.48Hz, 1H), 4.74 - 4.85 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)

[0291] 第6工程

(S)-1-(6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c]ピラジン-8-イル)エタン-1-オン

[0292] [化45]



[0293] 先の工程で得られた (S)-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a][1,2,4]トリアゾロ[3,4-c]ピラジン（3.96 g）にテトラヒドロフラン（80 ml）を混合した。この混合物を-78℃に冷却し、2M リチウムジイソプロピルアミド／テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液（24.67 ml）を滴下した。-78℃で30分間攪拌した。この混合物にN-メトキシ-N-メチルアセタミド（5.25 ml）を加え、-78℃で35分間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮し

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（ヘキサン：酢酸エチル＝１２：８８から酢酸エチル）で精製した。得られた粗生成物にトルエン（１２ｍｌ）を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物（２．０４ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.27 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.49 – 4.61 (m, 2H), 5.66 – 5.78 (m, 1H), 7.94 (s, 1H)

[0294] 第７工程

(R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((S) – 6 – メチル – 3 – (トリフルオロメチル) – 5, 6 – ジヒドロイミダゾ [1, 5 – a] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 – c] ピラジン – 8 – イル) プロパン – 2 – オール

[0295] [化46]



[0296] 先の工程で得られた (S) – 1 – (6 – メチル – 3 – (トリフルオロメチル) – 5, 6 – ジヒドロイミダゾ [1, 5 – a] [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4 – c] ピラジン – 8 – イル) エタン – 1 – オン (２．０４ｇ) にテトラヒドロフラン (４０．８ｍｌ) を混合した。氷冷下、フッ化セシウム (０．２１７ｇ) 及び (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (２．１１１ｍｌ) を加え、０℃で２５分間攪拌した。氷冷下、メタノール (２４．４８ｍｌ) と炭酸カリウム (１．１８６ｇ) を加え、室温で１時間攪拌した。この反応混合物にシリカゲル (４０ｍｌ) を加え、シリカゲル (２０ｍｌ) パッドで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１６：８４から酢酸エチル）で精製した。得られた粗生成物にトルエン (２０ｍｌ) と酢酸エチル (４ｍｌ) を加え、８０℃で攪拌した。析出した固体を濾取した。得られた固体に酢酸エチル (６ｍｌ) とヘキサン (４ｍｌ) を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (１．１７１ｇ) を得た。表題化合

物の立体配置はX線結晶構造解析により決定した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.28 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.48 (dd, $J=13.64$, 3.93Hz, 1H), 4.55 (d, $J=13.64\text{Hz}$, 1H), 5.45 – 5.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)

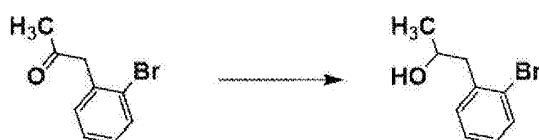
[0297] 製造例 4

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[5, 1-a]イソキノリン-3-イル)プロパン-2-オール (実施例 1 の化合物) の合成

[0298] 第 1 工程

1-(2-ブロモフェニル)プロパン-2-オール

[0299] [化47]



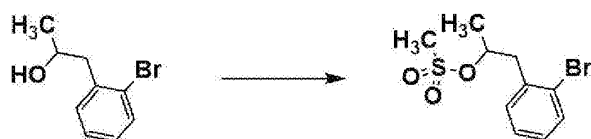
[0300] 1-(2-ブロモフェニル)プロパン-2-オン (2 g) をメタノール (10 ml) に混合した。氷冷下、この混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.533 g) を加え、室温で3時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=95：5から60：40) で精製することにより、表題化合物 (1.937 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.27 (d, $J=6.01\text{Hz}$, 3H), 1.46 (d, $J=3.93\text{Hz}$, 1H), 2.83 (dd, $J=13.52$, 7.98Hz, 1H), 2.96 (dd, $J=13.52$, 4.74Hz, 1H), 4.07 – 4.19 (m, 1H), 7.04 – 7.13 (m, 1H), 7.21 – 7.28 (m, 2H), 7.54 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H)

[0301] 第 2 工程

1-(2-ブロモフェニル)プロパン-2-イル メタンシルホネート

[0302] [化48]



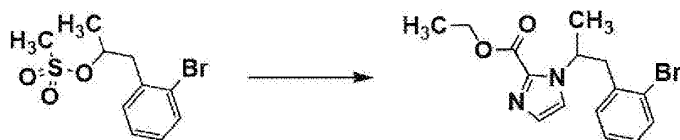
[0303] メタンスルホン酸無水物（2.11 g）をジクロロメタン（10 ml）に混合した。氷冷下、この混合物に先の工程で得られた 1-（2-ブロモフェニル）プロパン-2-オール（1.737 g）とトリエチルアミン（3.38 ml）を加え、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5から60：40）で精製することにより、表題化合物（2.142 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.51 (d, $J=6.24\text{Hz}$, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.00 – 3.14 (m, 2H), 4.94 – 5.06 (m, 1H), 7.08 – 7.17 (m, 1H), 7.23 – 7.30 (m, 2H), 7.56 (d, $J=7.86\text{Hz}$, 1H)

[0304] 第3工程

エチル 1-（1-（2-ブロモフェニル）プロパン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート

[0305] [化49]



[0306] エチル 1H-イミダゾール-2-カルボキシレート（3.54 g）と炭酸セシウム（3.29 g）をジメチルホルムアミド（11.85 ml）に混合した。反応溶液を80℃に加熱後、先の工程で得られた 1-（2-ブロモフェニル）プロパン-2-イル メタンスルホネート（1.54 g）を加え、終夜攪拌した。この反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で3回、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝88

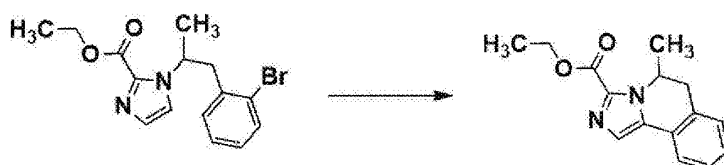
: 12 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (0.383 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.54 (d, J=6.94Hz, 3H), 3.04 (dd, J=13.64, 7.86Hz, 1H), 3.27 (dd, J=13.64, 6.24Hz, 1H), 4.27 (q, J=7.17Hz, 2H), 5.74 – 5.86 (m, 1H), 6.87 (dd, J=7.51, 1.73Hz, 1H), 7.04 (td, J=7.63, 1.70Hz, 1H), 7.12 (td, J=7.46, 1.31Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.50 (dd, J=7.98, 1.27Hz, 1H)

[0307] 第4工程

エチル 5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [5,1-a] イソキノリン-3-カルボキシレート

[0308] [化50]



[0309] 先の工程で得られたエチル 1-(1-(2-ブロモフェニル)プロパン-2-イル)-1H-イミダゾール-3-カルボキシレート (383 mg)、酢酸パラジウム (II) (74.3 mg)、炭酸カリウム (305 mg) 及びジ-1-アダマンチル-n-ブチルホスフィン (178 mg) をジメチルアセトアミド (3.7 ml) に混合した。アルゴン雰囲気下、この混合物を 120℃ で7時間攪拌した。氷冷下、水を加えた後、析出した固体を濾取した。濾液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣と濾取した固体をそれぞれシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=88:12 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (145 mg) を得た。

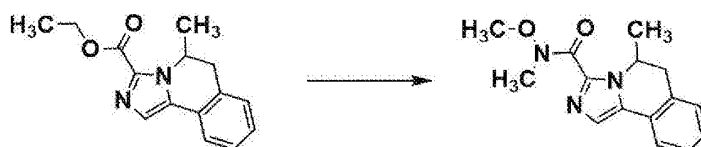
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.05Hz, 3H), 2.84 (d, J=15.95Hz, 1H), 3.36 (dd, J=15.95, 6.24Hz, 1H), 4.35 – 4.50 (m, 2H), 5.59 – 5.69 (m, 1H), 7.23 – 7.33 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.

59 (d, J=6.94Hz, 1H)

[0310] 第5工程

N-メトキシ-N, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボキサミド

[0311] [化51]



[0312] 先の工程で得られたエチル 5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボキシレート (82.4 mg) をエタノール (1.6 ml) に混合した。氷冷下、2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、トルエン共沸した。得られた残渣をジメチルホルムアミドに混合した。氷冷下、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (94 mg)、HATU (183 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.253 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 88：12 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (80 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.82 (dd, J=15.84, 1.49Hz, 1H), 3.35 (dd, J=15.84, 5.98Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.38 – 5.50 (m, 1H), 7.11 – 7.34 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.47Hz, 1H)

[0313] 第6工程

1- (5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) エタン-1-オン

[0314] [化52]



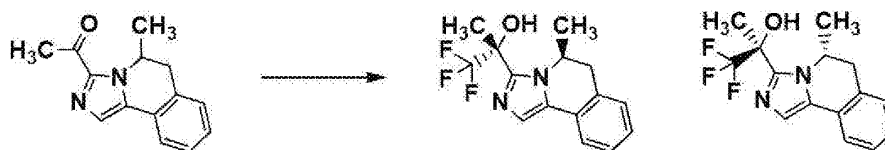
[0315] 先の工程で得られたN-メトキシーN, 5-ジメチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-カルボキサミド (80 mg) にテトラヒドロフラン (2 ml) を混合した。氷冷下、この混合物に1 M メチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液 (0.59 ml) を滴下し、1時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=12:88から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (46.3 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24 (d, J=6.70Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.82 (dd, J=15.95, 1.39Hz, 1H), 3.33 (dd, J=15.95, 6.47Hz, 1H), 5.61 – 5.73 (m, 1H), 7.23 – 7.33 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.57 – 7.64 (m, 1H)

[0316] 第7工程

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) プロパン-2-オール

[0317] [化53]



[0318] 先の工程で得られた1-(5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン-3-イル) エタン-1-オン (46.3 mg) にジメチルホルムアミド (1 ml) を混合した。氷冷下、フッ化セシウム (7.42 mg) と (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (54.1 μl) を

加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下、メタノール（0.332 ml）と炭酸カリウム（40.5 mg）を加え、室温で30分間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝12：88から酢酸エチル）及び薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で順次精製することにより、表題化合物（50.8 mg）をラセミ体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.77 (dd, J=15.49, 1.62Hz, 1H), 3.28 (dd, J=15.49, 5.32Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 5.10 – 5.20 (m, 1H), 7.17 – 7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.40Hz, 1H)

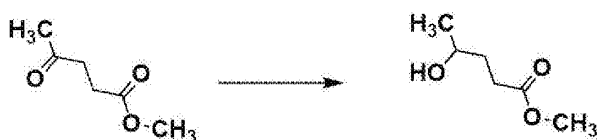
[0319] 製造例 5

2-（3-シクロプロピル-5-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]イソオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-7-イル）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール（実施例34の化合物）及び2-（3-シクロプロピル-5-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]イソオキサゾロ[3, 4-c]ピリジン-7-イル）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール（実施例35の化合物）の合成

[0320] 第1工程

メチル 4-ヒドロキシペンタノエート

[0321] [化54]



[0322] メチル 4-オキソペンタノエート（14 g）をメタノール（112 ml）に混合した。この混合物を-78℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（

4.07 g)を加え、 -50°C で2時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝12：88から酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（11.15 g）を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0323] 第2工程

メチル 1-（5-メトキシ-5-オキソペンタン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

[0324] [化55]



[0325] メチル 1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（3 g）にトルエン（24 ml）を混合した。この混合物に先の工程で得られたメチル 4-ヒドロキシペンタノエートの粗生成物（4.85 g）とトリオクチルホスフィン（10.58 g）を加えた。この混合物を 80°C に加熱後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（5.77 g）を滴下し、3時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝50：50から酢酸エチル、その後酢酸エチル：メタノール＝90：10）で精製することにより、表題化合物（2.6 g）を得た。

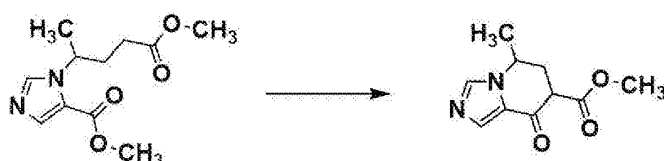
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.52 (d, $J=6.94\text{Hz}$, 3H), 2.05 - 2.35 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.17 - 5.30 (m, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 2H)

[0326] 第3工程

メチル 5-メチル-8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-7-カルボキシレート

[0327]

[化56]

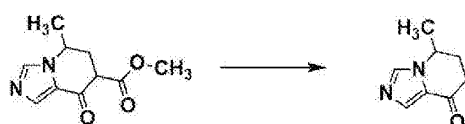


[0328] 先の工程で得られたメチル 1-（5-メトキシ-5-オキソペンタン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート（1.48 g）にテトラヒドロフラン（45 ml）を混合した。この混合物にカリウム tert-ブトキシド（0.76 g）を加え、室温で3時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（1.04 g）を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0329] 第4工程

5-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8(5H)-オン

[0330] [化57]



[0331] 先の工程で得られたメチル 5-メチル-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-カルボキシレートの粗生成物（1 g）にジメチルスルホキシド（6.82 ml）を混合した。この混合物に塩化ナトリウム（0.421 g）と水（1.73 ml）を加え、160℃で3時間攪拌した。この反応混合物の減圧濃縮により水を留去した後、陽イオン交換カラムクロマトグラフィー（メタノールから1N アンモニア/メタノール溶液）で2回精製することにより、表題化合物（0.714 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.54 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.86 - 2.02 (m, 1H), 2.16 - 2.28 (m, 1H), 2.52 - 2.59 (m, 2H), 4.35 - 4.50 (m, 1H), 7.63 (d, J=0.69Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)

[0332] 第5工程

7-(シクロプロパンカルボニル)-5-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8(5H)-オン

[0333] [化58]



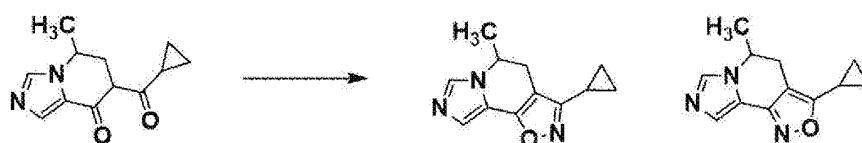
[0334] 先の工程で得られた5-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8(5H)-オン(100mg)にテトラヒドロフラン(1.5ml)を混合した。氷冷下、この混合物に1.1M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド／*n*-ヘキサン溶液(0.908ml)を滴下し、40分間攪拌した。この反応混合物にシクロプロパンカルボニルクロリド(77mg)を加え、0℃で5分間、室温で25分間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル：メタノール=90：10)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(91.1mg)を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0335] 第6工程

3-シクロプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]イソオキサゾロ[5,4-c]ピリジンと3-シクロプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]イソオキサゾロ[3,4-c]ピリジンの混合物

[0336]

[化59]



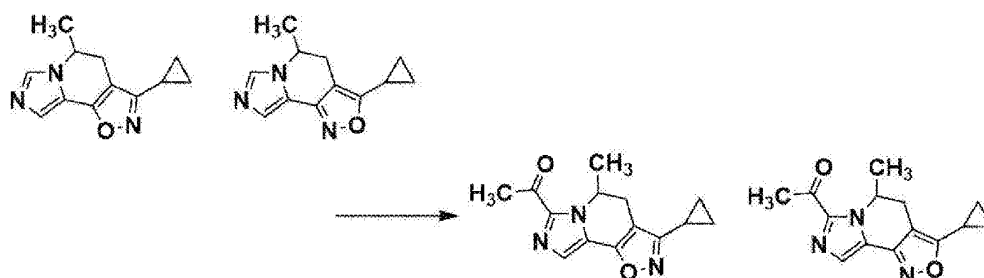
[0337] 先の工程で得られた7-(シクロプロパンカルボニル)-5-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8(5H)-オンの粗生成物(90mg)に酢酸(0.9ml)を混合した。この混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩(86mg)を加え、90℃で40分間攪拌した。室温に放冷後、この反応混合物に硫酸(81mg)を加え、100℃で2時間、110℃で4時間攪拌した。室温に放冷後、この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル:メタノール=90:10)及びプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=90:10)で順次精製することにより、表題化合物の粗生成物(45.2mg)を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0338] 第7工程

1-(3-シクロプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]イソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-7-イル)エタン-1-オンと1-(3-シクロプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]イソオキサゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)エタン-1-オンの混合物

[0339]

[化60]

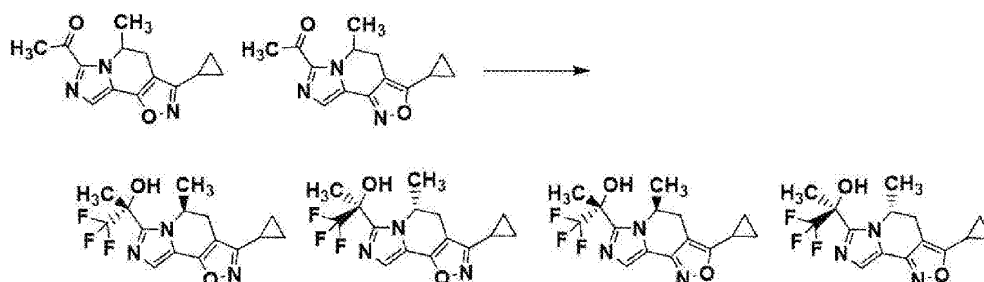


[0340] 先の工程で得られた3-シクロプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]イソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン及び3-シクロプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]イソオキサゾロ[3,4-c]ピリジンの粗生成物(43.2mg)にテトラヒドロフラン(0.864ml)を混合した。この混合物を-78℃に冷却し、2M リチウムジイソプロピルアミド溶液(0.251ml)を滴下した。-78℃で40分間攪拌した。この混合物にN-メトキシー-N-メチルアセタミド(62.1mg)を加え、-78℃で1時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=75：25から50：50)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(18.8mg)を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0341] 第8工程

2-(3-シクロプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]イソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-7-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(実施例34の化合物)及び2-(3-シクロプロピル-5-メチル-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]イソオキサゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(実施例35の化合物)

[0342] [化61]



[0343] 先の工程で得られた 1- (3-シクロプロピル-5-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] イソオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-7-イル) エタン-1-オンと 1- (3-シクロプロピル-5-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] イソオキサゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-イル) エタン-1-オンの粗生成物 (17 mg) にテトラヒドロフラン (0.34 ml) を混合した。氷冷下、フッ化セシウム (7.42 mg) と (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (54.1 μ l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、メタノール (0.332 ml) と炭酸カリウム (40.5 mg) を加え、室温まで昇温しながら 1.5 時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、分層した後、有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 12 : 88 から酢酸エチル) で精製することにより、実施例 34 の化合物 (5.2 mg) 及び実施例 35 の化合物 (8.4 mg) をそれぞれラセミ体として得た。イソオキサゾール部の構造は NMR により決定した。

2- (3-シクロプロピル-5-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] イソオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-7-イル) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.02 - 1.04 (m, 4H), 1.30 (d, $J=3.29\text{Hz}$, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.63 - 2.67 (m, 1H), 3.05 - 3.11 (m, 1H), 3.33 - 3.37 (m, 1H), 5.30 - 5.36 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)

2- (3-シクロプロピル-5-メチル-4, 5-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] イソオキサゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-イル) -1, 1, 1-

ートリフルオロプロパン-2-オール

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.06 – 1.16 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.79 (dd, J=15.55, 1.79Hz, 1H), 2.96 – 3.02 (m, 1H), 3.87 – 4.04 (m, 1H), 5.42 – 5.44 (m, 1H), 7.60 (s, 1H)

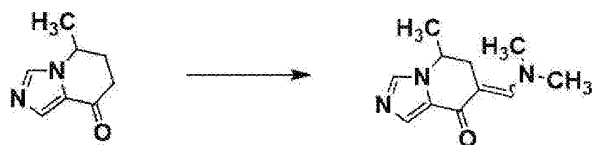
[0344] 製造例 6

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリミジン-8-イル)プロパン-2-オール (実施例 6 の化合物) の合成

[0345] 第 1 工程

7-((ジメチルアミノ) メチレン) -5-メチル-6, 7-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8 (5H) -オン

[0346] [化62]



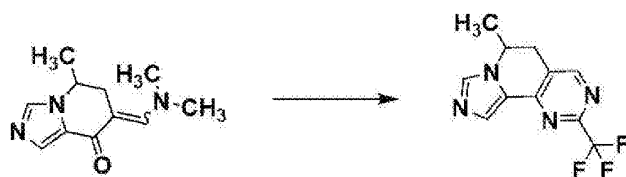
[0347] 5-メチル-6, 7-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-8 (5H) -オン (250 mg) に 1, 4-ジオキサソ (1.25 ml) を混合した。この混合物に tert-ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタン (435 mg) を加え、110℃で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0348] 第 2 工程

6-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリミジン

[0349]

[化63]



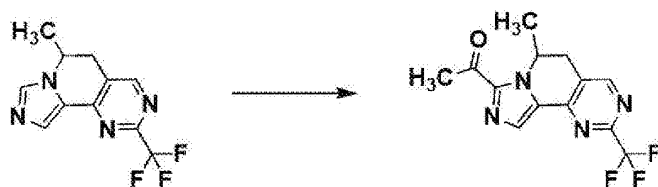
[0350] 先の工程で得られた 7-((ジメチルアミノ)メチレン)-5-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8(5H)-オンの粗生成物にエタノール(0.95 ml)を混合した。この混合物にトリフルオロアセトアミジン(142 mg)を加え、室温で15分間攪拌した。この混合物にナトリウムエトキシド(86 mg)を加え、加熱還流下で終夜攪拌した。反応混合物を室温に放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5から60:40)で精製することにより、表題化合物(172.6 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.62 (d, J=6.47Hz, 3H), 2.94 (dd, J=16.18, 8.32Hz, 1H), 3.25 (dd, J=16.18, 5.09Hz, 1H), 4.44 - 4.58 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

[0351] 第3工程

1-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)エタン-1-オン

[0352] [化64]



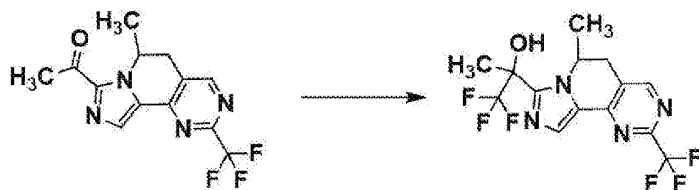
[0353] 先の工程で得られた6-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリミジン(50mg)にテトラヒドロフラン(0.5ml)を混合した。この混合物を-78℃に冷却し、2M リチウムジイソプロピルアミド溶液(0.118ml)を滴下した。-78℃で1時間攪拌した。この混合物にN-メトキシ-N-メチルアセタミド(40.6mg)を加え、-78℃で1時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=12:88から酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物(17.2mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.30 (d, J=6.70Hz, 3H), 3.00 (dd, J=16.30, 1.16Hz, 1H), 3.38 (dd, J=16.30, 6.59Hz, 1H), 5.77 - 5.86 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)

[0354] 第4工程

1,1,1-トリフルオロ-2-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)プロパン-2-オール

[0355] [化65]



[0356] 先の工程で得られた1-(6-メチル-2-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル)エタン-1-オン(17.2mg)にテトラヒドロフラン(0.172ml)を混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム(

1. 764 mg) と (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (16.51 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、この混合物に (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (16.51 mg) を加え、室温で20分間攪拌した。氷冷下、この混合物に (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (16.51 mg) を加え、室温で20分間攪拌した。氷冷下、この反応混合物にメタノール (0.103 ml) と炭酸カリウム (9.63 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。この混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製した。得られた粗生成物に酢酸エチル／ヘキサン=1／1を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (7.1 mg) をラセミ体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.14 (d, J=16.41Hz, 1H), 3.23 (dd, J=16.41, 5.32Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)

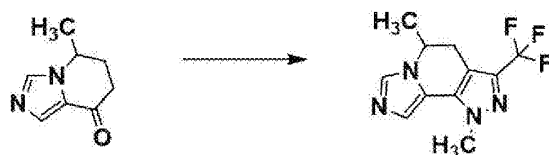
[0357] 製造例 7

2- (1, 5-ジメチル-3- (トリフルオロメチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [1, 5-a] ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-7-イル) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (実施例 24 の化合物) の合成

[0358] 第 1 工程

1, 5-ジメチル-3- (トリフルオロメチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ [1, 5-a] ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン

[0359] [化66]



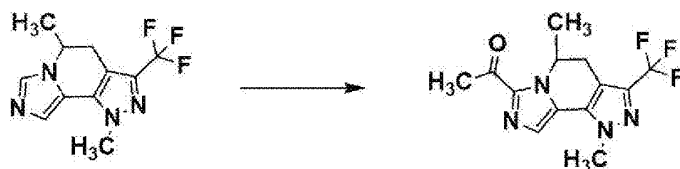
[0360] 5-メチル-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-8(5H)-オン(150mg)にテトラヒドロフラン(1.5ml)を混合した。この混合物にトリフルオロ酢酸エチル(312mg)を加えた。氷冷下、この混合物に水素化ナトリウム(88mg)を加え、室温で10分間攪拌した後、60℃で1時間攪拌した。室温に放冷後、この反応混合物にメチルヒドラジン(138mg)とエタノール(1.5ml)を加えた。反応混合物を95℃で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、酢酸で共沸した。得られた残渣に酢酸(1.5ml)とメチルヒドラジン(138mg)を加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=95:5から60:40)で精製することにより、表題化合物(170.4mg)を得た。ピラゾール部のメチル基の置換位置は二次元NMRにより決定した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.44 (d, J=6.47Hz, 3H), 2.72 (dd, J=15.95, 7.86Hz, 1H), 3.09 (dd, J=15.95, 5.55Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.41 - 4.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H)

[0361] 第2工程

1-(1,5-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)エタン-1-オン

[0362] [化67]



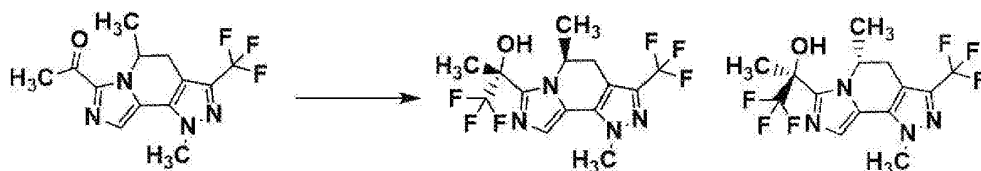
[0363] 先の工程で得られた1,5-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピ

リジン（１７０．４ｍｇ）にテトラヒドロフラン（５．１１２ｍｌ）を混合した。この混合物を－７８℃に冷却し、２Ｍ リチウムジイソプロピルアミド溶液（０．８３１ｍｌ）を滴下した。－７８℃で３０分間攪拌した。この混合物にＮ－メトキシーＮ－メチルアセタミド（２０６ｍｇ）を加え、－７８℃で１時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１２：８８から酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（１５０ｍｇ）を得た。

[0364] 第３工程

２－（１，５－ジメチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール

[0365] [化68]



[0366] 先の工程で得られた１－（１，５－ジメチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）エタン－１－オン（１５０ｍｇ）にテトラヒドロフラン（１．５ｍｌ）を混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム（１．７６４ｍｇ）と（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（１４３ｍｇ）を加え、室温で４５分間攪拌した。氷冷下、この混合物に（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（１４３ｍｇ）を加え、室温で１５分間攪拌した。氷冷下、この反応混合物にメタノール（０．１０３ｍｌ）と炭酸カリウム（９．６３ｍｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。この混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和塩化ナ

トリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１２：８８から酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（１２７．７ｍｇ）をラセミ体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.16 (d, $J=6.58\text{Hz}$, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.90 (d, $J=16.14\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J=16.14$, 5.38Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.32 – 5.43 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)

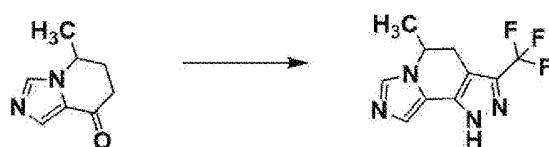
[0367] 製造例 8

１，１，１－トリフルオロ－２－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[１，５－a]ピラゾロ[３，４－c]ピリジン－７－イル）プロパン－２－オール（実施例５０の化合物）の合成

[0368] 第１工程

５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[１，５－a]ピラゾロ[３，４－c]ピリジン

[0369] [化69]



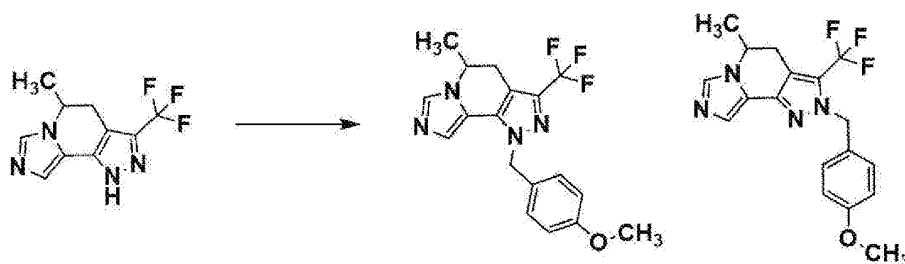
[0370] ５－メチル－６，７－ジヒドロイミダゾ[１，５－a]ピリジン－８（５Ｈ）－オン（２００ｍｇ）にテトラヒドロフラン（８ｍｌ）を混合した。この混合物にトリフルオロ酢酸エチル（２２７ｍｇ）を加えた。この混合物に水素化ナトリウム（８０ｍｇ）を加え、室温で１時間攪拌した後、７０℃で１．５時間攪拌した。室温に放冷後、この反応混合物にトリフルオロ酢酸エチル（３７．８ｍｇ）を加え、７０℃で３０分間攪拌した。室温に放冷後、この反応混合物に酢酸（８０ｍｇ）を加え、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸（２ｍｌ）、ヒドラジン１水和物（２３３ｍｇ）及び硫酸（２６１ｍｇ）を加え、１００℃で２時間攪拌した。この反応混合物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（酢酸エチルから酢酸エチル：メタノール＝８０：２０）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（３１６．８ｍｇ）を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0371] 第２工程

１－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジンと２－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジンの混合物

[0372] [化70]

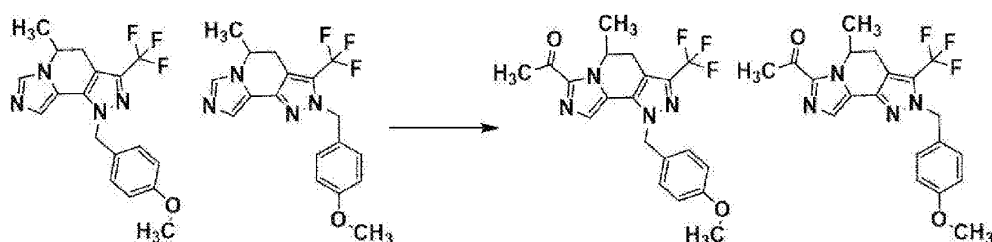


[0373] 先の工程で得られた５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジンの粗生成物（８２ｍｇ）にジメチルホルムアミド（０．８２ｍｌ）を混合した。氷冷下、この混合物に水素化ナトリウム（１６．２５ｍｇ）を加え、３０分間攪拌した。氷冷下、この反応混合物に４－メトキシベンジルクロリド（５８．３ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１２：８８から酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（６７．１ｍｇ）を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0374] 第３工程

1-(1-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)エタン-1-オンと1-(2-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-2H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)エタン-1-オンの混合物

[0375] [化71]



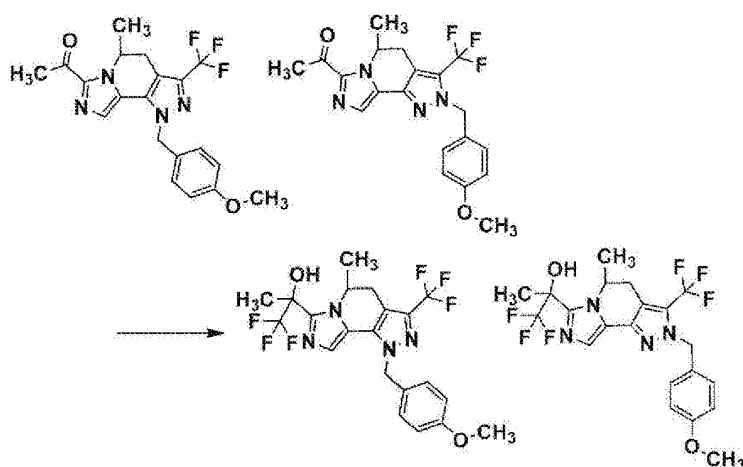
[0376] 先の工程で得られた1-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジンと2-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジンの粗生成物(61.1mg)にテトラヒドロフラン(0.611ml)を混合した。この混合物を-78℃に冷却し、2M リチウムジイソプロピルアミド溶液(0.211ml)を滴下した。-78℃で45分間攪拌した。この混合物にN-メトキシ-N-メチルアセタミド(52.2mg)を加え、-78℃で40分間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し、分層した。有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：80から酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(48mg)を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0377] 第4工程

1,1,1-トリフルオロ-2-(1-(4-メトキシベンジル)-5-メ

チル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)プロパン-2-オールと1,1,1-トリフルオロ-2-(2-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-2H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)プロパン-2-オールの混合物

[0378] [化72]



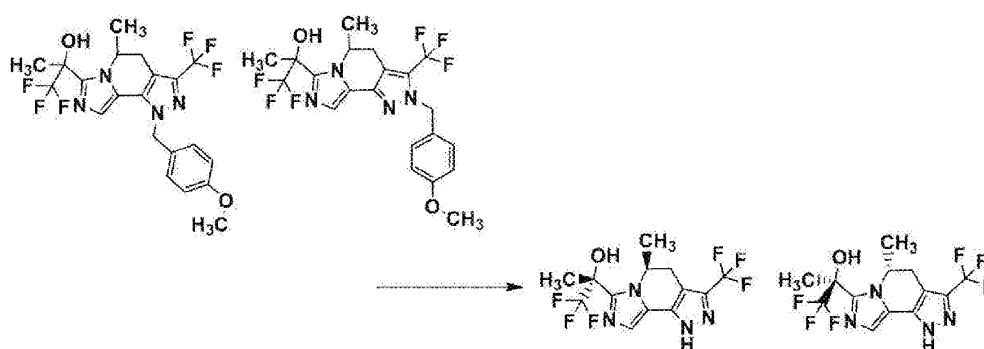
[0379] 先の工程で得られた1-(1-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)エタン-1-オンと1-(2-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-2H-イミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)エタン-1-オンの粗生成物(45mg)にテトラヒドロフラン(0.9ml)を混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム(5.07mg)と(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(47.5mg)を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、この反応混合物にメタノール(0.45ml)と炭酸カリウム(77mg)を加え、2時間攪拌した。この混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、濾液

を減圧濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（１１．８ｍｇ）を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0380] 第５工程

１，１，１－トリフルオロ－２－（５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）プロパン－２－オール

[0381] [化73]



[0382] 先の工程で得られた１，１，１－トリフルオロ－２－（１－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）プロパン－２－オールと１，１，１－トリフルオロ－２－（２－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－３－（トリフルオロメチル）－４，５－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－７－イル）プロパン－２－オールの粗生成物（１１．５ｍｇ）にジクロロメタン（０．４６ｍｌ）を混合した。この混合物にトリフルオロ酢酸（０．０４６７ｍｌ）を加え、室温で２日間、６０℃で２時間攪拌した。この混合物にトリフルオロ酢酸（０．３ｍｌ）を加え、７０℃で２時間、８０℃で終夜攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルを２回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られ

た残渣をプレパラティブ薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）で精製することにより、表題化合物（６．５ｍｇ）をラセミ体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.17 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 5.30 - 5.45 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 14.06 (s, 1H)

[0383] 製造例 9

(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-9-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a][1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-c]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール（実施例 13 の化合物）の合成

[0384] 第 1 工程

tert-ブチル (R)-2-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオンイル)ヒドラジン-1-カルボキシレート

[0385] [化74]



[0386] tert-ブトキシカルボニルヒドラジン（１．１７ｇ）をアセトニトリル（１５ｍｌ）に混合した。この混合物に(R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸（１ｇ）を加えた。氷冷下、この混合物に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物（０．５８１ｇ）及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（１．４５５ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮した後、得られた残渣に酢酸エチルを加え、０．５Ｎ 塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物（１．６６ｇ）を得た。

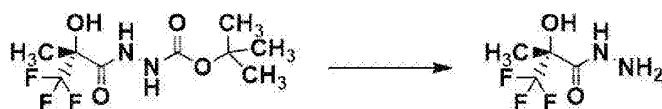
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.27 - 1.42 (m, 9H), 1.46 (s, 3H), 6.99 (s,

¹H), 8.31 (s, 0.25H), 8.76 (s, 0.75H), 9.64 – 9.96 (m, 1H)

[0387] 第2工程

(R) – 3, 3, 3 – トリフルオロ – 2 – ヒドロキシ – 2 – メチルプロパン
ヒドラジド

[0388] [化75]



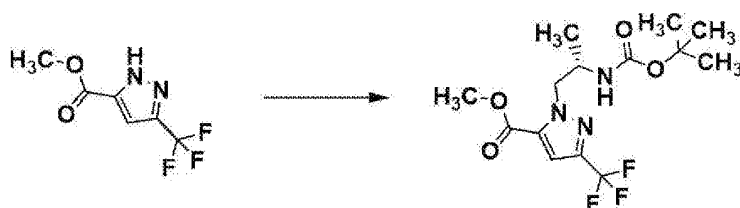
[0389] 先の工程で得られた *tert* – ブチル (R) – 2 – (3, 3, 3 – トリ
フルオロ – 2 – ヒドロキシ – 2 – メチルプロパノイル) ヒドラジン – 1 – カ
ルボキシレート (0.6 g) を酢酸エチル (1.114 ml) に混合した。
氷冷下、この混合物にトリフルオロ酢酸 (2.78 ml) を加え、室温で5
時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮した後、陽イオン交換カラムクロ
マトグラフィー (メタノールから1N アンモニア/メタノール溶液) で精
製することにより、表題化合物 (155.8 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.44 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 9.
28 (brs, 1H)

[0390] 第3工程

メチル (S) – 1 – (2 – ((*tert* – ブトキシカルボニル) アミノ)
プロピル) – 3 – (トリフルオロメチル) – 1H – ピラゾール – 5 – カルボ
キシレート

[0391] [化76]



[0392] メチル 3 – (トリフルオロメチル) – 1H – ピラゾール – 5 – カルボキ
シレート (200 mg)、N – (*tert* – ブトキシカルボニル) – L – ア
ラニノール (271 mg) 及びトリフェニルホスフィン (405 mg) をテ

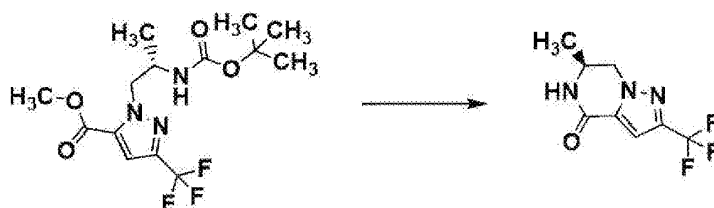
トラヒドロフラン（2 m l）に混合した。この混合物を80℃に加熱後、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（0.3 m l）を滴下した。反応混合物を80℃で2時間、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝92：8から44：66）で精製することにより、表題化合物（388.9 m g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.18 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.31 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 4.14 – 4.29 (m, 1H), 4.37 – 4.52 (m, 1H), 4.55 – 4.79 (m, 2H), 7.06 (s, 1H)

[0393] 第4工程

(S)－6－メチル－2－（トリフルオロメチル）－6,7－ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン－4（5H）－オン

[0394] [化77]



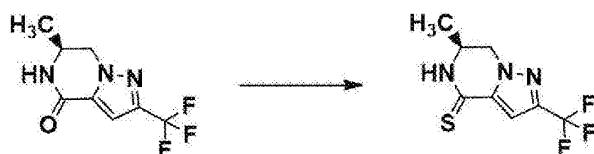
[0395] 先の工程で得られたメチル (S)－1－（2－（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）－3－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－5－カルボキシレート（362 m g）をクロロホルム（2 m l）に混合した。氷冷下、この混合物にトリフルオロ酢酸（2 m l）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。得られた残渣にメタノール（3.62 m l）と炭酸ナトリウム（437 m g）を加え、室温で3時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、室温で30分間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物（193.4 m g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 3.97 – 4.16 (m, 2H), 4.49 (dd, J=12.60, 4.05Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

[0396] 第5工程

(S) - 6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5 H) - チオン

[0397] [化78]



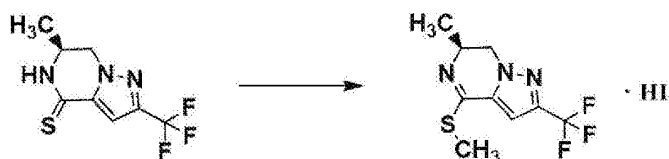
[0398] 先の工程で得られた (S) - 6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5 H) - オン (193.4 mg) をテトラヒドロフラン (3.868 ml) に混合した。この混合物に 2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 2, 4 - ジチアジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド (250 mg) を加え、70℃で7時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 92 : 8 から 44 : 66) で精製することにより、表題化合物 (199.8 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47 (d, J=6.47Hz, 3H), 4.03 - 4.23 (m, 2H), 4.48 (dd, J=12.25, 3.47Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H)

[0399] 第6工程

(S) - 6 - メチル - 4 - (メチルチオ) - 2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン ヨウ化水素酸塩

[0400] [化79]



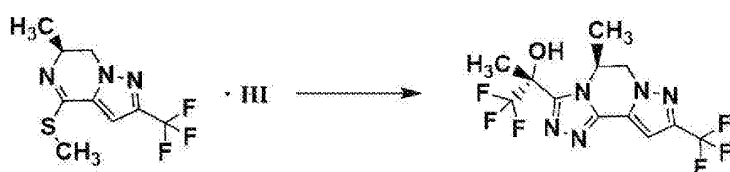
[0401] 先の工程で得られた (S) - 6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 6, 7 - ジヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 4 (5 H) - チオン (80 mg) をアセトン (0.8 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にヨウ化メチル (57.9 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、この混

合物にヨウ化メチル（５７．９ｍｇ）を加え、室温で７時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（１２８ｍｇ）を得た。この粗生成物は更なる精製をせず、次の工程に進めた。

[0402] 第７工程

(R)－１，１，１－トリフルオロ－２－((S)－５－メチル－９－(トリフルオロメチル)－５，６－ジヒドロピラゾロ[１，５－a][１，２，４]トリアゾロ[３，４－c]ピラジン－３－イル)プロパン－２－オール

[0403] [化80]



[0404] 先の工程で得られた(S)－６－メチル－４－(メチルチオ)－２－(トリフルオロメチル)－６，７－ジヒドロピラゾロ[１，５－a]ピラジンヨウ化水素酸塩の粗生成物（１２８ｍｇ）と第２工程で得られた(R)－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロパンヒドラジド（６１ｍｇ）をイソプロパノール（１ｍｌ）に混合した。この混合物に酢酸（０．０３９ｍｌ）を加え、１００℃で１．５時間攪拌した。室温に放冷し、この反応混合物に酢酸ナトリウム（５６ｍｇ）と水（０．２５６ｍｌ）を加え、１００℃で終夜攪拌した。反応混合物を陽イオン交換カラムクロマトグラフィー（メタノール）とシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２から酢酸エチル）で順次精製することにより、表題化合物（３２．２ｍｇ）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.30 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)

[0405] 製造例１０

(R)－２－((S)－９－(ジフルオロメトキシ)－５－メチル－５，６－ジヒドロイミダゾ[１，５－a]ピラゾロ[５，１－c]ピラジン－３－

イル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (実施例 23 の化合物) の合成

[0406] 第 1 工程

エチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

[0407] [化81]



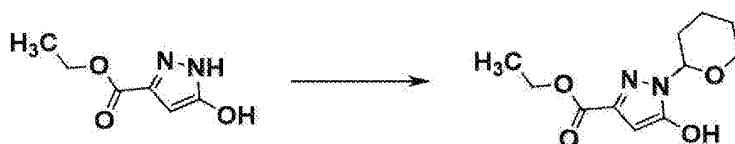
[0408] アセチレンジカルボン酸ジエチル (250 ml) にアセトニトリル (797 ml) を混合した。氷冷下、ヒドラジン-水和物 (80 ml) と酢酸 (17.9 ml) を順次滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を氷冷下で 2 時間攪拌した後、析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (156.71 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.26 (t, J=7.05Hz, 3H), 3.94 - 4.53 (m, 2H), 5.39 - 6.26 (m, 1H), 9.47 - 11.36 (brm, 1H), 12.73 (s, 1H)

[0409] 第 2 工程

エチル 5-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

[0410] [化82]



[0411] 先の工程で得られたエチル 5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (300 g) にアセトニトリル (720 ml) を混合した。室温でピリジニウム p-トルエンスルホナート (24.14 g) を加えた。この混合物に 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (170 g) を滴下し、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を氷冷下で 2 時間攪拌した後、析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (410 g) を得た。

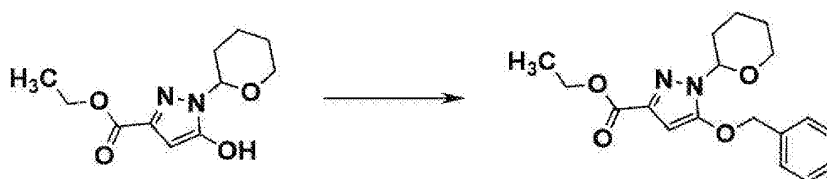
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.25 (t, J=7.05Hz, 3H), 1.42 - 1.77 (m, 4H),

1.88 – 1.99 (m, 1H), 2.12 – 2.26 (m, 1H), 3.49 – 3.61 (m, 1H), 3.85 – 3.94 (m, 1H), 4.13 – 4.29 (m, 2H), 5.27 – 5.35 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 11.63 (s, 1H)

[0412] 第3工程

エチル 5 – (ベンジルオキシ) – 1 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキシレート

[0413] [化83]



[0414] 先の工程で得られたエチル 5 – ヒドロキシ – 1 – (テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキシレート (205 g) に N – メチルピロリドン (615 ml) を混合した。水冷下、炭酸カリウム (142 g) を加えた後、ベンジルブロミド (175 g) を滴下し、室温で2時間攪拌した。この混合物に酢酸 (25.6 g) を滴下し、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に水 (1.23 L) を加え、酢酸イソプロピル (2.05 L) で抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液 (1.025 L) で2回洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸イソプロピル (2.05 L) で共沸した。得られた固体に酢酸イソプロピル (615 ml) を加え、55℃で加熱攪拌し、溶解させた。この溶液を40℃に徐冷し、種晶を接種した。得られた懸濁液に n – ヘプタン (2.46 L) を滴下し、室温まで徐冷した後、室温で2時間攪拌した。氷冷下で2時間攪拌した後、析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (235.15 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.26 (t, J=7.05Hz, 3H), 1.45 – 1.56 (m, 2H), 1.57 – 1.80 (m, 2H), 1.89 – 2.00 (m, 1H), 2.11 – 2.26 (m, 1H), 3.52 – 3.62 (m, 1H), 3.84 – 3.92 (m, 1H), 4.19 – 4.28 (m, 2H), 5.19 – 5.31 (m, 2H), 5.35 – 5.42 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.30 – 7.51 (m, 5H)

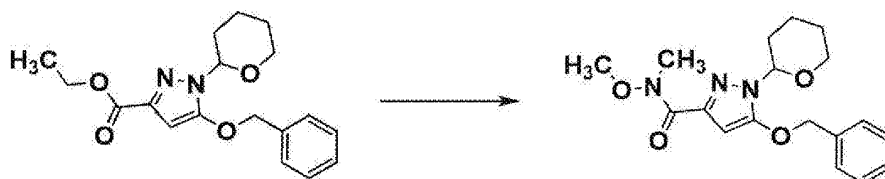
この工程において、表題化合物の結晶は種晶を用いなくても得ることがで

きる。

[0415] 第4工程

5-(ベンジルオキシ)-N-メトキシ-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

[0416] [化84]

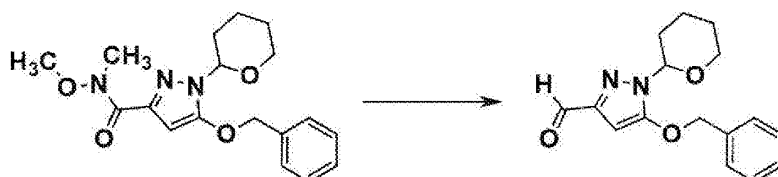


[0417] 先の工程で得られたエチル 5-(ベンジルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (235.15 g) に1,2-ジメトキシエタン (941 ml) を混合した。この混合物に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (428 ml) を滴下し、室温で3.5時間攪拌した。水冷下、この混合物にN-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 (83 g) とHOBt・H₂O (21.8 g) を加えた後、WSC・HCl (164 g) を4回に分けて加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (941 ml) を加え、トルエン (1411 ml) で抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液 (941 ml) で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン (2.35 L) で共沸した。得られた残渣にトルエンを加え、原料の重量の5倍量のトルエンを含むよう表題化合物の溶液を調製した。

[0418] 第5工程

5-(ベンジルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

[0419] [化85]

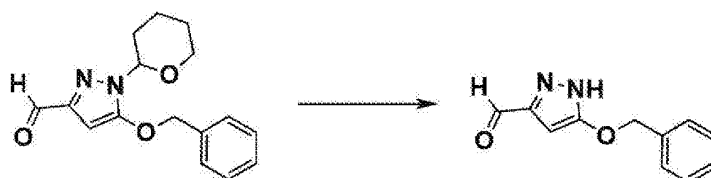


[0420] 氷冷下、先の工程で得られた 5-(ベンジルオキシ)-N-メトキシ-N-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド/トルエン溶液に 70% 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム/トルエン溶液(141 ml)を滴下し、2.5 時間攪拌した。氷冷下、この反応混合物にイソプロパノール(54.8 ml)/トルエン(118 ml)溶液を滴下した。室温に昇温し、ロッシェル塩(201 g)/水(941 ml)を加え、1 時間攪拌した。この溶液を分層し、有機層を 5%塩化ナトリウム水溶液(941 ml)で 2 回洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣を 1,2-ジメトキシエタン(2.35 L)で溶媒置換した。得られた残渣に 1,2-ジメトキシエタンを加え、原料の重量の 1.3 倍量の 1,2-ジメトキシエタンを含むよう表題化合物の溶液を調製した。

[0421] 第 6 工程

5-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

[0422] [化86]



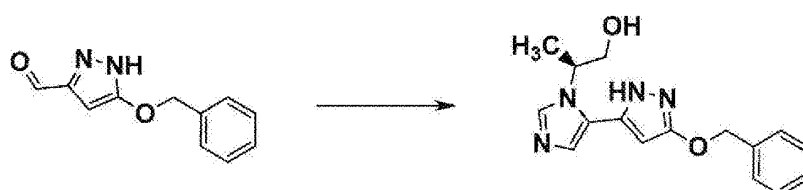
[0423] 氷冷下、先の工程で得られた 5-(ベンジルオキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド/1,2-ジメトキシエタン溶液に 1N 塩酸(1423 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(132.04 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 5.18 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.26 - 7.49 (m, 5H), 9.70 (s, 1H), 13.34 (brs, 1H)

[0424] 第 7 工程

(S)-2-(5-(3-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-オール

[0425] [化87]



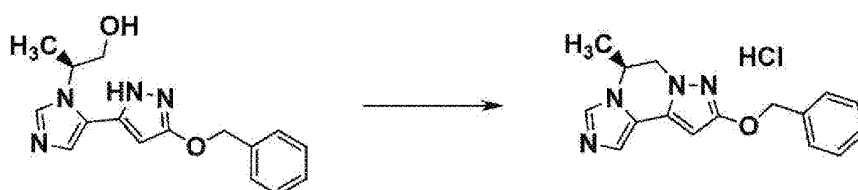
[0426] 先の工程で得られた5-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(261.97g)をジメチルホルムアミド(1040ml)に混合した。室温で(S)-2-アミノプロパン-1-オール(102g)を加え、室温で終夜攪拌した。この混合物に炭酸カリウム(358g)を加えた後、p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド(304g)を3回に分割して加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物にカリウム tert-ブトキシド(72.7g)を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に2-メチルテトラヒドロフラン(1572ml)とKCフロック(W-300G, 日本製紙株式会社, 131g)を加え、KCフロックを補助剤として用いて濾過をした。濾取物に2-メチルテトラヒドロフラン(1572ml)を加え、室温で攪拌し、濾過した。濾液を合わせて、10%塩化ナトリウム水溶液(1048ml)で3回洗浄した。1回目の水層を2-メチルテトラヒドロフラン(2620ml)で抽出し、10%塩化ナトリウム水溶液(1048ml)で3回洗浄した。有機層を合わせて、減圧濃縮し、トルエンと2-メチルテトラヒドロフランで順次共沸した。得られた残渣に2-メチルテトラヒドロフランを加え、原料の重量の4倍量の2-メチルテトラヒドロフランを含むよう表題化合物の溶液を調製した。

[0427] 第8工程

(S)-9-(ベンジルオキシ)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ
[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン 塩酸塩

[0428]

[化88]



[0429] 先の工程で得られた (S) - 2 - (5 - (3 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール / 2 - メチルテトラヒドロフラン溶液にトリフェニルホスフィン (408 g) を加えた。73℃で加熱下、40% アゾジカルボン酸ジイソプロピル / トルエン溶液 (763 ml) を滴下し、1時間攪拌した。60℃で加熱下、2 N 塩酸 / エタノール溶液 (842 ml) を滴下し、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (244.13 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.59 (d, J=6.47Hz, 3H), 4.05 - 4.19 (m, 1H), 4.43 - 4.53 (m, 1H), 4.85 - 4.99 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.26 - 7.48 (m, 5H), 8.01 (d, J=1.16Hz, 1H), 9.29 (s, 1H)

[0430] 第9工程

(S) - 9 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン

[0431] [化89]



[0432] 先の工程で得られた (S) - 9 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン 塩酸塩 (224 g) に 2 - メチルテトラヒドロフラン (896 ml) と水 (448 ml) を混合した。この混合物に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (194 ml) を加え、1時間攪拌した。この溶液を分層し、有機層を 20% 塩化ナトリウム水溶液 (896 ml) で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣を

トルエン（１Ｌ）とテトラヒドロフラン（１．１Ｌ）で順次共沸した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加え、原料の５．４倍量のテトラヒドロフランを含むよう表題化合物の溶液を調製した。

[0433] 第１０工程

(S)－１－（９－（ベンジルオキシ）－５－メチル－５，６－ジヒドロイミダゾ〔１，５－a〕ピラゾロ〔５，１－c〕ピラジン－３－イル）エタン－１－オン

[0434] [化90]



[0435] －７８℃に冷却下、先の工程で得られた（S）－９－（ベンジルオキシ）－５－メチル－５，６－ジヒドロイミダゾ〔１，５－a〕ピラゾロ〔５，１－c〕ピラジン／テトラヒドロフラン溶液に１Ｍ リチウムジイソプロピルアミド／ヘキサン－テトラヒドロフラン溶液（６３４ｍｌ）を滴下し、１時間攪拌した。この混合物にＮ－メトキシ－Ｎ－メチルアセタミド（１７３ｍｌ）を加え、－７８℃で１．５時間攪拌した。この混合物に１Ｍ リチウムジイソプロピルアミド／ヘキサン－テトラヒドロフラン溶液（６６７ｍｌ）を滴下し、２．５時間攪拌した。この反応混合物を０℃に冷却した酢酸（４０５ｍｌ）／エタノール（６７２ｍｌ）溶液に滴下した。析出した固体を濾取した。得られた固体をエタノール／水＝１／２（２０１６ｍｌ）に混合し、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物（２０５．８５ｇ）を得た。

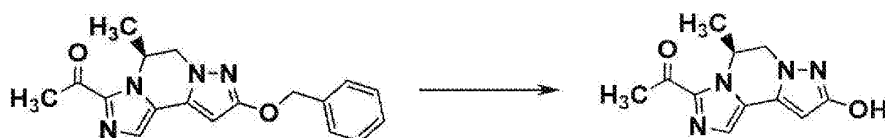
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.44 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.19 (dd, J=13.45, 1.20Hz, 1H), 4.29 (dd, J=13.45, 4.63Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.75 – 5.84 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.32 – 7.50 (m, 6H)

[0436] 第１１工程

(S)－１－（９－ヒドロキシ－５－メチル－５，６－ジヒドロイミダゾ〔

1, 5-a] ピラゾロ [5, 1-c] ピラジン-3-イル) エタン-1-オン

[0437] [化91]



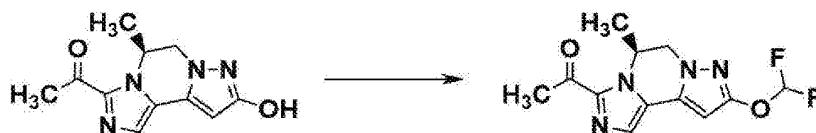
[0438] 先の工程で得られた (S)-1-(9-(ベンジルオキシ)-5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラゾロ [5, 1-c] ピラジン-3-イル) エタン-1-オン (205.7 g) を濃塩酸 (563 ml) に混合した。この混合物を 48℃ で終夜攪拌後、室温で終夜攪拌した。この反応混合物をトルエン (1.029 L) で洗浄した。得られた水層をエタノール (206 ml) と水 (411 ml) で希釈した後、4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1276 ml) と 10% クエン酸三ナトリウム水溶液 (1076 ml) を加えた。氷冷下で 2 時間攪拌した後、析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (144.84 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.28 (d, J=6.73Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.12 (d, J=13.46Hz, 1H), 4.22 (dd, J=13.46, 4.49Hz, 1H), 5.53 - 5.65 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 10.04 (s, 1H)

[0439] 第 12 工程

(S)-1-(9-(ジフルオロメトキシ)-5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラゾロ [5, 1-c] ピラジン-3-イル) エタン-1-オン

[0440] [化92]



[0441] 先の工程で得られた (S)-1-(9-ヒドロキシ-5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラゾロ [5, 1-c] ピラジン-3-イル) エタン-1-オン (1 g) をアセトニトリル (10 ml) に混合した

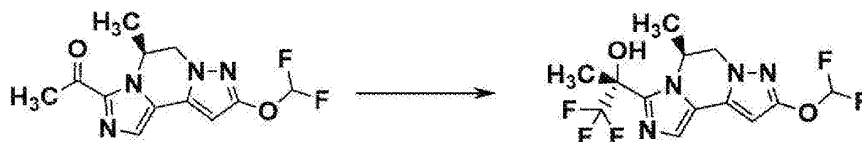
。この混合物に 8 M 水酸化カリウム水溶液 (168 ml) を加えた。氷冷下、この混合物に (ブロモジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (1.533 ml) を滴下し、氷冷下で 1 時間攪拌した。室温でこの反応混合物に水 (20 ml) と酢酸エチル (20 ml) を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 1) で精製することにより、表題化合物 (561 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.25 - 4.43 (m, 2H), 5.59 - 5.69 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.30 (t, J=73.06Hz, 1H), 7.57 (s, 1H)

[0442] 第 13 工程

(R) - 2 - ((S) - 9 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 3 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール

[0443] [化93]



[0444] 先の工程で得られた (S) - 1 - (9 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (561 mg) をテトラヒドロフラン (5.6 ml) に混合した。この混合物にフッ化セシウム (0.06g) を加えた。氷冷下、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0.587 ml) を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物にメタノール (3.366 ml) と炭酸カリウム (0.33g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3 から 1 : 1) で精製することにより、表題化合物 (529 mg) を得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 1.27 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.27 (t, $J=73.29\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)

[0445] 上記製造方法1から製造方法10並びに製造例1から10と同様の方法により、また必要に応じてその他の公知の方法を用いることにより、実施例1から103の化合物を得た。以下の表に実施例化合物の構造式及び物性データを示す。表中のRemarksは以下の内容を表す。

[0446] 1 (実施例1、3、5、6、24、25、34、35及び50)

ラセミ体

2 (実施例26)

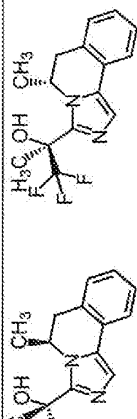
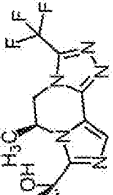
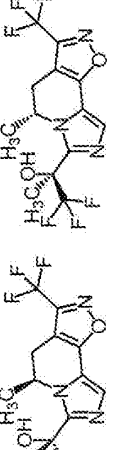
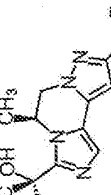
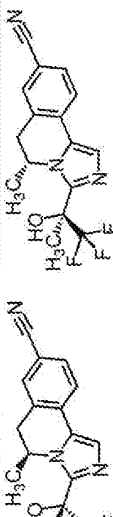
2種のジアステレオマー混合物

3 (実施例97)

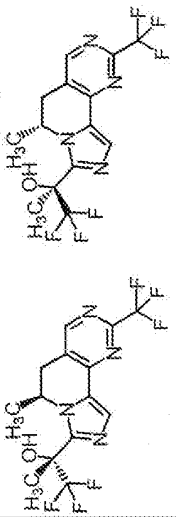
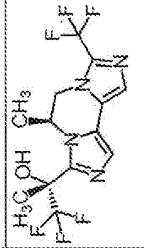
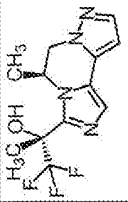
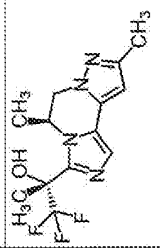
シクロプロパン部の立体配置はトランスで、2種のジアステレオマー混合物

[0447]

[表1-1]

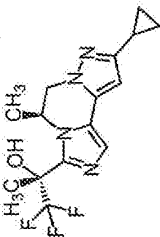
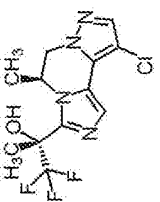
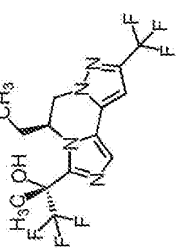
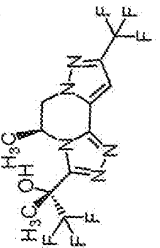
Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
1		(400 MHz, CDCl ₃) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.77 (dd, J=15.49, 1.62Hz, 1H), 3.28 (dd, J=15.49, 5.32Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.40Hz, 1H)	297	-	1
2		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.48 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.55 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.45 - 5.51 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)	356	354	
3		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.21 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.09 - 3.18 (m, 2H), 5.44 - 5.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)	356	354	1
4		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.24 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.40 - 4.56 (m, 2H), 5.37 - 5.46 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)	355	-	
5		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.12 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.98 (dd, J=16.07, 1.62Hz, 1H), 3.11 (dd, J=16.07, 5.43Hz, 1H), 5.20 - 5.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.09Hz, 1H)	322	-	1

[0448] [表1-2]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
6		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.14 (d, J=16.41Hz, 1H), 3.23 (dd, J=16.41, 5.32Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)	367	-	1
7		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.31 (dd, J=13.76, 3.81Hz, 1H), 4.51 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.33 - 5.44 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)	355	-	
8		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.28 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.42 (dd, J=13.64, 1.16Hz, 1H), 5.30 - 5.41 (m, 1H), 6.53 (d, J=2.08Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.08Hz, 1H)	287	-	
9		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.19 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.29 (dd, J=13.52, 1.04Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	301	299	

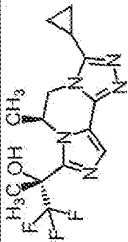
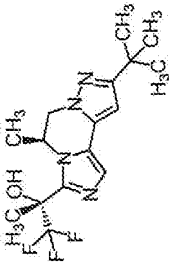
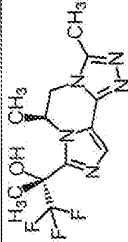
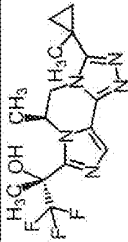
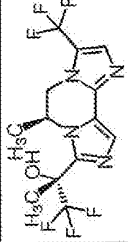
[0449]

[表1-3]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
10		(400 MHz, DMSO-D6) 0.62 - 0.69 (m, 2H), 0.82 - 0.90 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.83 - 1.91 (m, 1H), 4.18 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.28 (dd, J=13.64, 1.04Hz, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	327	325	
11		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.34 (dd, J=13.64, 3.81Hz, 1H), 4.41 (dd, J=13.64, 1.38Hz, 1H), 5.34 - 5.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.67 (s, 1H)	321	319	
12		(400 MHz, CDCl3) 0.96 (t, J=7.47Hz, 3H), 1.51 - 1.55 (m, 1H), 1.75 - 1.77 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 4.35 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.61 (d, J=13.75Hz, 1H), 5.11 - 5.13 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	369	367	
13		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	356		

[0450]

[表1-4]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
14		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.62 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.70 (dd, J=13.75, 4.04Hz, 1H), 5.31 - 5.42 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	328	-	
15		(400 MHz, CDCl3) 1.34 (s, 9H), 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)	343	-	
16		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.09 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.33 (dd, J=13.52, 1.16Hz, 1H), 5.34 - 5.45 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)	302	-	
17		(400 MHz, DMSO-D6) 0.71 - 0.88 (m, 3H), 1.07 - 1.14 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.25 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.46 (dd, J=13.52, 1.16Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)	342	-	
18		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.29 - 4.41 (m, 2H), 5.36 - 5.48 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.63 - 7.65 (m, 1H)	355	-	

[0451]

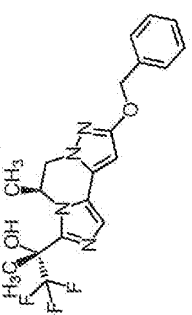
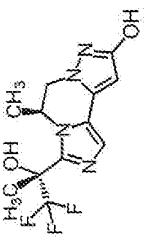
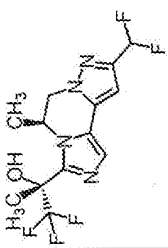
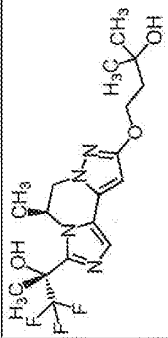
[表1-5]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
19		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.26 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.38 (dd, J=13.64, 1.16Hz, 1H), 5.35 - 5.48 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 1H)	355	-	
20		(400 MHz, CDCl3) 1.61 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 4.30 - 4.36 (m, 2H), 5.35 - 5.38 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	345	-	
21		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.38 (dd, J=13.52, 1.04Hz, 1H), 4.52 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 5.37 - 5.48 (m, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H)	382	-	
22		(400 MHz, CDCl3) 2.06 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.26 (d, J=13.75Hz, 1H), 4.36 - 4.40 (m, 2H), 5.39 - 5.40 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	358	356	

[0452] [表1-6]

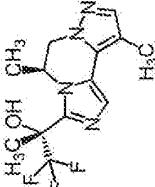
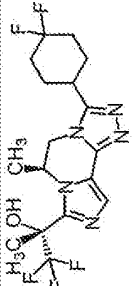
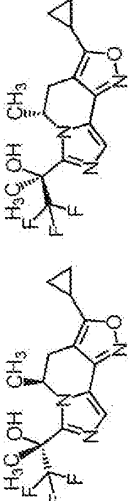
Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
23		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.20 - 4.30 (m, 2H), 5.31 - 5.40 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.29Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	353	351	
24		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.90 (d, J=16.14Hz, 1H), 2.97 (dd, J=16.14, 5.38Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)	369	367	1
25		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.94 (dd, J=16.53, 5.90Hz, 1H), 3.05 (d, J=16.41Hz, 1H), 5.29 - 5.39 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)	346	344	1
26		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.73 (d, J=3.89Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 4.31 - 4.43 (m, 2H), 5.39 - 5.40 (m, 1H), 6.46 (d, J=2.69Hz, 1H), 7.29 (s, 1H)	399	-	2

[0453] [表1-7]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
27		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.24 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.27 - 5.36 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 - 7.48 (m, 5H)	393	-	
28		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.04 - 4.10 (m, 2H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (brs, 1H), 9.85 (brs, 1H)	303	-	
29		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 4.34 - 4.44 (m, 2H), 5.41 - 5.43 (m, 1H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 7.30 (d, J=4.78Hz, 1H)	337	-	
30		(400 MHz, DMSO-D6) 1.13 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.76 - 1.84 (m, 5H), 4.12 - 4.21 (m, 4H), 4.32 (brs, 1H), 5.25 - 5.35 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	389	-	

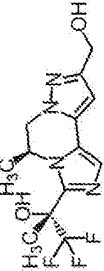
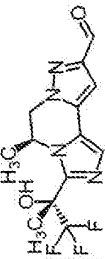
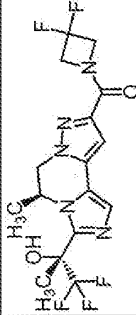
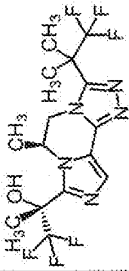
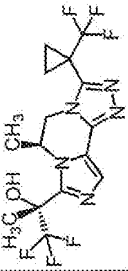
[0454]

[表1-8]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
31		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.23 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.34 (dd, J=13.64, 1.27Hz, 1H), 5.29-5.39 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	301	-	
32		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.67-2.27 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 1H), 4.18 (dd, J=13.41, 3.93Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.41Hz, 1H), 5.34-5.49 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)	406	-	
33		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (dd, J=7.92, 2.84Hz, 2H), 4.55 (d, J=3.29Hz, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.67Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.67Hz, 2H)	437	435	
34		(400 MHz, CDCl3) 1.02-1.04 (m, 4H), 1.30 (d, J=3.29Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 7.41 (s, 1H)	328	-	1
35		(400 MHz, CDCl3) 1.06-1.16 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.79 (dd, J=15.55, 1.79Hz, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.87-4.04 (m, 1H), 5.42-5.44 (m, 1H), 7.60 (s, 1H)	328	-	1

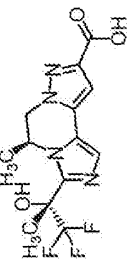
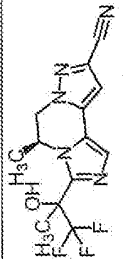
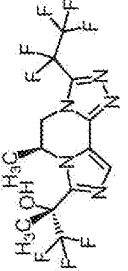
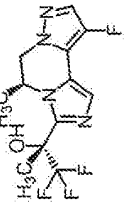
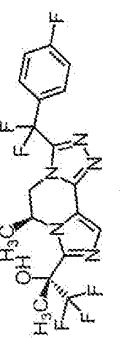
[0455]

[表1-9]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
36		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.32 (d, J=6.13Hz, 2H), 4.39 ~ 4.43 (m, 2H), 5.29 ~ 5.37 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	317	631 (Mx2-1)	
37		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.48 ~ 4.61 (m, 2H), 5.44 ~ 5.46 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	315	-	
38		(400 MHz, DMSO-D6) 1.24 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.44 ~ 4.46 (m, 4H), 4.88 ~ 4.91 (m, 2H), 5.42 ~ 5.44 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H)	406	404	
39		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.28 (dd, J=13.64, 3.70Hz, 1H), 4.71 (d, J=12.48Hz, 1H), 5.31 ~ 5.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)	386	-	
40		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.24 ~ 1.32 (m, 1H), 1.45 ~ 1.59 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.25 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.46 (d, J=12.72Hz, 1H), 5.40 ~ 5.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)	386	-	

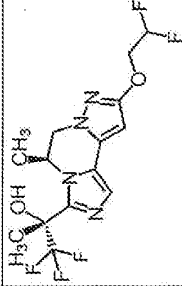
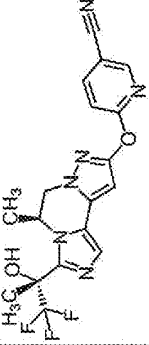
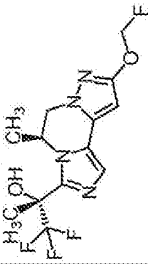
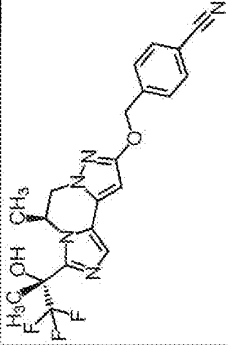
[0456]

[表1-10]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
41		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 - 1.21 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.26 - 4.41 (m, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 1H), 5.31 - 5.46 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)	331	659 (M+2-1)	
42		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=6.58Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 4.43 (d, J=2.69Hz, 2H), 5.45 - 5.47 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H)	312	621 (M+2-1)	
43		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.50 - 4.58 (m, 2H), 5.47 - 5.49 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)	406	405	
44		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.83 (s, 3H), 4.33 - 4.35 (m, 2H), 5.36 - 5.39 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.63 (d, J=4.19Hz, 1H)	305	349 (M-1+46)	
45		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.24Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.34 - 4.42 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 5.40 - 5.48 (m, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 3H), 7.65 - 7.74 (m, 3H)	432	430	

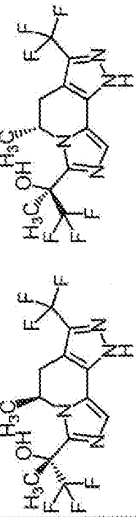
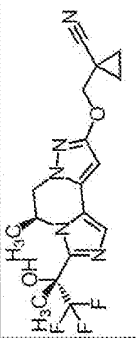
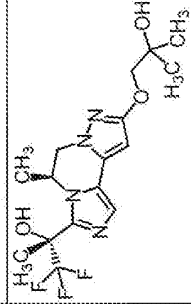
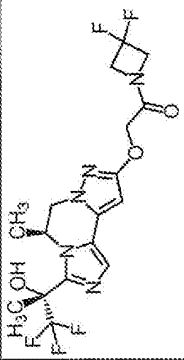
[0457]

[表1-11]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
46		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.17 - 4.21 (m, 2H), 4.38 (td, J=14.80, 3.80Hz, 2H), 5.30 - 5.33 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.35 (t, J=54.56, 3.93Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	367	365	
47		(400 MHz, DMSO-D6) 1.30 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.29 - 4.33 (m, 2H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.67, 0.69Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.34 (dd, J=8.67, 2.43Hz, 1H), 8.72 (dd, J=2.43, 0.69Hz, 1H)	405	403	
48		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.15 - 4.27 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 5.83 (d, J=53.64Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.29 (s, 2H)	335	667 (Mx2-1)	
49		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.22 (m, 2H), 5.24 - 5.36 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.32Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.32Hz, 2H)	418	-	

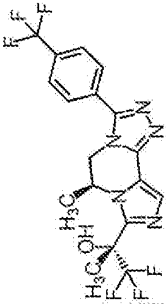
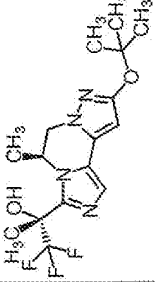
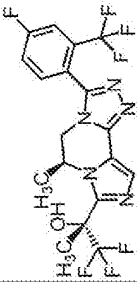
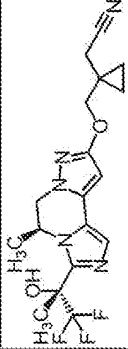
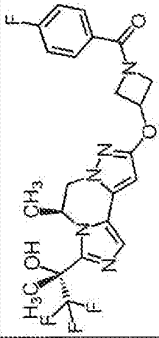
[0458]

[表1-12]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
50		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.58 Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 5.30 - 5.45 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 14.06 (s, 1H)	355	-	1
51		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 - 1.18 (m, 2H), 1.28 (d, J=5.58 Hz, 3H), 1.33 - 1.37 (m, 2H), 1.80 - 1.84 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	382	-	
52		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (s, 6H), 1.27 (d, J=6.47 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.09 - 4.19 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	375	-	
53		(DMSO-D6) δ: 1.26 (d, J = 6.47 Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.27-4.39 (m, 2H), 4.62-4.74 (m, 4H), 5.26-5.35 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	436	-	

[0459]

[表1-13]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
54		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.48 - 4.58 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 4H)	432	-	
55		(400 MHz, CDCl3) 1.36 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 4.26 - 4.29 (m, 1H), 5.33 - 5.27 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.19 (s, 1H)	359	-	
56		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.97 (d, J=13.45Hz, 1H), 4.24 (dd, J=13.60, 4.04Hz, 1H), 5.38 - 5.39 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 7.96 (dd, J=9.12, 2.24Hz, 1H)	450	-	
57		(400 MHz, DMSO-D6) 0.67 (dt, J=23.02, 5.38Hz, 4H), 1.18 (d, J=5.98Hz, 2H), 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.14 - 4.18 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	396	394	
58		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.96 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.23 (m, 2H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 4.38 - 4.50 (m, 1H), 4.58 - 4.69 (m, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 1H), 5.27 - 5.35 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 7.69 - 7.76 (m, 2H)	480	-	

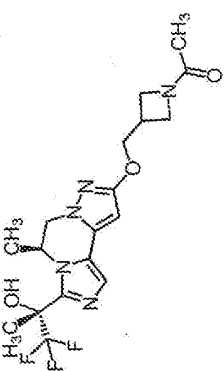
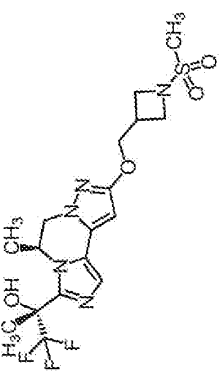
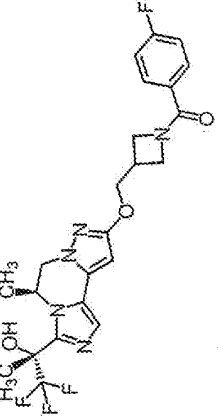
[0460]

[表1-14]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
59		(400 MHz, DMSO-D6) 1.09 (t, J=7.51Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.40 - 2.58 (m, 2H), 4.38 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.57 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.38 - 5.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	366	-	
60		(400 MHz, DMSO-D6) 1.08 - 1.13 (m, 6H), 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 2.65 - 2.82 (m, 1H), 4.38 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.58 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.37 - 5.47 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.64 (s, 1H)	380	-	
61		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 4.29 - 4.42 (m, 4H), 5.26 - 5.37 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	415	459 (M+1+46)	
62		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.47 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.42 - 5.53 (m, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 3H), 7.69 (s, 1H)	448	-	
63		(400 MHz, CDCl3) 1.37 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.98 - 2.05 (m, 3H), 2.35 - 2.39 (m, 2H), 3.53 - 3.58 (m, 2H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 4.02 - 4.09 (m, 2H), 4.20 - 4.29 (m, 3H), 5.32 - 5.37 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)	414	412	

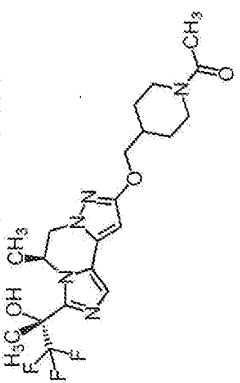
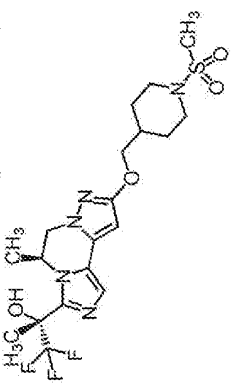
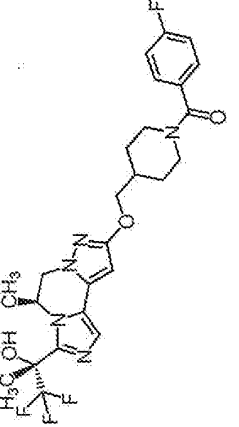
[0461]

[表1-15]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
64		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 3.88 - 3.92 (m, 2H), 4.13 - 4.24 (m, 5H), 5.28 - 5.35 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	414	-	
65		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.98 - 3.04 (m, 4H), 3.73 - 3.78 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 2H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 4.23 - 4.27 (m, 2H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	450	-	
66		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.01 - 3.09 (m, 1H), 3.81 - 3.90 (m, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 4H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 5.28 - 5.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 4H), 7.73 - 7.67 (m, 2H)	494	-	

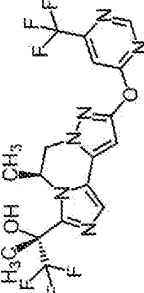
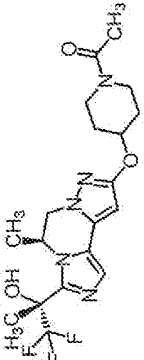
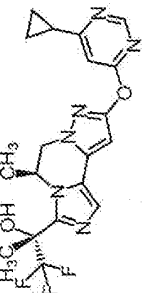
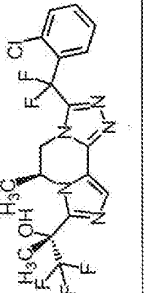
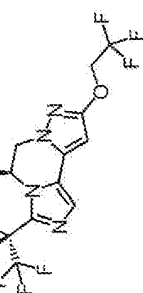
[0462]

[表1-16]

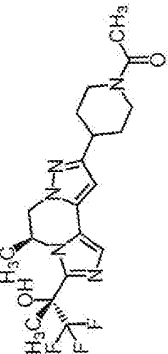
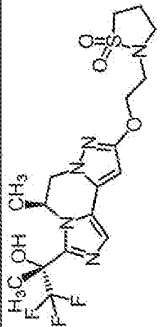
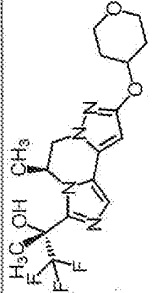
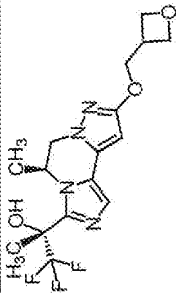
Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
67		(400 MHz, DMSO-D6) 1.01 - 1.27 (m, 5H), 1.71 - 1.78 (m, 5H), 1.93 - 2.02 (m, 4H), 2.51 - 2.55 (m, 1H), 2.98 - 3.05 (m, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 3.92 - 3.94 (m, 2H), 4.10 - 4.18 (m, 2H), 4.33 - 4.42 (m, 1H), 5.28 - 5.33 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	442		
68		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 - 1.35 (m, 5H), 1.78 - 1.87 (m, 6H), 2.66 - 2.73 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.53 - 3.60 (m, 2H), 3.96 (d, J=6.24Hz, 2H), 4.10 - 4.20 (m, 2H), 5.26 - 5.35 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	478		
69		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 - 1.30 (m, 5H), 1.75 - 1.83 (m, 5H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.81 - 3.04 (m, 2H), 3.50 - 3.67 (m, 1H), 3.96 (d, J=6.47Hz, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 4.41 - 4.56 (m, 1H), 5.27 - 5.34 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 4H), 7.47 - 7.41 (m, 2H)	522		

[0463]

[表1-17]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
70		(400 MHz, DMSO-D6) 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.26 - 4.38 (m, 2H), 5.33 - 5.45 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.06 (s, 1H)	449	-	
71		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.44 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.68 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.88 - 2.05 (m, 5H), 3.09 - 3.21 (m, 2H), 3.61 - 3.71 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 4.09 - 4.22 (m, 2H), 4.59 - 4.69 (m, 1H), 5.25 - 5.37 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	428	-	
72		(400 MHz, DMSO-D6) 0.98 - 1.08 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.08 - 2.17 (m, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 2H), 5.33 - 5.42 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.10 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.61 (d, J=0.92Hz, 1H)	421	-	
73		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.36Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 4.49 (dd, J=13.69, 3.91Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.45Hz, 1H), 5.54 - 5.44 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.86 (d, J=7.34Hz, 1H)	448	-	
74		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.15 - 4.26 (m, 2H), 4.81 (q, J=8.97Hz, 2H), 5.29 - 5.40 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	385	383	

[0464] [表1-18]

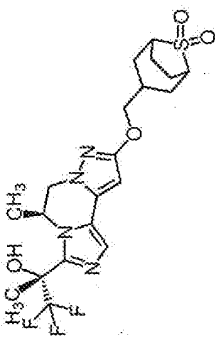
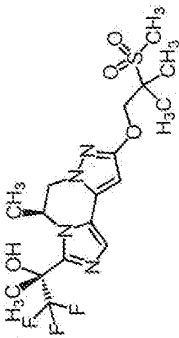
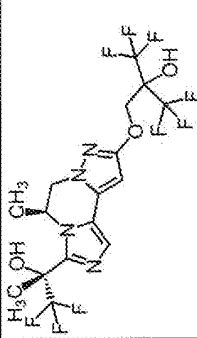
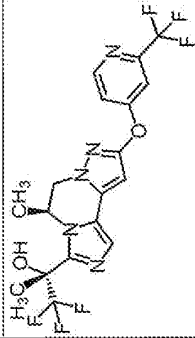
Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
75		(400 MHz, DMSO-D6) 1.43 - 1.55 (m, 3H), 1.88 - 1.92 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.67 - 2.70 (m, 1H), 2.84 - 2.87 (m, 1H), 3.13 - 3.16 (m, 1H), 3.84 (d, J=14.35Hz, 1H), 4.23 (dd, J=13.60, 4.04Hz, 1H), 4.34 - 4.37 (m, 2H), 5.34 - 5.35 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	412	-	
76		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.19 - 2.27 (m, 2H), 3.19 (t, J=7.62Hz, 2H), 3.28 - 3.33 (m, 4H), 4.13 - 4.18 (m, 2H), 4.23 (t, J=5.53Hz, 2H), 5.32 - 5.33 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	450	-	
77		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 3.45 (tt, J=10.16, 2.29Hz, 2H), 3.84 - 3.85 (m, 2H), 4.12 - 4.20 (m, 2H), 4.59 - 4.65 (m, 1H), 5.31 - 5.32 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	387	-	
78		(400 MHz, DMSO-D6) 1.29 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.30 - 3.37 (m, 1H), 4.13 - 4.21 (m, 2H), 4.31 (d, J=6.58Hz, 2H), 4.41 (t, J=5.98Hz, 2H), 4.69 (dd, J=7.92, 6.13Hz, 2H), 5.32 - 5.34 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	

[0465]

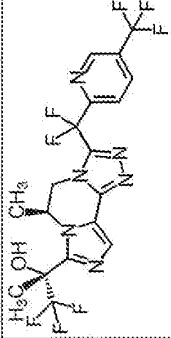
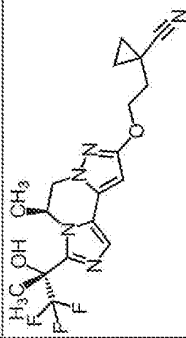
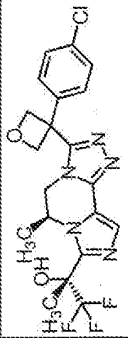
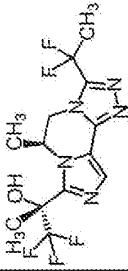
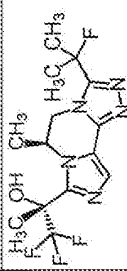
[表1-19]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
79		(400 MHz, DMSO-D6) 1.29 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 5.33 - 5.34 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	384	382	
80		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (s, 6H), 1.25 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.11 - 4.23 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	403	401	
81		(400 MHz, DMSO-D6) 1.06 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.39 - 1.59 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 4.00 - 4.08 (m, 2H), 5.31 - 5.33 (m, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)	422	-	
82		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.68 - 1.80 (m, 5H), 2.05 - 2.13 (m, 3H), 3.01 - 3.07 (m, 2H), 3.13 - 3.20 (m, 2H), 3.97 - 4.00 (m, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	449	-	

[0466] [表1-20]

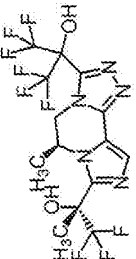
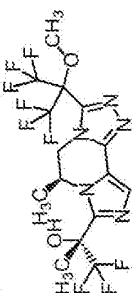
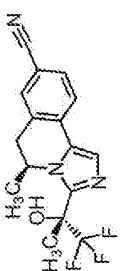
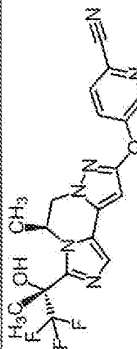
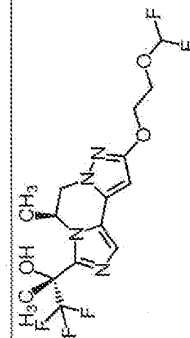
Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
83		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.95 - 2.02 (m, 6H), 2.08 - 2.14 (m, 2H), 2.19 - 2.32 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.94 - 3.98 (m, 2H), 4.10 - 4.19 (m, 2H), 5.29 - 5.32 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	475	-	
84		(400 MHz, CDCl3) 1.39 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.50 - 1.59 (m, 9H), 1.98 (s, 3H), 4.08 - 4.11 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.33 - 4.35 (m, 2H), 5.29 - 5.35 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)	437	-	
85		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.12 - 4.25 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.27 - 5.38 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)	483	-	
86		(400 MHz, DMSO-D6) 1.32 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 5.33 - 5.44 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.42 (dd, J=5.78, 2.31Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.31Hz, 1H), 8.67 (d, J=5.78Hz, 1H)	448	-	

[0467] [表1-21]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
87		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.40 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.40 - 5.52 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.44Hz, 1H), 8.54 (dd, J=8.44, 1.97Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)	483	-	
88		(400 MHz, CDCl3) 0.94 (dd, J=7.03, 5.23Hz, 2H), 1.28 (dd, J=7.17, 5.08Hz, 2H), 1.41 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.96 (t, J=6.43Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 4.11 (dd, J=11.06, 2.84Hz, 1H), 4.26 (dd, J=13.15, 3.89Hz, 1H), 4.39 (t, J=6.43Hz, 2H), 5.31 - 5.34 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)	396	-	
89		(400 MHz, DMSO-D6) 0.99 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.69 (d, J=12.56Hz, 1H), 4.00 (dd, J=13.90, 5.23Hz, 1H), 4.99 (d, J=6.28Hz, 1H), 5.10 (d, J=6.28Hz, 1H), 5.24 - 5.25 (m, 1H), 5.37 (dd, J=7.92, 6.13Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 1H)	454	-	
90		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.20 (t, J=19.54Hz, 3H), 4.38 (dd, J=13.87, 3.93Hz, 1H), 4.56 (d, J=13.87Hz, 1H), 5.39 - 5.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)	352	-	
91		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.74 - 1.88 (m, 9H), 4.32 (dd, J=13.76, 3.81Hz, 1H), 4.61 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.34 - 5.46 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)	348	-	

[0468]

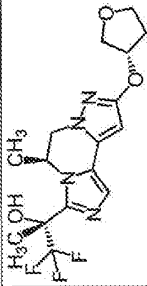
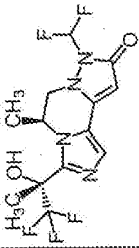
[表1-22]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
92		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 - 1.22 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.24 - 4.26 (m, 1H), 4.86 (d, J=13.15Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.79 (brs, 1H)	454	-	
93		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.58Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.44 (dd, J=13.75, 3.59Hz, 1H), 4.66 (d, J=12.86Hz, 1H), 5.43 - 5.46 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	468	466	
94		(400 MHz, DMSO-D6) 1.12 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.95 - 3.01 (m, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 5.23 - 5.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H)	322	-	
95		(400 MHz, DMSO-D6) 1.31 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.23 - 4.35 (m, 2H), 5.32 - 5.42 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.80 (dd, J=8.67, 2.89Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.67, 0.58Hz, 1H), 8.66 (dd, J=2.89, 0.58Hz, 1H)	405	403	
96		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.08 - 4.21 (m, 4H), 4.24 - 4.30 (m, 2H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.71 (t, J=7.58Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	397	395	

[0469] [表1-23]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
97		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.60Hz, 4H), 1.50 - 1.57 (m, 1H), 1.58 - 1.65 (m, 1H), 2.35 - 2.42 (m, 1H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 4.19 (dd, J=13.45, 3.91Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.47Hz, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 7H), 7.52 (s, 1H)	404	402	3
98		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 (d, J=6.97Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 4.35 (d, J=12.72Hz, 1H), 4.56 (dd, J=13.57, 4.03Hz, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.61 (s, 1H)	454	452	
99		(400 MHz, CDCl3) 1.37 - 1.65 (m, 7H), 2.03 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.49 - 4.56 (m, 1H), 5.49 - 5.55 (m, 1H), 7.74 (s, 1H)	346	-	
100		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.37 (dd, J=13.76, 3.58Hz, 1H), 4.70 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.35 - 5.46 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)	452	-	
101		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 - 2.04 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 3.74 (dd, J=8.37, 4.48Hz, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 3H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 5.09 - 5.10 (m, 1H), 5.31 - 5.33 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	

[0470] [表1-24]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
102		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.28Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 2.15 - 2.19 (m, 1H), 3.74 (td, J=8.30, 4.58Hz, 1H), 3.79 - 3.85 (m, 3H), 4.15 - 4.19 (m, 2H), 5.09 - 5.10 (m, 1H), 5.31 - 5.32 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	373	-	
103		(400 MHz, DMSO-D6) 1.57 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.70 (dd, J=11.44, 3.35Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.44Hz, 1H), 5.23 - 5.33 (m, 1H), 5.83 (d, J=1.62Hz, 1H), 7.40 (t, J=57.22Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)	353	351	

[0471] 試験例 1

(PDHK 2 活性阻害作用)

ヒトPDHK 2 (hPDHK 2、NCBI Reference Database Accession number NM_002611.4) の場合、hPDHK 2 cDNAクローン (pReceiver-M01/PDK 2-GeneCopoeia社) を基に、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) でN末端にFLAG-Tag配列を付加した改変hPDHK 2 cDNAを作製し、pET-17bベクター (Merck KGaA、型番69663-3) のNdeI/EcoRIサイトに連結させた。組換え構築体が大腸菌株DH5 α 内へ形質転換した。組換えクローンを同定し、プラスミドDNAを単離し、DNA配列分析した。予想核酸配列を持つ1クローンを発現作業用に選択した。

[0472] hPDHK 2 活性発現のために、改変hPDHK 2 cDNAを含むpET 17bベクターを大腸菌株BL 21 (DE3) (Merck KGaA、型番69450-4) 内に形質転換した。大腸菌を光学濃度0.6 (600 nmol/L) に達するまで30℃で増殖させた。500 μ mol/L イソプロピル- β -チオガラクトピラノシドの添加によりタンパク質発現を誘導した。大腸菌を20℃で17~18時間培養した後、遠心分離により採取した。採取した大腸菌を懸濁用バッファー (20 mmol/L HEPES-NaOH、500 mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% プルロニック (登録商標) F-68 (pH8.0)、complete, EDTA-free (ロシュ) (pH8.0)) で再懸濁した後、マイクロフレイダイザーM-110H (みづほ工業株式会社) により破碎した。遠心分離で沈殿を除去した後、上清をDDDDK-tagged Protein PURIFICATION GEL (MBL社、型番3329) に添加した。洗浄用バッファー (20 mmol/L HEPES-NaOH、500 mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)) でDDDDK-tagged Protein PURIFICATION GELを洗浄した後、

溶出用バッファー1 (20 mmol/L HEPES-NaOH、100 μ g/mL ペプチド (アミノ酸配列DYKDDDDK) (配列番号1)、500 mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)) で結合タンパク質を溶出した。FLAG-Tag付加タンパク質を含有する溶出画分をプールし、限外濾過法により濃縮した後、ゲル濾過カラム (HiLoad 26/60 Superdex 200 (GEヘルスケア社、型番17-1070-01)) に添加し、溶出用バッファー2 (20 mmol/L HEPES-NaOH、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.5 mmol/L エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)) で溶出した。溶出画分をプールし、-80℃に保存した。

[0473] アッセイバッファー (50 mmol/L 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (pH7.0)、20 mmol/L リン酸水素二カリウム、60 mmol/L 塩化カリウム、2 mmol/L 塩化マグネシウム、0.4 mmol/L EDTA、0.2% ポロキサマー、2 mmol/L ジチオスレイトール) 中において、PDHの最終濃度が0.025 U/mLとなるようにPDH (ブタ心臓PDH複合体、Sigma社 P7032) 及び0.5 μ g/mL hPDHK2を混合し、4℃で一晩インキュベーションしてPDH/hPDHK2複合体溶液を調製した。

最終濃度0.025 U/mLとなるようにPDHをアッセイバッファー中に混合し、4℃で一晩インキュベーションしてPDH溶液を調製した。

被験化合物はDMSOで希釈した。PDH/hPDHK2複合体溶液におけるPDHK活性に対する被験化合物の阻害作用を測定するために、384穴マイクロプレート (Greiner Bio-One社 781801) にPDH/hPDHK2複合体溶液20 μ L、被験化合物1.5 μ L及び1.06 μ mol/L ATP (アッセイバッファーで希釈) 8.5 μ Lを添加し、室温で45分間PDHK反応を行った (被験化合物ウェル)。対照ウ

エルには被験化合物の代わりにDMSOを1.5 μ L添加した。また、ブランクウェルには、被験化合物の代わりにDMSOを1.5 μ L添加し、PDH/hPDHK2複合体溶液の代わりにPDH溶液を添加した。PDH溶液に内在するPDHK活性に対する被験化合物の阻害作用を測定するために、ブランク+被験化合物ウェルには、被験化合物を添加し、PDH/hPDHK2複合体溶液の代わりにPDH溶液を添加した。

[0474] 続いて、基質 (5 mmol/L ピルビン酸ナトリウム、5 mmol/L コエンザイムA、12 mmol/L NAD、5 mmol/L チアミンピロリン酸、アッセイバッファーで希釈) を10 μ L添加し、室温で90分間インキュベーションすることにより、残存PDH活性を測定した。

[0475] 各ウェルにおける340 nmの吸光度をマイクロプレートリーダーにて測定することにより、PDH反応により産生されるNADHを検出した。PDH反応前後での吸光度変化から各ウェルにおけるPDH活性を算出した。被験化合物処置サンプルのPDH活性は式 {被験化合物ウェルのPDH活性 - (ブランク+被験化合物ウェルのPDH活性 - ブランクウェルのPDH活性)} から算出した。被験化合物のhPDHK2阻害率(%)は式 [{(被験化合物処置サンプルのPDH活性 - 対照ウェルのPDH活性) / (ブランクウェルのPDH活性 - 対照ウェルのPDH活性)} $\times$ 100] から算出した。IC₅₀値は被験化合物濃度及びhPDHK2阻害率(%)を基にロジスティック回帰法により算出した。

[0476] 結果を以下の表に示す。IC₅₀値が算出できなかったものは、そのアッセイにおける被験化合物の最低または最高濃度での阻害率を示した。例えば実施例12の化合物は0.1 μ Mで35%のhPDHK2阻害率を示した。

[0477]

[表2-1]

実施例番号	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
1	0.016
2	0.026
3	0.017
4	0.014
5	0.021
6	0.22
7	0.0075
8	0.0077
9	0.013
10	0.013
11	0.034
12	>0.1 (35%)
13	0.013
14	0.0063
15	0.014
16	0.012
17	0.0073
18	0.0065
19	0.011
20	0.022
21	0.0063
22	0.012
23	0.013
24	>0.1 (31%)
25	0.018
26	0.031
27	0.011
28	0.022
29	0.038
30	0.012

[0478]

[表2-2]

実施例番号	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
31	0.081
32	0.0075
33	0.029
34	0.021
35	0.019
36	0.019
37	0.021
38	0.014
39	0.0081
40	0.011
41	0.021
42	0.024
43	0.020
44	0.017
45	0.0091
46	0.013
47	0.020
48	0.014
49	0.0088
50	0.027
51	0.017
52	0.021
53	0.013
54	0.0093
55	0.016
56	0.0070
57	0.0220
58	0.0088
59	0.010
60	0.0068

[0479]

[表2-3]

実施例番号	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
61	0.014
62	0.0063
63	0.014
64	0.019
65	0.013
66	0.018
67	0.019
68	0.014
69	0.015
70	0.019
71	0.026
72	0.012
73	0.0074
74	0.012
75	0.019
76	0.013
77	0.017
78	0.017
79	0.015
80	0.013
81	0.0073
82	0.023
83	0.016
84	0.042
85	0.023
86	0.016
87	0.0087
88	0.017
89	0.0088
90	0.015

[0480]

[表2-4]

実施例番号	hPDHK2 IC ₅₀ (μM)
91	0.011
92	0.016
93	0.021
94	0.0086
95	0.018
96	0.013
97	0.0062
98	0.012
99	0.0085
100	0.0095
101	0.0140
102	0.0160
103	0.026

[0481] 本発明の製剤例として、下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

[0482] 製剤例1: カプセルの製造

- | | |
|-----------------|-------|
| 1) 実施例1の化合物 | 30 mg |
| 2) 微結晶セルロース | 10 mg |
| 3) 乳糖 | 19 mg |
| 4) ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |
- 1)、2)、3)及び4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0483] 製剤例2: 錠剤の製造

- | | |
|-----------------|------|
| 1) 実施例1の化合物 | 10 g |
| 2) 乳糖 | 50 g |
| 3) トウモロコシデンプン | 15 g |
| 4) カルメロースカルシウム | 44 g |
| 5) ステアリン酸マグネシウム | 1 g |
- 1)、2)及び3)の全量及び30 gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。
この整粒末に14 gの4)及び1 gの5)を混合し、打錠機により打錠する。この

ようにして、1錠あたり実施例1の化合物10 mgを含有する錠剤1000錠を得る。

[0484] 製剤例3: 注射剤の製造

- | | |
|-------------|--------|
| 1) 実施例1の化合物 | 5 mg |
| 2) D-マンニトール | 5 g |
| 3) 蒸留水 | 100 mL |

1)及び2)を溶解した3)を注射剤用の容器に充填して密閉した後、滅菌する

。

産業上の利用可能性

[0485] 式[I-a]の化合物またはその製薬上許容される塩はPDHK阻害活性を有するため、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病等）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障等）、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、アルツハイマー病、血管性認知症（大血管病型または小血管病型の血管性認知症）、緑内障、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、虚血性視神経症または慢性腎臓病の治療または予防のための医薬の有効成分として有用である。