明　細　書

発明の名称 ：

５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）ピラゾロピリジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、優れたレシチンコレステロールアセチルトランスフェラーゼ（以下、ＬＣＡＴという）活性化作用（好適には、可逆的なＬＣＡＴ活性化作用）を有するピラゾロピリジン誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] 先進文明国では、高血圧症、脂質異常症、糖尿病などにより引き起こされる循環器疾患（例えば、心疾患、脳血管疾患、腎疾患等）が、大きな問題になっている。これら高血圧症、脂質異常症及び高血糖症の治療には、それぞれ抗高血圧薬、抗脂質異常薬及び抗糖尿病薬が用いられている。臨床では、抗高血圧薬として、α及びβ遮断薬、利尿剤、カルシウム拮抗剤、ＡＣＥ阻害剤、及び、Ａ－ＩＩ拮抗剤等が、抗脂質異常薬として、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、ニコチン酸誘導体、プロブコール、及び、フィブラート類等が、抗糖尿病薬として、インシュリン、スルホニル尿素類、メトフォルミン、グリタゾン類、及び、ＤＰＰ４阻害剤等が用いられている。これらの薬剤は、血圧及び血中の脂質又は血糖レベルの調節に寄与している。しかし、心疾患、脳血管疾患及び腎疾患による死亡率は、これらの医薬の使用によっても、大きく改善されてはおらず、より優れたこれらの疾患の治療薬の開発が望まれている。

[0003] 循環器疾患の直接の危険因子は、動脈壁の肥厚を伴う動脈硬化であり、その肥厚の原因は、酸化低密度リポ蛋白（以下、ＬＤＬという）コレステロールの動脈壁中のマクロファージなどへの蓄積によるプラークの形成である（非特許文献１及び２）。このプラークは血液の流れを阻害し、血栓の生成を促進する。

[0004] 血清リポ蛋白の濃度は、脂質異常症、動脈硬化症等の疾患と関連することが、多くの疫学的調査の結果より示されている（例えば、非特許文献３）。血中のＬＤＬコレステロールの濃度の増加、及び、高比重リポ蛋白（以下、ＨＤＬという）コレステロールの濃度の減少は、いずれも冠状動脈性疾患の危険因子である。

[0005] 末梢組織のコレステロールは、ＨＤＬにより引き抜かれ、ＨＤＬ上でＬＣＡＴによりエステル化されてコレステリルエステルとなる。ＬＣＡＴ活性の亢進は、マクロファージ中からのコレステロールの引き抜きを促進させる（例えば、非特許文献４及び５）。したがって、ＬＣＡＴ活性を亢進する薬剤は、脂質異常症及び動脈硬化症等の疾患の治療若しくは予防のための医薬として有用であると考えられる。

[0006] ＬＣＡＴ活性を亢進する薬剤は、ペプチド化合物（たとえば、非特許文献６）や、低分子としては、例えば、特許文献１に記載の化合物が知られている。

[0007] ピラゾロピリジン骨格を有する化合物としては、特許文献２に記載の化合物が知られている。特許文献２には抗ＬＰＡ受容体作用が記載されているが、ＬＣＡＴ活性化作用は記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：ＷＯ２００８／００２５９１号パンフレット

特許文献2：ＷＯ２０１２／０２８２４３号パンフレット

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Ｒｏｓｓ，Ｒ．，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．１９９５年，第５７巻，第７９１－８０４頁

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

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

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

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 現在知られているＬＣＡＴ活性化作用を有する化合物は、安全性及び有効性の面で満足できるものではなく、安全性及び有効性に優れたＬＣＡＴ活性化剤が切望されていた。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、優れたＬＣＡＴ活性化作用を有し、マクロファージより直接的にコレステロールの引き抜きを促進させることによる新しい抗動脈硬化薬の獲得を目指して種々の合成検討を行った。その結果、特定の構造を有するピラゾロピリジン誘導体又はその薬理上許容される塩が、優れたＬＣＡＴ活性化作用を有することを見出し、本発明を完成した。

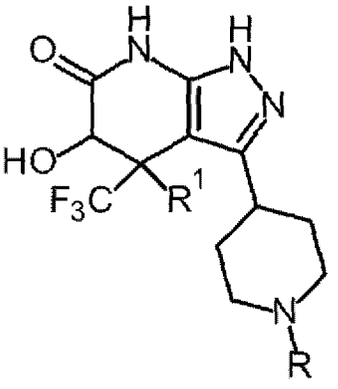
[0012] 本発明は、優れたＬＣＡＴ活性化作用（好適には、可逆的なＬＣＡＴ活性化作用）を有するピラゾロピリジン誘導体又はその薬理上許容される塩及びこれらを含有する医薬を提供する。

[0013] すなわち、本発明は、

（１）一般式（Ｉ）

[0014]

[化1]



(I)

[0015] [式中、Ｒは、置換されてよいアリール基（当該置換基は、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{3-7}$シクロアルコキシ基、フェニル基、Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノカルボニル基及びジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった１乃至３個の基である。）、又は、

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

（２）Ｒが、置換されてよいアリール基（当該置換基は、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{3-7}$シクロアルコキシ基、フェニル基、Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、ベンジ

ルオキシカルボニル基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニル基及びジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった１乃至３個の基である。）である、（１）に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

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

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

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

（７）Ｒが、置換されたヘテロアリール基（当該ヘテロアリールは５員又は

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

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

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

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

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

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

（１３）５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－

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

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

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

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

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

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

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

３－｛１－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル

）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン、

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

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

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

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

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

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

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

ン、

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

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

３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンからなる群から選ばれる、（１２）に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

（＋）－ｃｉｓ－３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンからなる群から選ばれる、請求項１２に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

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

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

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

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

（１８）Ｒが、置換されたフェニル基（当該置換基は、塩素原子、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった１又は２個の基である。）であり、Ｒ[1]が、水素原子であ

る、（１）に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

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

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

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

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

（２４）Ｒが、置換されたフェニル基（当該置換基は、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった１又は２個の基である。）であり、Ｒ^{1}が、水酸基である、（１）に

記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

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

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

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

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

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

（３１）（１）～（２９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、脂質異常症、低ＨＤＬコレス

テロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、又は、腎疾患の予防若しくは治療のための医薬組成物、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

しくは治療のための方法、

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

（４３）（１）～（２９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のＬＤＬコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の予防若しくは治療のための方法、

（４４）（１）～（２９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のＨＤＬコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防若しくは治療のための方法、

（４５）動脈硬化症の治療又は予防のための方法における使用のための、（１）～（２９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

（４６）脂質異常症の治療又は予防のための方法における使用のための、（１）～（２９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

（４７）血中のＬＤＬコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、（１）～（２９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、及び、

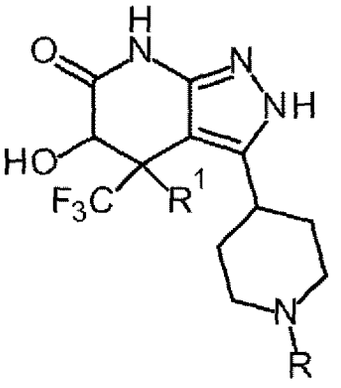
（４８）血中のＨＤＬコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、（１）～（２９）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩である。

[0016] 以下に、本発明の化合物（Ｉ）における置換基の定義を説明する。

[0017] 本発明の化合物（Ｉ）は、式（Ｉ）で表される化合物、及び、その互変異性体である式

[0018]

[化2]



(Ix)

[0019] で表される化合物の両方を含む。本願では、特に断りのない限り、便宜上、いずれの互変異性体を含む化合物（Ｉ）をも、式（Ｉ）の構造式、及び、それに対応する化学名で表す。また、本発明化合物（Ｉ）のその他の互変異性体（アミドーイミド酸）のいずれの異性体も本願化合物（Ｉ）に含有され、本願では、便宜上、いずれの異性体を含む化合物（Ｉ）をも、式（Ｉ）で表される構造式、及び、それに対応する化学名で表す。

[0020] 本発明の化合物（Ｉ）において、「アリール基」は、例えば、フェニル基又はナフチル基であり、好適には、フェニル基である。

[0021] 本発明の化合物（Ｉ）において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、より好適には、塩素原子である。

[0022] 本発明の化合物（Ｉ）において、「C_{1-6}アルキル基」は、炭素数１～６個の直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、イソブチル基、ペンチル基又はヘキシル基であり得、好適には、炭素数１～３個の直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素基（C_{1-3}アルキル基）であり、より好適には、メチル基である。

[0023] 本発明の化合物（Ｉ）において、「C_{3-7}シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基のような炭素数３～７個の環状飽和炭化水素基であり、好適には、炭素数３～６個の環状飽和炭化水素基（C_{3-6}シクロアルキル基）であり、より好適には、シ

クロプロピル基である。

[0024] 本発明の化合物（Ｉ）において、「C_{1-6}アルコキシ基」は、前記「C_{1-6}アルキル基」が結合した酸素原子であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基又はブトキシ基であり得、好適には、前記「C_{1-3}アルキル基」が結合した酸素原子（C_{1-3}アルコキシ基）であり、より好適には、メトキシ基である。

[0025] 本発明の化合物（Ｉ）において、「C_{3-7}シクロアルコキシ基」は、前記「C_{3-7}シクロアルキル基」が結合した酸素原子であり、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基又はシクロヘプチルオキシ基であり得、好適には、前記「C_{1-3}アルキル基」が結合した酸素原子（C_{1-3}アルコキシ基）であり、より好適には、メトキシ基である。

[0026] 本発明の化合物（Ｉ）において、「C_{2-7}アルコキシカルボニル基」は、前記「C_{1-6}アルコキシ基」が結合したカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基又はブトキシカルボニル基であり得、好適には、前記「C_{1-3}アルコキシ基」が結合したカルボニル基（C_{2-4}アルコキシカルボニル基）であり、より好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基である。

[0027] 本発明の化合物（Ｉ）において、「ジ（C_{1-6}アルキル基）アミノ基」は、同一又は異なった２個の前記「C_{1-6}アルキル基」が結合したアミノ基であり、好適には、ジメチルアミノ基である。

[0028] 本発明の化合物（Ｉ）において、「ジ（C_{1-6}アルキル基）アミノカルボニル基」は、前記「ジ（C_{1-6}アルキル基）アミノ基」が結合したカルボニル基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニル基である。

[0029] 本発明の化合物（Ｉ）において、「ヘテロアリール基（当該ヘテロアリールは５員又は６員環である。当該ヘテロアリール基の環上の複素原子は、１又は２個の窒素原子であり、更に１個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい。）」は、例えば、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基

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

[0030] 本発明の化合物（Ｉ）は、塩基性基を有するため、薬理上許容される酸との酸付加塩とすることができる。本発明において「その薬理上許容される塩」としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸、リンゴ酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

[0031] 本発明の化合物（Ｉ）又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置されることにより水分を吸収し、水和物になる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

[0032] 本発明の化合物（Ｉ）又はその薬理上許容される塩は、溶媒中に放置されることにより、溶媒から取り出して溶媒和物になる場合があり、そのような溶媒和物も本発明に包含される。

[0033] 本発明の化合物（Ｉ）には、分子内の不斉中心に基づく光学異性体が存在

する。特に断りのない限り、本発明の化合物においては、これらの異性体及びこれらの異性体の混合物が全て単一の式、すなわち一般式（Ｉ）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体及びこれらの異性体の混合物をも全て含むものとする。

[0034] 本発明化合物（Ｉ）は、ピラゾロピリジン環の４－５位において、幾何異性体が存在し、特に断りのない限り、シス体及びトランス体の両方が本発明に含まれる。例えば、両方の幾何異性体を製造し、それらの機器データを比較することにより、それぞれの構造を決定することができる。本発明において、４位のトリフルオロメチル基と５位の水酸基がｃｉｓであることが好ましい。

[0035] 本発明の化合物（Ｉ）は、化合物を構成する原子の１以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、又は炭素－１４（^{14}Ｃ）等が挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、又は炭素－１４（^{14}Ｃ）等の放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

発明の効果

[0036] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたＬＣＡＴ活性化作用を有し、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害及び血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中及び脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（糖尿病血管合併症を含む）、脂質異常症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、又は、腎疾患の治療剤又は予防剤、特に、抗動脈硬化剤の有効成分として有用である。また、本発明化合物（Ｉ）又はその薬理上許容される塩を動物（ヒト、サルなど）に投与した場合、血中濃度

が高く（ＡＵＣ、C_{max}）、優れた薬効を示すことが期待できる。

図面の簡単な説明

[0037] [図1]本発明の試験例１及び２におけるＬＣＡＴ活性化の５０％効果濃度（EC_{50}）を求めるため用量反応曲線

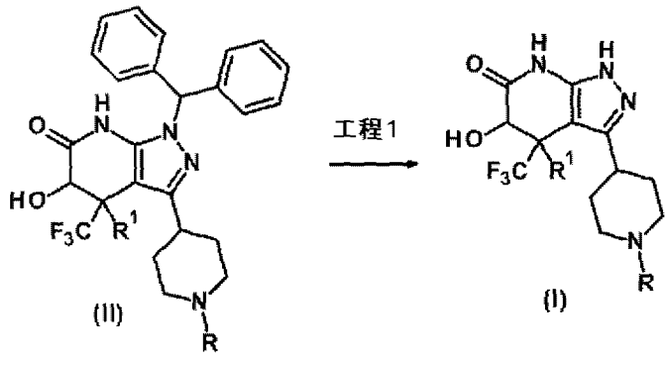
発明を実施するための形態

[0038] 以下に、本発明の化合物（Ｉ）及び本発明の化合物（Ｉ）の製造に使用する原料化合物の代表的な製造方法について説明するが、本発明はこれらの方法に限定されるものではない。

[0039] 製造法１

製造法１は、化合物（ＩＩ）から本発明の化合物（Ｉ）を製造する方法である。

[0040] [化3]



[0041] 式中、Ｒ及びR^1は前記と同意義を示す。

[0042] （工程１）

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

[0043] 化合物（ＩＩ）におけるジフェニルメチル基の除去に使用される試薬としては、例えば、Ｐ．Ｇ．Ｗｕｔｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００６年，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．などに記載されているトリチル基の除去が可能な試薬などが挙げられる。

[0044] 本工程に用いられる溶媒は、好適には、メタノール、若しくはエタノールのようなアルコール類：テトラヒドロフラン、若しくは１，４－ジオキサンのようなエーテル類；ジクロロメタン、若しくはクロロホルムのようなハロゲン化アルキル類；酢酸エチルのようなエステル類；トルエンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり、より好適には、ハロゲン化アルキル類であり、更により好適には、ジクロロメタンである。

[0045] 本工程に用いられる試薬は、好適には、塩酸、トリフルオロ酢酸であり、より好適には、トリフルオロ酢酸であり、添加剤として、トリエチルシラン、アニソール又はチオアニソールなどのカチオンスカベンジャーと呼ばれる化合物を用いてもよい。

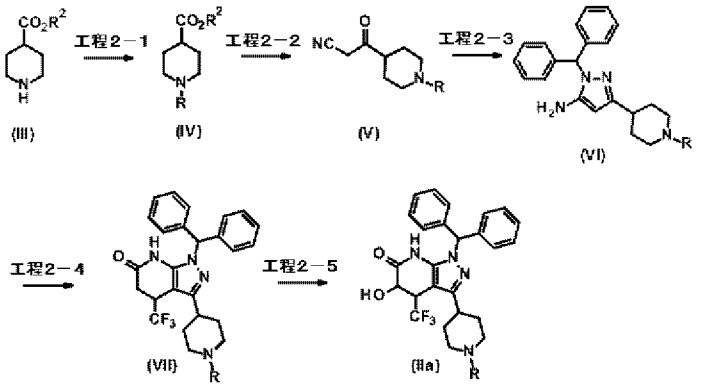
[0046] 本工程の反応温度は、好適には、０℃乃至１００℃であり、より好適には、０℃乃至５０℃である。

[0047] 本工程の反応時間は、好適には、５分間乃至２４時間であり、より好適には、１０分間乃至６時間である。

[0048] 製造法２

本発明の化合物の中間体（ＩＩ）のＲ[1]が水素原子である場合、次の方法でも製造することができる。

[0049] [化4]



[0050] 式中、Ｒは前記と同意義を示し、Ｒ[2]はメチル基又はエチル基を示す。

[0051] （工程２－１）

（ｉ）本工程は、化合物（ＩＩＩ）を、不活性溶媒中、パラジウム触媒を用いたブッフバルト・ハートウィッグ反応により、パラジウム触媒の他にリ

ガンド及び塩基存在下、アリール化剤若しくはヘテロアリール化剤と反応させることにより、化合物（ＩＶ）を製造する工程である。

[0052] 本工程で使用されるパラジウム触媒、リガンド、塩基及び反応条件は、通常ブッフバルト・ハートウィッグ反応に使用される試薬及び条件であれば特に限定されず、例えば、Ａ．Ｒ．Ｍｕｃｉ，Ｓ．Ｌ．Ｂｕｃｈｗａｌｄ，Ｔｏｐ．Ｃｕｒｒ．Ｃｈｅｍ．２００２年，２１９巻，ｐ．１３１などに記載されている。

[0053] 本工程に用いられる溶媒は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはｔｅｒｔ－ブチル－メチルエーテルのようなエーテル類；又は、ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類であり、好適には、トルエン又はジオキサンであり、より好適には、トルエンである。

[0054] 本工程に用いられるパラジウム触媒は、好適には、酢酸パラジウム（ＩＩ）又はパラジウム（０）ジベンジリデンアセトンであり、より好適には、パラジウム（０）ジベンジリデンアセトンである。

[0055] 本工程で用いられるリガンドは、好適には、トリシクロヘキシルホスフィン、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、２，２’－ビス（ジフェニルホスファニル）１，１’－ビナフチル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニルであり、より好適には、２，２’－ビス（ジフェニルホスファニル）１，１’－ビナフチルである。

[0056] 本工程で用いられる塩基は、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム又はｔｅｒｔ－ブトキシカリウムであり、より好適には、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウムである。

[0057] 本工程に用いられるアリール化剤若しくはヘテロアリール化剤は、、式Ｒ－Ｃｌ、式Ｒ－Ｂｒ又は式Ｒ－Ｉを有する化合物であり、好適には、式Ｒ－Ｃｌ又は式Ｒ－Ｂｒを有する化合物である（Ｒは前記と同意義を示す。）。

[0058] 本工程の反応温度は、好適には２０℃乃至１５０℃であり、より好適には

、５０℃乃至溶媒の還流温度である。

[0059] 本工程の反応を促進するために、反応液を加熱する他に、マイクロ波を照射することもできる。

[0060] 本工程の反応時間は、好適には、５分間乃至１２０時間であり、より好適には１０分間乃至９６時間である。

[0061] （ｉｉ）或いは、本工程は、化合物（ＩＩＩ）を、不活性溶媒中、塩基存在下、アリール化剤若しくはヘテロアリール化剤と反応させることにより、化合物（ＩＶ）を製造する工程である。

[0062] 本工程に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようのアミド類；又は、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；であり得、好適には、アミド類又はスルホキシド類であり、より好適には、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドである。

[0063] 本工程に用いられる塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、若しくは２，６－ルチジンなどの有機塩基であり得、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン、ピリジン又はジメチルアミノピリジンである。

[0064] 本工程に用いられるアリール化剤若しくはヘテロアリール化剤は、式Ｒ－Ｆ、式Ｒ－ＣＩ又は式Ｒ－Ｂｒを有する化合物であり、好適には、式Ｒ－Ｆ又は式Ｒ－ＣＩを有する化合物である（Ｒは前記と同意義を示す。）。

[0065] 本工程の反応温度は、好適には、２０℃乃至２００℃である。

[0066] 本工程の反応を促進するために、反応液を加熱する他に、マイクロ波を照射することもできる。

[0067] 本工程の反応時間は、好適には、５分間乃至１２０時間であり、より好適には１０分間乃至９６時間である。

[0068] （工程２－２）

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

[0069] 本工程に用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ヘキサンのような脂肪族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0070] 本工程に用いられる塩基としては、好適には、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムのような無機塩基；又は、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド若しくはｎ－ブチルリチウムのような有機金属塩基であり得、より好適には、水素化ナトリウム又はｎ－ブチルリチウムである。

[0071] 本工程の反応温度は、好適には、－１００℃乃至０℃であり、より好適には、－７８℃乃至－４０℃である。

[0072] 本工程の反応時間は、好適には、５分間乃至３時間であり、より好適には、１５分間乃至２時間である。

[0073] （工程２－３）

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

[0074] 本工程に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノ

ール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、２－メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類であり、より好適には、エタノールである。

[0075] 本工程に用いられるジフェニルメチルヒドラジン化合物は、例えば、無水ジフェニルメチルヒドラジン、ジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩又はジフェニルメチルヒドラジン酢酸塩であり得、好適にはジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩又はジフェニルメチルヒドラジン酢酸塩である。

[0076] 本工程の反応温度は、好適には、２０℃乃至１２０℃であり、より好適には、５０℃乃至溶媒の還流温度である。

[0077] 本工程の反応時間は、好適には、１０分間乃至２４時間であり、より好適には、１時間乃至５時間である。

[0078] （工程２－４）

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

[0079] 本工程に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、２－メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類であり、より好適には、エタノールである。

[0080] 本工程に用いられるトリフルオロアセトアルデヒド等価体は、例えばトリフルオロアセトアルデヒドアルキルヘミアセタール、若しくはトリフルオロアセトアルデヒドジアルキルアセタールであり得、好適には、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタールである。

[0081] 本工程の反応温度は、好適には、０℃乃至１００℃であり、より好適には、２０℃乃至溶媒の還流温度である。

[0082] 本工程の反応時間は、好適には、３０分間乃至２４時間であり、より好適には、１時間乃至６時間である。

[0083] （工程２－５）

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

[0084] 本工程に用いられる溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；ヘキサンのような脂肪族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0085] 本工程に用いられる塩基としては、好適には、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムのような無機塩基；又は、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、若しくはリチウム２，２，６，６－テトラメチルピペリジドのような有機金属塩基であり得、好適には、有機金属塩基であり、より好適には、リチウムジイソプロピルアミドである。

[0086] 本工程に用いられる酸化剤としては、好適には、過酸化ビス（トリメチルシリル）、３－フェニル－２－（フェニルスルホニル）オキサジリジン（Ｄａｖｉｓ試薬）、若しくは（１０－カンファースルホニル）オキサジリジンであり、より好適には、（１０－カンファースルホニル）オキサジリジンである。

[0087] 本工程の反応温度は、好適には、－１００℃乃至１００℃であり、より好適には、－７８℃乃至３０℃である。

[0088] 本工程の反応時間は、好適には、１時間間乃至１０時間であり、より好適には、２時間乃至５時間である。

[0089] 化合物（ＩＩａ）は、シス－トランス異性体が存在する。これらシス－トランス異性体は、クロマトグラフィーなどの既知の方法により分離することができる。また、化合物（ＩＩａ）の任意の割合を有するシス－トランス異性体混合物の水酸基を保護し、不活性溶媒中、塩基存在下攪拌した後に、保護基を除去することにより、化合物（ＩＩａ）のシス－トランス異性体の異なる割合の混合物を得ることができる。

[0090] その際に用いられる水酸基の保護基としては、例えば、Ｐ．Ｇ．Ｗｕｔｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００６年，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．などに記載されている塩基条件下において安定で、かつ除去可能な保護基が挙げられ、好適には、テトラヒドロピラニル基である。

[0091] その際に用いられる塩基としては、好適には、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムのような無機塩基；又は、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ｎ－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、若しくはリチウム２，２，６，６－テトラメチルピペリジドのような有機金属塩基であり得、好適には、有機金属塩基であり、より好適には、リチウムジイソプロピルアミドである。

[0092] 反応温度は、好適には、－７８℃乃至１００℃であり、より好適には、－５８℃乃至１０℃である。

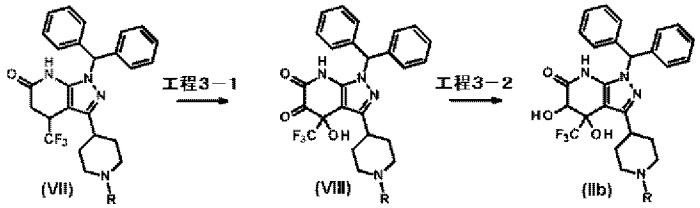
[0093] 反応時間は、好適には、１時間間乃至１０時間であり、より好適には、２時間乃至３時間である。

[0094] 製造法３

本発明の化合物の中間体（ＩＩ）のＲ[1]が水酸基である場合、次の方法でも

製造することができる。

[0095] [化5]



[0096] 式中、Ｒは前記と同意義を示す。

[0097] （工程３－１）

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

[0098] 本工程に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0099] 本工程に用いられる酸化剤としては、好適には、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬である。

[0100] 本工程の反応温度は、好適には、－５℃乃至４０℃であり、より好適には、０℃乃至３０℃である。

[0101] 本工程の反応時間は、好適には、３０分間間乃至３時間であり、より好適には、１時間乃至２時間である。

[0102] （工程３－２）

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

[0103] 本工程に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノ

ール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、２－メトキシエタノール、ジエチレングリコール、若しくはグリセリンのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、若しくはｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン、若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類であり、より好適には、メタノールである。

[0104] 本工程に用いられる還元剤としては、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

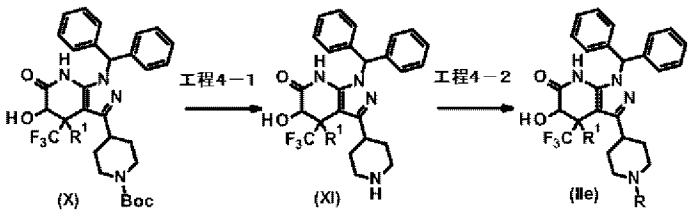
[0105] 本工程の反応温度は、好適には、－５℃乃至４０℃であり、より好適には、０℃乃至３０℃である。

[0106] 本工程の反応時間は、好適には、１０分間乃至３時間であり、より好適には、３０分間乃至２時間である。

[0107] 製造法４

本発明の化合物の中間体（ＩＩ）は、次の方法でも製造することができる。

[0108] [化6]



[0109] 式中、Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を示し、Ｒ、Ｒ[1]は前記と同意義を示す。

[0110] （工程４－１）

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

[0111] 化合物（Ｘ）は、例えば参考例１２、１３、１４及び１６、又は、参考例２５及び２６に記載の方法に準じて製造することができる。

[0112] 化合物（Ｘ）におけるＢｏｃの除去に使用される試薬としては、例えば、Ｐ．Ｇ．Ｗｕｔｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００６年，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．などに記載されているＢｏｃの除去が可能な試薬などが挙げられる。

[0113] 本工程に用いられる溶媒は、好適には、メタノール、若しくはエタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、若しくは１，４－ジオキサンのようなエーテル類；ジクロロメタン、若しくはクロロホルムのようなハロゲン化アルキル類；酢酸エチルのようなエステル類；トルエンのような芳香族炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、ハロゲン化アルキル類、ニトリル類又はハロゲン化アルキル類及びニトリル類との混合溶媒であり、更により好適には、ジクロロメタン及びアセトニトリルとの混合溶媒である。

[0114] 本工程に用いられる試薬は、好適には、クロロトリメチルシラン及びヨウ化ナトリウムとの組み合わせである。

[0115] 本工程の反応温度は、好適には、０℃乃至１００℃であり、より好適には、０℃乃至５０℃である。

[0116] 本工程の反応時間は、好適には、５分間乃至２４時間であり、より好適には、１０分間乃至６時間である。

[0117] （工程４－２）

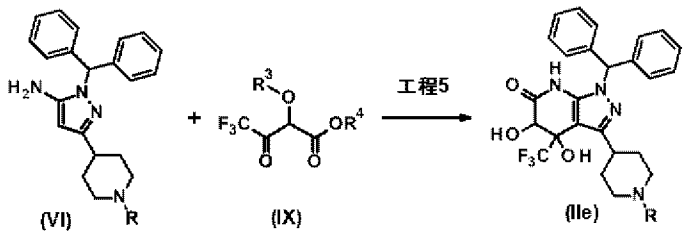
本工程は、化合物（ＩＩｄ）を、不活性溶媒中、塩基存在下、アリール化剤若しくはヘテロアリール化剤と反応させることにより、化合物（ＩＩ）を製造する工程である。

[0118] 本工程は、工程２－１（ｉｉ）と同様に行うことができる。

[0119] 製造法５

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

[0120] [化7]



[0121] 式中、Ｒは前記と同意義を示し、Ｒ^{3}は、水素原子、メチル基、トリエチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基又はｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基を示し、Ｒ^{4}はメチル基又はエチル基を示す。

[0122] （工程５）

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

[0123] 本工程に用いられる溶媒としては、酢酸、ギ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくはｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、２－メトキシエタノール、ジエチレングリコール若しくはグリセリンのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、エタノール及び酢酸の混合溶媒である。

[0124] 本工程の反応温度は、通常、４０℃乃至１５０℃であり、好適には、５０℃乃至１３０℃であり、より好適には、６０℃乃至溶媒の還流温度である。

[0125] 本工程の反応を促進するために、反応液を加熱する他に、マイクロ波を照射することもできる。

[0126] 本工程の反応時間は、通常、５分間乃至７２時間であり、好適には、１５

分間乃至２４時間であり、より好適には、３０分間乃至３時間である。

[0127] 化合物（ＩＸ）のＲ[3]が、メチル基、トリエチルシリル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基又はｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基の場合、上記反応により製造した化合物を、例えば、Ｐ．Ｇ．Ｗｕｔｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ．Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００６年，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．などに記載されている方法を用いて、水酸基の保護基を除去し、化合物（Ｉｌｅ）を製造することができる。

[0128] 上記各工程の生成物は、遊離化合物又はその塩として、反応終了後、必要に応じて、常法、例えば、（１）反応液をそのまま濃縮する方法、（２）触媒等の不溶物をろ過により除去し、ろ液を濃縮する方法、（３）反応液に水及び水と混和しない溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、トルエン等）を加え、生成物を抽出する方法、（４）結晶化した又は沈殿した生成物をろ取する方法等により、反応混合物から単離することができる。単離された生成物は、必要に応じて、常法、例えば、再結晶、再沈殿、各種クロマトグラフィー等により、精製することができる。又は、各工程の生成物は、単離又は精製することなく次の工程に用いることもできる。

[0129] 本発明の化合物（Ｉ）は、遊離化合物、その薬理上許容される塩、水和物、又は溶媒和物の物質として単離され、精製される。本発明の化合物（I）の薬理上許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより、製造することができる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、又は各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

[0130] 各種の異性体は、異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、ラセミ混合物は、光学活性な塩基若しくは酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化又はキラルカラムを用いたクロマトグラフィー等により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオ

混合物は、分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。又、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0131] 本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与形態としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤若しくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、全身的又は局所的に投与することができる。

[0132] 本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の経口用の医薬の形態としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、又はエリキシル剤等が挙げられる。非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、又は坐剤等が挙げられる。これらの形態の医薬は、賦形剤、結合剤、希釈剤、安定化剤、防腐剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、又は湿潤化剤等の薬学的に許容される添加剤から、必要に応じて適宜選択した添加剤を用いて、常法に従って調製することができる。

[0133] 本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与する際の投与量は、その投与される者（温血動物、例えばヒト）の症状、体重、年齢、投与方法等により異なる。例えば、経口投与の場合には、１回当たり、下限として０．０１ｍｇ／ｋｇ体重（好ましくは、０．０３ｍｇ／ｋｇ体重）、上限として、３００ｍｇ／ｋｇ体重（好ましくは、１００ｍｇ／ｋｇ体重）を、１日当たり１乃至数回、症状に応じて投与することが望ましい。また、静脈内投与の場合には、１回当たり、下限として０．０１ｍｇ／ｋｇ体重（好ましくは、０．０３ｍｇ／ｋｇ体重）、上限として、３００ｍｇ／ｋｇ体重（好ましくは、１００ｍｇ／ｋｇ体重）を１日あたり１乃至数回、症状に応じて投与することが望ましい。

[0134]

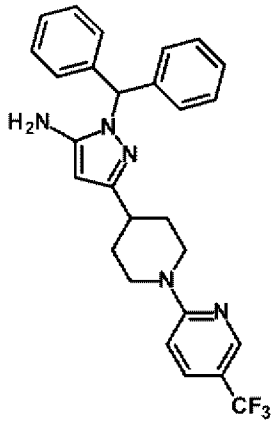
以下、実施例、試験例及び製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する

が、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。以下の実施例において、ヘキサンは、ｎ－ヘキサンを示し、ＴＨＦはテトラヒドロフランを示し、ＩＰＡは２－プロパノールを示し、ＤＭＦはＮ，Ｎ’－ジメチルホルムアミドを示し、ＤＭＳＯはジメチルスルホキシド、ＣＳＡは(±)－１０－カンファースルホン酸を示す。

実施例

[0135] （参考例１）１－（ジフェニルメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン

[0136] [化8]



[0137] 無水アセトニトリル（２．４７ｍＬ、４７．１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（７０ｍＬ）溶液に、－７８℃にてｎ－ブチルリチウム（２．６９Ｍヘキサン溶液、１７．５ｍＬ、４７．１ｍｍｏｌ)を滴下し、同温度にて１０分間攪拌した。同温度にて１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチル（ＷＯ２００５／４０１１９号パンフレットに記載された化合物、５．６９ｇ、１８．８ｍｍｏｌ)のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を滴下し、３０分間攪拌した後、酢酸(６ｍＬ)を加え、室温まで昇温した。反応液に酢酸エチル、及び、セライト（登録商標）を加え１０分間程度攪拌し、セライトろ過し、減圧下にて、ろ液の溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－５０／５０（グラジェント）］で精製し、ニトリル中

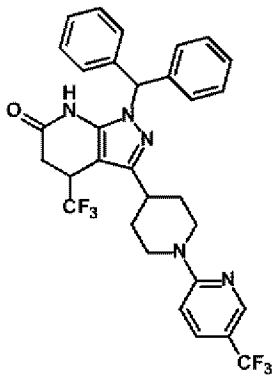
間体を得た。

[0138] 上記操作にて得られたニトリル中間体のエタノール（１００ｍＬ）溶液に、ジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩（４．６４ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）を加え、５０℃にて２時間攪拌した。減圧下にて、反応液を濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－５０／５０（グラジェント）］で精製し、標記化合物（５．４４ｇ、収率：６１％）を得た。

[0139] ^{1}H-NMR (400Hz, $CDCl_3$) δ: 8.38 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.38-7.27 (6H, m), 7.25-7.18 (4H, m), 6.66 (1H, s), 6.64 (1H, s), 5.41 (1H, s), 4.41 (2H, d, J=13Hz), 3.23 (2H, s), 3.05-2.98 (2H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.01 (2H, dd, J=13Hz, 3Hz), 1.66 (2H, ddd, J=25Hz, 13Hz, 4Hz)。

[0140] （参考例２）１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0141] [化9]



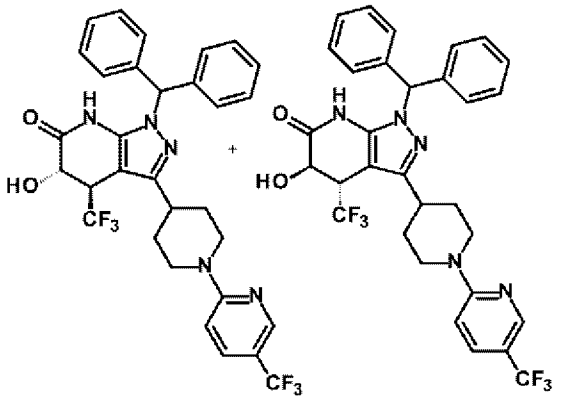
[0142] 参考例１にて製造された１－（ジフェニルメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（４．５０ｇ、９．４２ｍｍｏｌ）、及び、メル

ドラム酸（２．６５ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）のエタノール（４０ｍＬ）溶液に、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール（２．６８ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を加え、加熱還流下５時間攪拌した。減圧下、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ＮＨ－シリカゲル、溶出溶媒：（ｉ）ヘキサン／ジクロロメタン＝５０／５０－０／１００（グラジェント）、（ｉｉ）ジクロロメタン／メタノール＝１００／０－９０／１０（グラジェント）］で３回精製して、標記化合物（２．８５ｇ、収率：５０％）を得た。

[0143] ^{1}H-NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ: 11.18 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J= 9Hz, 2Hz), 7.36-7.16 (10H, m), 6.96 (1H, d, J=9Hz), 6.81 (1H, s), 4.49-4.41 (2H, m), 4.10-4.00 (1H, m), 3.16-2.89 (5H, m), 1.95-1.46 (4H, m)。

[0144] （参考例３）ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0145] [化10]



[0146] ジイソプロピルアミン（０．６５ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１２ｍＬ）溶液に、－７８℃にて、ｎ－ブチルリチウム（２．６Ｍヘキサン溶液、１．７５ｍＬ、４．７０ｍｍｏｌ）を加え、同温度で１５分間攪拌した後、参考例２にて製造された１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフル

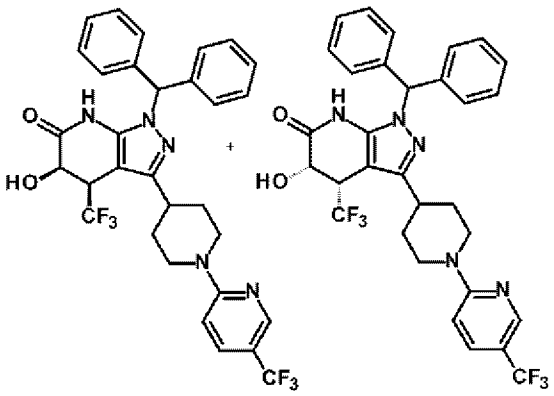
オロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（９８０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を加え、３０分間攪拌した。反応液に、（１Ｓ）－(＋)－（１０－カンファースルホニル）オキサジリジン（３０２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、及び、（１Ｒ）－(－)－（１０－カンファースルホニル）オキサジリジン（３０２ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（８ｍＬ）溶液を同温度で加え、室温に昇温して３時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０－５０／５０］で精製し、得られた粗精製物をジクロロメタン－メタノール混合溶媒で精製して、標記化合物（６１１ｍｇ、収率：６１％）を得た。

[0147] ^{1}H-NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ: 11.26 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.36-7.15 (10H, m), 6.96 (1H, d, J=9Hz), 6.81 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=5Hz), 4.50-4.39 (2H, m), 4.20 (1H, d, J=5Hz), 3.99-3.89 (1H, m), 3.11-2.89 (3H, m), 1.92-1.77 (2H, m), 1.71-1.47 (2H, m)。

[0148] （参考例４）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0149]

[化11]



[0150] 参考例３にて製造されたｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（７３０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、及び、ＣＳＡ（３０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．２５ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）を加え、加熱還流下８時間攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加え、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０－６０／４０（グラジェント）］で精製して、アルコール保護中間体を得た。

[0151] 上記操作にて得られたアルコール保護中間体の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、０℃にてリチウムジイソプロピルアミド（１．０９Ｍヘキサン－ＴＨＦ溶液、３．５０ｍＬ、３．８１ｍｍｏｌ）を加え、同温度で２時間攪拌した。－４０℃にて、メタノール（１ｍＬ）を加えた後に、室温まで昇温して飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－７５／２５（グラジェント）］で精製して、合成中間体を得た。

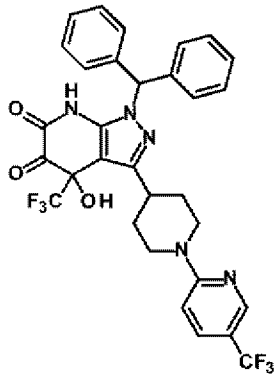
[0152] 上記操作にて得られた合成中間体のメタノール（５ｍＬ）溶液に、ＣＳＡ

（６０ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間、更に、５０℃で３０分間攪拌した。反応液に、トリエチルアミン（０．２ｍＬ）を加え、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０－５０／５０（グラジェント）］で精製し、標記化合物（９５ｍｇ、収率：１３％）を得た。

[0153] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=9Hz), 7.36-7.23 (8H, m), 7.15 (1H, s), 7.14 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=9Hz), 6.74 (1H, s), 5.80 (1H, d, J=4Hz), 4.60-4.55 (1H, m), 4.49-4.39 (2H, m), 4.20-4.10 (1H, m), 3.11-2.88 (3H, m), 1.97-1.45 (4H, m)。

[0154] （参考例５）１－（ジフェニルメチル）－４－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５，６－ジオン

[0155] [化12]



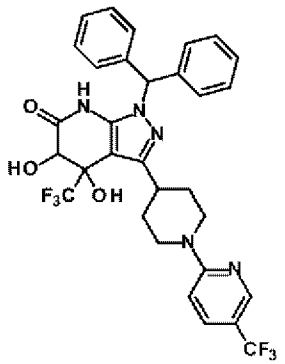
[0156] 参考例３にて製造されたｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（２００ｍｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬（２１０ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間攪拌した。更に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬（１００ｍｇ、０．２

３６ｍｍｏｌ）を加え１５分間攪拌し、更に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ試薬（１００ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）を加え１５分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０－６０／４０（グラジェント）］で精製して、標記化合物（４１ｍｇ、収率：２０％）を得た。

[0157] MS (ESI) m/z: 629 $(M+H)^+$。

[0158] （参考例６）１－（ジフェニルメチル）－４，５－ジヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0159] [化13]



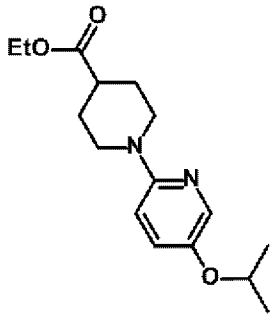
[0160] 参考例５にて製造された１－（ジフェニルメチル）－４－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５，６－ジオン（４１ｍｇ、０．０６５１ｍｍｏｌ）のメタノール（２．０ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１０ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）を加え、1時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル

＝７０／３０－６０／４０（グラジェント）］で精製して、標記化合物（３１ｍｇ、収率：７５％）を得た。

[0161] ^{1}H-NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ: 11.23 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=9Hz), 7.36-7.22 (8H, m), 7.16 (2H, d, J=8Hz), 6.95 (1H, d, J=9 Hz), 6.84 (1H, s), 6.75 (1H, s), 5.97 (1H, d, J=4Hz), 4.54-4.38 (3H, m), 3.19 (1H, t, J=11Hz), 3.04-2.92 (2H, m), 2.00 (1H, d, J=12Hz), 1.79-1.47 (3H, m)。

[0162] （参考例７）１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル

[0163] [化14]

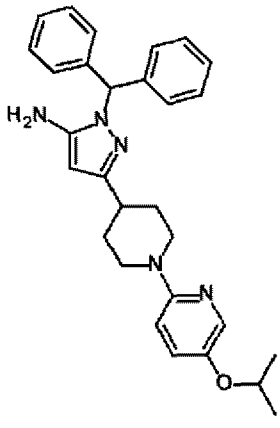


[0164] ２－ブロモ－５－イソプロポキシピリジン（ＷＯ２００９／８１７８９号パンフレットに記載された化合物、１．００ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）、及び、ピペリジン－４－カルボン酸エチル（２．１４ｍＬ、１３．９ｍｍｏｌ）のトルエン（２２ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム（０．５６ｇ、５．７９ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１０６ ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、及び、ｒａｃ－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）１，１’－ビナフチル（０．２１６ｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－９０／１０（グラジェント）］で精製して、標記化合物（８０３ｍｇ、収率：５９％）を得た。

[0165] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：7.91 (1H, d, J=3Hz), 7.18-7.13 (1H, m), 6.66 (1H, d, J=9Hz), 4.41-4.33 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 4.10-4.05 (2H, m), 2.95-2.86 (2H, m), 2.52-2.45 (1H, m), 2.04-1.98 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.30 (6H, d, J=6Hz), 1.26 (3H, t, J=7Hz)。

[0166] （参考例８）１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン

[0167] [化15]



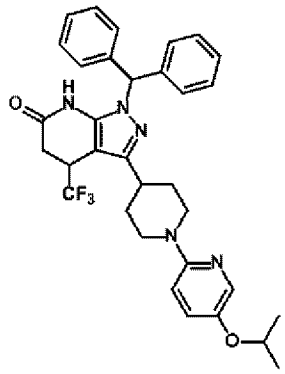
[0168] １－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチルの代わりに、参考例７にて製造された１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（２．１４ｇ、７．３２ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１．６５ｇ、収率：４８％）を得た。

[0169] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：7.92 (1H, d, J=3Hz), 7.38-7.27 (6H, m), 7.24-7.18 (4H, m), 7.13 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.68 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=9Hz), 5.43 (1H, s), 4.41-4.31 (1H, m), 4.19-4.11 (2H, m), 3.27-3.16 (2H, m), 2.89-2.69 (3H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.79-1.66 (2H, m), 1.30 (6H, d, J=6Hz)。

[0170] （参考例９）１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリ

ジン－６－オン

[0171] [化16]



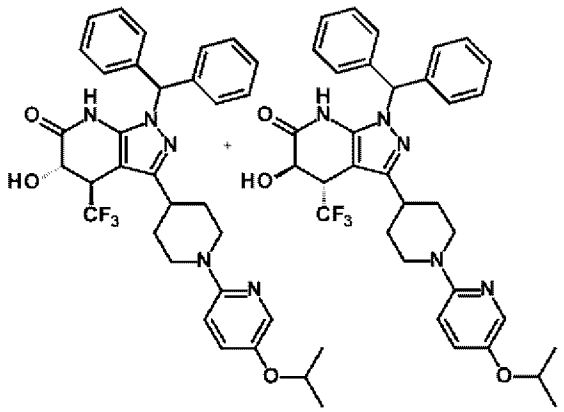
[0172] １－（ジフェニルメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンの代わりに、参考例８にて製造された１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（１．６５ｇ、３．５３ｍｍｏｌ）を用いて、参考例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１．５０ｇ、収率：７２％）を得た。

[0173] ^{1}H-NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ: 11.17 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=3Hz), 7.37-7.17 (11H, m), 6.82-6.76 (2H, m), 4.47-4.37 (1H, m), 4.21-4.11 (2H, m), 4.09-3.98 (1H, m), 3.11 (1H, dd, J=17Hz, 8Hz), 2.85-2.70 (4H, m), 1.95-1.53 (4H, m), 1.22 (6H, d, J=6Hz)。

[0174] （参考例１０）ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0175]

[化17]



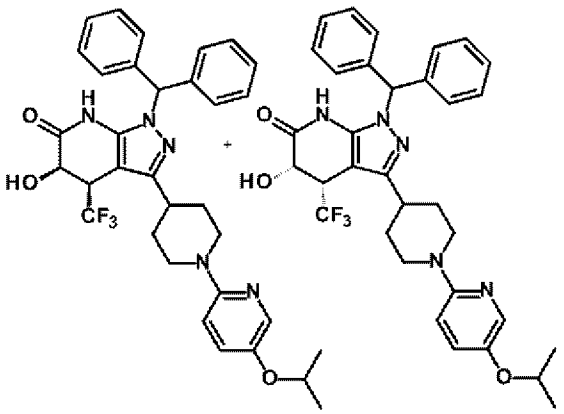
[0176] ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例９にて製造された１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（１．５０ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を用いて、参考例３と同様に反応を行い、標記化合物（１．１０ｇ、収率：７１％）を得た。

[0177] ^{1}H-NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ: 11.25 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=3Hz), 7.37-7.18 (11H, m), 6.81 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=9Hz), 6.67 (1H, d, J=5Hz), 4.47-4.37 (1H, m), 4.22-4.10 (3H, m), 3.97-3.87 (1H, m), 2.86-2.72 (3H, m), 1.90-1.52 (4H, m), 1.22 (6H, d, J=6Hz)。

[0178] （参考例１１）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0179]

[化18]



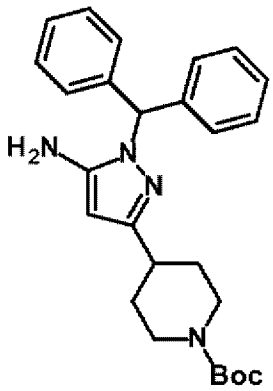
[0180] ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１０にて製造されたｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（０．７８ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（６６ｍｇ、収率：１５％）を得た。

[0181] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.20 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=3Hz), 7.37-7.19 (9H, m), 7.19-7.14 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=9Hz), 6.74 (1H, s), 5.78 (1H, d, J=4Hz), 4.60-4.53 (1H, m), 4.47-4.36 (1H, m), 4.22-4.08 (3H, m), 2.86-2.72 (3H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.80-1.52 (3H, m), 1.22 (6H, d, J=6Hz)。

[0182] （参考例１２）４－［５－アミノ－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0183]

[化19]



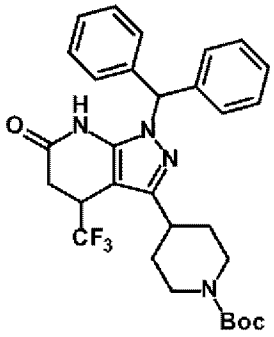
[0184] ４－（シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ＷＯ２００４／１４９１０号パンフレットに記載された化合物、７．１ｇ、２８ｍｍｏｌ）のエタノール（７１ｍＬ）溶液に、ジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩（８．５７ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）を加え、５０℃にて１時間攪拌した。減圧下にて、反応液を濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－４０／６０（グラジェント）］で精製し、標記化合物（７．４３ｇ、収率：５９％）を得た。

[0185] ^{1}H-NMR (400Hz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.19 (10H, m), 6.66 (1H, s), 5.40 (1H, s), 4.11 (1H, brs), 3.23-3.20 (1H, m), 2.82-2.65 (3H, m), 1.89-1.86 (2H, m), 1.61-1.52 (4H, m), 1.46 (9H, s)。

[0186] （参考例１３）４－［１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0187]

[化20]

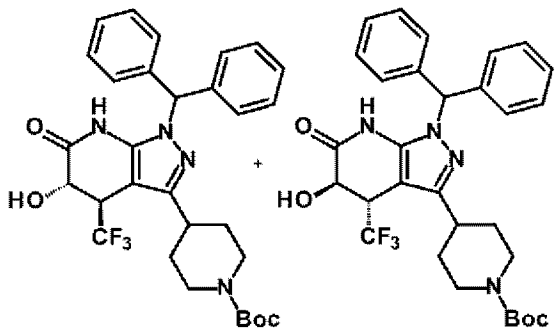


[0188] １－（ジフェニルメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンの代わりに、参考例１２にて製造された４－［５－アミノ－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．５０ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）を用いて、参考例２と同様に反応を行い、標記化合物（１．４８ｇ、収率：４６％）を得た。

[0189] ^{1}H-NMR (400Hz, $CDCl_3$) δ: 7.44-7.12 (10H, m), 6.69 (1H, s), 4.13 (1H, brs), 3.65-3.55 (1H, m), 2.95-2.69 (7H, m), 1.87-1.55 (4H, m), 1.45 (9H, s)。

[0190] （参考例１４）４－［ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0191] [化21]



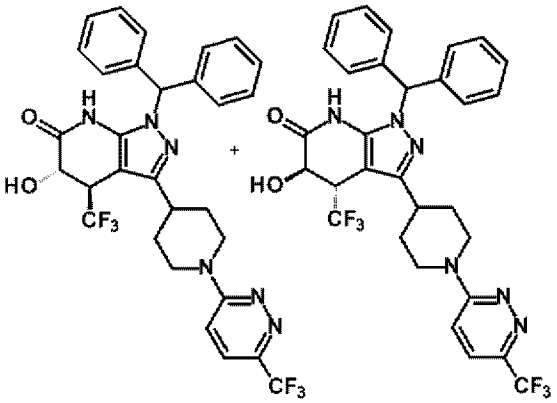
[0192] ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－

イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１３にて製造された４－［１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２４ｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を用いて、参考例３と同様に反応を行い、標記化合物（４５０ｍｇ、収率：３５％）を得た。

[0193] ^{1}H-NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ: 11.25 (1H, s), 7.37-7.19 (10H, m), 6.82 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=5Hz), 4.19 (1H, d, J=5Hz), 3.99-3.87 (2H, m), 2.91-2.75 (3H, m), 1.78-1.40 (4H, m), 1.40 (9H, s)。

[0194] （参考例１５）ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0195] [化22]



[0196] 参考例１４にて製造された４－［ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）、及び、アセトニトリル（２ｍＬ）の混合溶液に、クロロトリメチルシラン（０．１０ｍＬ、０．７９ｍｍｏｌ）、

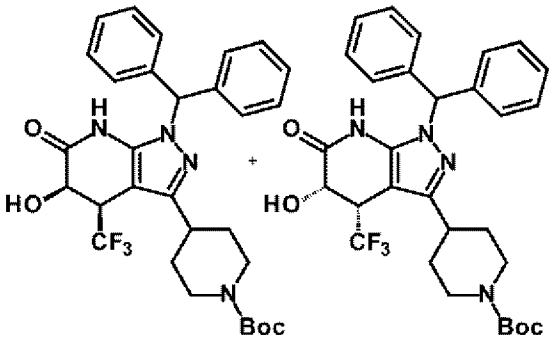
及び、ヨウ化ナトリウム（１２０ｍｇ、０．８０１ｍｍｏｌ）を室温で加え、２時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、合成中間体を得た。

[0197] 上記操作にて得られた合成中間体のＤＭＳＯ（５ｍＬ）溶液に、３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジン（１３０ ｍｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）、及び、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２日半攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－５０／５０］で精製して、標記化合物（１２３ｍｇ、収率：６３％）を得た。

[0198] ^{1}H-NMR (400Hz, DMSO-d_6) δ: 11.27 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=10Hz), 7.41 (1H, d, J=10Hz), 7.35-7.17 (10H, m), 6.82 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=5Hz), 4.55-4.50 (2H, m), 4.21-4.20 (1H, m), 4.00-3.93 (1H, m), 3.19-2.97 (3H, m), 1.96-1.53 (4H, m)。

[0199] （参考例１６）４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0200] [化23]



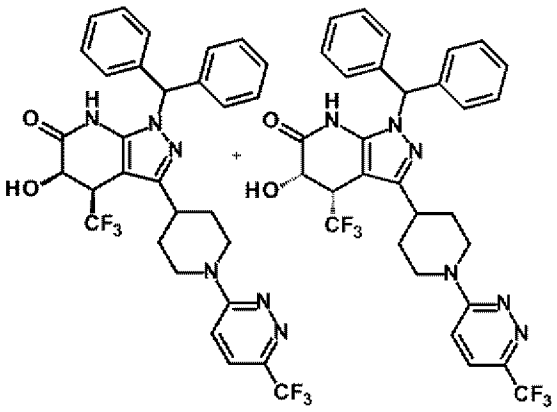
[0201] ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－

イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１４にて製造された４－［ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７６５ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１１５ｍｇ、収率：１５％）を得た。

[0202] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (1H, s), 7.37-7.15 (10H, m), 6.74 (1H, s), 5.79 (1H, d, J=4Hz), 4.57-4.54 (1H, m), 4.16-3.90 (3H, m), 2.86-2.39 (3H, m), 1.83-1.35 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

[0203] （参考例１７）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0204] [化24]



[0205] 参考例１６にて製造された４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０８ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）、及び、アセトニトリル（１ｍＬ）の混合

溶液に、クロロトリメチルシラン（６４．６μＬ、０．５１１ｍｍｏｌ）、及び、ヨウ化ナトリウム（６５．３ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）を室温で加え、４時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去して、合成中間体（９４ｍｇ）を得た。

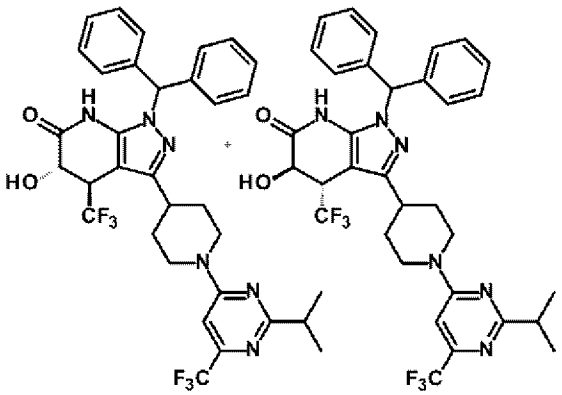
[0206] 上記操作にて得られた合成中間体の一部（４５ｍｇ）のＤＭＳＯ（１ｍＬ）溶液に、３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジン（２１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、及び、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２４μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１８時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－５０／５０］で精製して、標記化合物（３４ｍｇ、収率：５８％）を得た。

[0207] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.22 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=10Hz), 7.41 (1H, d, J=10Hz), 7.34-7.24 (8H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 6.75 (1H, s), 5.81 (1H, d, J=4Hz), 4.61-4.48 (3H, m), 4.24-4.11 (1H, m), 3.22-3.09 (2H, m), 3.05-2.94 (1H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.76-1.63 (1H, m), 1.62-1.51 (1H, m)。

[0208] （参考例１８）ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－｛１－［２－イソプロピル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0209]

[化25]

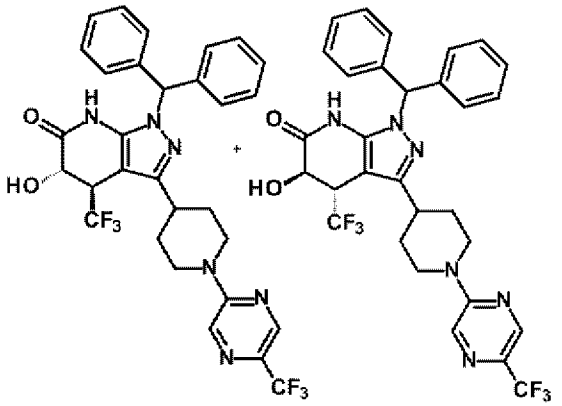


[0210] ３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、４－クロロ－２－イソプロピル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン（ＷＯ２０１０／１３４４７８号パンフレットに記載された化合物、２７０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１５に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（３００ｍｇ、収率：９６％）を得た。

[0211] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.27 (1H, s), 7.38-7.23 (9H, m), 7.18 (2H, d, J=7Hz), 7.07 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=6Hz), 4.20 (1H, d, J=6Hz), 4.03-3.89 (1H, m), 3.19-2.86 (5H, m), 1.98-1.41 (4H, m), 1.21 (6H, d, J=7Hz)。

[0212] （参考例１９）ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0213] [化26]

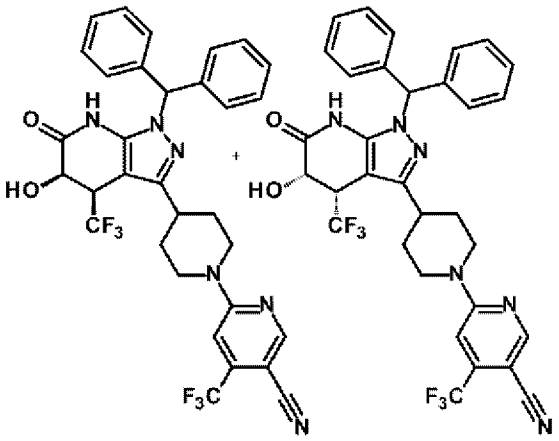


[0214] ３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピラジン（１２０ｍｇ、０．６５７ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１５に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１０６ｍｇ、収率：６２％）を得た。

[0215] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.27 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.35-7.17 (10H, m), 6.82 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=5Hz), 4.52-4.46 (2H, m), 4.21-4.19 (1H, m), 3.99-3.92 (1H, m), 3.19-3.14 (2H, m), 3.02-2.95 (1H, m), 1.94-1.85 (2H, m), 1.72-1.51 (2H, m)。

[0216] （参考例２０）６－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－カルボニトリル

[0217] [化27]



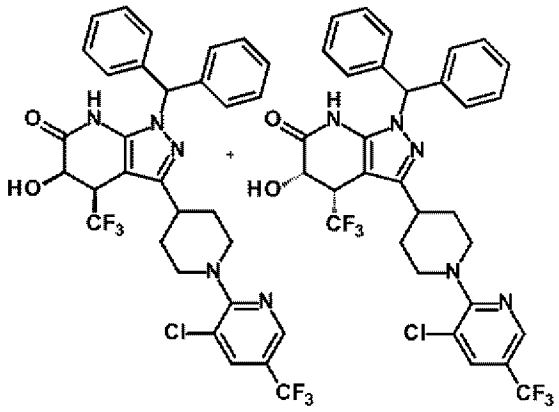
[0218] ３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－カルボニトリル（２６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１７に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（４７ｍｇ、収率：７０％）を得た。

[0219] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 11.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.37-7.12 (11H, m), 6.75 (1H, s), 5.82 (1H, d, J=4Hz), 4.69-4.44 (3H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 3.26-3.10 (2H, m), 3.05-2.94 (1H, m), 1.91-1.80 (2H, m

), 1.71-1.50 (2H, m)。

[0220] （参考例２１）ｃｉｓ－３－｛１－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0221] [化28]



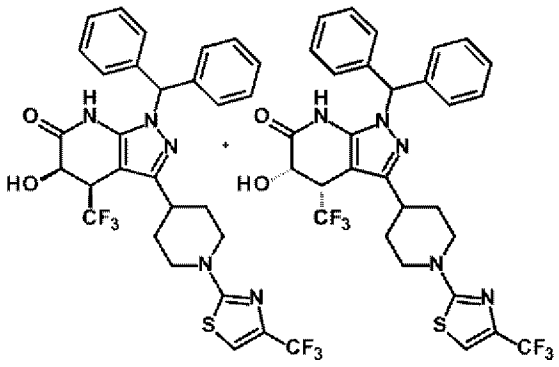
[0222] ３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、３－クロロ－２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（２５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１７に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（４０ｍｇ、収率：５８％）を得た。

[0223] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.22 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=2Hz), 8.16 (1H, d, J=2Hz), 7.39-7.25 (8H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 6.76 (1H, s), 5.81 (1H, d, J=4Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 4.09-3.97 (2H, m), 3.07-2.83 (3H, m), 2.02-1.93 (1H, m), 1.87-1.79 (2H, m), 1.77-1.65 (1H, m)。

[0224] （参考例２２）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0225]

[化29]

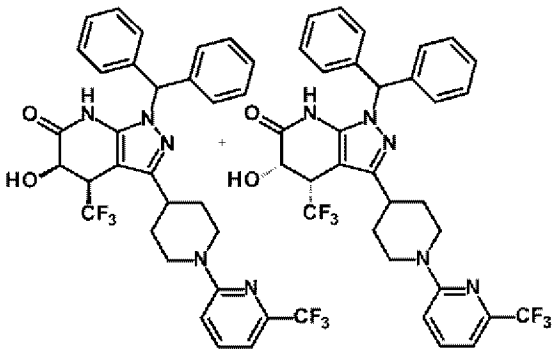


[0226] ３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール（４５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１７に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１２ｍｇ、収率：１５％）を得た。

[0227] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39-7.33 (7H, m), 7.08-7.02 (4H, m), 6.90 (1H, d, J=1Hz), 6.81 (1H,brs), 6.67 (1H, s), 4.49 (1H, d, J=7Hz), 4.07-3.96 (2H, m), 3.65 (1H, d, J=2Hz), 3.18-3.09 (2H, m), 2.83-2.74 (1H, m), 1.99-1.76 (4H, m)。

[0228] （参考例２３）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0229] [化30]



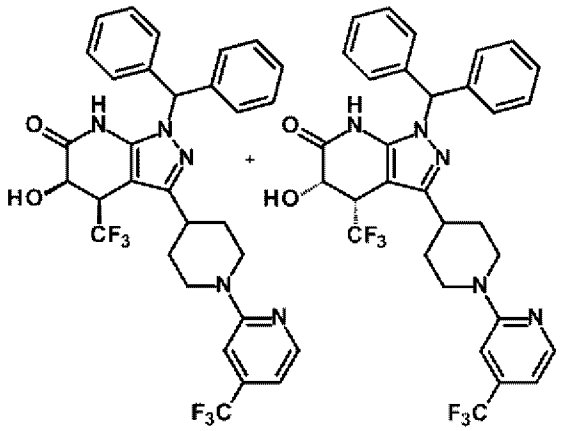
[0230] ３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、２－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（２４ｍｇ、０．１５ｍｍｏ

Ｉ）を用いて、参考例１７に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１８ｍｇ、収率：２４％）を得た。

[0231] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (1H, s), 7.70 (1H, t, J=8Hz), 7.37-7.23 (8H, m), 7.18-7.10 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 6.74 (1H, s), 5.80 (1H, d, J=4Hz), 4.60-4.55 (1H, m), 4.41-4.31 (2H, m), 4.20-4.10 (1H, m), 3.04-2.85 (3H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.60-1.48 (1H, m)。

[0232] （参考例２４）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0233] [化31]

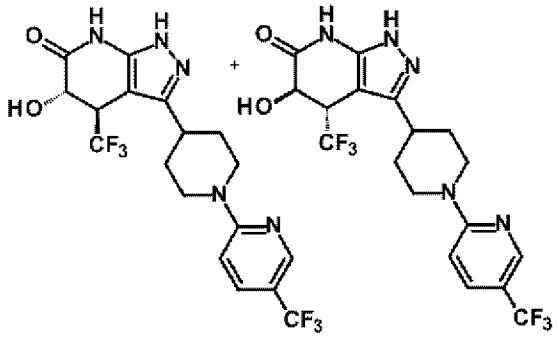


[0234] ３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（４２μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１７に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２９ｍｇ、収率：３６％）を得た。

[0235] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=5Hz), 7.37-7.23 (8H, m), 7.18-7.13 (2H, m), 7.08 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=5Hz), 6.74 (1H, s), 5.80 (1H, d, J=4Hz), 4.61-4.54 (1H, m), 4.47-4.36 (2H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 3.06-2.86 (3H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 1.83-1.74 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.60-1.47 (1H, m)。

[0236] （実施例１）ｔｒａｎｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0237] [化32]



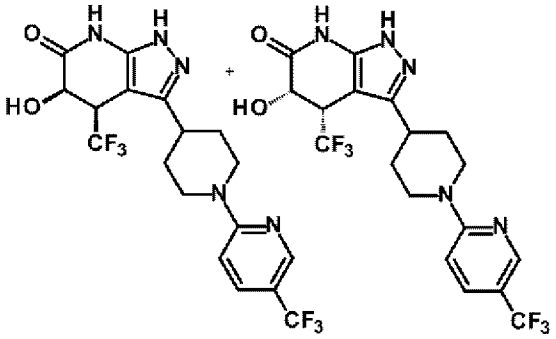
[0238] 参考例３にて製造されたｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（３４ｍｇ、０．０５５２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．０２ｍＬ、０．１３ｍｍｏｌ）、及び、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、室温で１５分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０－０／１００（グラジェント）］で精製して（２０ｍｇ、収率：８１％）を得た。

[0239] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.13 (1H, s), 10.52 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.79 (1H, t, J=6Hz), 6.54 (1H, d, J=5Hz), 4.63-4.52 (2H, m), 4.16 (1H, d, J=5Hz), 3.94-3.85 (1H, m), 3.14-2.92 (3H, m), 1.83-1.62 (4H, m), 1.29-1.21 (1H, m)；

MS (ESI) m/z: 450 $(M+H)^+$。

[0240] （実施例２）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0241] [化33]



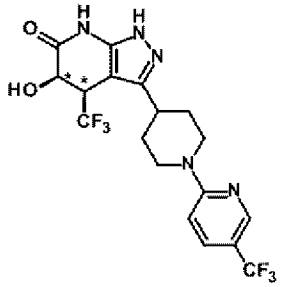
[0242] 参考例４にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（９５ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．０５ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）、及び、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ＮＨ－シリカゲル、溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１００／０－９５／５（グラジェント）］で精製して（４５ｍｇ、収率：６５％）を得た。

[0243] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.18 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.01 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.62-4.52 (2H, m), 4.46-4.42 (1H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 3.13-2.93 (3H, m), 1.89-1.56 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 450 $(M+H)^+$。

[0244] （実施例３）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0245] [化34]



[0246] 実施例２にて製造されたｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（０．１４ｇ，０．３１ｍｍｏｌ）をエタノール（３０ｍＬ）に加温しながら溶解した後に、ヘキサン（１０ｍＬ）を加えた溶液を、ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（２０ｍｍｉ．ｄ．ｘ２５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール＝６０／４０、流速：１５ｍＬ／分］で１０回に分けて精製し、標記化合物（５１ｍｇ，収率：３６％、光学活性体）を得た。

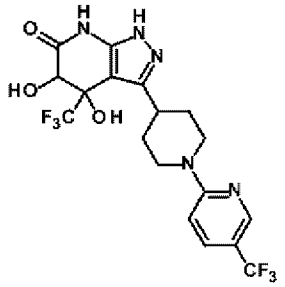
[0247] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍｉ．ｄ．ｘ２５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／ＩＰＡ＝６０／４０、流速１．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0248] 光学純度９９％以上（保持時間：１０．４分）；

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

[0249] （実施例４）４，５－ジヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0250] [化35]



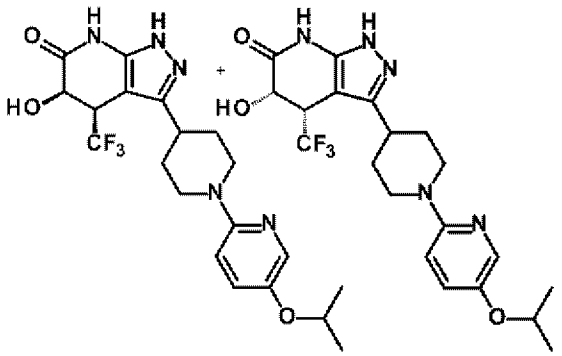
[0251] 参考例６にて製造された１－（ジフェニルメチル）－４，５－ジヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（３１ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．０１５ｍＬ、０．０９４ｍｍｏｌ）、及び、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加え、３０分間攪拌した。反応液に、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０－２０／８０］で精製して、標記化合物（１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を得た。

[0252] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.22 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.00 (1H, d, J=9Hz), 6.79 (1H, s), 5.66 (1H, d, J=4Hz), 4.58 (2H, d, J=13Hz), 4.35 (1H, s), 3.33-3.24 (1H, m), 2.94 (2H, t, J=12Hz), 1.90 (1H, d, J=10Hz), 1.76-1.55 (3H, m); MS (ESI) m/z: 466 $(M+H)^+$。

[0253] （実施例５）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0254]

[化36]



[0255] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１１にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（６４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２５ｍｇ、収率：５４％）を得た。

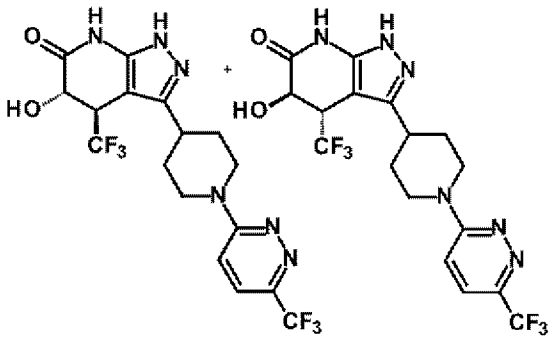
[0256] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.23 (1H, s), 10.54 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=3Hz), 7.25 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.83 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.47-4.41 (2H, m), 4.32-4.21 (2H, m), 4.19-4.08 (1H, m), 2.98-2.87 (1H, m), 2.80-2.69 (2H, m), 1.86-1.62 (4H, m), 1.23 (6H, d, J=6Hz);

MS (ESI) m/z: 440 $(M+H)^+$。

[0257] （実施例６）ｔｒａｎｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0258]

[化37]



[0259] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１５にて製造されたｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（２０ｍｇ、０．０３２４ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１４ ｍｇ、収率：９６％）を得た。

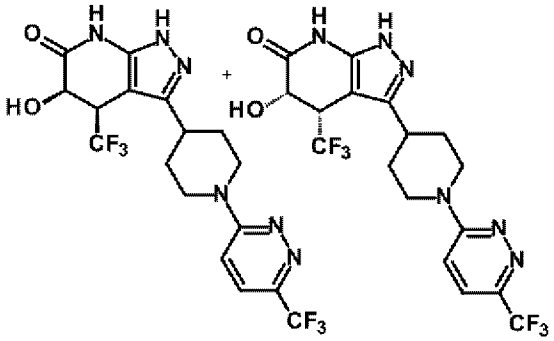
[0260] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.14 (1H, s), 10.53 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=10Hz), 7.47 (1H, d, J=10Hz), 6.55 (1H, d, J=5Hz), 4.69-4.62 (2H, m), 4.17-4.16 (1H, m), 3.94-3.86 (1H, m), 3.17-3.04 (3H, m),1.86-1.69 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 451 $(M+H)^+$。

[0261] （実施例７）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0262]

[化38]



[0263] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１７にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（３２ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１７ｍｇ、収率：７３％）を得た。

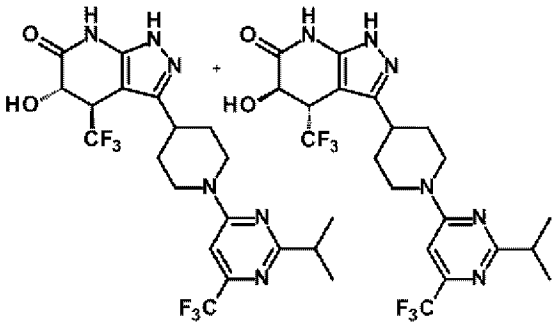
[0264] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.19 (1H, s), 10.54 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=10Hz), 7.47 (1H, d, J=10Hz), 5.53 (1H, d, J=4Hz), 4.73-4.60 (2H, m), 4.48-4.41 (1H, m), 4.23-4.11 (1H, m), 3.19-3.03 (3H, m), 1.93-1.84 (1H, m), 1.82-1.61 (3H, m);

MS (ESI) m/z: 451 $(M+H)^+$。

[0265] （実施例８）ｔｒａｎｓ－５－ヒドロキシ－３－｛１－［２－イソプロピル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0266]

[化39]



[0267] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１８にて製造されたｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－｛１－［２－イソプロピル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（７５ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（５２ｍｇ、収率：９３％）を得た。

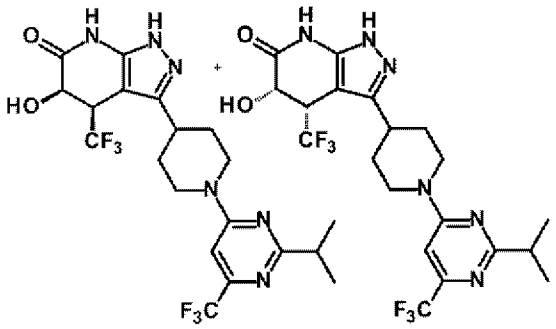
[0268] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.11 (1H, s), 10.53 (1H, s), 7.14 (1H, s), 6.55 (1H, brs), 5.34-4.58 (2H, m), 4.16 (1H, s), 3.90 (1H, q, J=10Hz), 3.82-3.35 (2H, m), 3.17-2.87 (2H, m), 1.86-1.60 (4H, m), 1.23 (6H, d, J=7Hz);

MS (ESI) m/z: 493 $(M+H)^+$。

[0269] （実施例９）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－｛１－［２－イソプロピル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0270]

[化40]



[0271] ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１８にて製造されたｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－｛１－［２－イソプロピル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（３００ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４に記載された方法と同様に反応を行い、ジフェニルメチル保護体を得た。

[0272] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られたジフェニルメチル保護体を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（７ｍｇ、収率：９％）を得た。

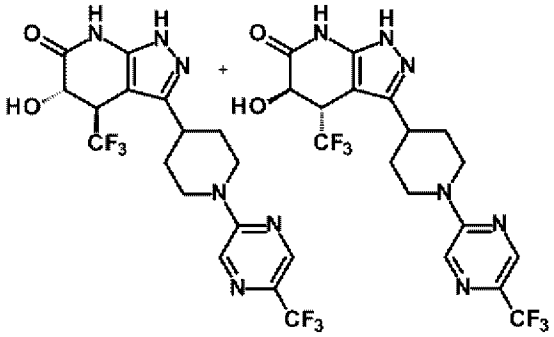
[0273] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.12 (1H, s), 10.50 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.49 (1H, s), 4.41-4.39 (1H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 3.10-2.84 (4H, m), 1.86-1.52 (4H, m), 1.19 (6H, d, J=7Hz);

MS (ESI) m/z: 493 $(M+H)^+$。

[0274] （実施例１０）ｔｒａｎｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリ

ジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0275] [化41]



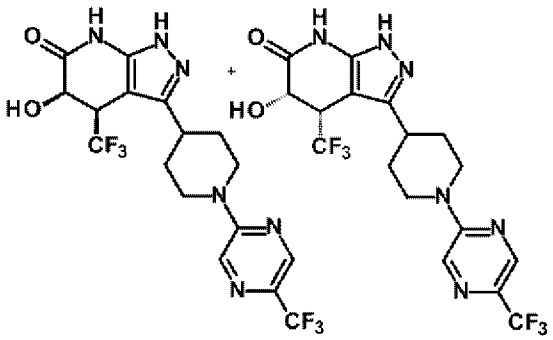
[0276] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例１９にて製造されたｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（１０６ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（７０ｍｇ、収率：９０％）を得た。

[0277] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.13 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.50 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=5Hz), 4.66-4.59 (2H, m), 4.17-4.16 (1H, m), 3.98-3.83 (1H, m), 3.18-2.98 (3H, m), 1.87-1.64 (4H, m)；
MS (ESI) m/z: 451 $(M+H)^+$。

[0278] （実施例１１）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0279]

[化42]



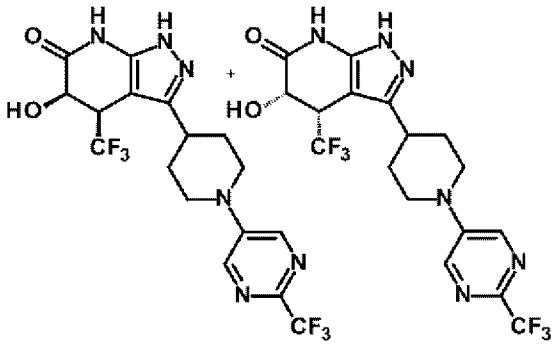
[0280] ４－［ｔｒａｎｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに、参考例１６にて製造された４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）を、３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピラジン（９０ ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１５に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体を得た。

[0281] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られた合成中間体を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（５８ｍｇ、収率：９９％）を得た。

[0282] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.18 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.50 (1H, s), 5.54 (1H, d, J=4Hz), 4.65-4.59 (2H, m), 4.46-4.43 (1H, m), 4.22-4.13 (1H, m), 3.16-3.03 (3H, m), 1.90-1.61 (4H, m)；
MS (ESI) m/z: 451 $(M+H)^+$。

[0283] （実施例１２）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0284] [化43]



[0285] 参考例１６にて製造された４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）、及び、アセトニトリル（１ｍＬ）の混合溶液に、クロロトリメチルシラン（２５μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）、及び、ヨウ化ナトリウム（２５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を室温で加え、２時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去して、合成中間体を得た。

[0286] 上記操作にて得られた合成中間体のＤＭＳＯ（３ｍＬ）溶液に、５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン（３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、及び、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（０．０５０ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、７０℃にて１８時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０－０／１００］で精製して、ジフェニルメチル保護体を得た。

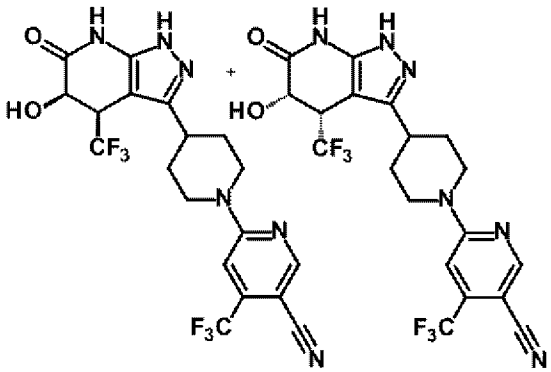
[0287] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られたジフェニルメチル保護体を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（６．７ｍｇ、収率：２０％）を得た。

[0288] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.22 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.67 (2H, s), 5.53 (1H, d, J=3Hz), 4.44 (1H, d, J=6Hz), 4.25-4.10 (3H, m), 3.14-2.95 (3H, m), 1.93-1.38 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 451 $(M+H)^+$。

[0289] （実施例１３）６－｛４－［ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－カルボニトリル

[0290] [化44]



[0291] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例２０にて製造された６－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オ

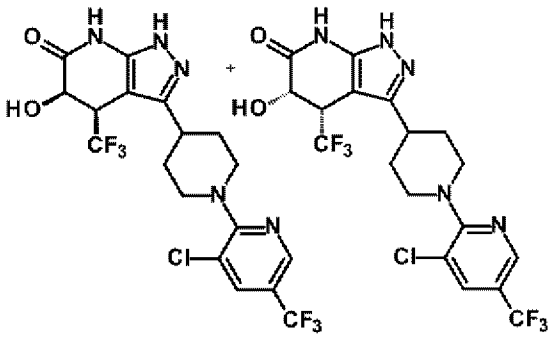
キソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－カルボニトリル（４５ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２３ｍｇ、収率：６９％）を得た。

[0292] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.17 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.34 (1H, s), 5.54 (1H, d, J=4Hz), 4.87-4.56 (2H, m), 4.48-4.41 (1H, m), 4.22-4.11 (1H, m), 3.20-3.01 (3H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.82-1.57 (3H, m)；

MS (ESI) m/z: 475 $(M+H)^+$。

[0293] （実施例１４）ｃｉｓ－３－｛１－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0294] [化45]



[0295] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例２１にて製造されたｃｉｓ－３－｛１－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６

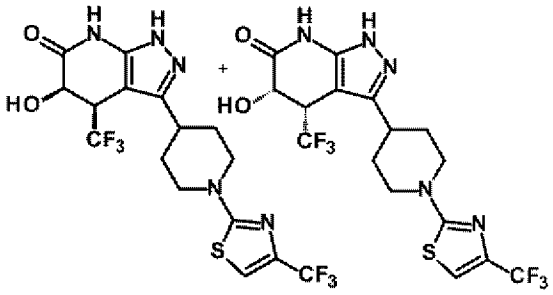
Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（３６ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２１ｍｇ、収率：７８％）を得た。

[0296] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.28 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=2Hz), 8.20 (1H, d, J=2Hz), 5.52 (1H, d, J=4Hz), 4.47-4.42 (1H, m), 4.21-4.07 (3H, m), 3.07-2.91 (3H, m), 1.98-1.74 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 484 $(M+H)^+$。

[0297] （実施例１５）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0298] [化46]



[0299] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例２２にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［４－（トリフルオロメチル）－１，３－チアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（１２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（６．４ｍｇ、収率：７３％）を得た。

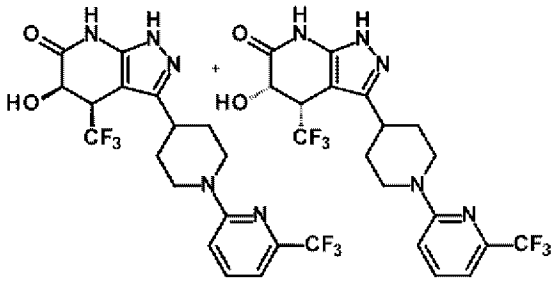
[0300] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.26 (1H, s), 10.55 (1H, s), 7.55 (1H,

d, J=1Hz), 5.53 (1H, d, J=3Hz), 4.45 (1H, dd, J=7Hz, 4Hz), 4.20-4.11 (1H, m), 4.04-3.95 (2H, m), 3.21-2.99 (3H, m), 1.92-1.67 (4H, m);

MS (ESI) m/z: 456 $(M+H)^+$。

[0301] （実施例１６）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0302] [化47]



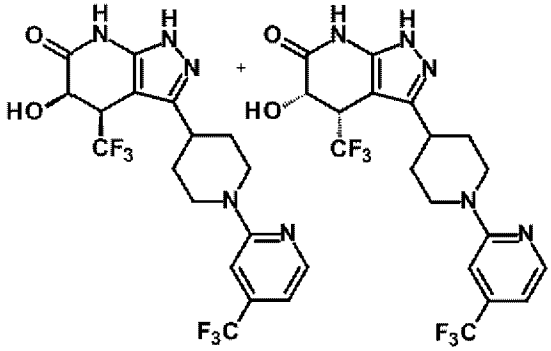
[0303] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例２３にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（３１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１６ｍｇ、収率：７１％）を得た。

[0304] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.21 (1H, s), 10.54 (1H, s), 7.74 (1H, t, J=9Hz), 7.17 (1H, d, J=9Hz), 7.01 (1H, d, J=7Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.54-4.41 (3H, m), 4.22-4.09 (1H, m), 3.09-2.86 (3H, m), 1.92-1.82 (1H, m), 1.81-1.58 (3H, m);

MS (ESI) m/z: 450 $(M+H)^+$。

[0305] （実施例１７）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0306] [化48]



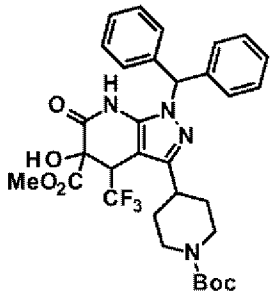
[0307] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例２４にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（２６ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１４ｍｇ、収率：７４％）を得た。

[0308] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.19 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=5Hz), 7.13 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=5Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.62-4.49 (2H, m), 4.47-4.41 (1H, m), 4.21-4.10 (1H, m), 3.10-3.00 (1H, m), 3.00-2.86 (2H, m), 1.89-1.80 (1H, m), 1.78-1.57 (3H, m)；
MS (ESI) m/z: 450 $(M+H)^+$。

[0309] （参考例２５）３－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－

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

[0310] [化49]



[0311] 参考例１３にて製造された４－［１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．９２ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、及び、炭酸ジメチル（０．６６５ｍＬ、７．９０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、－７８℃にてリチウムジイソプロピルアミド（ヘキサン－ＴＨＦ溶液、１４．５ｍＬ、１５．８ｍｍｏｌ）を滴下し、冷却バスを外し自然昇温しながら３０分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー［ＮＨ－シリカゲル、溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１００／０－９０／１０（グラジェント）］で精製して、合成中間体を得た。

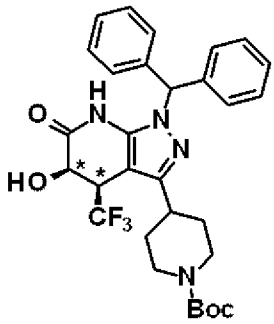
[0312] 上記操作にて得られた合成中間体のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（以下、ＤＢＵとする。１．５７ｍＬ、１０．５ｍｍｏｌ）、（１Ｓ）－（＋）－（１０－カンファースルホニル）オキサジリジン（０．７２５ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）、及び、（１Ｒ）－（－）－（１０－カンファースルホニル）オキサジリジン（０．７２５ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９９／１－９０／１０（グラジェント）］で精製して、標記化合物（２．７７ｇ、収率：８４％）を得た。

[0313] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.52 (1H, s), 7.38-7.17 (10H, m), 6.86 (1H, s), 4.12-3.89 (3H, m), 3.73 (3H, s), 2.89-2.67 (3H, m), 1.81-1.29 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

[0314] （参考例２６）（＋）－４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0315] [化50]



[0316] 参考例２５にて製造された３－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（４．３６ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）、及び、水（２０ｍＬ）混合溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．８７３ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－５０

／５０（グラジェント）]で精製して、合成中間体を得た。

[0317] 上記操作にて得られた合成中間体の一部（１．２３ｇ）を酢酸エチルに溶解し、中性シリカゲルを加え吸着させ、減圧下、溶媒を留去した。得られた粉末をフラッシュＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｆｌａｓｈ　ＩＣ（３０ｍｍ　ｉ．ｄ．ｘ１００ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール＝９１／９、流速：１２ｍＬ／分］で精製して、標記化合物（０．５５ｇ、収率：２７％、光学活性体）を得た。

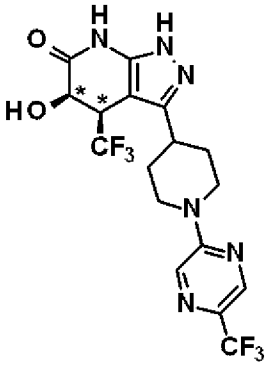
[0318] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍｉ．ｄ．ｘ２５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／ＩＰＡ＝７０／３０、流速１．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0319] 光学純度９９％以上（保持時間：４．３分）；

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

[0320] （実施例１８）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0321] [化51]



[0322] 参考例２６にて製造された（＋）－４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２１ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）、及び、アセトニトリル（２ｍＬ

）混合溶液に、クロロトリメチルシラン（７２．３μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）、及び、ヨウ化ナトリウム（７３．１ｍｇ、０．４８８ｍｍｏｌ）を加え、室温にて４時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。

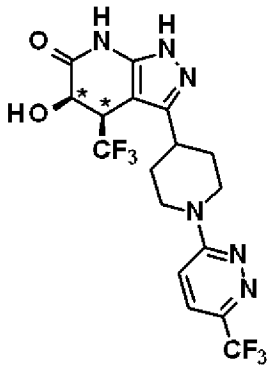
[0323] 得られた残渣のＤＭＳＯ（２ｍＬ）溶液に、２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピラジン（３１．４μＬ、０．２５４ｍｍｏｌ）、及び、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５４．１μＬ、０．３１８ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間攪拌した後、そのまま終夜放置した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－５０／５０（グラジェント）］で精製して、合成中間体を得た。

[0324] 上記操作にて得られた合成中間体のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．１１３ｍＬ、０．７０７ｍｍｏｌ）、及び、トリフルオロ酢酸（１．３５ｍＬ、１７．７ｍｍｏｌ）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１００／０－９５／５（グラジェント）］にて精製して、標記化合物（６６ｍｇ、収率：７１％、光学活性体）を得た。

[0325] $[\alpha]_D^{25}$= +13° (DMF, c= 1.00)。

[0326] （実施例１９）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリダジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0327] [化52]

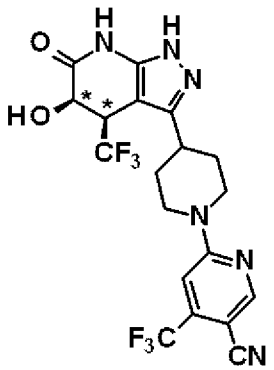


[0328] ２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピラジンの代わりに、３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジン（５０．６ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）を用いて、実施例１８に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（７０ｍｇ、収率：６９％、光学活性体）を得た。

[0329] $[\alpha]_D^{25}$ = +12° (DMF, c=1.00)。

[0330] （実施例２０）（＋）－６－｛４－［ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－カルボニトリル

[0331] [化53]

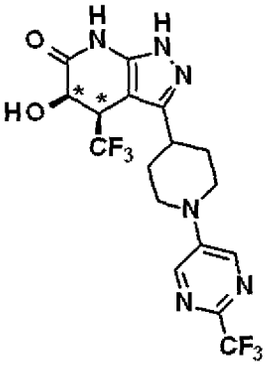


[0332] ２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピラジンの代わりに、６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－カルボニトリル（４３．９ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）を用いて、実施例１８に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（５６ｍｇ、収率：６８％、光学活性体）を得た。

[0333] $[\alpha]_D^{25}$ = +18° (DMF, c= 1.00)。

[0334] （実施例２１）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0335] [化54]



[0336] 参考例２６にて製造された（＋）－４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５２ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２５ｍＬ）、及び、アセトニトリル（１０ｍＬ）混合溶液に、クロロトリメチルシラン（０．３１ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）、及び、ヨウ化ナトリウム（０．３１ｇ、２．１ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。

[0337] 得られた残渣のＤＭＳＯ（３０ｍＬ）溶液に、５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．３７ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）、及び、ＤＢＵ（０．６２ｍＬ、４．２ｍｍｏｌ）を加え、７０℃にて１８時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９５

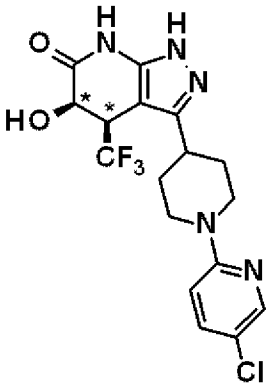
／５－５０／５０（グラジェント）］で精製して、合成中間体を得た。

[0338] 上記操作にて得られた合成中間体のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２００ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）、及び、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液の溶媒を留去し、酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝５０／５０－０／１００（グラジェント）］にて精製して、標記化合物（０．１１ｇ、収率：２６％、光学活性体）を得た。

[0339] $[\alpha]_D^{25}$ = +7.2° (DMF, c=1.00)。

[0340] （実施例２２）（＋）－ｃｉｓ－３－［１－（５－クロロピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0341] [化55]



[0342] ５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリミジンの代わりに、５－クロロ－２－フルオロピリジン（５５．８μＬ、０．５５６ｍｍｏｌ）を用いて、７０℃で１８時間撹拌する代わりに、室温で１時間撹拌し、放置した以外は、実施例２１に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（３９ｍｇ、収率：４４％、光学活性体）を得た。

[0343] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.20 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.11 (1H,

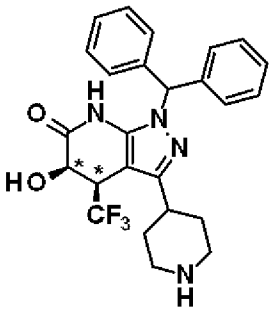
d, J=3Hz), 7.58 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.91 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, brs), 4.45-4.37 (3H, m), 4.18-4.10 (1H, m), 3.04-2.97 (1H, m), 2.92-2.81 (2H, m), 1.84-1.58 (4H, m)；

MS (ESI) m/z: 416 $(M+H)^+$。

[0344] $[\alpha]_D^{25}$ = +12° (DMF, c= 1.01)。

[0345] （参考例２７）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－（ピペリジン－４－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体

[0346] [化56]



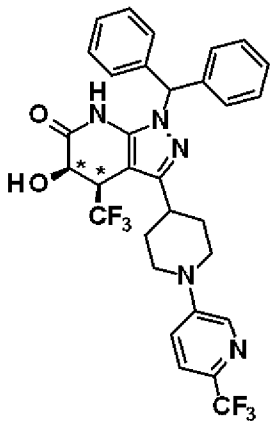
[0347] 参考例２６にて製造された（＋）－４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．２０ｇ、５．６１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）、及び、アセトニトリル（３０ｍＬ）混合溶液に、クロロトリメチルシラン（１．４２ｍＬ、１１．２ ｍｍｏｌ）、及び、ヨウ化ナトリウム（１．６８ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．８６ｍＬ、１６．８ｍｍｏｌ）、及び、水（１５ｍＬ）を加えて、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣にジクロロメタン（１５０ｍＬ）を加えて攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物（２．００ｇ、収率：７６％、光学活性体）を得た。

[0348] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 7.41-7.11 (10H, m), 6.80 (1H, s), 5.86

(1H, d, J=4Hz), 4.60-4.55 (1H, m), 4.16-4.07 (1H, m), 3.33-3.21 (2H, m), 2.99-2.87 (3H, m), 2.03-1.66 (4H, m)。

[0349] （参考例２８）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体

[0350] [化57]



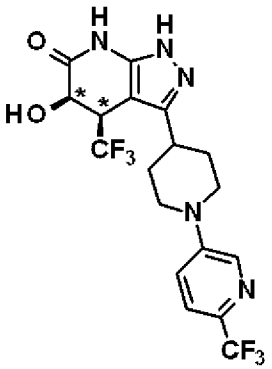
[0351] 参考例２７にて製造したｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－（ピペリジン－４－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体（０．１３８ｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３ｍＬ）懸濁液に、室温でＤＢＵ（８７．６μＬ、０．５８７ｍｍｏｌ）、及び、５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（５１．９μＬ、０．４４０ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間、油浴６０℃で８時間撹拌した。反応溶液を室温に戻した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９３／７－５５／４５（グラジェント）］で精製して、標記化合物（０．１３５ｇ、収率：７５％、光学活性体）を得た。

[0352] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.32 (1H, d, J=3Hz), 7.90 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=9Hz), 7.39-7.34 (6H, m), 7.19 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.15-7.1

0 (4H, m), 6.66 (1H, s), 4.55 (1H, d, J=7Hz), 3.96-3.81 (3H, m), 3.72 (1H, s), 3.04-2.97 (2H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.04-1.85 (4H, m)。

[0353] （実施例２３）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0354] [化58]



[0355] 参考例２８にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体（０．１３５ｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）、及び、トリエチルシラン（０．１４０ｍＬ、０．８７７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）溶液に、室温でトリフルオロ酢酸（０．８ｍＬ、１０ ｍｍｏｌ）を加え、４５分間撹拌した。減圧下にて、反応溶液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８３／１７－０／１００（グラジェント）］で精製し、標記化合物（８８．９ｍｇ、収率：９０％、光学活性体）を得た。

[0356] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.24 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=3Hz), 7.64 (1H, d, J=9Hz), 7.47 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 5.52 (1H,

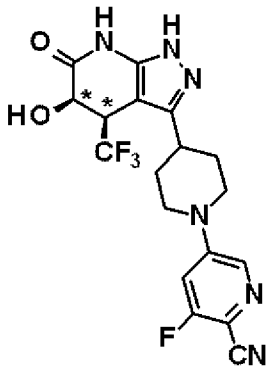
d, J=4Hz), 4.45 (1H, dd, J=7Hz, 4Hz), 4.20-4.05 (3H, m), 3.06-2.91 (3H, m), 1.87-1.73 (4H, m);

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

$[\alpha]_D^{25}$= +7.5° (DMF, c=0.958)。

[0357] （実施例２４）（＋）－３－フルオロ－５－｛４－［cis－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝ピリジン－２－カルボニトリル

[0358] [化59]



[0359] 参考例２７にて製造したｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－（ピペリジン－４－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体（０．２１２ｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）懸濁液に、室温でＤＢＵ（０．１３５ｍＬ、０．９０１ｍｍｏｌ）、及び、３，５－ジフルオロピリジン－２－カルボニトリル（９４．７ｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）を加え、６６時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９３／７－５０／５０（グラジェント）］で精製して、合成中間体を得た。

[0360] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル

］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体の代わりに、上記操作にて得られた合成中間体を用いて、実施例２３に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（８４．８ｇ、収率：４４％、光学活性体）を得た。

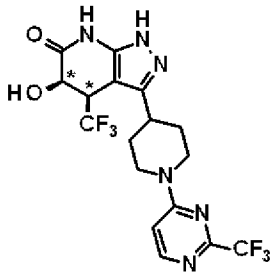
[0361] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.20 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.36-8.35 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J=14Hz, 2Hz), 5.53 (1H, d, J=4Hz), 4.46-4.43 (1H, m), 4.23-4.11 (3H, m), 3.12-3.04 (3H, m), 1.88-1.65 (4H, m)；

MS (ESI) m/z: 425 $(M+H)^+$；

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

[0362] （実施例２５）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0363] [化60]



[0364] ３，５－ジフルオロピリジン－２－カルボニトリルの代わりに、４－クロロ－２－トリフルオロメチルピリミジン（０．１２３ｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２４に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（０．１２１ｇ、収率：６０％、光学活性体）を得た。

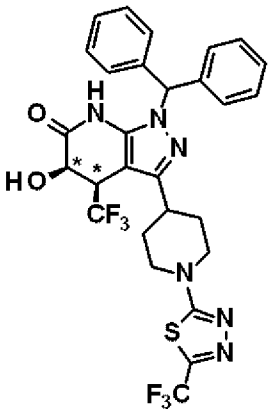
[0365] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.17 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=7Hz), 7.13 (1H, d, J=7Hz), 5.52 (1H, d, J=4Hz), 4.74-4.30 (3H, m), 4.21-4.12 (1H, m), 3.16-2.99 (3H, m), 1.91-1.57 (4H, m)；

MS (ESI) m/z: 451 $(M+H)^+$；

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

[0366] （参考例２９）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体

[0367] [化61]



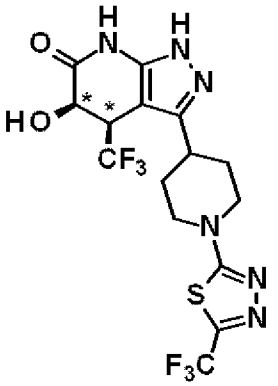
[0368] 参考例２７にて製造したｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－（ピペリジン－４－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体（０．２１２ｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１ｍＬ）懸濁液に、室温でＤＢＵ（０．１３５ｍＬ、０．９０１ｍｍｏｌ）、及び、２－クロロ－５－トリフルオロメチル－１，３，４－チアジアゾール（０．１２７ｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）を加え、１８時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で３回洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５－５０／５０（グラジェント）］で精製し、標記化合物（０．２０７ｇ、収率：７４％、光学活性体）を得た。

[0369] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40-7.37 (6H, m), 7.13-7.06 (5H, m), 6.68 (1H, s), 4.53 (1H, d, J=7Hz), 4.08-4.00 (2H, m), 3.93-3.85 (1H, m), 3.69 (1H, d, J=3Hz), 3.39-3.32 (2H, m), 2.92-2.85 (1H, m), 2.04-1.88

(4H, m)。

[0370] （実施例２６）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0371] [化62]



[0372] 参考例２９にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体（０．１９６ｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）、及び、トリエチルシラン（０．２０１ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）溶液に、室温でトリフルオロ酢酸（０．８ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を加え、４５分間撹拌した。減圧下にて、反応溶液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０－０／１００（グラジェント）］で精製して、標記化合物（０．１０９ｇ、収率：７６％、光学活性体）を得た。

[0373] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.25 (1H, s), 10.56 (1H, s), 5.54 (1H, brs), 4.45 (1H, d, J=7Hz), 4.21-4.12 (1H, m), 4.09-4.01 (2H, m), 3.4

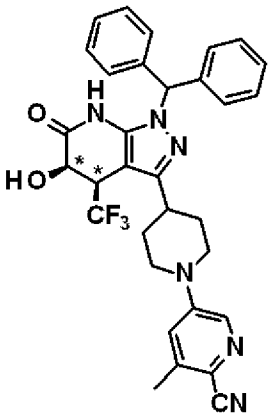
2-3.35 (2H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 1.93-1.76 (4H, m) ;

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

$[\alpha]_D^{25}$ = +8.7° (DMF, c=1.01)。

[0374] （参考例３０）５－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－３－メチルピリジン－２－カルボニトリルの光学活性体

[0375] [化63]



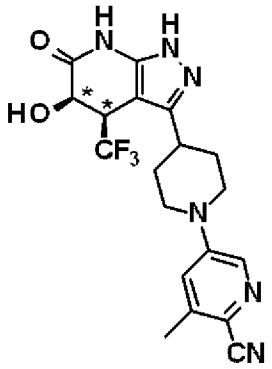
[0376] 参考例２７にて製造したｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－（ピペリジン－４－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体（０．２１２ｇ、０．４５１ ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）懸濁液に、室温で炭酸セシウム（０．７３４ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、及び、５－クロロ－３－メチルピリジン－２－カルボニトリル（０．２０６ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を加え、１５０℃で２時間撹拌した。反応懸濁液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９２／８－５０／５０（グラジェント）］で精製して、標記化合物（０．２２６ｇ、収率：８６％、光学活性体）を得た。

[0377] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.14 (1H, d, J=3Hz), 7.40-7.36 (6H, m), 7

.12-7.06 (5H, m), 6.91 (1H, d, J=3Hz), 6.69 (1H, s), 4.53 (1H, d, J=7 Hz), 3.94-3.86 (3H, m), 3.69 (1H, d, J=3Hz), 3.08-3.00 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.02-1.80 (4H, m)。

[0378] （実施例２７）（＋）－５－｛４－［ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－３－メチルピリジン－２－カルボニトリル

[0379] [化64]



[0380] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例３０にて製造された５－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－３－メチルピリジン－２－カルボニトリルの光学活性体（０．２２１ｇ、０．３７７ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（０．１１５ｇ、収率：７３％、光学活性体）を得た。

[0381] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.21 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=3Hz), 7.33 (1H, d, J=3Hz), 5.52 (1H, d, J=4Hz), 4.45-4.43 (1H, m), 4.17-4.11 (3H, m), 3.07-2.94 (3H, m), 2.39 (3H, s), 1.87-1.65 (4H

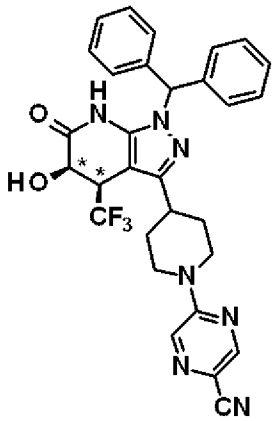
，m）；

MS（ESI）m/z: 421 $(M+H)^+$；

$[\alpha]_D^{25}$ = +12°（DMF，c=0.984）。

[0382] （参考例３１）５－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝ピラジン－２－カルボニトリルの光学活性体

[0383] [化65]



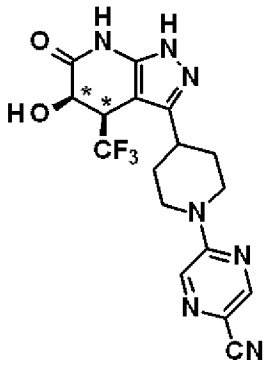
[0384] ５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジンの代わりに、５－クロロ－２－シアノピラジン（７３．４ｍｇ、０．５２６ ｍｍｏｌ）を用いて、参考例２８に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１３２ｍｇ、収率：６６％、光学活性体）を得た。

[0385] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.31 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.40-7.36 (6H, m), 7.12-7.06 (4H, m), 6.67 (1H, s), 4.54 (1H, d, J=7Hz), 4.50-4.45 (2H, m), 3.95-3.86 (1H, m), 3.70 (1H, s), 3.24-3.16 (2H, m), 2.94 (1H, tt, J=11Hz, 4Hz), 2.04-1.74 (4H, m)。

[0386] （実施例２８）（＋）－５－｛４－［ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝ピラジン－２－カルボニトリル

[0387]

[化66]



[0388] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例３１にて製造された５－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝ピラジン－２－カルボニトリルの光学活性体（１２８ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（７８ｍｇ、収率：８６％、光学活性体）を得た。

[0389] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.18 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.50 (1H, s), 5.53 (1H, brs), 4.68-4.61 (2H, m), 4.45-4.42 (1H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 3.14-3.05 (3H, m), 1.92-1.61 (4H, m);

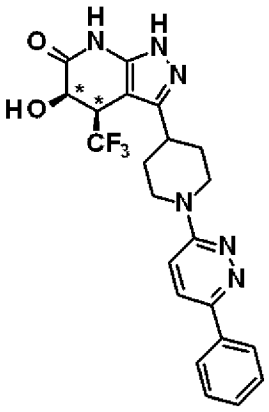
MS (ESI) m/z: 408 $(M+H)^+$;

$[\alpha]_D^{25}$ = +17° (DMF, c=1.00)。

[0390] （実施例２９）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（６－フェニルピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体

[0391]

[化67]



[0392] ５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジンの代わりに、３－クロロ－６－フェニルピリダジン（０．１６７ｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）を用いて、参考例２８に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体を得た。

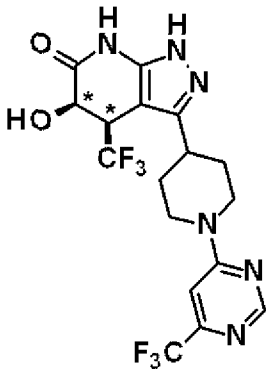
[0393] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られた合成中間体を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２９ｍｇ、収率：１４％、光学活性体）を得た。

[0394] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.22 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.05-7.94 (3H, m), 7.51-7.40 (4H, m), 5.52 (1H, d, J=4Hz), 4.64-4.57 (2H, m), 4.47-4.44 (1H, m), 4.22-4.13 (1H, m), 3.53-3.51 (4H, m), 3.08-2.98 (3H, m);

MS (ESI) m/z: 459$(M+H)^+$。

[0395] （実施例３０）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0396] [化68]



[0397] 参考例２７にて製造したｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－（ピペリジン－４－イル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体（２１０ｍｇ、０．４４６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）懸濁液に、室温で炭酸セシウム（０．５８２ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、及び、４－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．１６３ｇ、０．８９３ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で８時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－６０／４０（グラジェント）］で精製して、合成中間体を得た。

[0398] 上記操作にて得られた合成中間体を用いて、及び、トリエチルシラン（０．１１６ｍＬ、０．７２７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、室温でトリフルオロ酢酸（２ｍＬ、２６．１ｍｍｏｌ）を加え、７．５時間撹拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー［溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１］で精製して、標記化合物（４８ｍｇ、収率：２４％、光学活性体）を得た。

[0399] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.17 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.64 (1H,

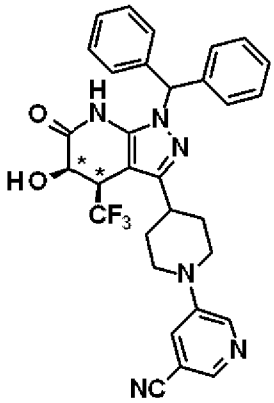
s), 7.34 (1H, s), 5.54 (1H, d, J=4Hz), 4.46-4.43 (1H, m), 4.21-4.12 (1H, m), 3.13-2.97 (3H, m), 1.91-1.58 (4H, m);

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

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

[0400] （参考例３２）５－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝ピリジン－３－カルボニトリルの光学活性体

[0401] [化69]



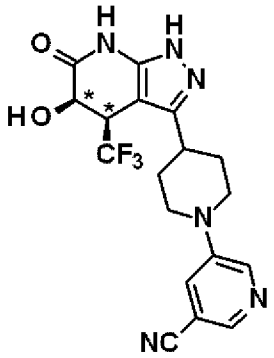
[0402] ５－クロロ－３－メチルピリジン－２－カルボニトリルの代わりに、５－フルオロピリジン－３－カルボニトリル(２６．０ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ)を用いて、参考例３０に記載された方法で、８０℃で１時間及び１００℃で５時間反応を行い、標記化合物（４２．７ｇ、収率：７０％、光学活性体）を得た。

[0403] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.46 (1H, d, J=3Hz), 8.25 (1H, d, J=2Hz), 7.43-7.04 (10H, m), 6.91 (1H, s), 6.71 (1H, s), 4.56-4.51 (1H, m), 3.96-3.86 (1H, m), 3.83-3.73 (2H, m), 3.72-3.67 (1H, m), 3.02-2.93 (2H, m), 2.87-2.76 (1H, m), 2.08-1.85 (4H, m)。

[0404] （実施例３１）（＋）－５－｛４－［ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝ピリ

ジン－３－カルボニトリル

[0405] [化70]



[0406] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例３２にて製造された５－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝ピリジン－３－カルボニトリルの光学活性体（０．２２２ｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（０．１３４ｇ、収率：８５％、光学活性体）を得た。

[0407] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.24 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=3Hz), 8.31 (1H, d, J=2Hz), 7.81 (1H, dd, J=3Hz, 2Hz), 5.65-5.34 (1H, m), 4.48-4.38 (1H, m), 4.21-4.09 (1H, m), 4.07-3.92 (2H, m), 3.06-2.78 (3H, m), 1.90-1.63 (4H, m);

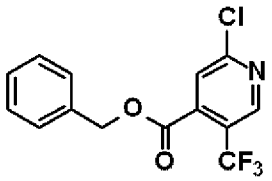
MS (ESI) m/z: 407$(M+H)^+$;

$[\alpha]_D^{25}$ = +9.3° (DMF, c= 1.01)。

[0408] （参考例３３）２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジル

[0409]

[化71]

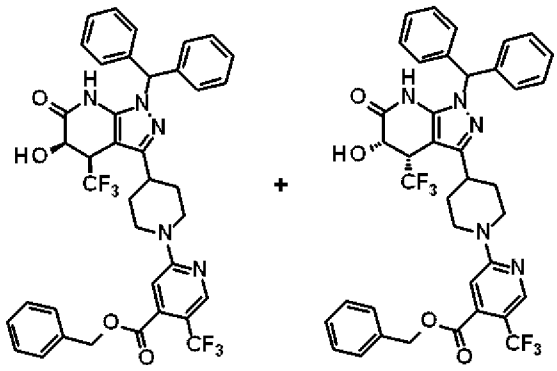


[0410] ２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸（０．８７０ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）、及び、炭酸カリウム（０．６４０ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下にて、臭化ベンジル（０．６３４ｍＬ、３．８６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１０分間撹拌した後、室温で３日間撹拌した。反応液に氷冷した飽和重曹水を加え、酢酸エチルで２回抽出し、得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝１００／０－９０／１０（グラジェント）］にて精製して、標記化合物(１．２２ｇ、収率：定量的)を得た。

[0411] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.78 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.46-7.36 (5H, m), 5.39 (2H, s)。

[0412] （参考例３４）２－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジル

[0413] [化72]

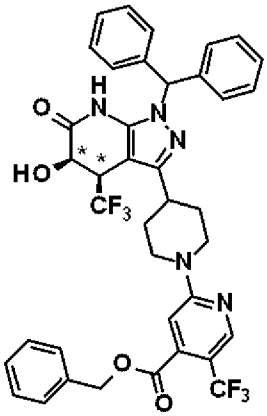


[0414] ３－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリダジンの代わりに、参考例３３にて製造された２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジル（０．９１３ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１７に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（１．０６ｇ、収率：７３％）を得た。

[0415] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.43 (1H, s), 7.44-7.33 (11H, m), 7.11-7.06 (5H, m), 6.86 (1H, s), 6.68 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.54-4.51 (1H, m), 4.47-4.41 (2H, m), 3.94-3.86 (1H, m), 3.69 (1H, d, J=3Hz), 3.12-3.05 (2H, m), 2.89 (1H, tt, J=11Hz, 4Hz), 2.01-1.69 (4H, m)。

[0416] （参考例３５）２－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジルの光学活性体

[0417] [化73]



[0418] 参考例３４にて製造された２－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジル（２５０ｍｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）のヘキサン（４ｍＬ）、及び、ＩＰＡ（２ｍＬ）混合溶液を、ＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌ

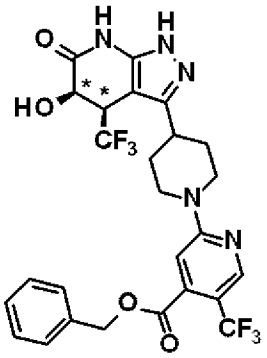
ｐａｋ　ＩＡ（２０ｍｍ　ｉ．ｄ．ｘ２５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／ＩＰＡ＝７０／３０、流速：１８ｍＬ／分］で精製して、標記化合物（１００ｍｇ，収率：４０％、光学活性体）を得た。

[0419] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．ｘ１５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／ＩＰＡ＝７０／３０、流速１．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0420] 光学純度９９％（保持時間：４．４分）。

[0421] （実施例３２）（＋）－２－｛４－［ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジル

[0422] [化74]



[0423] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例３５にて製造された２－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジルの光学活性体（１００ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、光学活性体）を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、分取シリカ

ゲル薄層クロマトグラフィー［溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１］にて精製して、標記化合物（６０．２ｍｇ、収率：７７％、光学活性体）を得た。

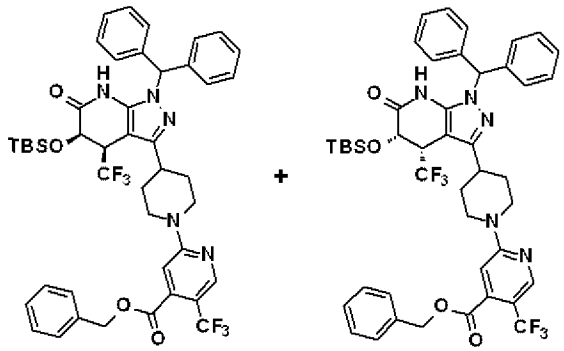
[0424] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.16 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.46-7.34 (5H, m), 7.20 (1H, s), 5.52 (1H, d, J=4Hz), 5.34 (2H, s), 4.63-4.56 (2H, m), 4.45-4.42 (1H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 3.13-2.99 (3H, m), 1.87-1.57 (4H, m);

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

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

[0425] （参考例３６）２－｛４－［ｃｉｓ－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジル

[0426] [化75]



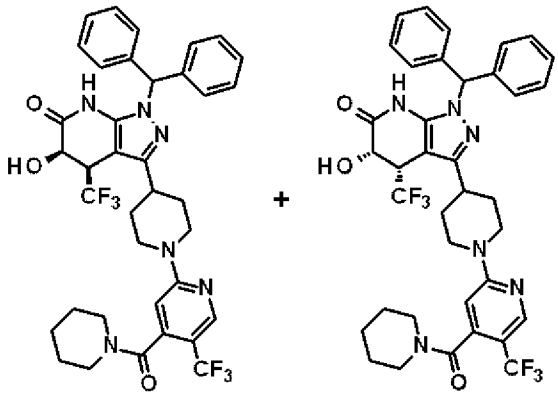
[0427] 参考例３４にて製造された２－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジル（６７０ｍｇ，０．８９４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（０．４０４ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）、及び、イミダゾール（０．２４３ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を加

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

[0428] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.43 (1H, s), 7.74 (1H, brs), 7.45-7.32 (11H, m), 7.19-7.16 (2H, m), 7.13-7.10 (2H, m), 6.87 (1H, s), 6.62 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.59 (1H, d, J=7Hz), 4.49-4.38 (2H, m), 3.68-3.60 (1H, m), 3.14-3.04 (2H, m), 2.86 (1H, tt, J=11Hz, 4Hz), 1.99-1.72 (4H, m), 0.91 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.08 (3H, s)。

[0429] （参考例３７）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－｛１－［４－（ピペリジン－１－イルカルボニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0430] [化76]



[0431] 参考例３６にて製造された２－｛４－［ｃｉｓ－５－｛［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－１－（ジフェニルメチル）－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジル（６７０ｍｇ、０．７７５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム

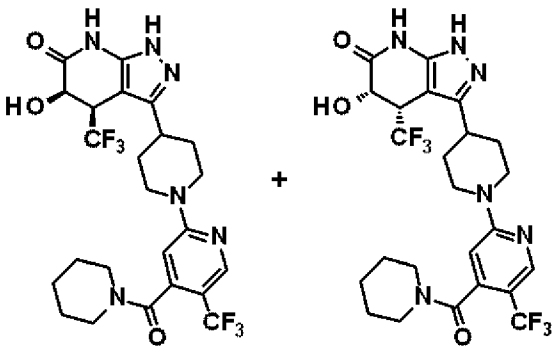
－活性炭素（３００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で５時間撹拌した。セライトろ過後、減圧下にて、溶媒を留去して、粗生成物（６００ｍｇ）を得た。

[0432] 上記操作にて得られた粗生成物の一部（１５０ｍｇ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、室温にてピペリジン（３５．５μＬ、０．３８８ｍｍｏｌ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩（０．１４７ｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）、及び、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１３３ｍＬ、０．７７５ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／３］で精製して、標記化合物（７９ｍｇ、収率：５６％）を得た。

[0433] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.37 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=25Hz. 4Hz), 7.37-7.32 (6H, m), 7.11-7.06 (4H, m), 6.67 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=4Hz), 4.50 (1H, d, J=7Hz), 4.45-4.32 (2H, m), 3.92-3.84 (1H, m), 3.77-3.59 (3H, m), 3.16-3.14 (2H, m), 3.09-2.99 (2H, m), 2.89-2.82 (1H, m), 1.98-1.37 (10H, m)。

[0434] （実施例３３）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－｛１－［４－（ピペリジン－１－イルカルボニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0435] [化77]



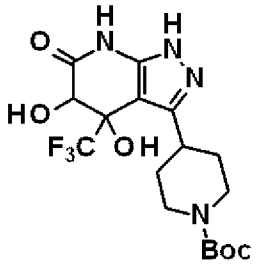
[0436] ２－｛４－［ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－イル｝－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボン酸ベンジルの光学活性体の代わりに、参考例３７にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－｛１－［４－（ピペリジン－１－イルカルボニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（１１２ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）を用いて、実施例３２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（４４ｍｇ、収率：５１％）を得た。

[0437] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.72 (1H, brs), 8.44 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.74-4.69 (1H, m), 4.55 (1H, d, J=7Hz), 4.44-4.38 (1H, m), 4.16-4.07 (1H, m), 3.97-3.89 (1H, m), 3.78-3.73 (1H, m), 3.63-3.56 (1H, m), 3.21-3.17 (2H, m), 3.13-2.94 (3H, m), 2.01-1.42 (10H, m)；

MS (ESI) m/z: 561$(M+H)^+$。

[0438] （参考例３８）４－［４，５－ジヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル

[0439] [化78]



[0440] 水素化ナトリウム（６３％油分散体、５．１２７ｇ、１３４．６ｍｍｏｌ）のトルエン（８０ｍＬ）懸濁液に、室温で２－トリエチルシリルオキシ酢酸エチル（文献Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．、２００８年、第７３巻、６２６８－６２７８頁に記載された化合物、１８．３７ｇ、８４．１３ｍｍｏｌ）、

及び、エタノール（０．１４７４ｍＬ、２．５２４ｍｍｏｌ）のトルエン（４０ｍＬ）溶液を加え、続いて、トリフルオロ酢酸エチル（１５．０７ｍＬ、１２６．２ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）溶液を加え、５分間攪拌した後、８０℃にて３０分間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去して、油状粗生成物（２３．６ｇ）を得た。

[0441] 上記操作にて得られた油状粗生成物（２３．６ｇ）、及び、参考例１２にて製造された４－［５－アミノ－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．８３ｇ、２５．０４ｍｍｏｌ)のエタノール（１５０ｍＬ）、及び、酢酸（５０ｍＬ）混合溶液を、加熱還流下、４時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル及びヘキサンを加えて生じた析出物をろ取して、固体を得た。さらに、ろ液の溶媒を減圧下にて、留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－５０／５０（グラジェント）］にて精製して、先に得た固体と合わせて合成中間体を得た。

[0442] 上記操作にて得られた合成中間体のジクロロメタン（３００ｍＬ）懸濁液に、トリエチルシラン（１０．７ｍＬ、６７．４ｍｍｏｌ）、及び、トリフルオロ酢酸（９０ｍＬ、１１７６ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加え３０分間攪拌し、生じた析出物をろ取して、無色固体を得た。

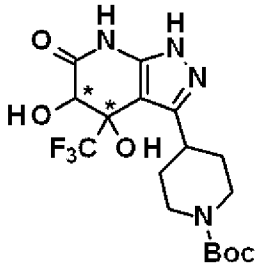
[0443] 上記操作にて得られた無色固体の酢酸エチル（１２０ｍＬ）、及び、ＴＨＦ（４０ｍＬ）混合懸濁液に、室温にて、二炭酸ジ－ｔ－ブチル（５．５３ｇ、２５．４ｍｍｏｌ）、及び、トリエチルアミン（４．６９ｍＬ、３３．

８ｍｍｏｌ)の酢酸エチル（３０ｍＬ）溶液を加え、室温にて３時間攪拌し、このまま室温にて終夜放置した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５０：５０－０：１００（グラジェント）］にて精製して、標記化合物（３．０９ｇ、収率：４４％）を得た。

[0444] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.24 (1H, s), 10.55 (1H, s), 6.76 (1H, s), 5.65 (1H, d, J=4Hz), 4.33 (1H, brs), 4.13-3.99 (2H, m), 3.20-3.09 (1H, m), 2.84-2.59 (2H, m), 1.84-1.76 (1H, m), 1.66-1.46 (3H, m), 1.42 (9H, s)。

[0445] （参考例３９）４－［４，５－ジヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの光学活性体

[0446] [化79]



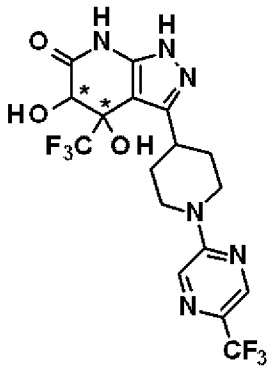
[0447] 参考例３８にて製造された４－［４，５－ジヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．７９ｇ、１．９ｍｍｏｌ）の酢酸エチル、及び、メタノール混合溶液をシリカゲルに吸着させ、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた粉末をフラッシュＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｆｌａｓｈ　ＩＡ（３０ｍｍ　ｉ．ｄ．ｘ１００ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／ＩＰＡ＝９０／１０、流速：１２ｍＬ／分］で精製して、標記化合物（０．３４ｇ、収率：４３％、光学活性体）を得た。

[0448] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍｉ．ｄ．ｘ２５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／ＩＰＡ＝８０／２０、流速１．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0449] 光学純度９９％以上（保持時間：７．７分）。

[0450] （実施例３４）（＋）－４，５－ジヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピラジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0451] [化80]



[0452] 参考例３９にて製造された４－［４，５－ジヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの光学活性体（０．３４ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６ｍＬ）懸濁液に、室温にて、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加え、２時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテル及びヘキサンを加え固化させ、溶媒をデカンテーションにより除き、得られた固体を減圧乾燥して、合成中間体を得た。

[0453] 上記操作にて得られた合成中間体のＤＭＳＯ（５ｍＬ）溶液に、室温にて、２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピラジン（０．１５ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）、及び、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４１ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を加え、１時間攪拌した後、そのまま終夜放置した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０－０／１０００（グラジェント）］にて精製して、標記化合物（０．３１ｇ、収率：８２％、光学活性体）を得た。

[0454] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍｉ．ｄ．ｘ２５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／ＩＰＡ＝６０／４０、流速１．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0455] 光学純度９９％以上（保持時間：６．７分）；

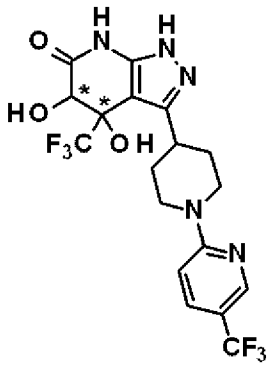
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.21 (1H, s), 10.57 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.50 (1H, s), 6.81 (1H, s), 5.68 (1H, d, J=4Hz), 4.69-4.56 (2H, m), 4.37-4.31 (1H, m), 3.46-3.34 (1H, m), 3.11-2.97 (2H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.83-1.58 (3H, m)；

MS (ESI) m/z: 467 $(M+H)^+$；

$[\alpha]_D^{25}$= +3.9° (DMF, c=0.924)。

[0456] （実施例３５）（＋）－４，５－ジヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0457] [化81]



[0458] ２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピラジンの代わりに、２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン（０．４６８ｍＬ、３．８９ｍｍｏｌ）を用いて、実施例３４に記載された方法と同様に反応を行い、標記

化合物（８９０ｍｇ、収率：８９％、光学活性体）を得た。

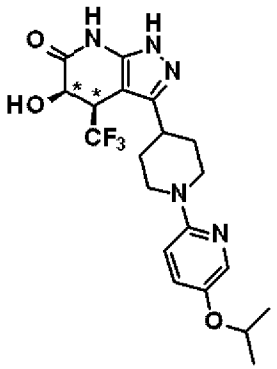
[0459] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍｉ．ｄ．ｘ２５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／ＩＰＡ＝６０／４０、流速１．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0460] 光学純度９９％以上（保持時間：６．８分）；

$[\alpha]_D^{25}$ = +4.0° (DMF, c=1.00)。

[0461] （実施例３６）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0462] [化82]



[0463] 実施例５にて製造したｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（０．２４０ｇ、０．５４６ｍｍｏｌ）、及び、トリエチルアミン（８３．３μＬ、０．６０１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２４ｍＬ）、及び、酢酸エチル（６ｍＬ）混合懸濁液に、０℃でクロロギ酸（＋）－メンチル（０．１３９ｍＬ、０．６５５ｍｍｏｌ）を加え、０℃で２時間、室温で１６時間撹拌した。さらに、ＴＨＦ（２４ｍＬ）を加え、０℃でトリエチルアミン（８３．３μＬ、０．６０１ｍｍｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（０．１３９ｍＬ、０．６５５ｍｍｏｌ）を追加し、室温で３時間撹拌した。さらに、トリエチルアミン（４１．６μＬ、０．３００ｍｍ

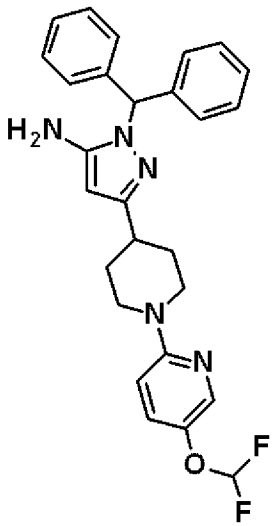
ｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（６９．６μＬ、０．３２８ｍｍｏｌ）を追加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９３／７－４０／６０（グラジェント）］で精製して、先に溶出する化合物（０．１５６ｇ）、及び、次に溶出する化合物（０．１３９ｇ）をそれぞれ得た。

[0464] 上記操作にて得られた先に溶出する化合物のアセトニトリル（４ｍＬ）溶液に、室温でモルホリン（４３．７μＬ、０．５０２ｍｍｏｌ）を加え、１６時間撹拌した。ジクロロメタン（３ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した後、生じた析出物をろ取して、標記化合物（７０．２ｍｇ、収率：２９％、光学活性体）を得た。

[0465] $[\alpha]_D^{25}$ = +8.3° (DMF, c=0.922)。

[0466] （参考例４０）３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン

[0467] [化83]



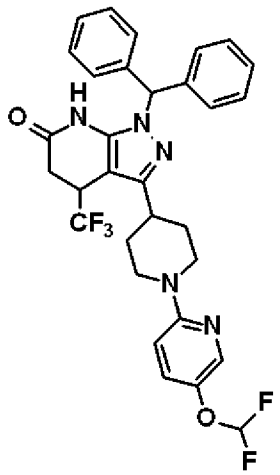
[0468] １－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチルの代わりに、１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチル（ＷＯ２０１３／１８７

４６２号パンフレットに記載された化合物、１．５６ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）を用い、ジフェニルメチルヒドラジン塩酸塩の代わりに、ジフェニルメチルヒドラジン酢酸塩（１．３８ｇ、５．３４ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２．０４ｇ、収率：８３％）を得た。

[0469] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 7.99 (1H, d, J=3Hz), 7.41 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.33-7.19 (10H, m), 6.95 (1H, d, J=75Hz), 6.87 (1H, d, J=9Hz), 6.59 (1H, s), 5.31 (1H, brs), 5.17 (1H, s), 4.23-4.20 (2H, m), 2.91-2.84 (2H, m), 2.68-2.58 (1H, m), 1.85-1.80 (2H, m), 1.54-1.44 (2H, m)。

[0470] （参考例４１）３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0471] [化84]



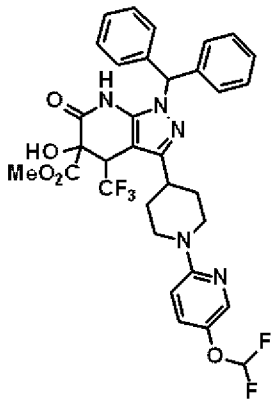
[0472] 参考例４０にて製造された３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（１．１７ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液に、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（５３０ｍｇ、４．７２ｍｍｏｌ）、メルドラム酸（１．３５ｇ、９．３７ｍ

ｍｏｌ）、及び、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール（１．３０ｇ、９．０２ｍｍｏｌ)を加え、加熱還流下、６時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸（１０ｍＬ）を加え、室温にて１時間攪拌した。減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－５０／５０（グラジェント）]で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ＮＨ－シリカゲル、溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－５０／５０（グラジェント）]で精製して、標記化合物（１．３５ｇ、収率：９２％）で得た。

[0473] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.18 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=3Hz), 7.41 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.36-7.17 (10H, m), 6.95 (1H, d, J=74Hz), 6.88 (1H, d, J=9Hz), 6.81 (1H, s), 4.30-4.25 (2H, m), 4.09-3.98 (1H, m), 3.15-3.08 (1H, m), 2.94-2.81 (4H, m), 1.91-1.77 (2H, m), 1.72-1.51 (2H, m)。

[0474] （参考例４２）３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル

[0475] [化85]



[0476] 参考例４１にて製造された３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（１．２８ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、炭酸ジメチル（０．３０ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を加え、－７８℃に冷却した後、リチウムジイソプロピルアミド（ヘキサン－ＴＨＦ溶液、５．９０ｍＬ、６．４３ｍｍｏｌ）を滴下し、０℃まで昇温し、そのまま３０分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー［ＮＨ－シリカゲル、溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１００／０－９０／１０（グラジェント）］で精製して、合成中間体を得た。

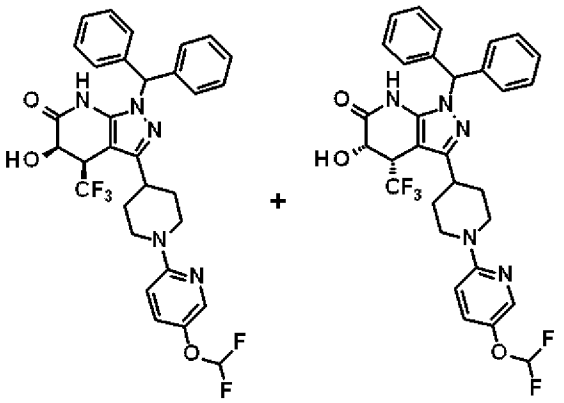
[0477] 上記操作にて得られた合成中間体のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＢＵ（１．２３ｍＬ、８．２５ｍｍｏｌ）、（１Ｓ）－（＋）－（１０－カンファースルホニル）オキサジリジン（１５７ｍｇ、０．６８４ｍｍｏｌ）、及び、（１Ｒ）－（－）－（１０－カンファースルホニル）オキサジリジン（１５５ｍｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［ＮＨ－シリカゲル、溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１００／０－９０／１０（グラジェント）］で精製して、標記化合物（５５８ｍｇ、収率：３９％）を得た。

[0478] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.48 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=3Hz), 7.36 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.32-7.12 (10H, m), 6.91 (1H, d, J=75Hz), 6.85-6.81 (2H, m), 4.28-4.17 (2H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 3.69 (3H, s), 2.89-2.77 (3H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 1.47-1.35 (2H, m)。

[0479] （参考例４３）ｃｉｓ－３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジ

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

[0480] [化86]



[0481] 参考例４２にて製造された３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（５５８ｍｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）のエタノール（４ｍＬ）、及び、水（２ｍＬ）混合溶液に、水酸化リチウム（６０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で２時間攪拌した。減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液、及び、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－５０／５０（グラジェント）］で精製して、標記化合物（３４５ｍｇ、収率：６８％）を得た。

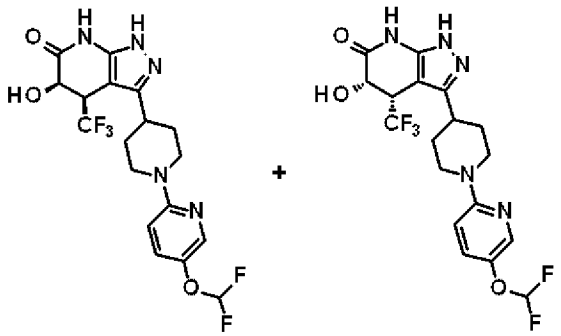
[0482] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.21 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=3Hz), 7.41 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.36-7.14 (10H, m), 6.95 (1H, d, J=74Hz), 6.88 (1H, d, J=9Hz), 6.74 (1H, s), 5.79 (1H, d, J=4Hz), 4.58-4.54 (1H, m), 4.31-4.24 (2H, m), 4.18-4.10 (1H, m), 2.95-2.82 (3H, m), 1.97-1.49

(4H, m)。

[0483]

（実施例３７）ｃｉｓ－３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0484] [化87]



[0485] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例４３にて製造されたｃｉｓ－３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（１６２ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１００／０－９５／５（グラジェント）］で精製して、標記化合物（１０３ｍｇ、収率：８７％）を得た。

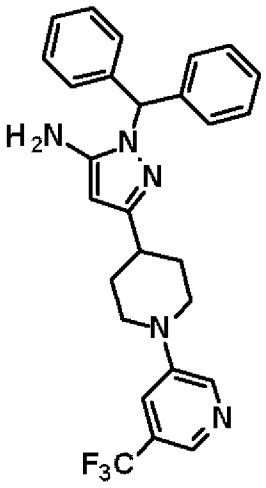
[0486] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.22 (1H, s), 10.53 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=3Hz), 7.44 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.25 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=7 4Hz), 6.92 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.45-4.34 (2H, m), 4. 19-4.10 (1H, m), 3.04-2.94 (1H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 1.85-1.58 (4H,

m）；

MS（ESI）m/z: 448 $(M+H)^+$。

[0487] （参考例４４）１－（ジフェニルメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン

[0488] [化88]

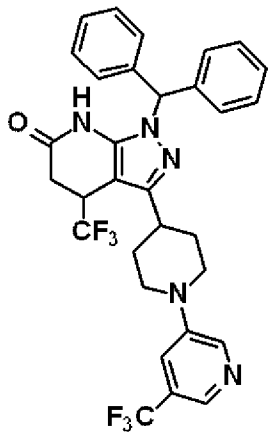


[0489] １－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチルの代わりに、１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチル（ＷＯ２０１３／１８７４６２号パンフレットに記載された化合物、２．０２ｇ、６．６８ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２．５５ｇ、収率：８０％）を得た。

[0490] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.45-8.41 (1H, m), 8.25-8.22 (1H, m), 7.37-7.14 (11H, m), 6.64 (1H, s), 3.78-3.69 (2H, m), 3.25-3.16 (2H, m), 2.94-2.84 (2H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.82-1.69 (2H, m)。

[0491] （参考例４５）１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0492] [化89]



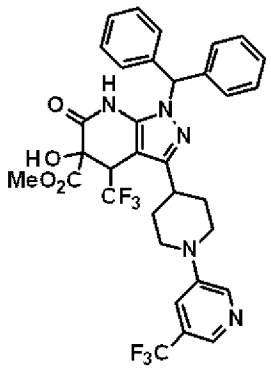
[0493] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンの代わりに、参考例４４にて製造された１－（ジフェニルメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（２．５５ｇ、５．３４ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４１に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物（２．８５ｇ、収率：８９％）を得た。

[0494] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.45 (1H, d, J=3Hz), 8.31-8.25 (1H, m), 7.42-7.08 (10H, m), 7.06-6.99 (1H, m), 6.70 (1H, s), 3.86-3.75 (2H, m), 3.66-3.54 (1H, m), 3.01-2.74 (5H, m), 2.08-1.84 (4H, m)。

[0495] （参考例４６）１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル

[0496]

[化90]



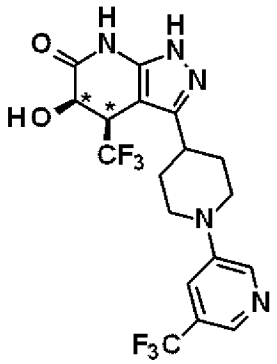
[0497] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例４５にて製造された１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（２．８５ｇ、４．７ ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４２に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にメタノールを加えて攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物（０．９８０ｇ、収率：４４％）を得た。

[0498] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.54 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=3Hz), 8.26-8.23 (1H, m), 7.57-7.53 (1H, m), 7.37-7.24 (8H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 6.88 (1H, s), 4.17-4.07 (1H, m), 3.97-3.84 (2H, m), 3.74 (3H, s), 2.98-2.78 (3H, m), 1.98-1.79 (3H, m), 1.68-1.56 (1H, m)。

[0499] （実施例３８）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0500]

[化91]



[0501] 参考例４６にて製造された１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル｝－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（０．９８０ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）、及び、水（５ｍＬ）混合溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．１８３ｇ、４．３６ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去し、粗生成物（０．９１１ｇ）を得た。

[0502] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られた粗生成物の一部（０．２５０ｇ）を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体を得た。

[0503] 上記操作にて得られた合成中間体の酢酸エチル、及び、メタノール混合溶液をシリカゲルに吸着させ、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた粉末をフラッシュＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｆｌａｓｈ　ＩＡ（３０ｍｍ　ｉ．ｄ．ｘ１００ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール＝２０／８０、流速：１０ｍＬ／分］で精製して、標記化合物（６３．５ｍｇ、収

率：３５％、光学活性体）を得た。

[0504] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍｉ．ｄ．ｘ１５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：エタノール、流速２．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0505] 光学純度９８％（保持時間：５．０分）。

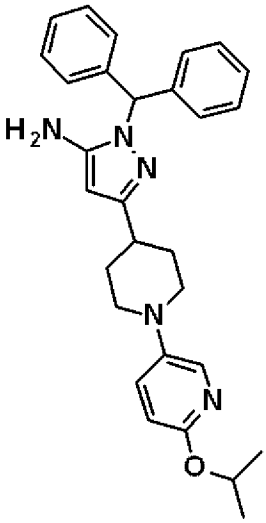
[0506] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.26 (1H, s), 10.55 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=3Hz), 8.29-8.26 (1H, m), 7.63-7.59 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=4Hz), 4.47-4.42 (1H, m), 4.21-4.01 (3H, m), 3.03-2.85 (3H, m), 1.90-1.71 (4H, m);

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

$[\alpha]_D^{25}$ = +5.4° (DMF, c=1.00)。

[0507] （参考例４７）１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン

[0508] [化92]



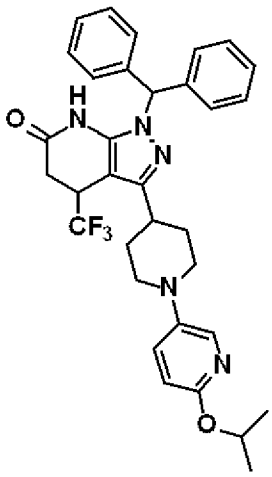
[0509] １－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチルの代わりに、１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（ＷＯ２０１３／１８７４６２号パンフレットに記載された化合物、９８０ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（５３１ｍ

ｇ、収率：３４％）を得た。

[0510] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.81 (1H, d, J=3Hz), 7.37-7.28 (7H, m), 7.23-7.20 (4H, m), 6.67 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 5.46 (1H, s), 5.21-5.15 (1H, m), 3.52-3.47 (2H, m), 3.25 (2H, s), 2.72 (2H, td, J=12Hz, 3Hz), 2.67 (1H, tt, J=12Hz, 4Hz), 2.05-2.00 (2H, m), 1.88-1.77 (2H, m), 1.32 (6H, d, J=7Hz)。

[0511] （参考例４８）１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0512] [化93]



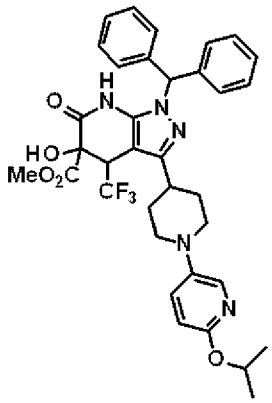
[0513] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンの代わりに、参考例４７にて製造された１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（５００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４１に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（５１２ｍｇ、収率：８１％）を得た。

[0514] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：8.32 (1H, brs), 7.80 (1H, d, J=3Hz), 7.38-7.33 (6H, m), 7.28 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.23-7.18 (4H, m), 6.67 (1H, s), 6.

61 (1H, d, J=9Hz), 5.21-5.15 (1H, m), 3.66-3.57 (1H, m), 3.56-3.48 (2H, m), 2.90-2.85 (2H, m), 2.77-2.66 (3H, m), 2.12-1.93 (4H, m), 1.33 (6H, d, J=6Hz)。

[0515] （参考例４９）１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－３－［１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル}－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル

[0516] [化94]



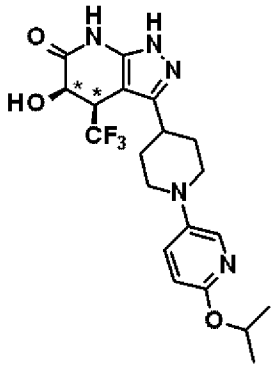
[0517] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル}－１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例４８にて製造された１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（４９０ｍｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２８５ｍｇ、収率：５２％）を得た。

[0518] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.78 (1H, d, J=3Hz), 7.41-7.36 (6H, m), 7.28-7.26 (1H, m), 7.18-7.10 (5H, m), 6.76 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=9Hz), 5.21-5.15 (1H, m), 4.27 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.83-3.76 (1H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 2.76-2.66 (3H, m), 2.15-1.82 (4H, m), 1.32 (6H, d, J = 6Hz

)。

[0519] （実施例３９）ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体

[0520] [化95]



[0521] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチルの代わりに、参考例４９にて製造された１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－３－［１－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（２８２ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４３に記載された方法と同様に反応を行い、粗生成物を得た。

[0522] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られた粗生成物を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体（１８７ｍｇ）を得た。

[0523] 上記操作にて得られた合成中間体の一部（１８４ｍｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）、及び、酢酸エチル（５ｍＬ）混合懸濁液に、０℃でトリエチルアミン（０．０６３８ｍＬ、０．４６１ｍｍｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（０．１０７ｍＬ、０．５０２ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間、室温で４時間撹拌した。さらにトリエチルアミン（０．０６９７ｍＬ、０．５０２ｍｍｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（０．１３３ｍＬ、０．６２８ｍｍｏｌ）を追加し、室温で３時間撹拌した。さらに、トリエチルアミン（０．０１０４ｍＬ、０．７５４ｍｍｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（０．１７８ｍＬ、０．８３７ｍｍｏｌ）を追加し、終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－７０／３０（グラジェント）］で精製して、先に溶出する化合物（７０ｍｇ）、及び、次に溶出する化合物（６７ｍｇ）をそれぞれ得た。

[0524] ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られた先に溶出する化合物の一部（６８ｍｇ）を用いて、実施例３６に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（３９．３ｍｇ、収率：２２％、光学活性体）を得た。

[0525] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍｉ．ｄ．ｘ１５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール＝５０／５０、流速１．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0526] 光学純度９８％（保持時間：８．９分）；

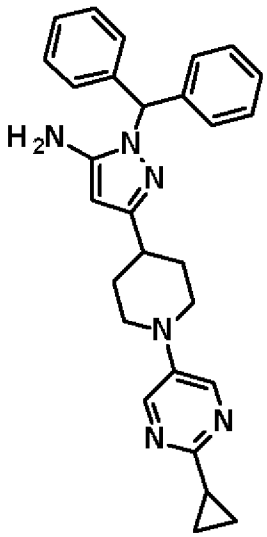
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.28 (1H, s), 10.55 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=3Hz), 7.44 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.63 (1H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 5.15-5.09 (1H, m), 4.46-4.43 (1H, m), 4.19-4.10 (1H, m),

3.63-3.58 (2H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.70-2.62 (2H, m), 1.94-1.75 (4H, m), 1.25 (6H, d, J=6Hz);

MS (ESI) m/z: 440 $(M+H)^+$。

[0527] （参考例５０）３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン

[0528] [化96]



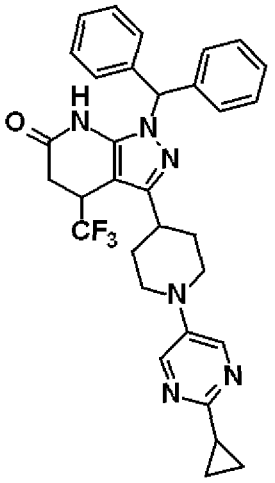
[0529] １－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチルの代わりに、１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－カルボン酸エチル（ＷＯ２０１３／１８７４６２号パンフレットに記載された化合物、１．６０ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を用いて、参考例１に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（０．８７８ｇ、収率：３４％）を得た。

[0530] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.25 (2H, s), 7.37-7.28 (6H, m), 7.22-7.20 (4H, m), 6.67 (1H, s), 5.44 (1H, s), 3.65-3.60 (2H, m), 3.26 (2H, s), 2.85-2.78 (2H, m), 2.75-2.68 (1H, m), 2.19-2.13 (1H, m), 2.06-2.01 (2H, m), 1.85-1.74 (2H, m), 1.04-0.95 (4H, m)。

[0531] （参考例５１）３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロ

メチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0532] [化97]



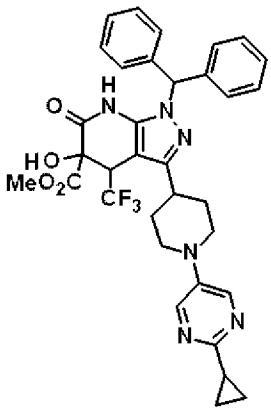
[0533] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンの代わりに、参考例５０にて製造された３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（０．８７３ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４１に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０－２０／８０（グラジェント）］で精製して、標記化合物（０．９２７ｇ、収率：８４％）を得た。

[0534] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8.25 (2H, s), 7.78 (1H, s), 7.39-7.34 (6H, m), 7.18-7.14 (4H, m), 6.68 (1H, s), 3.69-3.56 (3H, m), 2.88-2.70 (5H, m), 2.20-2.13 (1H, m), 2.04-1.90 (4H, m), 1.04-0.96 (4H, m)。

[0535] （参考例５２）３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル

[0536]

[化98]



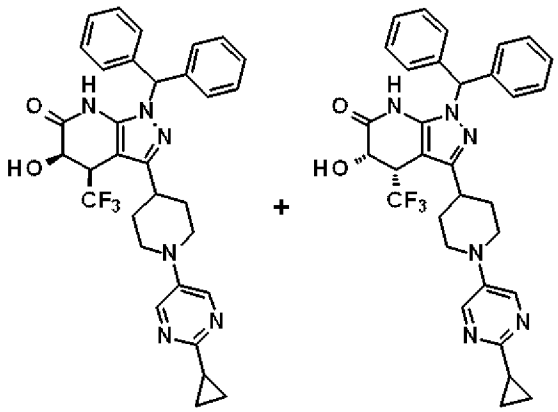
[0537] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例５１にて製造された３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（０．９２７ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４２に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にジクロロメタンを加えて攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物（０．４０４ｇ、収率：３９％）を得た。

[0538] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.54 (1H, s), 8.34 (2H, s), 7.37-7.25 (9H, m), 7.21-7.19 (2H, m), 6.88 (1H, s), 4.11 (1H, q, J=10Hz), 3.74-3.67 (5H, m), 2.80-2.70 (3H, m), 2.11-2.05 (1H, m), 1.94-1.77 (3H, m), 1.67-1.57 (1H, m), 0.94-0.84 (4H, m)。

[0539] （参考例５３）ｃｉｓ－３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0540]

[化99]



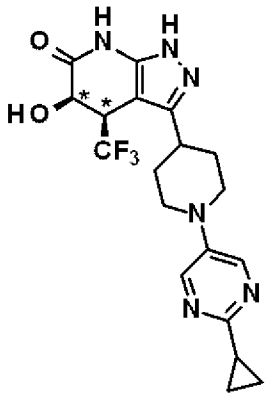
[0541] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチルの代わりに、参考例５２にて製造された３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（０．４００ｇ、０．６１９ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４３に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（０．３０７ｇ、収率：８４％）を得た。

[0542] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.22 (1H, s), 8.35 (2H, s), 7.36-7.17 (10H, m), 6.75 (1H, s), 5.80 (1H, d, J=4Hz), 4.57 (1H, dd, J=7Hz, 4Hz), 4.19-4.10 (1H, m), 3.75-3.68 (2H, m), 2.81-2.71 (3H, m), 2.11-2.05 (1H, m), 1.97-1.91 (1H, m), 1.83-1.65 (3H, m), 0.94-0.84 (4H, m)。

[0543] （実施例４０）ｃｉｓ－３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの光学活性体

[0544]

[化100]



[0545] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例５３にて製造されたｃｉｓ－３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（０．３０２ｇ、０．５１３ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体を得た。

[0546] 上記操作にて得られた合成中間体、及び、トリエチルアミン（７２．６μＬ、０．５２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）、及び、酢酸エチル（６ｍＬ）混合懸濁液に、０℃で、クロロギ酸（＋）－メンチル（０．１２１ｍＬ、０．５７１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。さらに０℃で、トリエチルアミン（１９．８μＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（４０．４μＬ、０．１９０ｍｍｏｌ）を追加し、室温で１時間撹拌した。さらに０℃で、トリエチルアミン（１３．２μＬ、０．０９５２ｍｍｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（３０．３μＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）を追加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９３／７－４０／６０（グラジェント）］で精製して、先に溶出する化合物（１１１ｍｇ）、及び、次に溶出する化合物（８３．３ｍｇ）をそれぞれ得た。

[0547] ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られた先に溶出する化合物を用いて、実施例３６に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（５２．１ｍｇ、収率：２４％、光学活性体）を得た。

[0548] 光学純度はＨＰＬＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＡ（４．６ｍｍｉ．ｄ．ｘ２５０ｍｍ）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール＝１０／９０、流速１．０ｍＬ／分］を用いて測定した。

[0549] 光学純度９９％（保持時間：１２．５分）；

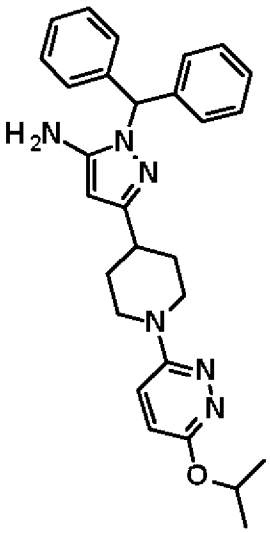
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.26 (1H, s), 10.54 (1H, s), 8.38 (2H, s), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 4.44 (1H, dd, J=7Hz, 4Hz), 4.19-4.10 (1H, m), 3.88-3.79 (2H, m), 2.96-2.86 (1H, m), 2.82-2.72 (2H, m), 2.12-2.06 (1H, m), 1.90-1.73 (4H, m), 0.95-0.85 (4H, m)；

MS (ESI) m/z: 423 $(M+H)^+$。

[0550] （参考例５４）１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（６－イソプロポキシピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン

[0551]

[化101]



[0552] 無水アセトニトリル（１．９２ｍＬ、３６．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、－７８℃にてｎ－ブチルリチウム（１．６Ｍヘキサン溶液、２３ｍＬ、３６．６ｍｍｏｌ）を滴下し、同温にて４０分間攪拌した。同温度にて１－［６－（イソプロピルオキシ）ピリダジン－３－イル］ピペリジン－４－カルボン酸エチル（ＷＯ２０１３／１８７４６２号パンフレットに記載された化合物、４．３０ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を滴下し、４０分間攪拌した後、酢酸（２．５２ｍＬ）を加え、室温まで昇温した。反応液に酢酸エチル、及び、飽和食塩水を加え分液し、さらに、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－６０／４０（グラジエント）］で精製して、合成中間体（２．１ｇ）を得た。

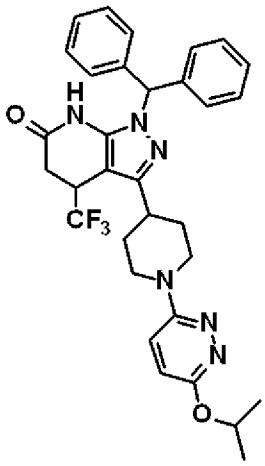
[0553] ４－（シアノアセチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル化合物の代わりに、上記操作にて得られた合成中間体の一部（２．００ｇ）を用いて、参考例１２に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（２．６８ｇ、収率：４１％）を得た。

[0554] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.28 (6H, m), 7.22-7.20 (4H, m), 7.03 (1H, d, J=10Hz), 6.75 (1H, d, J=10Hz), 6.67 (1H, s), 5.44-5.38 (2H,

m), 4.20-4.15 (2H, m), 3.23 (2H, s), 2.97 (2H, td, J=13Hz, 3Hz), 2.79 (1H, tt, J=12Hz, 4Hz), 2.04-1.98 (2H, m), 1.78-1.68 (2H, m), 1.37 (6H, d, J=6Hz)。

[0555] （参考例５５）１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（６－イソプロポキシピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン

[0556] [化102]

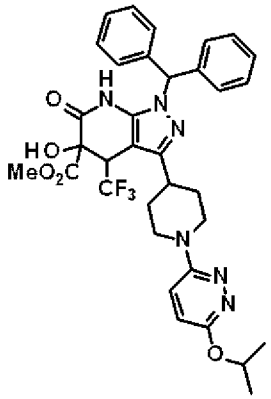


[0557] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミンの代わりに、参考例５０Ａにて製造された１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（６－イソプロポキシピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（２．２８ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４１に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にジエチルエーテル、及び、ヘキサンを加え攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物（２．３８ｇ、収率：８３％）を得た。

[0558] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.41-7.35 (6H, m), 7.14-7.10 (4H, m), 7.07 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 6.76 (1H, d, J=9Hz), 6.70 (1H, s), 5.43-5.36 (1H, m), 4.27-4.15 (2H, m), 3.65-3.56 (1H, m), 3.02-2.95 (2H, m), 2.86-2.78 (3H, m), 2.00-1.79 (4H, m), 1.37 (6H, d, J=6Hz)。

[0559] （参考例５６）１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－３－［１－（６－イソプロポキシピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル

[0560] [化103]



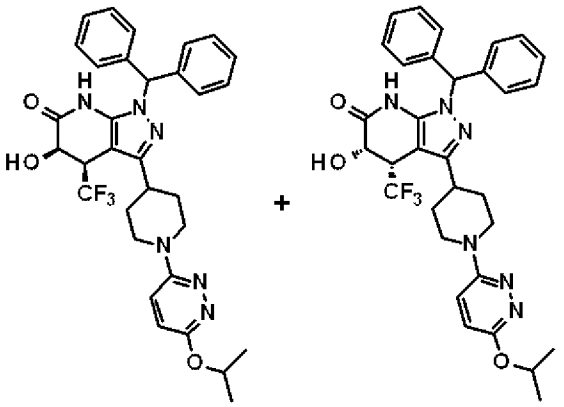
[0561] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例５５にて製造された１－（ジフェニルメチル）－３－［１－（６－イソプロポキシピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（２．３７ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４２に記載された方法と同様に反応を行い、得られた残渣にメタノールを加えて攪拌し、析出物をろ取して、標記化合物（８０７ｍｇ、収率：３１％）を得た。

[0562] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42-7.36 (6H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 7.09-7.06 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=10Hz), 6.83 (1H, brs), 6.79 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=9Hz), 5.43-5.37 (1H, m), 4.26 (1H, s), 4.24-4.18 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.82-3.76 (1H, m), 3.00-2.92 (2H, m), 2.85-2.77 (2H, m), 2.03-1.73 (4H, m), 1.36 (6H, d, J=6Hz)。

[0563] （参考例５７）ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３

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

[0564] [化104]



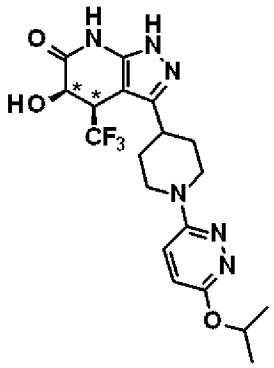
[0565] ３－｛１－［５－（ジフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチルの代わりに、参考例５６にて製造された１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－６－オキソ－３－［１－（６－イソプロポキシピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル｝－４－（トリフルオロメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸メチル（８０４ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を用いて、参考例４３に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（７１６ｍｇ、収率：９８％）を得た。

[0566] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42-7.37 (6H, m), 7.12-7.06 (4H, m), 7.02 (1H, d, J=9Hz), 6.76 (1H, d, J=9Hz), 6.74-6.72 (2H, m), 5.44-5.37 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=7Hz), 4.28-4.17 (2H, m), 3.97-3.89 (1H, m), 3.69-3.67 (1H, m), 3.03-2.95 (2H, m), 2.86-2.78 (1H, m), 1.91 (4H, ddd, J=45Hz, 15Hz, 11Hz), 1.37 (6H, d, J=6Hz)。

[0567] （実施例４１）（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（６－イソプロポキシピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフ

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

[0568] [化105]



[0569] ｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［５－（トリフルオロメチル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル］ピペリジン－４－イル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、参考例５７にて製造されたｃｉｓ－１－（ジフェニルメチル）－５－ヒドロキシ－３－［１－（６－イソプロポキシピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン（７１４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を用いて、実施例２６に記載された方法と同様に反応を行い、合成中間体（５０１ｍｇ）を得た。

[0570] 上記操作にて得られた合成中間体の一部（４９８ｍｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）、及び、酢酸エチル（５ｍＬ）混合懸濁液に、０℃で、トリエチルアミン（０．１７２ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（０．２８８ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）を加え、同温で1時間、室温で３時間撹拌した。さらに室温にて、トリエチルアミン（２３．５μＬ、０．１７０ｍｍｏｌ）、及び、クロロギ酸（＋）－メンチル（３６．０μＬ、０．１７０ｍｍｏｌ）を追加し、終夜放置した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで３回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー［溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０－６０／４０（グラジェント）］で精製して、先に溶出する化合物（１０７ｍｇ）、及び、次に溶出する化合物（１１９ｍｇ）をそれぞれ得た。

[0571] ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－３－［１－（５－イソプロポキシピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンの代わりに、上記操作にて得られた先に溶出する化合物の一部（１０５ｍｇ）を用いて、実施例３６に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物（６４．７ｍｇ、収率：１３％、光学活性体）を得た。

[0572] ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12.23 (1H, s), 10.54 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=10Hz), 6.94 (1H, d, J=10Hz), 5.51 (1H, d, J=4Hz), 5.28-5.21 (1H, m), 4.46-4.43 (1H, m), 4.33-4.26 (2H, m), 4.19-4.11 (1H, m), 3.02-2.95 (1H, m), 2.92-2.81 (2H, m), 1.86-1.65 (4H, m), 1.31 (6H, d, J=6Hz);

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

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

[0573]

（試験例１）ＬＣＡＴ活性の測定（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）

密度勾配遠心分離を行い、健常人の血漿よりＨＤＬ３からなる画分（１．１２５＜比重＜１．２１０ｇ／ｍＬ）を得た。得られた画分をリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７．４）で透析して、ＬＣＡＴの酵素源及びアクセプターとして使用した。被検薬はジメチルスルホキシドに溶解して調製した。１ｍｇ／ｍＬのＨＤＬ３を含むリン酸緩衝生理食塩水（ｐＨ７．４）に、ＤＴＮＢ（イールマン試薬、最終濃度０．５ｍＭ）、メルカプトエタノール（最終濃度１２．５ｍＭ）、及び０．６％牛血清アルブミンを含む［^{14}Ｃ］コレステロールを加え、さらにこれに各種濃度の被検薬を加え全量を８０μＬとした。この混合物を３７℃で約１６時間インキュベートした後、ヘキサンとイソプロパノールの混合液（混合比＝３：２）を加え反応を停止した。攪拌後ヘ

キサン層を採取し、これを濃縮乾固した。これにクロロホルム溶液（濃度１０ｍｇ／ｍＬ）を加え、シリカゲル薄層板にスポットし、ヘキサン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルの混合液（混合比＝８５：１５：２）で展開した。コレステロールオレエートに相当する部分の放射能活性をイメージングアナライザーＢＡＳ－２５００（富士フィルム社製）で測定した。被検薬を加えない試料についても同様に処理、測定した。下記の式を用いて、被検薬を加えない場合と比較し、ＬＣＡＴ活性化のＥＣ$_{50}$値を算出した。その結果を表１に示す。

[0574] [数1]

$$Y = Bottom - \frac{(Top - Bottom)}{1 - 10^{LogEC50 - X}}$$

[0575] 式中、Ｘは、被検薬の濃度の対数を示し、

Ｙは、被検薬の応答性（ＬＣＡＴ活性）を示し、

Ｔｏｐは、最大値（最大平坦域）を示し、

Ｂｏｔｔｏｍは、最小値（最小平坦域）を示し、

ＥＣ$_{50}$は、５０％有効濃度を示す。

[0576] 表１

試験化合物	ＥＣ$_{50}$（μＭ）
実施例１の化合物	０．８８
実施例２の化合物	０．０４０
実施例３の化合物	０．０１３
実施例４の化合物	０．０２２
実施例５の化合物	０．１６
実施例６の化合物	２．２２
実施例７の化合物	０．１１
実施例８の化合物	０．６３

実施例９の化合物	０．０２７
実施例１０の化合物	０．３４
実施例１１の化合物	０．０２９
実施例１２の化合物	０．０３５
実施例１３の化合物	０．０３７
実施例１４の化合物	０．３８
実施例１５の化合物	０．２９
実施例１６の化合物	０．０６２
実施例１７の化合物	０．０３１
実施例１８の化合物	０．００９
実施例１９の化合物	０．０３５
実施例２０の化合物	０．０５１
実施例２１の化合物	０．０１８
実施例２２の化合物	０．０３２
実施例２３の化合物	０．００８
実施例２４の化合物	０．０３０
実施例２５の化合物	０．１０
実施例２６の化合物	０．０６５
実施例２７の化合物	０．０３７
実施例２８の化合物	０．１６
実施例２９の化合物	０．０１１
実施例３０の化合物	０．０６３
実施例３１の化合物	０．０３４
実施例３２の化合物	０．００７
実施例３３の化合物	０．０５７
実施例３４の化合物	０．００４
実施例３５の化合物	０．００７
実施例３６の化合物	０．０４１

実施例３７の化合物	０．０９４
実施例３８の化合物	０．０２４
実施例３９の化合物	０．０９２
実施例４０の化合物	０．０７０
実施例４１の化合物	０．０３５

――――――――――――――――――――――――――――――――。

[0577] 以上より、本発明化合物は、優れたＬＣＡＴ活性化作用を有し、脂質異常症及び動脈硬化症等の疾患の治療若しくは予防のための医薬として有用である。

[0578] （試験例２）ＬＣＡＴ活性の測定（血漿）

ヒト、カニクイサル又はヒトＬＣＡＴトランスジェニックマウスの血漿を、ＬＣＡＴの酵素源及びアクセプターとして使用する。被検薬はジメチルスルホキシドに溶解して調製する。各血漿５μＬとＰＢＳ４５μＬに、ＤＴＮＢ（イールマン試薬、最終濃度０．５ｍＭ）、メルカプトエタノール（最終濃度１２．５ｍＭ）、及び０．６％牛血清アルブミンを含む［１４Ｃ］コレステロールを加え、さらにこれに各種濃度の被検薬を加え全量を８０μＬとする。この混合物を３７℃で約１６時間インキュベートした後、ヘキサン及びイソプロパノールの混合液（混合比＝３：２）を加え反応を停止する。水を加え攪拌後ヘキサン層を採取し、これを濃縮乾固する。これにクロロホルム溶液（濃度１０ｍｇ／ｍＬ）を加え、シリカゲル薄層板にスポットし、ヘキサン、ジエチルエーテル及び酢酸エチルの混合液（混合比＝８５：１５：２）で展開する。コレステロールオレエートに相当する部分の放射能活性をイメージングアナライザーＢＡＳ－２５００（富士フィルム社製）で測定する。被検薬を加えない試料についても同様に処理、測定する。下記の式を用いて、被検薬を加えない場合と比較し、ＬＣＡＴ活性化のＥＣ$_{50}$値を算出する。

[0579]

[数2]

$$Y = Bottom - \frac{(Top - Bottom)}{1 - 10^{LogEC50 - X}}$$

[0580] 式中、Ｘは、被検薬の濃度の対数を示し、

Ｙは、被検薬の応答性（ＬＣＡＴ活性）を示し、

Ｔｏｐは、最大値（最大平坦域）を示し、

Ｂｏｔｔｏｍは、最小値（最小平坦域）を示し、

EC_{50}は、５０％有効濃度を示す。

[0581] （試験例３）ＬＣＡＴ活性の測定（Ｅｘ　ｖｉｖｏ）

被検薬を投与したカニクイサル又はヒトＬＣＡＴトランスジェニックマウスの血漿中のＬＣＡＴ活性を測定する。各血漿２５μＬに、ＤＴＮＢ（イールマン試薬、最終濃度０．２６ｍＭ）、メルカプトエタノール（最終濃度２ｍＭ）、及び０．６％牛血清アルブミンを含む［１４Ｃ］コレステロールを加え、全量を４０μＬとする。この混合物を３７℃で１時間インキュベートした後、ヘキサン及びイソプロパノールの混合液（混合比＝３：２）を加え反応を停止する。水を加え攪拌後ヘキサン層を採取し、これを濃縮乾固する。これにクロロホルム溶液（濃度１０ｍｇ／ｍＬ）を加え、シリカゲル薄層板にスポットし、ヘキサン、ジエチルエーテル及び酢酸エチルの混合液（混合比＝８５：１５：２）で展開する。コレステロールオレエートに相当する部分の放射能活性をイメージングアナライザーＢＡＳ－２５００（富士フィルム社製）で測定する。投与前のＬＣＡＴ活性と比較し、各時点でのＬＣＡＴ活性化の変化率を算出する。

[0582] （試験例４）カニクイサル薬効試験

被検薬をｐｒｏｐｙｌｅｎｅ　ｇｌｙｃｏｌ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）－Ｔｗｅｅｎ　８０（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）混合溶液［４／１（ｖ／ｖ）］又は、０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース水溶液に溶解し、カニクイサルに、１又は７日間経口投与した。投与１又は７日間目の投与前及び投与後の血液を採取し、血漿を得た。血漿中コレステロール含有量は、

市販の測定キット（コレステロール－Ｅワコー、和光純薬）を用いて測定した。リポタンパク質プロファイルを、ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｉｐｏｐｒｏｐａｋ ＸＬ、東ソー製）によって分析した。ＨＤＬコレステロール、及び、ｎｏｎ－ＨＤＬコレステロールの含有量は、以下の計算式にしたがって算出した。

[0583] ＨＤＬコレステロール含有量＝血漿中コレステロール含有量×（ＨＤＬコレステロールのピーク面積／各ピークの和）

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

投与前に比べて１０ｍｇ／ｋｇ１回投与後のＨＤＬの上昇率（％）を、投与前及び投与後２４時間のＡＵＣから求めた。その結果を表２に示す。

[0584] 表２

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

。

[0585] （試験例５）ヒトＬＣＡＴトランスジェニックマウス薬効試験

被検薬をｐｒｏｐｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ－Ｔｗｅｅｎ ８０混合溶液［４／１（ｖ／ｖ）］又は、０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース水溶液に溶解し、ヒトＬＣＡＴトランスジェニックマウスに、１、４又は７日間経口

投与する。投与１、４又は７日間目の投与前及び投与後の血液を採取し、血漿を得る。血漿中コレステロール含有量は、市販の測定キット（コレステロール－Ｅワコー、和光純薬）を用いて測定する。リポタンパク質プロファイルを、ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｉｐｏｐｒｏｐａｋ ＸＬ、東ソー製）によって分析する。ＨＤＬコレステロール、及び、ｎｏｎ－ＨＤＬコレステロールの含有量は、以下の計算式にしたがって算出する。

[0586] ＨＤＬコレステロール含有量＝血漿中コレステロール含有量×（ＨＤＬコレステロールのピーク面積／各ピークの和）

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

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

（製剤例１）ハードカプセル剤

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

[0587] （製剤例２）ソフトカプセル剤

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

[0588] （製剤例３）錠剤

常法に従って、１００ｍｇの実施例３の化合物、０．２ｍｇのコロイド性二酸化珪素、５ｍｇのステアリン酸マグネシウム、２７５ｍｇの微結晶性セルロース、１１ｍｇのデンプン及び９８．８ｍｇのラクトースを用いて製造する。

[0589] なお、所望により、剤皮を塗布する。

[0590] （製剤例４）懸濁剤

５ｍＬ中に、１００ｍｇの微粉化した実施例４の化合物、１００ｍｇのナトリウムカルボキシメチルセルロース、５ｍｇの安息香酸ナトリウム、１．０ｇのソルビトール溶液（日本薬局方）及び０．０２５ｍＬのバニリンを含有するように製造する。

[0591] （製剤例５）注射剤　１．５重量％の実施例６の化合物を、１０重量％のプロピレングリコール中で撹拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

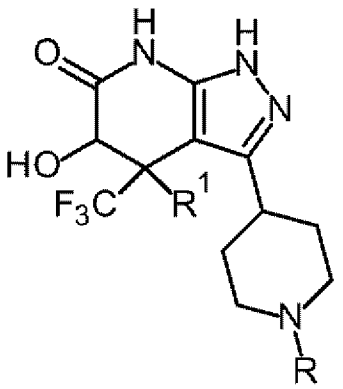
産業上の利用可能性

[0592] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたＬＣＡＴ活性化作用を有し、特に、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（急性冠症候群、心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害及び血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中及び脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（末梢動脈疾患、糖尿病血管合併症を含む）、脂質異常症、ＬＣＡＴ欠損症、低ＨＤＬコレステロール血症、高ＬＤＬコレステロール血症、糖尿病、高血圧症、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、角膜混濁、又は、腎疾患の治療剤又は予防剤、特に、抗動脈硬化剤の有効成分として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（Ｉ）

[化1]



(I)

［式中、Ｒは、置換されてよいアリール基（当該置換基は、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基、Ｃ$_{3-7}$シクロアルコキシ基、フェニル基、Ｃ$_{2-7}$アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノカルボニル基及びジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった１乃至３個の基である。）、又は、

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

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

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

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

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

[請求項6] Rが、置換されてよいヘテロアリール基（当該ヘテロアリールは５員又は６員環である。当該ヘテロアリール基の環上の複素原子は、１又は２個の窒素原子であり、更に１個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{3-7}シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{3-7}シクロアルコキシ基、フェニル基、C_{2-7}アルコキシカルボ

ニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニル基及びジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった１又は２個の基である。）である、請求項１に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

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

[請求項9] Ｒが、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基（当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった１又は２個の基である。）である、請求項１に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項10] Ｒが、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはチアジアゾリル基である、請求項１に記

載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

[請求項12] R^1が、水素原子である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

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

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

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

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

５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［２－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル］ピペリジン－４－イ

ル｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン、

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

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

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

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

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

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

５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３－｛１－［６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル］ピペリジン－４－イル

｝－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オン、

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

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

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

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

３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンからなる群から選ばれる、請求項１２に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－

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

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

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

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

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

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

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

（＋）－ｃｉｓ－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－

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

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

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

（＋）－ｃｉｓ－３－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）ピペリジン－４－イル］－５－ヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－１，４，５，７－テトラヒドロ－６Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－オンからなる群から選ばれる、請求項１２に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項15] Ｒ[1]が、水酸基である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

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

[請求項17] （＋）－４，５－ジヒドロキシ－４－（トリフルオロメチル）－３

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

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

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

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

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

[請求項21] Ｒが、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基（当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基か

らなる群から選ばれる同一又は異なった１又は２個の基である。）であり、R^1が、水素原子である、請求項１に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

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

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

[請求項25] Ｒが、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基（当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、C_{1-3}アルキル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C_{1-3}アルコキシ基、C_{2-4}アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった１又は２個の基である。）であり、R^1が、水酸基である、請求項１に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

上許容される塩。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[請求項43] 請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のＬＤＬコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の予防若しくは治療のための方法。

[請求項44] 請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のＨＤＬコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防若しくは治療のための方法。

[請求項45] 動脈硬化症の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容され

る塩。

[請求項46] 脂質異常症の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項47] 血中のＬＤＬコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項48] 血中のＨＤＬコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。