

明 細 書

発明の名称： 含窒素三環性化合物及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、含窒素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、含窒素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一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CoAの産生が低下する。アセチルCoA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CoA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

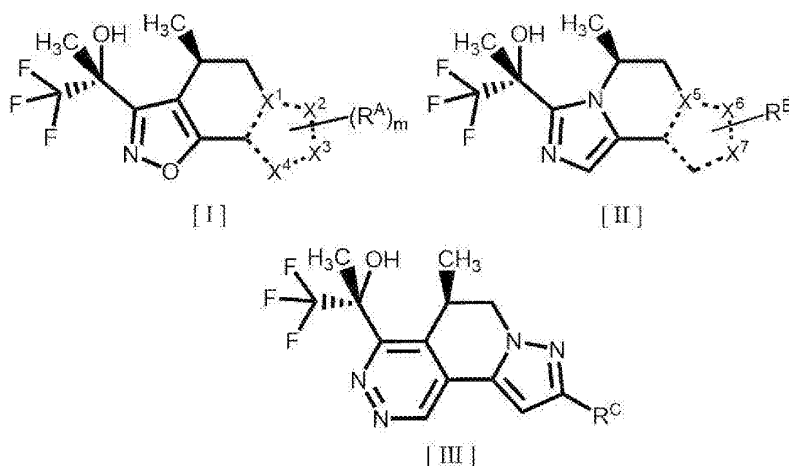
a S, Shiga Y, Omodaka K, Nakazawa T. A pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor prevents retinal cell death and improves energy metabolism in rat retinas after ischemia/reperfusion injury. Experimental eye research 2020 Apr; 193: 107997.

発明の概要

[0018] 本発明は、以下の通りである。

[1] 式 [I]、式 [II] もしくは式 [III] の化合物、またはその製薬上許容される塩：

[0019] [化1]



[0020] [式中、

--は単結合または二重結合であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 及び X^7 はそれぞれ独立してCまたはNであり、

R^A は、

(1) C_{1-6} アルキル {該 C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ及びシアノ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}、

(2) ハロ C_{1-4} アルキル、

(3) $-OR^a$ (R^a は、

(i) C_{1-6} アルキル {該 C_{1-6} アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

- (b) シアノ、
 - (c) C_{1-4} アルコキシ、
 - (d) 1個のシアノで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、
 - (e) フェニル、及び
 - (f) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル
- 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}、
- (ii) ハロ C_{1-4} アルキル、
 - (iii) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル、または
 - (iv) C_{3-6} シクロアルキル (該 C_{3-6} シクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、及びシアノ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)、
- (4) 1個のハロゲンで置換されてもよいフェニル、
- (5) C_{3-6} シクロアルキル (該 C_{3-6} シクロアルキルは、
- (i) ハロゲン、
 - (ii) C_{1-4} アルキル、
 - (iii) ハロ C_{1-4} アルキル、
 - (iv) ヒドロキシ、及び
 - (v) シアノ
- 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)、
- (6) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル、または
- (7) 架橋 C_{5-10} シクロアルキル (該架橋 C_{5-10} シクロアルキルは、
- (i) C_{1-4} アルコキシカルボニル、
 - (ii) ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、
 - (iii) ハロ C_{1-4} アルキル、及び
 - (iv) シアノ
- 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) であり、

mは0または1であり、

R^bは、

- (1) フェニル、
- (2) 窒素原子及び酸素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、
- (3) 窒素原子及び酸素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、6から10員の飽和縮合ヘテロシクリル（該飽和縮合ヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい）、
- (4) 窒素原子及び酸素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、6から10員のスピロヘテロシクリル（該スピロヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい）、
- (5) 窒素原子及び酸素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、5から10員の架橋ヘテロシクリル（該架橋ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、及びヒドロキシC₁₋₄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）、
- (6) 架橋C₅₋₁₀シクロアルキル（該架橋C₅₋₁₀シクロアルキルは、ヒドロキシC₁₋₄アルキル及びシアノ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
- (7) -OCH₂Cy¹（Cy¹は、1個のシアノで置換されてもよい架橋C₅₋₁₀シクロアルキルである）であり、

R^cは、

- (1) ハロC₁₋₄アルキル、
- (2) 1個のハロゲンで置換されてもよいC₃₋₆シクロアルキル、または
- (3) 架橋C₅₋₁₀シクロアルキル（該架橋C₅₋₁₀シクロアルキルは、シアノ及びC₁₋₄アルコキシ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。】。

[0021] [2] 式 [I] 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。

[3] R^A が、

(1) ハロC₁₋₄アルキル、

(2) -OR^a (R^aは、

(i) C₁₋₆アルキル {該C₁₋₆アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) 1個のシアノで置換されてもよいC₃₋₆シクロアルキル、及び

(c) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル

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}、

(ii) ハロC₁₋₄アルキル、

(iii) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル、または

(iv) C₃₋₆シクロアルキル (該C₃₋₆シクロアルキルは、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、及びシアノ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)、

(3) C₃₋₆シクロアルキル (該C₃₋₆シクロアルキルは、

(i) C₁₋₄アルキル、

(ii) ヒドロキシ、及び

(iii) シアノ

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)、または

(4) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリルである、

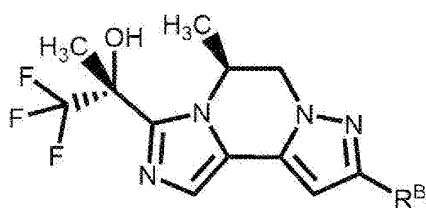
[1] または [2] に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0022] [4] mが0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。

[0023] [5] 式 [II-a] :

[0024]

[化2]



[II -a]

[0025] (式中、 R^B が、

(1) 窒素原子及び酸素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、6から10員のスピロヘテロシクリル(該スピロヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい)、

(2) 窒素原子及び酸素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、5から10員の架橋ヘテロシクリル(該架橋ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、及びヒドロキシ C_{1-4} 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)、

(3) 架橋 C_{5-10} シクロアルキル(該架橋 C_{5-10} シクロアルキルは、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル及びシアノ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

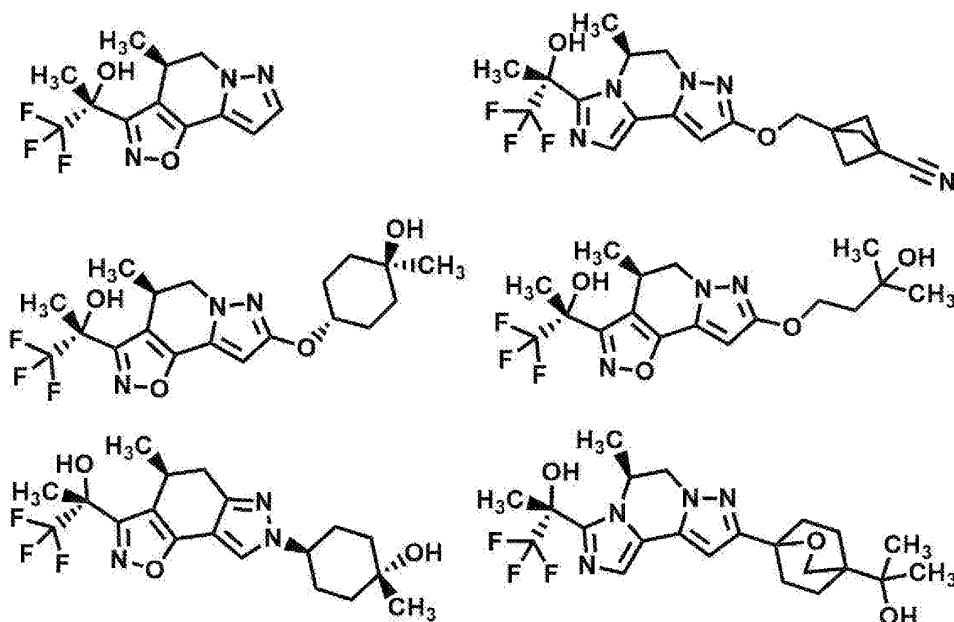
(4) $-OCH_2Cy^1$ (Cy^1 は、1個のシアノで置換されてもよい架橋 C_{5-10} シクロアルキルである)である。)

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。

[0026] [6] 下記式：

[0027]

[化3]



[0028] から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩。

[0029] [7] [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、及び製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[8] [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を含む、PDHK阻害剤。

[9] [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を含む、PDHK2阻害剤。

[0030] [10] [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。

[11] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[10]に記載の

治療または予防剤。

[12] 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、[10]に記載の治療または予防剤。

[13] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[10]に記載の治療または予防剤。

[14] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[10]に記載の治療または予防剤。

[0031] [15] 治療上有効量の、[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を哺乳動物に投与することを含む、PDHKを阻害する方法。

[16] 治療上有効量の、[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。

[17] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[16]に記載の方法。

[18] 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、[16]に記載の方法。

[19] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[16]に記載の方法。

[20] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[16]に記載の方法。

[0032] [21] PDHK阻害剤を製造するための[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の使用。

〔２２〕 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〔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の使用。

〔２３〕 糖尿病が１型糖尿病または２型糖尿病である、〔２２〕に記載の使用。

〔２４〕 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、〔２２〕に記載の使用。

〔２５〕 心不全が急性心不全または慢性心不全である、〔２２〕に記載の使用。

〔２６〕 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、〔２２〕に記載の使用。

[0033] 〔２７〕 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〔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。

〔２８〕 糖尿病が１型糖尿病または２型糖尿病である、〔２７〕に記載の

化合物またはその製薬上許容される塩。

[29] 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、[27]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[30] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[27]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[31] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[27]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0034] [32] [7]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。

[0035] [33] [7]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

[0036] 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。

[0037] 「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブ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。

- [0038] 「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、メチルまたはエチルが好ましい。
- [0039] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素数1から6の直鎖また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、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。
- [0040] 「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-フルオロエチル、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-フルオロ-2-メチルエチル、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アルキルが好ましい。
- [0041] 「ヒドロキシC₁₋₄アルキル」とは、1個の水酸基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、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル等が挙げられる。「ヒドロキシC₁₋₄アルキル」としては、ヒドロキシメチルが好ましい。
- [0042] 「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。

[0043] 「C₁₋₄アルコシカルボニル」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-オキシ-カルボニルを意味し、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、ブトシカルボニル、イソブトシカルボニル、sec-ブトシカルボニル及びtert-ブトシカルボニルが挙げられる。

[0044] 「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。

[0045] 「架橋C₅₋₁₀シクロアルキル」とは、5 から 10 個の炭素原子を有する架橋された環状の飽和炭化水素基を意味する。架橋された環状の飽和炭化水素基とは、2つのシクロアルキルが3原子以上共有する環基を意味する。「架橋C₅₋₁₀シクロアルキル」としては、例えばビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルまたはビシクロ[2.2.2]オクチルが挙げられる。

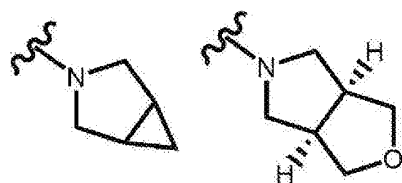
[0046] 「1 個の酸素原子を有する、4 から 6 員の飽和ヘテロシクリル」とは、炭素原子以外に 1 個の酸素原子を有する、4 から 6 員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。該飽和ヘテロシクリルとしては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルが挙げられる。

[0047] 「窒素原子及び酸素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及び酸素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、モルホリニル等が挙げられ、好ましくはモルホリニルである。

[0048] 「窒素原子及び酸素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、6 から 10 員の飽和縮合ヘテロシクリル」とは、炭素原子以外

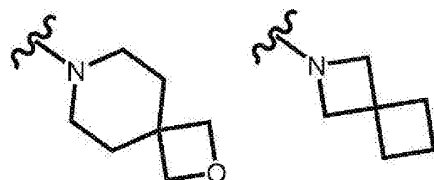
に窒素原子及び酸素原子からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を有する、6 から 10 員の縮合した 2 環性の飽和ヘテロ環基を意味する。縮合した 2 環性の飽和ヘテロ環とは、2 つの飽和環が 2 原子を共有するヘテロ環を意味する。該飽和縮合ヘテロシクリルとしては、例えば以下の部分構造が挙げられる。

[0049] [化4]



[0050] 「窒素原子及び酸素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、6 から 10 員のスピロヘテロシクリル」とは、炭素原子以外に窒素原子及び酸素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、6 から 10 員のスピロ環式飽和ヘテロ環基を意味する。スピロ環式飽和ヘテロ環とは、2 つの飽和環が 1 原子を共有するヘテロ環を意味する。該スピロヘテロシクリルとしては、例えば以下の部分構造が挙げられる。

[0051] [化5]



[0052] 「窒素原子及び酸素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、5 から 10 員の架橋ヘテロシクリル」とは、上記定義される「架橋 C₅₋₁₀ シクロアルキル」の 1 個または 2 個の炭素原子が窒素原子及び酸素原子からなる群から独立して選択されるヘテロ原子に置き換わったヘテロシクリルを意味する。該架橋ヘテロシクリルとしては、例えば以下の部分構造が挙げられる。

[0053]

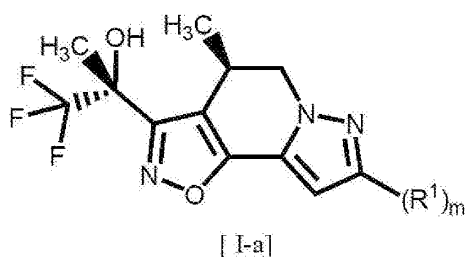
[化6]



[0054] 式 [I] または式 [II] の化合物の好ましい態様を以下に説明する。

式 [I] の好ましい態様の一つは、式 [I-a] :

[0055] [化7]



[0056] (式中、 R^1 が、

(1) $-OR^a$ (R^a は、

(i) C_{1-6} アルキル {該 C_{1-6} アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) フェニル、及び

(e) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル

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}、

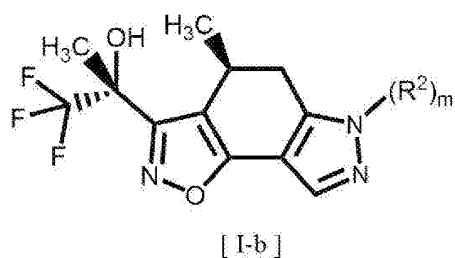
(ii) ハロ C_{1-4} アルキル、または

(iii) C_{3-6} シクロアルキル (該 C_{3-6} シクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、及びシアノ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)、または

(2) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリルであり、その他の記号は前記式 [I] と同義である。) である。

[0057] 式 [I] の別の好ましい態様は、式 [I-b] :

[0058] [化8]

[0059] (式中、 R^2 は、

(1) C_{1-6} アルキル {該 C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ及びシアノ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}、

(2) ハロ C_{1-4} アルキル、

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

(i) C_{1-4} アルキル、

(ii) シアノ、及び

(iii) ヒドロキシ

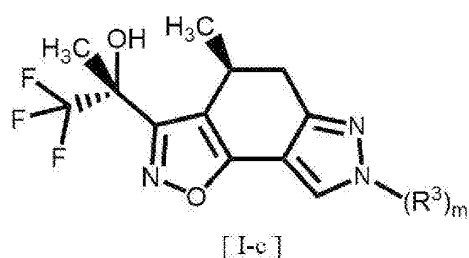
からなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよい)、または

(4) 架橋 C_{5-10} シクロアルキル (該架橋 C_{5-10} シクロアルキルは1個のシアノで置換されてもよい) であり、

その他の記号は前記式 [I] と同義である。) である。

[0060] 式 [I] の別の好ましい態様は、式 [I-c] :

[0061] [化9]

[0062] (式中、 R^3 は、

(1) C_{1-6} アルキル {該 C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ及びシアノからなる群から

選択される 1 個の置換基で置換されてもよい}、

(2) ハロC₁₋₄アルキル、

(3) C₃₋₆シクロアルキル (該C₃₋₆シクロアルキルは、

(i) C₁₋₄アルキル、

(ii) シアノ、及び

(iii) ヒドロキシ

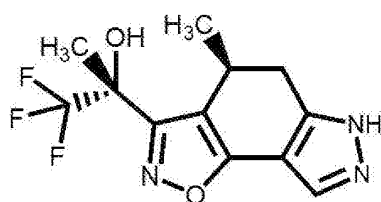
からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよい)、または

(4) 架橋C₅₋₁₀シクロアルキル (該架橋C₅₋₁₀シクロアルキルは 1 個のシアノで置換されてもよい) であり、

その他の記号は前記式 [I] と同義である。) である。

[0063] 式 [I-b] 及び式 [I-c] において、mが0である化合物は、式 [I-d] で表される化合物である。

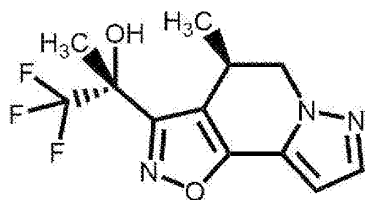
[0064] [化10]



[I-d]

[0065] 式 [I-a] において、mが0である化合物は、式 [I-e] で表される化合物である。

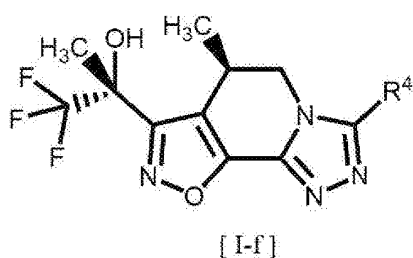
[0066] [化11]



[I-e]

[0067] 式 [I] の別の好ましい態様は、式 [I-f] :

[0068] [化12]

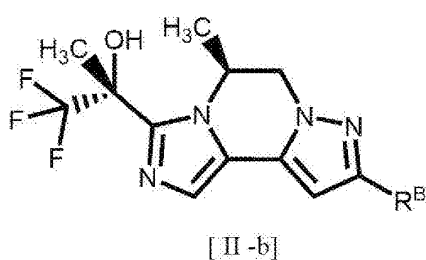
[0069] (式中、R⁴は、

- (1) C₁₋₆アルキル、
- (2) ハロC₁₋₄アルキル、
- (3) 1個のハロゲンで置換されてもよいC₃₋₆シクロアルキル、
- (4) 1個のハロゲンで置換されてもよいフェニル、または
- (5) 架橋C₅₋₁₀シクロアルキル (該架橋C₅₋₁₀シクロアルキルは、
 - (i) C₁₋₄アルコキシカルボニル、
 - (ii) ヒドロキシC₁₋₄アルキル、及び
 - (iii) ハロ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)である。)である。

[0070] 式 [II] の好ましい態様の一つは、式 [II-b] :

[0071] [化13]



[0072] (式中、記号は前記式 [II] と同義である。)である。

[0073] 「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] 、式 [II] または式 [III] 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] 、式 [II] または式 [III] の化合物は、式 [I] 、式 [II] または式 [III] 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。

[0074] 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、ポリガラクトロン酸、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。

[0075] 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。

[0076] 「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-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の塩が例示される。

[0077] 式 [I]、式 [II] もしくは式 [III] 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]、式 [II] もしくは式 [III] 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]、式 [II] もしくは式 [III] の化合物、またはその製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]、式 [II] または式 [III] 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]、式 [II] または式 [

III] 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。

[0078] 式 [I]、式 [II] または式 [III] 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、これらの化合物は、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]、式 [II] または式 [III] 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、これらの化合物は、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]、式 [II] または式 [III] の化合物は、1またはそれ以上の不斉炭素有する場合がある。その場合、これらの化合物は、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]、式 [II] または式 [III] 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、これらの化合物は、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]、式 [II] または式 [III] 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、これらの化合物は、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。

[0079] 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もできる。

[0080] 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。

[0081] 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。

[0082] 式 [I]、式 [II] または式 [III] の化合物は、同位体元素 (^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^3S など) で標識されていてもよい。

[0083] 式 [I]、式 [II] もしくは式 [III] 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、これら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これらの化合物またはその製薬上許容される塩である。

[0084] 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]、式 [II] もしくは式 [III] 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。該医薬組成物中のこれら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。

[0085] 式 [I]、式 [II] もしくは式 [III] 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。

[0086] 「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。

[0087] 「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。

[0088] 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]、式 [II] または式 [III] 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。

[0089] 式 [I]、式 [II] もしくは式 [III] 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。

[0090] 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。

[0091] 「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。

[0092] 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。

[0093] 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。

[0094] 式 [I]、式 [II] もしくは式 [III] 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、これら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。

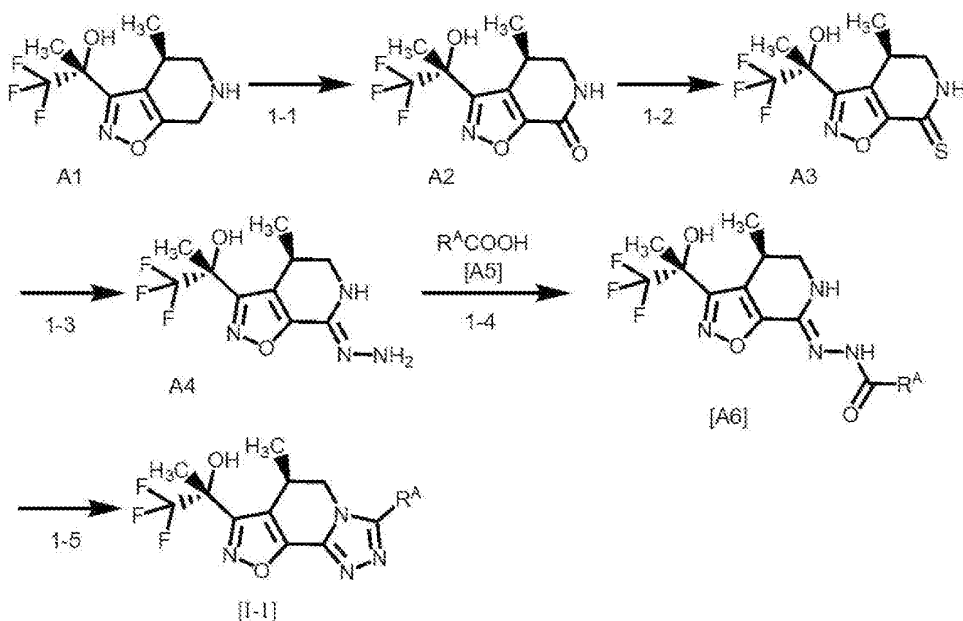
各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離または精製することができるが、場合によっては、単離または精製せず次の工程に進んでもよい。各工程で行う反応が無水反応である場合は、アルゴンや窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。

[0095] [製造方法1]

式 [I-1] 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。

[0096] [化14]



[0097] (式中、各記号は前記式 [I] と同義である。)

[0098] 工程1-1

化合物A1の酸化反応により、化合物A2を得ることができる。例えば、化合物A1を溶媒中、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウムの存在下、ヨードソベンゼンと反応させることにより、化合物A2を得ることができる。

溶媒としては、アセトニトリルと水の混合溶媒が挙げられる。

化合物A1は国際公開第2019/151274号に記載された製造例12により得ることができる。

[0099] 工程1-2

化合物A2と硫黄試薬との反応により、化合物A3を得ることができる。例えば、化合物A2を溶媒中、室温から120℃で硫黄試薬と反応させることにより、化合物A3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。

[0100] 工程1-3及び1-4

化合物A3とヒドラジンの反応により化合物A4を得た後、化合物A4と化合物[A5]を反応させることにより、化合物[A6]を得ることができる。化合物A4とヒドラジンの反応は、例えば化合物A4を溶媒中、室温から120℃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A4と化合物[A5]の反応は、例えば、化合物A4を溶媒中、縮合剤の存在下、氷冷下から室温で化合物[A5]と反応させることにより行うことができる。

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-水合物が挙げられる。

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。

化合物[A5]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。

[0101] 化合物[A6]は化合物[A5]の酸クロライド (R^ACl) と化合物A4との反応によっても得ることができる。例えば、化合物A4を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下から室温で R^ACl と反応させることにより、化合物[A6]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炭酸水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クロロホルムが挙げられる。

[0102] 工程1-5

化合物[A6]の脱水反応により、化合物[I-1]を得ることができる。例えば、化合物[A6]を溶媒中、脱水試薬との反応により、化合物[I-1]を得ることができる。

脱水試薬としては、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロキシド (Burgess試薬)、無水酢酸及び酢酸、トリフルオロ酢

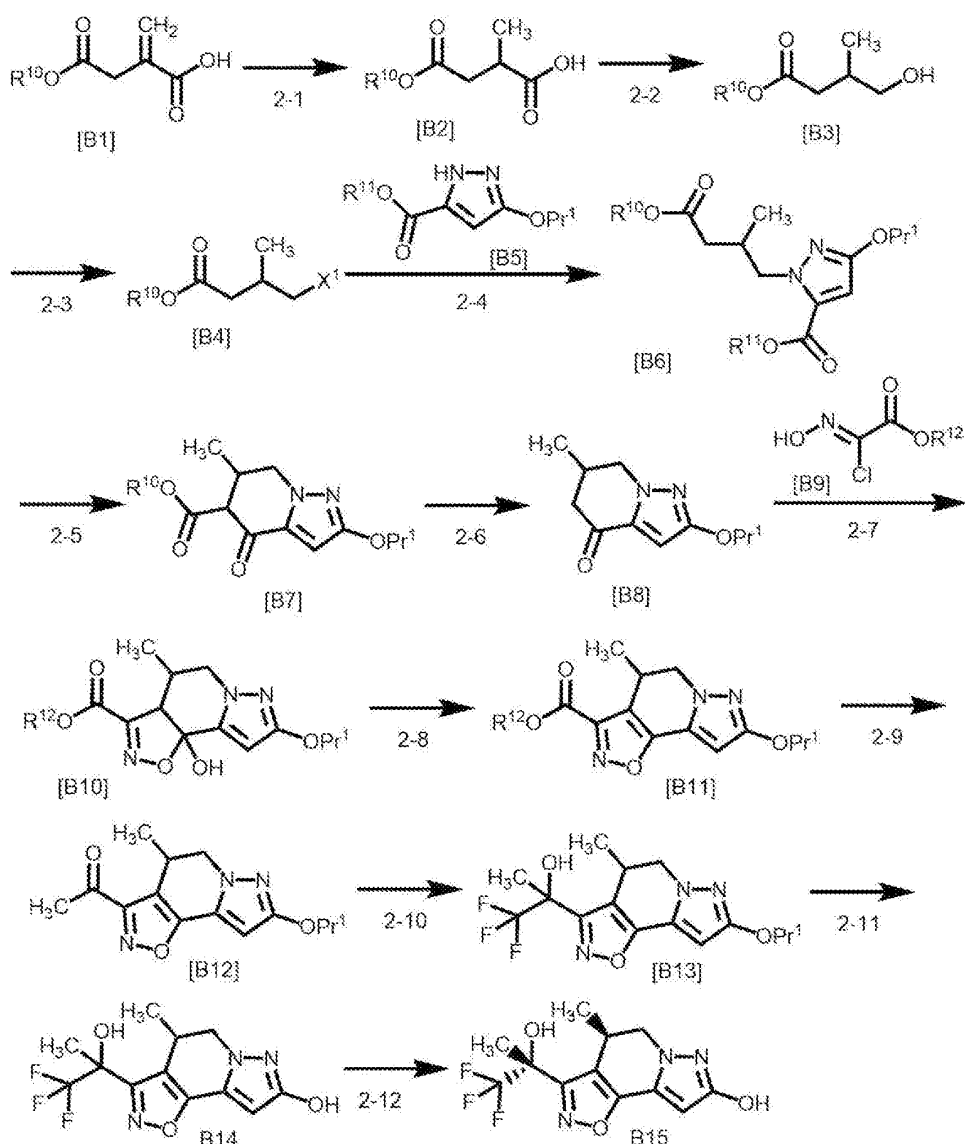
酸無水物及びトリフルオロ酢酸が挙げられる。

溶媒としては、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン及びトルエンが挙げられる。

[0103] [製造方法2]

式B15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。

[0104] [化15]



[0105] (式中、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立して C_{1-4} アルキルであり；

X^I はメタンスルホニルオキシ等の脱離基であり；

Pr^I はベンジル等のヒドロキシ基の保護基である。)

[0106] 工程2-1

化合物[B1]の二重結合の還元により化合物[B2]を得ることができる。例えば、化合物[B1]を溶媒中、水素雰囲気下、パラジウム触媒存在下、室温で接触還元することにより化合物[B2]を得ることができる。

パラジウム触媒としては、パラジウム炭素が挙げられる。

溶媒としては、メタノール、エタノール及び酢酸エチルが挙げられる。

化合物[B1]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。

[0107] 工程2-2

化合物[B2]のカルボキシ基の還元により化合物[B3]を得ることができる。

例えば、化合物[B2]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[B3]を得ることができる。

還元剤としては、ボランが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0108] 工程2-3

化合物[B3]のヒドロキシ基を脱離基に変換することにより化合物[B4]を得ることができる。例えば、 X^I がメタンスルホニルオキシのとき、化合物[B3]を溶媒中、塩基の存在下、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[B4]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、クロロホルム、ジクロロメタン及びテトラヒドロフランが挙げられる。

[0109] 工程2-4

化合物[B4]及び化合物[B5]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[B4]を溶媒中、塩基の存在下、化合物[B5]と反応させること

により、化合物[B6]を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウム及び炭酸セシウムが挙げられる。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0110] 工程2-5

化合物[B6]の分子内Claisen縮合により、化合物[B7]を得ることができる。

例えば、化合物[B6]を溶媒中、室温から120℃で、塩基で処理することにより、化合物[B7]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。

[0111] 工程2-6

化合物[B7]を溶媒中、100℃から160℃で、塩化ナトリウムまたは塩化リチウムで処理することにより、化合物[B8]を得ることができる。

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。

[0112] 工程2-7

化合物[B8]及び化合物[B9]の反応により、化合物[B10]を得ることができる。例えば、溶媒中、-78℃から室温において、塩基で処理した化合物[B8]と塩基で処理した化合物[B9]を反応させることにより、化合物[B10]を得ることができる。

塩基としては、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド及びカリウムビス(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[B9]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。

[0113] 工程2-8

化合物[B10]のヒドロキシ基の脱離基への変換、続く脱離反応により、化合物[B11]を得ることができる。脱離基がメタンスルホンルオキシのとき、化合物[B10]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

せた後、40℃から70℃で加熱することにより、化合物[B11]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及びトルエンが挙げられる。

[0114] 工程2-9

化合物[B11]とメチルマグネシウムハライドの反応により、化合物[B12]を得ることができる。例えば、化合物[B11]を溶媒中、塩基の存在下、-78℃から0℃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[B12]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。

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、2-メチルテトラヒドロフラン、トルエン及びジエチルエーテルが挙げられる。

[0115] 工程2-10

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[B13]を得ることができる。例えば、化合物[B12]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[B13]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、*N,N*-ジメチルホルムアミド及び*N,N*-ジメチルアセトアミドが挙げられる。

化合物[B12]のメチル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。

[0116] 工程2-11

化合物[B13]の脱保護により化合物B14を得ることができる。例えば、Pr^Iがベンジルのとき、化合物[B13]を溶媒中、水素雰囲気下、パラジウム触媒存在

下、室温で接触還元することにより化合物B14を得ることができる。

パラジウム触媒としては、パラジウム炭素が挙げられる。

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。

[0117] 工程2-12

化合物B14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B15を得ることができる。化合物B15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。

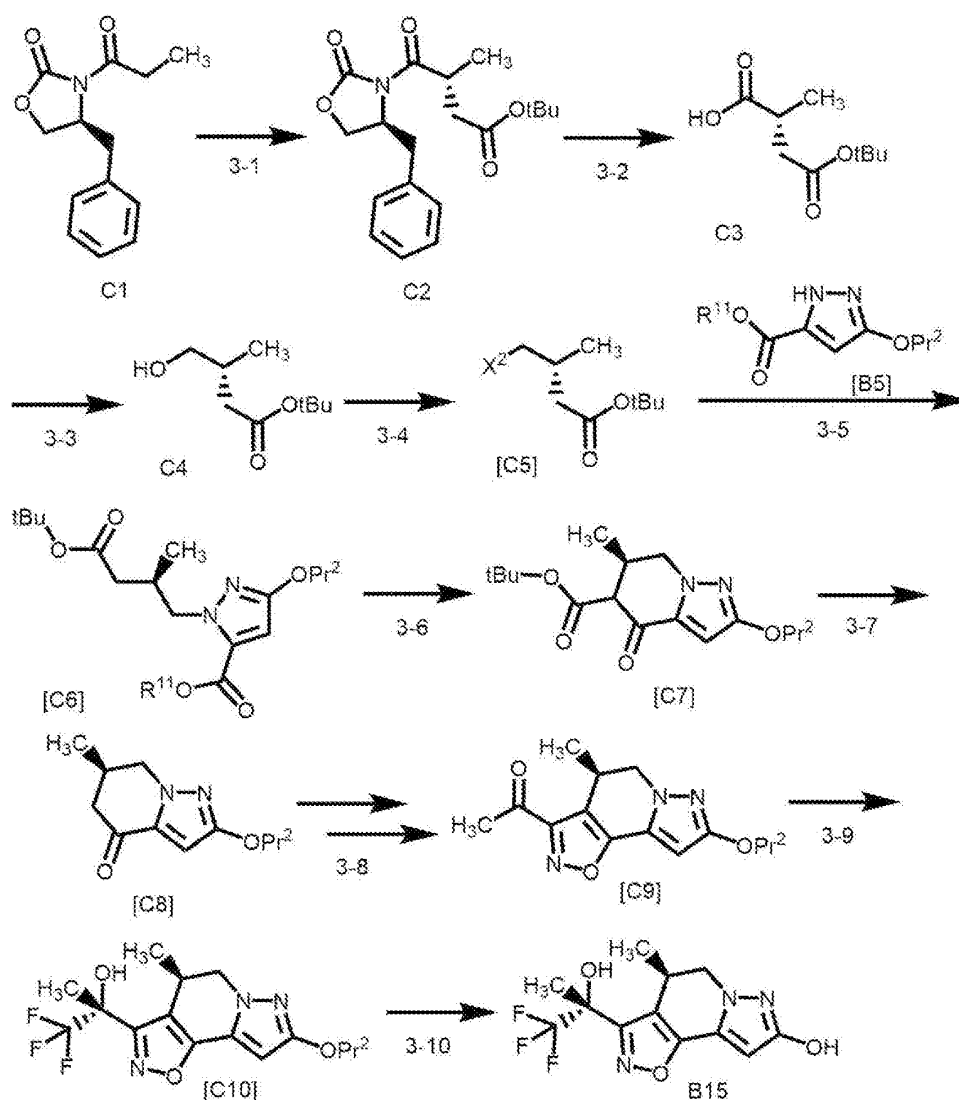
化合物[B11]をキラルカラムクロマトグラフィーで精製した後、工程2-9から2-11と同様の反応を行うことによっても、化合物B15を得ることができる。

[0118] [製造方法3]

式B15の化合物は、以下のスキームで示される製造方法3によっても得ることができる。

[0119]

[化16]



[0120] (式中、X²はエタンスルホニルオキシ等の脱離基であり；

Pr²はベンジル等のヒドロキシ基の保護基であり；

その他の各記号は前記と同義である。)

[0121] 工程3-1

化合物C1とブromo酢酸tert-ブチルとの反応により、化合物C2を得ることができる。例えば、化合物C1を溶媒中、-78℃から室温で、塩基の存在下、ブromo酢酸tert-ブチルと反応させることにより、化合物C2を得ることができる。

塩基としては、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド及びカリウムビス(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。

[0122] 工程3-2

化合物C2の不斉補助基を除去し、化合物C3を得ることができる。例えば、化合物C2を溶媒中、氷冷下から室温でアルカリ及び酸化剤と反応させることにより、化合物C3を得ることができる。

アルカリとしては、水酸化リチウムが挙げられる。

酸化剤としては、過酸化水素水が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン及び水が挙げられる。

[0123] 工程3-3

化合物C3のカルボキシ基の還元により、化合物C4を得ることができる。例えば、化合物C3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C4を得ることができる。

還元剤としては、ボランが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0124] 工程3-4

化合物C4のヒドロキシ基を脱離基に変換することにより化合物[C5]を得ることができる。例えば、X²がエタンスルホニルオキシのとき、化合物C4を溶媒中、塩基の存在下、エタンスルホニルクロリド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、トリエチルアミンが挙げられる。

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

[0125] 工程3-5

化合物[C5]と化合物[B5]の反応により化合物[C6]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[C6]を得ることができる。

[0126] 工程3-6

化合物[C6]の分子内Claisen縮合により、化合物[C7]を得ることができる。例えば、工程2-5と同様の操作により、化合物[C7]を得ることができる。

[0127] 工程3-7

化合物[C7]を溶媒中、80℃から110℃で、酸で処理することにより、化合物[C8]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、トルエンが挙げられる。

[0128] 工程3-8

化合物[C8]を用いて工程2-7、2-8及び2-9と同様の反応を行うことにより、化合物[C9]を得ることができる。

[0129] 工程3-9

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2-10と同様の操作により、化合物[C10]を得ることができる。

化合物[C9]のメチル基が立体障害となり、ジアステレオ選択的に反応が進行し、化合物[C10]は光学活性体として得られる。

[0130] 工程3-10

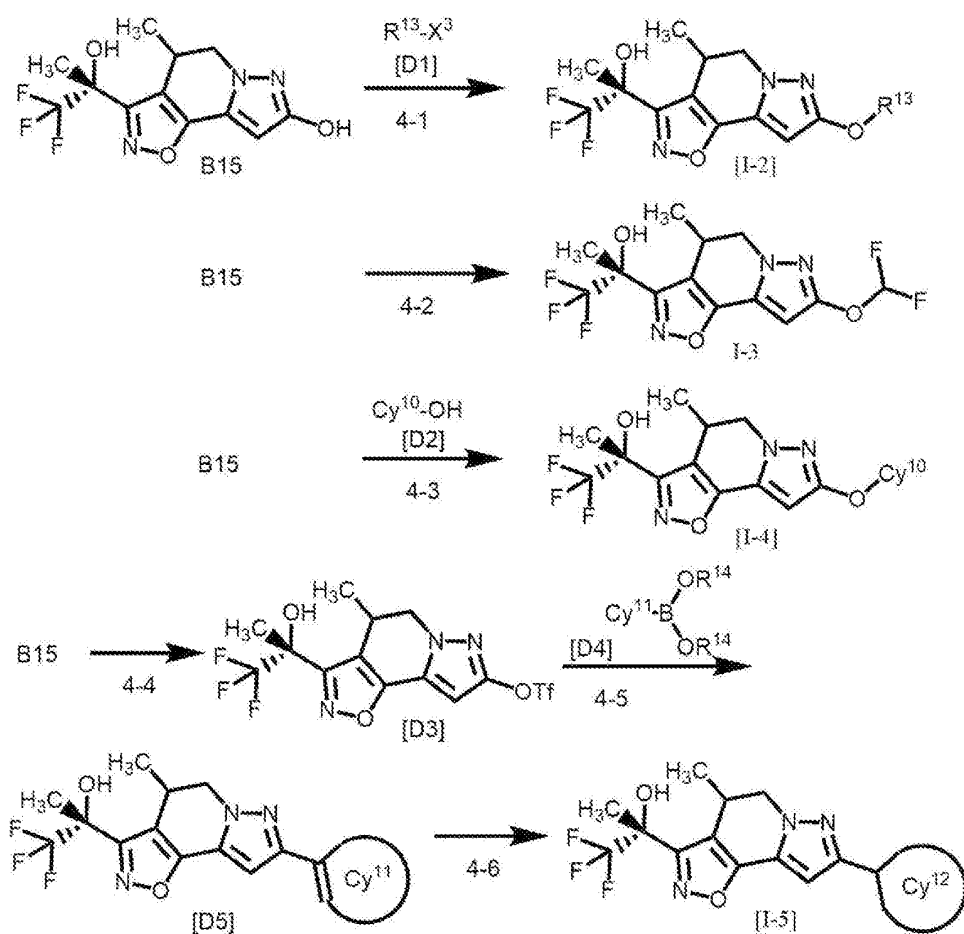
化合物[C10]の脱保護により化合物B15を得ることができる。例えばPr²がベンジルのとき、工程2-11と同様の操作により、化合物B15を得ることができる。

[0131] [製造方法4]

製造方法2または3で得られた化合物B15を、以下のスキームで示される製造方法4によって変換することにより、式[I-2]から[I-5]の化合物を得ることができる。

[0132]

[化17]



[0133] (式中、 X^3 はブロモ及びp-トルエンスルホニルオキシ等の脱離基であり；

R^{13} は、

(1) C_{1-6} アルキル (該 C_{1-6} アルキルは

- (a) ヒドロキシ、
- (b) シアノ、
- (c) C_{1-4} アルコキシ、
- (d) 1個のシアノで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、
- (e) フェニル、及び
- (f) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル

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

(2) ハロC₁₋₄アルキルであり；

Cy¹⁰は、

(1) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル、または

(2) C₃₋₆シクロアルキル（該C₃₋₆シクロアルキルはC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、及びシアノ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）であり；

Cy¹¹は1個の酸素原子を有する、4から6員の不飽和ヘテロシクリルであり；

Cy¹²は1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリルであり；

R¹⁴はそれぞれ独立して水素またはC₁₋₄アルキルであり、一方のR¹⁴が他方のR¹⁴と結合して環を形成してもよい。）

[0134] 工程4-1

化合物B15と化合物[D1]との反応により、化合物[I-2]を得ることができる。例えば、化合物B15を溶媒中、塩基の存在下、室温から90℃で化合物[D1]と反応させることにより、化合物[I-2]を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウム及び炭酸セシウムが挙げられる。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0135] 工程4-2

化合物B15を溶媒中、塩基の存在下、室温から100℃でクロロジフルオロ酢酸ナトリウムと反応させることにより、化合物I-3を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウムが挙げられる。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0136] 工程4-3

化合物B15と化合物[D2]との光延反応により、化合物[I-4]を得ることができる。例えば、化合物B15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[I-4]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。

[0137] 工程4-4

化合物B15を溶媒中、塩基の存在下、0℃から室温でトリフルオロ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[D3]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、ジクロロメタン及びクロロホルムが挙げられる。

[0138] 工程4-5

化合物[D3]と化合物[D4]の鈴木カップリングにより、化合物[D5]を得ることができる。例えば、化合物[D3]を溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温から100℃で化合物[D4]と反応させ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、炭酸カリウム及びリン酸三カリウムが挙げられる。

パラジウム触媒としては、XPhos Pd G4が挙げられる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、水及びトルエンが挙げられる。

化合物[D4]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4-6

化合物[D5]の二重結合の還元により化合物[I-5]を得ることができる。例えば、化合物[D5]を溶媒中、水素雰囲気下、パラジウム触媒存在下、室温で接触還元することにより化合物[I-5]を得ることができる。

パラジウム触媒としては、パラジウム炭素が挙げられる。

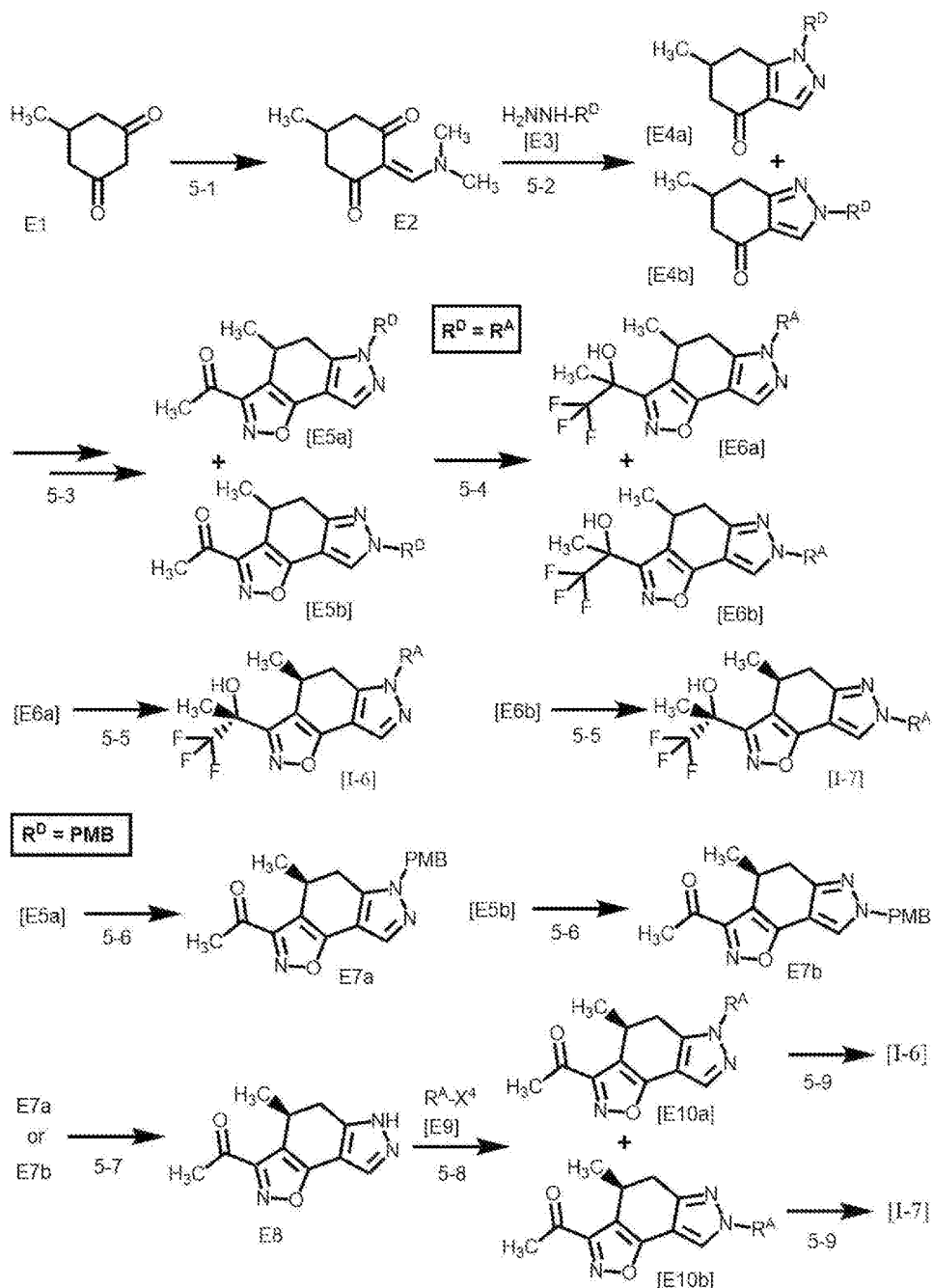
溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン及び酢酸エチルが挙げられる。

[0140] [製造方法5]

式[I-6]及び[I-7]の化合物は、以下のスキームで示される製造方法5によっ

て得ることができる。

[0141] [化18]



[0142] (式中、 R^D は R^A またはp-メトキシベンジル(PMB)であり；

X^4 はp-トルエンスルホンオキシまたはメタンスルホンオキシ等の脱離基で

あり；

その他の各記号は前記式[I]と同義である。)

[0143] 工程5-1及び5-2

化合物E1と化合物[E3]を用いたピラゾール環化反応により、化合物[E4a]及び[E4b]を得ることができる。例えば、化合物E1を溶媒中、100℃から120℃でN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させた後、酸の存在下、100℃から200℃で化合物[E3]と反応させることにより、化合物[E4a]及び[E4b]を得ることができる。中間体の化合物E2を単離した後、その中間体と化合物[E3]との反応を行ってもよい。必要に応じてマイクロウェーブ装置を用いてもよい。溶媒を用いずに反応を行ってもよい。

酸としては、酢酸が挙げられる。

溶媒としては、エタノール及び水が挙げられる。

化合物E1及び[E3]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。

[0144] 工程5-3

化合物[E4a]及び[E4b]を用いて工程2-7から2-9と同様の反応を行うことにより、化合物[E5a]及び[E5b]を得ることができる。

[0145] 工程5-4

R^D が R^A のとき、化合物[E5a]及び[E5b]を(トリフルオロメチル)トリメチルシランと反応させた後、カラムクロマトグラフィーでの精製により、化合物[E6a]及び[E6b]を得ることができる。例えば、工程2-10と同様の操作により、(トリフルオロメチル)トリメチルシランとの反応を行うことができる。

[0146] 工程5-5

化合物[E6a]及び[E6b]をそれぞれ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-6]及び[I-7]を得ることができる。化合物[I-6]及び[I-7]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。

[0147] R^D がp-メトキシベンジル(PMB)のとき、工程5-6から5-9によっても化合物[I-

6]及び[I-7]を得ることができる。

[0148] 工程5-6

化合物[E5a]及び[E5b]をそれぞれ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E7a及びE7bを得ることができる。化合物E7a及びE7b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。

[0149] 工程5-7

化合物E7aまたはE7bの脱保護により化合物E8を得ることができる。例えば、化合物E7a及びE7bを、室温から100℃で、酸で処理することにより、化合物E8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。必要に応じてカチオン捕捉剤を用いてもよい。

酸としては、トリフルオロ酢酸が挙げられる。

カチオン捕捉剤としては、アニソールが挙げられる。

[0150] 工程5-8

化合物E8と化合物[E9]の反応により化合物[E10a]及び[E10b]を得ることができる。例えば、化合物E8を溶媒中、塩基の存在下、80℃から100℃で化合物[E9]と反応させることにより、化合物[E10a]及び[E10b]を得ることができる。必要に応じて添加剤を加えてもよい。

塩基としては、炭酸カリウム及び炭酸セシウムが挙げられる。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

添加剤としては、ヨウ化ナトリウムが挙げられる。

化合物[E9]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。

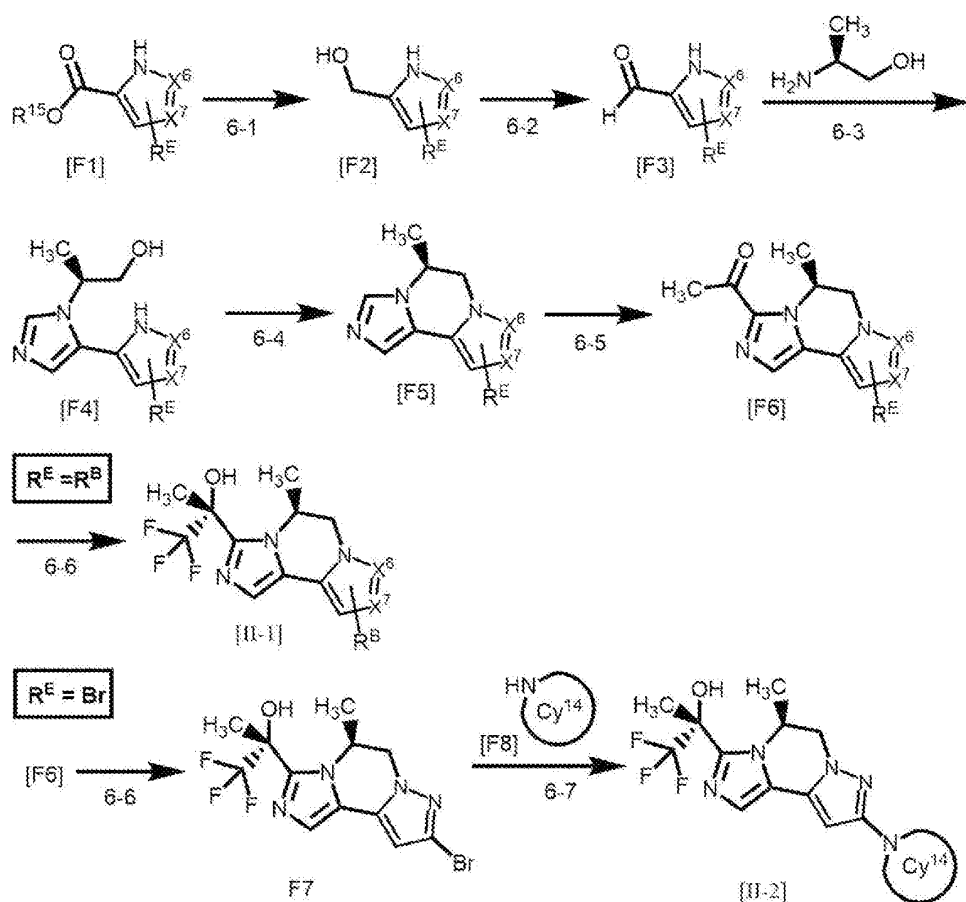
[0151] 工程5-9

化合物[E10a]または[E10b]を用いて工程5-4の反応を行うことにより、化合物[I-6]及び[I-7]を得ることができる。

[0152] [製造方法6]

式[II-1]及び[II-2]の化合物は、以下のスキームで示される製造方法6によって得ることができる。

[0153] [化19]

[0154] (式中、 R^E は R^B またはブロモであり； R^{15} は C_{1-4} アルキルであり；Cy¹⁴は、

- (1) 1もしくは2個の窒素原子を有するか、または1個の窒素原子及び1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル、
- (2) 1もしくは2個の窒素原子を有するか、または1個の窒素原子及び1個の酸素原子を有する、6から10員の飽和縮合ヘテロシクリル（該飽和縮合ヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい）、
- (3) 1もしくは2個の窒素原子を有するか、または1個の窒素原子及び1個の酸素原子を有する、6から10員のスピロヘテロシクリル（該スピロヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい）、または

(4) 1もしくは2個の窒素原子を有するか、または1個の窒素原子及び1個の酸素原子を有する、5から10員の架橋ヘテロシクリル（該架橋ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、及びヒドロキシC₁₋₄アルキル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。）

[0155] 工程6-1

化合物[F1]のエステル基の還元により、化合物[F2]を得ることができる。例えば、化合物[F1]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[F2]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[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。

[0156] 工程6-2

化合物[F2]のヒドロキシ基の酸化により、化合物[F3]を得ることができる。例えば、化合物[F2]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[F3]を得ることができる。

酸化剤としては、二酸化マンガ、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、1,2-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。

[0157] 工程6-3

化合物[F3]と(S)-2-アミノプロパン-1-オールとのイミノ化反応、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[F4]を得ることができる。例えば、化合物[F3]及び(S)-2-アミノプロパン-1-オールを溶媒中、室温から60℃で反応させて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[F4]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、1,2-ジメトキシエタン及びN,N-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、メタノール、1,2-ジメトキシエタン及びN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0158] 工程6-4

化合物[F4]の分子内光延反応により、化合物[F5]を得ることができる。例えば、化合物[F4]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[F5]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。

[0159] 工程6-5

化合物[F5]とN-メトキシ-N-メチルアセタミドの反応により、化合物[F6]を得ることができる。例えば、化合物[F5]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[F6]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。

[0160] 工程6-6

R^E が R^B のとき、化合物[F6]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[II-1]を得ることができる。例えば、工程2-10と同様の操作に

より、化合物[II-1]を得ることができる。

化合物[F6]のメチル基が立体障害となり、ジアステレオ選択的に反応が行い、化合物[II-1]は光学活性体として得られる。

[0161] 工程6-7

X^6 が窒素、 X^7 が炭素、 R^E が X^7 に結合したブromoであるとき、工程6-6により化合物F7が得られる。化合物F7と化合物[F8]の反応により、化合物[II-2]を得ることができる。例えば、化合物F7を溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下、室温から120℃で化合物[F8]と反応させることにより化合物[II-2]を得ることができる。

塩基としては、ナトリウムtert-ブトキシドが挙げられる。

パラジウム触媒としては、XPhos Pd G4及びRuPhos Pd G4が挙げられる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン及びトルエンが挙げられる。

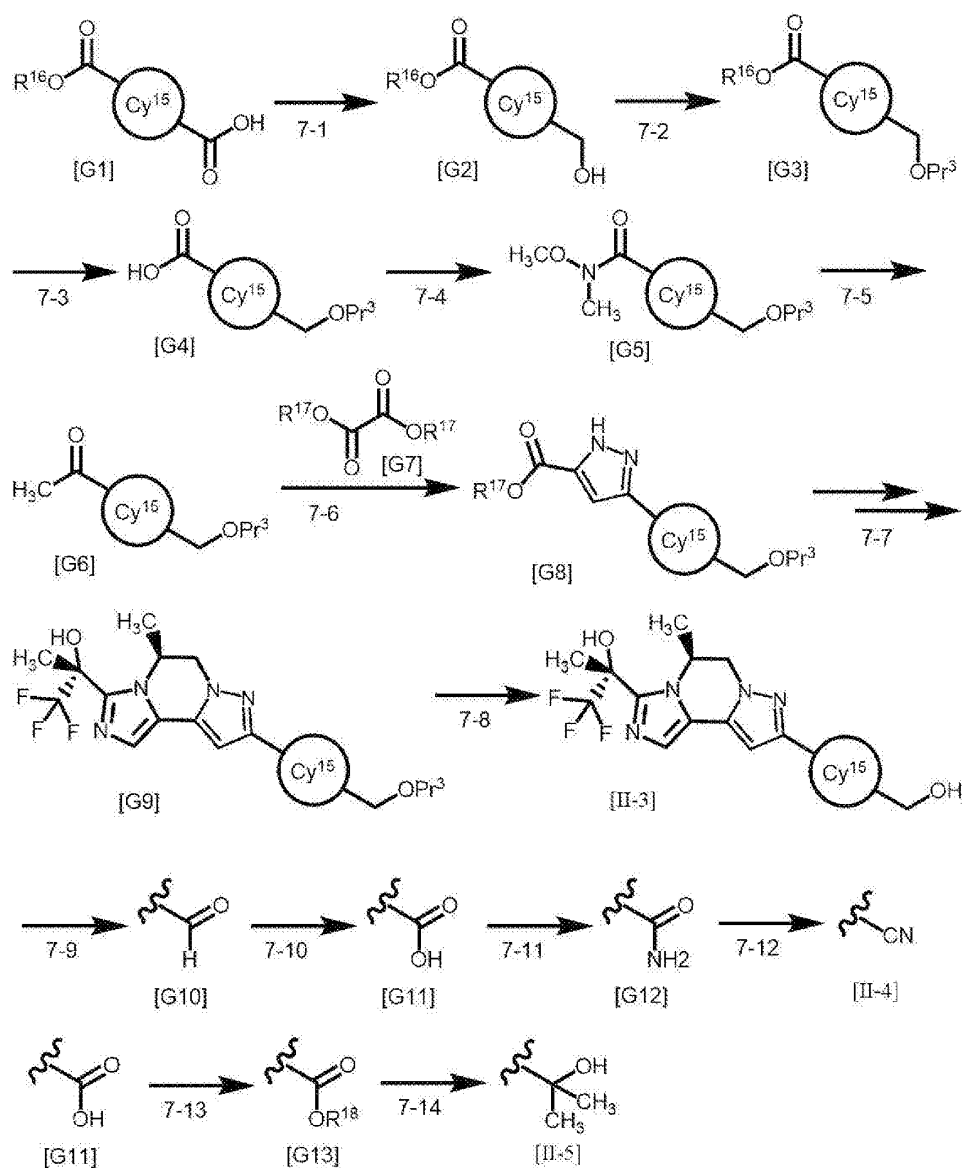
化合物[F8]は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。化合物[F8]は酸との塩であってもよい。

[0162] [製造方法7]

式[II-3]から[II-5]の化合物は、以下のスキームで示される製造方法7によって得ることができる。

[0163]

[化20]



[0164] (式中、R¹⁶、R¹⁷及びR¹⁸はそれぞれ独立してC₁₋₄アルキルであり；

Cy¹⁵は架橋C₅₋₁₀シクロアルキレンまたは窒素原子及び酸素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、5から10員の架橋ヘテロシクリレンであり；

Pr³は2-テトラヒドロピラニル等のヒドロキシ基の保護基である。)

[0165] 工程7-1

化合物[G1]のカルボキシ基の還元により、化合物[G2]を得ることができる。例えば、工程2-2と同様の操作により、化合物[G2]を得ることができる。

化合物[G1]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。

[0166] 工程7-2

化合物[G2]のヒドロキシ基の保護により、化合物[G3]を得ることができる。例えば、Pr³が2-テトラヒドロピラニルのとき、化合物[G2]を溶媒中、酸の存在下、氷冷下から室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピランと反応させることにより、化合物[G3]を得ることができる。

酸としては、p-トルエンスルホン酸ピリジニウムが挙げられる。

溶媒としては、アセトニトリルが挙げられる。

[0167] 工程7-3

化合物[G3]のエステルの加水分解により、化合物[G4]を得ることができる。例えば、化合物[G3]を溶媒中、氷冷下から80℃で、アルカリで処理することにより、化合物[G4]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。

[0168] 工程7-4

化合物[G4]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[G5]を得ることができる。例えば、化合物[G4]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[G5]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、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(HATU)及び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(WSC・HCl)が挙げられる。

溶媒としては、ピリジン及びN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0169] 工程7-5

化合物[G5]とメチルマグネシウムハライドの反応により、化合物[G6]を得ることができる。例えば、工程2-9と同様の操作により、化合物[G6]を得ることができる。

[0170] 工程7-6

化合物[G6]と化合物[G7]を用いたピラゾール環化反応により、化合物[G8]を得ることができる。例えば、化合物[G6]を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下から室温で化合物[G7]と反応させた後、氷冷下から室温でヒドラジンと反応させることにより、化合物[G8]を得ることができる。化合物[G7]との反応により生じた中間体を単離した後、その中間体とヒドラジンとの反応を行ってもよい。

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、テトラヒドロフランが挙げられる。

化合物[G7]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7-7

化合物[G8]を用いて工程6-1から6-6と同様の反応を行うことにより、化合物[G9]を得ることができる。

[0172] 工程7-8

化合物[G9]の脱保護により化合物[II-3]を得ることができる。例えばPr³が2-テトラヒドロピラニルのとき、化合物[G9]を溶媒中、室温から70℃で、酸で処理することにより化合物[II-3]を得ることができる。

酸としては、10-カンファースルホン酸が挙げられる。

溶媒としては、メタノールが挙げられる。

[0173] 工程7-9

化合物[II-3]のヒドロキシ基の酸化により、化合物[G10]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[G10]を得ることができる。

。

[0174] 工程7-10

化合物[G10]を溶媒中、添加剤及び捕捉剤の存在下、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[G11]を得ることができる。

酸化剤としては、亜塩素酸ナトリウムが挙げられる。

添加剤としては、リン酸二水素ナトリウム二水和物及びリン酸水素二ナトリウムが挙げられる。

捕捉剤としては、2-メチル-2-ブテンが挙げられる。

溶媒としては、tert-ブタノール及び水が挙げられる。

[0175] 工程7-11

化合物[G11]とアンモニアのアミド化反応により、化合物[G12]を得ることができる。例えば、工程7-4と同様の操作により、化合物[G12]を得ることができる。

[0176] 工程7-12

化合物[G12]のシアノ化反応により、化合物[II-4]を得ることができる。例えば、化合物[G12]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[II-4]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。

酸無水物としては、トリフルオロ酢酸無水物が挙げられる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン及びテトラヒドロフランが挙げられる。

[0177] 工程7-13

化合物[G11]のエステル化反応により、化合物[G13]を得ることができる。

例えば、化合物[G11]を溶媒中、氷冷下から室温でトリメチルシリルジアゾメタンと反応させることにより、化合物[G13]を得ることができる。

溶媒としては、トルエン及びメタノールが挙げられる。

[0178] 工程7-14

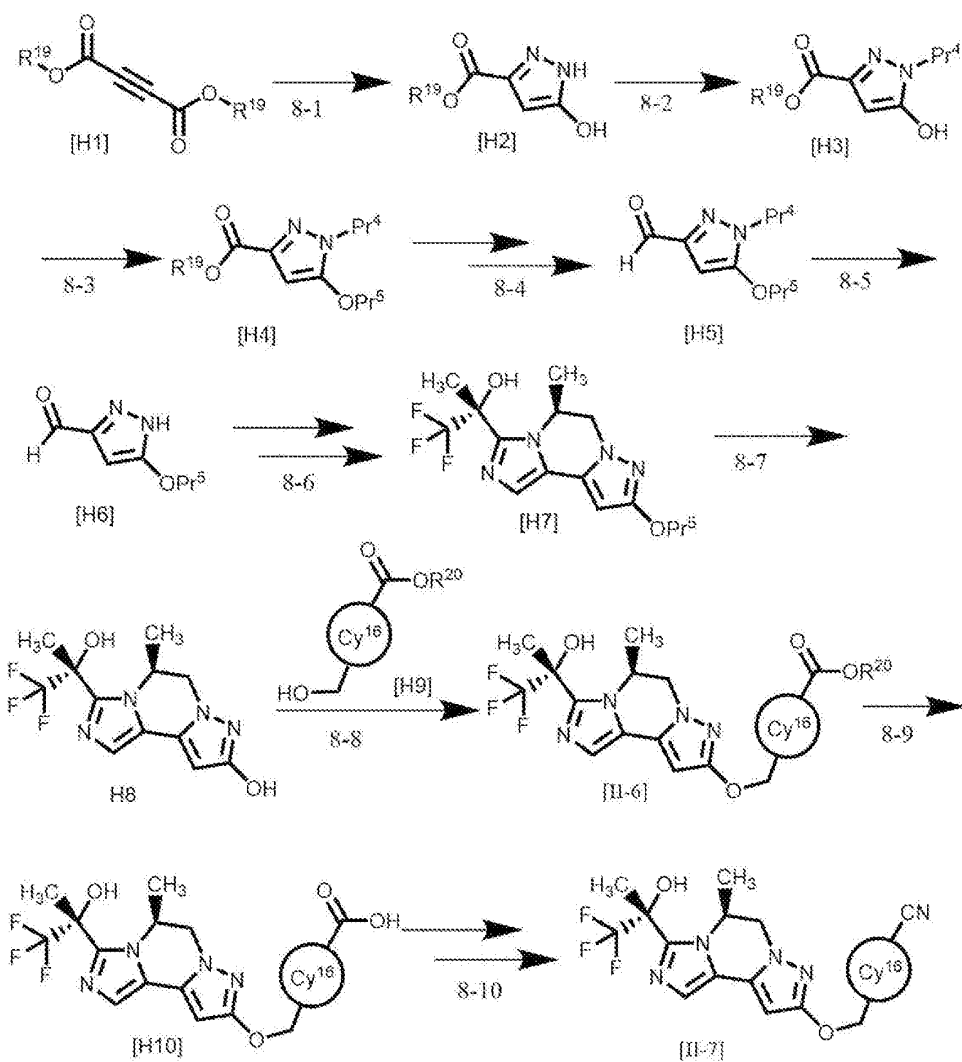
化合物[G13]と二当量のメチルマグネシウムハライドを反応させることにより、化合物[II-5]を得ることができる。例えば、工程2-9と同様の操作により

、化合物[II-5]を得ることができる。

[0179] [製造方法8]

式[II-6]及び[II-7]の化合物は、以下のスキームで示される製造方法8によって得ることができる。

[0180] [化21]



[0181] (式中、 R^{19} 及び R^{20} はそれぞれ独立して C_{1-4} アルキルであり；

Pr^4 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；

Pr^5 はベンジル等のヒドロキシ基の保護基であり；

Cy^{16} は架橋 C_{5-10} シクロアルキレンである。)

[0182] 工程8-1

化合物[H1]とヒドラジンの反応により、化合物[H2]を得ることができる。例えば、化合物[H1]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[H2]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[H1]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。

[0183] 工程8-2

化合物[H2]のピラゾールへの保護基の導入により、化合物[H3]を得ることができる。例えば、Pr⁴が2-テトラヒドロピラニルのとき、化合物[H2]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[H3]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、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム及びp-トルエンスルホン酸が挙げられる。

[0184] 工程8-3

化合物[H3]のヒドロキシ基の保護により、化合物[H4]を得ることができる。例えば、Pr⁵がベンジルのとき化合物[H3]を溶媒中、塩基の存在下、室温でベンジルハライドと反応させることにより、化合物[H4]を得ることができる。

ベンジルハライドとしては、ベンジルクロライド及びベンジルブロマイドが挙げられる。

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。

[0185] 工程8-4

化合物[H4]を用いて工程6-1及び6-2と同様の反応を行うことにより、化合物[H5]を得ることができる。

[0186] 工程8-5

化合物[H5]のピラゾールの保護基の脱保護により、化合物[H6]を得ることができる。例えばPr⁴が2-テトラヒドロピラニルするとき、化合物[H5]を溶媒中、室温で、酸で処理することにより、化合物[H6]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。

[0187] 工程8-6

化合物[H6]を用いて工程6-3から6-6と同様の反応を行うことにより、化合物[H7]を得ることができる。

[0188] 工程8-7

化合物[H7]の脱保護により、化合物H8を得ることができる。例えば、化合物[H7]を室温から50℃で、酸で処理することにより、化合物H8を得ることができる。化合物H8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。

[0189] 工程8-8

化合物H8と化合物[H9]との光延反応により、化合物[II-6]を得ることができる。例えば、工程4-3と同様の操作により、化合物[II-6]を得ることができる。

化合物[H9]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。

[0190] 工程8-9

化合物[II-6]のエステルの加水分解により、化合物[H10]を得ることができる。例えば、工程7-3と同様の操作により、化合物[H10]を得ることができる。

。

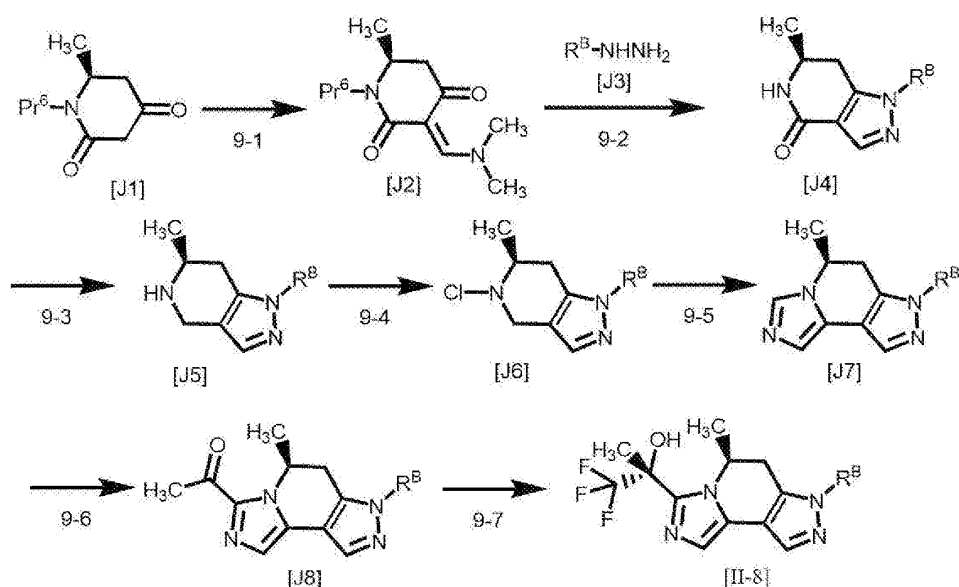
[0191] 工程8-10

化合物[H10]を用いて工程7-11及び7-12と同様の反応を行うことにより、化合物[II-7]を得ることができる。

[0192] [製造方法9]

式[II-8]の化合物は、以下のスキームで示される製造方法9によって得ることができる。

[0193] [化22]



[0194] (式中、Pr⁶はtert-ブトキシカルボニル等のアミノ基の保護基であり；
その他の各記号は式[II]と同義である。)

[0195] 工程9-1及び9-2

化合物[J1]と化合物[J3]を用いたピラゾール環化反応により、化合物[J4]を得ることができる。例えば、化合物[J1]を溶媒中、室温でN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させ化合物[J2]を得る。その後、化合物[J2]を溶媒中、酸の存在下、100℃から200℃で化合物[J3]と反応させるこ

とにより、化合物[J4]を得ることができる。Pr⁶がtert-ブトキシカルボニルのとき、脱保護も進行する。

N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応の溶媒としては、トルエンが挙げられる。

環化反応の溶媒としては、エタノール、イソプロパノール及び水が挙げられる。

酸としては、酢酸が挙げられる。

化合物[J1]及び化合物[J3]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。

[0196] 工程9-3

化合物[J4]の還元により、化合物[J5]を得ることができる。例えば、化合物[J4]を溶媒中、室温から90℃で還元剤と反応させることにより、化合物[J5]を得ることができる。

還元剤としては、ボラン及び水素化リチウムアルミニウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0197] 工程9-4

化合物[J5]のクロロ化により、化合物[J6]を得ることができる。例えば、化合物[J5]を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下から室温でクロロ化剤と反応させることにより、化合物[J6]を得ることができる。

塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）が挙げられる。

クロロ化剤としては、N-クロロスクシンイミドが挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタンが挙げられる。

[0198] 工程9-5

化合物[J6]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[J7]を得ることができる。例えば、化合物[J6]を溶媒中、室温で塩基と反応させて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[J7]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1,2-ジメトキシエタンが挙げられる。

イミノ化反応の塩基としては、水酸化ナトリウムが挙げられる。

環化反応の塩基としては、炭酸カリウムが挙げられる。

環化反応の溶媒としては、テトラヒドロフラン及び1,2-ジメトキシエタンが挙げられる。

[0199] 工程9-6

化合物[J7]のアシル化反応により、化合物[J8]を得ることができる。例えば、化合物[J7]を溶媒中、塩基の存在下、N-メトキシ-N-メチルアセトアミドと反応させることにより、化合物[J8]を得ることができる。

塩基としては、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、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0200] 工程9-7

化合物[J8]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[II-8]を得ることができる。例えば、工程2-10と同様の操作により、化合物[I I-8]を得ることができる。

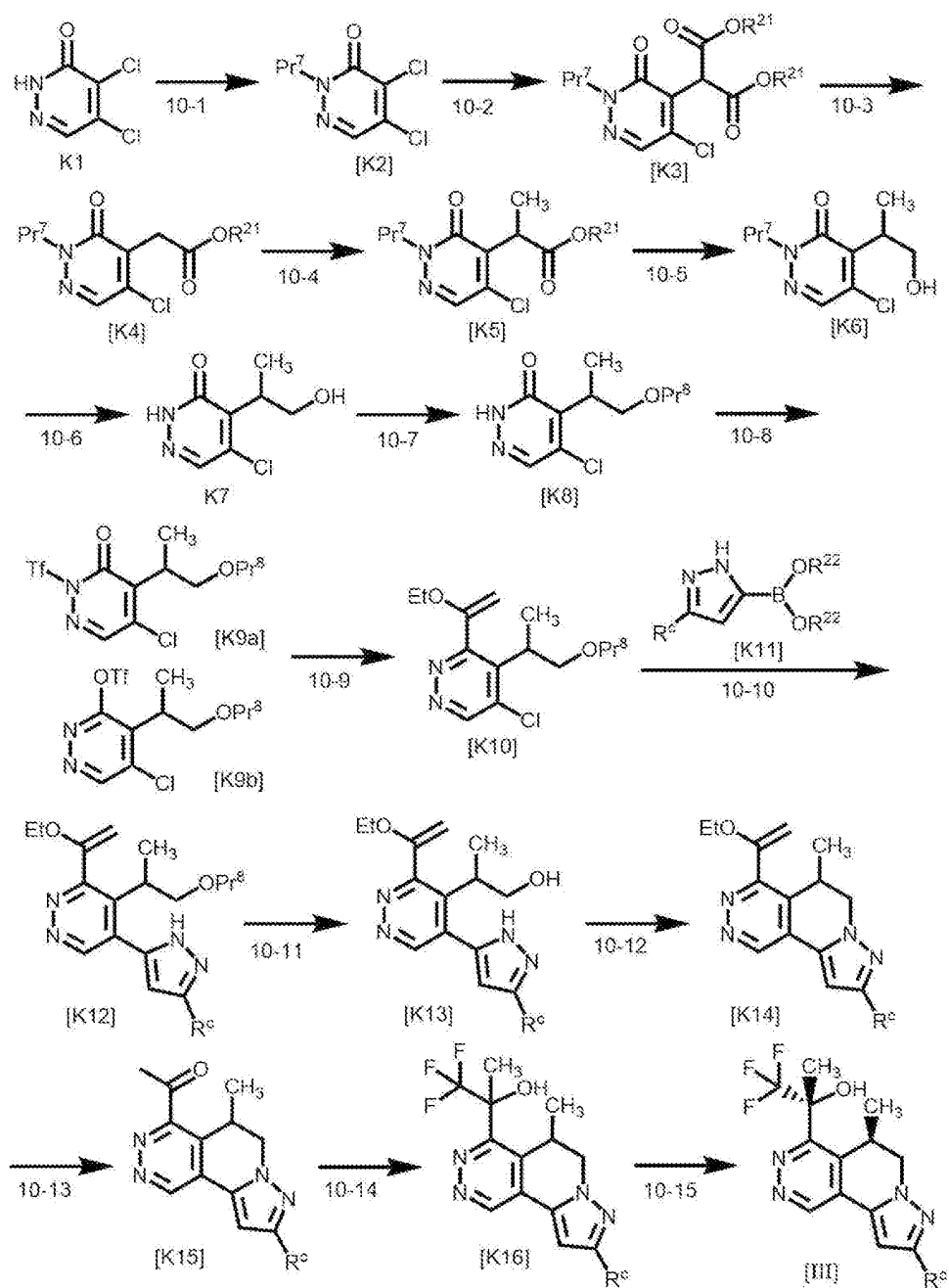
化合物[J8]のメチル基が立体障害となり、ジアステレオ選択的に反応が進行し、化合物[II-8]は光学活性体として得られる。

[0201] [製造方法10]

式[III]の化合物は、以下のスキームで示される製造方法10によって得ることができる。

[0202]

[化23]

[0203] (式中、Pr⁷はp-メトキシベンジル等の保護基であり；Pr⁸はtert-ブチルジメチルシリル等のヒドロキシ基の保護基であり；R²¹はC₁₋₄アルキルであり；

R^{22} はそれぞれ独立して水素または C_{1-4} アルキルであり、一方の R^{22} が他方の R^{22} と結合して環を形成してもよく；

その他の各記号は前記式[III]と同義である。)

[0204] 工程10-1

化合物K1の保護により、化合物[K2]を得ることができる。例えば、 Pr^7 がp-メトキシベンジルのとき、化合物K1を溶媒中、塩基の存在下、p-メトキシベンジルハライドと反応させることにより、化合物[K2]を得ることができる。必要に応じて添加剤を用いてもよい。

p-メトキシベンジルハライドとしては、p-メトキシベンジルクロライドが挙げられる。

塩基としては、水酸化カリウム及び炭酸セシウムが挙げられる。

添加剤としては、テトラブチルアンモニウムブロマイドが挙げられる。

溶媒としては、トルエン及びN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

化合物[K1]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。

[0205] 工程10-2

化合物[K2]とマロン酸ジエステルとの反応により、化合物[K3]を得ることができる。例えば、化合物[K2]を溶媒中、塩基の存在下、マロン酸ジエステルと反応させることにより、化合物[K3]を得ることができる。

マロン酸ジエステルとしては、マロン酸ジエチルが挙げられる。

塩基としては、ナトリウムtert-ペントキシドが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0206] 工程10-3

化合物[K3]を溶媒中で100℃から140℃で加熱することにより、化合物[K4]を得ることができる。

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。

[0207] 工程10-4

化合物[K4]のメチル化により、化合物[K5]を得ることができる。例えば、

化合物[K4]を溶媒中、塩基の存在下、 -78°C から室温でメチル化剤と反応させることにより、化合物[K5]を得ることができる。

塩基としては、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。

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、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0208] 工程10-5

化合物[K5]のエステル基の還元により、化合物[K6]を得ることができる。
例えば、化合物[K5]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[K6]を得ることができる。

還元剤としては、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。

[0209] 工程10-6

化合物[K6]の脱保護により、化合物K7を得ることができる。例えば、 Pr^7 がp-メトキシベンジルのとき、化合物[K6]を溶媒中、氷冷下から室温で、硝酸アンモニウムセリウム(IV)と反応させることにより、化合物K7を得ることができる。

溶媒としては、アセトニトリル及び水が挙げられる。

[0210] 工程10-7

化合物K7のヒドロキシ基の保護により、化合物[K8]を得ることができる。
例えば、 Pr^8 がtert-ブチルジメチルシリルのとき、化合物K7を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下から室温でtert-ブチルジメチルシリルクロリドと反応させることにより、化合物[K8]を得ることができる。

塩基としては、イミダゾール及び4-ジメチルアミノピリジンが挙げられる。
。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0211] 工程10-8

化合物[K8]を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下でトリフルオロメタンスルホ

ン酸無水物と反応させることにより、化合物[K9a]及び[K9b]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。

溶媒としては、ジクロロメタンが挙げられる。

[0212] 工程10-9

化合物[K9a]及び[K9b]と有機スズ試薬を用いたカップリング反応により、化合物[K10]を得ることができる。例えば、化合物[K9a]及び[K9b]を溶媒中、パラジウム触媒及び添加剤の存在下、100℃から130℃で有機スズ試薬と反応させることにより、化合物[K10]を得ることができる。

パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムが挙げられる。

添加剤としては、塩化リチウム及びヨウ化銅が挙げられる。

有機スズ試薬としては、トリブチル(1-エトキシビニル)スズが挙げられる。

溶媒としては、1,4-ジオキサンが挙げられる。

[0213] 工程10-10

化合物[K10]と化合物[K11]の鈴木カップリングにより、化合物[K12]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[K12]を得ることができる。

化合物[K11]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。

[0214] 工程10-11

化合物[K12]の脱保護により化合物[K13]を得ることができる。例えば、Pr⁸がtert-ブチルジメチルシリルするとき、化合物[K12]を溶媒中、氷冷下から室温でフッ素試薬と反応させることにより、化合物[K13]を得ることができる。

フッ素試薬としては、テトラブチルアンモニウムフルオリドが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0215] 工程10-12

化合物[K13]の分子内光延反応により、化合物[K14]を得ることができる。

例えば、工程6-4と同様の操作により、化合物[K14]を得ることができる。

[0216] 工程10-13

化合物[K14]を溶媒中、室温から60℃で、酸で処理することにより化合物[K15]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、メタノール及びテトラヒドロフランが挙げられる。

[0217] 工程10-14

化合物[K15]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[K16]を得ることができる。例えば、工程2-10と同様の操作により、化合物[K16]を得ることができる。

[0218] 工程10-15

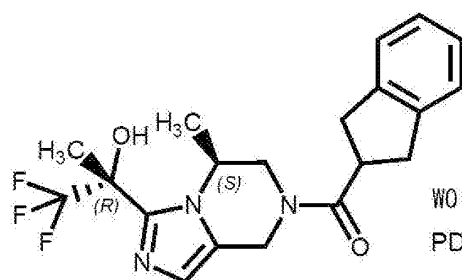
化合物[K16]をキラルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物[III]を得ることができる。化合物[III]の立体配置は、例えばX線結晶構造解析により決定することができる。

[0219] 立体配置の推定

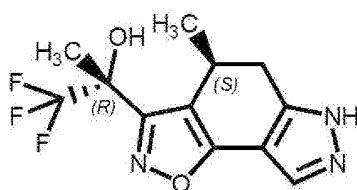
国際公開第2019/151274号には実施例3等のPDHK阻害剤が開示されており、メチル基に置換された環炭素の絶対配置はS、ヒドロキシ基に置換された炭素の絶対配置はRである。本発明の実施例20（ラセミ体）は $IC_{50} = 22.6 \text{ nM}$ のhPDHK2阻害活性を示した。実施例20の光学活性体である実施例28は $IC_{50} = 8.5 \text{ nM}$ の活性を示したのに対し、そのエナンチオマーの阻害活性は低かった。この結果から実施例28の立体配置を推定することができた。このように、それぞれのエナンチオマーの阻害活性からそれらの立体配置を推定することができる。

[0220]

[化24]



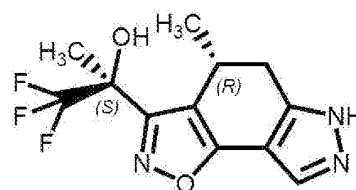
W0 2019/151274Aの実施例3 (光学活性体)

PDHK2 IC₅₀ = 14 nM

実施例28 (光学活性体)

PDHK2 IC₅₀ = 8.5 nM

実施例20 (ラセミ体)

PDHK2 IC₅₀ = 22.6 nM

実施例28のエナントマー

PDHK2 IC₅₀ > 100 nM

実施例

[0221] 次に、本発明の式 [I]、式 [II] もしくは式 [III] 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、これら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

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

M : mol/L

N : 規定

HATU : 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート

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 : ダブルット (doublet)、dd : ダブルダブルット (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。

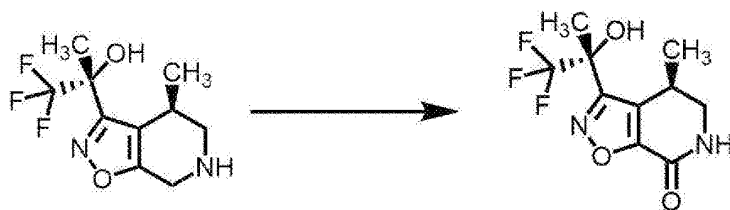
[0222] 製造例 1

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((R)-6-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)プロパン-2-オール (実施例1) の合成

[0223] 第1工程

(R)-4-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-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c][1,2,4]ピリジン-7(4H)-オン

[0224] [化25]



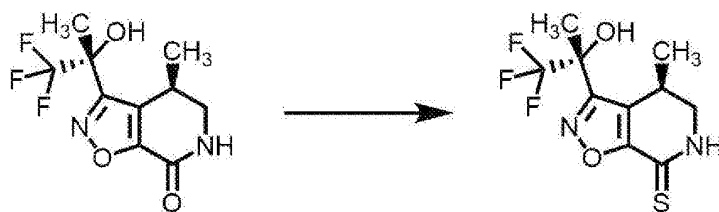
[0225] (R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((R)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール (1.5 g) をアセトニトリル (27 ml) 及び水 (3 ml) に混合した。氷冷下、テトラブチルアンモニウムヨード (0.221 g) 及びヨードソベンゼン (1.978 g) を加え、室温で1時間撹拌した。氷冷下、テトラブチルアンモニウムヨード (0.221 g) 及びヨードソベンゼン (1.978 g) を加え、室温で100分間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、1時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、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 = 100 : 0 から 0 : 100) で精製することにより、表題化合物 (1.19 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.21 (d, J=6.95Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.03 - 3.22 (m, 2H), 3.60 - 3.68 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H)

[0226] 第2工程

(R)-4-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-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジン-7(4H)-チオン

[0227] [化26]



[0228] (R)-4-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-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジン-7(4H)-オン (1.76 g) をトルエン (35.2 ml) に混合した。室温下、ピリジン (2.68 ml) 及び2,4-ビス(4-

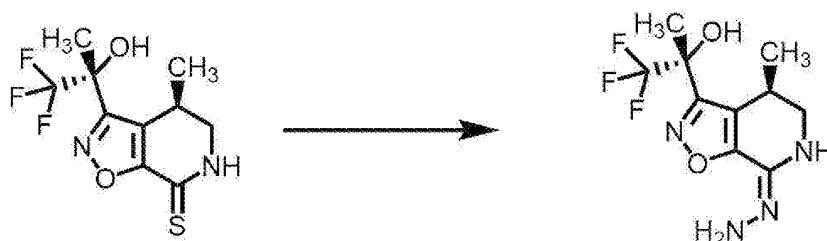
メトキシフェニル) - 1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (1.886 g) を加え、120℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 から 0:100) で精製することにより、表題化合物 (0.648 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.16 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.13 - 3.21 (m, 1H), 3.27 - 3.35 (m, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 10.49 (brs, 1H)

[0229] 第3工程

(R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R) - 7-ヒドラジニリデン-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール

[0230] [化27]



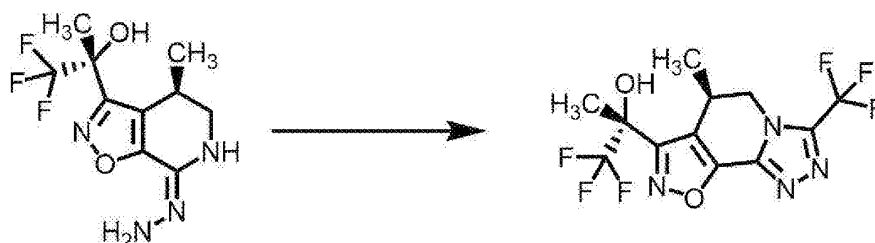
[0231] 先の工程で得られた (R) - 4-メチル-3-((R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 5, 6-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-7 (4H) -チオン (0.075 g) を 2-プロパノール (0.75 ml) に混合した。室温下、ヒドラジン1水和物 (0.067 g) を加え、120℃で40分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物 (0.075 g) を得た。

[0232] 第4工程

(R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R) - 6-メチル-3-(トリフルオロメチル) - 5, 6-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) プロパン-2-オール

ール

[0233] [化28]



[0234] 先の工程で得られた (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((R) - 7 - ヒドラジニリデン - 4 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (0.075 g) をクロロホルム (0.15 ml) に混合した。室温下、トリフルオロ酢酸 (0.45 ml) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (0.113 ml) を加え終夜攪拌した。70℃で2時間攪拌した。室温下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。フェーズセパレーターで濾過後、残渣を減圧濃縮した。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 = 80 : 20 から 50 : 50) で精製することにより、表題化合物 (0.066 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.21 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.56 - 3.60 (m, 1H), 4.40 (d, J=3.24Hz, 2H), 7.49 (s, 1H)

[0235] 製造例 2 - 1

(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((R) - 8 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [5, 4 - c] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (実施例 31) の合成

[0236] 第 1 工程

4 - エトキシ - 2 - メチル - 4 - オキソ酪酸

[0237]

[化29]

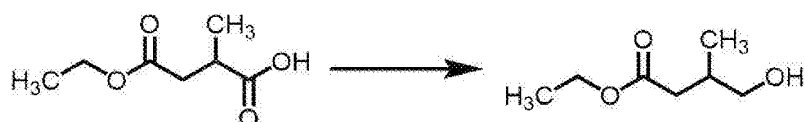


[0238] 4-エトキシ-2-メチレン-4-オキソ酪酸 (25.0 g) 及び10w/w% パラジウム炭素 (2.5 g) をメタノール (200 ml) に混合した。水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をトルエンで共沸した。得られた残渣を再度セライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (25.0 g) を得た。

[0239] 第2工程

エチル 4-ヒドロキシ-3-メチルブチレート

[0240] [化30]



[0241] 先の工程で得られた4-エトキシ-2-メチル-4-オキソ酪酸の粗生成物 (21.7 g) をテトラヒドロフラン (217 ml) に溶解した。氷冷下、この溶液に0.89M ボラン/テトラヒドロフラン溶液 (168 ml) を滴下した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。氷冷下、反応液にメタノール (43.5 ml) を滴下したのち、室温で30分間撹拌した。この反応混合物を減圧濃縮したのち、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、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (18.4 g) を得た。

[0242] 第3工程

エチル 3-メチル-4-((メチルスルホニル)オキシ)ブタノエート

[0243]

[化31]

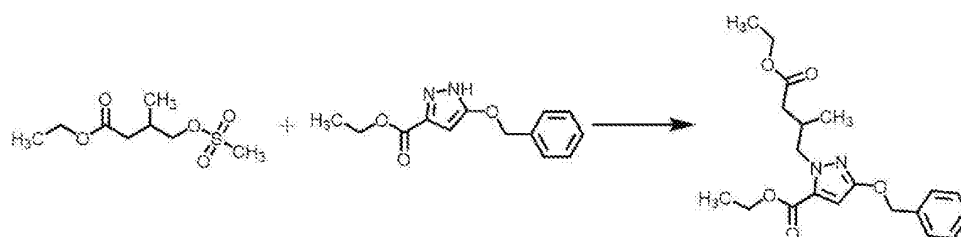


[0244] 先の反応で得られたエチル 4-ヒドロキシ-3-メチルブチレートの粗生成物（18.4 g）をジクロロメタン（147 ml）に混合した。氷冷下、反応液にトリエチルアミン（26.3 ml）を加えたのち、メタンスルホン酸無水物（24.1 g）を3回に分けて加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N 塩酸及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（27.4 g）を得た。

[0245] 第4工程

エチル 3-（ベンジルオキシ）-1-（4-エトキシ-2-メチル-4-オキソブチル）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

[0246] [化32]



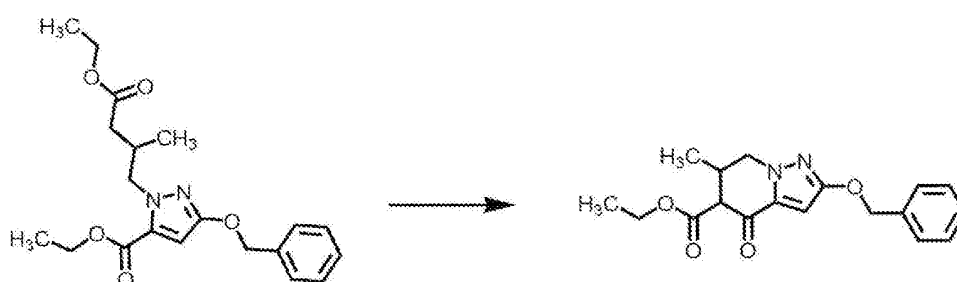
[0247] 先の工程で得られたエチル 3-メチル-4-（（メチルスルホニル）オキシ）ブタノエートの粗生成物（27.4 g）をジメチルホルムアミド（219 ml）に混合した。室温で、反応液に補助工程1で得られたエチル 3-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの粗生成物（27.4 g）及び炭酸セシウム（54.3 g）を加えた。80℃で2時間加熱したのち、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に水を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去

し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（45 g）を得た。

[0248] 第5工程

エチル 2-（ベンジルオキシ）-6-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボキシレート

[0249] [化33]

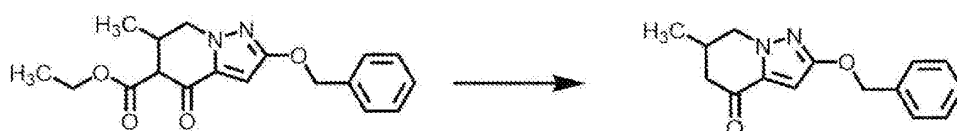


[0250] 先の工程で得られたエチル 3-（ベンジルオキシ）-1-（4-エトキシ-2-メチル-4-オキソブチル）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの粗生成物（45.0 g）をトルエン（319 ml）に混合した。水冷下で、反応液にカリウム *tert*-ブトキシド（13.1 g）を加え、120℃で2時間加熱還流した。室温にてこの反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（37.2 g）を得た。

[0251] 第6工程

2-（ベンジルオキシ）-6-メチル-6, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4（5H）-オン

[0252] [化34]



[0253] 先の工程で得られたエチル 2-（ベンジルオキシ）-6-メチル-4-

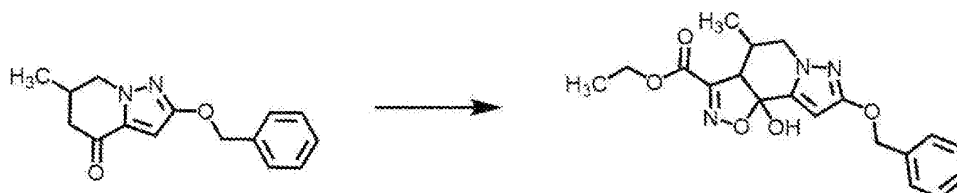
オキソー4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-カルボキシレートの粗生成物(37.2 g)をジメチルスルホキシド(372 ml)及び水(74 ml)に混合した。室温で、反応液に塩化リチウム(11.1 g)を加え、150℃で8時間加熱還流した。この反応混合物に室温で水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5から50:50)で精製することにより、表題化合物(21.0 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.07 (d, J=6.47Hz, 3H), 2.41 - 2.63 (m, 3H), 3.86 (dd, J=12.72, 9.25Hz, 1H), 4.22 - 4.27 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.31 - 7.45 (m, 5H)

[0254] 第7工程

エチル 8-(ベンジルオキシ)-9b-ヒドロキシー-4-メチル-3a, 4, 5, 9b-テトラヒドロイソキサゾロ[5, 4-c]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

[0255] [化35]



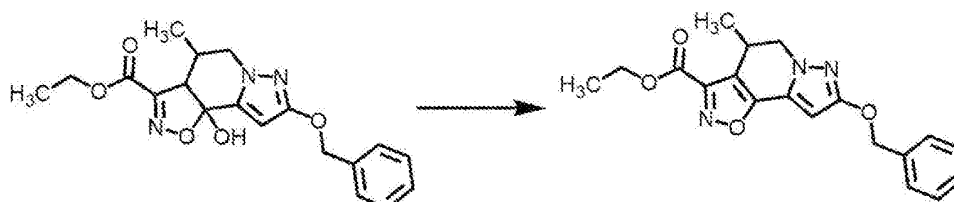
[0256] 2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(8.73 g)をテトラヒドロフラン(123 ml)に混合した。この溶液に、-78℃で1.3 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液(44.3 ml)を滴下し、ニトリルオキシド溶液を調製した。別の反応容器において、先の工程で得られた2-(ベンジルオキシ)-6-メチル-6, 7-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-4(5H)-オン(12.3 g)をテトラヒドロフラン(123 ml)に混合した。この溶液に、-7

8℃で1.3 M リチウムビス（トリメチルシリル）アミド／テトラヒドロフラン溶液（40.6 ml）を滴下した。この反応混合物を、カニューレを通して、−78℃に冷却した前記のニトリルオキシド溶液へ滴下した。この反応混合物を、−78℃で30分間攪拌した後、1時間かけて室温まで昇温させた。反応混合物に室温で2 N 塩酸（120 ml）を滴下し、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、フェーズセパレーターで濾過した。以上の操作を2-（ベンジルオキシ）-6-メチル-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4(5H)-オン（10.0 g）に対しても行った。濾液を合わせて減圧濃縮した。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＝10：90から43：57）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（12.5 g）を得た。

[0257] 第8工程

エチル 8-（ベンジルオキシ）-4-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート

[0258] [化36]



[0259] 先の工程で得られたエチル 8-（ベンジルオキシ）-9b-ヒドロキシ-4-メチル-3a,4,5,9b-テトラヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレートの粗生成物（12.5 g）をテトラヒドロフラン（125 ml）に溶解した。氷冷下、反応液にメタンスルホン酸無水物（10.2 g）及びトリエチルアミン（14 ml）を順次加えた。0℃で30分間攪拌したのち、45℃で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

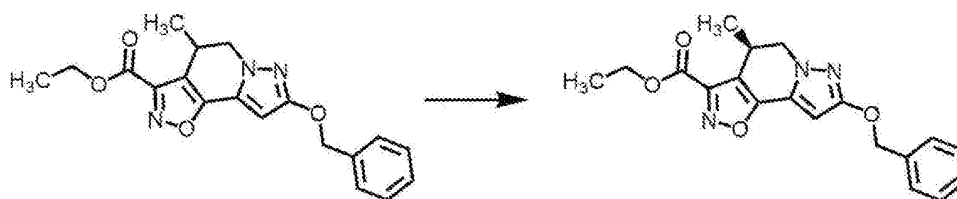
ラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝５：９５から酢酸エチル：ヘキサン＝５０：５０）で精製することにより、表題化合物（９．７ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.21 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 3H), 1.35 (t, $J=7.11\text{Hz}$, 3H), 3.51 – 3.55 (m, 1H), 4.13 – 4.23 (m, 2H), 4.38 – 4.44 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.35 – 7.50 (m, 5H)

[0260] 第９工程

エチル (R) – 8 – (ベンジルオキシ) – 4 – メチル – 4, 5 – ジヒドロイソキサゾロ [5, 4 – c] ピラゾロ [1, 5 – a] ピリジン – 3 – カルボキシレート

[0261] [化37]



[0262] 先の工程で得られたエチル 8 – (ベンジルオキシ) – 4 – メチル – 4, 5 – ジヒドロイソキサゾロ [5, 4 – c] ピラゾロ [1, 5 – a] ピリジン – 3 – カルボキシレート (2.0 g) を日本分析工業 自動リサイクル分取 HPLC (装置名: LaboACE LC-7080, カラム: Daicel CHIRALPAK IA, 20 mm (I.D.) x 250 mm (L), 5 μm , 移動相流速: 20 ml/min, 移動相混合比: isocratic, ヘキサン: エタノール = 85:15) を用いて光学分割することにより、第２ピーク画分として表題化合物 (0.93 g) を得た。

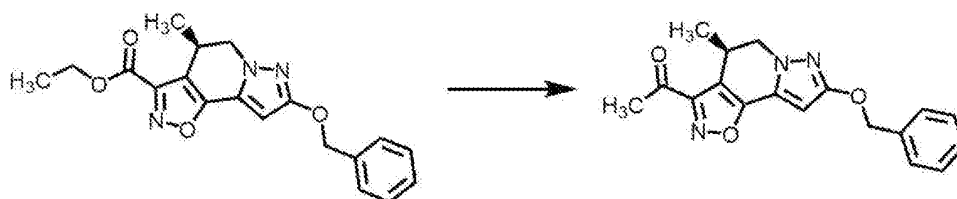
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.21 (d, $J=7.17\text{Hz}$, 3H), 1.35 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 3.52 – 3.54 (m, 1H), 4.15 – 4.21 (m, 2H), 4.37 – 4.45 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.36 – 7.48 (m, 5H)

[0263] 第１０工程

(R) – 1 – (8 – (ベンジルオキシ) – 4 – メチル – 4, 5 – ジヒドロイ

ソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) エ
タン-1-オン

[0264] [化38]



[0265] 先の工程で得られたエチル (R)-8-(ベンジルオキシ)-4-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート (0.93 g) を2-メチルトetraヒドロフラン (18.6 ml) に溶解した。氷冷下、トリエチルアミン (2.2 ml) 及び1.08 M メチルマグネシウムブロミド/Tetraヒドロフラン溶液 (5.3 ml) の混合液を滴下し、0℃で1時間攪拌した。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。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (8 ml) 及びヘキサン (42 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 (0.64 g) を得た。

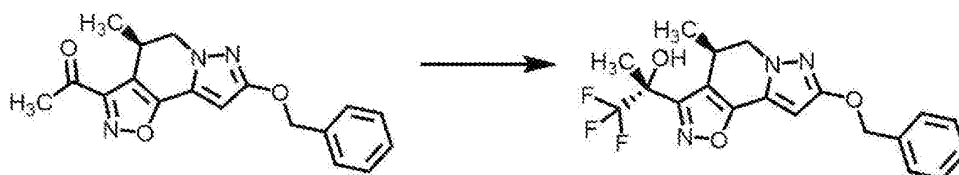
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.18 (d, J=6.73Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.53 - 3.55 (m, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 5H)

[0266] 第11工程

(R)-2-((R)-8-(ベンジルオキシ)-4-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

[0267]

[化39]



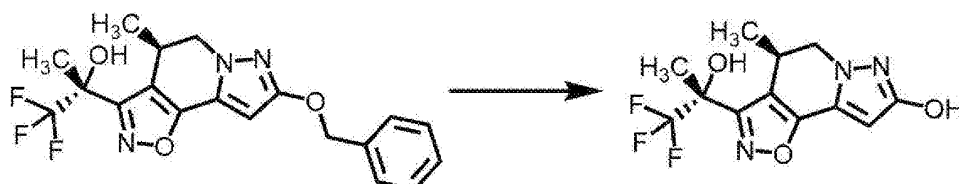
[0268] 先の工程で得られた (R) - 1 - (8 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [5, 4 - c] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (0.63 g) をテトラヒドロフラン (12.6 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム (0.059 g) を加えた後、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0.42 ml) を滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。室温でメタノール (12.6 ml) 及び炭酸カリウム (0.54 g) を加え、室温で2時間攪拌した。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。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、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 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 98 から 35 : 65) で精製することにより、表題化合物 (0.4 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.20 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.41 - 3.42 (m, 1H), 4.12 (d, J=3.24Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 6H)

[0269] 第12工程

(R) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [5, 4 - c] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - オール

[0270] [化40]



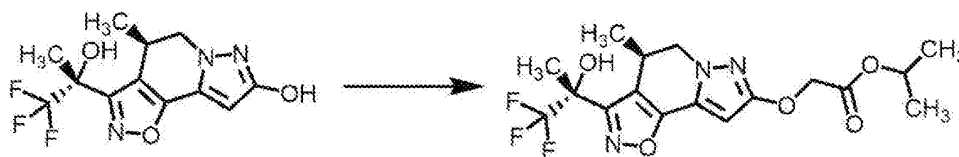
[0271] 先の工程で得られた (R) - 2 - ((R) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [5, 4 - c] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール (1.35 g) と 10 w/w% パラジウム炭素 (0.27 g) をメタノール (13.5 ml) 及びテトラヒドロフラン (27 ml) に混合した。水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物 (1.1 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.19 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.36 - 3.39 (m, 1H), 4.01 - 4.02 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)

[0272] 第 13 工程

イソプロピル 2 - ((R) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [5, 4 - c] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - イル) オキシ) アセテート

[0273] [化41]



[0274] 先の工程で得られた (R) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾロ [5, 4 - c] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - オール (0.07 g) をジメチルホルムアミド (1.4 ml) に混合した。室温中、炭酸カリウム (0.064 g) 及びブromo酢酸イソプロピル (0.063 ml) を加え、80℃で1時間撹拌した。この反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル : 水 = 5 : 95 から 100 : 0) で精製することにより、表題化合物 (0.072 g) を得た。

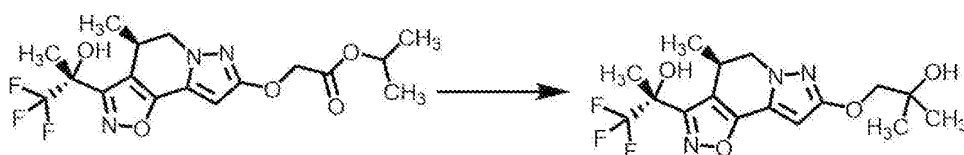
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.17 - 1.19 (m, 9H), 1.78 (s, 3H), 3.38 - 3.

42 (m, 1H), 4.03 - 4.09 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.96 - 5.02 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)

[0275] 第14工程

(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R)-8-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-4-メチル-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ[5, 4-c]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール

[0276] [化42]



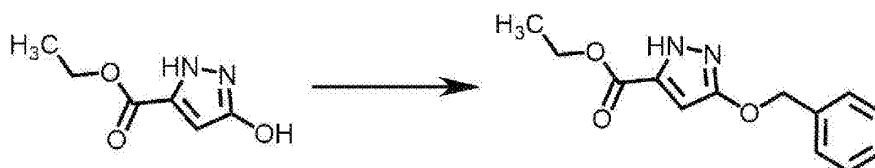
[0277] 先の工程で得られたイソプロピル 2-((R)-4-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ[5, 4-c]ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-8-イル)オキシ)アセテート (0.063 g) をトルエン (1.3 ml) に混合した。氷冷下、1.08 M メチルマグネシウムブロミド／テトラヒドロフラン溶液 (0.6 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。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＝67：33から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (0.056 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.18 - 1.21 (m, 9H), 1.78 (s, 3H), 3.39 - 3.41 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.08 - 4.10 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)

[0278] 補助工程 1

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

[0279] [化43]



[0280] エチル 3-ヒドロキシ-1H-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 (8.0 ml) 及びトリフェニルホスフィン (18.5 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、室温で終夜撹拌した。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、室温で撹拌した。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。

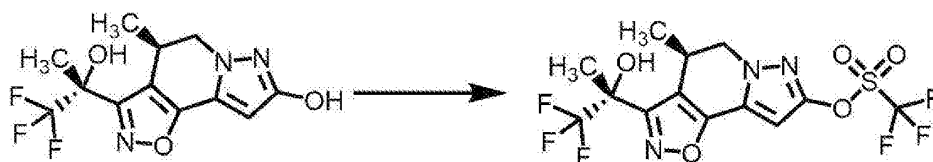
[0281] 製造例 2-2

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((R)-4-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール (実施例 60) の合成

[0282] 第 1 工程

(R)-4-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)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル トリフルオロメタンスルホネート

[0283] [化44]



[0284] (R)-4-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒ

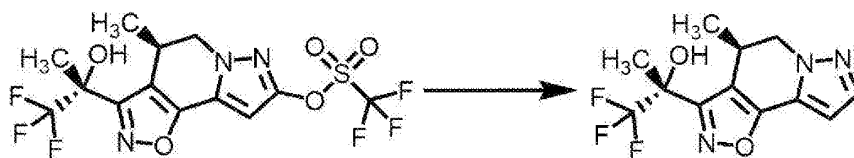
ドロキシプロパン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-オール (0.15 g) をクロロホルム (1.5 ml) に混合した。氷冷下、トリエチルアミン (0.138 ml) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.10 ml) を加え、1 時間攪拌した。この反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=8：92 から 66：34) で精製することにより、表題化合物 (0.2006 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.17 (d, J=7.40Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.46 - 3.47 (m, 1H), 4.29 - 4.31 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.35 (s, 1H)

[0285] 第2工程

(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール

[0286] [化45]



[0287] 先の工程で得られた (R)-4-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)-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル トリフルオロメタンスルホネート (0.10 g)、10 w/w% パラジウム炭素 (0.05 g) 及び酢酸ナトリウム (0.094 g) をメタノール (1.0 ml) に混合した。水素雰囲気下、室温で4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。得られた残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトニトリル：水=5：95 からアセトニトリル) で精製することにより、表題化合物 (0.0594 g) を得た。

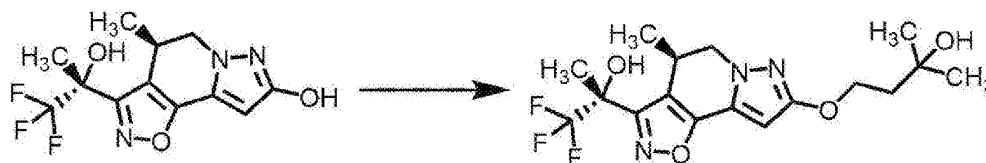
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.16 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.44 - 3.46 (m, 1H), 4.25 (dd, J=13.00, 5.20Hz, 1H), 4.34 (d, J=13.00Hz, 1H)

), 6.79 (d, J=1.85Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.64 (d, J=2.08Hz, 1H)

[0288] 製造例 2-3

2-メチル-4-((R)-4-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)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)オキシ)ブタン-2-オール(実施例62)の合成

[0289] [化46]



[0290] (R)-4-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)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール(0.06g)をジメチルホルムアミド(1ml)に混合した。室温で炭酸カリウム(0.041g)及び4-ブromo-2-メチルブタン-2-オール(0.036g)を加え、80℃で3時間攪拌した。室温にて反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び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=12:88から酢酸エチル)と逆相シリカゲルクロマトグラフィー(アセトニトリル:水=5:95から100:0)で精製することにより、表題化合物(0.052g)を得た。

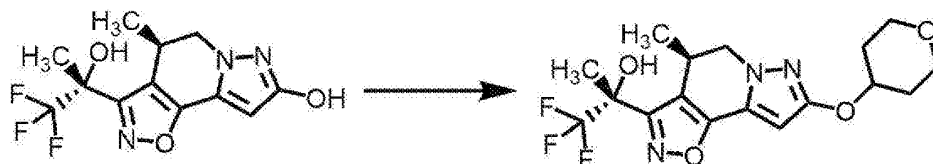
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.15 (s, 6H), 1.19 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.83 (t, J=7.23Hz, 2H), 3.38 - 3.40 (m, 1H), 4.09 (d, J=3.01Hz, 2H), 4.21 (t, J=7.23Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)

[0291] 製造例 2-4

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((R)-4-メチル-8-((

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) -4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール (実施例59) の合成

[0292] [化47]



[0293] (R)-4-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)-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-オール (0.05 g) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) に混合した。室温中、反応液にトリフェニルホスフィン (0.065 g)、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.057 g) 及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (0.016 g) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル：水=5：95から100：0) で精製したのち、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=20：80から55：45) で精製することにより、表題化合物 (0.047 g) を得た。

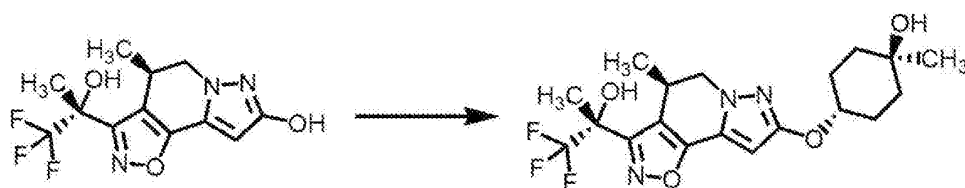
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.19 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.60 - 1.63 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 3H), 3.84 - 3.86 (m, 2H), 4.09 (d, J=3.24Hz, 2H), 4.66 - 4.67 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

[0294] 製造例2-5

(1R, 4r)-1-メチル-4-(((R)-4-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)-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-オール (実施例65) の合成

[0295]

[化48]



[0296] (R)-4-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)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (0.07 g) をテトラヒドロフラン (0.7 ml) に混合した。室温中、反応液にトリフェニルホスフィン (0.091 g)、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.036 g) 及びシス-1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジオール (0.036 g) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル：水=5：95から100：0) で精製したのち、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=20：80から65：35) で精製することにより、表題化合物 (0.045 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。

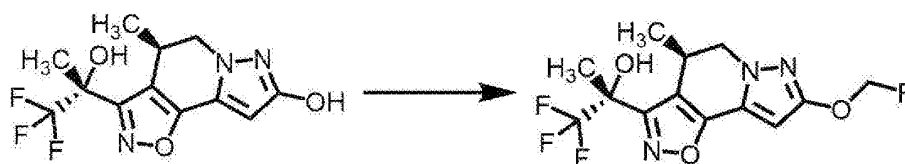
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.16 (d, J=17.11Hz, 3H), 1.19 (q, J=6.94Hz, 3H), 1.38 - 1.41 (m, 2H), 1.57 - 1.66 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.89 - 1.93 (m, 2H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 4.08 (d, J=3.24Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.56 - 4.61 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

[0297] 製造例2-6

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((R)-8-(フルオロメトキシ)-4-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール (実施例64) の合成

[0298]

[化49]



[0299] (R)-4-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)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール(0.2 g)をジメチルホルムアミド(2 ml)に混合した。室温中、炭酸カリウム(0.182 g)及びフルオロメチル 4-メトキシベンゼンスルホネート(0.162 g)を加え、80℃で3時間攪拌した。室温にて反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び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=12：88から酢酸エチル)と逆相シリカゲルクロマトグラフィー(アセトニトリル：水=5：95から100：0)、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=8：92から88：12)で精製することにより、表題化合物(0.099 g)を得た。

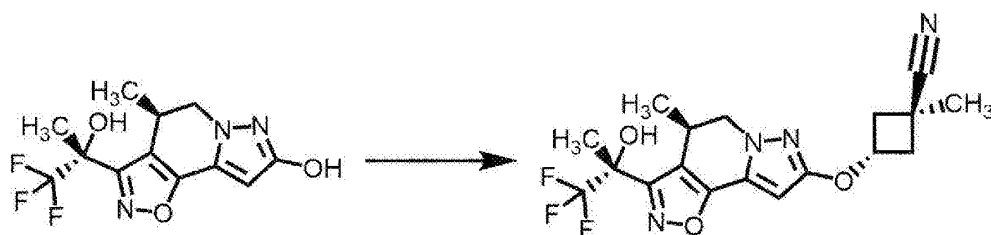
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.20 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.42 - 3.44 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.81 (q, J=2.39Hz, 1H), 5.95 (q, J=2.39Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)

[0300] 製造例2-7

(1R, 3r)-1-メチル-3-((R)-4-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)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-8-イル)オキシ)シクロブタン-1-カルボニトリル(実施例63)の合成

[0301]

[化50]



[0302] (R)-4-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)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-8-オール (0.1 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に混合した。室温中、反応液にトリフェニルホスフィン (0.13 g) 及び3-ヒドロキシ-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (0.044 g) を加えた。70℃加熱下、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.114 g) を加え、45分間攪拌した。反応液にトリフェニルホスフィン (0.065 g)、3-ヒドロキシ-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (0.022 g) 及びアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (0.057 g) を加え、75分間攪拌した。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：ヘキサン=6：94 から50：50) で精製したのち、逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル：水=5：95 から100：0) で精製することにより、表題化合物 (0.073 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.19 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.26 - 2.27 (m, 2H), 2.95 - 3.01 (m, 2H), 3.38 - 3.41 (m, 1H), 4.10 - 4.10 (m, 2H), 4.97 (t, J=7.28Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)

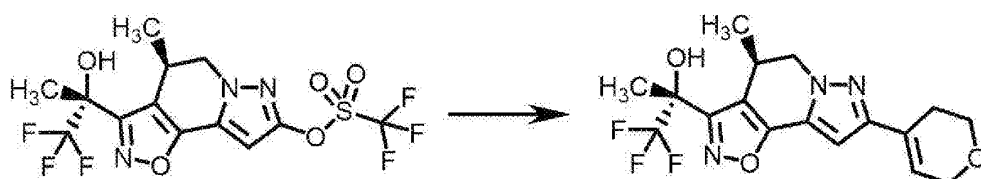
[0303] 製造例2-8

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((R)-4-メチル-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)プロパン-2-オールの合成 (実施例61) の合成

[0304] 第1工程

(R) - 2 - ((R) - 8 - (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 4-メチル-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

[0305] [化51]



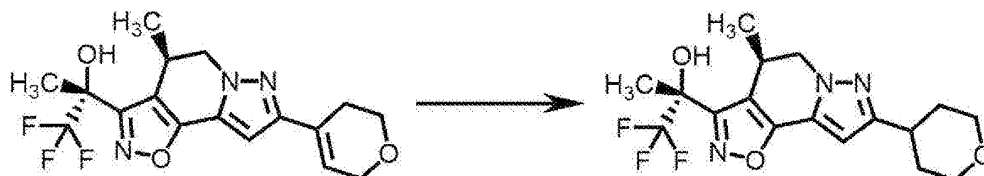
[0306] 先の工程で得られた (R) - 4-メチル-3- ((R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-8-イル トリフルオロメタンスルホナート (100 mg) とメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-メチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (59.4 mg)、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル (72.4 mg) 及びリン酸三カリウム (146 mg) を1, 4-ジオキサン (1.2 ml) - 水 (0.6 ml) に混合した。アルゴン雰囲気下、反応混合物を70℃で1時間攪拌した。室温にて反応液に水を加えた後、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から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (54.5 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.21 - 1.28 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.55 - 2.62 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 3.41 - 3.51 (m, 1H), 3.91 (t, J=5.55Hz, 2H), 4.19 - 4.35 (m, 4H), 6.28 - 6.32 (m, 1H), 6.66 (s, 1H)

[0307] 第2工程

(R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R) - 4-メチル-8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール

[0308] [化52]



[0309] 先の工程で得られた (R) - 2-((R) - 8-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) - 4-メチル-4, 5-ジヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (54.5 mg) とパラジウム炭素 (27.3 mg) をエタノール (1 ml) に混合した。水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液からセライトを補助剤として用いて、パラジウム炭素を濾去し、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から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (36.2 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.15 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.58 - 1.71 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.79 - 1.88 (m, 2H), 2.80 - 2.93 (m, 1H), 3.36 - 3.49 (m, 3H), 3.83 - 3.93 (m, 2H), 4.17 (dd, J=13.41, 5.09Hz, 1H), 4.24 (d, J=12.02Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)

[0310] 製造例3-1

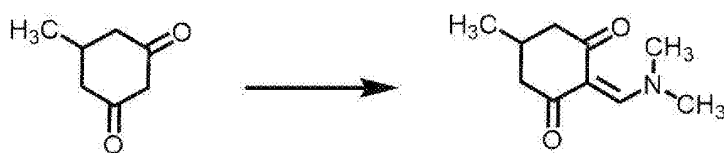
(1S, 4r) - 1-メチル-4-((S) - 4-メチル-3-((R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-7-イル) シクロヘキサン-1-オール及びそのエナンチオマー (実施例55) 並びに (1S, 4r) - 1-メチル-4-((S) - 4-メチル-3-((R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4, 5-

ージヒドロ-6H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-6-イル)
シクロヘキサン-1-オール及びそのエナンチオマー（実施例56）の合成

[0311] 第1工程

2-((ジメチルアミノ)メチレン)-5-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオン

[0312] [化53]



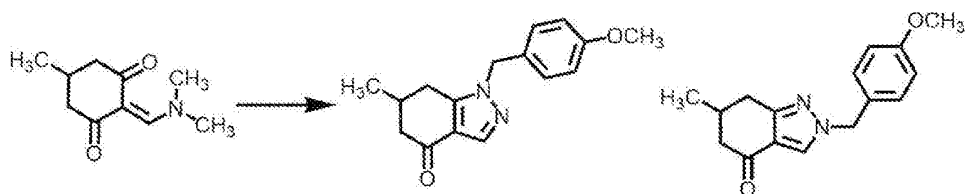
[0313] 5-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオン（5.4 g）をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（10.2 g）に混合した。反応混合物を110℃で1時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。得られた残渣にヘキサン：酢酸エチル＝90：10の混合溶液を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物（7.5 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 0.96 (d, J=5.78Hz, 3H), 2.05 - 2.08 (m, 3H), 2.30 - 2.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 7.96 (s, 1H)

[0314] 第2工程

1-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インダゾール-4-オン及び2-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-2,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インダゾール-4-オンの混合物

[0315] [化54]



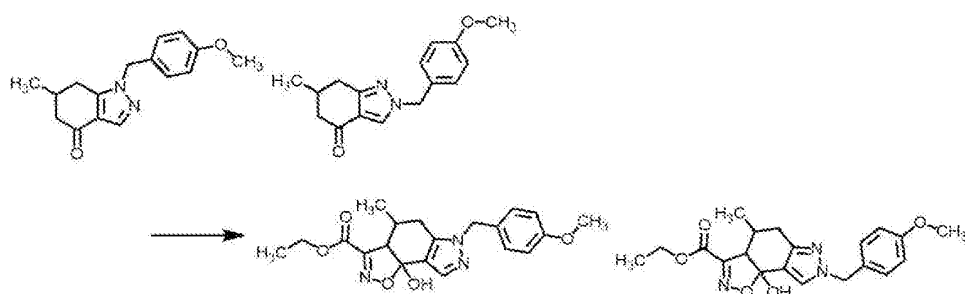
[0316] 先の工程で得られた2-((ジメチルアミノ)メチレン)-5-メチルシ

クロヘキサン-1, 3-ジオン (5.0 g) をエタノール (50 ml) 及び酢酸 (25 ml) に溶解した。室温で、反応液に (4-メトキシベンジル) ヒドラジン塩酸塩 (5.5 g) を加え、125℃で2時間加熱還流した。この反応混合物を減圧濃縮したのち、残渣に1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液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=80：20から20：80) で精製した後、トルエンで共沸することにより、表題化合物の粗生成物 (7.4 g) を得た。

[0317] 第3工程

エチル 8b-ヒドロキシー-6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-3a, 5, 6, 8b-テトラヒドロ-4H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-3-カルボキシレート及びエチル 8b-ヒドロキシー-7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-3a, 5, 7, 8b-テトラヒドロ-4H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-3-カルボキシレートの混合物

[0318] [化55]



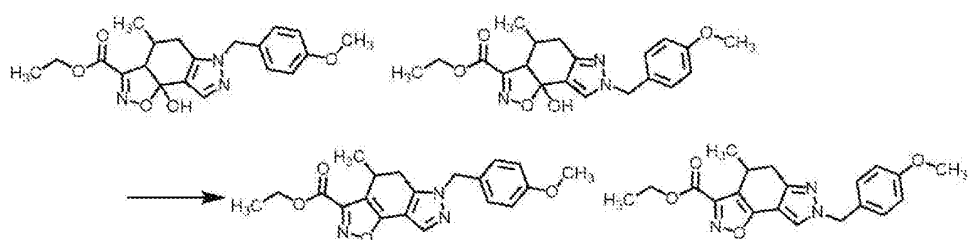
[0319] 2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (4.7 g) をテトラヒドロフラン (70 ml) に混合した。この溶液に、-78℃で1.3M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液 (25.9 ml) を滴下し、ニトリルオキシド溶液を調製した。別の反応容器において、先の工程で得られた1-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-1

、5、6、7-テトラヒドロ-4H-インダゾール-4-オンと2-(4-メトキシベンジル)-6-メチル-2,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インダゾール-4-オンの混合物(7.0g)をテトラヒドロフラン(70ml)に混合した。この溶液に、-78℃で1.3M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液(29.9ml)を滴下した。この反応混合物を、カニューレを通して、-78℃に冷却した前記のニトリルオキシド溶液へ滴下した。この反応混合物を、1時間かけて0℃まで昇温させた。反応混合物に室温で2N 塩酸(51.8ml)を滴下したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和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=40:60から90:10)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(12.5g)を得た。

[0320] 第4工程

エチル 6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレート及びエチル 7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,7-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレートの混合物

[0321] [化56]



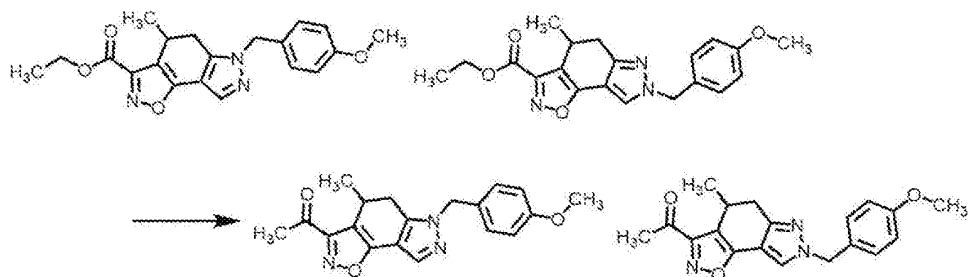
[0322] 先の工程で得られたエチル 8b-ヒドロキシ-6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-3a,5,6,8b-テトラヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレート及びエチル 8b-ヒドロキシ-7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-3a,5,7

、8b-テトラヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレートの混合物(9.65g)をテトラヒドロフラン(77ml)に溶解した。氷冷下、反応液にメタンスルホン酸無水物(5.68g)及びトリエチルアミン(10.5ml)を順次加えた。この反応混合物を0℃で30分間攪拌した。室温下、反応混合物にトリエチルアミン(10.5ml)を加え、70℃で終夜加熱還流した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、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(酢酸エチル：ヘキサン=20：80から60：40)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(6.7g)を得た。

[0323] 第5工程

1-(6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-イル)エタン-1-オン及び1-(7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,7-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-イル)エタン-1-オンの混合物

[0324] [化57]



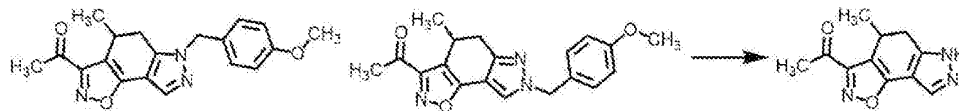
[0325] 先の工程で得られたエチル 6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレート及びエチル 7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,7-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレートの混合物(6.7g)をトルエン(66.8ml)に

溶解した。氷冷下、トリエチルアミン（12.7 ml）及び1.08 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（23.6 ml）の混合液を滴下し、0℃で1時間攪拌した。氷冷下、さらにトリエチルアミン（1.27 ml）及び1.08 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（2.4 ml）の混合液を滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に2 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、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（酢酸エチル：ヘキサン＝30：70から60：40）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（5.0 g）を得た。

[0326] 第6工程

1－（4－メチル－5，6－ジヒドロ－4H－イソキサゾロ[5，4－e]インダゾール－3－イル）エタン－1－オン

[0327] [化58]



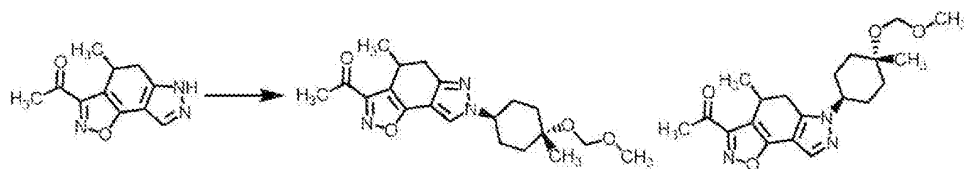
[0328] 先の工程で得られた1－（6－（4－メトキシベンジル）－4－メチル－5，6－ジヒドロ－4H－イソキサゾロ[5，4－e]インダゾール－3－イル）エタン－1－オン及び1－（7－（4－メトキシベンジル）－4－メチル－5，7－ジヒドロ－4H－イソキサゾロ[5，4－e]インダゾール－3－イル）エタン－1－オンの混合物（1.2 g）をトリフルオロ酢酸（11.6 ml）に混合した。反応液にアニソール（0.75 ml）を加えたのち、マイクロウェーブ（Biotage(登録商標) Initiator+）照射下、130℃で1時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝20：80から85：15）で精製することにより、表題化合物（0.71 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.00 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.75 – 2.79 (m, 1H), 2.94 – 3.00 (m, 1H), 3.48 – 3.50 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 13.09 (s, 1H)

[0329] 第7工程

1 – (7 – ((1*r*, 4*r*) – 4 – (メトキシメトキシ) – 4 – メチルシクロヘキシル) – 4 – メチル – 5, 7 – ジヒドロ – 4*H* – イソキサゾロ [5, 4 – *e*] インダゾール – 3 – イル) エタン – 1 – オン及び 1 – (6 – ((1*r*, 4*r*) – 4 – (メトキシメトキシ) – 4 – メチルシクロヘキシル) – 4 – メチル – 5, 6 – ジヒドロ – 4*H* – イソキサゾロ [5, 4 – *e*] インダゾール – 3 – イル) エタン – 1 – オンの混合物

[0330] [化59]



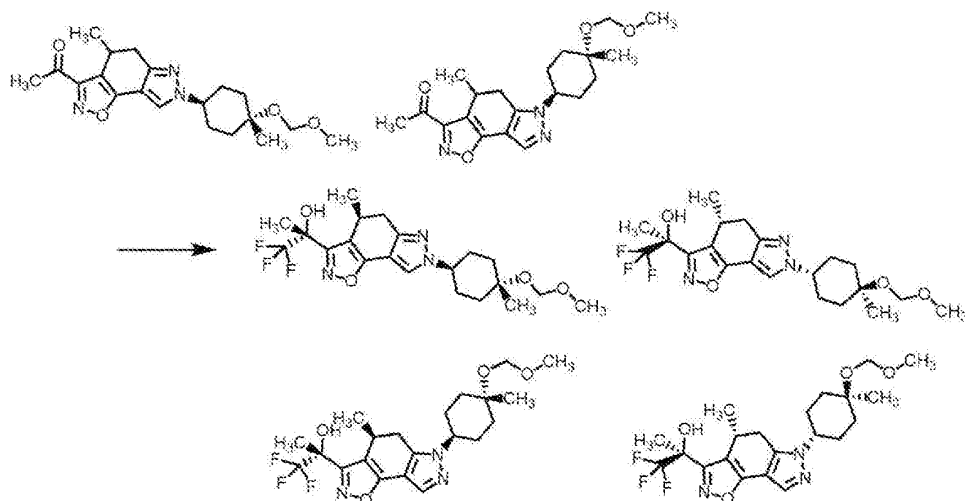
[0331] 先の工程で得られた 1 – (4 – メチル – 5, 6 – ジヒドロ – 4*H* – イソキサゾロ [5, 4 – *e*] インダゾール – 3 – イル) エタン – 1 – オン (0.050 g) をジメチルホルムアミド (0.75 ml) に混合した。反応液に炭酸セシウム (0.23 g) 及び補助工程3で得られたシス – 4 – (メトキシメトキシ) – 4 – メチルシクロヘキシル メタンスルホネート (0.15 g) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル：水＝0：100から100：0) で精製したのち、粗生成物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＝2：98から30：70) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (0.043 g) を得た。

[0332] 第8工程

(*R*) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((*S*) – 7 – ((1*r*, 4*S*) – 4 – (メトキシメトキシ) – 4 – メチルシクロヘキシル) – 4 – メチル – 5, 7 – ジヒドロ – 4*H* – イソキサゾロ [5, 4 – *e*] インダゾール – 3 –

イル) プロパン-2-オール及び (S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-
 ((R)-7-((1*r*, 4*R*)-4-(メトキシメトキシ)-4-メチル
 シクロヘキシル)-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-4*H*-イソキサゾロ [5, 4-*e*] インダゾール-3-イル) プロパン-2-オールの混合物、並
 びに (R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-6-((1*r*, 4*S*)-4-(メトキシメトキシ)-4-メチルシクロヘキシル)-4-メチ
 ル-5, 6-ジヒドロ-4*H*-イソキサゾロ [5, 4-*e*] インダゾール-3-イル) プロパン-2-オール及び (S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-
 ((R)-6-((1*r*, 4*R*)-4-(メトキシメトキシ)-4-メチルシクロヘキシル)-4-メチル-5, 6-ジヒドロ-4*H*-イソキサゾ
 ロ [5, 4-*e*] インダゾール-3-イル) プロパン-2-オールの混合物

[0333] [化60]



[0334] 先の工程で得られた 1-(7-((1*r*, 4*r*)-4-(メトキシメトキ
 シ)-4-メチルシクロヘキシル)-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-4*H*-
 イソキサゾロ [5, 4-*e*] インダゾール-3-イル) エタン-1-オン
 及び 1-(6-((1*r*, 4*r*)-4-(メトキシメトキシ)-4-メチル
 シクロヘキシル)-4-メチル-5, 6-ジヒドロ-4*H*-イソキサゾロ [5, 4-*e*] インダゾール-3-イル) エタン-1-オンの混合物 (0.0
 43 g) をテトラヒドロフラン (0.86 ml) に混合した。氷冷下、この

混合物にフッ化セシウム (0.004 g) を加えた後、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0.033 ml) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら1時間攪拌した。室温でメタノール (0.86 ml) 及び炭酸カリウム (0.095 g) を加え、室温で30分間攪拌した。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。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、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 (ジクロロメタン：酢酸エチル=6：1の3回展開) で精製することにより、表題化合物 (0.009 g) およびそのジアステレオマー (0.004 g) をそれぞれラセミ体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.62 - 1.75 (m, 7H), 1.90 - 2.01 (m, 4H), 2.71 (d, J=16.35Hz, 1H), 2.85 (dd, J=16.30, 6.82Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.36 - 3.37 (m, 1H), 4.23 - 4.24 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)

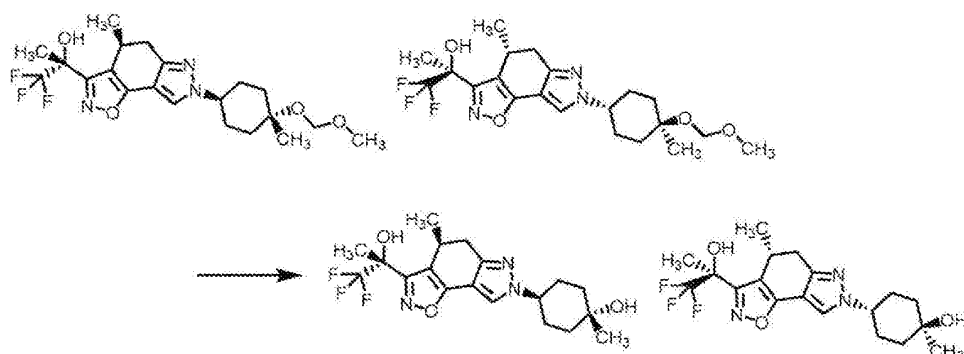
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.05 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.67 - 2.03 (m, 11H), 2.89 - 3.05 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 4.32 - 4.35 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H)

[0335] 第9工程

(1S, 4r) - 1 - メチル - 4 - ((S) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール及び (1R, 4r) - 1 - メチル - 4 - ((R) - 4 - メチル - 3 - ((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - オールの混合物

[0336]

[化61]



[0337] 先の工程で得られた (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 7 - ((1 r, 4 S) - 4 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルシクロヘキシル) - 4 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オール及び (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((R) - 7 - ((1 r, 4 R) - 4 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルシクロヘキシル) - 4 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オールの混合物 (0.009 g) をテトラヒドロフラン (0.09 ml) に混合した。室温で反応液に 6 N 塩酸 (0.033 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物をさらに 45 °C で 30 分間攪拌した。氷冷下、反応液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 (0.008 g) をラセミ体として得た。

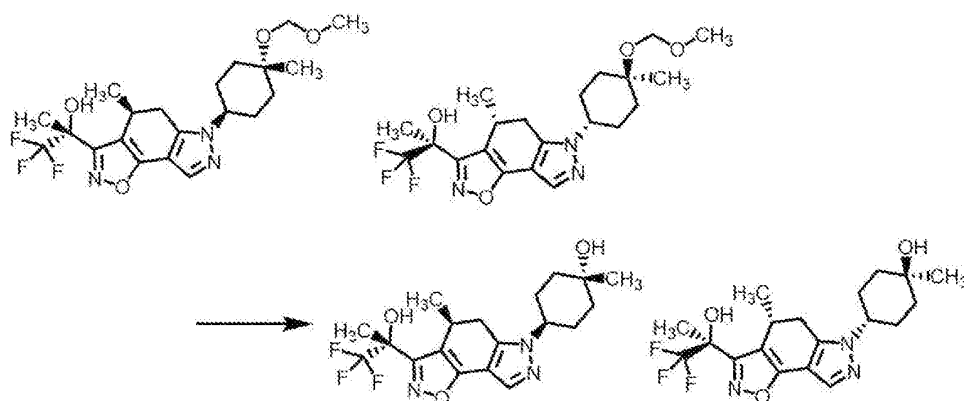
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.05 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.56 - 1.64 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.83 - 1.96 (m, 4H), 2.94 - 3.01 (m, 2H), 3.39 - 3.40 (m, 1H), 4.25 - 4.26 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)

[0338] 第 10 工程

(1 S, 4 r) - 1 - メチル - 4 - ((S) - 4 - 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)-4, 5-ジヒドロ-6H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-6-イル)シクロヘキサン-1-オール及び(1R, 4r)-1-メチル-4-((R)-4-メチル-3-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-6-イル)シクロヘキサン-1-オールの混合物

[0339] [化62]



[0340] 先の工程で得られた(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-6-((1r, 4S)-4-(メトキシメトキシ)-4-メチルシクロヘキシル)-4-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-3-イル)プロパン-2-オール及び(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R)-6-((1r, 4R)-4-(メトキシメトキシ)-4-メチルシクロヘキシル)-4-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-3-イル)プロパン-2-オールの混合物(0.004g)をテトラヒドロフラン(0.04ml)に混合した。室温で反応液に6N 塩酸(0.015ml)を加え、1時間攪拌した。反応混合物をさらに45℃で30分間攪拌した。氷冷下、反応液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(0.036g)をラセミ体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.05 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.56 - 1.64 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.83 - 1.96 (m, 4H), 2.94 - 3.01 (m, 2H), 3.39 - 3.40 (m, 1H), 4.25 - 4.26 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)

[0341] 補助工程 2

シス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル メタンサルホネート

[0342] [化63]



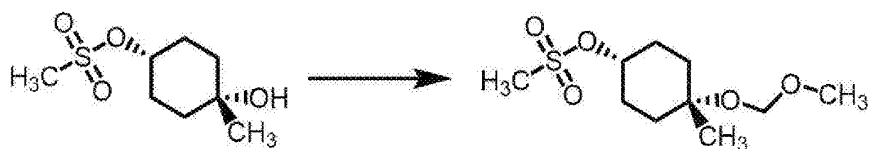
[0343] シス-1-メチルシクロヘキサノ-1, 4-ジオール (1.0 g) をジクロロメタン (10 ml) に混合した。氷冷下、トリエチルアミン (2.1 ml)、メタンサルホン酸無水物 (2.0 g) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.094 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=50：50から酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物 (0.37 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.09 (s, 3H), 1.34 - 1.44 (m, 2H), 1.56 - 1.59 (m, 2H), 1.70 - 1.84 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 4.21 (brs, 1H), 4.51 - 4.58 (m, 1H)

[0344] 補助工程 3

シス-4-(メトキシメトキシ)-4-メチルシクロヘキシル メタンサルホネート

[0345] [化64]



[0346] 先の工程で得られたシス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル

メタンスルホネート（１．１ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に混合した。氷冷下、クロロメチルメチルエーテル（０．７４ｍｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．１ｍｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。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、フェーズセパレーターで濾過した。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＝１０：９０から５５：４５）で精製することにより、表題化合物（１．０ｇ）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.13 (s, 3H), 1.38 – 1.45 (m, 2H), 1.71 – 1.85 (m, 6H), 3.14 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.55 – 4.60 (m, 1H), 4.64 (s, 2H)

[0347] 後述の製造例３－２の第３工程で得られる（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－２－（（Ｓ）－４－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－イソキサゾロ〔５，４－ｅ〕インダゾール－３－イル）プロパン－２－オールを用いて製造例３－１の第７工程から第１０工程の反応を行うことで、（１Ｓ，４ｒ）－１－メチル－４－（（Ｓ）－４－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）－４，５－ジヒドロ－７Ｈ－イソキサゾロ〔５，４－ｅ〕インダゾール－７－イル）シクロヘキサン－１－オール（実施例５５の光学活性体である実施例１０５）及び（１Ｓ，４ｒ）－１－メチル－４－（（Ｓ）－４－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）－４，５－ジヒドロ－６Ｈ－イソキサゾロ〔５，４－ｅ〕インダゾール－６－イル）シクロヘキサン－１－オール（実施例５６の光学活性体）を得ることができる。

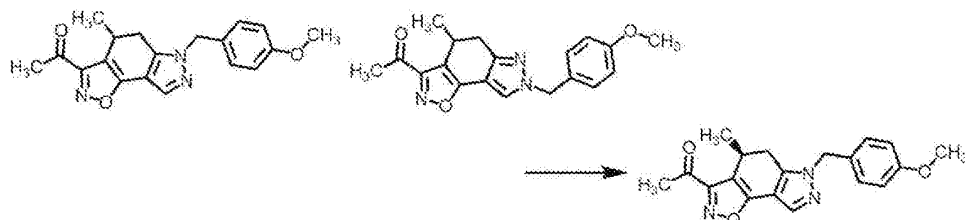
[0348] 製造例３－２

（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－２－（（Ｓ）－４－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－イソキサゾロ〔５，４－ｅ〕インダゾール－３－イル）プロパン－２－オール（実施例２８）の合成

[0349] 第１工程

(S) - 1 - (6 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オン

[0350] [化65]



[0351] 1 - (6 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オン及び 1 - (7 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オンの混合物 (0.85 g) をリサイクル分取 HPLC (装置名: 日本分析工業 LaboACE LC-7080, カラム: ダイセル CHIRALPAK IG, 20 mm (I.D.) x 250 mm (L), 5 μ m, 移動相流速: 20 ml/min, 移動相混合比: isocratic, ヘキサン: エタノール = 40:60) を用いて光学分割を行った。第3ピーク画分と第4ピーク画分は、1 回リサイクルしたのちに分取し、第3ピーク画分として表題化合物 (0.35 g) を得た。

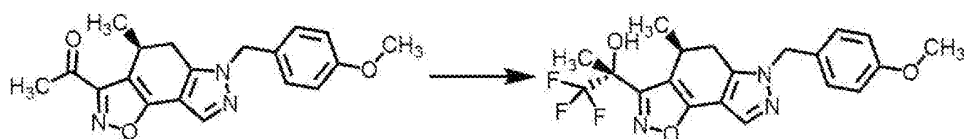
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 0.97 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.96 - 3.02 (m, 2H), 3.47 - 3.53 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.33 (d, $J=2.99\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.23\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.23\text{Hz}$, 2H), 7.87 (s, 1H)

[0352] 第2工程

(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

[0353]

[化66]



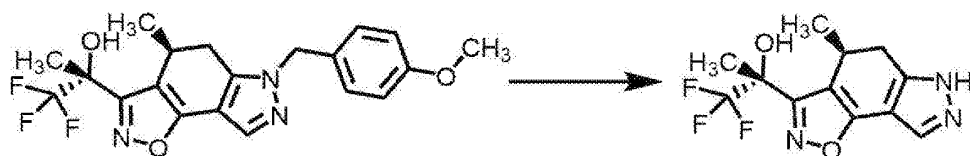
[0354] 先の工程で得られた (S) - 1 - (6 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オン (0.025 g) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム (0.002 g) を加えた後、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0.016 ml) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。室温でメタノール (0.5 ml) と炭酸カリウム (0.02 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。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。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、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 = 3 : 2) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (0.015 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.00 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.84 (dd, J=16.83, 7.48Hz, 1H), 3.02 (d, J=16.83Hz, 1H), 3.37 - 3.38 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.32 (d, J=2.99Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.23Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.23Hz, 2H), 7.81 (s, 1H)

[0355] 第 3 工程

(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

[0356] [化67]



[0357] 先の工程で得られた (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オール (0.015 g) とアニソール (0.008 ml) をトリフルオロ酢酸 (0.75 ml) に混合した。反応液をマイクロウェーブ (Biotage(登録商標) Initiator+) 照射下、130℃で30分間撹拌した。反応混合物にトルエンを加え、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 = 30 : 70 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (0.009 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.01 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.62 - 2.92 (m, 2H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.98 (s, 1H)

[0358] 製造例 3 - 3

(1 S, 3 r) - 1 - メチル - 3 - ((S) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロ - 6 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 6 - イル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル及びそのエナンチオマー (実施例 5 3)

、
(1 S, 3 r) - 1 - メチル - 3 - ((S) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル及びそのエナンチオマー (実施例 5 4)

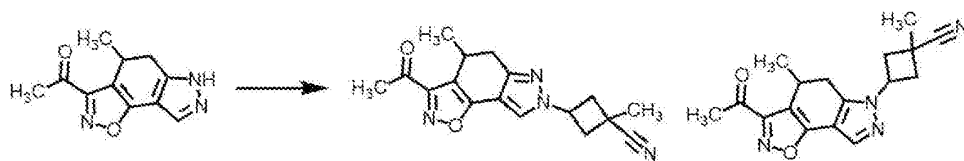
、
(1 R, 3 s) - 1 - メチル - 3 - ((S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 6 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 6 - イル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル及びそのエナンチオマー (実施例 5 7)
、並びに

(1 R, 3 s) - 1 - メチル - 3 - ((S) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) シクロブタン - 1 - カルボニトリル及びそのエナンチオマー (実施例 5 8) の合成

[0359] 第 1 工程

3 - (3 - アセチル - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル及び 3 - (3 - アセチル - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 6 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 6 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリルの混合物

[0360] [化68]



[0361] 先の工程で得られた (1 - (4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オン (0. 1 g) をジメチルホルムアミド (1. 5 m l) に混合した。反応液に炭酸セシウム (0. 4 5 g) 、ヨウ化ナトリウム (0. 1 4 g) 及び補助工程 5 で得られた 3 - シアノ - 3 - メチルシクロブチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (0. 2 4 g) を加え、8 0 ° C で 2 時間攪拌した。反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル : 水 = 0 : 1 0 0 から 1 0 0 : 0) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (0. 1 6 g) を得た。

[0362] 第 2 工程

(1 S, 3 r) - 1 - メチル - 3 - ((S) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロ - 6 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 6 - イル)

シクロブタン-1-カルボニトリル及び(1R, 3r)-1-メチル-3-((R)-4-メチル-3-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-6-イル)シクロブタン-1-カルボニトリルの混合物、

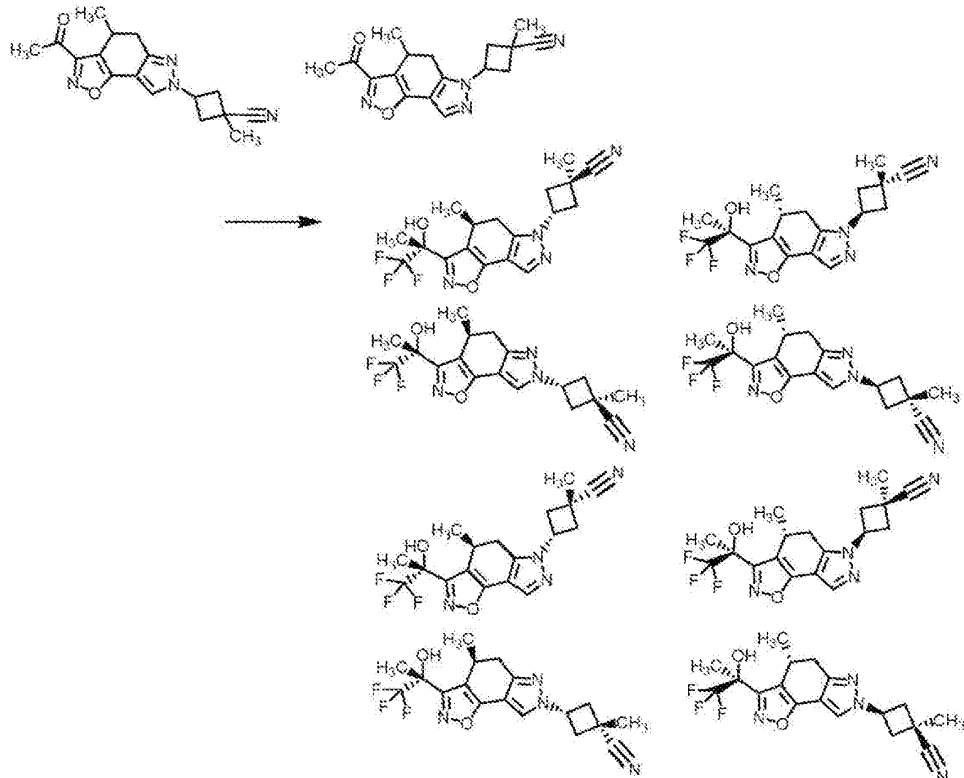
(1S, 3r)-1-メチル-3-((S)-4-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-7-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル及び(1R, 3r)-1-メチル-3-((R)-4-メチル-3-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-7-イル)シクロブタン-1-カルボニトリルの混合物、

(1R, 3s)-1-メチル-3-((S)-4-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)-4, 5-ジヒドロ-6H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-6-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル及び(1S, 3s)-1-メチル-3-((R)-4-メチル-3-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-6-イル)シクロブタン-1-カルボニトリルの混合物、並びに

(1R, 3s)-1-メチル-3-((S)-4-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)-4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-7-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル及び(1S, 3s)-1-メチル-3-((R)-4-メチル-3-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-7-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル

の混合物

[0363] [化69]



[0364] 先の工程で得られた 3-（3-アセチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-7-イル）-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル及び3-（3-アセチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-6H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-6-イル）-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリルの混合物（0. 16 g）をテトラヒドロフラン（3. 3 m l）に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム（0. 016 g）を加えた後、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（0. 15 m l）を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら1時間攪拌した。室温でメタノール（3. 3 m l）及び炭酸カリウム（0. 44 g）を加え、室温で30分間攪拌した。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。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、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＝２：１）で精製した。粗生成物をプレパラティブ薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル＝１０：１の３回展開）で精製することにより、低極性なものから順に表題化合物（０．００７ｇ）、（０．００３ｇ）、（０．００３ｇ）、及び（０．００９ｇ）をそれぞれラセミ体として得た。

[0365] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.03 (d, $J=6.94\text{Hz}$, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.59 (dd, $J=11.97$, 9.02Hz , 1H), 2.73 (dd, $J=11.97$, 8.67Hz , 1H), 2.91 – 3.03 (m, 4H), 3.37 – 3.39 (m, 1H), 5.13 – 5.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)

[0366] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.03 (d, $J=6.94\text{Hz}$, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.64 – 2.67 (m, 2H), 2.75 (d, $J=15.95\text{Hz}$, 1H), 2.87 (dd, $J=15.95$, 6.47Hz , 1H), 2.96 – 2.98 (m, 2H), 3.37 – 3.38 (m, 1H), 5.06 – 5.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)

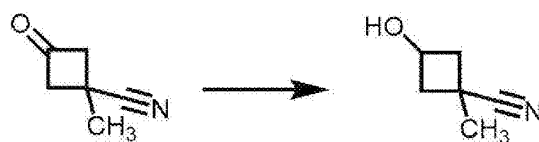
[0367] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.04 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.58 – 2.64 (m, 2H), 2.88 – 3.14 (m, 4H), 3.39 – 3.41 (m, 1H), 5.20 – 5.22 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)

[0368] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.04 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.61 – 2.63 (m, 2H), 2.77 (d, $J=15.71\text{Hz}$, 1H), 2.88 (dd, $J=15.71$, 6.73Hz , 1H), 2.96 – 3.02 (m, 2H), 3.36 – 3.39 (m, 1H), 5.11 – 5.13 (m, 1H), 7.05 (d, $J=3.74\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H)

[0369] 補助工程 4

３－ヒドロキシ－１－メチルシクロブタン－１－カルボニトリル

[0370] [化70]



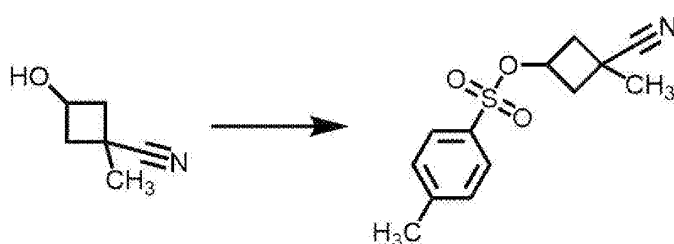
[0371] １－メチル－３－オキソシクロブタン－１－カルボニトリル（０．７６ｇ）

）をメタノール（7.6 ml）に混合した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム（0.079 g）を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（0.75 g）を得た。

[0372] 補助工程 5

3-シアノ-3-メチルシクロブチル 4-メチルベンゼンスルホネート

[0373] [化71]



[0374] 先の工程で得られた3-ヒドロキシー-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリルの粗生成物（0.34 g）をジクロロメタン（3.4 ml）に混合した。反応液にp-トルエンスルホニルクロリド（0.7 g）、4-ジメチルアミノピリジン（0.14 g）及びトリエチルアミン（0.46 g）を加え、室温で終夜撹拌した。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。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。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＝20：80から60：40）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（0.47 g）を得た。

[0375] 製造例3-2の第3工程で得られる（R）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-（（S）-4-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-3-イル）プロパン-2-オールを用いて製造例3-3の第1工程及び第2工程の反応を行うことで、（1S, 3r）-1-メチル-3-（（S）-4-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)-4, 5-ジヒドロ-6H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-6-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル(実施例53の光学活性体)、(1S, 3r)-1-メチル-3-((S)-4-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)-4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-7-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル(実施例54の光学活性体)、(1R, 3s)-1-メチル-3-((S)-4-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)-4, 5-ジヒドロ-6H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-6-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル(実施例57の光学活性体)、及び(1R, 3s)-1-メチル-3-((S)-4-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)-4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ[5, 4-e]インダゾール-7-イル)シクロブタン-1-カルボニトリル(実施例58の光学活性体)を得ることができる。

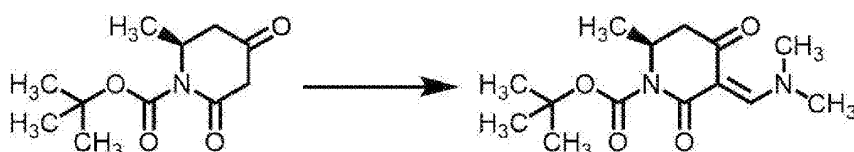
[0376] 製造例4

(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1, 5-a]ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-7-イル)プロパン-2-オール(実施例73)の合成

[0377] 第1工程

tert-ブチル (S, E)-3-((ジメチルアミノ)メチレン)-6-メチル-2, 4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート

[0378] [化72]



[0379] *tert*-ブチル (S)-2-メチル-4, 6-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g) をトルエン (7.5 ml) に混合した。

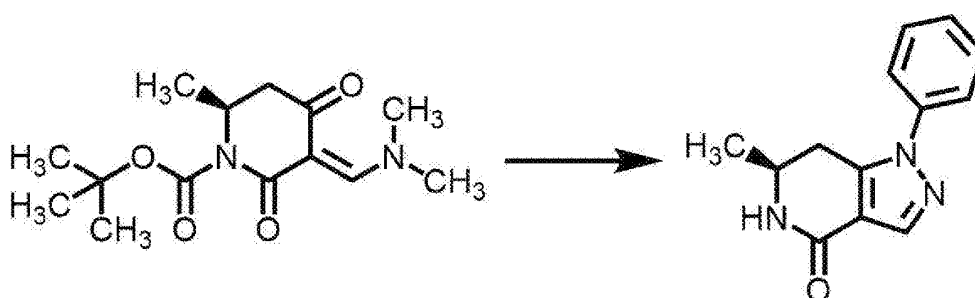
反応液にN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.8 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、表題化合物 (1.5 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.20 (d, J=6.35Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.14 (dd, J=16.41, 2.08Hz, 1H), 2.78 (dd, J=16.41, 6.35Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.31 - 4.35 (m, 1H), 7.99 (s, 1H)

[0380] 第2工程

(S)-6-メチル-1-フェニル-1, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン

[0381] [化73]



[0382] 先の工程で得られたtert-ブチル (S, E)-3-((ジメチルアミノ)メチレン)-6-メチル-2, 4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g) をイソプロパノール (5.0 ml)、酢酸 (0.53 ml) 及び水 (7.0 ml) に溶解した。反応液にフェニルヒドラジン (0.38 g) を加え、2時間加熱還流した。反応液にトルエン (5.0 ml) を加え、さらに2時間加熱還流した。この反応混合物に水を加え、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、フェーズセパレーターで濾過した。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=40：60から酢酸エチル、その後酢酸エチル：メタノール=85：15) で精製することにより、表題化合物 (0.54 g) を得た。

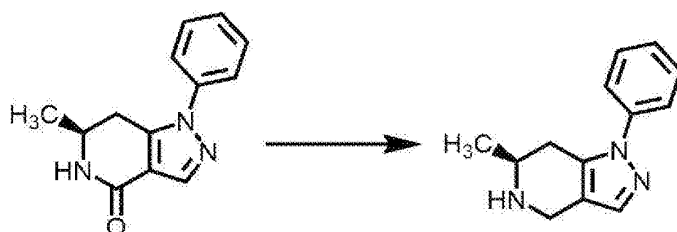
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.22 (d, J=5.78Hz, 3H), 2.88 (dd, J=16.24, 1

0.52Hz, 1H), 3.06 (dd, J=16.24, 5.78Hz, 1H), 3.74 – 3.77 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.45 (tt, J=7.05, 1.73Hz, 1H), 7.54 – 7.61 (m, 4H), 7.94 (s, 1H)

[0383] 第3工程

(S) – 6 – メチル – 1 – フェニル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 1 H – ピラゾロ [4, 3 – c] ピリジン

[0384] [化74]



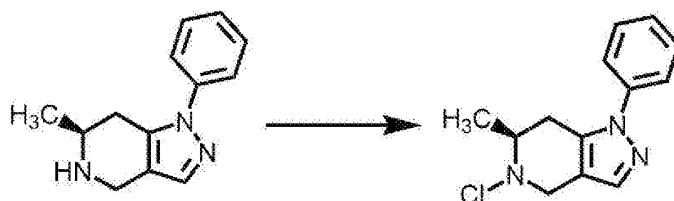
[0385] 水素化リチウムアルミニウム (0.27 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解した。反応液に先の工程で得られた (S) – 6 – メチル – 1 – フェニル – 1, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 4 H – ピラゾロ [4, 3 – c] ピリジン – 4 – オン (0.53 g) を加え、90℃で1時間加熱還流した。反応液に水素化リチウムアルミニウム (0.27 g) を追加し、90℃でさらに1時間加熱還流した。室温にて、この反応混合物に水 (0.53 ml)、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.53 ml) 及び水 (1.5 ml) を順次加えた。不溶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SCXカラムクロマトグラフィー (メタノールから1 N 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 (0.47 g) を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29 (d, J=6.24Hz, 3H), 2.52 (dd, J=16.07, 9.83Hz, 1H), 2.74 – 2.78 (m, 1H), 2.94 – 2.99 (m, 1H), 3.96 – 4.01 (m, 2H), 7.31 – 7.34 (m, 1H), 7.43 – 7.51 (m, 5H)

[0386] 第4工程

(S) – 5 – クロロ – 6 – メチル – 1 – フェニル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ – 1 H – ピラゾロ [4, 3 – c] ピリジン

[0387]

[化75]

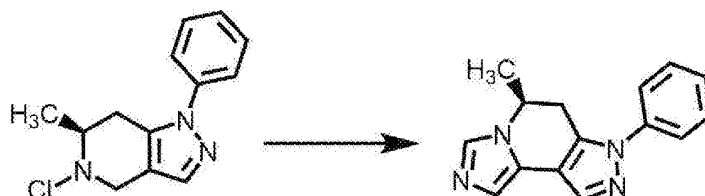


[0388] 先の工程で得られた (S) - 6 - メチル - 1 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (0. 28 g) をジクロロメタン (2. 7 ml) に溶解した。室温中、反応液に N - クロロスクシンイミド (5. 68 g) を加えて 30 分間攪拌した。室温下、反応液に 1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] - 7 - ウンデセン (0. 21 ml) を加え、さらに 30 分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、シリカゲル (10 g) で濾過した。濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (0. 12 g) を得た。

[0389] 第 5 工程

(S) - 5 - メチル - 3 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン

[0390] [化76]



[0391] 先の工程で得られた (S) - 5 - クロロ - 6 - メチル - 1 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジンの粗生成物 (0. 12 g) を 1, 2 - ジメトキシエタン (3. 6 ml) およびメタノール (0. 9 ml) に溶解した。室温中、水酸化カリウム (0. 03 g) を加えて 30 分間攪拌した。室温中、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 097 ml) を加えてさらに 30 分間攪拌した。原料の消失を確認した後、この混合物に炭酸カリウム (0. 4 g) 及び p - トルエンスルホニルメチ

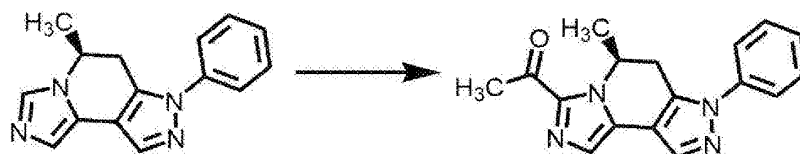
ルイソシアニド (0.42 g) を加え、室温で2日間攪拌した。この反応混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル：水＝0：100から100：0) で精製することにより、表題化合物 (0.036 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.59 (d, J=5.90Hz, 3H), 2.98 (dd, J=15.95, 8.55Hz, 1H), 3.28 (dd, J=15.95, 5.90Hz, 1H), 4.37 – 4.40 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.38 – 7.43 (m, 1H), 7.48 – 7.54 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)

[0392] 第6工程

(S) - 1 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 7 - イル) エタン - 1 - オン

[0393] [化77]



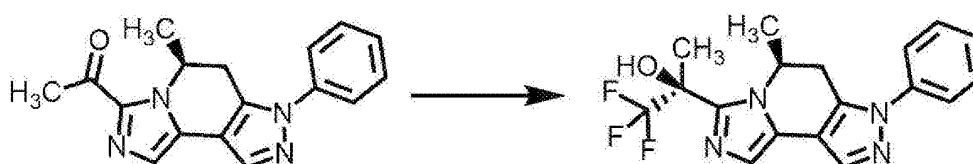
[0394] 先の工程で得られた (S) - 5 - メチル - 3 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン (0.034 g) をテトラヒドロフラン (1.0 ml) に溶解した。-78℃で反応液に2M リチウムジイソプロピルアミド／テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液 (0.065 ml) を滴下し、30分間攪拌した。この混合物にN-メトキシ-N-メチルアセタミド (0.033 ml) を加え、-78℃で1時間攪拌した。この混合物に1M リチウムジイソプロピルアミド／テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液 (0.068 ml) を滴下し、-78℃で1時間攪拌した。室温にて、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。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。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（ヘキサンから酢酸エチル：ヘキサン＝３３：６７）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（０．０１８ｇ）を得た。

[0395] 第７工程

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

[0396] [化78]



[0397] 先の工程で得られた(S)－１－(５－メチル－３－フェニル－４，５－ジヒドロ－３H－イミダゾ[１，５-a]ピラゾロ[４，３-c]ピリジン－７-イル)エタン－１-オンの粗生成物（０．０１８ｇ）をテトラヒドロフラン（１ｍｌ）に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム（０．００５ｇ）を加えた後、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン（０．０１８ｍｌ）を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら１時間攪拌した。室温でメタノール（０．５ｍｌ）及び炭酸カリウム（０．０２６ｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。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。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（アセトニトリル：水＝５：９５から１００：０）で精製することにより、表題化合物（０．０１７ｇ）を得た。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.09 (d, J=6.24Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.99 (d, J=16.93Hz, 1H), 3.46 (dd, J=16.93, 7.28Hz, 1H), 5.33 – 5.35 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.42 – 7.43 (m, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 4H), 7.97 (s, 1H)

[0398] 製造例５

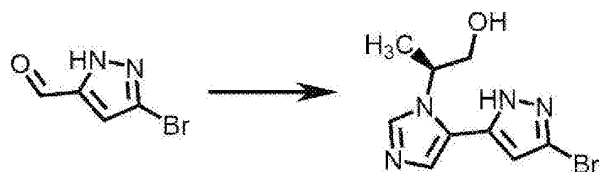
(R)－２－((S)－９－(６，６－ジフルオロ－２-アザスピロ[３，

3] ヘプタン-2-イル)-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 84) の合成

[0399] 第 1 工程

(S)-2-(5-(3-ブロモ-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

[0400] [化79]



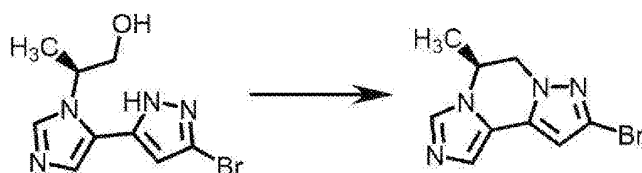
[0401] 3-ブロモ-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド (2.41 g) 及び (S)-2-アミノプロパン-1-オール (1.034 g) をメタノール (24.1 ml) に混合し、室温で終夜撹拌した。この混合物に1, 2-ジメトキシエタン (48.2 ml) を加えた。氷冷下、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (4.03 g) 及び炭酸カリウム (5.71 g) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリ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=50:50) で精製した後、THFで2回共沸することにより、表題化合物の粗生成物 (3.12 g) を得た。

[0402] 第 2 工程

(S)-9-ブロモ-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

[0403]

[化80]



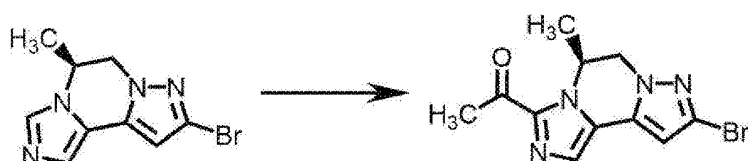
[0404] 先の工程で得られた (S) - 2 - (5 - (3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オールの粗生成物 (2.91 g) をテトラヒドロフラン (58.2 ml) に混合した。氷冷下、トリフェニルホスフィン (3.38 g) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.60 g) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 25 : 75 から酢酸エチル、その後酢酸エチル : メタノール = 50 : 50) で精製することにより、表題化合物を (2.23 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.48 (d, J=6.47Hz, 3H), 4.14 (dd, J=13.29, 7.74Hz, 1H), 4.48 (dd, J=13.29, 4.51Hz, 1H), 4.67 - 4.78 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)

[0405] 第3工程

(S) - 1 - (9 - ブロモ - 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

[0406] [化81]



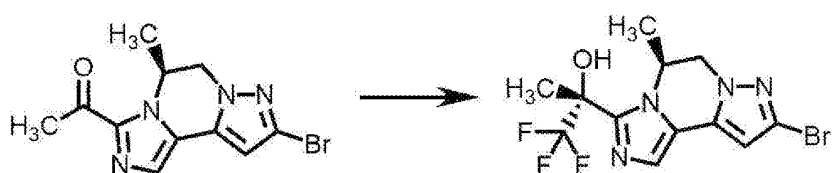
[0407] 先の工程で得られた (S) - 9 - ブロモ - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン (1.5 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に混合した。この混合物を -78℃ に冷却し、2 M リチウムジイソプロピルアミド / テトラヒドロフラン - ヘプタン - エチルベンゼン溶液 (2.96 ml) を滴下した。-78℃ で1時間攪拌し

た。この混合物にN-メトキシ-N-メチルアセタミド（1.452 ml）を加え、 -78°C で1時間攪拌した。この混合物に2 M 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（2.96 ml）を滴下し、 -78°C 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、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。得られた残渣にエタノール/水=1/2（4.5 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の粗生成物（1.373 g）を得た。

[0408] 第4工程

(R)-2-((S)-9-ブromo-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

[0409] [化82]



[0410] 先の工程で得られた(S)-1-(9-ブromo-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-オン粗生成物（1.373 g）をN,N-ジメチルアセタミド（6.42 ml）に混合した。氷冷下、この混合物に酢酸リチウム（0.086 g）を加えた後、トリフルオロメチルトリメチルシラン（0.966 ml）を滴下した。氷冷下で25分間攪拌した。氷冷下、メタノール（0.642 ml）及び炭酸カリウム（0.721 g）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1 N 塩酸水溶液、水、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。水層を合わせて、酢酸エチルで再抽出し、有機層を1 N 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。1 N 硫酸水素カリウム水溶液層を酢酸エチルで再抽出した。

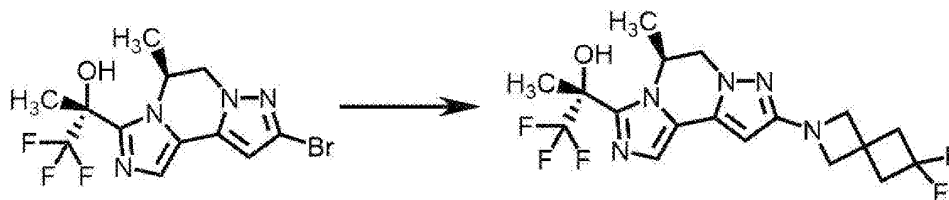
全ての有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を含む粗生成物（1.669 g）を得た。粗生成物（1.421 g）をアセトニトリル（11.37 ml）に混合した。この混合物にリン酸（0.673 g）を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下で1時間攪拌後、析出した固体を濾取することにより表題化合物のリン酸塩（1.533 g）を得た。また、表題化合物を含む粗生成物（0.1 g）を用い、同様の方法で表題化合物のリン酸塩（0.1057 g）を得た。表題化合物のリン酸塩（1.6387 g）を酢酸エチル（16.22 ml）に混合した。この混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（16.22 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。分層後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、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、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物（1.264 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.24 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.30 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.39 (d, J=13.52Hz, 1H), 5.28 – 5.41 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.31 (s, 2H)

[0411] 第5工程

(R) - 2 - ((S) - 9 - (6, 6 - ジフルオロ - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) - 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

[0412] [化83]



[0413] 先の工程で得られた (R) - 2 - ((S) - 9 - ブロモ - 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)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (200 mg)、6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2, 2, 2-トリフルオロアセテート (382 mg)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (346 mg)、及びメタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-メチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (89 mg) をトルエン (1. 88 ml) に混合した。アルゴン雰囲気下、反応混合物を120℃で1. 5時間攪拌した。室温にて反応液に水を加えた後、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から酢酸エチル) と逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル: 水=5: 95からアセトニトリル) で順次精製することにより、表題化合物 (154. 8 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.83 (t, J=12.60Hz, 4H), 3.87 (s, 4H), 4.10 - 4.16 (m, 2H), 5.28 - 5.30 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)

[0414] 製造例6

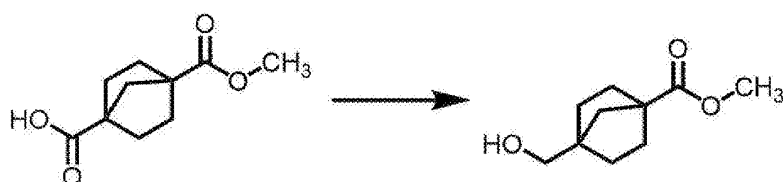
4-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラゾロ[5, 1-c]ピラジーン-9-イル) ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボニトリル (実施例86) の合成

[0415] 第1工程

メチル 4-(ヒドロキシメチル) ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-カルボキシレート

[0416]

[化84]



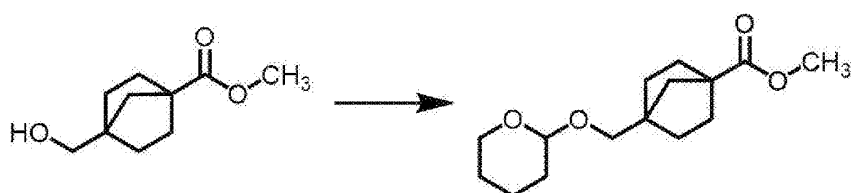
[0417] 4-(メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸(5 g)をTHF(50 ml)に混合した。氷冷下、この混合物に0.89 M ボラン-THF錯体/THF溶液(31.2 ml)を滴下し、10分間攪拌した。反応液を室温に昇温し、2時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=12:88から酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物(4.57 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.29 - 1.43 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.60 - 1.74 (m, 4H), 1.93 - 2.06 (m, 2H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (s, 3H)

[0418] 第2工程

メチル 4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキシレート

[0419] [化85]



[0420] 先の工程で得られたメチル 4-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキシレート(4.57 g)をアセトニトリル(42.3 ml)に混合した。室温下、ピリジニウム p-トルエンスルホナート(1.153 g)及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(2.316 g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシ

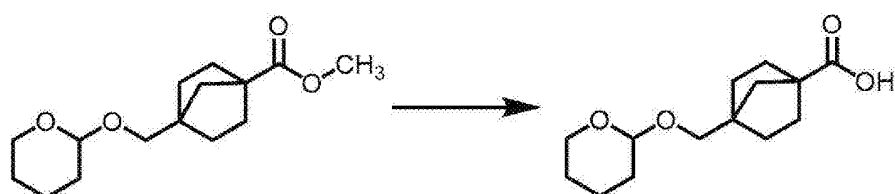
リカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２：９８から１８：８２）で精製することにより、表題化合物（６．２５４ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.31 – 1.43 (m, 2H), 1.43 – 1.89 (m, 12H), 1.91 – 2.05 (m, 2H), 3.36 (d, $J=9.94\text{Hz}$, 1H), 3.44 – 3.53 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.75 – 3.87 (m, 2H), 4.53 – 4.60 (m, 1H)

[0421] 第３工程

４－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－１－カルボン酸

[0422] [化86]



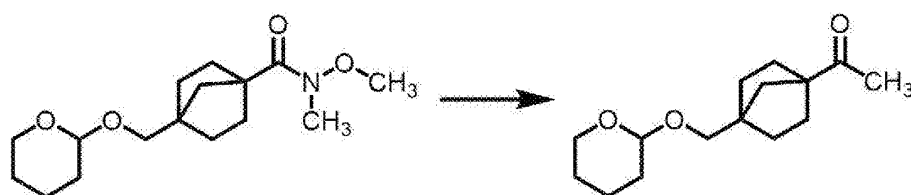
[0423] 先の工程で得られたメチル ４－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－１－カルボキシレート（６．２５４ｇ）をエタノール（３０ｍｌ）に混合した。反応液に４Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液（１３．９８ｍｌ）を加え、８０℃で２時間攪拌後、室温で３日間静置した。反応液を８０℃で６時間攪拌した。室温に冷却後、２Ｎ 塩酸水溶液（２８ｍｌ）を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで２回抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（５．６９ｇ）を得た。

[0424] 第４工程

N－メトキシ－N－メチル－４－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－１－カルボキサミド

[0425]

[化88]

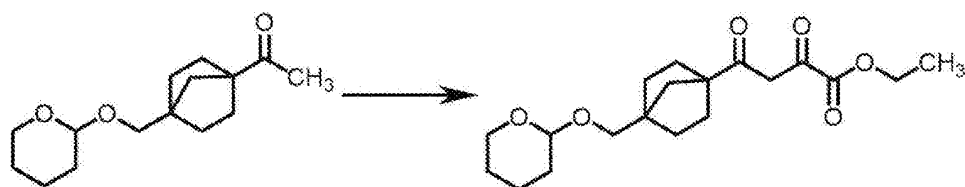


[0429] アルゴン雰囲気下、先の工程で得られたN-メトキシ-N-メチル-4-((4-(2-(2-メチル-2-オキソエチル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキサミド (6.18 g) をトルエン (57.8 ml) に混合した。氷冷下、1.04 M 臭化メチルマグネシウム／テトラヒドロフラン溶液 (22.42 ml) を滴下し、30分間攪拌した。室温にて、飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=8：92から66：34) で精製することにより、表題化合物 (4.59 g) を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 – 1.97 (m, 16H), 2.15 (s, 3H), 3.37 (d, J = 9.71 Hz, 1H), 3.43 – 3.55 (m, 1H), 3.76 – 3.88 (m, 2H), 4.52 – 4.60 (m, 1H)

[0430] 第6工程

エチル 2, 4-ジオキソ-4-(4-((4-(2-(2-メチル-2-オキソエチル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)ブタノエート

[0431] [化89]



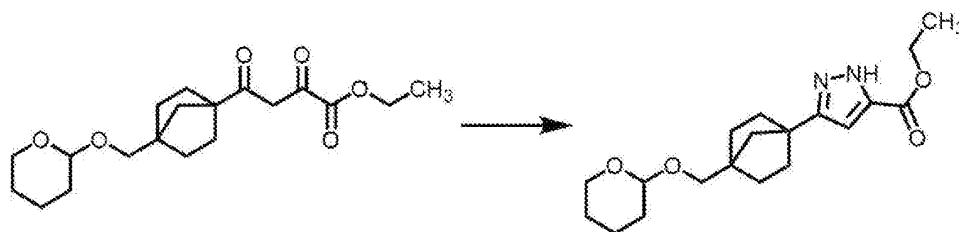
[0432] 先の工程で得られた1-(4-((4-(2-(2-メチル-2-オキソエチル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)エタ

ン-1-オン (4.59 g) をテトラヒドロフラン (45.9 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にシュウ酸ジエチル (489 mg) を加えた後、1 M カリウム *tert*-ブトキシド/テトラヒドロフラン溶液 (21.83 ml) を滴下し、30 分間攪拌した。この反応混合物に 1 M 塩酸水溶液 (21.3 ml) 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し、濾液を減圧濃縮し、エタノールで共沸することにより、粗生成物 (6.41 g) を得た。

[0433] 第 7 工程

エチル 3- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

[0434] [化90]



[0435] 先の工程で得られたエチル 2,4-ジオキソ-4- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル) ブタノエートの粗生成物 (6.41 g) をエタノール (64.1 ml) に混合した。氷冷下、ヒドラジン 1 水和物 (0.926 ml) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した。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=8:92から63:37) で精製することにより、表題化合物 (7.148 g) を得た。

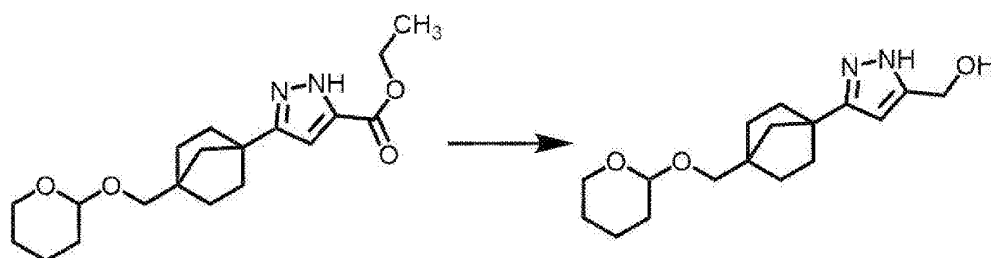
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.41 - 1.99 (m, 16H), 3.41 (d, J=9.71Hz, 1H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 3.79 - 3.88 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.17Hz, 2H), 4.56 - 4.61 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 10.26 (brs, 1

H)

[0436] 第8工程

(3-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール

[0437] [化91]



[0438] 先の工程で得られたエチル 3-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (7.148 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に混合した。氷冷下、この混合物に 2 M リチウムアルミニウムヒドリド/テトラヒドロフラン溶液 (16.94 ml) を滴下し、50 分間攪拌した。氷冷下、この反応混合物に飽和ロッシェル塩水溶液を加えた後、室温で 1 時間攪拌し、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。得られた残渣に酢酸エチル/ヘキサン = 1/2 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 (4.94 g) を得た。

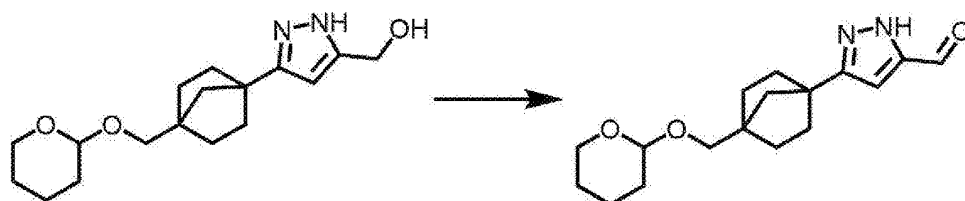
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.30 - 1.91 (m, 16H), 3.33 - 3.45 (m, 2H), 3.65 - 3.78 (m, 2H), 4.28 - 4.41 (m, 2H), 4.52 - 4.57 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.94 (brs, 1H), 12.17 (brs, 1H)

[0439] 第9工程

3-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-

カルバルデヒド

[0440] [化92]

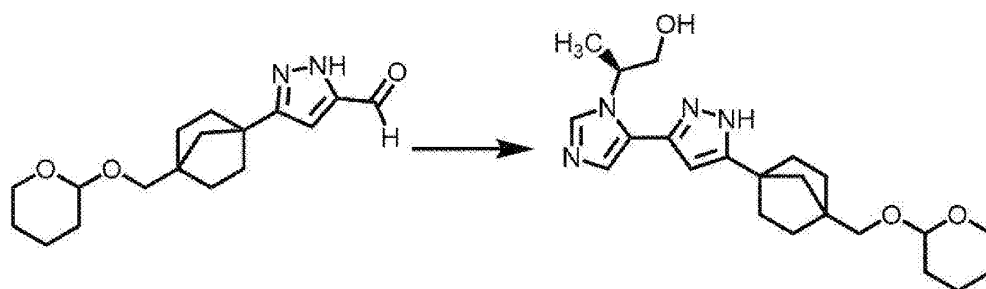


[0441] 先の工程で得られた (3- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) -1H-ピラゾール-5-イル) メタノール (2. 5 g) を1, 2-ジメトキシエタン (100 ml) に混合した。二酸化マンガン (7. 5 g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (2. 4 g) を得た。

[0442] 第10工程

(2S) -2- (5- (5- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-イミダゾール-1-イル) プロパン-1-オール

[0443] [化93]



[0444] 先の工程で得られた3- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-イル) -1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドの粗生成物 (2. 4 g) と (S) -2-アミノプロパン-1-オール (0. 574 g) を1, 2-ジメトキシエタン (32. 2 ml) 及びメタノール (11. 08 ml) に混合し、室温で2

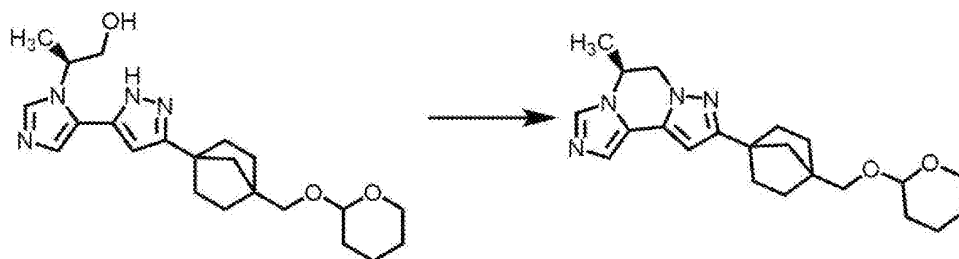
時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にDMF（22.15 ml）、炭酸カリウム（2.012 g）、及びp-トルエンスルホニルメチルイソシアニド（1.705 g）を順次加え、室温で3日間攪拌した。室温にて反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝2：98から50：50）で精製することにより、表題化合物（2.11 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.39 – 2.12 (m, 20H), 3.42 (d, J=9.71Hz, 1H), 3.47 – 3.54 (m, 1H), 3.68 – 3.77 (m, 1H), 3.80 – 3.89 (m, 2H), 3.95 (dd, J=11.44, 3.58Hz, 1H), 4.56 – 4.62 (m, 1H), 4.87 – 4.99 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.15 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.66 (d, J=0.92Hz, 1H)

[0445] 第11工程

(5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン – 1 – 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

[0446] [化94]



[0447] 先の工程で得られた (2S) – 2 – (5 – (5 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン – 1 – イル) – 1H – ピラゾール – 3 – イル) – 1H – イミダゾール – 1 – イル) プロパン – 1 – オール (2.11 g) とトリフェニルホスフィン (1.492 g) をテトラヒドロフラン (38 ml) に混合した。氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.224 g) を滴下し、室温

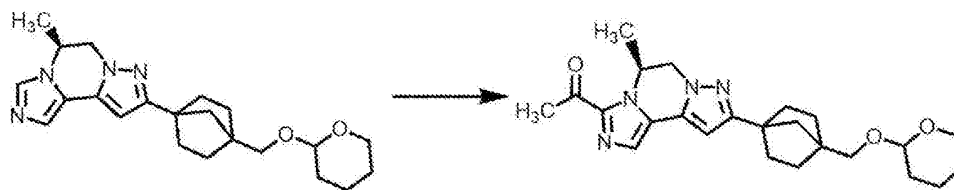
で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝2：98から60：40）で精製することにより、表題化合物（1.74 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.39 – 2.06 (m, 19H), 3.42 (d, $J=9.94\text{Hz}$, 1H), 3.45 – 3.53 (m, 1H), 3.80 – 3.91 (m, 2H), 4.08 (dd, $J=12.95$, 8.21Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=12.95$, 4.39Hz, 1H), 4.53 – 4.64 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)

[0448] 第12工程

1 – ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 1 – 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 – 3 – イル) エタン – 1 – オン

[0449] [化95]



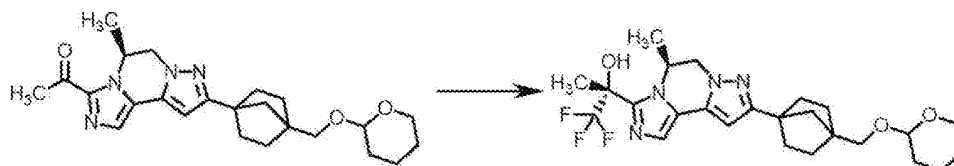
[0450] 先の工程で得られた ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 1 – イル) – 5, 6 – ジヒドロイミダゾ [1, 5 – a] ピラゾロ [5, 1 – c] ピラジン (1.74 g) をテトラヒドロフラン (17.4 ml) に混合した。この混合物を – 78℃ に冷却し、2M リチウムジイソプロピルアミド / テトラヒドロフラン – ヘプタン – エチルベンゼン溶液 (2.274 ml) を滴下した。– 78℃ で30分間攪拌した。この混合物にN – メトキシ – N – メチルアセタミド (1.115 ml) を加え、– 78℃ で30分間攪拌した。この混合物に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 (2.274 ml) を滴下し、– 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、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（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＝60：40）で精製することにより、表題化合物（1.4 g）を得た。
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.38 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.41 – 1.92 (m, 14H), 1.92 – 2.05 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.42 (d, J=9.94Hz, 1H), 3.46 – 3.54 (m, 1H), 3.80 – 3.91 (m, 2H), 4.34 (d, J=3.01Hz, 2H), 4.57 – 4.64 (m, 1H), 5.74 – 5.86 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)

[0451] 第13工程

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((5S) - 5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-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-3-イル) プロパン-2-オール

[0452] [化96]



[0453] 先の工程で得られた1-((5S) - 5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-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-3-イル) エタン-1-オン（1.4 g）をトルエンで共沸し、N, N-ジメチルアセトアミド（6.55 ml）に混合した。氷冷下、この混合物に酢酸リチウム（0.061 g）及びトリフルオロメチルトリメチルシラン（0.686 ml）を加え、30分間攪拌した。氷冷下、メタノール（0.655 ml）及び炭酸カリウム（0.512 g）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回

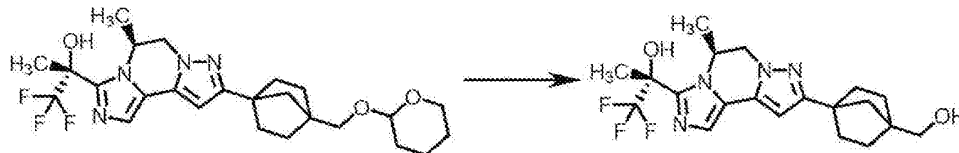
抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１２：８８から酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（１．３２ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.36 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.41 – 2.04 (m, 19H), 3.15 (s, 1H), 3.42 (d, $J=9.94\text{Hz}$, 1H), 3.45 – 3.53 (m, 1H), 3.80 – 3.90 (m, 2H), 4.25 – 4.36 (m, 2H), 4.57 – 4.64 (m, 1H), 5.26 – 5.37 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)

[0454] 第１４工程

(R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((S) – 9 – (4 – (ヒドロキシメチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 1 – イル) – 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

[0455] [化97]



[0456] 先の工程で得られた (2R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 1 – 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 – 3 – イル) プロパン – 2 – オール (650mg) をメタノール (6.5ml) に混合した。この混合物に 10 – カンファースルホン酸 (153mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に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：

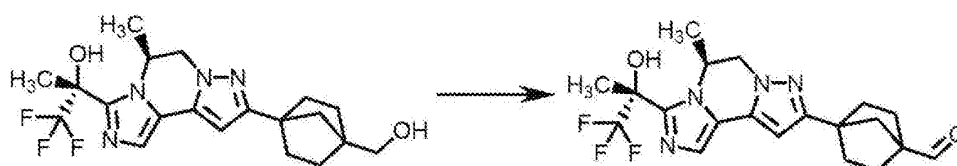
ヘキサン＝２４：７６から酢酸エチル、その後酢酸エチル：メタノール＝９０：１０）で精製することにより、表題化合物（５２０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.23 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.25 – 1.36 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.57 – 1.72 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.83 – 1.95 (m, 2H), 3.47 (d, $J=5.32\text{Hz}$, 2H), 4.21 (dd, $J=13.52$, 4.05Hz, 1H), 4.33 (d, $J=13.52\text{Hz}$, 1H), 4.42 (t, $J=5.32\text{Hz}$, 1H), 5.24 – 5.38 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (s, 1H)

[0457] 第１５工程

４－（（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）ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－１－カルバルデヒド

[0458] [化98]

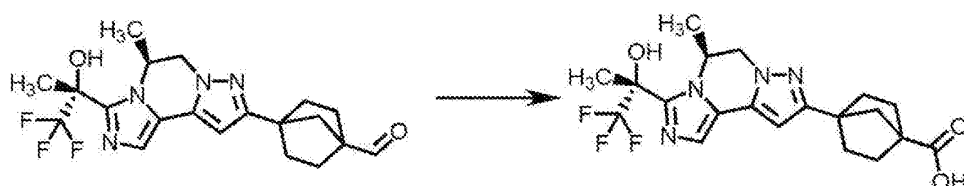


[0459] 先の工程で得られた（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－２－（（Ｓ）－９－（４－（ヒドロキシメチル）ビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－１－イル）－５－メチル－５，６－ジヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピラゾロ〔５，１－ｃ〕ピラジン－３－イル）プロパン－２－オール（２５０ｍｇ）をクロロホルム（２．３６３ｍｌ）－アセトニトリル（２．３６３ｍｌ）に混合した。氷冷下、デス－マーチンペルヨージナン（２９３ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に５％ チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で１時間攪拌した後、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を１０％ 炭酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（２３９ｍｇ）を得た。

[0460] 第16工程

4-((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)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸

[0461] [化99]



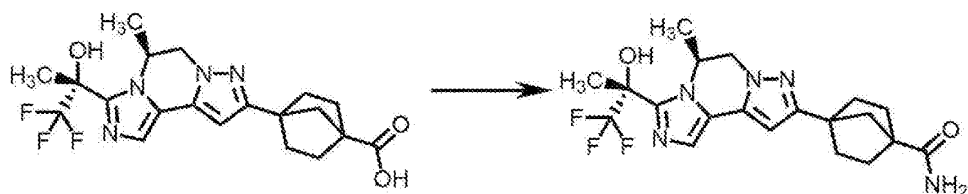
[0462] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルバルデヒドの粗生成物(239mg)をtert-ブタノール(1.882ml)及び水(0.941ml)に混合した。この混合物に2-メチル-2-ブテン(0.61ml)、リン酸二水素ナトリウム(449mg)及び亜塩素酸ナトリウム(195mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌した。この混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー(アセトニトリル：水=5：95からアセトニトリル)で精製した。得られた粗生成物に水を加え、1N塩酸水溶液を用いてpHを6から7に調整し、酢酸エチルで3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(295mg)を得た。

[0463] 第17工程

4-((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)ビスクロ[2.2.1]

ヘプタン-1-カルボキサミド

[0464] [化100]



[0465] 先の工程で得られた4-((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)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸の粗生成物(295 mg)をDMF(2.445 ml)に混合した。氷冷下、7M アンモニア/メタノール溶液(0.247 ml)と1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスファート(329 mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで3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カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=99:1から60:40)で精製することにより、表題化合物(302.1 mg)を得た。

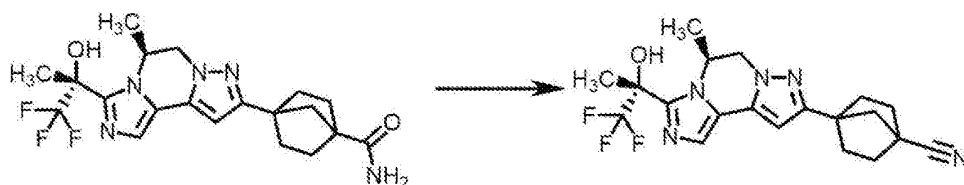
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.36 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.76 - 1.89 (m, 4H), 1.95 - 2.00 (m, 5H), 2.04 - 2.10 (m, 4H), 3.71 - 3.82 (m, 1H), 4.26 - 4.37 (m, 2H), 5.29 - 5.43 (m, 2H), 5.59 (brs, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)

[0466] 第18工程

4-((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)ビスクロ[2.2.1]

ヘプタン-1-カルボニトリル

[0467] [化101]



[0468] 先の工程で得られた4-((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)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキサミド(100mg)をテトラヒドロフラン(0.75ml)に混合した。氷冷下、トリエチルアミン(0.123ml)とトリフルオロ酢酸無水物(0.0375ml)を加え、1時間攪拌した。氷冷下、この反応混合物にトリフルオロ酢酸無水物(0.025ml)を加え、30分間攪拌した。室温で反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで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=12：88から酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物(61.6mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 2.10 (m, 6H), 4.23 (dd, J=13.41, 3.93Hz, 1H), 4.35 (d, J=13.41Hz, 1H), 5.27 - 5.39 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)

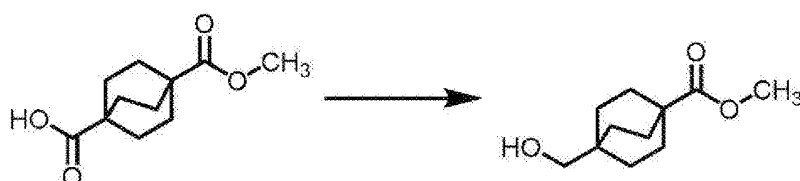
[0469] 製造例7

4-((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)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル(実施例71)の合成

[0470] 第1工程

4-((ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル

[0471] [化102]



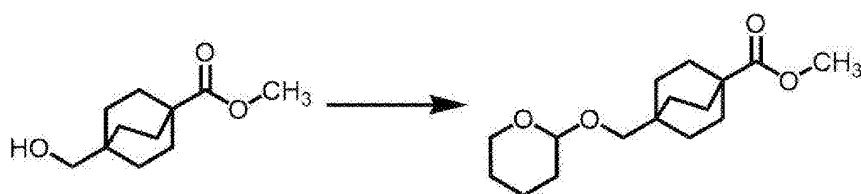
[0472] 4-((メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(3g)をTHF(45ml)に混合した。反応溶液を0℃に冷却後、0.89M ボラン-THF錯体 THF溶液(15.88ml)を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下した。反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムを加えた。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0から0:100)で精製することにより、表題化合物(2.8g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.23 (t, J=5.60Hz, 1H), 1.41 - 1.48 (m, 6H), 1.76 - 1.83 (m, 6H), 3.29 (d, J=5.60Hz, 2H), 3.64 (s, 3H)

[0473] 第2工程

4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル

[0474] [化103]



[0475] 先の工程で得られた4-((ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル(2.12g)をアセトニトリル(30ml

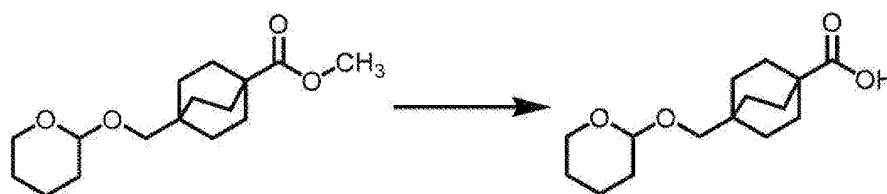
）に混合した。室温下、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン（1. 075 ml）及びp-トルエンスルホン酸ピリジニウム（0. 537 g）を加え、室温で18時間攪拌した。反応液をシリカゲル（10 g）に加え、酢酸エチルで溶出した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝100：0から0：100）で精製することにより、表題化合物（2. 86 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.38 - 1.45 (m, 10H), 1.54 - 1.61 (m, 1H), 1.64 - 1.71 (m, 7H), 2.89 - 2.93 (m, 1H), 3.26 - 3.29 (m, 1H), 3.36 - 3.41 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.64 - 3.70 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 1H)

[0476] 第3工程

4-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

[0477] [化104]

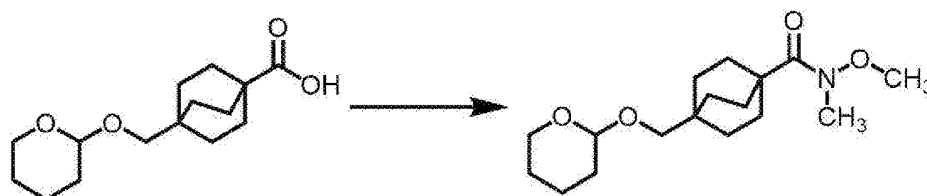


[0478] 4-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル（3. 28 g）をエタノール（32. 8 ml）に混合した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液（6. 97 ml）を加え、60℃で18時間攪拌した。反応液を70℃で2時間攪拌した。反応混合物に2 N 水酸化ナトリウム水溶液（3 ml）を加え、70℃で3時間攪拌した。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。室温下、2 N 塩化水素溶液（9. 97 ml）を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えた。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物の粗生成物（3. 12 g）を得た。

[0479] 第4工程

N-メトキシ-N-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシミド

[0480] [化105]



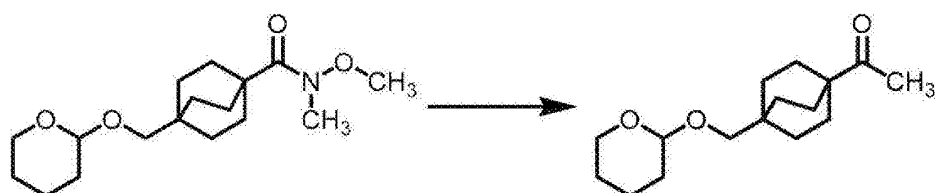
[0481] 先の工程で得られた4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(3.02g)をピリジン(30.2ml)に混合した。この混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.59g)及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.317g)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。この混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(2.59g)及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.317g)を加え、60℃で2時間攪拌した。室温下、反応混合物にシリカゲル(50g)及び酢酸エチルを加え、シリカゲルを濾去した。濾液を減圧濃縮し、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=100：0から0：100)で精製することにより、表題化合物(3.2g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.42 - 1.57 (m, 10H), 1.62 - 1.73 (m, 1H), 1.78 - 1.92 (m, 7H), 2.92 - 2.97 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.39 - 3.43 (m, 1H), 3.44 - 3.50 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.77 - 3.86 (m, 1H), 4.53 - 4.49 (m, 1H)

[0482] 第5工程

1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エタン-1-オン

[0483] [化106]



[0484] アルゴン雰囲気下、先の工程で得られたN-メトキシー-N-メチル-4-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド(3.2g)をテトラヒドロフラン(32ml)に混合した。この混合物を氷冷し、1.04Mメチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液(11.86ml)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応液を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た後、硫酸ナトリウムを加えた。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=100：0から0：100)で精製することにより、表題化合物(1.26g)を得た。

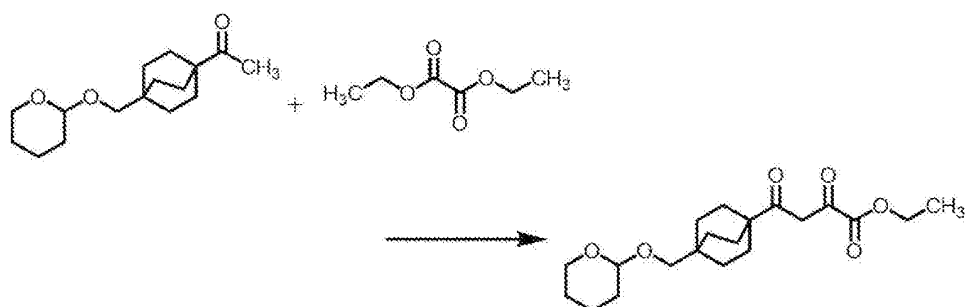
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47 – 1.56 (m, 10H), 1.64 – 1.74 (m, 7H), 1.77 – 1.84 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.92 – 2.98 (m, 1H), 3.40 – 3.44 (m, 1H), 3.44 – 3.51 (m, 1H), 3.78 – 3.83 (m, 1H), 4.52 – 4.49 (m, 1H)

[0485] 第6工程

エチル 2,4-ジオキソ-4-(4-((4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ブタノエート

[0486]

[化107]

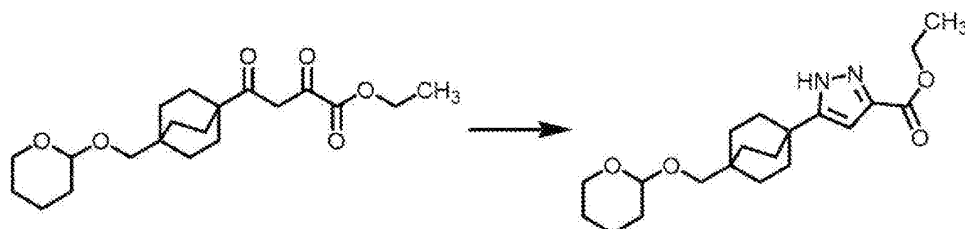


[0487] 先の工程で得られた1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エタン-1-オン(1.26g)にテトラヒドロフラン(12.6ml)を混合した。この混合物にシュウ酸ジエチル(0.768ml)を加えた。この混合物を氷冷し、1M カリウム-tert-ブトキシド/テトラヒドロフラン溶液(5.68ml)を滴下し、2時間攪拌した。反応混合物に1N 塩化水素溶液(5.68ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えた。硫酸ナトリウムを濾去した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物(1.733g)を得た。

[0488] 第7工程

5-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

[0489] [化108]



[0490] 先の工程で得られたエチル 2,4-ジオキソ-4-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]

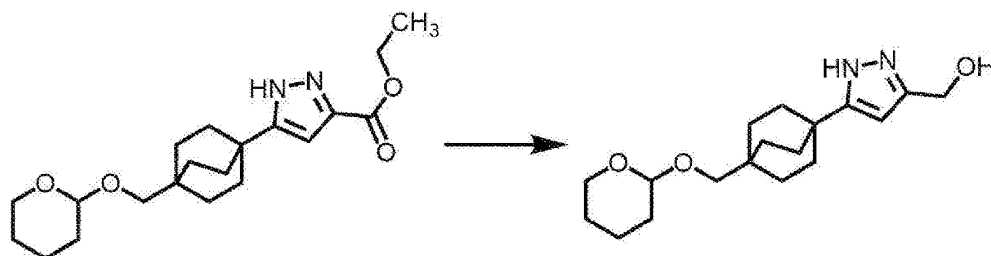
〕オクタン-1-イル)ブタノエート(1.73g)にエタノール(17.3ml)を混合した。氷冷下、ヒドラジン1水和物(0.241ml)を加えた。室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:0から0:100)で精製することにより、表題化合物(1.53g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.25 (t, J=7.05Hz, 3H), 1.41 - 1.79 (m, 18H), 2.92 - 2.97 (m, 1H), 3.31 - 3.34 (m, 1H), 3.37 - 3.43 (m, 1H), 3.65 - 3.73 (m, 1H), 4.22 (q, J=7.05Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 13.12 (brs, 1H)

[0491] 第8工程

(5-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール

[0492] [化109]



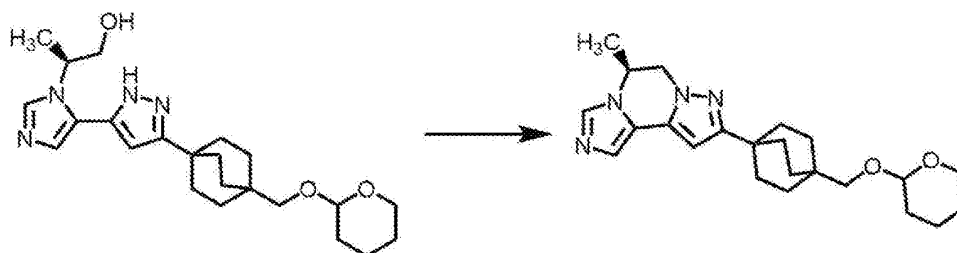
[0493] アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムヒドリド(0.129g)にテトラヒドロフラン(12.45ml)を混合した。この混合物を氷冷し、先の工程で得られた5-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(0.615g)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液を滴下した。150分間攪拌した後、反応混合物に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を滴下した。室温で1時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後

[0499] 先の工程で得られた5-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(0.582g)をDMF(5ml)に混合した。室温で(S)-2-アミノプロパン-1-オール(0.144g)を加え、室温で20時間攪拌した。p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド(0.430g)及び炭酸カリウム(0.505g)を加え、室温で43時間攪拌した。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(0.458g)を得た。

[0500] 第11工程

(5S)-5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-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

[0501] [化112]



[0502] 先の工程で得られた(2S)-2-(5-(3-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-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(0.458g)をテトラヒドロフラン(9.16ml)に混合した。室温でトリフェニルホスフィン(0.348

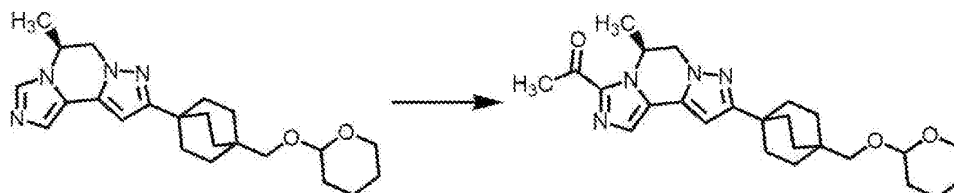
g)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.285 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=25：75から酢酸エチル、その後酢酸エチル：メタノール=60：40)で精製することにより、表題化合物(0.43 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.39 – 1.53 (m, 13H), 1.56 – 1.66 (m, 1H), 1.69 – 1.81 (m, 7H), 2.92 – 2.97 (m, 1H), 3.30 – 3.34 (m, 1H), 3.37 – 3.46 (m, 1H), 3.65 – 3.75 (m, 1H), 4.00 – 4.07 (m, 1H), 4.37 – 4.44 (m, 1H), 4.47 – 4.50 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)

[0503] 第12工程

1-((5S)-5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-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-3-イル) エタン-1-オン

[0504] [化113]



[0505] 先の工程で得られた(5S)-5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-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(0.43 g)をテトラヒドロフラン(8.66 ml)に混合した。アセトンドライアイスバス冷却下、2M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン溶液(0.515 ml)を滴下し、1時間攪拌した。この混合物にN-メトキシー-N-メチルアセトアミド(0.286 ml)を加え、1時間攪拌した。この混合物に2M リチウムジイソ

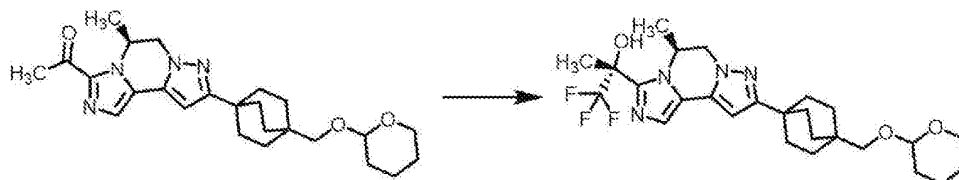
プロピルアミド／テトラヒドロフラン溶液（0.596 ml）を滴下し、1時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムを加えた。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝100：0から0：100）で精製することにより、表題化合物（0.338 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.22 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.41 – 1.53 (m, 10H), 1.56 – 1.62 (m, 1H), 1.68 – 1.83 (m, 7H), 2.56 (s, 3H), 2.92 – 2.98 (m, 1H), 3.30 – 3.35 (m, 1H), 3.38 – 3.44 (m, 1H), 3.66 – 3.73 (m, 1H), 4.34 – 4.37 (m, 2H), 4.52 – 4.48 (m, 1H), 5.59 – 5.62 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H)

[0506] 第13工程

(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((5S) - 5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-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-3-イル) プロパン-2-オール

[0507] [化114]



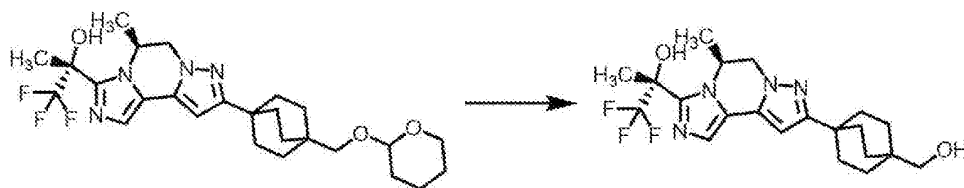
[0508] 1-((5S) - 5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル) - 5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラゾロ[5, 1-c]ピラジーン-3-イル) エタン-1-オン (0.43 g) をテトラヒドロフラン (4 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム (0.023 g) を加えた後、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0.228

m l) を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。氷冷下、メタノール (2 m l) と炭酸カリウム (0. 1 3 8 g) を加え、室温で16時間攪拌した。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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 から 0 : 1 0 0) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (0. 2 8 7 g) を得た。

[0509] 第14工程

(R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S) - 9-(4-(ヒドロキシメチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) -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

[0510] [化115]



[0511] 先の工程で得られた (2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((5S) - 5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-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-3-イル) プロパン-2-オール (0. 2 8 7 g) をメタノール (5 m l) に混合した。10-カンファースルホン酸 (0. 0 6 5 g) を加え、70℃で1時間攪拌した。反応液をシリカゲル (10 g) に加え、酢酸エチルで溶出した。得られた溶液を減圧濃縮し、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 = 1 0 0 : 0 から 0 : 1 0 0) で精製することにより、表題化合物 (0. 2 3 g) を得た。

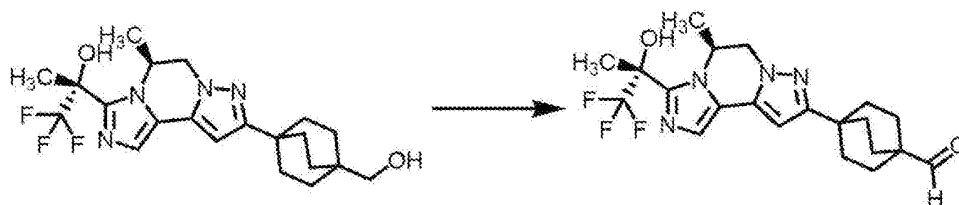
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.37 - 1.44 (m, 6H),

1.72 - 1.78 (m, 7H), 1.80 (s, 3H), 3.05 (d, J=5.55Hz, 2H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)

[0512] 第15工程

4-((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)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルバルデヒド

[0513] [化116]



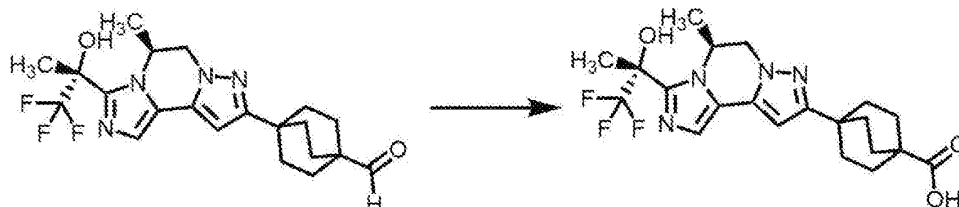
[0514] 先の工程で得られた(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-9-(4-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール(0.21g)をクロロホルム(6ml)に混合した。氷冷下、デスーマーチン ペルヨージナン(0.252g)を加え、室温で16時間攪拌した。室温下、デスーマーチン ペルヨージナン(0.150g)を加え、2時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物(0.20g)を得た。

[0515] 第16工程

4-((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)ビスクロ[2.2.2]

オクタン-1-カルボン酸

[0516] [化117]

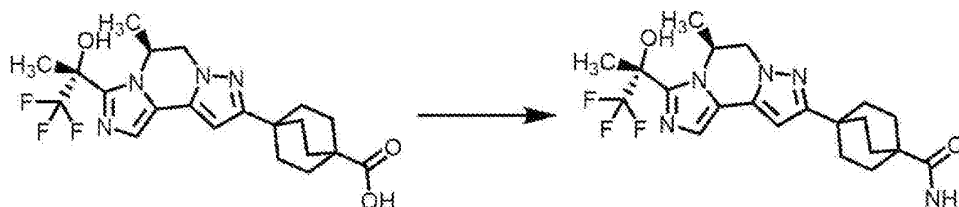


[0517] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルバルデヒド(0.2g)をtert-ブタノール(6ml)及び水(3ml)に混合した。室温下、2-メチル-2-ブテン(0.502ml)、リン酸水素二ナトリウム(0.336g)及び亜塩素酸ナトリウム(0.128g)を加え17時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物(0.118g)を得た。

[0518] 第17工程

4-((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)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

[0519] [化118]



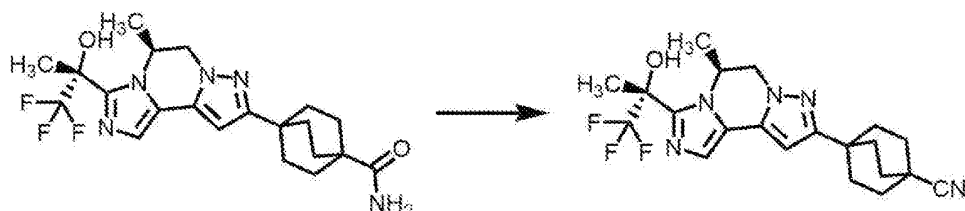
[0520] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒド

ロイミダゾ [1, 5-a] ピラゾロ [5, 1-c] ピラジン-9-イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 (0. 03 g) を DMF (2 ml) に混合した。室温下、1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスファート (0. 039 g) 及び 7M アンモニア/メタノール溶液 (0. 029 ml) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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 2 回洗浄し、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 = 100 : 0 から 0 : 100) で精製することにより、粗生成物 (0. 026 g) を得た。

[0521] 第 18 工程

4- ((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-ジヒドロロイミダゾ [1, 5-a] ピラゾロ [5, 1-c] ピラジン-9-イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボニトリル

[0522] [化119]



[0523] 先の工程で得られた 4- ((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-ジヒドロロイミダゾ [1, 5-a] ピラゾロ [5, 1-c] ピラジン-9-イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキサミド (0. 026 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に混合した。氷冷下、トリエチルアミン (0. 041 ml) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (0. 013 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液をシリカゲル (10 g) に加え、酢酸エチルで溶出した

。得られた溶液を減圧濃縮し、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＝１００：０から０：１００）で精製することにより、表題化合物（０．０１８ｇ）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.22 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.80 – 1.86 (m, 9H), 1.94 – 1.99 (m, 6H), 4.19 – 4.25 (m, 1H), 4.30 – 4.36 (m, 1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)

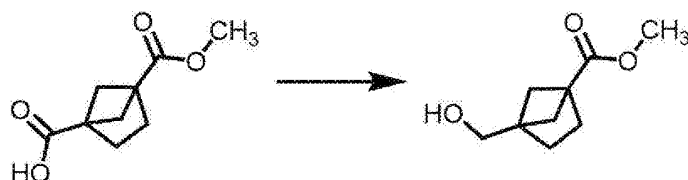
[0524] 製造例 8

４－（（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）ビスクロ〔２．１．１〕ヘキサン－１－カルボニトリル（実施例 91）の合成

[0525] 第 1 工程

メチル ４－（ヒドロキシメチル）ビスクロ〔２．１．１〕ヘキサン－１－カルボキシレート

[0526] [化120]



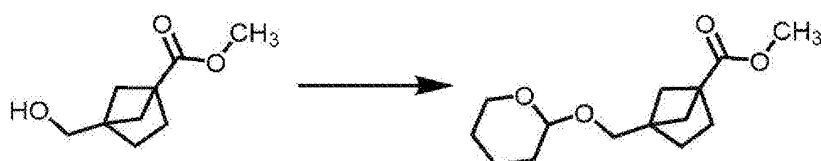
[0527] ４－（メトキシカルボニル）ビスクロ〔２．１．１〕ヘキサン－１－カルボン酸（１．１ｇ）をＴＨＦ（１１ｍｌ）に混合した。氷冷下、この混合物に０．８９Ｍ ボラン－ＴＨＦ錯体／ＴＨＦ溶液（７．３８ｍｌ）を滴下し、１０分間攪拌した。反応液を室温に昇温し、２時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下し、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２４：７６から酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（８３５．８ｍｇ）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29 (t, J=5.09Hz, 1H), 1.37 - 1.45 (m, 2H), 1.62 - 1.69 (m, 2H), 1.75 - 1.84 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.71 (d, J=5.09Hz, 2H)

[0528] 第2工程

メチル 4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレート

[0529] [化121]

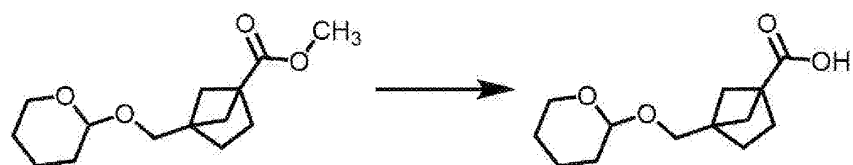


[0530] 先の工程で得られたメチル 4-((ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレート (835.8 mg) をアセトニトリル (7.857 ml) に混合した。室温下、ピリジニウム p-トルエンスルホナート (232 mg) 及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (466 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=5：95から36：64) で精製することにより、表題化合物を含む混合物 (1.2375 g) として得た。

[0531] 第3工程

4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸

[0532] [化122]



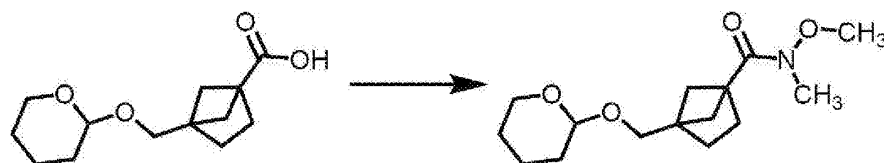
[0533] 先の工程で得られたメチル 4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキシレートを含有混合物 (1.2375 g) をメタノール (5.87 ml) -

テトラヒドロフラン（５．８７ｍｌ）に混合した。２Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液（２．７７ｍｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。この反応混合物に２Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液（２．７７ｍｌ）を加え、８０℃で３時間撹拌した。室温に冷却後、２Ｎ 塩酸水溶液（５．５４ｍｌ）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後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（１．２５ｇ）を得た。

[0534] 第４工程

N-メトキシ-N-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキサミド

[0535] [化123]



[0536] 先の工程で得られた4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸の粗生成物（１．２５ｇ）とN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．６７６ｇ）をピリジン（１１．１ｍｌ）に混合した。この混合物に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（１．３２９ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。この反応混合物にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．６７６ｇ）及び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（１．３２９ｇ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を１Ｎ塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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＝１２：８８から酢酸エチル）で精製することにより

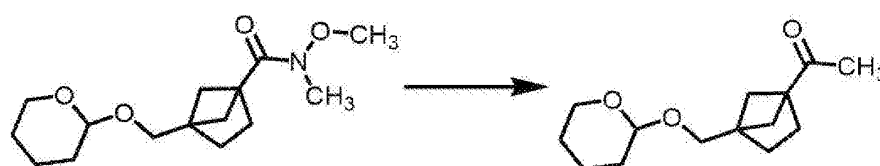
、表題化合物（1. 17 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.45 – 1.63 (m, 6H), 1.63 – 1.88 (m, 6H), 1.93 – 2.00 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.42 – 3.52 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.79 – 3.87 (m, 2H), 4.54 – 4.59 (m, 1H)

[0537] 第5工程

1 – (4 – (((テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – イル) エタン – 1 – オン

[0538] [化124]



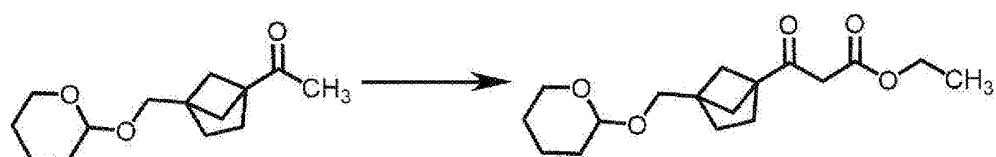
[0539] 先の工程で得られたN – メトキシー – N – メチル – 4 – (((テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – カルボキサミド（1. 17 g）をトルエン（57. 8 ml）に混合した。氷冷下、1. 04 M 臭化メチルマグネシウム／テトラヒドロフラン溶液（4. 57 ml）を滴下し、30分間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。得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＝12：88から酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物（0. 741 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.36 – 1.44 (m, 2H), 1.45 – 1.63 (m, 4H), 1.63 – 1.87 (m, 6H), 1.87 – 1.94 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.39 – 3.52 (m, 2H), 3.77 – 3.88 (m, 2H), 4.53 – 4.58 (m, 1H)

[0540] 第6工程

エチル 2, 4 – ジオキソ – 4 – (4 – (((テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – イル) ブタノエート

[0541] [化125]

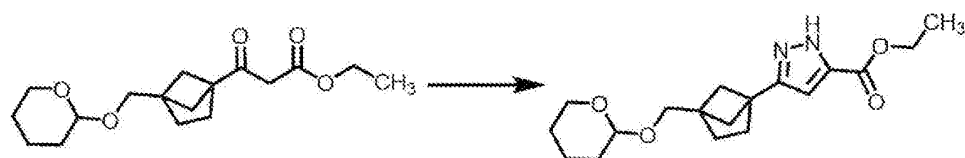


[0542] 先の工程で得られた 1 - (4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (7.41 mg) をテトラヒドロフラン (7.41 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にシュウ酸ジエチル (500 mg) を加えた後、1 M カリウム tert - ブトキシド / テトラヒドロフラン溶液 (3.731 ml) を滴下し、1 時間攪拌した。この反応混合物に 1 M 塩酸水溶液 (3.731 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナト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し、濾液を減圧濃縮し、エタノールで共沸することにより、表題化合物の粗生成物 (1.069 g) を得た。

[0543] 第 7 工程

エチル 3 - (4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

[0544] [化126]



[0545] 先の工程で得られたエチル 2, 4 - ジオキソ - 4 - (4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 1 - イル) ブタノエートの粗生成物 (1.069 g) とエタノール (10.52 ml) を混合した。氷冷下、ヒドラジン 1 水和物 (0.158 ml) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した。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 = 1

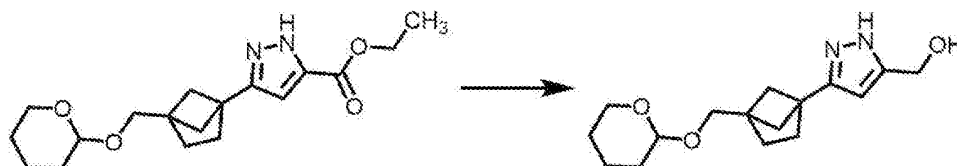
2 : 88 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (1.03 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (t, J=7.05Hz, 3H), 1.43 – 1.91 (m, 12H), 1.95 – 2.05 (m, 2H), 3.44 – 3.53 (m, 2H), 3.79 – 3.92 (m, 2H), 4.37 (q, J=7.05Hz, 2H), 4.56 – 4.61 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 10.23 (brs, 1H)

[0546] 第8工程

(3 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – イル) – 1H – ピラゾール – 5 – イル) メタノール

[0547] [化127]



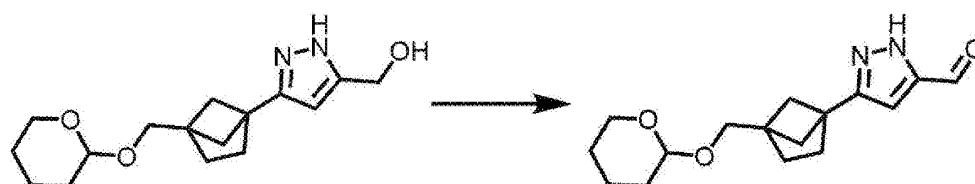
[0548] 先の工程で得られたエチル 3 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – イル) – 1H – ピラゾール – 5 – カルボキシレート (1.03 g) をテトラヒドロフラン (15.93 ml) に混合した。氷冷下、この混合物に 2M リチウムアルミニウムヒドリド/テトラヒドロフラン溶液 (2.8 ml) を滴下し、50 分間攪拌した。氷冷下、この反応混合物に飽和ロッシェル塩水溶液を加えた後、室温で 1 時間攪拌し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (0.819 g) を得た。

[0549] 第9工程

3 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – イル) – 1H – ピラゾール – 5 – カルバルデヒド

[0550]

[化128]

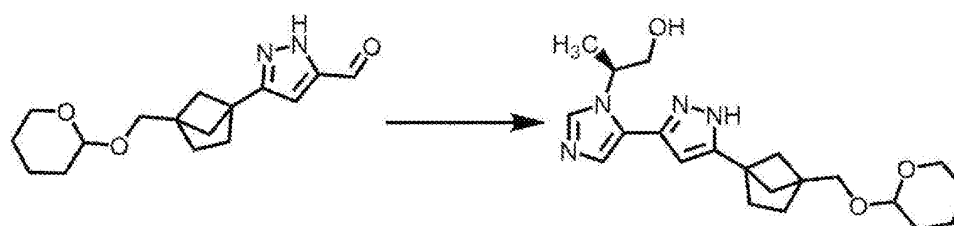


[0551] 先の工程で得られた (3- (4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1-イル) -1H-ピラゾール-5-イル) メタノールの粗生成物 (0. 819 g) を1, 2-ジメトキシエタン (24. 56 ml) に混合した。二酸化マンガン (2. 456 g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (0. 7343 g) を得た。

[0552] 第10工程

(2S)-2- (5- (5- (4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1-イル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-イミダゾール-1-イル) プロパン-1-オール

[0553] [化129]



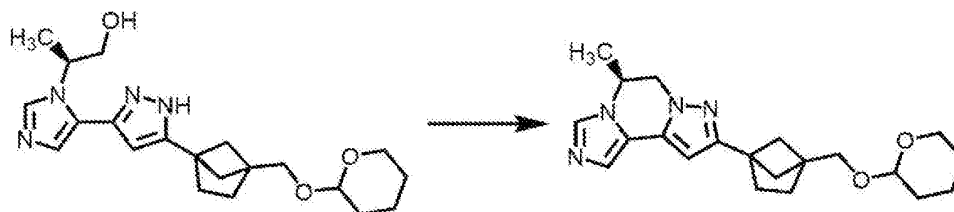
[0554] 先の工程で得られた 3- (4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-1-イル) -1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドの粗生成物 (734. 3 mg) 及び (S)-2-アミノプロパン-1-オール (199 mg) を1, 2-ジメトキシエタン (14. 7 ml) に混合し、室温で1. 5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にDMF (7. 343 ml)、炭酸カリウム (

1. 049 g) 及び p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (0.741 g) を順次加え、室温で4日間攪拌した。室温にて反応液に水を加え、酢酸エチルで3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カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=2:98から50:50) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (767.6 mg) を得た。

[0555] 第11工程

(5S)-5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-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

[0556] [化130]



[0557] 先の工程で得られた (2S)-2-(5-(5-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-イル)-1H-ピラゾール-3-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 (767.6 mg) とトリフェニルホスフィン (569 mg) をテトラヒドロフラン (15.352 ml) に混合した。氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (439 mg) を滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応液にトリフェニルホスフィン (142 mg) 及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート (110 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液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=2:98から60:40) で精製することにより、表題化合物 (620.1 mg) を得た。

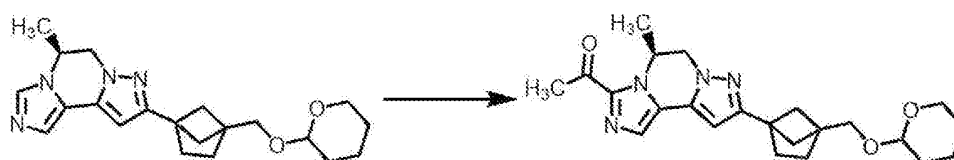
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.43 - 1.78 (m, 12H), 1.78 - 1.91 (m, 3H), 1.9

7 - 2.06 (m, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 2H), 3.80 - 3.91 (m, 2H), 4.09 (dd, J=13.06, 7.98Hz, 1H), 4.45 (dd, J=13.06, 4.51Hz, 1H), 4.52 - 4.64 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)

[0558] 第12工程

1 - ((5S) - 5 - メチル - 9 - (4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 1 - 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 - 3 - イル) エタン - 1 - オン

[0559] [化131]



[0560] 先の工程で得られた ((5S) - 5 - メチル - 9 - (4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 1 - 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 (620.1 mg) をテトラヒドロフラン (12.402 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 (0.841 ml) を滴下した。反応混合物を -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 (0.412 ml) を加え、-78℃ で30分間攪拌した。この混合物に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 (0.841 ml) を滴下し、-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、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 (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 = 50 : 50) で精製することにより、表題化合物

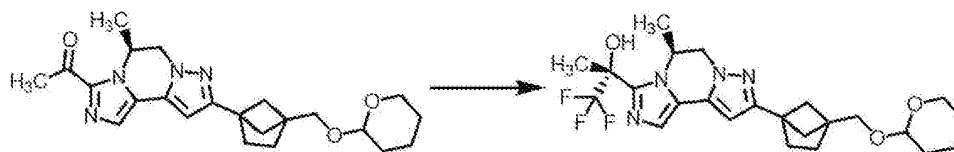
(443 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.39 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.46 – 1.92 (m, 12H), 1.99 – 2.07 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.46 – 3.54 (m, 2H), 3.82 – 3.91 (m, 2H), 4.31 – 4.40 (m, 2H), 4.58 – 4.63 (m, 1H), 5.75 – 5.86 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H)

[0561] 第13工程

(2R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – 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 – 3 – イル) プロパン – 2 – オール

[0562] [化132]



[0563] 先の工程で得られた 1 – ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – 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 – 3 – イル) エタン – 1 – オン (443 mg) と N, N – ジメチルアセトアミド (1.994 ml) を混合した。氷冷下、この混合物に酢酸リチウム (19.23 mg) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (0.216 ml) を加え、1時間攪拌した。氷冷下、メタノール (0.199 ml) 及び炭酸カリウム (0.161 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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 = 12 : 88 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (409.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.37 (d, $J=5.98\text{Hz}$, 3H), 1.45 – 1.94 (m, 12H), 1.96 – 2.08 (m, 5H), 3.11 (s, 1H), 3.45 – 3.57 (m, 2H), 3.80 – 3.95 (m, 2H), 4.26 – 4.40 (m, 2H), 4.59 – 4.66 (m, 1H), 5.28 – 5.39 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H)

[0564] 第14工程

(R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((S) – 9 – (4 – (ヒドロキシメチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – イル) – 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

[0565] [化133]



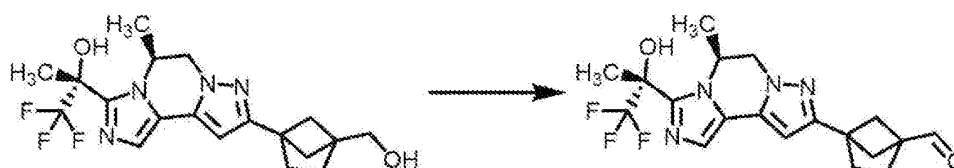
[0566] 先の工程で得られた (2R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン – 1 – イル) – 5, 6 – ジヒドロイミダゾ [1, 5 – a] ピラゾロ [5, 1 – c] ピラジン – 3 – イル) プロパン – 2 – オール (409.4 mg) をメタノール (4.094 ml) に混合した。この混合物に10-カンファースルホン酸 (39.6 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を70℃で3時間攪拌した。反応混合物に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 : メタノール = 99 : 1 から 80 : 20) で精製することにより、表題化合物 (349.3 mg) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.23 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.28 – 1.33 (m, 2H), 1.55 – 1.63 (m, 2H), 1.65 – 1.70 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.87 – 1.94 (m, 2H), 3.51 (d, $J=5.32\text{Hz}$, 2H), 4.22 (dd, $J=13.52, 4.28\text{Hz}$, 1H), 4.34

(d, J=13.52Hz, 1H), 4.39 - 4.46 (m, 1H), 5.26 - 5.37 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)

[0567] 第15工程

4-((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)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルバルデヒド

[0568] [化134]

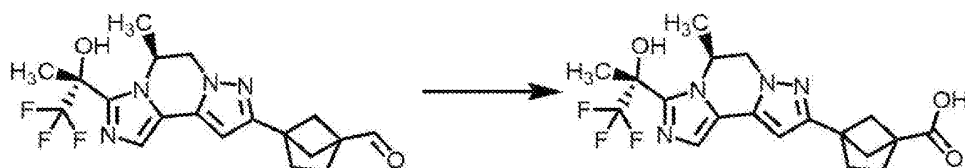


[0569] 先の工程で得られた(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-9-(4-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-イル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール(175mg)をクロロホルム(4.946ml)-アセトニトリル(2.473ml)に混合した。氷冷下、デス-マーチンペルヨージナン(212mg)を加え、室温で終夜撹拌した。5%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間撹拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物(161mg)を得た。

[0570] 第16工程

4-((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)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸

[0571] [化135]

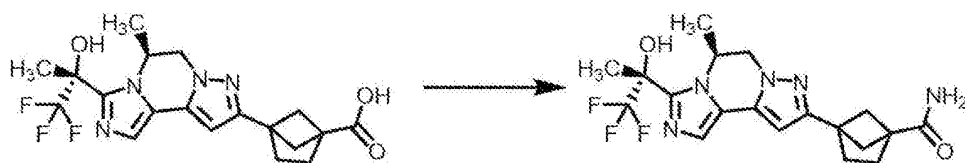


[0572] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルバルデヒドの粗生成物(161mg)をtert-ブタノール(1.255ml)及び水(0.627ml)に混合した。2-メチル-2-ブテン(0.421ml)、リン酸二水素ナトリウム(239mg)及び亜塩素酸ナトリウム(135mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間撹拌した後、酢酸エチルで3回抽出した。この混合物を逆相シリカゲルクロマトグラフィー(アセトニトリル:水=5:95からアセトニトリル)で精製した。得られた粗生成物に水を加え、1N塩酸水溶液を用いてpHを6から7に調整し、酢酸エチルで3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(163mg)を得た。

[0573] 第17工程

4-((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)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボキサミド

[0574] [化136]



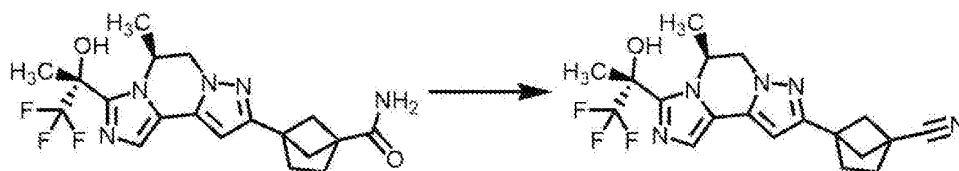
[0575] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボン酸の粗生成物(161mg)をDMF(1.633ml)に混合した。氷冷下、7M アンモニア/メタノール溶液(0.171ml)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(227mg)を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷下、7M アンモニア/メタノール溶液(0.085ml)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(75.7mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を逆相シリカゲルクロマトグラフィー(アセトニトリル:水=5:95からアセトニトリル)で精製することにより、表題化合物(95mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.57 - 1.61 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.84 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.97 (m, 4H), 4.23 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.35 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.27 - 5.37 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.86 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)

[0576] 第18工程

4-((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)ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボニトリル

[0577] [化137]



[0578] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-

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)ピシクロ[2. 1. 1]ヘキサン-1-カルボキサミド(95 mg)をテトラヒドロフラン(0. 886 ml)に混合した。氷冷下、トリエチルアミン(0. 151 ml)及びトリフルオロ酢酸無水物(0. 0459 ml)を加え、30分間攪拌した。氷冷下、この反応混合物にトリフルオロ酢酸無水物(0. 015 ml)を加え、30分間攪拌した。室温で反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで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後、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(79. 5 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.76 - 1.84 (m, 5H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 2.07 - 2.13 (m, 2H), 2.20 - 2.27 (m, 2H), 4.24 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.36 (d, J=12.72Hz, 1H), 5.27 - 5.38 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)

[0579] 製造例9-1

1-((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)-2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタン-4-カルボニトリル(実施例93)の合成

[0580] 第1工程

エチル 1-(ヒドロキシメチル)-4-メチレンシクロヘキサン-1-カルボキシレート

[0581] [化138]



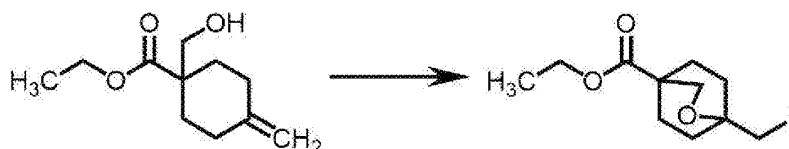
[0582] エチル 4-メチレンシクロヘキサン-1-カルボキシレート (23.9 g) をテトラヒドロフラン (480 ml) に混合した。この混合物を -78℃ に冷却し、2 M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液 (82 ml) を滴下した。-78℃ で30分間攪拌した。この混合物にホルムアルデヒド (6.42 g) を加え、-78℃ で30分間攪拌した後、室温で4時間攪拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、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=4:96 から70:30) で精製することにより、表題化合物 (21.1 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.17 (t, J=7.09Hz, 3H), 1.21 - 1.33 (m, 2H), 1.94 - 2.06 (m, 4H), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 3.39 (d, J=5.55Hz, 2H), 4.07 (q, J=7.09Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.81 (t, J=5.55Hz, 1H)

[0583] 第2工程

エチル 1-(ヨードメチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート

[0584] [化139]



[0585] 先の工程で得られたエチル 1-(ヒドロキシメチル)-4-メチレンシクロヘキサン-1-カルボキシレート (13.65 g) をジクロロメタン (341 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にビス(2,4,6-トリメチルピリジン)ヨードニウムヘキサフルオロホスファート (37.2 g) /ジクロロメタン (137 ml) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、5% チオ硫酸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

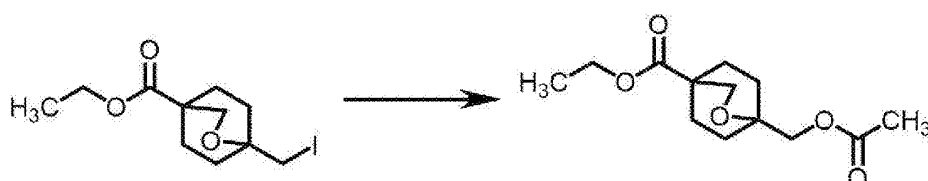
で乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝5：95から31：69）で精製することにより、表題化合物（10.176g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24 (t, J=7.11Hz, 3H), 1.68 – 1.83 (m, 2H), 1.90 – 2.06 (m, 6H), 3.16 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.12 (q, J=7.11Hz, 2H)

[0586] 第3工程

エチル 1-（アセトキシメチル）-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート

[0587] [化140]



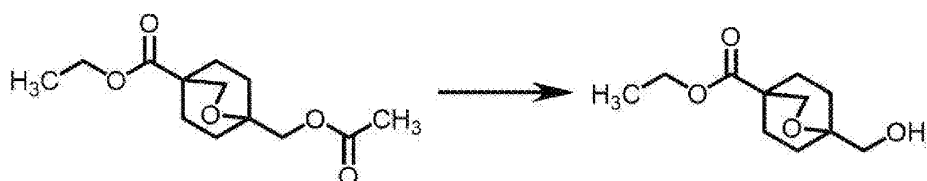
[0588] 先の工程で得られたエチル 1-（ヨードメチル）-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート（10.176g）、酢酸カリウム（9.24g）及び18-クラウン-6（1.659g）をジメチルスルホキシド（50.9ml）に混合し、110℃で2日間及び120℃で1日間攪拌した。室温で反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝8：92から48：52）で精製することにより、表題化合物（7.3g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.22 (t, J=7.09Hz, 3H), 1.53 – 1.64 (m, 2H), 1.86 – 2.03 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.10 (q, J=7.09Hz, 2H)

[0589] 第4工程

エチル 1-（ヒドロキシメチル）-2-オキサビシクロ〔2.2.2〕オクタン-4-カルボキシレート

[0590] [化141]



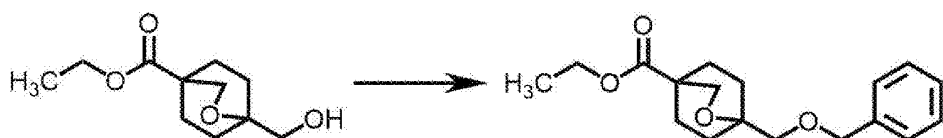
[0591] 先の工程で得られたエチル 1-（アセトキシメチル）-2-オキサビシクロ〔2.2.2〕オクタン-4-カルボキシレート（7.3 g）をエタノール（51.1 ml）に混合した。氷冷下、この混合物に20% ナトリウムエトキシド／エタノール溶液（22.03 ml）を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物（6.0 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24 (t, J=7.11Hz, 3H), 1.46 – 1.63 (m, 2H), 1.84 (t, J=6.73Hz, 1H), 1.88 – 2.04 (m, 6H), 3.40 (d, J=6.73Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.12 (q, J=7.11Hz, 2H)

[0592] 第5工程

エチル 1-（（ベンジルオキシ）メチル）-2-オキサビシクロ〔2.2.2〕オクタン-4-カルボキシレート

[0593] [化142]



[0594] 先の工程で得られたエチル 1-（ヒドロキシメチル）-2-オキサビシクロ〔2.2.2〕オクタン-4-カルボキシレート（6.0 g）をテトラヒドロフラン（60 ml）に混合した。氷冷下、この混合物にベンジルブロミド（6.71 g）とカリウム *tert*-ブトキシド（4.09 g）を加

え、1時間撹拌した。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＝5：95から24：76）で精製することにより、表題化合物（7.21g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.22 (t, J=7.17Hz, 3H), 1.55 – 1.68 (m, 2H), 1.84 – 2.02 (m, 6H), 3.27 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.09 (q, J=7.17Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.23 – 7.35 (m, 5H)

[0595] 第6工程

（1－（（ベンジルオキシ）メチル）－2－オキサビシクロ[2.2.2]オクタン－4－イル）メタノール

[0596] [化143]



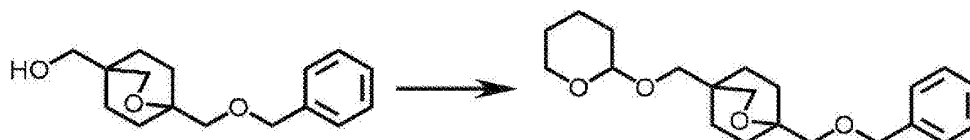
[0597] 先の工程で得られたエチル 1－（（ベンジルオキシ）メチル）－2－オキサビシクロ[2.2.2]オクタン－4－カルボキシレート（3.2g）をテトラヒドロフラン（32ml）に混合した。氷冷下、この混合物に2M リチウムアルミニウムヒドリド／テトラヒドロフラン溶液（6.31ml）を滴下し、30分間撹拌した。氷冷下、反応混合物に水（0.48ml）、4N 水酸化ナトリウム水溶液（0.48ml）及び水（1.44ml）を順次滴下し、室温で1時間撹拌した。セライトを補助剤として用いて、固体を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（2.82g）を得た。

[0598] 第7工程

1－（（ベンジルオキシ）メチル）－4－（（（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）オキシ）メチル）－2－オキサビシクロ[2.2.2]オク

タン

[0599] [化144]



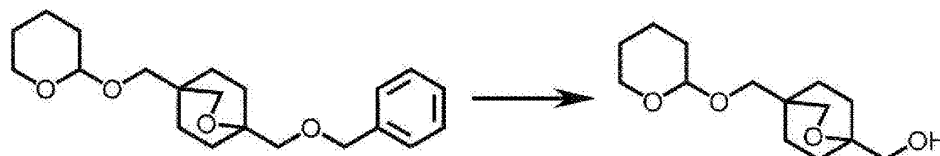
[0600] 先の工程で得られた（１－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ〔２．２．２〕オクタン－４－イル）メタノールの粗生成物（２．７６ｇ）をアセトニトリル（２７．６ｍｌ）に混合した。この混合物にピリジニウム ｐ－トルエンスルホナート（０．５２８ｇ）及び３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．０６１ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２：９８から２０：８０）で精製することにより、表題化合物（３．５７５ｇ）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.40 – 1.97 (m, 14H), 2.98 (d, J=9.71Hz, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.40 – 3.52 (m, 2H), 3.72 – 3.83 (m, 3H), 4.49 (t, J=3.24Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.22 – 7.33 (m, 5H)

[0601] 第８工程

（４－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－２－オキサビシクロ〔２．２．２〕オクタン－１－イル）メタノール

[0602] [化145]



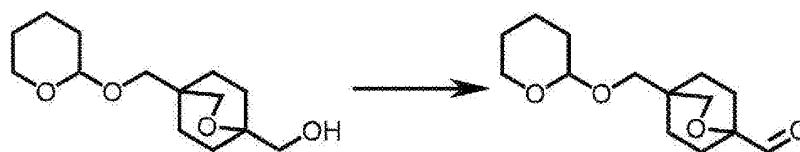
[0603] 先の工程で得られた１－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－２－オキサビシクロ〔２．２．２〕オクタン（３．２７５ｇ）をテトラヒドロフラン（１６．３８ｍｌ）及びエタノール（１６．３８ｍｌ）に混合した。この混合物にパラジウム炭素（０．９８３ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した

。反応液からセライトを補助剤として用いて、パラジウム炭素を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（2.1 g）を得た。

[0604] 第9工程

4-((4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルバルデヒド

[0605] [化146]



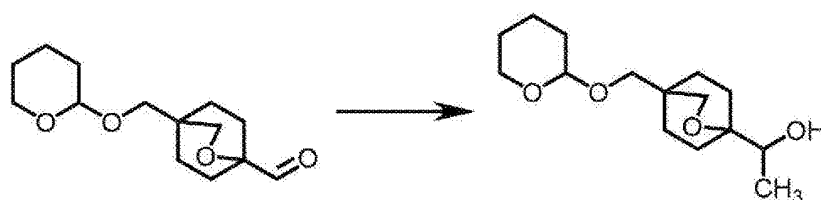
[0606] 先の工程で得られた4-((4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メタノールを含む粗生成物（2.1 g）をクロロホルム（24.22 ml）に混合した。氷冷下、この混合物にデスマーチンペルヨージナン（4.81 g）を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷下、この反応混合物にデスマーチンペルヨージナン（2.405 g）を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に5% チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間撹拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を10% 炭酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、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、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物（1.277 g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.42 – 2.00 (m, 14H), 3.01 (d, J=9.71Hz, 1H), 3.43 – 3.52 (m, 2H), 3.72 – 3.82 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 4.46 – 4.53 (m, 1H), 9.57 (s, 1H)

[0607] 第10工程

1-(4-((4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エタン-1-オール

[0608] [化147]



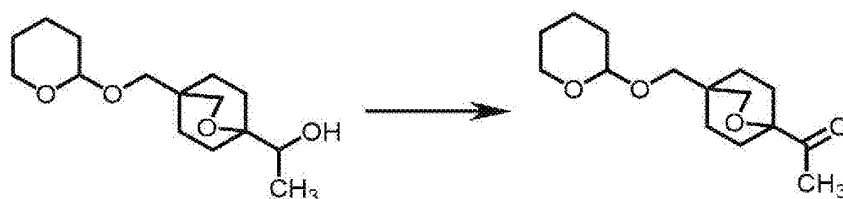
[0609] 先の工程で得られた4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルバルデヒド(1.277g)をテトラヒドロフラン(12.39ml)に混合した。氷冷下、この混合物に1M臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液(7.02ml)を滴下し、30分間攪拌した。氷冷下、この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=12:88から酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物(863.9mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.42 – 2.00 (m, 14H), 2.40 (d, J=2.77Hz, 1H), 2.96 – 3.01 (m, 1H), 3.41 – 3.52 (m, 2H), 3.53 – 3.62 (m, 1H), 3.72 – 3.82 (m, 3H), 4.47 – 4.51 (m, 1H)

[0610] 第11工程

1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エタン-1-オン

[0611] [化148]



[0612] 先の工程で得られた1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-

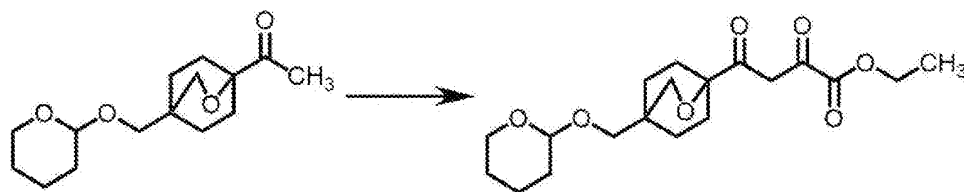
イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) エタン-1-オール (863. 9 mg) をクロロホルム (8. 207 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にデス-マーチンペルヨージナン (1. 931 g) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、この反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を10% 炭酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮及びトルエン共沸することにより、表題化合物 (851 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.42 - 1.93 (m, 14H), 2.18 (s, 3H), 3.00 (d, J = 9.71 Hz, 1H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.71 - 3.88 (m, 3H), 4.47 - 4.52 (m, 1H)

[0613] 第12工程

エチル 2, 4-ジオキソ-4-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) ブタノエート

[0614] [化149]



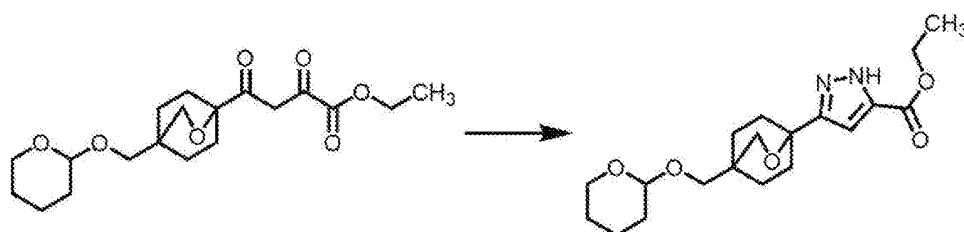
[0615] 先の工程で得られた1-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) エタン-1-オン (851 mg) をテトラヒドロフラン (8. 17 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にシュウ酸ジエチル (489 mg) を加えた後、1M カリウム tert-ブトキシド/テトラヒドロフラン溶液 (3. 653 ml) を滴下し、30分間攪拌した。氷冷下、この反応混

合物に 1 M 塩酸水溶液 (21.3 ml) 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し、濾液を減圧濃縮してエタノールで共沸することにより、表題化合物の粗生成物 (1.168 g) を得た。

[0616] 第 13 工程

エチル 3- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-1-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

[0617] [化150]



[0618] 先の工程で得られたエチル 2, 4-ジオキソ-4- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-1-イル) ブタノエート (1.168 g) をエタノール (11.2 ml) に混合した。氷冷下、ヒドラジン 1 水和物 (0.155 ml) を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した。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 = 1 : 88 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (978.4 mg) を得た。

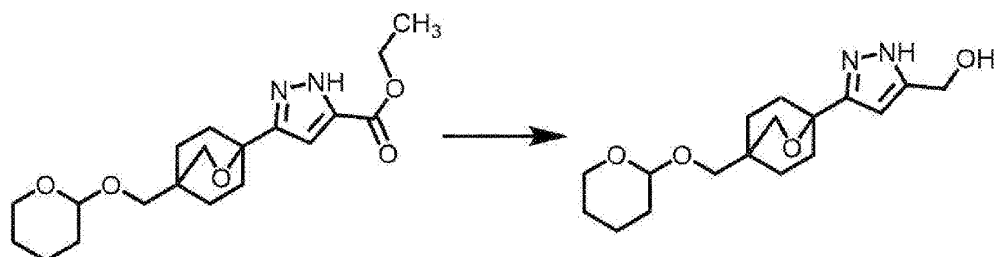
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (t, J=7.09Hz, 3H), 1.44 - 1.90 (m, 10H), 1.93 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 2.17 (m, 2H), 3.04 (d, J=9.71Hz, 1H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 3.73 - 3.83 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 4.36 (q, J=7.09Hz, 2H), 4.48 - 4.55 (m, 1H), 6.60 (s, 1H)

[0619] 第 14 工程

(3- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2.2.2] オクタン-1-イル) -1H-ピ

ラゾール-5-イル) メタノール

[0620] [化151]

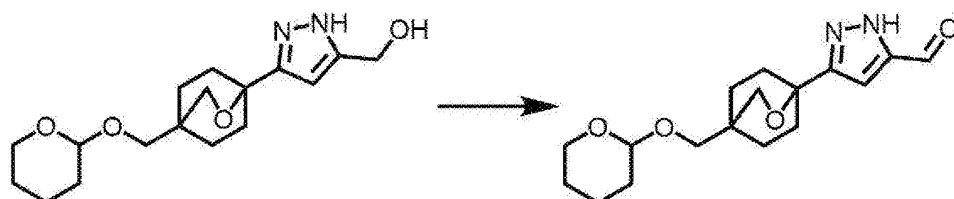


[0621] 先の工程で得られたエチル 3- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (978.4 mg) をテトラヒドロフラン (14 ml) に混合した。氷冷下、この混合物に2M リチウムアルミニウムヒドリド/テトラヒドロフラン溶液 (2.255 ml) を滴下し、50分間攪拌した。氷冷下、この反応混合物に飽和ロッシェル塩水溶液を加えた後、室温で1時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (769.6 mg) を得た。

[0622] 第15工程

3- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) -1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド

[0623] [化152]



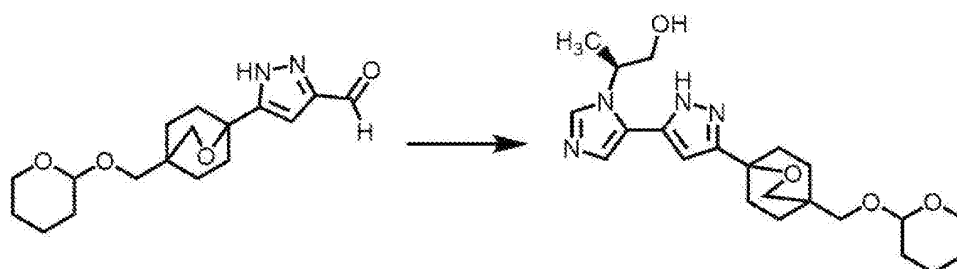
[0624] 先の工程で得られた (3- (4- (((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) -2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-

1-イル) - 1H-ピラゾール-5-イル) メタノール (769.6 mg) を1, 2-ジメトキシエタン (23.088 ml) に混合した。二酸化マンガ (2.309 g) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより表題化合物の粗生成物 (617.8 mg) を得た。

[0625] 第16工程

(2S) - 2 - (5 - (3 - (4 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) - 2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル) - 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

[0626] [化153]



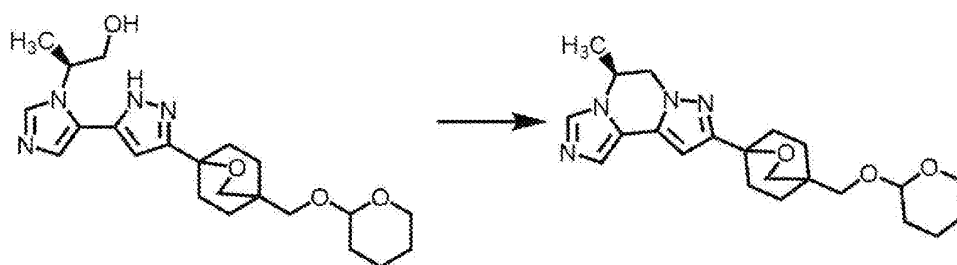
[0627] 先の工程で得られた3 - (4 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) オキシ) メチル) - 2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル) - 1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドの粗生成物 (617.8 mg) と (S) - 2-アミノプロパン-1-オール (152 mg) を1, 2-ジメトキシエタン (24.712 ml) 及びメタノール (12.36 ml) に混合した。この混合物を60℃で2.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣にDMF (6.18 ml)、炭酸カリウム (799 mg) 及びp-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (565 mg) を順次加え、室温で3日間撹拌した。室温にて反応液に水を加え、酢酸エチルで3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カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=2：9

8から50:50)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(550 mg)を得た。

[0628] 第17工程

(5S)-5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-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

[0629] [化154]



[0630] 先の工程で得られた(2S)-2-(5-(3-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-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(0.55 g)及びトリフェニルホスフィン(382 mg)をテトラヒドロフラン(15.352 ml)に混合した。氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(295 mg)を滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下、トリフェニルホスフィン(95.6 mg)及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート(73.7 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液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=2:98から60:40)で精製することにより、表題化合物(520 mg)を得た。

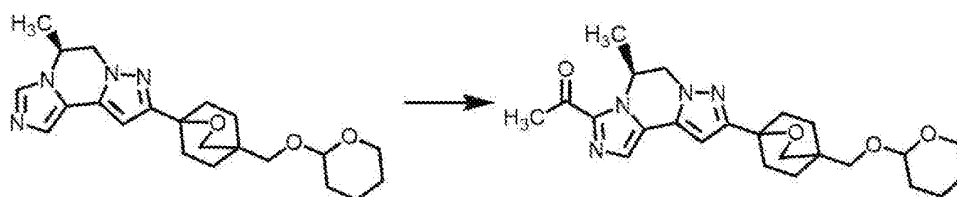
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.45 - 1.73 (m, 10H), 1.75 - 1.91 (m, 3H), 1.97 - 2.08 (m, 2H), 2.20 - 2.32 (m, 2H), 3.04 (d, J=9.71 Hz, 1H), 3.45 - 3.53 (m, 2H), 3.75 - 3.84 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.09 (dd, J=13.18, 7.86 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=13.18, 4.39 Hz, 1H), 4.49 - 4.62 (m, 2H), 6.3

5 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)

[0631] 第18工程

1-((5S)-5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-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-3-イル)エタン-1-オン

[0632] [化155]



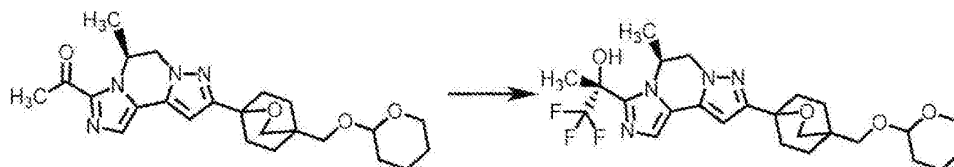
[0633] 先の工程で得られた(5S)-5-メチル-9-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン(520mg)をテトラヒドロフラン(9.36ml)に混合した。この混合物を-78℃に冷却し、2M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液(0.587ml)を滴下した。この混合物を-78℃で30分間撹拌した。この混合物にN-メトキシ-N-メチルアセタミド(1.452ml)を加え、-78℃で30分間撹拌した。この混合物に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(0.587ml)を滴下し、-78℃で1時間撹拌した。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=50：50)で精製することにより、表題化合物(356mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.36 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.44 – 1.94 (m, 10H), 1.98 – 2.10 (m, 2H), 2.20 – 2.32 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.05 (d, J=9.71Hz, 1H), 3.45 – 3.54 (m, 2H), 3.75 – 3.84 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.29 – 4.42 (m, 2H), 4.49 – 4.54 (m, 1H), 5.73 – 5.85 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)

[0634] 第19工程

(2R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) – 2 – オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン – 1 – 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 – 3 – イル) プロパン – 2 – オール

[0635] [化156]



[0636] 先の工程で得られた 1 – ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) – 2 – オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン – 1 – 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 – 3 – イル) エタン – 1 – オン (356 mg) をトルエンで共沸し、N, N – ジメチルアセトアミド (1.78 ml) に混合した。氷冷下、この混合物に酢酸リチウム (0.016 g) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (0.966 ml) を加え、1時間攪拌した。氷冷下、メタノール (0.642 ml) 及び炭酸カリウム (0.721 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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 = 16 : 84 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (317

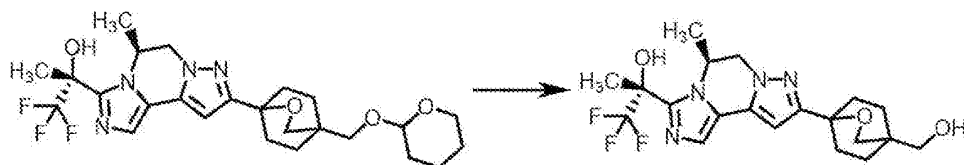
. 5 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.45 – 1.73 (m, 7H), 1.74 – 1.90 (m, 3H), 1.93 – 2.11 (m, 5H), 2.18 – 2.34 (m, 2H), 3.01 – 3.07 (m, 2H), 3.44 – 3.53 (m, 2H), 3.73 – 3.85 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.29 – 4.34 (m, 2H), 4.49 – 4.54 (m, 1H), 5.25 – 5.36 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)

[0637] 第20工程

(R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((S) – 9 – (4 – (ヒドロキシメチル) – 2 – オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン – 1 – イル) – 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

[0638] [化157]



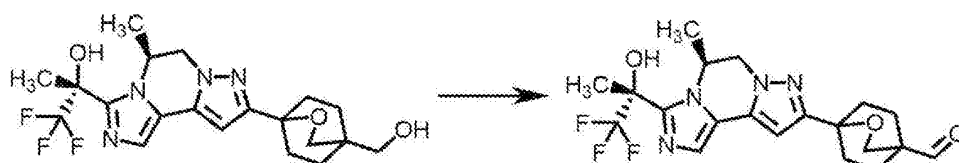
[0639] 先の工程で得られた (2R) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ((5S) – 5 – メチル – 9 – (4 – ((テトラヒドロ – 2H – ピラン – 2 – イル) オキシ) メチル) – 2 – オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン – 1 – イル) – 5, 6 – ジヒドロイミダゾ [1, 5 – a] ピラゾロ [5, 1 – c] ピラジン – 3 – イル) プロパン – 2 – オール (317.5 mg) をメタノール (3.175 ml) に混合した。この混合物に10-カンファースルホン酸 (28.9 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。この反応混合物に10-カンファースルホン酸 (144 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に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 (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 99 から 20 : 80) で精製することにより、表題化合物 (269.3 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.43 - 1.55 (m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.84 - 1.99 (m, 2H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 3.12 (d, J=5.32Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.22 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.33 (d, J=12.72Hz, 1H), 4.45 - 4.52 (m, 1H), 5.26 - 5.37 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)

[0640] 第21工程

1 - ((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) - 2 - オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 4 - カルバルデヒド

[0641] [化158]



[0642] 先の工程で得られた (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 9 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - イル) - 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 (135 mg) をクロロホルム (3.698 ml) 及びアセトニトリル (1.849 ml) に混合した。氷冷下、デスーマーチンペルヨージナン (147 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。5% チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間撹拌した後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を10% 炭酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液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、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物 (124.6 mg) を得た。

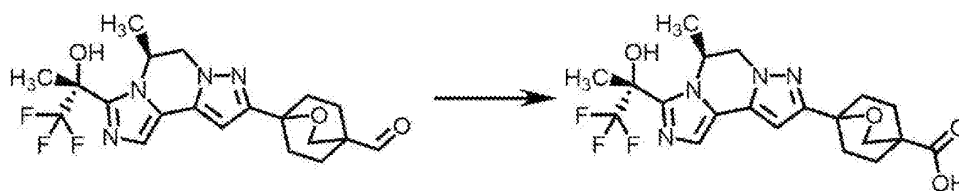
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.85 - 2.15 (m, 9H), 2.26 - 2.42 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 4.09 - 4.12 (m, 2H), 4.27 - 4.38 (m

, 2H), 5.27 - 5.39 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)

[0643] 第2工程

1-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸

[0644] [化159]

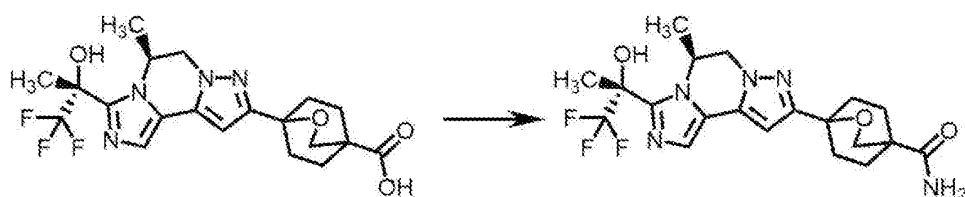


[0645] 先の工程で得られた1-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルバルデヒド(114.6mg)をtert-ブタノール(0.871ml)及び水(0.435ml)に混合した。2-メチル-2-ブテン(0.272ml)、リン酸二水素ナトリウム(154mg)及び亜塩素酸ナトリウム(87mg)を加え、室温で2時間攪拌した。原料10mgを用いて同様に反応を行った。反応混合物を合わせて、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を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(113mg)を得た。

[0646] 第3工程

1-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキサミド

[0647] [化160]



[0648] 先の工程で得られた 1-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸の粗生成物(113mg)をDMF(1.273ml)に混合した。氷冷下、7M アンモニア/メタノール溶液(0.124ml)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(165mg)を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、この反応混合物に7M アンモニア/メタノール溶液(0.124ml)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(165mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を逆相クロマトグラフィー(アセトニトリル：水=5：95からアセトニトリル)で精製することにより、表題化合物(104.1mg)を得た。

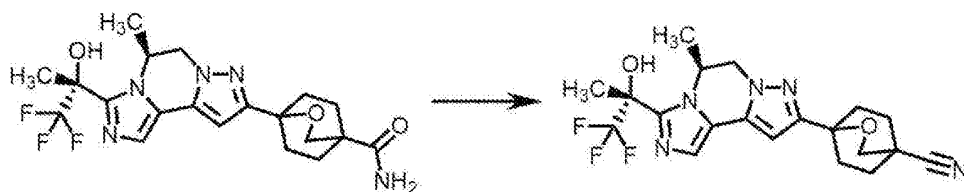
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.85 - 1.99 (m, 6H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.23 (dd, J=13.18, 4.05Hz, 1H), 4.33 (d, J=13.18Hz, 1H), 5.26 - 5.39 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.92 (brs, 1H), 7.12 (brs, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)

[0649] 第24工程

1-((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)-2-オキサビシクロ[

2. 2. 2] オクタン-4-カルボニトリル

[0650] [化161]



[0651] 先の工程で得られた1-((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)-2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタン-4-カルボキサミド(104. 1 mg)をテトラヒドロフラン(0. 958 ml)に混合した。氷冷下、トリエチルアミン(0. 152 ml)及びトリフルオロ酢酸無水物(0. 0462 ml)を加え、30分間撹拌した。氷冷下、この反応混合物にトリフルオロ酢酸無水物(0. 0154 ml)を加え、30分間撹拌した。室温で反応混合物に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。得られた残渣に酢酸エチル/ヘキサン=1/1を加え、室温で撹拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(68. 4 mg)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.91 - 2.04 (m, 2H), 2.06 - 2.29 (m, 6H), 4.05 (s, 2H), 4.23 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.34 (d, J=13.52Hz, 1H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)

[0652] 製造例9-2

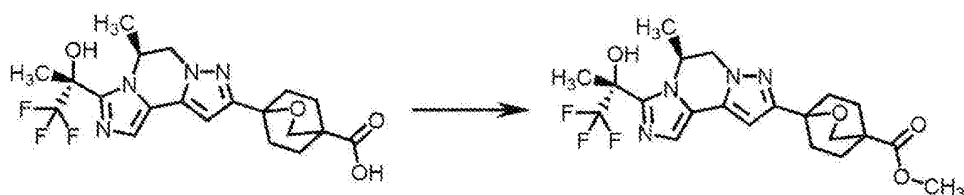
((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-9-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラゾロ[5, 1-c]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール(実施例9

8) の合成

[0653] 第1工程

メチル 1 - ((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) - 2 - オキサビシクロ [2. 2. 2]
 オクタン - 4 - カルボキシレート

[0654] [化162]



[0655] 1 - ((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) - 2 - オキサビシクロ [2. 2. 2]
 オクタン - 4 - カルボン酸の粗生成物 (1 3 3 m g) をメタノール (3 m l) に混合した。この混合物に 0. 6 M トリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液 (0. 6 7 5 m l) を 3 回滴下し、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。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 = 2 4 : 7 6 から酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (1 1 4. 2 m g) を得た。

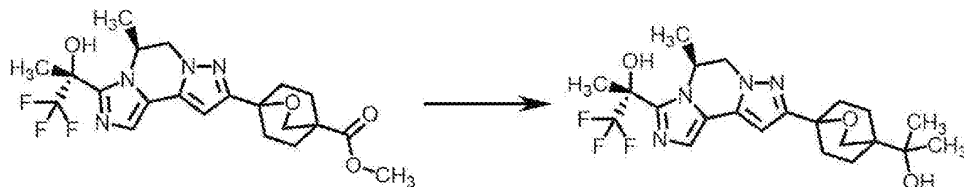
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.90 - 2.23 (m, 8H), 3.61 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.23 (dd, J=13.64, 4.16Hz, 1H), 4.34 (d, J=13.64Hz, 1H), 5.26 - 5.38 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)

[0656] 第2工程

(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 9 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 1 - イル) - 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

[0657] [化163]



[0658] メチル 1-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート (30 mg) をテトラヒドロフラン (1.8 ml) に混合した。氷冷下、1.04 M 臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (0.317 ml) を滴下した後、1時間攪拌し、室温で3時間攪拌した。室温にて、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後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (1.8 ml) に混合した。室温で1.04 M 臭化メチルマグネシウム/テトラヒドロフラン溶液 (0.66 ml) を滴下した後、2時間攪拌した。室温にて、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後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物 (22.1 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.01 (s, 6H), 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.53 - 1.65 (m, 2H), 1.67 - 1.94 (m, 7H), 1.98 - 2.12 (m, 2H), 3.80 (d, J=6.24Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.22 (dd, J=13.76, 4.05Hz, 1H), 4.33 (d, J=13.76Hz, 1H), 5.27 - 5.37 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)

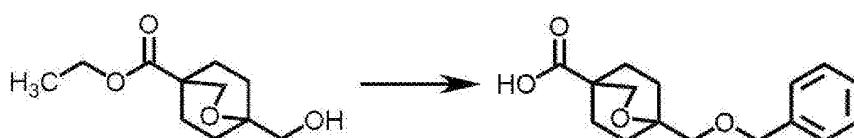
[0659] 製造例 10-1

4-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル(実施例88)の合成

[0660] 第1工程

1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸

[0661] [化164]



[0662] 先の工程で得られたエチル 1-((ヒドロキシメチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボキシレート(4.19 g)をテトラヒドロフラン(30.8 ml)に混合した。氷冷下、この混合物にカリウム *tert*-ブトキシド(2.624 g)及びベンジルブロミド(4.308 g)を加え、1時間攪拌した。この反応混合物にエタノール(30.8 ml)と2N 水酸化ナトリウム水溶液(27 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、ジイソプロピルエーテルを加え、分層した。有機層を1N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を合わせて、6N 塩酸を用いてpHを2に調整し、酢酸エチルで3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(3.9 g)を得た。

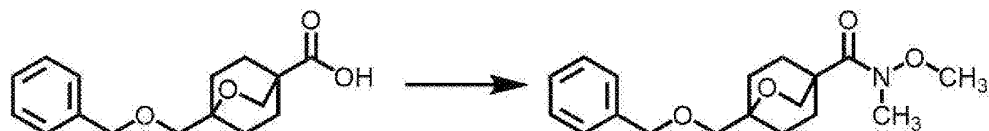
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.53 - 1.93 (m, 8H), 3.23 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 7.21 - 7.41 (m, 5H), 12.37 (brs, 1H)

[0663] 第2工程

1-((ベンジルオキシ)メチル)-N-メトキシ-N-メチル-2-オキ

サビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-カルボキサミド

[0664] [化165]



[0665] 1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ [2. 2. 2]

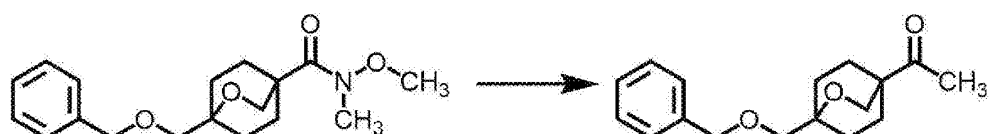
オクタン-4-カルボン酸 (2. 5 g) にピリジン (12. 5 ml) に混合した。この混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2. 08 g) 及びN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1. 059 g) を加え室温で16時間攪拌した。室温下、反応液にシリカゲル (30 g) 及び酢酸エチルを加えた。シリカゲルを濾去し、酢酸エチルで溶出した。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=100: 0から0: 100) で精製することにより、表題化合物 (2. 64 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.51 – 2.14 (m, 8H), 3.13 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.25 – 7.34 (m, 5H)

[0666] 第3工程

1-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-イル) エタン-1-オン

[0667] [化166]



[0668] アルゴン雰囲気下、先の工程で得られた1-((ベンジルオキシ)メチル)-N-メトキシ-N-メチル-2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-カルボキサミド (2. 64 g) をテトラヒドロフラン (26. 4 ml) に混合した。この混合物を氷冷し、1. 04 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 (9. 54 ml) を滴下し、80分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応液を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た後、硫酸ナトリウムを加えた。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＝１００：０から０：１００）で精製することにより、表題化合物（１．６２ｇ）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.60 – 1.69 (m, 2H), 1.81 – 1.99 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.25 – 7.34 (m, 5H)

[0669] 第４工程

４－（１－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ〔２．２．２〕オクタン－４－イル）－２，４－ジオキソブタン酸エチル

[0670] [化167]



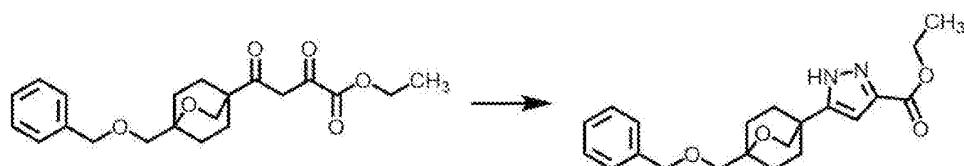
[0671] １－（１－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ〔２．２．２〕オクタン－４－イル）エタン－１－オン（２．１３ｇ）にテトラヒドロフラン（２１．３ｍｌ）を混合し、シュウ酸ジエチル（１．１５６ｍｌ）を加えた。この混合物を氷冷し、１Ｍ カリウム－*tert*－ブトキシド／テトラヒドロフラン溶液（９．３２ｍｌ）を滴下し、３０分間撹拌した。１Ｎ 塩化水素溶液（９．３２ｍｌ）を加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを加えた。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物の粗生成物（２．９１ｇ）を得た。

[0672] 第５工程

５－（１－（（ベンジルオキシ）メチル）－２－オキサビシクロ〔２．２．２〕オクタン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル

[0673]

[化168]



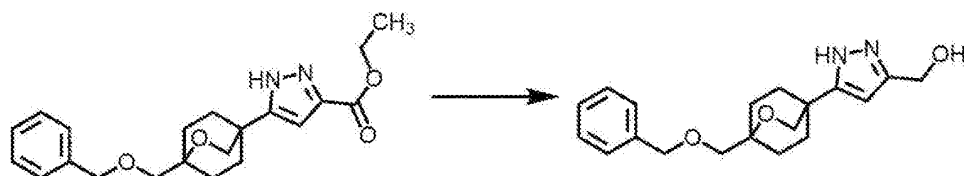
[0674] 先の工程で得られた4-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-2,4-ジオキソブタン酸エチル(2.91g)にエタノール(29.1ml)を混合した。氷冷下、ヒドラジン1水和物(0.397ml)を加えた。室温にて16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0から0：100)で精製することにより、表題化合物(2.68g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (t, J=7.85Hz, 3H), 1.56 - 2.16 (m, 8H), 3.32 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.36 (q, J=7.85Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 5H), 10.65 (brs, 1H)

[0675] 第6工程

(5-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール

[0676] [化169]



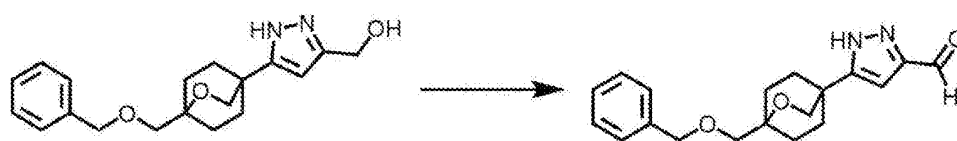
[0677] アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムヒドリド(0.549g)にテトラヒドロフラン(70ml)を混合した。この混合物を氷冷した。先の工程で得られた5-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(2.68g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を滴下した。反応液を室温で30分間撹拌した。飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液

を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を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た後、硫酸ナトリウムを加えた。硫酸ナトリウムを濾去した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（2.14 g）を得た。

[0678] 第7工程

5-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

[0679] [化170]

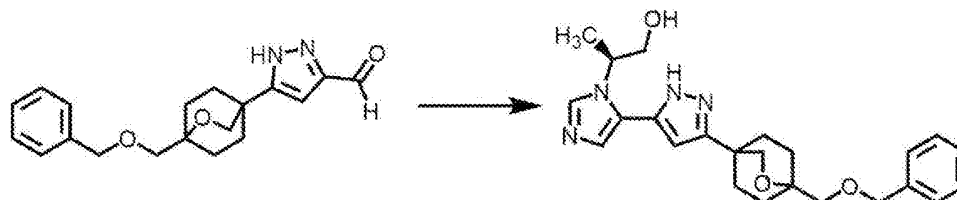


[0680] 先の工程で得られた5-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール(1.14 g)に1,2-ジメトキシエタン(45.6 ml)を混合した。二酸化マンガン(2.85 g)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物(1.133 g)を得た。

[0681] 第8工程

(S)-2-(5-(3-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-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

[0682] [化171]



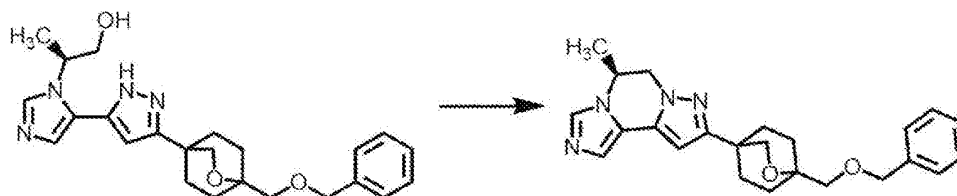
[0683] 先の工程で得られた5-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-

カルバルデヒド (1.133 g) を DMF (12 ml) に混合した。室温で (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オール (0.274 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。p - トルエンスルホニルメチルイソシアニド (0.813 g) 及び炭酸カリウム (0.959 g) を加え、室温で 71 時間攪拌した。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 (1.2 g) を得た。

[0684] 第 9 工程

(S) - 9 - (1 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 2 - オキサビシクロ [2.2.2] オクタン - 4 - イル) - 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

[0685] [化172]



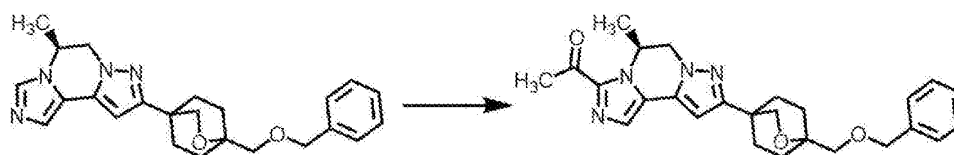
[0686] 先の工程で得られた (S) - 2 - (5 - (3 - (1 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 2 - オキサビシクロ [2.2.2] オクタン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (1.2 g) をテトラヒドロフラン (24 ml) に混合した。氷冷下、トリフェニルホスフィン (0.894 g) 及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.733 ml) を加え、室温で 90 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (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 (0.998

g)を得た。

[0687] 第10工程

(S)-1-(9-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-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

[0688] [化173]



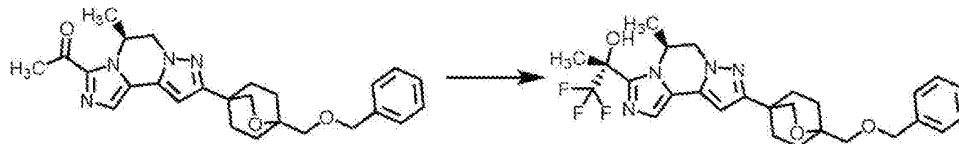
[0689] 先の工程で得られた(S)-9-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン(0.998 g)をテトラヒドロフラン(19.96 ml)に混合した。アセトンドライアイスバス冷却下、2M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン溶液(1.172 ml)を滴下し、30分間攪拌した。この混合物にN-メトキシー-N-メチルアセトアミド(0.605 ml)を加え、30分間攪拌した。この混合物に2M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン溶液(1.357 ml)を滴下し、90分間攪拌した。水を加え、反応液を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た後、硫酸ナトリウムを加えた。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=100:0から0:100)で精製することにより、表題化合物(0.899 g)を得た。

[0690] 第11工程

(R)-2-((S)-9-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-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)

ル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

[0691] [化174]

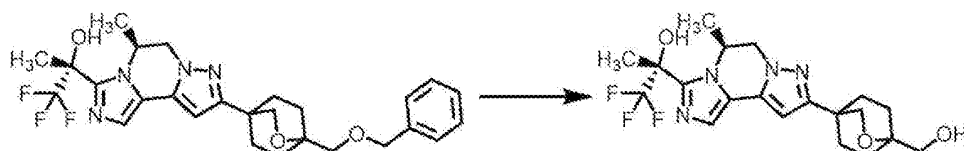


[0692] 先の工程で得られた (S) - 1 - (9 - (1 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 2 - オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 4 - イル) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン (0. 899 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム (0. 061 g) を加えた後、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0. 596 ml) を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。氷冷下、メタノール (5 ml) と炭酸カリウム (0. 362 g) を加え、室温で150分間攪拌した。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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 から 0 : 100) で精製することにより、表題化合物 (0. 68 g) を得た。

[0693] 第12工程

(S) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2 - ((S) - 9 - (1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 4 - イル) - 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

[0694] [化175]



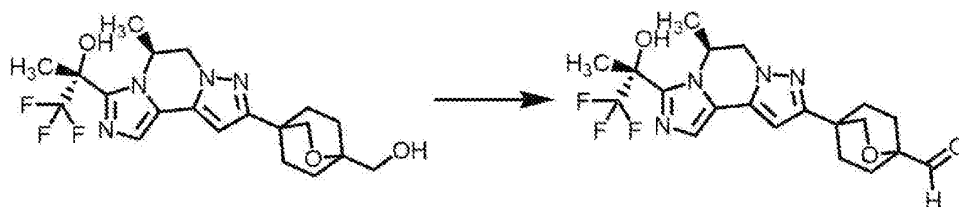
[0695] 先の工程で得られた (R) - 2 - ((S) - 9 - (1 - ((ベンジルオキシ

シ) メチル) - 2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-イル) - 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 (0. 68 g) をトリフルオロ酢酸 (8 ml) に混合し、90℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、メタノールで共沸した。残渣にメタノール (8 ml) を混合した。炭酸カリウム (0. 218 g) を加え、室温で1時間攪拌した。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、濾液を減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物 (0. 55 g) を得た。

[0696] 第13工程

4-((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)-2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボアルデヒド

[0697] [化176]



[0698] 先の工程で得られた (S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-9-(1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-イル)-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 (0. 28 g) をクロロホルム (6 ml) に混合した。氷冷下、デスーマーチン ペルヨージナン (0. 252 g) を加え、室温で16時間攪拌した。氷冷下、デスーマーチン ペルヨージナン (0. 334 g) を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリ

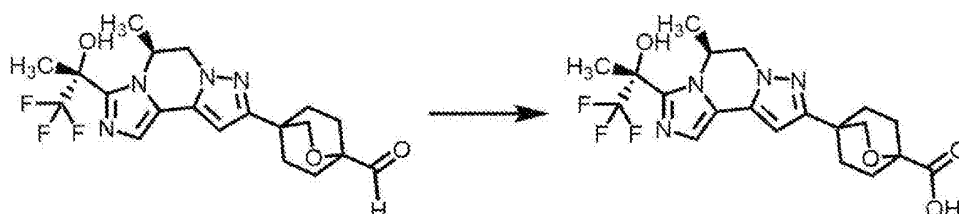
ウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することで表題化合物の粗生成物（0.294 g）を得た。

。

[0699] 第14工程

4-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸

[0700] [化177]



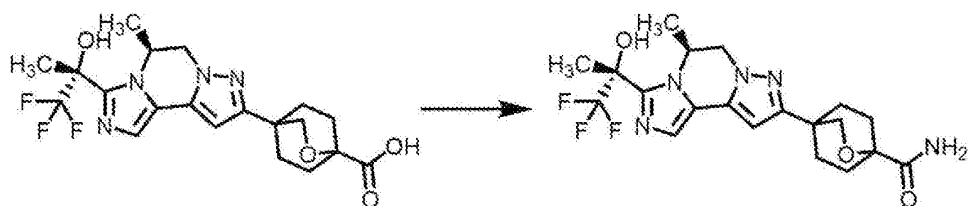
[0701] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボアルデヒド（0.22 g）をアセトン（6.6 ml）に混合した。室温下、2 M 三酸化クロム 硫酸溶液（0.259 ml）を加え、2時間攪拌した。反応液を逆相カラムクロマトグラフィー（水：アセトニトリル=90：10から0：100）で精製することにより、粗生成物（0.12 g）を得た。

[0702] 第15工程

4-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキサミド

[0703]

[化178]

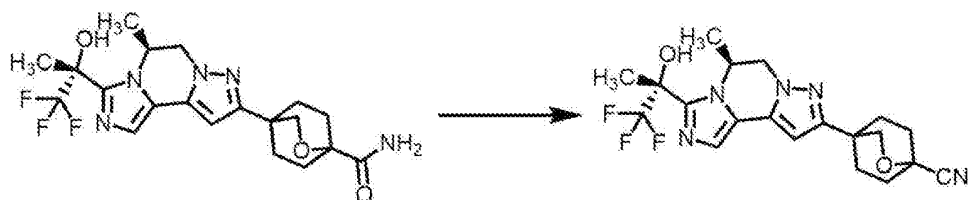


[0704] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(0.12g)をDMF(2ml)に混合した。室温下、1-[[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート(0.155g)及び7Mアンモニア/メタノール溶液(0.117ml)を加え、16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、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=100:0から0:100)で精製することにより、粗生成物(0.065g)を得た。

[0705] 第16工程

4-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル

[0706] [化179]



[0707] 先の工程で得られた4-((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)-2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド(0. 065 g)をテトラヒドロフラン(2 ml)に混合した。氷冷下、トリエチルアミン(0. 103 ml)及びトリフルオロ酢酸無水物(0. 031 ml)を加え、1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル(10 g)に加え、酢酸エチルで溶出した。得られた溶液を減圧濃縮し、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=100：0から0：100)で精製することにより、表題化合物(0. 044 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.92 - 2.18 (m, 6H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.20 - 4.25 (m, 1H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)

[0708] 製造例 10-2

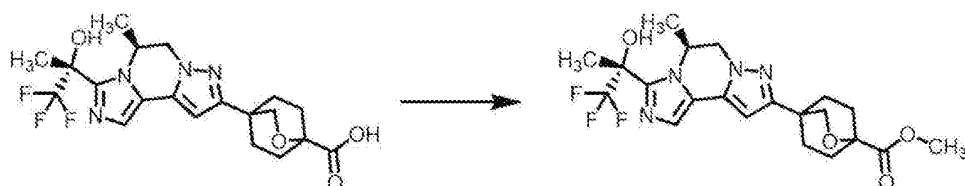
(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-9-(1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタン-4-イル)-5-メチル-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラゾロ[5, 1-c]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール(実施例96)の合成

[0709] 第1工程

メチル 4-((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)-2-オキサビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキシレート

[0710]

[化180]

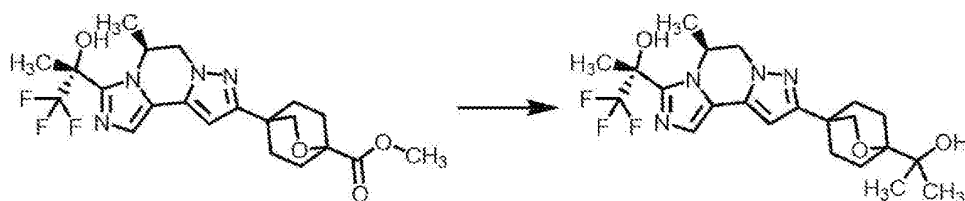


[0711] 先の工程で得られた4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(0.085 g)をメタノール(3 ml)に混合した。室温下、0.6 M トリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液(0.482 ml)を加え、15分間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0から0：100)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(0.053 g)を得た。

[0712] 第2工程

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-9-(1-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル)-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

[0713] [化181]



[0714] アルゴン雰囲気下、先の工程で得られたメチル 4-((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)-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(0.053 g)をテトラヒドロフラン(2 ml)に

混合した。この混合物を氷冷し、1.04 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（0.561 ml）を加えた。室温にて17時間攪拌した。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た後、硫酸ナトリウムを加えた。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＝100：0から0：100）で精製することにより、表題化合物（0.037 g）を得た。

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-D₆）1.04（s, 6H）, 1.21（d, J=6.47Hz, 3H）, 1.64 – 1.72（m, 2H）, 1.78 – 1.96（m, 9H）, 3.84（s, 2H）, 3.93（s, 1H）, 4.19 – 4.25（m, 1H）, 4.32 – 4.37（m, 1H）, 5.36 – 5.27（m, 1H）, 6.40（s, 1H）, 7.22（s, 1H）, 7.26（s, 1H）

[0715] 製造例 11

3-(((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)メチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル（実施例97）の合成

[0716] 第1工程

（3-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-5-イル）メタノール

[0717] [化182]



[0718] 補助工程1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（19 g）をシクロペンチルメチルエーテル（70 ml）に溶解した。氷冷下、この溶液を水素化ホウ素リチウム（4.17 g）のシクロペンチルメチルエーテル（150 ml）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（8 ml）

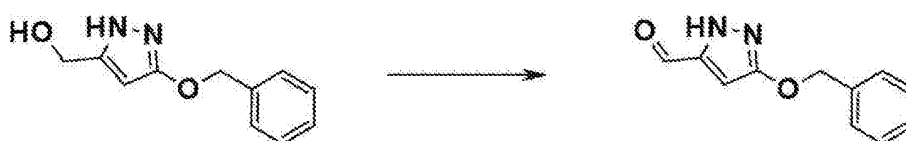
のシクロペンチルメチルエーテル（５０ｍｌ）溶液、メタノール（８ｍｌ）、メタノール（８ｍｌ）を順次滴下した。この反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び１Ｎ塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１６：８４から酢酸エチル、その後酢酸エチル：メタノール＝８２：１８）で精製することにより、表題化合物（８．２ｇ）を得た。

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

[0719] 第２工程

３－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルバルデヒド

[0720] [化183]

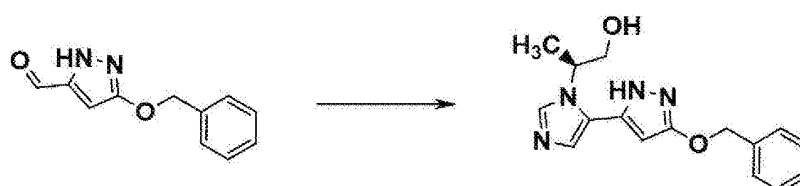


[0721] 先の工程で得られた（３－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メタノール（８．２ｇ）を１，２－ジメトキシエタン（１６４ｍｌ）に溶解した。室温で二酸化マンガン（４１ｇ）を加え、８０℃で１．５時間撹拌した。室温まで放冷後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物（５．４ｇ）を得た。

[0722] 第３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

[0723] [化184]

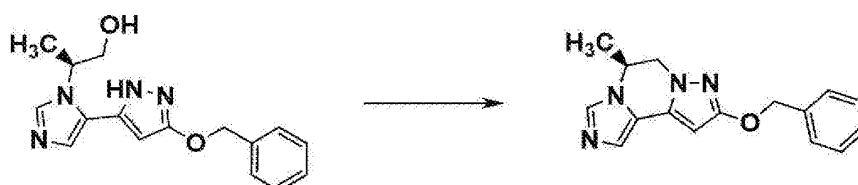


[0724] 先の工程で得られた 3-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒドの粗生成物（5.4 g）をメタノール（54 ml）に混合した。室温で（S）-2-アミノプロパン-1-オール（2 g）を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷下、1,2-ジメトキシエタン（164 ml）、p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド（7.82 g）及び炭酸カリウム（11.07 g）を加え、室温で終夜撹拌した。この反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。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。

[0725] 第4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

[0726] [化185]



[0727] 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）及び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、室温で終夜撹拌した。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)

[0728] 第5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

[0729] [化186]



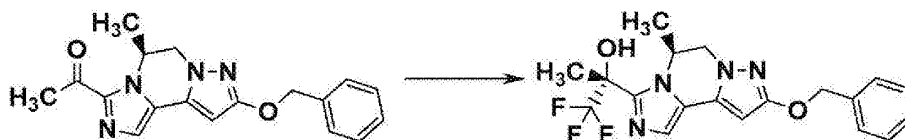
[0730] 先の工程で得られた (S) – 9 – (ベンジルオキシ) – 5 – メチル – 5, 6 – ジヒドロイミダゾ [1, 5 – a] ピラゾロ [5, 1 – c] ピラジン (2.98 g) をテトラヒドロフラン (29.8 ml) に混合した。この混合物を – 78℃ に冷却し、2 M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン – ヘプタン – エチルベンゼン溶液 (13.29 ml) を滴下した。– 78℃ で 30 分間攪拌した。この混合物に N – メトキシ – N – メチルアセタミド (5.25 ml) を加え、– 78℃ で 1 時間攪拌した。この反応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、減圧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)

[0731] 第6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] ピラジン - 3 - イル
)- 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール

[0732] [化187]



[0733] 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 (2 g) をテトラヒドロフラン (29.8
m l) 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 m l)
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 m l) 及び炭酸カリウム (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 : 9
6) 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)

[0734] 第7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

[0735]

[化188]



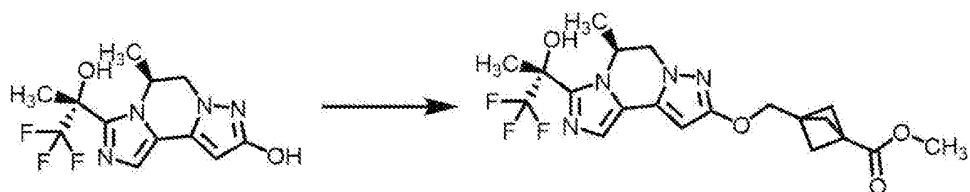
[0736] 先の工程で得られた (R) - 2 - ((S) - 9 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラゾロ [5, 1 - c] ピラジン - 3 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール (2.2 g) 及び 10% パラジウム炭素 (0.44 g) をエタノール (44 g) に混合した。水素雰囲気下、室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 16 : 84 から酢酸エチル、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) 及びヘキサン (6 ml) を順次加え、室温で撹拌した。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)

[0737] 第 8 工程

3 - (((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) メチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボン酸メチル

[0738] [化189]



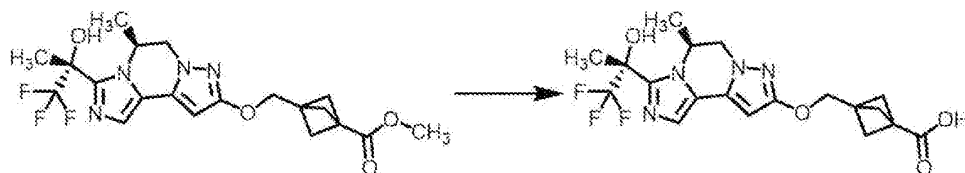
[0739] (S) - 5 - メチル - 3 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒ

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(0.1 g)及び3-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-カルボン酸メチル(0.078 g)をテトラヒドロフラン(3 ml)に混合した。70℃加熱下、トリフェニルホスフィン(0.13 g)及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.096 ml)を加え、15分間攪拌した。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=100:0から0:100)で精製することにより、粗生成物(0.135 g)を得た。

[0740] 第9工程

3-(((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-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-カルボン酸

[0741] [化190]

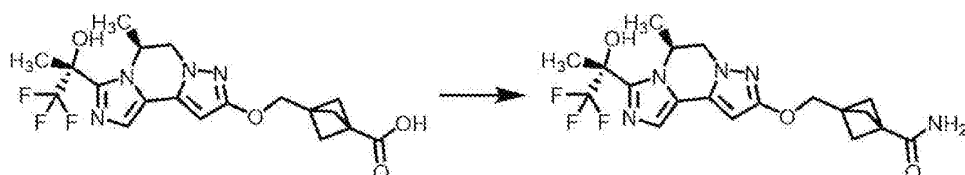


[0742] 先の工程で得られた3-(((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラゾロ[5, 1-c]ピラジーン-9-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-カルボン酸メチル(0.135 g)をエタノール(2 ml)に混合した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液(1 ml)を加え、80℃で8時間攪拌した。室温下、2 N 塩化水素溶液(1 ml)を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムを加えた。硫酸ナトリウムを濾去した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物(0.131 g)を得た。

[0743] 第10工程

3-(((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)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド

[0744] [化191]



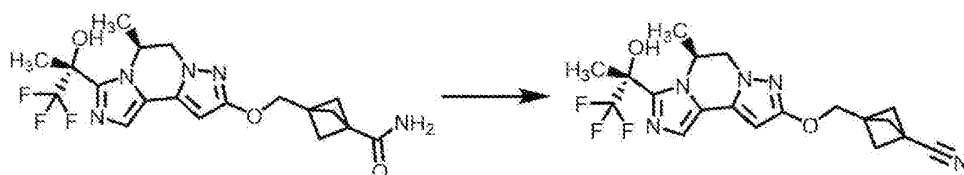
[0745] 先の工程で得られた3-(((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラゾロ[5,1-c]ピラジン-9-イル)オキシ)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(0.131 g)をDMF(2 ml)に混合した。室温下、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(0.175 g)及び7M アンモニア/メタノール溶液(0.132 ml)を加え、16時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、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=100:0から0:100)で精製することにより、粗生成物(0.095 g)を得た。

[0746] 第11工程

3-(((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)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル

[0747]

[化192]



[0748] 先の工程で得られた3-(((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-イル)オキシ)メチル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド(0.095 g)をテトラヒドロフラン(2 ml)に混合した。氷冷下、トリエチルアミン(0.156 ml)及びトリフルオロ酢酸無水物(0.047 ml)を加え、15分間攪拌した。反応液をシリカゲル(10 g)に加え、酢酸エチルで溶出した。得られた濾液を減圧濃縮し、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=100：0から0：100)で精製することにより、表題化合物(0.077 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.25 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 4.09 (s, 2H), 4.12 - 4.15 (m, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)

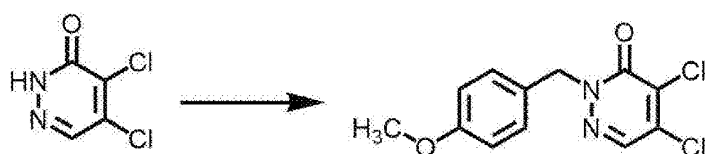
[0749] 製造例12

(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R)-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':1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジーン-4-イル)プロパン-2-オール及び(S)-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':1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジーン-4-イル)プロパン-2-オールの混合物(実施例99)並びに(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R)-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':1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジーン-4-イル)プロパン-2-オール(実施例100)の合成

[0750] 第1工程

4, 5-ジクロロ-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3(2H)-オン

[0751] [化193]



[0752] 4, 5-ジクロロピリダジン-3(2H)-オン(18.5g)をトルエン(185ml)に溶解した。室温で、反応液に4-メトキシベンジルクロリド(16.0ml)、テトラブチルアンモニウムブロミド(6.35g)及び2N 水酸化カリウム水溶液(59.1ml)を加え、120℃で7時間加熱還流した。この反応混合物に水を加え、分液操作を行った。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=88：12から酢酸エチル)で精製した。得られた固体をヘキサンで洗浄することにより、表題化合物(8.8g)を得た。

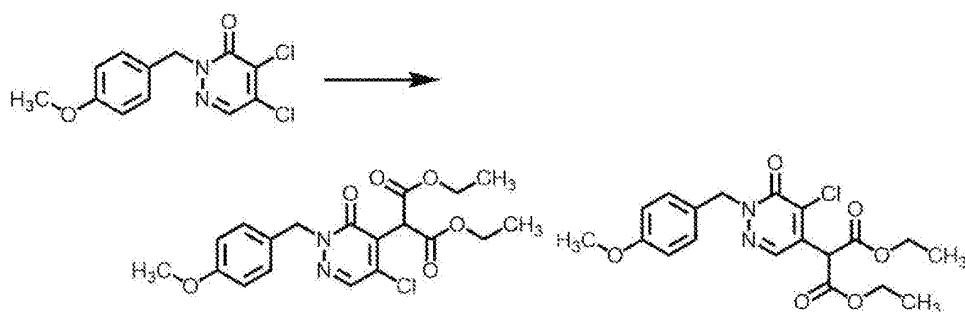
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 3.73 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.88 - 6.91 (m, 2H), 7.26 - 7.28 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)

[0753] 第2工程

ジエチル 2-(5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イル) マロネート及びジエチル 2-(5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-4-イル) マロネートの混合物

[0754]

[化194]

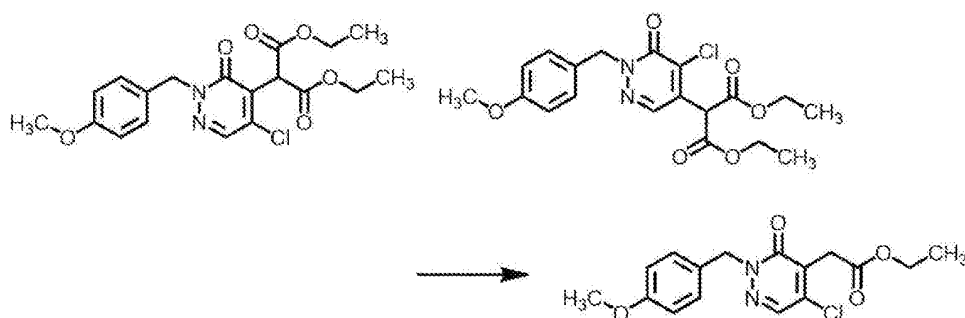


[0755] ジエチルマロネート（21 ml）をテトラヒドロフラン（157 ml）に溶解した。室温で、反応液にナトリウム *tert*-ペントキシド（15.2 g）を加え、室温で15分間撹拌した。この反応混合物に4,5-ジクロロ-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジーン-3(2H)-オン（15.7 g）を加え、75℃で3時間撹拌した。室温にてこの反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンから酢酸エチル：ヘキサン＝50：50）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（13.8 g）を得た。

[0756] 第3工程

エチル 2-(5-クロロ-2-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジーン-4-イル)アセテート

[0757] [化195]



[0758] 先の工程で得られたジエチル 2-(5-クロロ-2-(4-メトキシベ

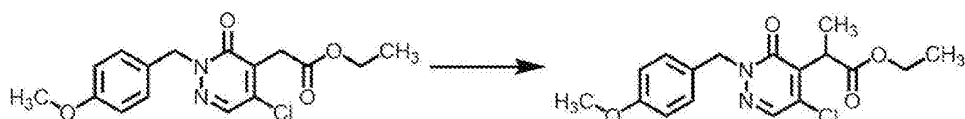
ンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) マロネート及びジエチル 2 - (5 - クロロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) マロネートの混合物 (13.75 g) をジメチルスルホキシド (53.6 ml) に溶解した。反応液に水 (53.6 ml) を加え、135℃で終夜攪拌した。室温下、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンから酢酸エチル : ヘキサン = 50 : 50) で精製することにより、表題化合物 (10.6 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.15 (t, J=7.07Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.08 (q, J=7.07Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.88 - 6.90 (m, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 8.13 (s, 1H)

[0759] 第4工程

エチル 2 - (5 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) プロパノエート

[0760] [化196]



[0761] 先の工程で得られたエチル 2 - (5 - クロロ - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - イル) アセテート (10.64 g) をテトラヒドロフラン (96 ml) に溶解した。-78℃で、反応液に1.08M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液 (30.7 ml) を滴下し、30分間攪拌した。-78℃で、反応液にヨウ化メチル (2.1 ml) を滴下し、室温まで昇温しながら3時間攪拌した。反応混合物に室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた

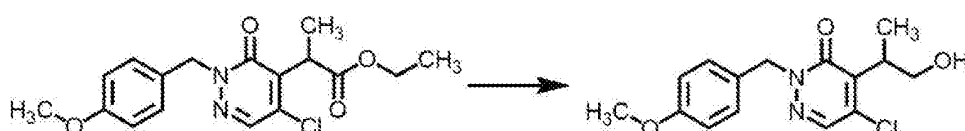
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンから酢酸エチル：ヘキサン＝５０：５０）で精製することにより、表題化合物（９．３ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.01 (t, $J=7.06\text{Hz}$, 3H), 1.30 (d, $J=7.06\text{Hz}$, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.93 – 4.10 (m, 3H), 5.06 (d, $J=13.99\text{Hz}$, 1H), 5.26 (d, $J=13.99\text{Hz}$, 1H), 6.88 – 6.90 (m, 2H), 7.23 – 7.25 (m, 2H), 8.11 (s, 1H)

[0762] 第５工程

５－クロロ－４－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（４－メトキシベンジル）ピリダジーン－３（２Ｈ）－オン

[0763] [化197]



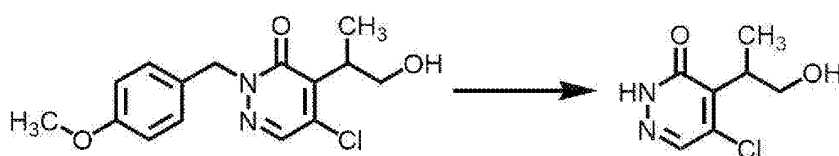
[0764] 先の工程で得られたエチル ２－（５－クロロ－２－（４－メトキシベンジル）－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジーン－４－イル）プロパノエート（９．３ｇ）をジエチルエーテル（１４０ｍｌ）に溶解した。氷冷下、２．０Ｍ 水素化ホウ素リチウム／テトラヒドロフラン溶液（２６．５ｍｌ）を滴下し、室温で１時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝２５：７５から６７：３３）で精製することにより、表題化合物（４．３ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.16 (d, $J=7.17\text{Hz}$, 4H), 3.28 – 3.36 (m, 1H), 3.54 – 3.60 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.80 – 3.86 (m, 1H), 4.68 (t, $J=5.66\text{Hz}$, 1H), 5.12 (dd, $J=18.50, 14.10\text{Hz}$, 2H), 6.87 – 6.89 (m, 2H), 7.23 – 7.25 (m, 2H), 7.98 (s, 1H)

[0765] 第6工程

5-クロロ-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

[0766] [化198]



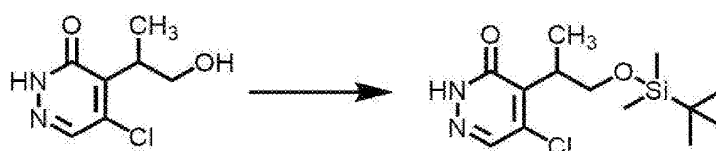
[0767] 先の工程で得られた5-クロロ-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(4-メトキシベンジル)ピリダジン-3(2H)-オン(4.3g)をアセトニトリル(43ml)に混合した。氷冷下、反応液に硝酸アンモニウムセリウム(Ⅳ)(18.3g)及び水(21.5ml)の混合溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。室温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=50：50から酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物(1.92g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) 1.18 (d, $J=6.94\text{Hz}$, 3H), 3.28 – 3.34 (m, 1H), 3.58 (dd, $J=10.29$, 6.47Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=10.29$, 8.32Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 13.10 (s, 1H)

[0768] 第7工程

4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-5-クロロピリダジン-3(2H)-オン

[0769] [化199]



[0770] 先の工程で得られた5-クロロ-4-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)

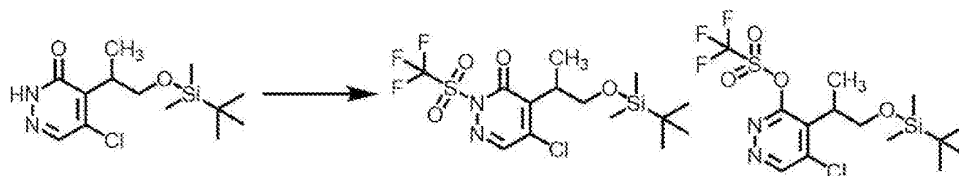
ル) ピリダジン-3 (2H) -オン (1.92 g) をジメチルホルムアミド (19.2 ml) に混合した。室温下、イミダゾール (1.0 g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.69 g) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) を加え、30分間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンから酢酸エチル:ヘキサン=50:50) で精製することにより、表題化合物 (2.74 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.27 (d, J=7.17Hz, 3H), 3.40 – 3.49 (m, 1H), 3.82 (dd, J=9.42, 6.24Hz, 1H), 4.14 (t, J=9.42Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 13.22 (s, 1H)

[0771] 第8工程

4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-5-クロロ-2-((トリフルオロメチル)スルホニル)ピリダジン-3(2H)-オンと4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-5-クロロピリダジン-3-イル トリフルオロメチルスルホナートの混合物

[0772] [化200]

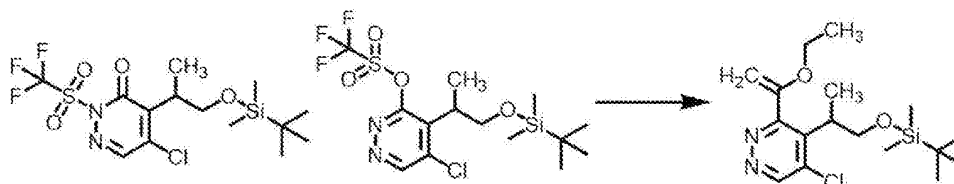


[0773] 先の工程で得られた4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-5-クロロピリダジン-3(2H)-オン (2.74 g) をジクロロメタン (27.4 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にピリジン (2.2 ml) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.3 ml) を加えた。反応混合物を室温まで昇温しながら終夜撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンから酢酸エチル:ヘキサン=33:67) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (3.37 g) を得た。

[0774] 第9工程

4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-5-クロロ-3-(1-エトキシビニル)ピリダジン

[0775] [化201]



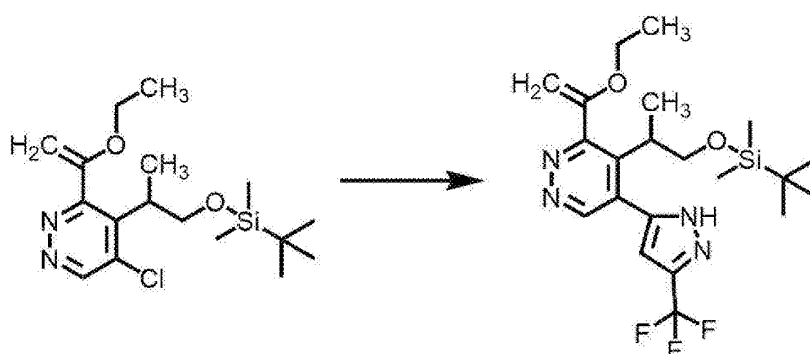
[0776] 先の工程で得られた4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-5-クロロ-2-((トリフルオロメチル)スルホニル)ピリダジン-3(2H)-オンと4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-5-クロロピリダジン-3-イル トリフルオロメチルスルホナートの混合物(3.37g)を1,4-ジオキサン(33.7ml)に混合した。室温で反応液にトリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(2.88ml)、塩化リチウム(0.66g)及びヨウ化銅(0.15g)を加えた。反応液を95℃で2.5時間攪拌したのち、110℃で2時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。粗生成物をアミノシリカで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサンから酢酸エチル:ヘキサン=50:50)で精製することにより、表題化合物(1.08g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) - 0.08 (s, 3H), - 0.04 (s, 3H), 0.70 (s, 9H), 1.28 - 1.32 (m, 6H), 3.38 - 3.40 (m, 1H), 3.83 (dd, J=9.54, 7.19Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.19Hz, 2H), 4.03 (t, J=9.54Hz, 1H), 4.42 (d, J=2.66 Hz, 1H), 4.64 (d, J=2.66Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)

[0777] 第10工程

4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-3-(1-エトキシビニル)-5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリダジン

[0778] [化202]



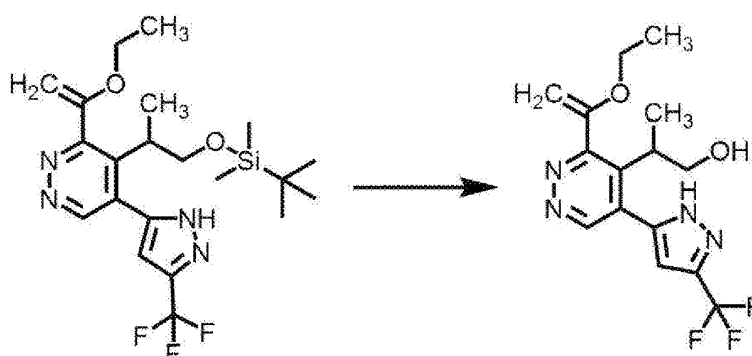
[0779] 先の工程で得られた4-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-5-クロロ-3-(1-エトキシビニル)ピリダジン(0.1g)を1,4-ジオキササン(2.0ml)及び水(1.0ml)に混合した。反応液にリン酸三カリウム(18.3g)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(18.3g)及びXphos Pd G4(0.024g)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温で反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。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)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(0.067g)を得た。

[0780] 第11工程

2-(3-(1-エトキシビニル)-5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリダジン-4-イル)プロパン-1-オール

[0781]

[化203]



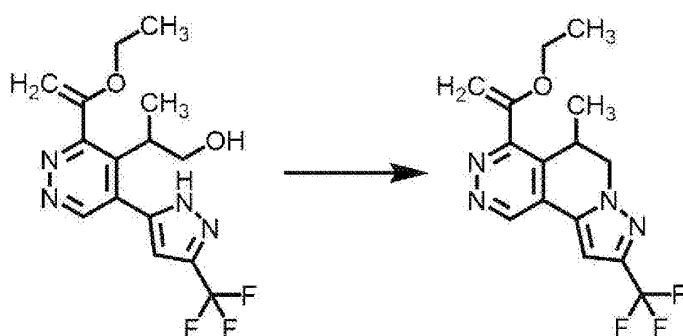
[0782] 先の工程で得られた4-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-2-イル)-3-(1-エトキシビニル)-5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリダジンの粗生成物(0.067g)をテトラヒドロフラン(1.0ml)に混合した。氷冷下、反応液に1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液(0.22ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=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(0.026g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.12 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.32 (t, J=6.82Hz, 3H), 3.19 - 3.21 (m, 1H), 3.40 - 3.42 (m, 1H), 3.51 (dd, J=10.29, 7.03 Hz, 1H), 3.96 (q, J=7.03Hz, 2H), 4.43 (d, J=2.66Hz, 1H), 4.64 (d, J=2.66Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H)

[0783] 第12工程

4-(1-エトキシビニル)-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':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン

[0784] [化204]

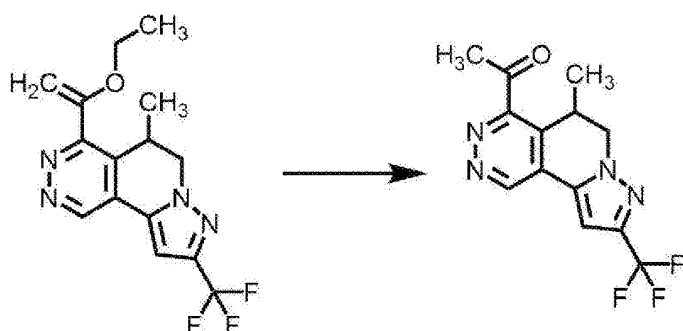


[0785] 先の工程で得られた2-(3-(1-エトキシビニル)-5-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリダジン-4-イル)プロパン-1-オール(0.026g)をテトラヒドロフラン(0.52ml)に混合した。反応液にトリフェニルホスフィン(0.023g)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.018ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=30:70から酢酸エチル、その後酢酸エチル:メタノール=80:20)で精製することにより、不純物を含む表題化合物の粗生成物(0.031g)を得た。

[0786] 第13工程

1-(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':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル)エタン-1-オン

[0787] [化205]



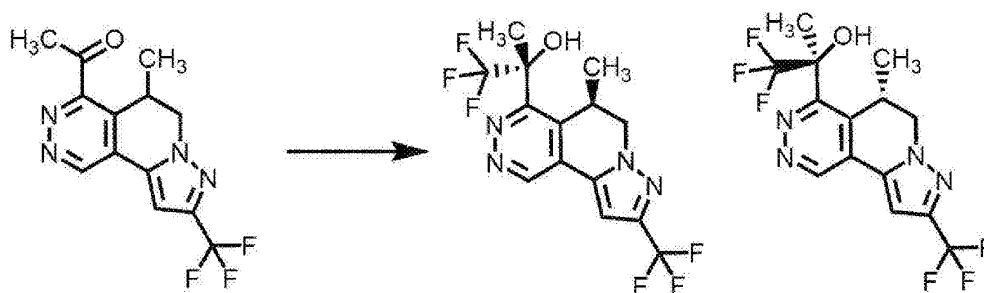
[0788] 先の工程で得られた4-(1-エトキシビニル)-5-メチル-9-(ト

リフルオロメチル) - 5, 6-ジヒドロピラゾロ [1', 5' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジンの粗生成物 (0.031 g) をテトラヒドロフラン (0.31 ml) とメタノール (0.31 ml) に混合した。反応液に 6 M 塩酸 (0.096 ml) を加え、50℃で1時間攪拌した。室温で反応混合物に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。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、フェーズセパレーターで濾過した。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 = 30 : 70 から 90 : 10) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (0.025 g) を得た。

[0789] 第14工程

(R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R) - 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' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) プロパン-2-オール及び (S) - 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' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) プロパン-2-オールの混合物

[0790] [化206]



[0791] 先の工程で得られた 1-(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' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) エタン-1-オンの粗生成物 (0.025 g) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム (0.006 g) を加えた後、(トリフルオロメチル) トリメチルシラ

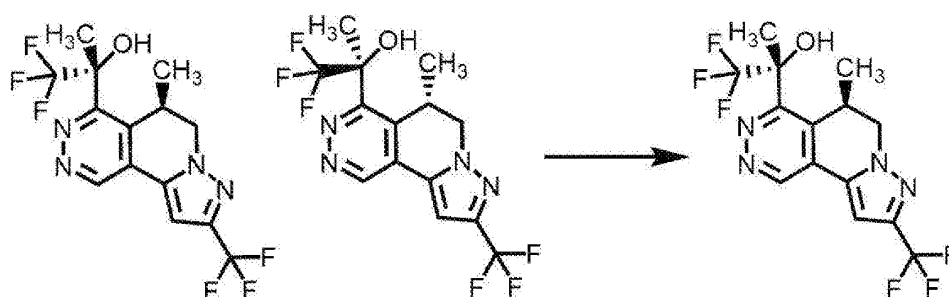
ン (0.025 ml) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。室温でメタノール (0.5 ml) 及び炭酸カリウム (0.035 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターで濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相シリカゲルクロマトグラフィー (アセトニトリル : 水 = 0 : 100 から 100 : 0) で精製することにより、表題化合物 (0.009 g) をラセミ体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.13 (d, J=6.70Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.32 - 4.35 (m, 2H), 4.49 - 4.52 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)

[0792] 第 15 工程

(R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R) - 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' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) プロパン-2-オール

[0793] [化207]



[0794] 先の工程で得られた (R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R) - 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' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) プロパン-2-オール及び (S) - 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' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-4-イル) プロパン-2-

ーオールの混合物 (0.0067 g) を超臨界流体クロマトグラフィー (装置名: Waters SFC Prep15 System, カラム: ダイセル CHIRALPAK IC/SFC, 10 mm (I.D.) × 250 mm (L), 5 μm, カラム温度: 40°C, カラム背圧: 120 bar, 移動相流速: 15 ml/min, 移動相混合比: isocratic, 二酸化炭素: メタノール = 93:7, フラクシオントリガー: UV 214 nm) を用いて光学分割することにより、第1ピーク画分として表題化合物 (0.002 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.23 (d, J=6.94Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 4.29 – 4.33 (m, 2H), 4.45 (d, J=12.02Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

[0795] 製造例 13

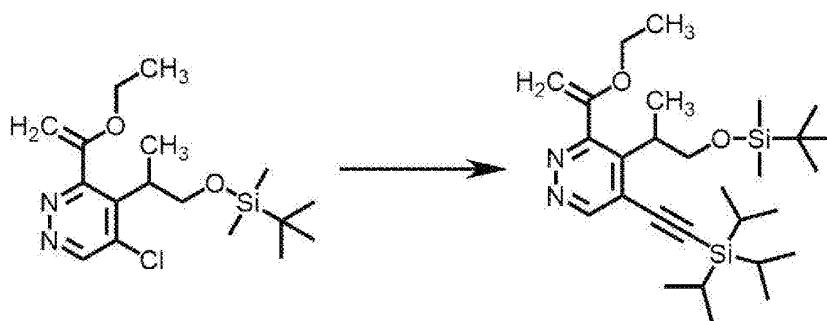
(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-[(R)-9-(1-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル]プロパン-2-オール及び (S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-[(S)-9-(1-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-4-イル]プロパン-2-オール (実施例 101) の合成

[0796] 第1工程

4-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパン-2-イル}-3-(1-エトキシビニル)-5-[(トリイソプロピルシリル)エチニル]ピリダジン

[0797]

[化208]

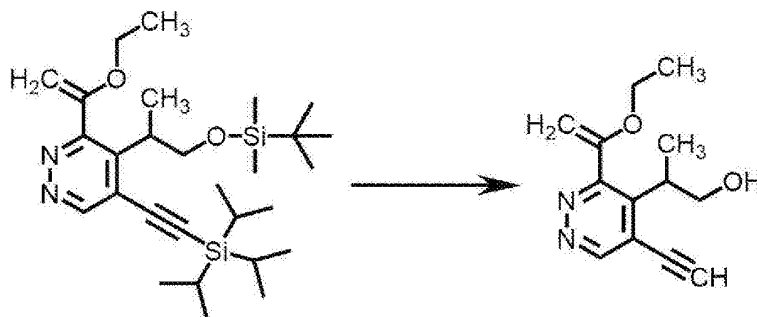


[0798] 先の工程で得られた4- {1- [(t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -5-クロロ-3-(1-エトキシビニル) ピリダジン (300mg)、ビス (アセトニトリル) パラジウム (11) ジクロリド (22mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (120mg) 及び炭酸セシウム (821mg) のアセトニトリル (5ml) 懸濁液に、アルゴン雰囲気下でエチニルトリイソプロピルシラン (0.28ml) を加え、85℃で15時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して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) で精製することにより、表題化合物の粗生成物を含む混合物 (260mg) を得た。

[0799] 第2工程

2- [3-(1-エトキシビニル) -5-エチニルピリダジン-4-イル]
プロパン-1-オール

[0800] [化209]

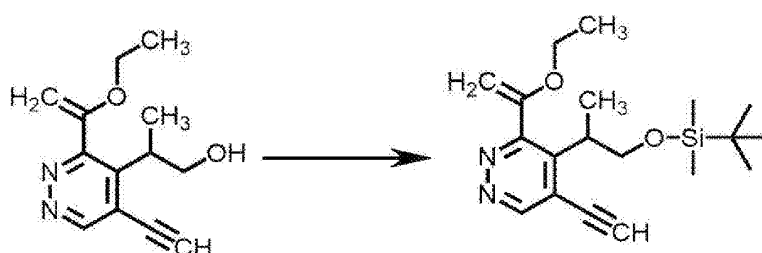


[0801] 先の工程で得られた4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -3-(1-エトキシビニル)-5- [(トリイソプロピルシリル) エチニル] ピリダジン (260 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、氷冷下で1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (1.2 ml) を加え、10分間攪拌した。室温に戻し2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (92 mg) を得た。

[0802] 第3工程

4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -3-(1-エトキシビニル)-5-エチニルピリダジン

[0803] [化210]



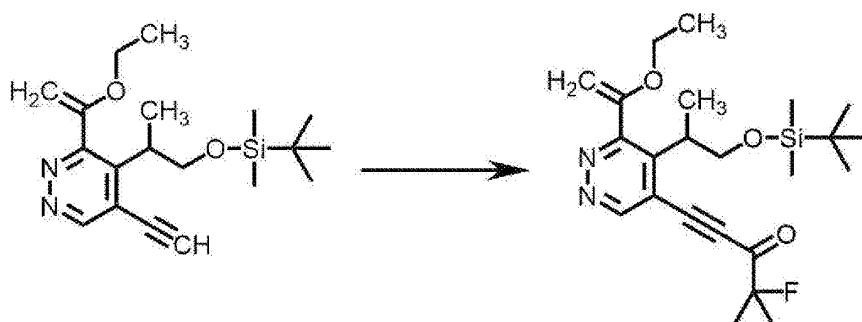
[0804] 先の工程で得られた2- [3-(1-エトキシビニル)-5-エチニルピリダジン-4-イル] プロパン-1-オール (35 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.35 ml) 溶液に、イミダゾール (15 mg) 及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド (27 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (48 mg) を得た。

[0805] 第4工程

3-(5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6-(1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル)-1-

(1-フルオロシクロプロピル) プロパン-2-イン-1-オン

[0806] [化211]



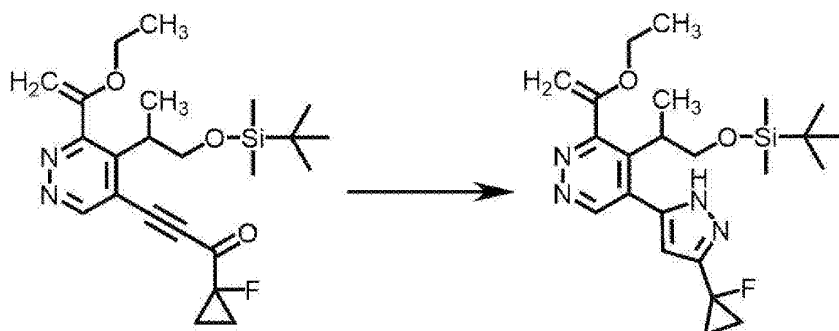
[0807] アルゴン雰囲気下、先の工程で得られた4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -3- (1-エトキシビニル) -5-エチニルピリダジン (18 mg) のテトラヒドロフラン (0.27 ml) 溶液に、-75℃で2M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液 (0.052 ml) を滴下し、30分間攪拌した。 -75℃で、補助工程6で得られた1-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド (15 mg) のテトラヒドロフラン (0.27 ml) 溶液をカニューレより滴下した。滴下後、室温で1時間攪拌した。再度氷冷下で、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 (0.052 ml) と1-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド (15 mg) のテトラヒドロフラン (0.27 ml) 溶液を追加し、室温で1時間攪拌した。反応液に、氷冷下で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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：2) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (11 mg) を得た。

[0808] 第5工程

4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -3- (1-エトキシビニル) -5- [3- (1-フルオロシクロプロ

ロピル) - 1H-ピラゾール-5-イル] ピリダジン

[0809] [化212]

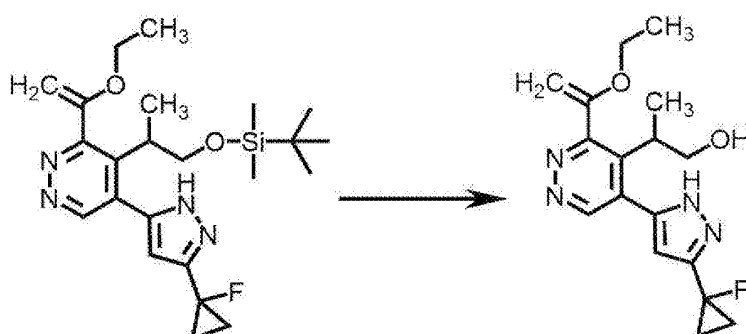


[0810] 先の工程で得られた3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパン-2-イル}-6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-4-イル)-1-(1-フルオロシクロプロピル)プロパン-2-イン-1-オン(11mg)のエタノール(0.33ml)溶液に、ヒドラジン1水和物(0.0015ml)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=3:1)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(6mg)を得た。

[0811] 第6工程

2-{3-(1-エトキシビニル)-5-[3-(1-フルオロシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピリダジン-4-イル}プロパン-1-オール

[0812] [化213]

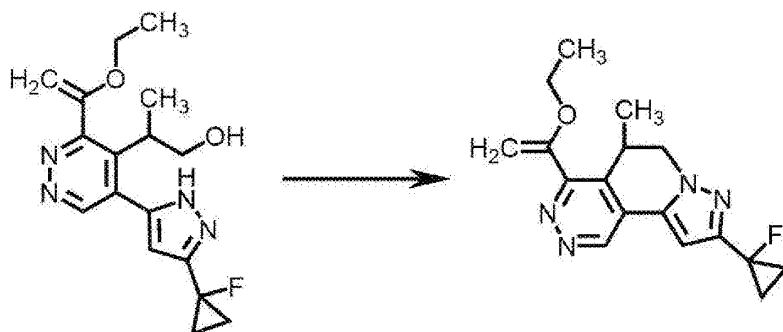


[0813] アルゴン雰囲気下で、先の工程で得られた4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -3-(1-エトキシビニル)-5-[3-(1-フルオロシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル] ピリダジン (6 mg) のテトラヒドロフラン (0.2 ml) 溶液に、氷冷下で1M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (0.02 ml) を加え、10分間攪拌した。室温で1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (4 mg) を得た。

[0814] 第7工程

4-(1-エトキシビニル)-9-(1-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ [1', 5' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン

[0815] [化214]



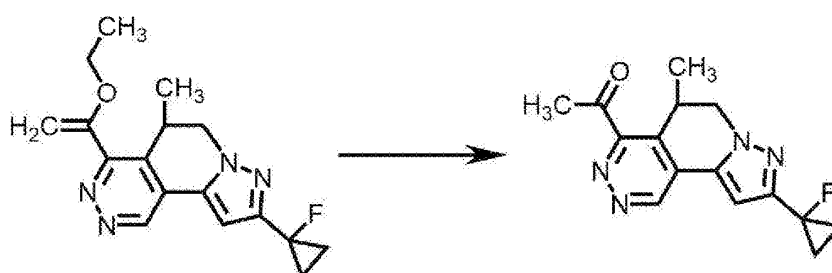
[0816] 先の工程で得られた2- {3-(1-エトキシビニル)-5-[3-(1-フルオロシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル] ピリダジン-4-イル} プロパン-1-オール (4 mg) のテトラヒドロフラン (0.15 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (5 mg) 及び1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (3 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 9 : 1) で精製することにより、表題

化合物の粗生成物（3.4 mg）を得た。

[0817] 第8工程

1-[9-(1-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル]エタン-1-オン

[0818] [化215]

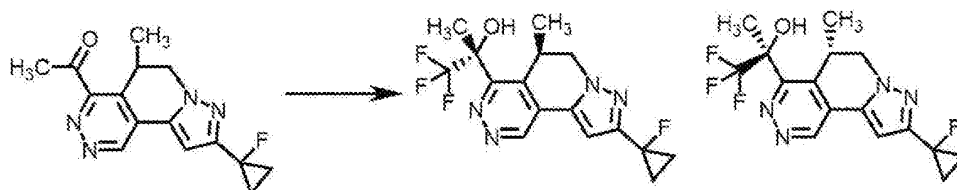


[0819] 先の工程で得られた4-(1-エトキシビニル)-9-(1-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン(3.4 mg)のテトラヒドロフラン(0.05 ml)とメタノール(0.05 ml)の混合溶液に、6 N 塩酸(0.011 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=3：1)で精製することにより、表題化合物の粗生成物(3 mg)を得た。

[0820] 第9工程

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-[(R)-9-(1-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル]プロパン-2-オール及び(S)-1,1,1-トリフルオロ-2-[(S)-9-(1-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル]プロパン-2-オール

[0821] [化216]



[0822] アルゴン雰囲気下、先の工程で得られた 1-[9-(1-フルオロシクロプロピル)-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-4-イル]エタン-1-オン (3 mg) のテトラヒドロフラン (0.1 ml) 溶液に、氷冷下でトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.003 ml) 及びフッ化セシウム (0.3 mg) を加え、1 時間攪拌した。再度トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.003 ml) 及びフッ化セシウム (0.3 mg) を加え、氷冷下で 1 時間攪拌した。反応液にメタノール (0.1 ml) 及び炭酸カリウム (4 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層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 = 3 : 2) で精製することにより、表題化合物 (2 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.09-1.18 (m, 5H), 1.41-1.50 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 4.12-4.38 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 9.58 (s, 1H).

[0823] 補助工程 6

1-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド

[0824] [化217]



[0825] 1-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (500 mg) のアセトニトリル

(5 ml) 溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.15 g) 及び 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート (2.19 g) を加えた。更に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.68 ml) を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、析出した不溶物を濾去した。濾液の 2 層を分離し、水層より酢酸エチルで抽出した。有機層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層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) で精製することにより、表題化合物 (453 mg) を得た。

[0826] 製造例 14

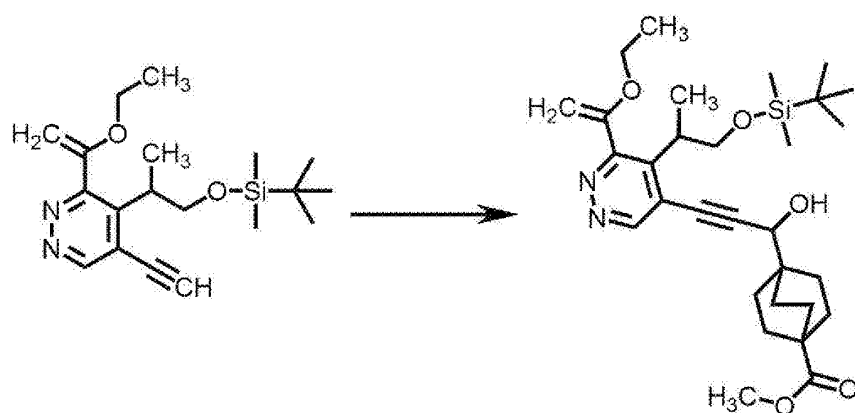
4-[(R)-5-メチル-4-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル及び 4-[(S)-5-メチル-4-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボニトリル (実施例 103) の合成

[0827] 第 1 工程

メチル 4-{3-[5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパン-2-イル}-6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-4-イル]-1-ヒドロキシプロパン-2-イル}ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート

[0828]

[化218]



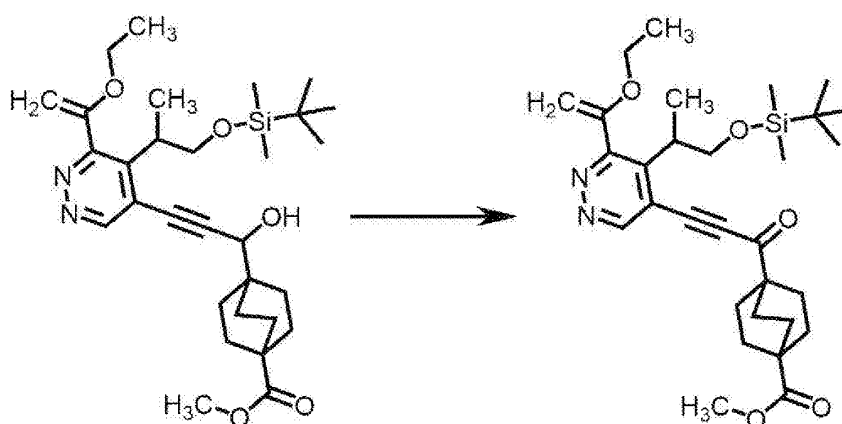
[0829] アルゴン雰囲気下、製造例13の第3工程で得られた4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -3- (1-エトキシビニル) -5-エチニルピリダジン (20 mg) のテトラヒドロフラン (0.2 ml) 溶液に、-75℃で2M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液 (0.04 ml) を滴下し、30分間攪拌した。メチル 4-ホルミルビスクロ [2, 2, 2] オクタン-1-カルボキシレート (15 mg) のテトラヒドロフラン (0.2 ml) 溶液をカニューレより滴下し、氷冷下で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層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=1：1) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (18 mg) を得た。

[0830] 第2工程

メチル 4- {3- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] プロピオロイル} ビシクロ [2, 2, 2] オクタン-1-カルボキシレート

[0831]

[化219]



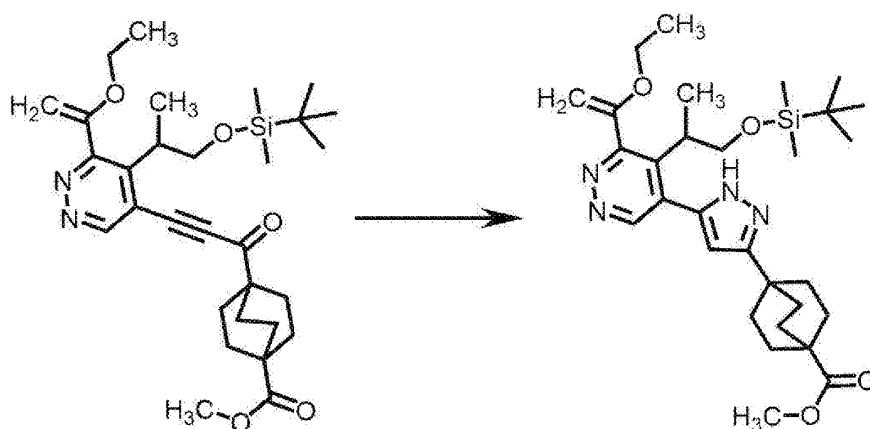
[0832] 先の工程で得られたメチル 4- {3- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] -1-ヒドロキシプロプ-2-イン-1-イル} ビシクロ [2, 2, 2] オクタン-1-カルボキシレート (9 mg) の塩化メチレン (0.27 ml) 溶液に、二酸化マンガン (90 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (7 mg) を得た。

[0833] 第3工程

メチル 4- {5- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] -1H-ピラゾール-3-イル} ビシクロ [2, 2, 2] オクタン-1-カルボキシレート

[0834]

[化220]



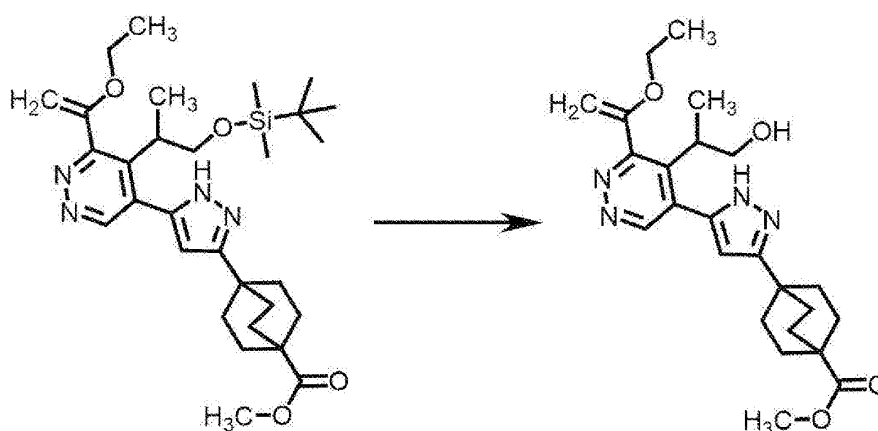
[0835] 先の工程で得られたメチル 4- {3- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] プロピオイル} ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキシレート (15 mg) のエタノール (0.45 ml) 溶液に、ヒドラジン1水和物 (0.002 ml) を加え、85℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=4：1) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (13 mg) を得た。

[0836] 第4工程

メチル 4- {5- [6- (1-エトキシビニル) -5- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリダジン-4-イル] -1H-ピラゾール-3-イル} ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキシレート

[0837]

[化221]



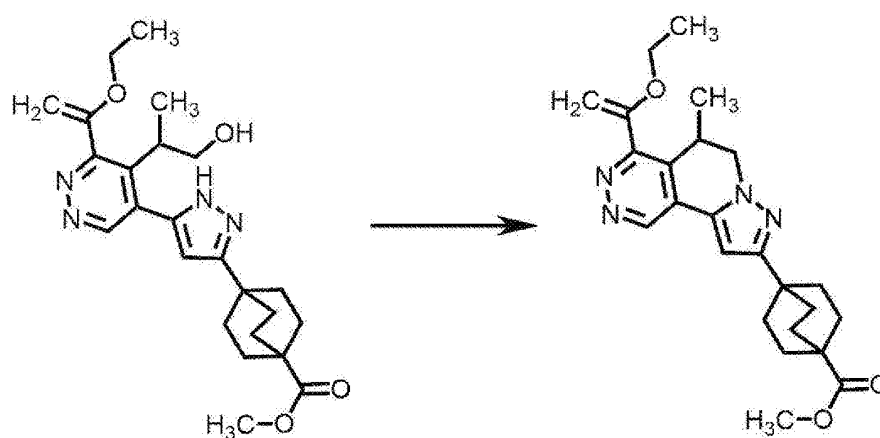
[0838] 先の工程で得られたメチル 4- {5- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] -1H-ピラゾール-3-イル} ビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボキシレート (13 mg) のテトラヒドロフラン (0.45 ml) 溶液に、氷冷下で 1M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (0.035 ml) を加え、10分間攪拌した。室温で1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (10 mg) を得た。

[0839] 第5工程

メチル 4- [4- (1-エトキシビニル) -5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ [1',5':1,2] ピリド [3,4-d] ピリダジン-9-イル] ビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボキシレート

[0840]

[化222]



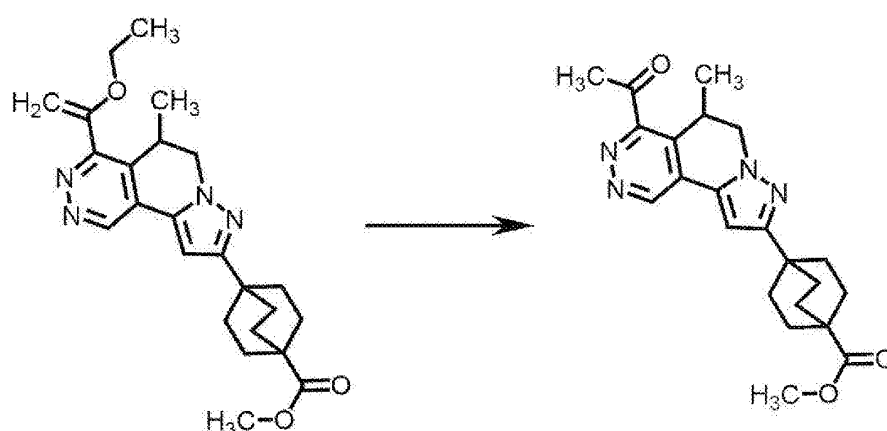
[0841] 先の工程で得られたメチル 4- {5- [6- (1-エトキシビニル) - 5- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリダジン-4-イル] -1H-ピラゾール-3-イル} ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキシレート (10 mg) のテトラヒドロフラン (0. 3 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (9 mg) 及び1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (6 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル; ヘキサン=4 : 1) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (9 mg) を得た。

[0842] 第6工程

メチル 4- (4-アセチル-5-メチル-5, 6-ジヒドロピラゾロ [1', 5' : 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-9-イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボキシレート

[0843]

[化223]



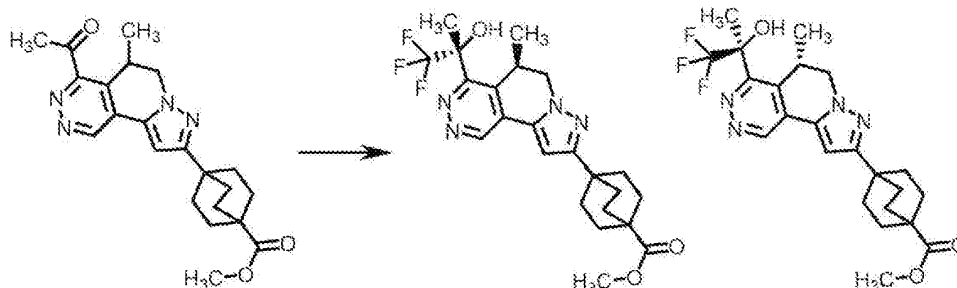
[0844] 先の工程で得られたメチル 4-〔4-(1-エトキシビニル)-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ〔1',5':1,2〕ピリド〔3,4-d〕ピリダジーン-9-イル〕ビシクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボキシレート (9 mg) のテトラヒドロフラン (0.13 ml) 及びメタノール (0.13 ml) の混合溶液に、6 N 塩酸 (0.021 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。6 N 塩酸 (0.010 ml) を追加し、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：クロロホルム=3:2) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (7.5 mg) を得た。

[0845] 第7工程

メチル 4-〔(R)-5-メチル-4-((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-ジヒドロピラゾロ〔1',5':1,2〕ピリド〔3,4-d〕ピリダジーン-9-イル〕ビシクロ〔2.2.2〕オクタン-1-カルボキシレート及びメチル 4-〔(S)-5-メチル-4-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ〔1',5':1,2〕ピリド〔3,4-d〕ピリダジーン-9-イル〕ビシクロ〔2.2.2〕オ

クタン-1-カルボキシレート（実施例102）の合成

[0846] [化224]



[0847] アルゴン雰囲気下、先の工程で得られたメチル 4-（4-アセチル-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル）ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート（7.5 mg）のテトラヒドロフラン（0.23 ml）溶液に、氷冷下でトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（0.006 ml）及びフッ化セシウム（0.65 mg）を加え、1時間撹拌した。再度トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（0.006 ml）及びフッ化セシウム（0.65 mg）を加え、氷冷下で1時間撹拌した。反応液にメタノール（0.23 ml）及び炭酸カリウム（10 mg）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：クロロホルム＝1：1）で精製することにより、表題化合物（7 mg）を得た。

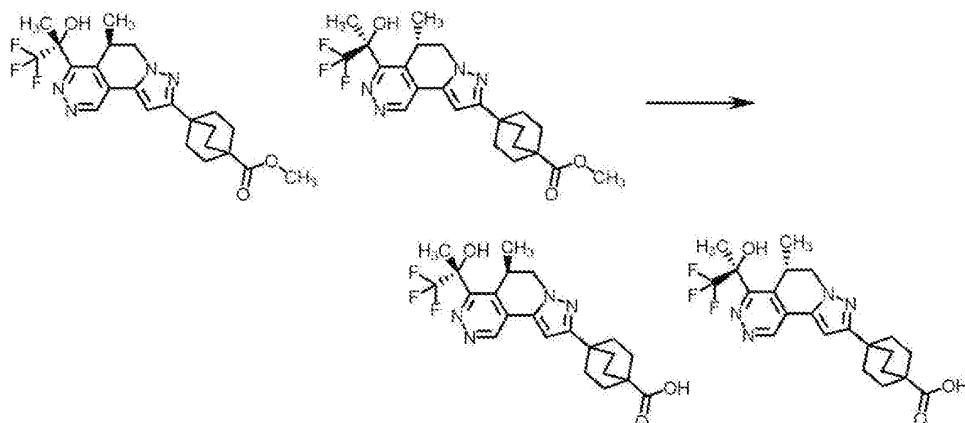
¹H-NMR（400 MHz, DMSO-D₆）1.09（d, J = 6.73 Hz, 3H）, 1.83（s, 12H）, 1.99（s, 3H）, 3.60（s, 3H）, 4.04-4.35（m, 3H）, 6.94（s, 1H）, 7.28（s, 1H）, 9.48（s, 1H）.

[0848] 第8工程

4-〔（R）-5-メチル-4-（（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-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル〕ビスクロ[2.

2. 2] オクタン-1-カルボン酸及び4-[(S)-5-メチル-4-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸

[0849] [化225]



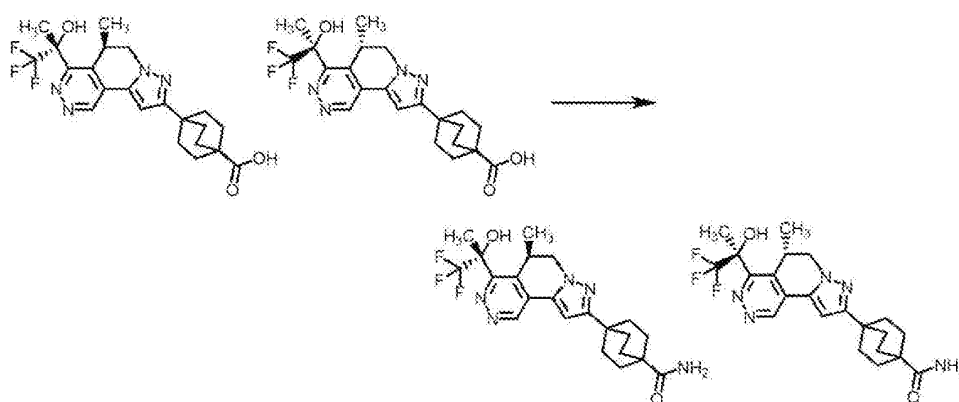
[0850] 先の工程で得られたメチル 4-[(R)-5-メチル-4-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキシレート及びメチル 4-[(S)-5-メチル-4-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキシレートの混合物(5.4 mg)のテトラヒドロフラン(0.05 ml)及びエタノール(0.2 ml)の混合溶液に、4 N 水酸化ナトリウム水溶液(0.029 ml)を加え、60℃で終夜撹拌した。反応液に2 N 塩酸(0.06 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣(5.4 mg)をそのまま次工程に使用した。

[0851] 第9工程

4-[(R)-5-メチル-4-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-

ーヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5' : 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド及び4-[(S)-5-メチル-4-(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5' : 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボキサミド

[0852] [化226]



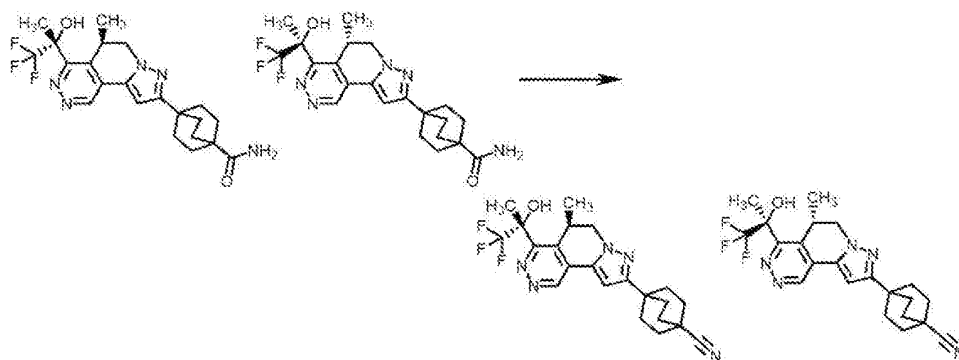
[0853] 先の工程で得られた4-[(R)-5-メチル-4-(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5' : 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸及び4-[(S)-5-メチル-4-(S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5' : 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸の混合物(5.4 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(0.3 ml)溶液に、7M アンモニア/メタノール溶液(0.009 ml)及び1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスファート(6.8 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層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＝１０：１）で精製することにより、表題化合物の粗生成物（５．４ｍｇ）を得た。

[0854] 第１０工程

４－〔（Ｒ）－５－メチル－４－（（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－ジヒドロピラゾロ〔１′，５′：１，２〕ピリド〔３，４－ｄ〕ピリダジン－９－イル〕ビシクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボニトリル及び４－〔（Ｓ）－５－メチル－４－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－５，６－ジヒドロピラゾロ〔１′，５′：１，２〕ピリド〔３，４－ｄ〕ピリダジン－９－イル〕ビシクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボニトリル

[0855] [化227]



[0856] 先の工程で得られた４－〔（Ｒ）－５－メチル－４－（（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－ジヒドロピラゾロ〔１′，５′：１，２〕ピリド〔３，４－ｄ〕ピリダジン－９－イル〕ビシクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボキサミド及び４－〔（Ｓ）－５－メチル－４－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－５，６－ジヒドロピラゾロ〔１′，５′：１，２〕ピリド〔３，４－ｄ〕ピリダジン－９－イル〕ビシクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボキサミドの混合物（５．４ｍｇ）のテトラヒドロフラン（０．２７ｍｌ）溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（０．００８ｍｌ）

及びトリフルオロ酢酸無水物 (0.003 ml) を加え、30 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.008 ml) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (0.003 ml) を追加し、30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層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 = 3 : 2) で精製することにより、表題化合物 (4 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.09 (d, J = 6.70 Hz, 3H), 1.80-1.90 (m, 6H), 1.94-2.04 (m, 9H), 4.04-4.35 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

[0857] 製造例 15

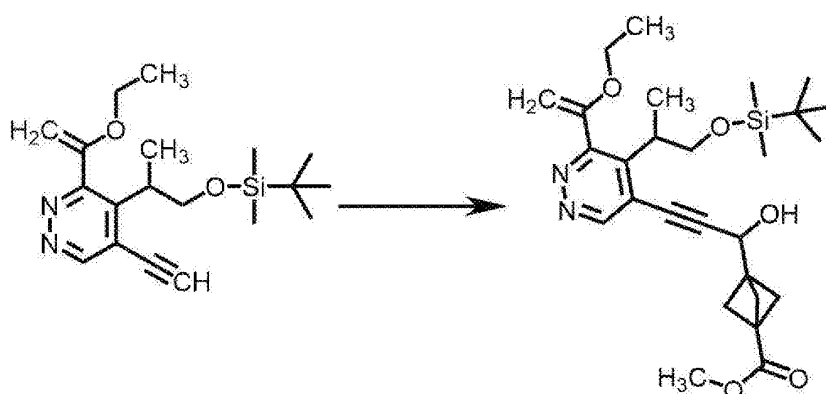
3-[(R)-5-メチル-4-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル及び3-[(S)-5-メチル-4-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル (実施例 104) の合成

[0858] 第 1 工程

メチル 3-{3-[5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロパン-2-イル}-6-(1-エトキシビニル)ピリダジン-4-イル]-1-ヒドロキシプロパン-2-イル}-1-イル}ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

[0859]

[化228]



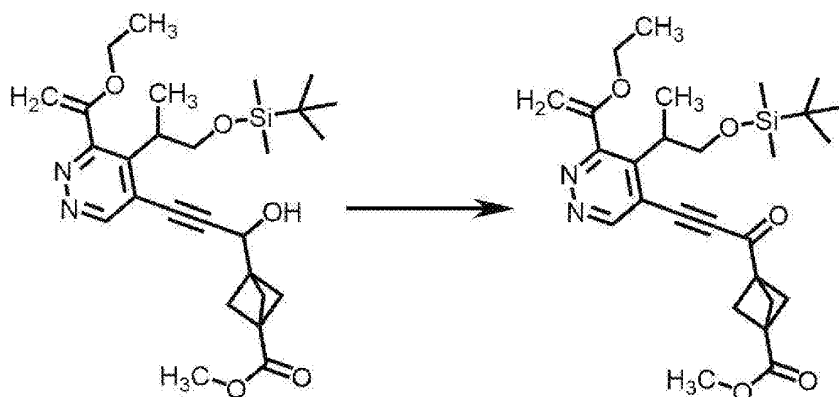
[0860] アルゴン雰囲気下、製造例13の第3工程で得られた4- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -3- (1-エトキシビニル) -5-エチニルピリダジン (65 mg) のテトラヒドロフラン (0.65 ml) 溶液に、-75℃で2M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン-ヘプタン-エチルベンゼン溶液 (0.13 ml) を滴下し、30分間攪拌した。メチル 3-ホルミルビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート (38 mg) のテトラヒドロフラン (0.65 ml) 溶液をカニューレより滴下し、-40℃で1時間攪拌した。再度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 (0.13 ml) 及びメチル 3-ホルミルビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート (38 mg) のテトラヒドロフラン (0.65 ml) 溶液を追加し、-30℃で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (40 mg) を得た。

[0861] 第2工程

メチル 3- {3- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] プロピオロイル} ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキ

シレート

[0862] [化229]



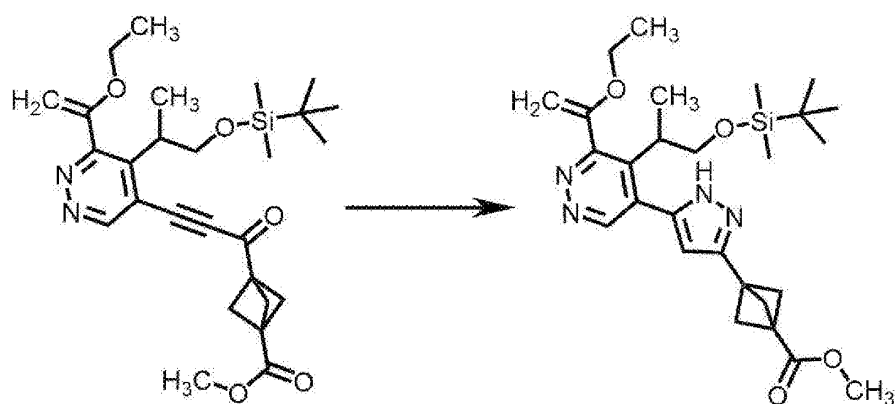
[0863] 先の工程で得られたメチル 3- {3- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] -1-ヒドロキシプロプ-2-イン-1-イル} ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート (40 mg) の塩化メチレン (1. 2 ml) 溶液に、二酸化マンガン (400 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (25 mg) を得た。

[0864] 第3工程

メチル 3- {5- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] -1H-ピラゾール-3-イル} ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート

[0865]

[化230]

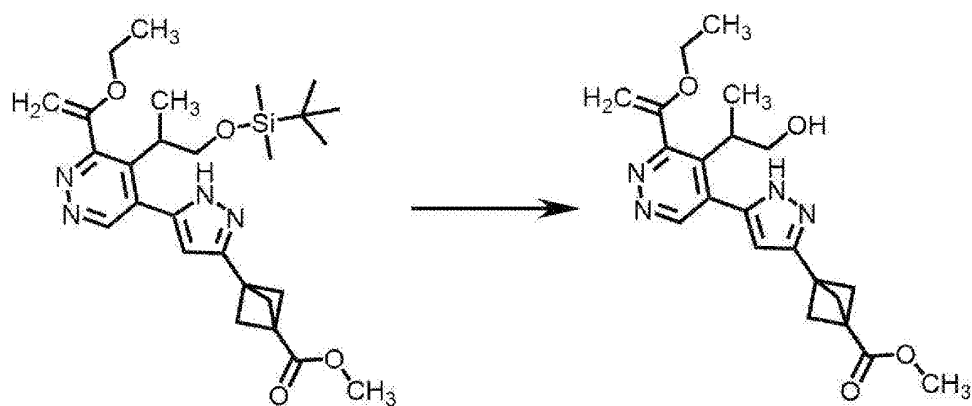


[0866] 先の工程で得られたメチル 3- {3- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] プロピオイル} ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート (25 mg) のエタノール (1.0 ml) 溶液に、ヒドラジン1水和物 (0.003 ml) を加え、85℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：クロロホルム=1：1) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (15 mg) を得た。

[0867] 第4工程

メチル 3- {5- [6- (1-エトキシビニル) -5- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリダジン-4-イル] -1H-ピラゾール-3-イル} ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート

[0868] [化231]

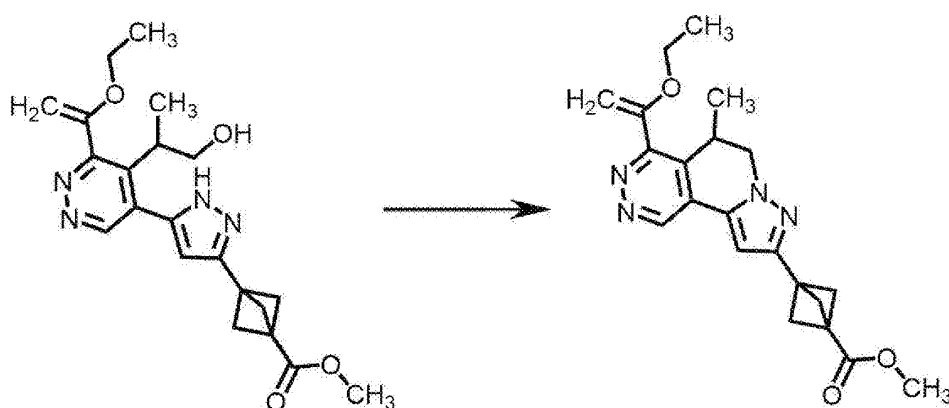


[0869] 先の工程で得られたメチル 3- {5- [5- {1- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロパン-2-イル} -6- (1-エトキシビニル) ピリダジン-4-イル] -1H-ピラゾール-3-イル} ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート (15 mg) のテトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液に、氷冷下で 1M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (0.044 ml) を加え、10 分間攪拌した。室温に戻し 1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (11.5 mg) を得た。

[0870] 第5工程

メチル 3- [4- (1-エトキシビニル) -5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ [1',5':1,2] ピリド [3,4-d] ピリダジン-9-イル] ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート

[0871] [化232]



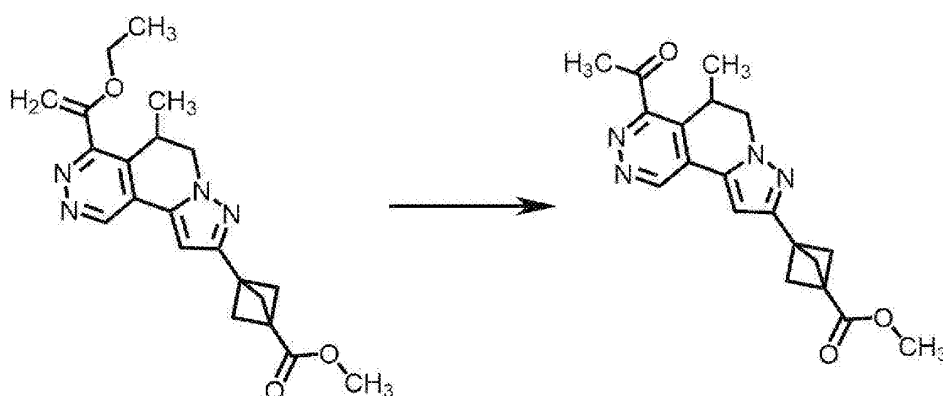
[0872] 先の工程で得られたメチル 3- {5- [6- (1-エトキシビニル) -5- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリダジン-4-イル] -1H-ピラゾール-3-イル} ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート (11.5 mg) のテトラヒドロフラン (0.3 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (11.5 mg) 及び 1,1'-アゾビス (N,N-

ジメチルホルムアミド) (7.5 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層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=9:1) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (9.5 mg) を得た。

[0873] 第6工程

メチル 3- (4-アセチル-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ [1',5':1,2] ピリド [3,4-d] ピリダジン-9-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート

[0874] [化233]

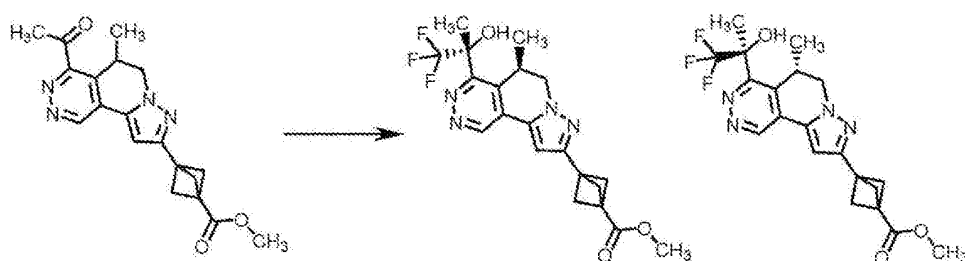


[0875] 先の工程で得られたメチル 3- [4- (1-エトキシビニル) -5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ [1',5':1,2] ピリド [3,4-d] ピリダジン-9-イル] ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート (9 mg) のテトラヒドロフラン (0.13 ml) とメタノール (0.13 ml) の混合溶液に、6 N 塩酸 (0.025 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。6 N 塩酸 (0.025 ml) を追加し、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: クロロホルム=2:1) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (7.5 mg) を得た。

[0876] 第7工程

メチル 3-[(R)-5-メチル-4-((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-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート及びメチル 3-[(S)-5-メチル-4-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

[0877] [化234]

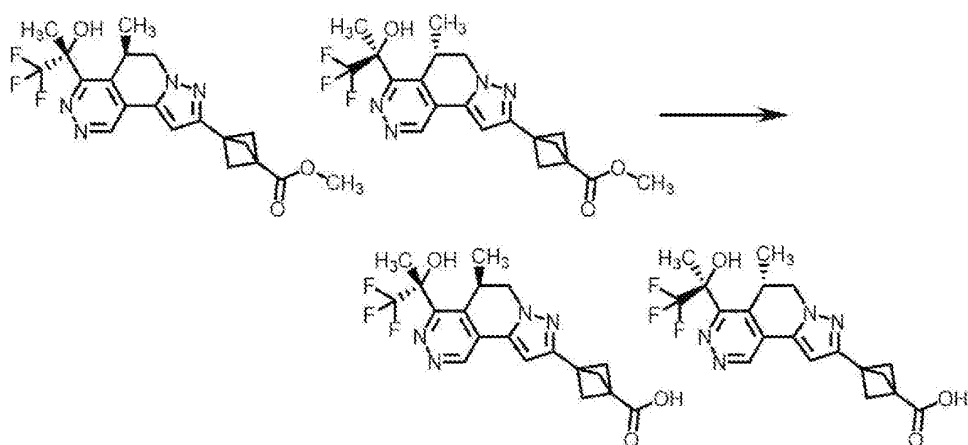


[0878] アルゴン雰囲気下、先の工程で得られたメチル 3-(4-アセチル-5-メチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート (7.5 mg) のテトラヒドロフラン (0.25 ml) 溶液に、氷冷下でトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.0065 ml) 及びフッ化セシウム (1.0 mg) を加え、1時間攪拌した。再度トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.0065 ml) 及びフッ化セシウム (1.0 mg) を加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応液にメタノール (0.25 ml) 及び炭酸カリウム (12 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：クロロホルム=3：2) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (6.5 mg) を得た。

[0879] 第8工程

3-[(R)-5-メチル-4-((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-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸及び3-[(S)-5-メチル-4-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸

[0880] [化235]



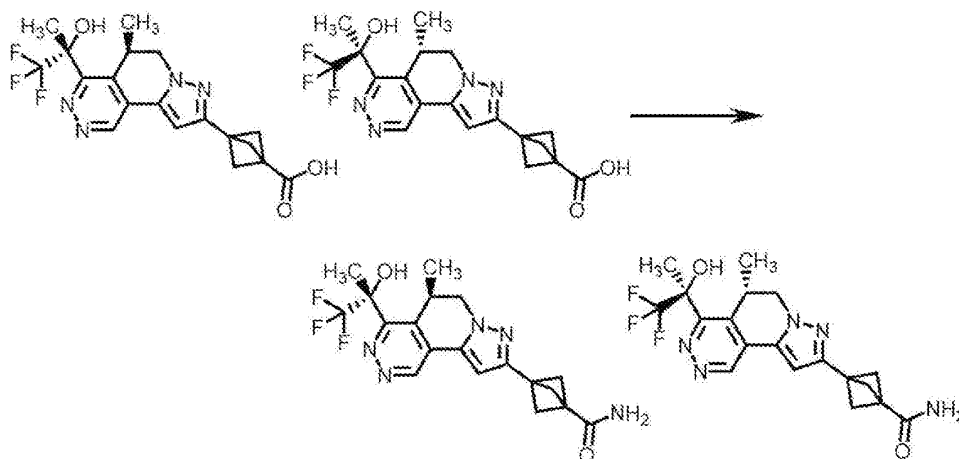
[0881] 先の工程で得られたメチル 3-[(R)-5-メチル-4-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート及びメチル 3-[(S)-5-メチル-4-((S)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロピラゾロ[1',5':1,2]ピリド[3,4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレートの混合物(6.5 mg)のテトラヒドロフラン(0.065 ml)及びエタノール(0.26 ml)の混合溶液に、4 N 水酸化ナトリウム水溶液(0.039 ml)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液に2 N 塩酸(0.077 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減

圧下留去した。得られた残渣（6 m g）をそのまま次工程に使用した。

[0882] 第9工程

3-[(R)-5-メチル-4-((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-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-カルボキサミド及び3-[(S)-5-メチル-4-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-カルボキサミド

[0883] [化236]



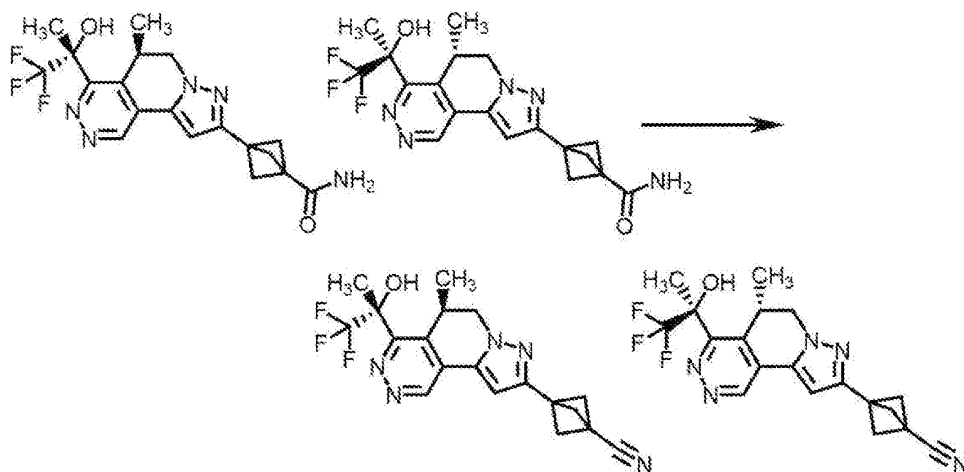
[0884] 先の工程で得られた3-[(R)-5-メチル-4-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-カルボン酸及び3-[(S)-5-メチル-4-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ[1', 5': 1, 2]ピリド[3, 4-d]ピリダジン-9-イル]ビスクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-カルボン酸の混合物（6 m g）のN, N-ジメチルホルムアミド（0. 3 2 m l）溶液に、7 M アンモニア/メタノール溶液（0. 0 1 1

m l) と 1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H- 1, 2, 3- トリアゾロ [4, 5- b] ピリジニウム 3- オキシド ヘキサフルオロホスファート (9. 0 m g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層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 = 10 : 1) で精製することにより、表題化合物の粗生成物 (6. 0 m g) を得た。

[0885] 第 10 工程

3- [(R) - 5- メチル- 4- ((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- ジヒドロピラゾロ [1', 5' : 1, 2] ピリド [3, 4- d] ピリダジンを 9- イル] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン- 1- カルボニトリル及び 3- [(S) - 5- メチル- 4- ((S) - 1, 1, 1- トリフルオロ- 2- ヒドロキシプロパン- 2- イル) - 5, 6- ジヒドロピラゾロ [1', 5' : 1, 2] ピリド [3, 4- d] ピリダジンを 9- イル] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン- 1- カルボニトリル

[0886] [化237]



[0887] 先の工程で得られた 3- [(R) - 5- メチル- 4- ((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- ジヒドロピラゾロ [1', 5' : 1, 2] ピリド [3, 4- d] ピリダジンを 9-

イル] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキサミド及び3-[(S)-5-メチル-4-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピラゾロ [1', 5': 1, 2] ピリド [3, 4-d] ピリダジン-9-イル] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキサミドの混合物 (6 mg) のテトラヒドロフラン (0. 3 ml) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (0. 010 ml) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (0. 004 ml) を加え、30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層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=3: 2) で精製することにより、表題化合物 (3. 5 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) 1.09 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 4.08-4.37 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).

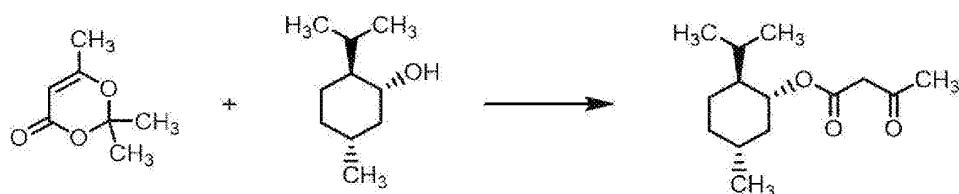
[0888] 製造例 16

(1S, 4r)-1-メチル-4-((S)-4-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)-4, 5-ジヒドロ-7H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-7-イル) シクロヘキサン-1-オール (実施例105) の合成

[0889] 第1工程

(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 3-オキソブタノエート

[0890] [化238]



[0891] (一)-メントール (19. 9 g) をトルエン (100 ml) に混合した

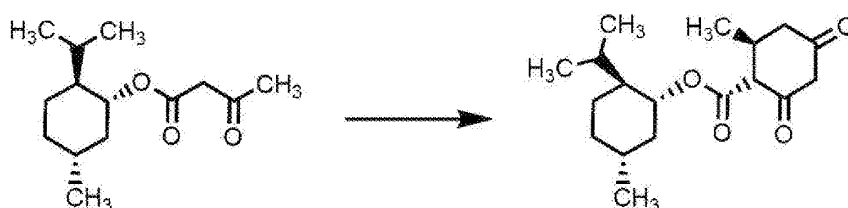
。室温下、2, 2, 6-トリメチル-1, 3-ジオキシン-4-オン (20 g) を加え、Dean-Stark 装置を用い 140℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣を減圧蒸留することにより、表題化合物 (28.18 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.77 (d, J=6.73Hz, 3H), 0.79 - 2.09 (m, 15H), 2.26 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.74 (td, J=11.03, 4.24Hz, 1H)

[0892] 第2工程

(1R, 2S, 5R) - 2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル (1R, 2S) - 2-メチル-4, 6-ジオキソシクロヘキサン-1-カルボキシレート

[0893] [化239]



[0894] 先の工程で得られた (1R, 2S, 5R) - 2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 3-オキソブタノエート (28.18 g) を tert-ブタノール (127 ml) に混合した。カリウム tert-ブトキシド (12.91 g) を加え、125℃ で 45 分間撹拌した。この反応液にクロトン酸エチル (13.72 ml) を滴下し、1.5 時間加熱還流下で撹拌した。反応液を室温に冷却後、5 v/v % 硫酸水溶液 (100 ml) 及びジクロロメタン (120 ml) を加え、分層した。水層をジクロロメタン (120 ml) で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン (120 ml) に混合し、120℃ で 30 分間撹拌した。室温まで放冷しながら、終夜撹拌した。得られた固体を濾取することにより、表題化合物 (7.76 g) を得た。

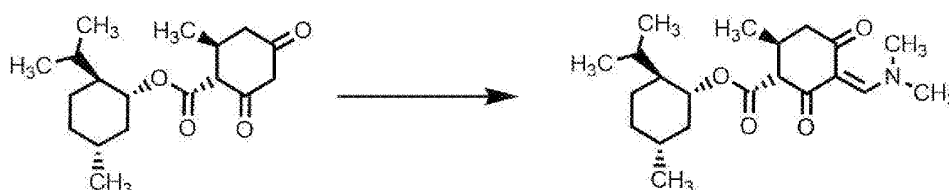
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.78 (d, J=6.73Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.11Hz, 6H), 0.98 - 1.07 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1

.46 - 1.78 (m, 5H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.39 (d, J=15.71, 8.98Hz, 1H), 2.56 - 2.68 (m, 1H), 2.81 (dd, J=15.71, 4.49 Hz, 1H), 3.30 (d, J=8.98Hz, 1H), 3.40 (d, J=17.20Hz, 1H), 3.63 (d, J=17.20Hz, 1H), 4.79 (td, J=10.85, 4.49Hz, 1H)

[0895] 第3工程

(1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル (1 R, 2 S, E) - 3 - ((ジメチルアミノ)メチレン) - 6 - メチル - 2, 4 - ジオキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

[0896] [化240]

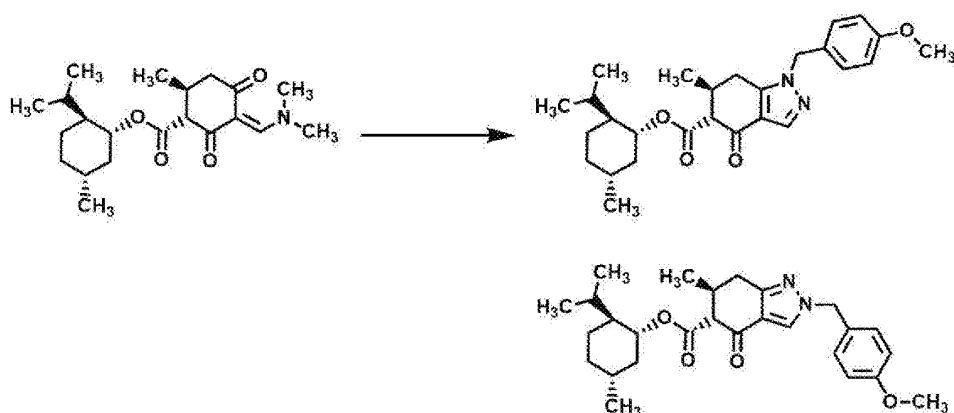


[0897] 先の工程で得られた (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル (1 R, 2 S) - 2 - メチル - 4, 6 - ジオキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (7.76 g) を N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6.74 ml) に混合した。反応液を 120℃ で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエンを用いて 2 回共沸した。得られた残渣を減圧乾燥することにより、表題化合物の粗生成物 (8.7 g) を得た。

[0898] 第4工程

(1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル (5 R, 6 S) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキシレート及び (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル (5 R, 6 S) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - カルボキシレートの混合物

[0899] [化241]



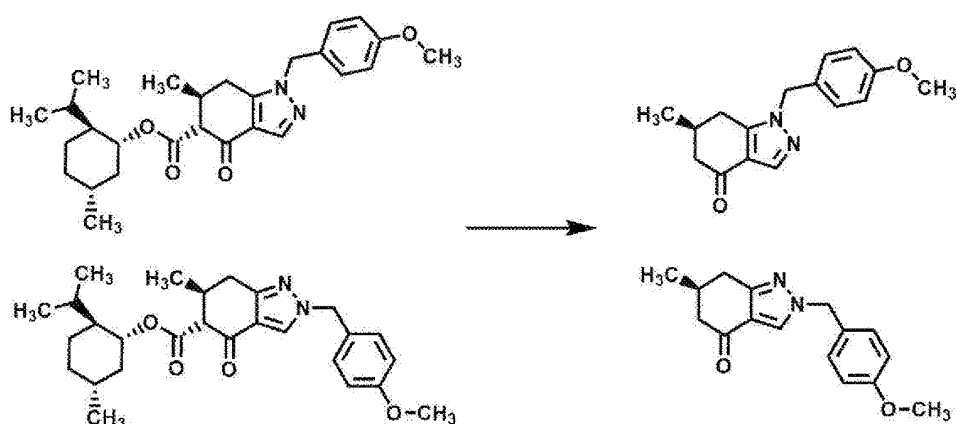
[0900] 先の工程で得られた (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル (1 R, 2 S, E) - 3 - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 6 - メチル - 2, 4 - ジオキソシクロヘキサノール - 1 - カルボキシレートの粗生成物 (8 g) 及び (4 - メトキシベンジル) ヒドラジン塩酸塩 (4 . 34 g) にイソプロパノール (120 ml) を加えた後、50℃で30分間撹拌した。反応液に酢酸 (6.27 ml) を加え、140℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、フェーズセパレーターで濾過後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (9.85 g) を得た。

[0901] 第5工程

(S) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 1, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インダゾール - 4 - オン及び (S) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 H - インダゾール - 4 - オンの混合物

[0902]

[化242]



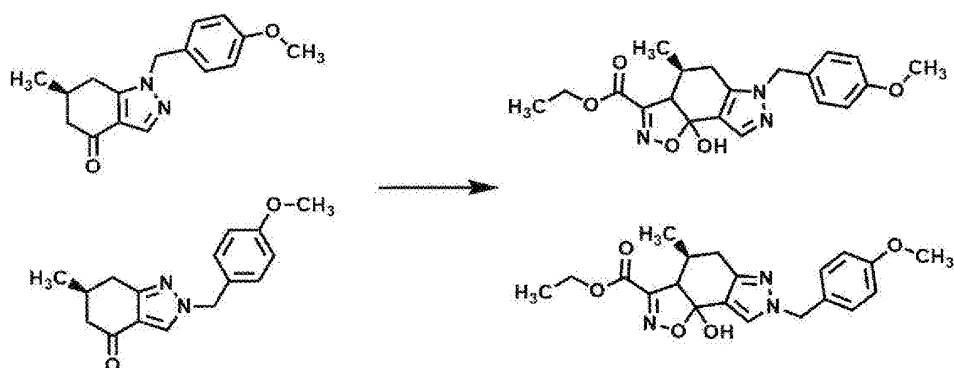
[0903] 先の工程で得られた (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル (5 R, 6 S) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキシレート及び (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル (5 R, 6 S) - 2 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 - オキソ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 5 - カルボキシレートの混合物の粗生成物 (9. 85 g) を DMSO (148 ml) - 水 (4. 93 ml) に混合した。この混合物に 4 - ジメチルアミノピリジン (4. 25 g) を加え、160℃で4時間攪拌した。室温にて反応液に水を加え、トルエンを用いて抽出した。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、フェーズセパレーターで濾過後、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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20 から 24 : 76) で精製することにより、表題化合物の混合物 (3. 7 g) を得た。

[0904] 第6工程

エチル (4 S) - 8 b - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチル - 3 a, 5, 6, 8 b - テトラヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - カルボキシレート及びエチル (4 S) - 8 b - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - メチル - 3 a, 5, 7

， 8 b - テトラヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5 , 4 - e] インダゾール - 3 - カルボキシレート の混合物

[0905] [化243]



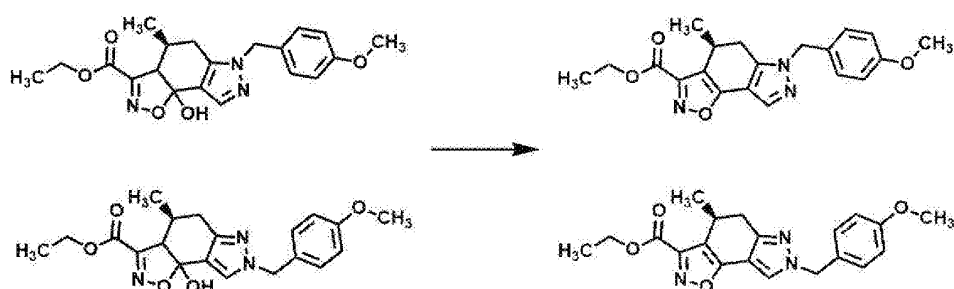
[0906] 2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (2.489 g) をテトラヒドロフラン (37 ml) に混合した。この溶液に、 -78°C で 1.3 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド / テトラヒドロフラン溶液 (13.69 ml) を滴下し、ニトリルオキシド溶液を調製した。別の反応容器において、先の工程で得られた (S) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 6-メチル - 1, 5, 6, 7-テトラヒドロ - 4 H - インダゾール - 4 - オン及び (S) - 2 - (4-メトキシベンジル) - 6-メチル - 2, 5, 6, 7-テトラヒドロ - 4 H - インダゾール - 4 - オンの混合物 (3.7 g) をテトラヒドロフラン (37 ml) に混合した。この溶液に、 -78°C で 1.3 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド / テトラヒドロフラン溶液 (12.63 ml) を滴下した。この反応混合物を、カニューレを通して、 -78°C に冷却した前記のニトリルオキシド溶液へ滴下し、1 時間攪拌した。この反応混合物を、室温まで昇温させながら 1 時間攪拌した。反応混合物に室温で 2 N 塩酸 (41.1 ml) を滴下したのち、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 = 40 : 60 から 85 : 15) で精製することにより

、表題化合物の粗生成物（3.4 g）を得た。

[0907] 第7工程

エチル (S)-6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレート及びエチル (S)-7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,7-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレートの混合物

[0908] [化244]



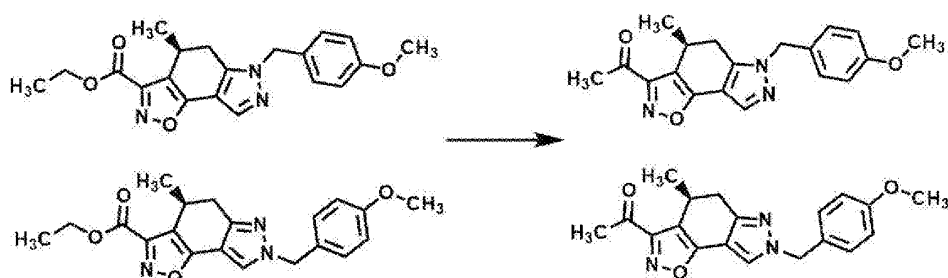
[0909] 先の工程で得られたエチル (4S)-8b-ヒドロキシー-6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-3a,5,6,8b-テトラヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレート及びエチル (4S)-8b-ヒドロキシー-7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-3a,5,7,8b-テトラヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレートの混合物（3.4 g）をテトラヒドロフラン（77.16 ml）に溶解した。氷冷下、反応液にトリエチルアミン（3.69 ml）及びメタンスルホン酸無水物（1.998 g）を順次加えた。反応液を0℃で30分間攪拌した。室温下、反応液にトリエチルアミン（3.69 ml）を加え、70℃で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣に室温で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（酢酸エチル：ヘキサン＝25：75から80：20）で精製することにより、表題化合物の混合物

(2.4 g)を得た。

[0910] 第8工程

(S)-1-(6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-イル)エタン-1-オン及び(S)-1-(7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,7-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-イル)エタン-1-オンの混合物

[0911] [化245]



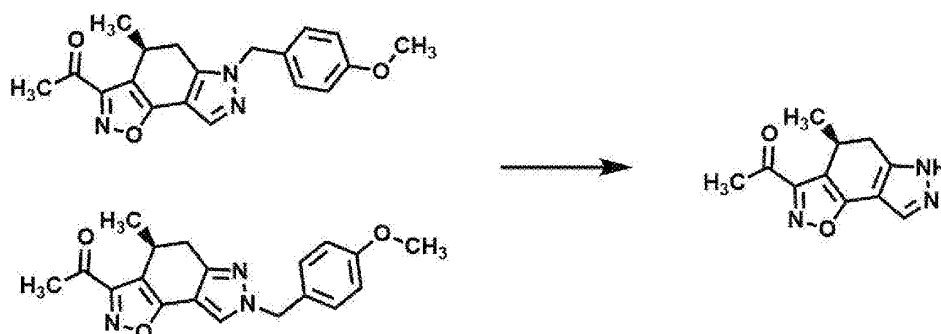
[0912] 先の工程で得られたエチル (S)-6-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレート及びエチル (S)-7-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5,7-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ[5,4-e]インダゾール-3-カルボキシレートの混合物(2.4 g)をトルエン(24 ml)に溶解した。-20℃で冷却下、トリエチルアミン(4.1 ml)及び1.04 M メチルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液(7.85 ml)の混合液を滴下し、0℃で1時間攪拌した。氷冷下、さらにトリエチルアミン(1.27 ml)及び1.08 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(2.4 ml)の混合液を滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に2 N 塩酸を加え、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及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、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(酢酸エチル：ヘキサン=30：70から53：47)で精製することに

より、表題化合物の混合物（１．５４ｇ）を得た。

[0913] 第９工程

(S)－１－（４－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－イソキサゾロ〔５，４－e〕インダゾール－３－イル）エタン－１－オン

[0914] [化246]



[0915] 先の工程で得られた (S)－１－（６－（４－メトキシベンジル）－４－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－イソキサゾロ〔５，４－e〕インダゾール－３－イル）エタン－１－オン及び (S)－１－（７－（４－メトキシベンジル）－４－メチル－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－イソキサゾロ〔５，４－e〕インダゾール－３－イル）エタン－１－オンの混合物（１．２ｇ）をトリフルオロ酢酸（１１．６ｍｌ）に混合した。反応液にアニソール（０．７５ｍｌ）を加えたのち、マイクロウェーブ（Biotage(登録商標) Initiator⁺）照射下、１３０℃で１時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、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＝２０：８０から８５：１５）で精製することにより、表題化合物（０．７１ｇ）を得た。

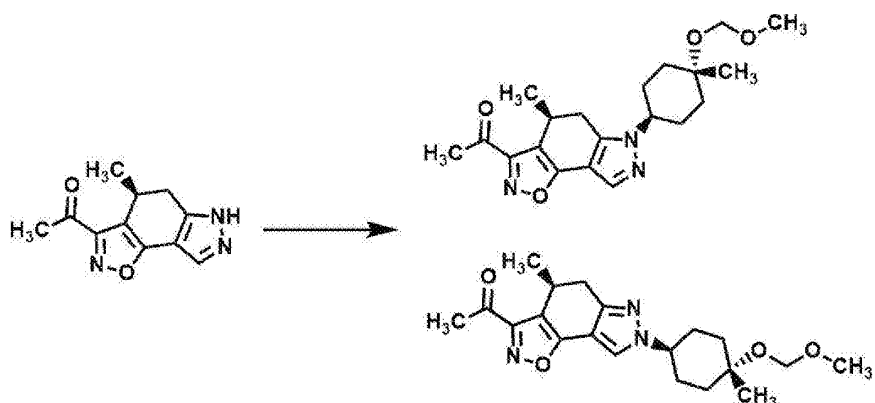
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.99 (d, J=6.94Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.70 - 2.81 (m, 1H), 2.88 - 3.00 (m, 1H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 13.07 (s, 1H)

[0916] 第１０工程

１－（(S)－７－（(1r, 4r)－４－（メトキシメトキシ）－４－メチルシクロヘキシル）－４－メチル－５，７－ジヒドロ－４Ｈ－イソキサゾ

ロ [5, 4-e] インダゾール-3-イル) エタン-1-オン及び1-((S)-6-((1r, 4r)-4-(メトキシメトキシ)-4-メチルシクロヘキシル)-4-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-3-イル) エタン-1-オンの混合物

[0917] [化247]



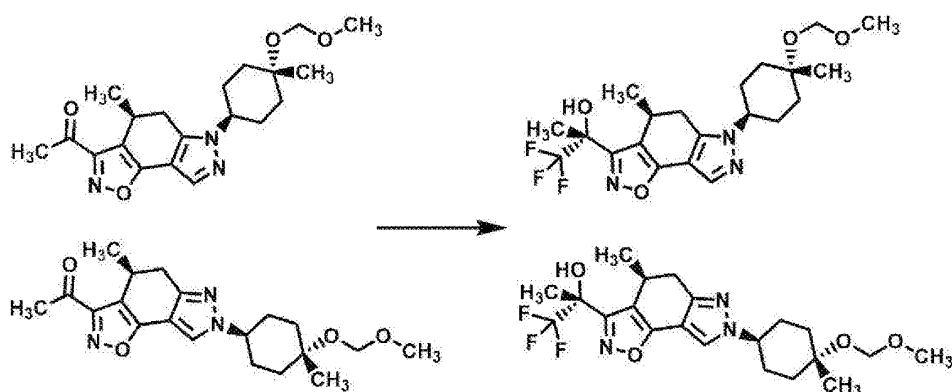
[0918] 先の工程で得られた (S)-1-(4-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-3-イル) エタン-1-オン (0.8 g) をジメチルホルムアミド (0.728 ml) に混合した。反応液に炭酸セシウム (2.184 g) 及びシス-4-(メトキシメトキシ)-4-メチルシクロヘキシル メタンスルホネート (0.1314 g) を加え、80℃で3時間攪拌した。室温にて反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去後、濾液を減圧濃縮した。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=12：88から100：0) で精製することにより、表題化合物の混合物 (897.9 mg) を得た。

[0919] 第11工程

(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-7-((1r, 4S)-4-(メトキシメトキシ)-4-メチルシクロヘキシル)-4-メチル-5, 7-ジヒドロ-4H-イソキサゾロ [5, 4-e] インダゾール-3-イル) プロパン-2-オール及び (R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-

((S) - 6 - ((1 r, 4 S) - 4 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルシクロヘキシル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オールの混合物

[0920] [化248]

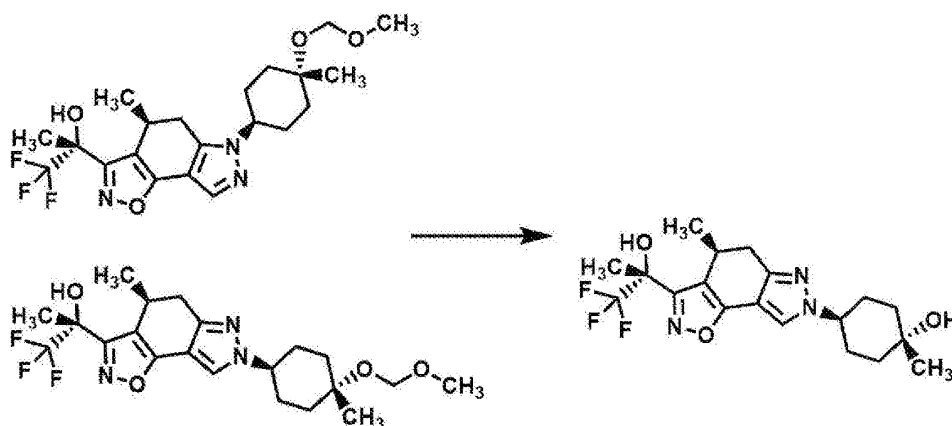


[0921] 先の工程で得られた 1 - ((S) - 7 - ((1 r, 4 r) - 4 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルシクロヘキシル) - 4 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オン及び 1 - ((S) - 6 - ((1 r, 4 r) - 4 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルシクロヘキシル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) エタン - 1 - オンの混合物 (897.9 mg) を N, N - ジメチルアセトアミド (4.041 ml) に混合した。氷冷下、この混合物に酢酸リチウム (42.8 mg) を加えた後、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (0.481 ml) を滴下した。反応混合物を氷冷下で 1 時間攪拌した。氷冷下、メタノール (0.404 ml) 及び炭酸カリウム (0.359 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、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 : ヘキサン = 8 : 92 から 66 : 34) で精製することにより、表題化合物の混合物 (774 mg) を得た。

[0922] 第 12 工程

(1 S, 4 r) - 1 - メチル - 4 - ((S) - 4 - 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) - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール

[0923] [化249]



[0924] 先の工程で得られた (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 7 - ((1 r, 4 S) - 4 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルシクロヘキシル) - 4 - メチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オール及び (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 6 - ((1 r, 4 S) - 4 - (メトキシメトキシ) - 4 - メチルシクロヘキシル) - 4 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - イソキサゾロ [5, 4 - e] インダゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - オールの混合物 (7 7 4 m g) をテトラヒドロフラン (6 . 6 5 6 m l) に混合した。室温で反応液に 6 N 塩酸 (1 . 2 5 1 m l) を加え、6 0 ° C で 3 0 分間攪拌した。氷冷下、反応液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クロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 8 0 : 2 0 から 1 0 0 : 0) で精製した。高極性異性体を含むフラクションを減圧濃縮し、酢酸エチル (1 m l) 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（192.8 mg）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) 1.03 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.50 - 1.62 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 4H), 2.71 (d, J=16.09Hz, 1H), 2.84 (dd, J=16.09, 6.73Hz, 1H), 3.35 - 3.37 (m, 1H), 4.14 - 4.19 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)

[0925] 上記製造方法1から製造方法10並びに製造例1から16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105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。

[0926] Remarks

1（実施例14から24、26、27、29、30、32、34から39、42から58、99及び101から104）

ラセミ体

2（実施例26）

シクロブタン部のシーストランス未決定、実施例29のシーストランス異性体

3（実施例27）

シクロブタン部のシーストランス未決定、実施例30のシーストランス異性体

4（実施例29）

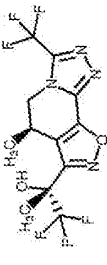
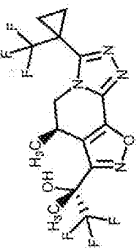
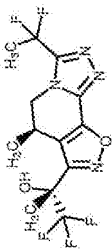
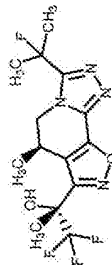
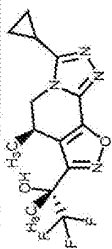
シクロブタン部のシーストランス未決定、実施例26のシーストランス異性体

5（実施例30）

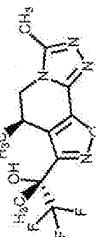
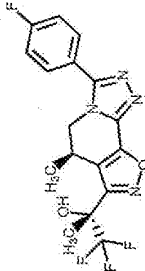
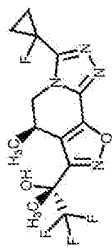
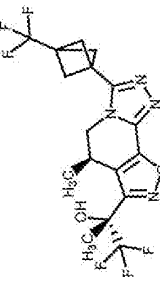
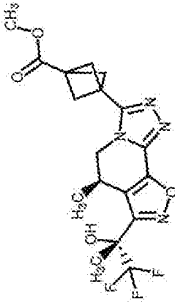
シクロブタン部のシーストランス未決定、実施例27のシーストランス異性体

[0927]

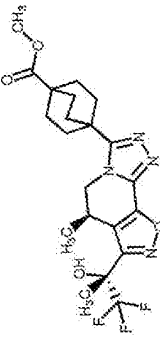
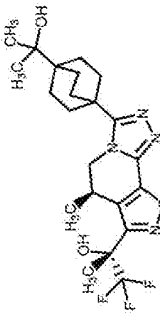
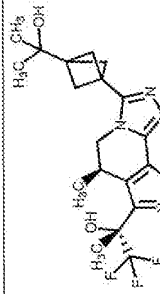
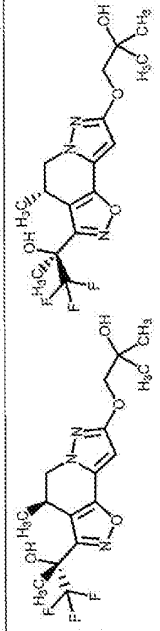
[表1-1]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
1		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.56 ~ 3.60 (m, 1H), 4.40 (d, J=3.24Hz, 2H), 7.49 (s, 1H)	357	401 (M+1+46)	
2		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.32 ~ 1.34 (m, 1H), 1.47 ~ 1.49 (m, 1H), 1.53 ~ 1.62 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 3.55 (t, J=5.90Hz, 1H), 4.22 (dd, J=12.77, 4.74Hz, 1H), 4.37 (d, J=12.77Hz, 1H), 7.42 (s, 1H)	397	441 (M+1+46)	
3		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.22 (t, J=19.54Hz, 3H), 3.51 ~ 3.57 (m, 1H), 4.33 (dd, J=13.41, 5.09Hz, 1H), 4.44 (d, J=13.41Hz, 1H), 7.43 (s, 1H)	353	397 (M+1+46)	
4		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (t, J=7.86Hz, 6H), 1.87 (d, J=15.95Hz, 3H), 3.50 ~ 3.53 (m, 1H), 4.29 (dd, J=13.00, 4.97Hz, 1H), 4.51 (d, J=13.00Hz, 1H), 7.41 (s, 1H)	349	393 (M+1+46)	
5		(400 MHz, DMSO-D6) 0.95 ~ 1.05 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.06 ~ 2.08 (m, 1H), 3.51 ~ 3.52 (m, 1H), 4.43 (dd, J=13.53, 5.55Hz, 1H), 4.38 (d, J=13.53Hz, 1H), 7.36 (s, 1H)	329	373 (M+1+46)	

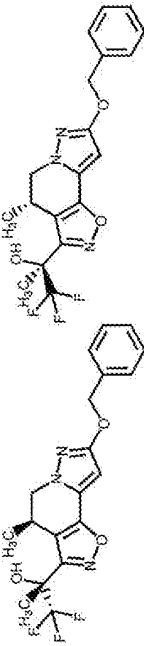
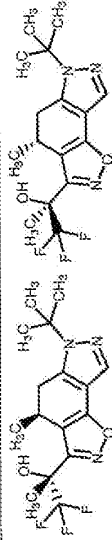
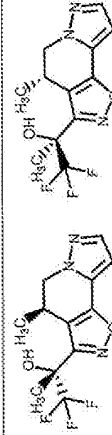
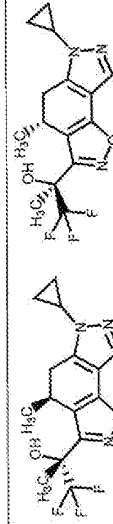
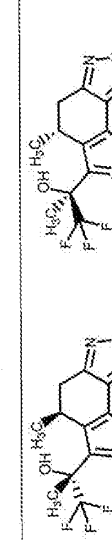
[0928] [表1-2]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
6		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.50 - 3.52 (m, 1H), 4.06 (dd, J=12.89, 4.74Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.89Hz, 1H), 7.37 (s, 1H)	303	347 (M+1+46)	
7		(400 MHz, DMSO-D6) 1.14 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.51 - 3.57 (m, 1H), 4.27 (d, J=12.72Hz, 1H), 4.41 (dd, J=13.29, 4.87Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (t, J=8.79Hz, 2H), 7.81 - 7.83 (m, 2H)	383	427 (M+1+46)	
8		(400 MHz, DMSO-D6) 1.17 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.27 - 1.37 (m, 2H), 1.52 - 1.65 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 7.41 (s, 1H)	347	391 (M+1+46)	
9		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (t, J=4.05Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.49 - 2.60 (m, 6H), 3.43 - 3.48 (m, 1H), 4.17 (dd, J=12.77, 5.20Hz, 1H), 4.43 (d, J=12.77Hz, 1H), 7.40 (s, 1H)	423	467 (M+1+46)	
10		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.49 - 2.58 (m, 6H), 3.43 - 3.48 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.16 (dd, J=13.12, 5.20Hz, 1H), 4.40 (d, J=13.12Hz, 1H), 7.39 (s, 1H)	413	457 (M+1+46)	

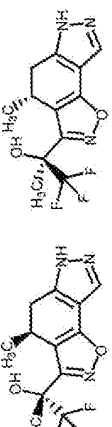
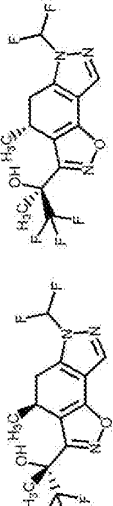
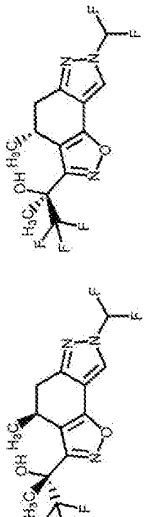
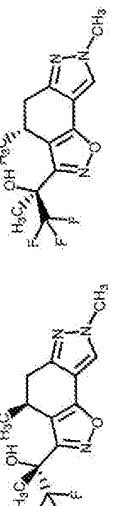
[0929] [表1-3]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
11		(400 MHz, DMSO-D6) 1.13 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.77 - 1.86 (m, 9H), 1.90 - 2.04 (m, 6H), 3.39 - 3.45 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.11 - 4.18 (m, 1H), 4.66 (d, J=12.48Hz, 1H), 7.35 (s, 1H)	455	499 (M-1+46)	
12		(400 MHz, DMSO-D6) 1.01 (s, 6H), 1.12 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.53 - 1.59 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 6H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.08 - 4.15 (m, 1H), 4.66 - 4.69 (m, 1H), 7.36 (s, 1H)	455	499 (M-1+46)	
13		(400 MHz, DMSO-D6) 1.09 (s, 6H), 1.14 (d, J=6.84Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.04 - 2.13 (m, 6H), 3.46 - 3.48 (m, 1H), 4.14 (dd, J=13.46, 4.97Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.36 (d, J=13.46Hz, 1H), 7.38 (s, 1H)	413	457 (M-1+46)	
14		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 - 1.21 (m, 9H), 1.78 (s, 3H), 3.39 - 3.41 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.08 - 4.10 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	376	420 (M-1+46)	1

[0930] [表1-4]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
15		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.41 - 3.42 (m, 1H), 4.12 (d, J=3.24Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 6H)	394	438 (M-1+46)	1
16		(400 MHz, DMSO-D6) 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 3.01 - 3.11 (m, 1H), 3.23 - 3.42 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	344	ピークなし	1
17		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.44 - 3.46 (m, 1H), 4.25 (dd, J=13.00, 5.20Hz, 1H), 4.34 (d, J=13.00Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.86Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.64 (d, J=2.08Hz, 1H)	288	332 (M-1+46)	1
18		(400 MHz, DMSO-D6) 0.93 - 1.14 (m, 7H), 1.73 (s, 3H), 2.98 - 3.06 (m, 2H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 3.58 - 3.68 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H)	328	372 (M-1+46)	1
19		(400 MHz, DMSO-D6) 0.92 - 0.99 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.04 - 1.10 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 2.67 (d, J=15.96Hz, 1H), 2.81 (dd, J=15.95, 6.70Hz, 1H), 3.27 - 3.39 (m, 1H), 3.67 - 3.77 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)	328	ピークなし	1

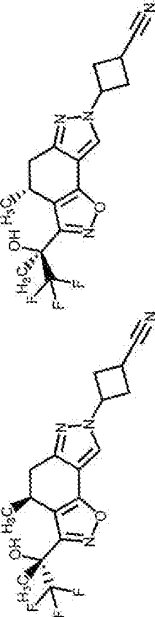
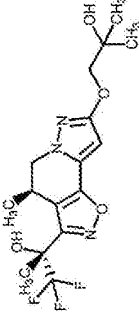
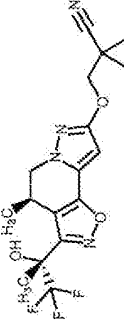
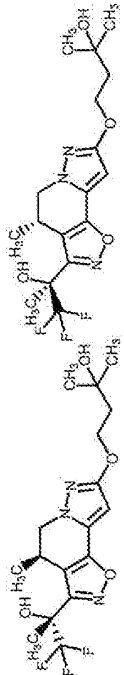
[0931] [表1-5]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
20		(400 MHz, DMSO-D6) 1.01 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.62 - 2.92 (m, 2H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.98 (s, 1H)	288	286	1
21		(400 MHz, DMSO-D6) 1.06 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 3.11 - 3.17 (m, 2H), 3.38 - 3.51 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.94 (t, J=57.68Hz, 1H), 8.15 (s, 1H)	338	382 (M+1+46)	1
22		(400 MHz, DMSO-D6) 1.05 (t, J=7.51Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.81 (d, J=15.95Hz, 1H), 2.93 (dd, J=16.41, 6.70Hz, 1H), 3.37 - 3.48 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.80 (t, J=58.84Hz, 1H), 8.67 (s, 1H)	338	382 (M+1+46)	1
23		(400 MHz, DMSO-D6) 1.01 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.68 (d, J=15.94Hz, 1H), 2.83 (dd, J=15.84, 6.94Hz, 1H), 3.28 - 3.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)	302	ピークなし	1
24		(400 MHz, DMSO-D6) 1.05 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.90 - 2.96 (m, 2H), 3.29 - 3.44 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H)	302	ピークなし	1

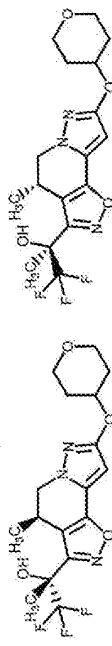
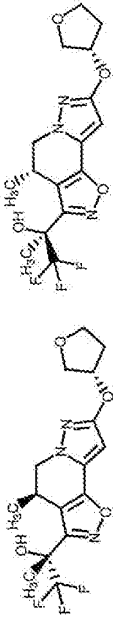
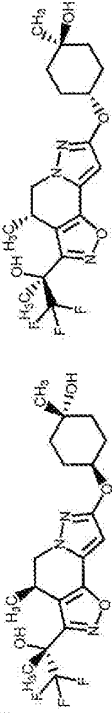
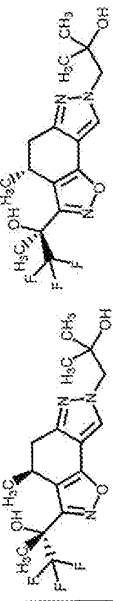
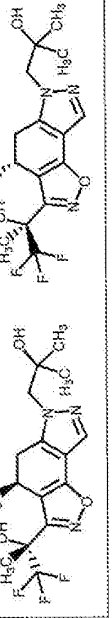
[0932] [表1-6]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
25		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (t, J=3.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.55 (t, J=6.01Hz, 1H), 4.30 (dd, J=13.35, 4.97Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.35Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (t, J=51.44Hz, 1H)	339	383 (M+1+46)	
26		(400 MHz, DMSO-D6) 1.04 (d, J=6.54Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.70 - 3.05 (m, 6H), 3.38 - 3.40 (m, 1H), 3.50 - 3.53 (m, 1H), 5.24 - 5.26 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)	367	411 (M+1+46)	1, 2
27		(400 MHz, DMSO-D6) 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.73 - 2.93 (m, 6H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 3.45 - 3.51 (m, 1H), 5.18 - 5.20 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H)	367	411 (M+1+46)	1, 3
28		(400 MHz, DMSO-D6) 1.01 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.62 - 2.92 (m, 2H), 3.32 - 3.41 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 12.98 (s, 1H)	298	286	
29		(400 MHz, DMSO-D6) 1.04 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.76 - 2.94 (m, 6H), 3.24 - 3.27 (m, 1H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 4.85 - 4.97 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)	367	411 (M+1+46)	1, 4

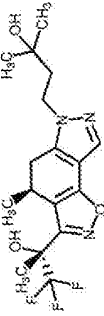
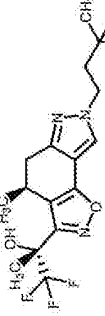
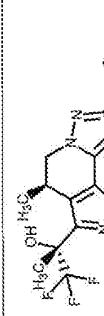
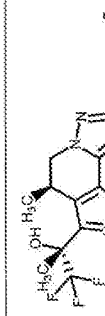
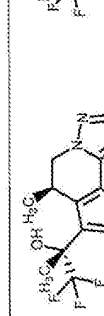
[0933] [表1-7]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+·	Mass M-1	Remarks
30		(400 MHz, DMSO-D6) 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.72 - 2.91 (m, 6H), 3.19 - 3.24 (m, 1H), 3.34 - 3.38 (m, 1H), 4.83 - 4.90 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)	367	411 (M-1+46)	1, 5
31		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 - 1.20 (m, 9H), 1.77 (s, 3H), 3.39 - 3.41 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.08 - 4.09 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	376	420 (M-1+46)	
32		(400 MHz, DMSO-D6) 1.04 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.74 (d, J=14.85Hz, 1H), 2.87 (dd, J=14.85, 5.66Hz, 1H), 3.10 (t, J=6.47Hz, 2H), 3.37 - 3.40 (m, 1H), 4.41 (t, J=6.47Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)	341	385 (M-1+46)	1
33		(400 MHz, DMSO-D6) 1.14 - 1.19 (m, 7H), 1.78 (s, 3H), 3.37 - 3.42 (m, 1H), 4.08 - 4.09 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	383	427 (M-1+46)	
34		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (s, 6H), 1.19 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.83 (t, J=7.23Hz, 2H), 3.38 - 3.40 (m, 1H), 4.09 (d, J=3.01Hz, 2H), 4.21 (t, J=7.23Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	390	434 (M-1+46)	1

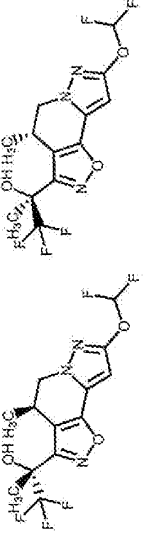
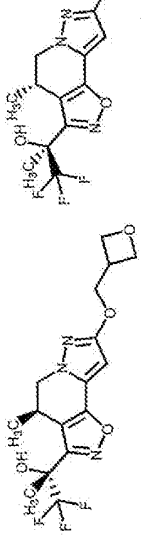
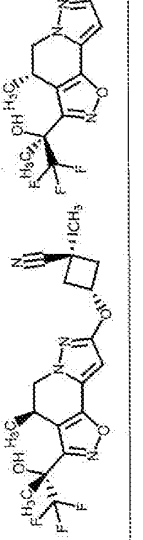
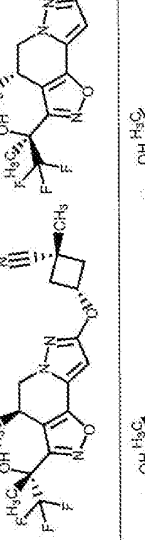
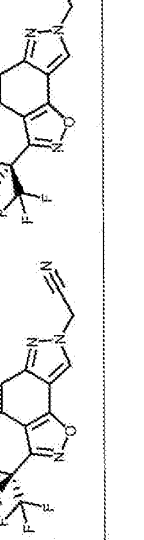
[0934] [表1-8]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
35		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 3H), 3.84 - 3.86 (m, 2H), 4.09 (d, J=3.24Hz, 2H), 4.66 - 4.67 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	388	432 (M-1+46)	1
36		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.02 - 2.04 (m, 1H), 2.17 - 2.21 (m, 1H), 3.39 - 3.41 (m, 1H), 3.72 - 3.80 (m, 1H), 3.83 - 3.86 (m, 3H), 4.10 (d, J=3.24Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	374	418 (M-1+46)	1
37		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (d, J=17.11Hz, 3H), 1.19 (q, J=6.94Hz, 3H), 1.38 - 1.41 (m, 2H), 1.57 - 1.66 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.89 - 1.93 (m, 2H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 4.08 (d, J=3.24Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.56 - 4.61 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	416	460 (M-1+46)	1
38		(400 MHz, DMSO-D6) 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.68 - 2.74 (m, 1H), 2.80 - 2.87 (m, 1H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)	360	404 (M-1+46)	1
39		(400 MHz, DMSO-D6) 1.02 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.88 - 2.95 (m, 1H), 3.00 - 3.07 (m, 1H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)	360	404 (M-1+46)	1

[0935] [表1-9]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
40		(400 MHz, DMSO-D6) 1.06 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.81 - 1.83 (m, 2H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 3.40 - 3.41 (m, 1H), 4.18 - 4.20 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)	374	418 (M+1+46)	
41		(400 MHz, DMSO-D6) 1.03 (d, J=7.48Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.91 - 1.92 (m, 2H), 2.70 (d, J=16.39Hz, 1H), 2.84 (dd, J=16.39, 7.11Hz, 1H), 3.28 - 3.38 (m, 1H), 4.19 (t, J=7.85Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)	374	418 (M+1+46)	
42		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.43 - 3.44 (m, 1H), 4.16 - 4.17 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H)	343	367 (M+1+46)	1
43		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.39 - 3.42 (m, 1H), 3.63 (t, J=4.51Hz, 2H), 4.09 (d, J=3.24Hz, 2H), 4.22 - 4.24 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	362	406 (M+1+46)	1
44		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.42 - 3.44 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.81 (q, J=2.59Hz, 1H), 5.95 (q, J=2.39Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	336	380 (M+1+46)	1

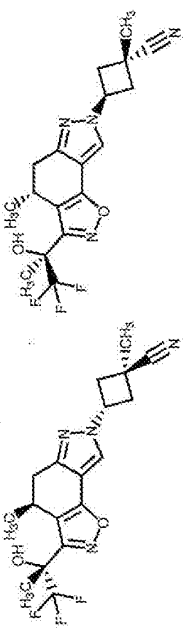
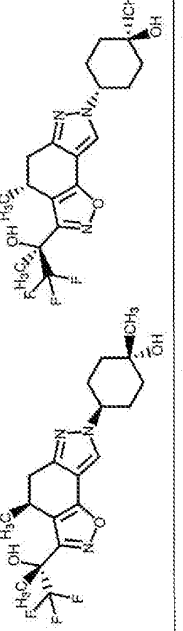
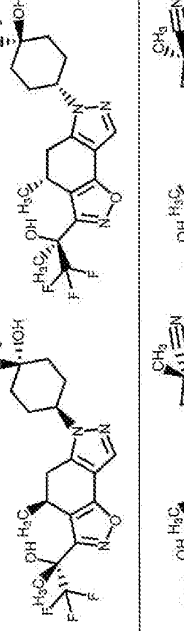
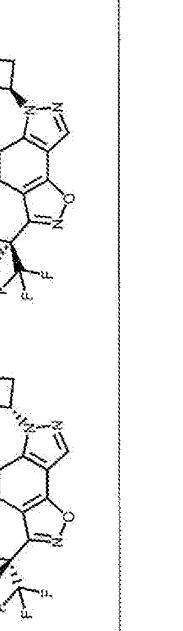
[0936] [表1-10]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
45		(400 MHz, DMSO-D6) 1.18 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.21 - 1.24 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 3.39 - 3.48 (m, 1H), 4.14 - 4.25 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.51 - 7.14 (m, 1H)	354	396 (M-1+46)	1
46		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 4.10 - 4.10 (m, 2H), 4.35 (d, J=6.70Hz, 2H), 4.41 (t, J=6.01Hz, 2H), 4.69 (dd, J=7.99, 6.13Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	374	418 (M-1+46)	1
47		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.26 - 2.27 (m, 2H), 2.95 - 3.01 (m, 2H), 3.38 - 3.41 (m, 1H), 4.10 - 4.10 (m, 2H), 4.97 (t, J=7.38Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	397	441 (M-1+46)	1
48		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.56 - 2.59 (m, 2H), 2.64 - 2.67 (m, 2H), 3.40 - 3.41 (m, 1H), 4.09 - 4.09 (m, 2H), 4.97 - 5.03 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	397	441 (M-1+46)	1
49		(400 MHz, DMSO-D6) 1.05 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.77 (d, J=16.09Hz, 1H), 2.90 (dd, J=16.09, 6.73Hz, 1H), 3.38 - 3.41 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 8.25 (s, 1H)	327	371 (M-1+46)	1

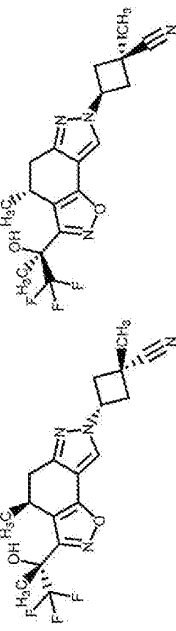
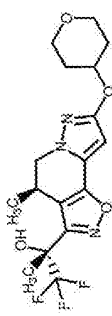
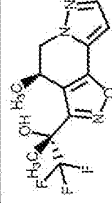
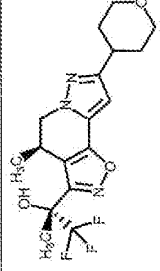
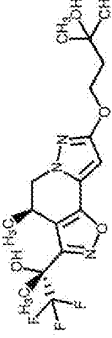
[0937] [表1-11]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
50		(400 MHz, DMSO-D6) 1.06 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.98 (dd, J=16.27, 7.11Hz, 1H), 3.09 (d, J=16.27Hz, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)	327	371 (M+46)	1
51		(400 MHz, DMSO-D6) 1.07 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.84 - 2.90 (m, 6H), 3.04 (d, J=4.49Hz, 2H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)	379	423 (M+46)	1
52		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.58 - 1.71 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.79 - 1.88 (m, 2H), 2.80 - 2.93 (m, 1H), 3.36 - 3.49 (m, 3H), 3.83 - 3.93 (m, 2H), 4.17 (dd, J=13.41, 5.09Hz, 1H), 4.24 (d, J=12.02Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	372	416 (M+46)	1
53		(400 MHz, DMSO-D6) 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.59 (dd, J=11.97, 9.02Hz, 1H), 2.73 (dd, J=11.97, 8.67Hz, 1H), 2.91 - 3.03 (m, 4H), 3.37 - 3.39 (m, 1H), 5.13 - 5.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)	381	425 (M+46)	1

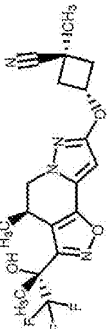
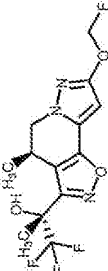
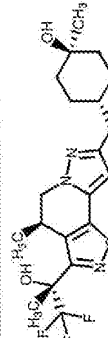
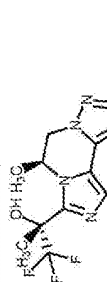
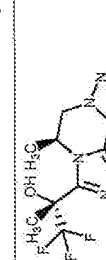
[0938] [表1-12]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
64		(400 MHz, DMSO-D6) 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.64 - 2.67 (m, 2H), 2.75 (d, J=15.95Hz, 1H), 2.87 (dd, J=15.95, 6.47Hz, 1H), 2.98 - 2.98 (m, 2H), 3.37 - 3.38 (m, 1H), 5.06 - 5.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)	381	425 (M+1+46)	1
65		(400 MHz, DMSO-D6) 1.03 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.50 - 1.62 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 4H), 2.71 (d, J=16.09Hz, 1H), 2.84 (dd, J=16.09, 6.73Hz, 1H), 3.35 - 3.37 (m, 1H), 4.14 - 4.19 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)	400	444 (M+1+46)	1
66		(400 MHz, DMSO-D6) 1.05 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.56 - 1.64 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.83 - 1.96 (m, 4H), 2.94 - 3.01 (m, 2H), 3.39 - 3.40 (m, 1H), 4.25 - 4.26 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H)	400	444 (M+1+46)	1
67		(400 MHz, DMSO-D6) 1.04 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.58 - 2.64 (m, 2H), 2.88 - 3.14 (m, 4H), 3.39 - 3.41 (m, 1H), 5.20 - 5.22 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)	381	425 (M+1+46)	1

[0939] [表1-13]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
58		(400 MHz, DMSO-D6) 1.04 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 2.77 (d, J=15.71Hz, 1H), 2.88 (dd, J=15.71, 6.73Hz, 1H), 2.96 - 3.02 (m, 2H), 3.36 - 3.39 (m, 1H), 5.11 - 5.13 (m, 1H), 7.05 (d, J=3.74Hz, 1H), 8.24 (s, 1H)	381	425 (M-1+46)	1
59		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.60 - 1.63 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 2.00 - 2.02 (m, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 3H), 3.64 - 3.66 (m, 2H), 4.09 (d, J=3.24Hz, 2H), 4.66 - 4.67 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	368	432 (M-1+46)	
60		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.44 - 3.46 (m, 1H), 4.25 (dd, J=13.00, 5.20Hz, 1H), 4.34 (d, J=13.00Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.85Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.64 (d, J=2.08Hz, 1H)	288	332 (M-1+46)	
61		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.58 - 1.71 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.79 - 1.88 (m, 2H), 2.80 - 2.93 (m, 1H), 3.36 - 3.48 (m, 3H), 3.83 - 3.93 (m, 2H), 4.17 (dd, J=13.41, 5.09Hz, 1H), 4.24 (d, J=12.03Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	372	416 (M-1+46)	
62		(400 MHz, DMSO-D6) 1.15 (s, 6H), 1.19 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.83 (t, J=7.23Hz, 2H), 3.38 - 3.40 (m, 1H), 4.09 (d, J=3.01Hz, 2H), 4.21 (t, J=7.23Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	390	434 (M-1+46)	

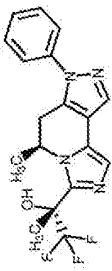
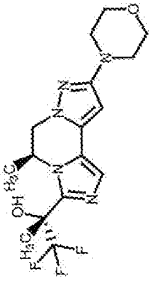
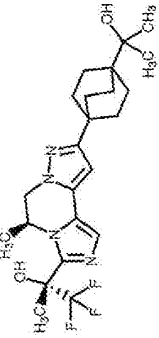
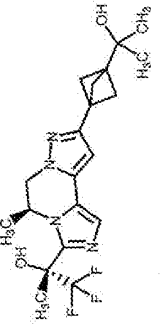
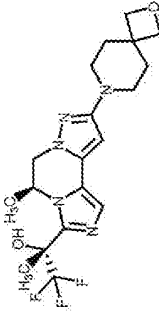
[0940] [表1-14]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
63		(400 MHz, DMSO-D6) 1.19 (d, J=7.17Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.26 - 2.27 (m, 2H), 2.95 - 3.01 (m, 2H), 3.38 - 3.41 (m, 1H), 4.10 - 4.10 (m, 2H), 4.97 (t, J=7.28Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	397	441 (M-1+46)	
64		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.42 - 3.44 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 5.81 (q, J=2.39Hz, 1H), 5.95 (q, J=2.39Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)	336	380 (M-1+46)	
65		(400 MHz, DMSO-D6) 1.16 (d, J=17.11Hz, 3H), 1.19 (q, J=6.94Hz, 3H), 1.38 - 1.41 (m, 2H), 1.57 - 1.66 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.89 - 1.93 (m, 2H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 4.08 (d, J=3.24Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.56 - 4.61 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	416	460 (M-1+46)	
66		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.10 - 4.22 (m, 2H), 4.28 (t, J=3.81Hz, 1H), 4.36 (t, J=3.81Hz, 1H), 4.64 (t, J=3.81Hz, 1H), 4.76 (t, J=3.81Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	349	347	
67		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.10 - 4.21 (m, 2H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	317	315	

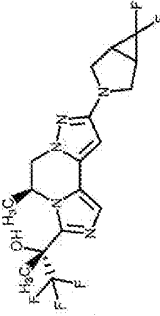
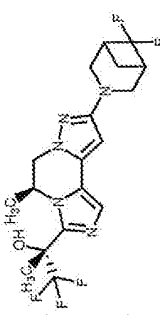
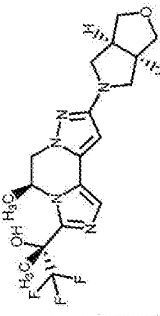
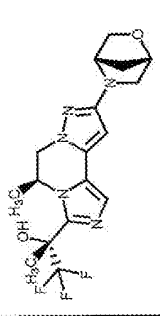
[0941] [表1-15]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
68		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.24Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.58 - 3.65 (m, 2H), 4.09 - 4.22 (m, 4H), 5.26 - 5.35 (m, 1H), 5.98 (d, J=1.16Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	361	359	
69		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.37 - 1.44 (m, 6H), 1.71 - 1.77 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 3.05 (d, J=5.55Hz, 2H), 4.17 - 4.23 (s, 3H), 4.28 - 4.33 (m, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	425	453 (M+1+46)	
70		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 3.42 (d, J=5.55Hz, 2H), 4.18 - 4.25 (m, 1H), 4.30 - 4.36 (m, 1H), 4.49 - 4.53 (m, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	383	427 (M+1+46)	
71		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.80 - 1.86 (m, 9H), 1.94 - 1.99 (m, 6H), 4.19 - 4.25 (m, 1H), 4.30 - 4.36 (m, 1H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	420	464 (M+1+46)	
72		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.73Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.33 - 4.39 (m, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)	378	422 (M+1+46)	

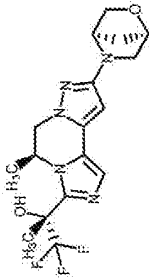
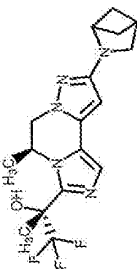
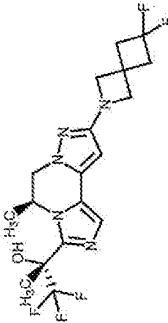
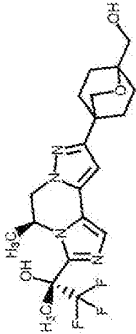
[0942] [表1-16]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
73		(400 MHz, DMSO-D6) 1.09 (d, J=6.24Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.99 (d, J=16.93Hz, 1H), 3.46 (dd, J=16.93, 7.26Hz, 1H), 5.33 - 5.35 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.42 - 7.43 (m, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 4H), 7.97 (s, 1H)	363	407 (M-1+46)	
74		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.06 - 3.10 (m, 4H), 3.66 - 3.70 (m, 4H), 4.08 - 4.21 (m, 2H), 5.25 - 5.33 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	372	370	
75		(400 MHz, DMSO-D6) 0.99 (s, 6H), 1.21 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.38 - 1.43 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 5H), 1.69 - 1.76 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 5.26 - 5.34 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	453	497 (M-1+46)	
76		(400 MHz, DMSO-D6) 1.11 (s, 6H), 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 4.20 (s, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.37 - 4.42 (m, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)	411	455 (M-1+46)	
77		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.82 - 1.85 (m, 4H), 3.05 - 3.09 (m, 4H), 4.07 - 4.18 (m, 2H), 4.32 (s, 4H), 5.26 - 5.32 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	412	410	

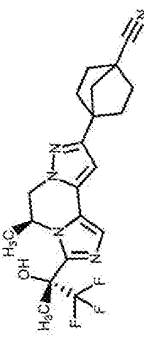
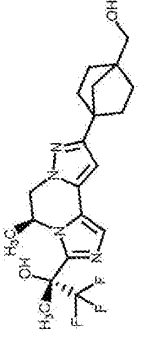
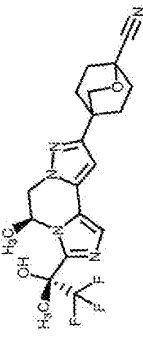
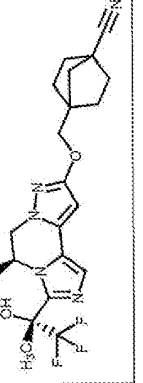
[0943] [表1-17]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M ⁺	Mass M-1	Remarks
78		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.57 - 2.61 (m, 2H), 3.49 - 3.53 (m, 2H), 3.57 - 3.60 (m, 2H), 4.07 - 4.20 (m, 2H), 5.25 - 5.32 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	404	402	
79		(400 MHz, DMSO-D6) 1.29 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.69 (dd, J=17.22, 9.83Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.94 - 1.98 (m, 1H), 2.94 - 2.99 (m, 2H), 3.45 (dd, J=10.17, 2.54Hz, 2H), 3.72 - 3.75 (m, 2H), 4.11 (dd, J=13.29, 3.81Hz, 1H), 4.17 - 4.21 (m, 1H), 5.25 - 5.33 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	416	416	
80		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.88 - 2.92 (m, 2H), 3.07 - 3.10 (m, 2H), 3.21 - 3.25 (m, 2H), 3.46 (dd, J=8.90, 4.05Hz, 2H), 3.83 - 3.87 (m, 2H), 4.10 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.17 - 4.20 (m, 1H), 5.27 - 5.31 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	388	386	
81		(400 MHz, DMSO-D6) 1.28 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.75 - 1.78 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.86 (dd, J=9.94, 1.95Hz, 1H), 3.08 (d, J=9.48Hz, 1H), 3.34 - 3.37 (m, 1H), 3.66 - 3.68 (m, 1H), 3.71 (d, J=7.40Hz, 1H), 4.11 (dd, J=13.41, 3.70Hz, 1H), 4.17 - 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 5.28 - 5.31 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	384	382	

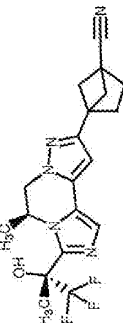
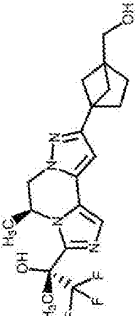
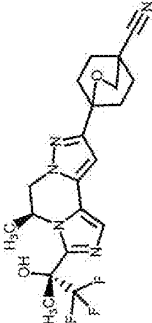
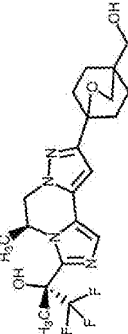
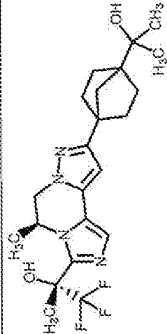
[0944] [表1-18]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+·	Mass M-1	Remarks
82		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.75 - 1.79 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.85 - 1.88 (m, 1H), 3.10 (d, J=9.71Hz, 1H), 3.34 - 3.35 (m, 1H), 3.66 - 3.68 (m, 1H), 3.70 (d, J=7.63Hz, 1H), 4.11 (dd, J=13.64, 3.47Hz, 1H), 4.17 - 4.20 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 5.28 - 5.31 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	384	382	
83		(400 MHz, DMSO-D6) 1.24 - 1.31 (m, 5H), 1.79 - 1.94 (m, 5H), 2.82 - 2.86 (m, 1H), 3.21 (dd, J=11.44, 7.74Hz, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 3H), 5.27 - 5.32 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	368	366	
84		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.63 (t, J=12.60Hz, 4H), 3.87 (s, 4H), 4.10 - 4.16 (m, 2H), 5.28 - 5.30 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	418	462 (M-1+46)	
85		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.60 - 1.97 (m, 11H), 3.19 (d, J=6.01Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.18 - 4.25 (m, 1H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 4.49 - 4.53 (m, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	427	471 (M-1+46)	

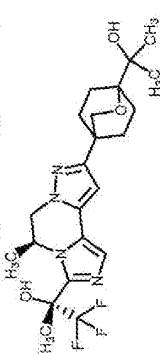
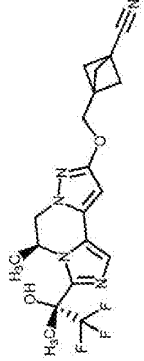
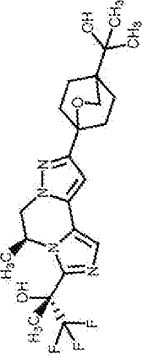
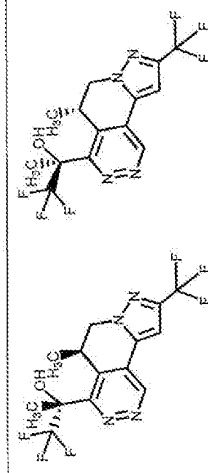
[0945] [表1-19]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+·	Mass M+·	Remarks
86		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 2.10 (m, 6H), 4.23 (dd, J=13.41, 3.93Hz, 1H), 4.35 (d, J=13.41Hz, 1H), 5.27 - 5.39 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	406	404	
87		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.25 - 1.35 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.58 - 1.71 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.84 - 1.95 (m, 2H), 3.47 (d, J=5.32Hz, 2H), 4.21 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.33 (d, J=13.52Hz, 1H), 4.42 (t, J=5.32Hz, 1H), 5.28 - 5.36 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.23 (s, 1H)	411	409	
88		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.92 - 2.18 (m, 6H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.20 - 4.25 (m, 1H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 5.36 - 5.28 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	422	466 (M+·+46)	
89		(400 MHz, DMSO-D6) 1.26 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.48 - 1.54 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.84 - 1.90 (m, 6H), 3.71 (s, 2H), 4.10 - 4.14 (m, 2H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	450	494 (M+·+46)	
90		(400 MHz, DMSO-D6) 1.27 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.38 - 1.44 (m, 2H), 1.68 - 1.75 (m, 4H), 1.78 - 1.86 (m, 5H), 1.91 - 2.00 (m, 2H), 4.13 - 4.18 (m, 4H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)	438	480 (M+·+46)	

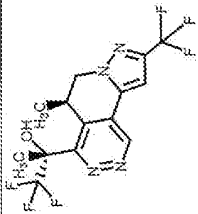
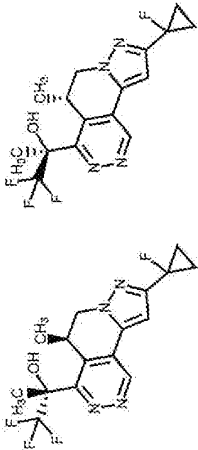
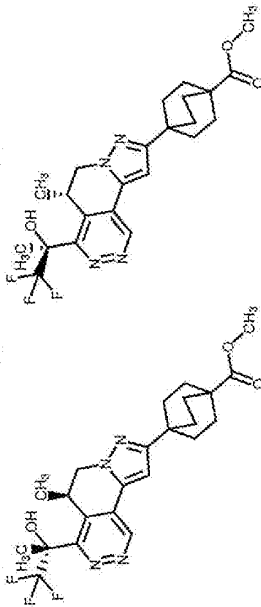
[0946] [表1-20]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
91		(400 MHz, DMSO-D6) 1.22 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.76 - 1.84 (m, 5H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 2.07 - 2.13 (m, 2H), 2.20 - 2.27 (m, 2H), 4.24 (dd, J=13.64, 3.93Hz, 1H), 4.36 (d, J=12.72Hz, 1H), 5.27 - 5.38 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	392	390	
92		(400 MHz, DMSO-D6) 1.23 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.29 - 1.33 (m, 2H), 1.55 - 1.62 (m, 2H), 1.65 - 1.70 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.87 - 1.94 (m, 2H), 3.51 (d, J=5.32Hz, 2H), 4.22 (dd, J=13.52, 4.28Hz, 1H), 4.34 (d, J=12.48Hz, 1H), 4.43 (t, J=5.32Hz, 1H), 5.27 - 5.37 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	397	395	
93		(400 MHz, DMSO-D6) 1.20 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.91 - 2.04 (m, 2H), 2.06 - 2.29 (m, 6H), 4.05 (s, 2H), 4.23 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.34 (d, J=13.52Hz, 1H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)	422	420	
94		(400 MHz, DMSO-D6) 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.43 - 1.55 (m, 2H), 1.58 - 1.68 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.84 - 1.98 (m, 2H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 3.12 (d, J=5.32Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.22 (dd, J=13.52, 4.05Hz, 1H), 4.33 (d, J=12.72Hz, 1H), 4.48 (t, J=5.32Hz, 1H), 5.26 - 5.37 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	427	425	
95		(400 MHz, DMSO-D6) 1.24 (s, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.35 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.39 - 1.48 (m, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 1.87 - 2.00 (m, 7H), 3.07 (s, 1H), 4.25 - 4.37 (m, 2H), 5.25 - 5.36 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)	439	437	

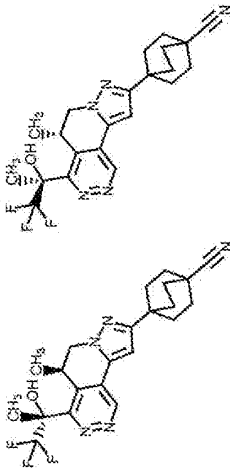
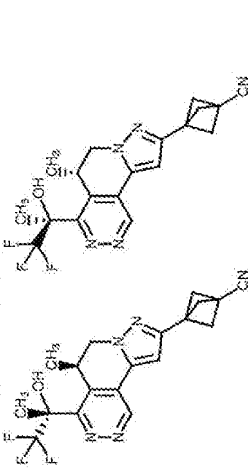
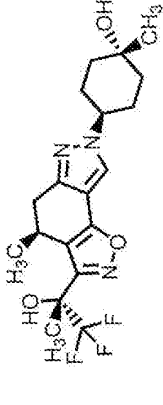
[0947] [表1-21]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1	Remarks
96		(400 MHz, DMSO-D6) 1.04 (s, 6H), 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.78 - 1.96 (m, 9H), 3.84 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 4.19 - 4.25 (m, 1H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)	455	499 (M-1+46)	
97		(400 MHz, DMSO-D6) 1.25 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 4.09 (s, 2H), 4.12 - 4.15 (m, 2H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)	408	452 (M-1+46)	
98		(400 MHz, DMSO-D6) 1.01 (s, 6H), 1.21 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.53 - 1.65 (m, 2H), 1.87 - 1.94 (m, 7H), 1.98 - 2.12 (m, 2H), 3.80 (d, J=6.24Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.22 (dd, J=13.76, 4.06Hz, 1H), 4.33 (d, J=13.78Hz, 1H), 5.27 - 5.37 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)	455	499 (M-1+46)	
99		(400 MHz, DMSO-D6) 1.13 (d, J=6.70Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.32 - 4.38 (m, 2H), 4.49 - 4.52 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.66 (s, 1H)	367	411 (M-1+46)	1

[0948] [表1-22]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M+1	Remarks
100		(400 MHz, CDCl ₃) 1.23 (d, J=6.94Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 4.29 - 4.33 (m, 2H), 4.45 (d, J=12.02Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)	367	411 (M+1+46)	
101		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.09-1.18 (m, 5H), 1.41-1.50 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 4.12-4.38 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)	357	355	1
102		(400 MHz, DMSO-D ₆) 1.03 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.64 - 2.67 (m, 2H), 2.75 (d, J=15.95Hz, 1H), 2.87 (dd, J=15.95, 6.47Hz, 1H), 2.96 - 2.98 (m, 2H), 3.37 - 3.38 (m, 1H), 5.05 - 5.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)	381	425 (M+1+46)	1

[0949] [表1-23]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+•	Mass M+•	Remarks
103		(400 MHz, DMSO-D6) 1.09 (d, J = 6.70 Hz, 3H), 1.80-1.90 (m, 6H), 1.94-2.04 (m, 9H), 4.04-4.35 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)	432	430	1
104		(400 MHz, DMSO-D6) 1.09 (d, J = 6.94 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 4.08-4.37 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.49 (s, 1H)	390	388	1
105		(400 MHz, DMSO-D6) 1.03 (d, J = 6.73 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.50 - 1.82 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 4H), 2.71 (d, J = 16.09 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 16.09, 6.73 Hz, 1H), 3.35 - 3.37 (m, 1H), 4.14 - 4.18 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)	400	444 (M+•-46)	

[0950] 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Nde I/EcoR Iサイトに連結させた。組換え構築体を大腸菌株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。

[0951] 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から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、マイクロフルイダイザー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-tag

ged 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。

[0952] 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）。対照ウェ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、ブラックウェルには、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、ブラック+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。

[0953] 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。

[0954] 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－（ブラック+被験化合物ウェルのPDH活性－ブラックウェルの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）／（ブラックウェルの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。

[0955] 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102の化合物は100.0 nMで3%のhPDHK2阻害率を示した。

[0956]

[表2-1]

実施例番号	hPDHK2 IC ₅₀ (nM)
1	24.3
2	19.2
3	20.4
4	10.9
5	10.6
6	11.7
7	9.2
8	11.7
9	9.5
10	9.4
11	6.6
12	6.0
13	7.5
14	14.4
15	10.9
16	12.2
17	21.3
18	12.5
19	13.8
20	22.6
21	19.8
22	22.4
23	18.8
24	25.4
25	15.7
26	18.2
27	31.5
28	8.5
29	23.6
30	21.2

[0957]

[表2-2]

実施例番号	hPDHK2 IC ₅₀ (nM)
31	13.7
32	20.1
33	8.7
34	14.7
35	17.8
36	14.0
37	17.2
38	25.2
39	14.4
40	5.8
41	9.1
42	19.2
43	28.2
44	18.3
45	26.4
46	15.9
47	25.8
48	18.1
49	19.5
50	14.5
51	13.7
52	15.0
53	8.8
54	7.2
55	14.3
56	10.7
57	28.5
58	20.4
59	7.1
60	6.7

[0958]

[表2-3]

実施例番号	hPDHK2 IC ₅₀ (nM)
61	9.8
62	8
63	9.1
64	7.5
65	6.6
66	13.7
67	11.5
68	15.2
69	18.0
70	21.2
71	6.6
72	12.3
73	15.7
74	18.4
75	10.0
76	14.5
77	14.4
78	15.1
79	35.2
80	43.4
81	29.8
82	34.0
83	18.6
84	36.5
85	16.6
86	14.1
87	11.0
88	23.8
89	37.7
90	30.5

[0959]

[表2-4]

実施例番号	hPDHK2 IC ₅₀ (nM)
91	23.3
92	31.9
93	33.4
94	49.5
95	35.0
96	32.5
97	8.8
98	9.1
99	23.4
100	11.1
101	29.2
102	>100.0 (3%)
103	24.3
104	36.9
105	10.0

[0960] 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。

[0961] 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。

[0962] 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。

[0963] 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。

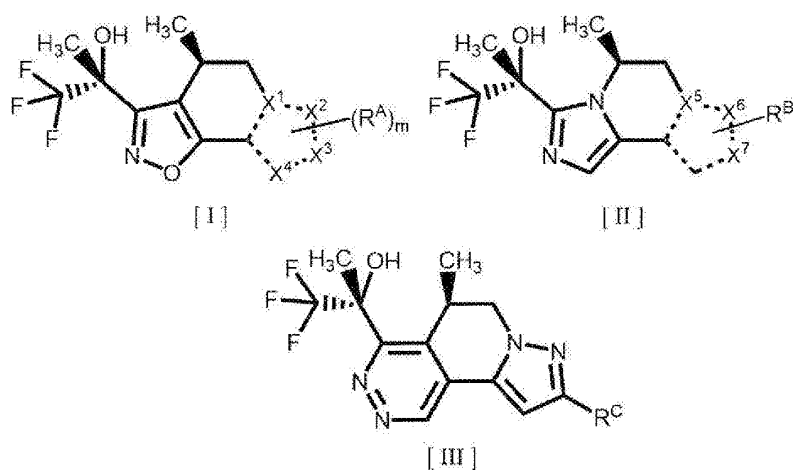
産業上の利用可能性

[0964] 本発明の式 [I]、式 [II] もしくは式 [III] 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。

請求の範囲

〔請求項1〕 式〔I〕、式〔II〕もしくは式〔III〕の化合物、またはその製薬上許容される塩：

〔化1〕



〔式中、

--は単結合または二重結合であり、

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 及び X^7 はそれぞれ独立してCまたはNであり、

R^A は、

(1) C_{1-6} アルキル {該 C_{1-6} アルキルは、ヒドロキシ及びシアノ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}、

(2) ハロ C_{1-4} アルキル、

(3) $-OR^a$ (R^a は、

(i) C_{1-6} アルキル {該 C_{1-6} アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) シアノ、

(c) C_{1-4} アルコキシ、

(d) 1個のシアノで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、

(e) フェニル、及び

(f) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリ

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}、

(ii) ハロC₁₋₄アルキル、

(iii) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル、または

(iv) C₃₋₆シクロアルキル（該C₃₋₆シクロアルキルは、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、及びシアノ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）、

(4) 1個のハロゲンで置換されてもよいフェニル、

(5) C₃₋₆シクロアルキル（該C₃₋₆シクロアルキルは、

(i) ハロゲン、

(ii) C₁₋₄アルキル、

(iii) ハロC₁₋₄アルキル、

(iv) ヒドロキシ、及び

(v) シアノ

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）、

(6) 1個の酸素原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル、または

(7) 架橋C₅₋₁₀シクロアルキル（該架橋C₅₋₁₀シクロアルキルは、

(i) C₁₋₄アルコキシカルボニル、

(ii) ヒドロキシC₁₋₄アルキル、

(iii) ハロC₁₋₄アルキル、及び

(iv) シアノ

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）であり、

mは0または1であり、

R^Bは、

- (1) フェニル、
 - (2) 窒素原子及び酸素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、
 - (3) 窒素原子及び酸素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、6 から 10 員の飽和縮合ヘテロシクリル（該飽和縮合ヘテロシクリルは 1 または 2 個のハロゲンで置換されてもよい）、
 - (4) 窒素原子及び酸素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、6 から 10 員のスピロヘテロシクリル（該スピロヘテロシクリルは 1 または 2 個のハロゲンで置換されてもよい）、
 - (5) 窒素原子及び酸素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、5 から 10 員の架橋ヘテロシクリル（該架橋ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、及びヒドロキシ C_{1-4} 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）、
 - (6) 架橋 C_{5-10} シクロアルキル（該架橋 C_{5-10} シクロアルキルは、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル及びシアノ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
 - (7) $-OCH_2Cy^I$ (Cy^I は、1 個のシアノで置換されてもよい架橋 C_{5-10} シクロアルキルである) であり、
- R^C は、
- (1) ハロ C_{1-4} アルキル、
 - (2) 1 個のハロゲンで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または
 - (3) 架橋 C_{5-10} シクロアルキル（該架橋 C_{5-10} シクロアルキルは、シアノ及び C_{1-4} アルコキシ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。]

[請求項2]

式 [I] の化合物、またはその製薬上許容される塩である、請求項

1 に記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項3]

R^A が、

(1) ハロ C_{1-4} アルキル、

(2) $-OR^a$ (R^a は、

(i) C_{1-6} アルキル {該 C_{1-6} アルキルは、

(a) ヒドロキシ、

(b) 1 個のシアノで置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、及び

(c) 1 個の酸素原子を有する、4 から 6 員の飽和ヘテロシクリ

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}、

(ii) ハロ C_{1-4} アルキル、

(iii) 1 個の酸素原子を有する、4 から 6 員の飽和ヘテロシクリ

ル、または

(iv) C_{3-6} シクロアルキル (該 C_{3-6} シクロアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、及びシアノ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)、

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

(i) C_{1-4} アルキル、

(ii) ヒドロキシ、及び

(iii) シアノ

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)、または

(4) 1 個の酸素原子を有する、4 から 6 員の飽和ヘテロシクリルである、請求項 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。

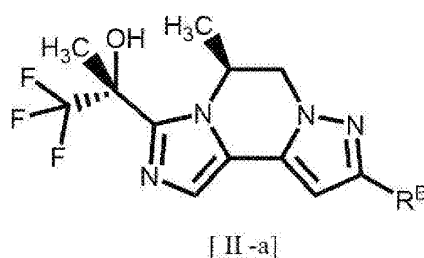
[請求項4]

m が0である、請求項 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。

[請求項5]

式 [II-a] :

[化2]



(式中、 R^B が、

(1) 窒素原子及び酸素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、6から10員のスピロヘテロシクリル(該スピロヘテロシクリルは1または2個のハロゲンで置換されてもよい)、

(2) 窒素原子及び酸素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、5から10員の架橋ヘテロシクリル(該架橋ヘテロシクリルは、ハロゲン、シアノ、及びヒドロキシ C_{1-4} 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)、

(3) 架橋 C_{5-10} シクロアルキル(該架橋 C_{5-10} シクロアルキルは、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル及びシアノ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

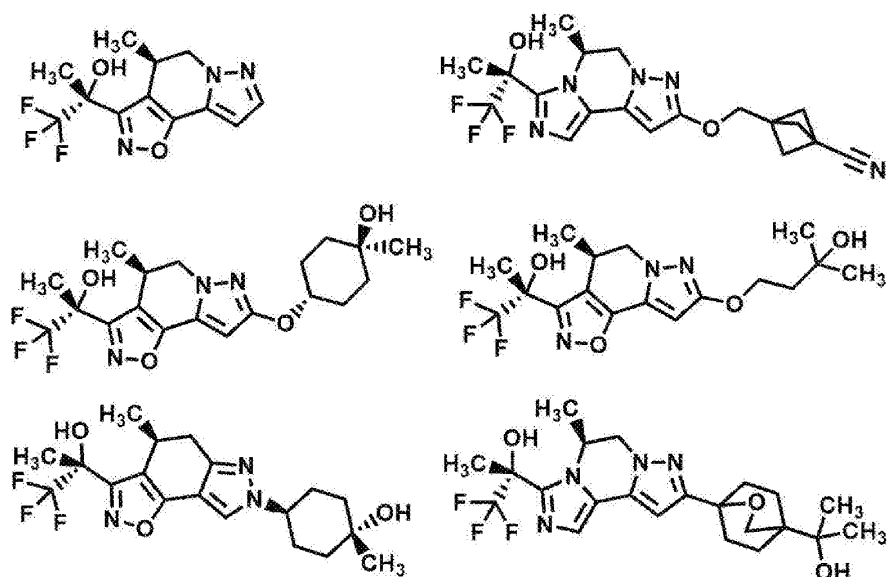
(4) $-OCH_2Cy^1$ (Cy^1 は、1個のシアノで置換されてもよい架橋 C_{5-10} シクロアルキルである)である。)

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

[請求項6]

下記式：

[化3]



から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項7] 請求項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、及び製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[請求項8] 請求項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を含む、PDHK阻害剤。

[請求項9] 請求項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を含む、PDHK2阻害剤。

[請求項10] 請求項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。

[請求項11] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、請求項10に記載の

治療または予防剤。

- [請求項12] 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、請求項10に記載の治療または予防剤。
- [請求項13] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、請求項10に記載の治療または予防剤。
- [請求項14] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、請求項10に記載の治療または予防剤。
- [請求項15] 治療上有効量の、請求項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を哺乳動物に投与することを含む、PDHKを阻害する方法。
- [請求項16] 治療上有効量の、請求項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。
- [請求項17] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、請求項16に記載の方法。
- [請求項18] 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、請求項16に記載の方法。
- [請求項19] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、請求項16に記載の方法。
- [請求項20] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、請求項16に記載の方法。
- 。

- [請求項21] PDHK阻害剤を製造するための請求項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の使用。
- [請求項22] 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請求項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の使用。
- [請求項23] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、請求項22に記載の使用。
- [請求項24] 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、請求項22に記載の使用。
- [請求項25] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、請求項22に記載の使用。
- [請求項26] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、請求項22に記載の使用。
- [請求項27] 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、請求項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。

- [請求項28] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、請求項27に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項29] 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、請求項27に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項30] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、請求項27に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項31] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、請求項27に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。