

明 細 書

発明の名称：含窒素複素環アミド化合物及びその医薬用途

技術分野

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

背景技術

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

[0003] PDHは、ミトコンドリアマトリックスに局在する3つの酵素成分（E1

、E 2 および E 3）といくつかのサブユニットからなる多重酵素複合体である。E 1、E 2 および E 3 は、それぞれ、ピルビン酸の脱炭酸、アセチル C o A の生成および N A D の還元による N A D H の生成を行う。

P D H には、調節的役割をもつ 2 種類の酵素が結合している。一つは P D H K であり、P D H に特異性を示すプロテインキナーゼである。その役割は、P D H 複合体の E 1 α サブユニットをリン酸化して不活性化することである。他の一つは P D H ホスファターゼであり、E 1 α サブユニットの脱リン酸化を介して P D H を活性化する特異的なプロテインホスファターゼである。活性（脱リン酸化）状態の P D H の割合は、キナーゼ活性とホスファターゼ活性のバランスにより決定される。キナーゼ活性は、代謝基質の相対濃度により調節を受ける。例えば、キナーゼ活性は、N A D H / N A D、アセチル C o A / C o A および A T P / アデノシン二リン酸（A D P）の各比率の上昇により活性化し、ピルビン酸で阻害される（例えば、非特許文献 3）。

[0004] 哺乳類の組織においては 4 種の P D H K アイソザイムが同定されている。なかでも、P D H K 2 は、糖代謝に関与する肝臓、骨格筋、脂肪組織を含む広範囲な組織に発現している。さらに、P D H K 2 は、N A D H / N A D やアセチル C o A / C o A の上昇による活性化およびピルビン酸による阻害への感受性が比較的高いことから、短期的な糖代謝調節に関与することが示唆される（例えば、非特許文献 4）。

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

[0006] インスリン依存性（1 型）糖尿病および非インスリン依存性（2 型）糖尿病等の疾患では、脂質の酸化が亢進し、同時にグルコースの利用が低下する。このグルコース利用低下が高血糖を呈する一因となる。1 型および 2 型糖尿病、肥満のような酸化的グルコース代謝が低下した状態において P D H 活性は低下していることから、1 型および 2 型糖尿病におけるグルコース利用

の低下にはPDH活性の低下が関与することが示唆される（例えば、非特許文献6、7）。

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

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

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

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

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

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

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

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

[0009] 癌細胞では、PDHK1または2の発現が上昇している。また、癌細胞では、ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化によるATP産生が低下し、細胞質における嫌氣的解糖系を介したATP産生が増加している。PDHK阻害によりPDHを活性化すると、ミトコンドリア内での酸化的リン酸化が亢進し、活性酸素の産生が高まることで、癌細胞のアポトーシスが誘導されると期待される。よって、PDHK阻害によるPDHの活性化は癌性疾患治療に有用であると考えられる（例えば、非特許文献21）。

[0010] また、肺高血圧症は肺動脈の細胞増殖が亢進し、肺動脈が部分的に縮小することにより血圧が高くなることを特徴とする疾患である。肺高血圧症における肺動脈細胞のPDHを活性化すると、ミトコンドリア内での酸化的リン酸化が亢進し、活性酸素の産生が高まることで、肺動脈細胞のアポトーシス

を誘導することが期待される。従って、PDHK阻害によるPDHの活性化は、肺高血圧症、例えば、肺動脈性肺高血圧症に対する治療に有用であると考えられる（例えば、非特許文献22）。

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

[0012] PDH活性化作用を有する薬剤であるジクロロ酢酸は、糖尿病、心筋虚血、心筋梗塞、狭心症、心不全、高乳酸血症、脳虚血症、脳卒中、末梢動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、癌性疾患、肺高血圧症の治療に有望な効果を有することが示されている（例えば、非特許文献10、18、20、22、25、26、27）。

[0013] これらの知見から、PDHK阻害剤は、グルコース利用障害に関連した疾患、例えば、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病等）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障等）の治療または予防に有益であると考えられる。また、PDHK阻害剤は、組織へのエネルギー基質供給が制限される疾患、例えば、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症および脳卒

中の治療または予防に有益であると考えられる。さらに、P D H K阻害剤はミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症等の治療または予防に有益であると考えられる。

- [0014] したがって、P D H K阻害剤は、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病等）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障等）、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、またはアルツハイマー病の治療または予防に有益であると考えられる。

先行技術文献

非特許文献

- [0015] 非特許文献1: Reed LJ, Hackert ML. Structure-function relationships in dihydrolipoamide acyltransferases. *J Biol Chem*. 1990 Jun 5;265(16):8971-4.
- 非特許文献2: Patel MS, Roche TE. Molecular biology and biochemistry of pyruvate dehydrogenase complexes. *FASEB J*. 1990 Nov;4(14):3224-33.
- 非特許文献3: Sugden MC, Holness MJ. Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 May;284(5):E855-62.
- 非特許文献4: Bowker-Kinley MM, Davis WI, Wu P, Harris RA, Popov KM. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem J*. 1998 Jan 1;329 (Pt 1):191-6.
- 非特許文献5: Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch r

required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006 Mar;3(3):177-85.

非特許文献6: Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, S hatzkes N, et al. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest.* 2005 Dec;115(12):3587-93.

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

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

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

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

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

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

非特許文献13: Zhou YP, Berggren PO, Grill V. A fatty acid-induced decrease in pyruvate dehydrogenase activity is an important determinant of beta-cell dysfunction in the obese diabetic db/db mouse. *Diabetes.*

1996 May;45(5):580-6.

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

非特許文献15 : Benfotiamine. Monograph. *Altern Med Rev.* 2006 Sep;11(3):238-42.

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

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

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

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

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

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

非特許文献22 : McMurtry MS, Bonnet S, Wu X, Dyck JR, Haromy A, Hashimo

to K, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res*. 2004 Oct 15;95(8):830-40.

非特許文献23 : Saxena U. Bioenergetics breakdown in Alzheimer's disease: targets for new therapies. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2011;3(2):133-9.

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

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

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

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

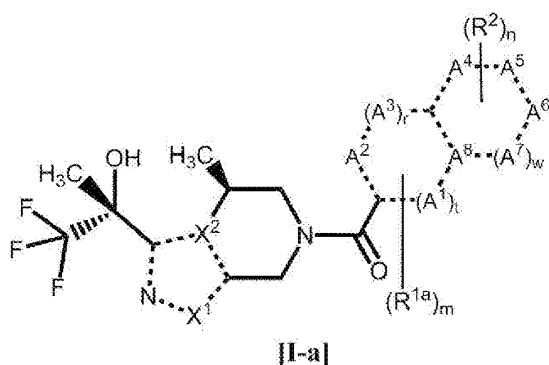
発明の概要

[0016] 本発明は、以下の通りである。

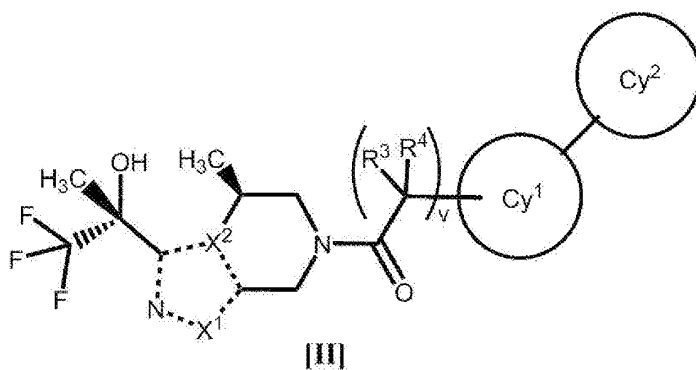
[0017] [1] 式[I-a]もしくは式[II]の化合物、またはその製薬上許容される塩：

[0018]

[化1]



[0019] [化2]



[0020] [式中、

点線の結合は単結合または二重結合であり、

X¹は炭素原子、窒素原子または酸素原子であり、X²は炭素原子または窒素原子であり、R^{1a}はC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルキルカルボニルであり、R²はハロゲン、シアノまたはC₁₋₄アルキルであり、

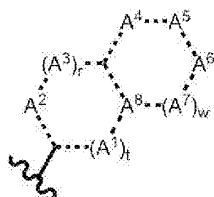
mは0または1であり、

nは0、1または2であり、nが2のとき各R²は同一または異なってもよく、

A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶およびA⁷はそれぞれ炭素原子、窒素原子および酸素原子から独立して選択され、A⁸は炭素原子および窒素原子から選択され、かつ、部分構造式：

[0021]

[化3]



[0022] に含まれる窒素原子及び酸素原子の総数は0、1、2または3であり、

tは0または1であり、

rは0、1または2であり、かつtとrの総和が1または2であり、

wは0または1であり、

R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素またはC₁₋₄アルキルであり、

Cy¹は、

(1) (i) C₄₋₆シクロアルキルまたは (i i) 1個の窒素原子を有する、4から6員の飽和もしくは部分飽和ヘテロシクリルであり、該C₄₋₆シクロアルキルおよび該飽和または部分飽和ヘテロシクリルは、C₁₋₄アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されてもよく、または

(2) (i) フェニルまたは (i i) 窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する、5または6員のヘテロアリールであり、該フェニルおよび該ヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよく、

Cy²は、

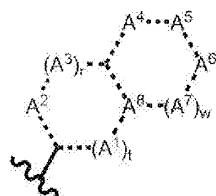
(1) (i) C₃₋₆シクロアルキルまたは (i i) 窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリルであり、該C₃₋₆シクロアルキルおよび該飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシおよびC₁₋₄アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよく、または

(2) (i) フェニルまたは (i i) 1、2、3 または 4 個の窒素原子を有する、5 または 6 員のヘテロアリアルであり、該フェニルおよび該ヘテロアリアルは、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよく、
v は 0 または 1 である。】。

[0023] [2] X^1 が炭素原子であり、 X^2 が窒素原子である、[1] に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0024] [3] 式[I-a]において、部分構造式：

[0025] [化4]

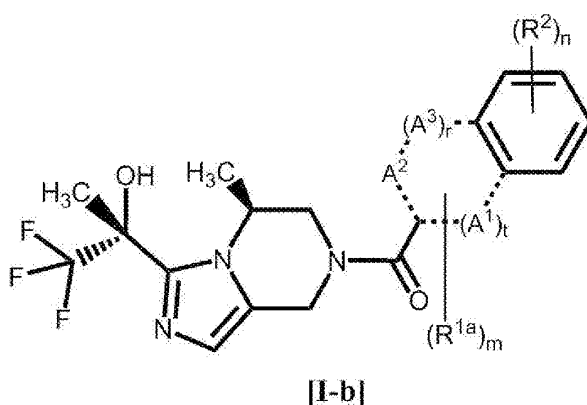


[0026] (式中、各記号の定義は[1]と同義である。)

に含まれる窒素原子及び酸素原子の総数が 2 である、[1] または [2] に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0027] [4] 式[I-b]：

[0028] [化5]



[0029] (式中、各記号の定義は[1]と同義である。)

の化合物またはその製薬上許容される塩である、[1] から [3] のいずれかー

項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0030] [5] v が0である、[1]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0031] [6] Cy^1 が窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する、5または6員のヘテロアリアルであり、該ヘテロアリアルが、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよい、[1]または[5]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0032] [7] Cy^2 が、

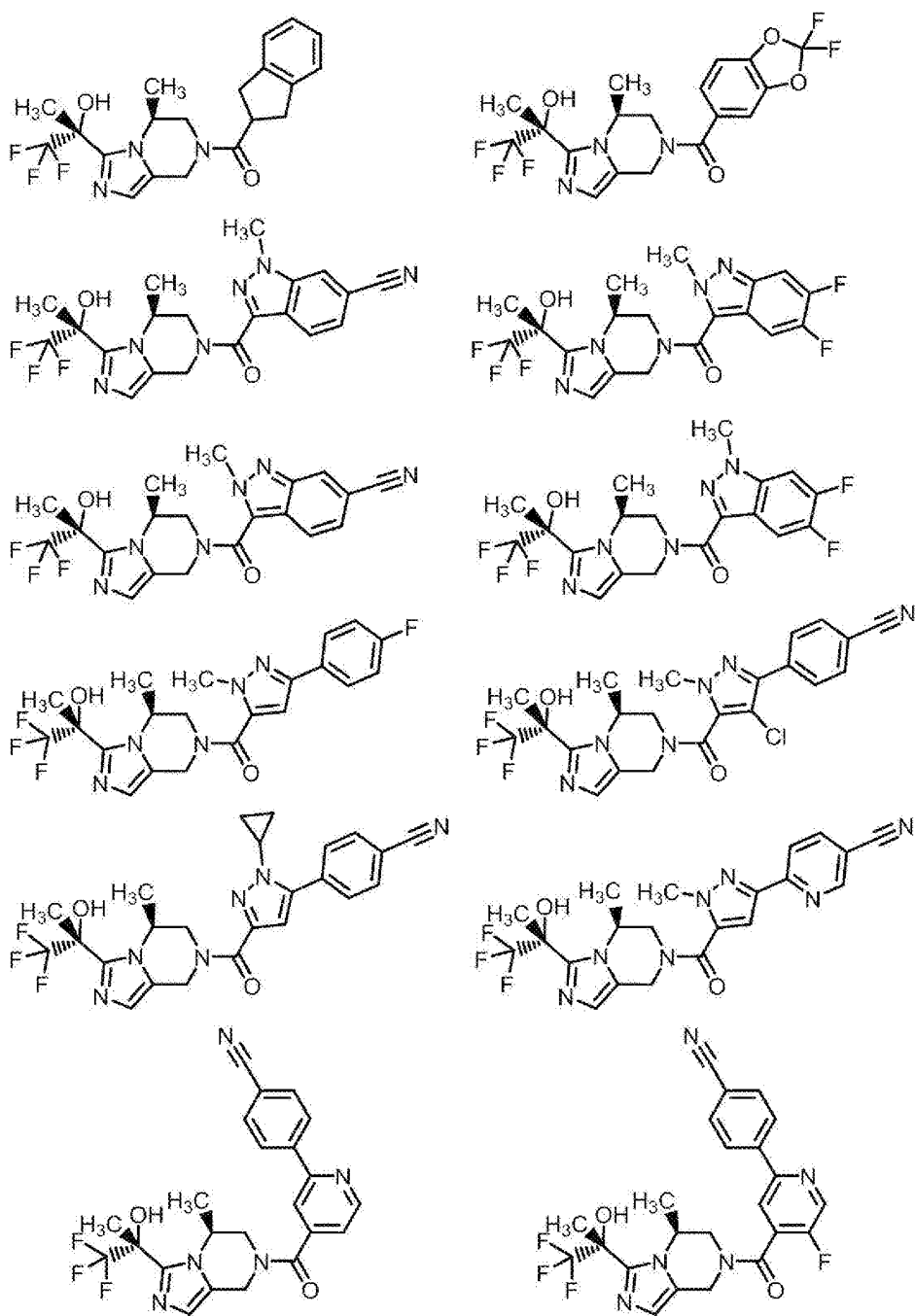
(1) ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または

(2) ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよいフェニルである、[1]、[5]または[6]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0033] [8] 下記式：

[0034]

[化6]

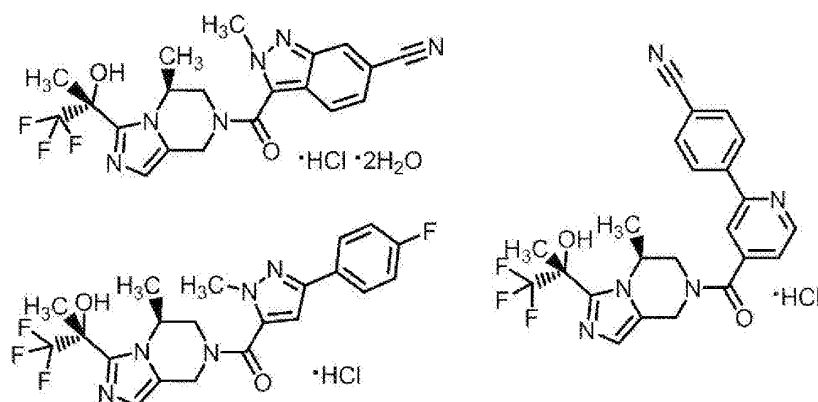


[0035] から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩。

[0036] [9] 下記式：

[0037]

[化7]



[0038] から選ばれる化合物。

[10] [1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、および製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[0039] [11] [1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK阻害剤。

[0040] [12] [1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK1阻害剤。

[0041] [13] [1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK2阻害剤。

[0042] [14] [1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌または肺高血圧症の治療または予防剤。

[0043] [15] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[14]に記載の治療または予防剤。

[0044] [16] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、[14]に記載の治療または予防剤。

。

- [0045] [1 7] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[1 4]に記載の治療または予防剤。
- [0046] [1 8] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[1 4]に記載の治療または予防剤。
- [0047] [1 9] 治療上有効量の、[1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、PDHKを阻害する方法。
- [0048] [2 0] 治療上有効量の、[1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患を治療または予防する方法。
- [0049] [2 1] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[2 0]に記載の方法。
- [0050] [2 2] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、[2 0]に記載の方法。
- [0051] [2 3] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[2 0]に記載の方法。
- [0052] [2 4] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[2 0]に記載の方法。
- [0053] [2 5] PDHK阻害剤を製造するための[1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。
- [0054] [2 6] 糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または

予防剤を製造するための[1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[0055] [27] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[26]に記載の使用。

[0056] [28] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、[26]に記載の使用。

[0057] [29] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[26]に記載の使用。

[0058] [30] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[26]に記載の使用。

[0059] [31] 糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用するための、[1]から[9]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0060] [32] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[31]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0061] [33] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、[31]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0062] [34] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[31]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0063] [35] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[31]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

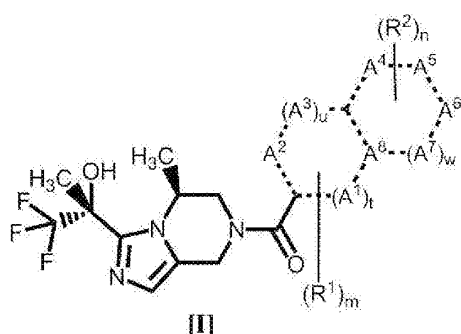
[0064] [36] [10]に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、

アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む、商業パッケージ。

[0065] [37] [10]に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む、キット。

[0066] [38] 式[I]の化合物、またはその製薬上許容される塩：

[0067] [化8]



[0068] [式中、

R^1 は C_{1-4} アルキルであり、

R^2 はハロゲン、シアノまたは C_{1-4} アルキルであり、

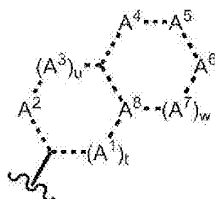
m は0または1であり、

n は0、1または2であり、 n が2のとき各 R^2 は同一または異なってよく、

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 および A^7 はそれぞれ炭素原子、窒素原子および酸素原子から独立して選択され、 A^8 は炭素原子および窒素原子から選択され、かつ、部分構造式：

[0069]

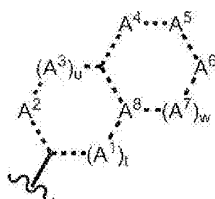
[化9]



[0070] に含まれる窒素原子及び酸素原子の総数は0、1または2であり、
 点線の結合は単結合または二重結合であり、
 tは0または1であり、
 uは0または1であり、かつtとuの総和が1または2であり、
 wは0または1である。]

[0071] [3 9] 部分構造式：

[0072] [化10]

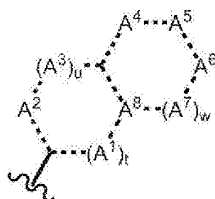


[0073] (式中、各記号の定義は[3 8]と同義である。)

に含まれる窒素原子及び酸素原子の総数が2である、[3 8]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0074] [4 0] 部分構造式：

[0075] [化11]

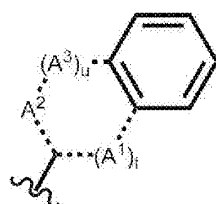


[0076] (式中、各記号の定義は[3 8]と同義である。)

が式：

[0077]

[化12]

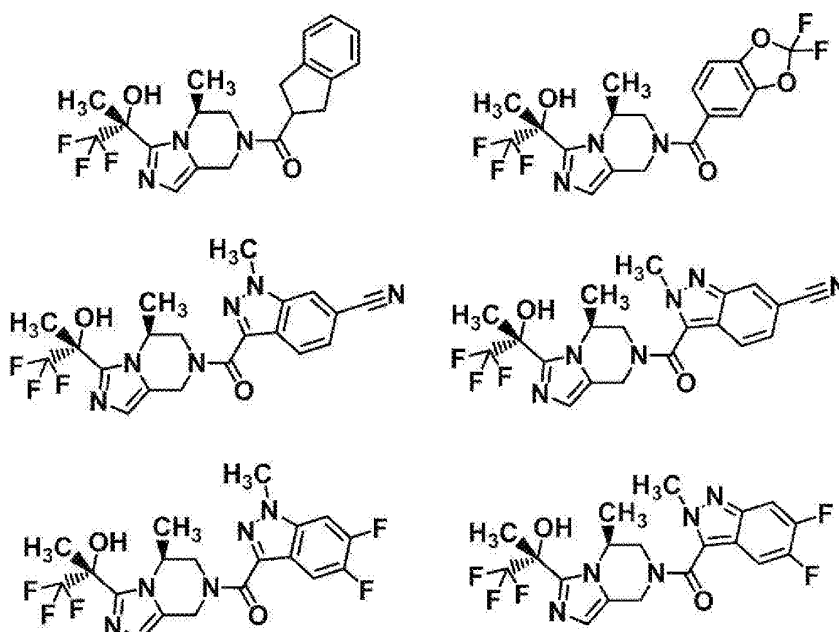


[0078] (式中、各記号の定義は[38]と同義である。)

である、[38]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0079] [41] 下記式：

[0080] [化13]



[0081] から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩。

[0082] [42] [38]から[41]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、および製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。

[0083] [43] [38]から[41]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK阻害剤。

[0084] [44] [38]から[41]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK1阻害剤。

- [0085] [4 5] [3 8]から[4 1]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK2阻害剤。
- [0086] [4 6] [3 8]から[4 1]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、乳酸低下剤。
- [0087] [4 7] [3 8]から[4 1]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌または肺高血圧症の治療または予防剤。
- [0088] [4 8] 糖尿病が、1型糖尿病または2型糖尿病である[4 7]記載の治療または予防剤。
- [0089] [4 9] 糖尿病合併症が、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、[4 7]記載の治療または予防剤。
- [0090] [5 0] 心不全が、急性心不全または慢性心不全である[4 7]記載の治療または予防剤。
- [0091] [5 1] 肺高血圧症が、肺動脈性肺高血圧症である[4 7]記載の治療または予防剤。
- [0092] [5 2] 治療上有効量の、[3 8]から[4 1]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、PDHKを阻害する方法。
- [0093] [5 3] 治療上有効量の、[3 8]から[4 1]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌およ

び肺高血圧症からなる群から選択される疾患を治療または予防する方法。

[0094] [5 4] PDHK阻害剤を製造するための[3 8]から[4 1]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[0095] [5 5] 糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防剤を製造するための、[3 8]から[4 1]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[0096] [5 6] 糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用するための、[3 8]から[4 1]のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0097] [5 7] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、[5 6]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0098] [5 8] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、[5 6]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0099] [5 9] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、[5 6]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0100] [6 0] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、[5 6]に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0101] [6 1] [4 2]に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿

病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む、商業パッケージ。

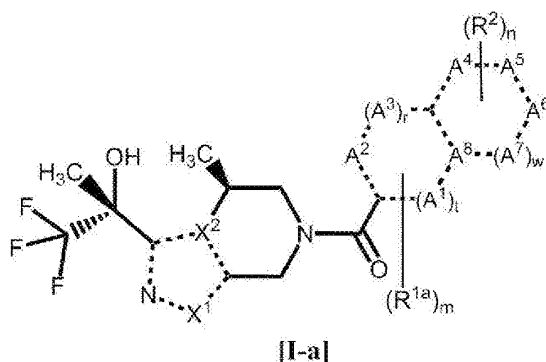
[0102] [62] [42]に記載の医薬組成物と、当該医薬組成物を糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用できることを記載した当該医薬組成物に関する記載物とを含む、キット。

発明を実施するための形態

[0103] 本発明において使用する用語の定義は以下のとおりである。

[0104] 下記式[I-a]：

[0105] [化14]



[0106] (式中、各記号は前記式[I-a]と同義である。)

において、R^{1a}はA¹、A²またはA³に結合することを意味し、R²はA⁴、A⁵、A⁶またはA⁷に結合することを意味する。nが2のとき、ふたつのR²はA⁴、A⁵、A⁶およびA⁷から選択される同一の原子に結合してもよく、異なる原子に結合してもよい。

[0107] 部分構造における以下：

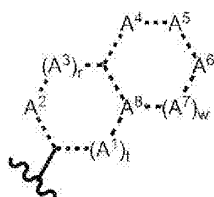
[0108] [化15]



[0109] の波線は、結合点を示す。

[0110] 部分構造式：

[0111] [化16]

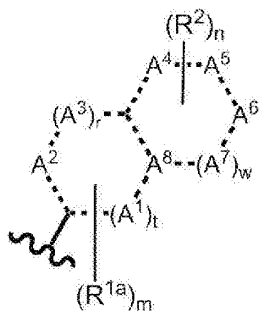


[0112] (式中、各記号は前記式 [I-a] と同義である。)

において、「点線の結合は単結合または二重結合であり」とは、上記式で縮合したふたつの環がそれぞれ飽和環、部分飽和環または芳香環であることを意味する。

[0113] 式 [I-a] において、部分構造式：

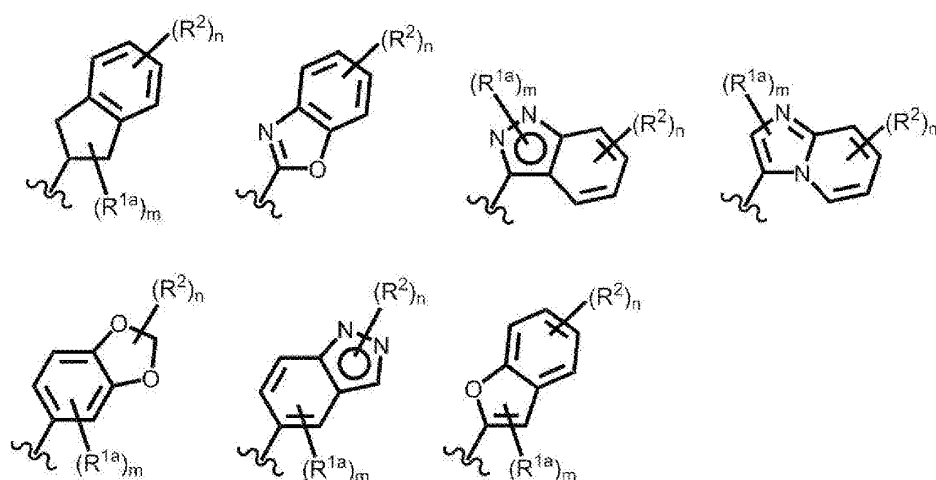
[0114] [化17]



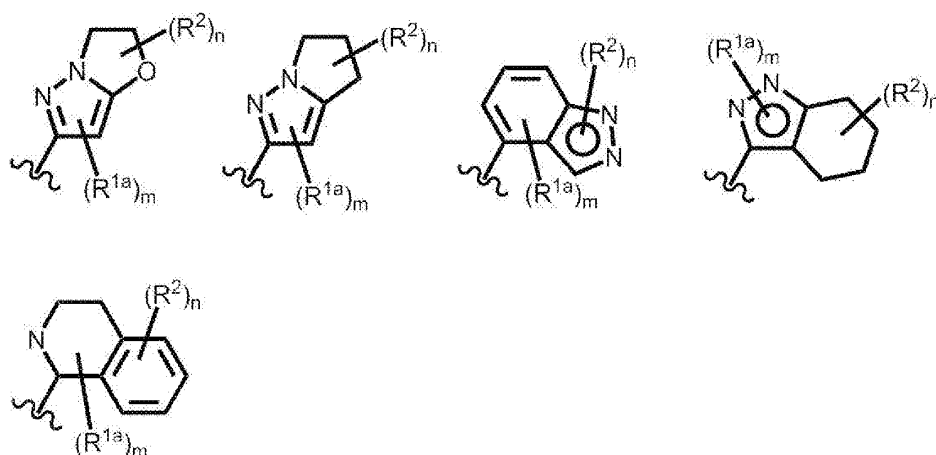
[0115] で表される基としては、例えば、以下の基が挙げられる。

[0116]

[化18]

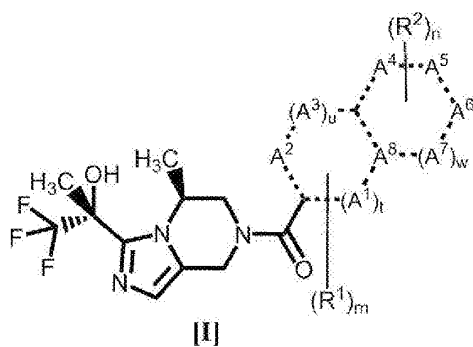


[0117] [化19]



[0118] 下記式[I]：

[0119] [化20]

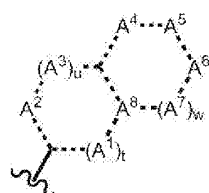


[0120] (式中、各記号は前記式 [I] と同義である。)

において、 R^1 は A^1 、 A^2 または A^3 に結合することを意味し、 R^2 は A^4 、 A^5 、 A^6 または A^7 に結合することを意味する。 n が2のとき、ふたつの R^2 は A^4 、 A^5 、 A^6 および A^7 から選択される同一の原子に結合してもよく、異なる原子に結合してもよい。

[0121] 部分構造式：

[0122] [化21]

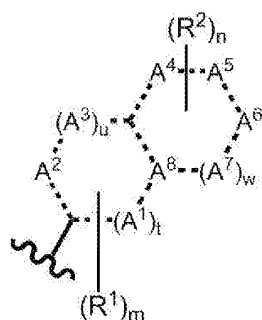


[0123] (式中、各記号は前記式 [I] と同義である。)

において、「点線の結合は単結合または二重結合であり」とは、上記式で縮合したふたつの環がそれぞれ飽和環、部分飽和環または芳香環であることを意味する。

[0124] 部分構造式：

[0125] [化22]

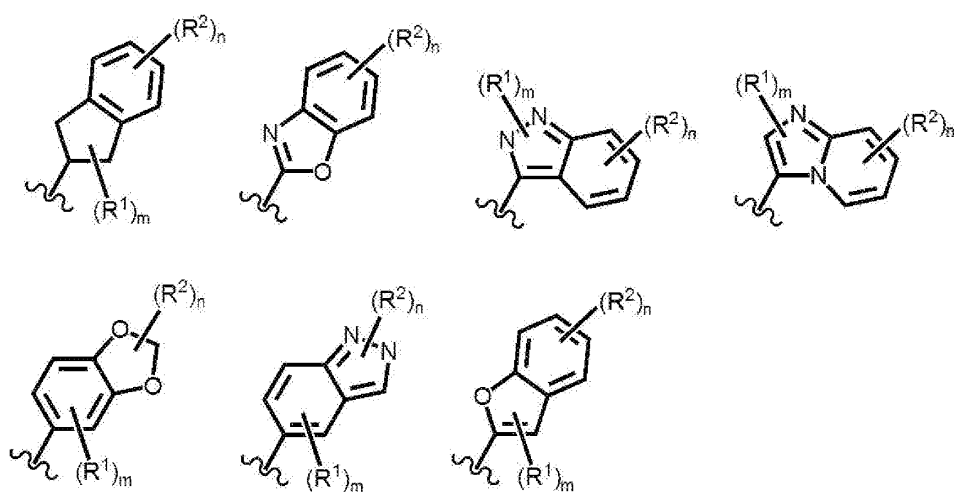


[0126] (式中、各記号は前記式 [I] と同義である。)

で表される基としては、例えば、以下の基が挙げられる。

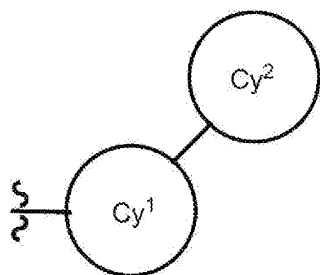
[0127]

[化23]



[0128] 式 [II] において、部分構造式：

[0129] [化24]

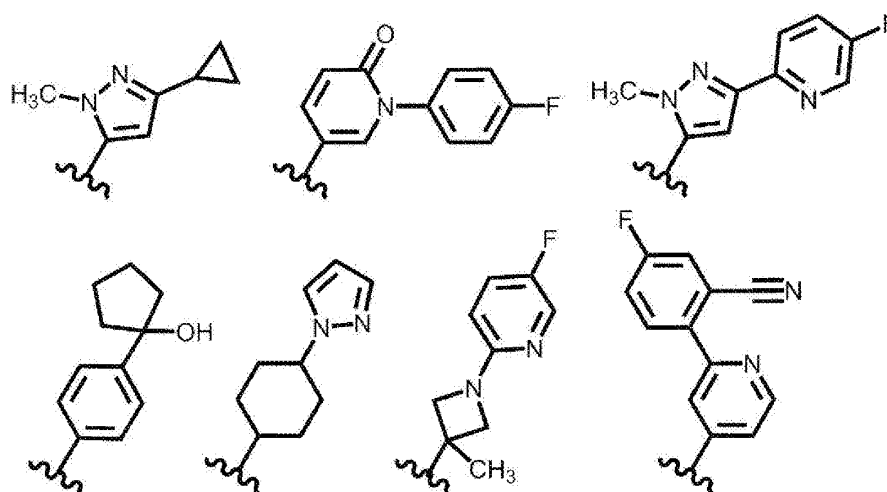


[0130] (式中、各記号は前記式 [II] と同義である。)

は、 Cy^1 と Cy^2 が互いに単結合により連結された基を意味する。この部分構造式で表される基としては、例えば、以下の基が挙げられる。

[0131]

[化25]



- [0132] 「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである。「ハロゲン」としては、フルオロまたはクロロが好ましい。
- [0133] 「 C_{1-4} アルキル」とは、炭素数1から4の直鎖または分枝鎖状のアルキルを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが挙げられる。「 C_{1-4} アルキル」としては、メチルが好ましい。
- [0134] 「ハロ C_{1-4} アルキル」とは、上記定義される「ハロゲン」で1から5個置換された、炭素数1から4の直鎖または分枝鎖状のアルキルを意味する。アルキルが複数個のハロゲンで置換される場合、ハロゲンは互いに同一であっても異なってもよい。「ハロ C_{1-4} アルキル」としては、フルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。「ハロ C_{1-4} アルキル」としては、1から3個のフルオロで置換された C_{1-4} アルキルが好ましい。
- [0135] 「 C_{1-4} アルコキシ」とは、アルキル部分が上記定義される「 C_{1-4} アルキル」であるアルキル-オキシを意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられる。「 C_{1-4} アルコキシ」としては、メトキシが好ましい。
- [0136] 「 C_{1-4} アルキルカルボニル」とは、アルキル部分が上記定義される「 C_{1-4} アルキル」であるアルキル-カルボニルを意味し、アセチル、プロパノイル、ブタ

ノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイルおよび2, 2-ジメチルプロパノイルが挙げられる。

「C₁₋₄アルキルカルボニル」としては、アセチルが好ましい。

[0137] 「C₁₋₄アルキルスルホニル」とは、アルキル部分が上記定義される「C₁₋₄アルキル」であるアルキル-スルホニルを意味し、メタンスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニルおよびtert-ブチルスルホニルが挙げられる。「C₁₋₄アルキルスルホニル」としては、メタンスルホニルが好ましい。

[0138] 「C₃₋₆シクロアルキル」とは、3から6員の、単環式炭化水素環基を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。「C₃₋₆シクロアルキル」としては、シクロプロピルが好ましい。

[0139] 「C₄₋₆シクロアルキル」とは、4から6員の、単環式炭化水素環基を意味し、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

[0140] 「1個の窒素原子を有する、4から6員の飽和もしくは部分飽和ヘテロシクリル」とは、環内に1個の第二級または第三級アミンをもつ単環式ヘテロ環基であり、かつ該ヘテロ環基は飽和もしくは部分飽和であることを意味する。該ヘテロシクリルとしては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、1,2-ジヒドロ-ピリジルなどが挙げられ、好ましくはアゼチジニル、ピロリジニルまたは1,2-ジヒドロ-ピリジルである。

[0141] 「窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する、5または6員のヘテロアリール」とは、炭素原子以外に窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する、5または6員の単環式ヘテロアリールを意味する。該ヘテロアリールとしては、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられる。該ヘテロアリールとして好ましくはピラゾリル、オキサゾリル、イ

ソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリジルまたはピリミジニルであり、より好ましくはピラゾリルまたはピリジルである。

[0142] 「窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有する、4から6員の飽和ヘテロシクリル」とは、炭素原子以外に窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有する、4から6員の単環式飽和ヘテロ環基を意味する。該ヘテロシクリルとしては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどが挙げられ、好ましくはテトラヒドロピラニル、ピペリジニルまたはピペラジニルである。

[0143] 「1、2、3または4個の窒素原子を有する、5または6員のヘテロアリアル」とは、炭素原子以外に1、2、3または4個の窒素原子を有する、5または6員の単環式ヘテロアリアルを意味する。該ヘテロアリアルとしては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられ、好ましくはピラゾリル、テトラゾリルまたはピリジルである。

[0144] 式 [I-a] または式 [II] の化合物の好ましい態様を以下に説明する。

R^{1a}の好ましい態様はメチルである。

R²の好ましい態様はハロゲンまたはシアノである。

mの好ましい態様は0である。

nの好ましい態様は1である。

tの好ましい態様は0である。

rの好ましい態様は1である。

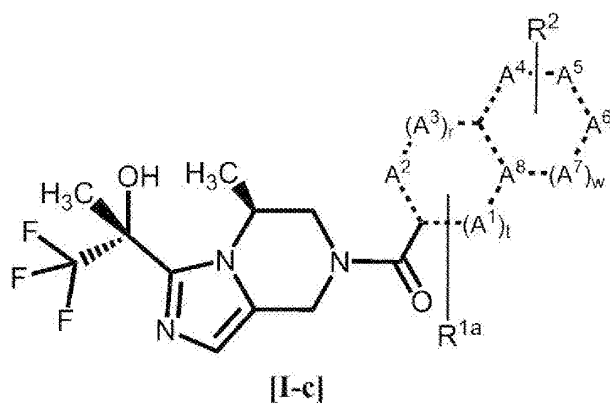
wの好ましい態様は1である。

[0145] X¹およびX²の組み合わせの好ましい態様は、(X¹, X²) が (炭素原子、窒素原子)、(酸素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) である。

[0146] 式 [I-a] の化合物の好ましい態様は、式 [I-c] :

[0147]

[化26]

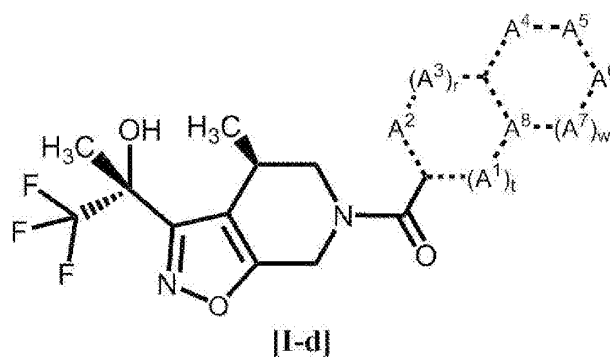


[0148] (式中の記号は前記式[I-a]における定義と同義である。)

で示される構造を有する化合物である。

[0149] 式 [I-a] の化合物の別の好ましい態様は、式[I-d]：

[0150] [化27]



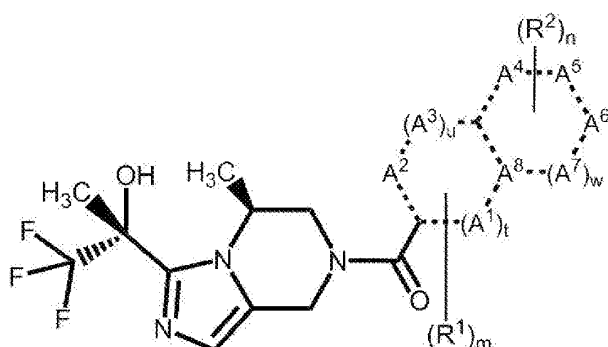
[0151] (式中の記号は前記式[I-a]における定義と同義である。)

で示される構造を有する化合物である。

[0152] 式 [I-a] の化合物の別の好ましい態様は、式[I]：

[0153]

[化28]

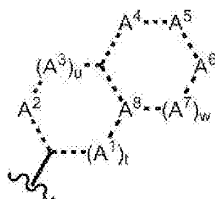


[0154] (式中の記号は前記式[I]における定義と同義である。)

で示される構造を有する化合物である。

式[I]において、R¹は、好ましくは、C₁₋₄アルキルであり、部分構造式：

[0155] [化29]

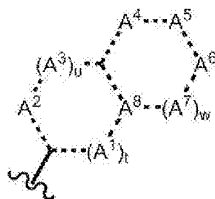


[0156] に含まれる窒素原子及び酸素原子の総数は、好ましくは、0、1または2であり

、より好ましくは、2であり、 u は、好ましくは、0または1である。

式[I]において、部分構造式：

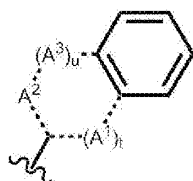
[0157] [化30]



[0158] の好ましい態様は、式：

[0159]

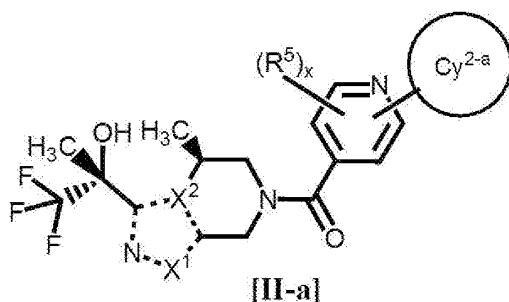
[化31]



[0160] (式中、 A^1 、 A^2 および A^3 はそれぞれ炭素原子、窒素原子および酸素原子から独立して選択され、かつ、上記式に含まれる窒素原子及び酸素原子の総数は0、1または2であり、
点線の結合は単結合または二重結合であり、
 t は0または1であり、
 u は0または1であり、かつ t と u の総和が1または2である。)である。

[0161] 式 [II] の化合物の好ましい態様は、式[II-a]：

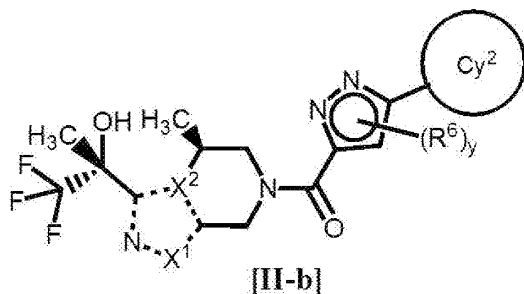
[0162] [化32]



[0163] (式中、 R^5 はハロゲンまたは C_{1-4} アルキルであり；
 x は0または1であり、
環 Cy^{2-a} は (i) フェニルまたは (ii) 1、2、3または4個の窒素原子を有する、5または6員のヘテロアリアルであり、該フェニルおよび該ヘテロアリアルは、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよく；
その他の記号は前記式[II]における定義と同義である。)で示される構造を有する化合物である。

[0164] 式 [II] の化合物の別の好ましい態様は、式[II-b]：

[0165] [化33]



[0166] (式中、 R^6 はハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたはシクロプロピルであり；

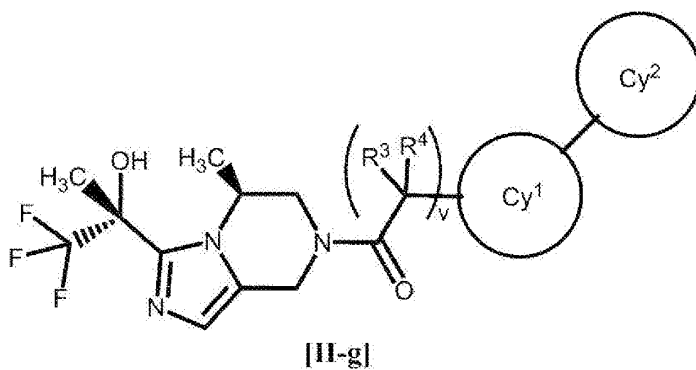
y は0、1または2であり、 y が2のとき各 R^6 は独立して選択され；

その他の記号は前記式[II]における定義と同義である。)

で示される構造を有する化合物である。

[0167] 式 [II] の化合物の別の好ましい態様は、式[II-g]：

[0168] [化34]



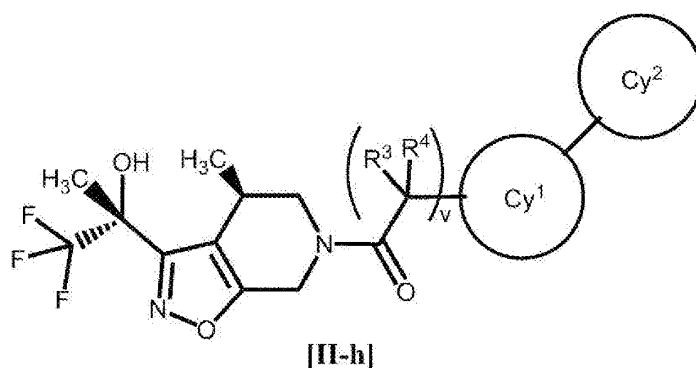
[0169] (式中の記号は前記式[II]における定義と同義である。)

で示される構造を有する化合物である。

[0170] 式 [II] の化合物の別の好ましい態様は、式[II-h]：

[0171]

[化35]

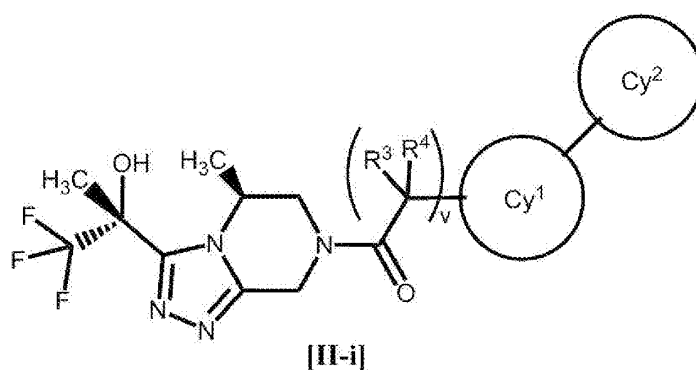


[0172] (式中の記号は前記式[II]における定義と同義である。)

で示される構造を有する化合物である。

[0173] 式 [II] の化合物の別の好ましい態様は、式[II-i]：

[0174] [化36]



[0175] (式中の記号は前記式[II]における定義と同義である。)

で示される構造を有する化合物である。

式[II-g]、式[II-h]および式[II-i]において、vの好ましい態様は0である。

。

[0176] 「製薬上許容される塩」とは、当技術分野で知られている過度の毒性を伴わない塩であればいかなる塩でもよい。具体的には、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩などが挙げられる。様々な形態の製薬上許容される塩が当分野で周知であり、例えば以下の参考文献に記載されている：

- (a) Bergeら, J. Pharm. Sci., 66, p1-19 (1977) 、
- (b) Stahlら, 「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」 (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 、
- (c) Paulekuhnら, J. Med. Chem., 50, p6665-6672 (2007)。

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

[0177] 無機酸との塩としては、フッ化水素酸、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、リン酸または硫酸との塩が例示される。

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

[0178] 無機塩基との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、アルミニウム、亜鉛、ビスマスまたはアンモニウムとの塩が例示される。

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

[0179] 「製薬上許容される塩」の好ましい態様は以下の通りである。

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

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

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

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

[0180] 式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩は溶媒和物として存在する場合がある。「溶媒和物」とは、式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩に、溶媒の分子が配位したものであり、水和物も包含される。溶媒和物は、製薬上許容される溶媒和物が好ましく、式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその医薬上許容される塩の水和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物などが挙げられる。

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

[0181] 式[I-a]または式[II]の化合物は、シス／トランス異性体として認識すべき立体異性体が存在する場合がある。その場合、式[I-a]または式[II]の化合物

は、シス体、トランス体、又はシス体とトランス体の混合物として存在し得る。

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

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

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

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

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

[0182] ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーや結晶化などの慣用されている方法によって、それぞれのジアステレオマーに分離することができる。また、立体化学的に単一である出発物質を用いることにより、または立体選択的な反応を用いる合成方法によりそれぞれのジアステレオマーを作るともできる。

[0183] エナンチオマーの混合物からのそれぞれの単一なエナンチオマーへの分離は、当分野でよく知られた方法で行うことができる。

例えば、エナンチオマーの混合物と、実質的に純粋なエナンチオマーであってキラル補助剤 (chiral auxiliary) として知られている化合物を反応させて形成させたジアステレオマー混合物から、分別結晶化やクロマトグラフ

ィーのような標準的な方法で、異性体比率を高めたもしくは実質的に純粋な単一のジアステレオマーを分離することができる。分離されたジアステレオマーを、付加されたキラル補助剤を開裂で除去することにより、目的のエナンチオマーに変換することができる。

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

[0184] 絶対立体配置は結晶性の生成物または中間体のX線結晶解析により決定することができる。その際、必要によっては立体配置が既知である不斉中心を持つ試薬で誘導化された結晶性の生成物または中間体を用いてもよい。

[0185] 式[I-a]または式[II]の化合物は、同位体元素 (^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など) で標識されていてもよい。

[0186] 式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩は、実質的に精製された、式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩が好ましい。さらに好ましくは、80%以上の純度に精製された、式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩である。

[0187] 本発明の医薬組成物は、医薬製剤の技術分野において公知の方法に従って、式[I-a] もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩を、少なくとも1種以上の製薬上許容される担体などと、適宜、適量混合等することによって製造してもよい。該医薬組成物中の式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩の含量は、剤形、投与量などにより異なるが、例えば、組成物全体の0.1から100重量%である。

[0188] 式[I-a] もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩の剤形には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤、或いは外用剤、坐剤、注射剤、点眼剤、経鼻剤、経肺剤

などの非経口剤が挙げられる。

[0189] 「製薬上許容される担体」としては、製剤素材として慣用の各種有機または無機担体物質が挙げられ、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等および半固形製剤における基剤、乳化剤、湿潤剤、安定剤、安定化剤、分散剤、可塑剤、pH調節剤、吸収促進剤、ゲル化剤、防腐剤、充填剤、溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を用いてもよい。

[0190] 「賦形剤」としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、トウモロコシデンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴムなどが挙げられる。

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

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

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

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

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

「溶解補助剤」としては、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息

香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

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

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

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

「無痛化剤」としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

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

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

「抗酸化剤」としては、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸などが挙げられる。

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

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

[0191] 本発明の医薬組成物は、ヒト以外の哺乳動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サルなど）およびヒトに対しても、経口的または非経口的（局所、直腸、静脈投与、筋肉内、皮下など）に投与することができる。投与量は、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルートなどにより異なるが、例えば、成人患者に経口投与する場合の投与量は、有効成分である式[I-a] または式[II]の化合物として、1日あたり、通常約0.01mgから1gの範囲である。これらの量を1回から数回に分けて投与することができる。

[0192] 式[I-a] もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩は、PDHK阻害作用を有することから、PDHK活性の調節により改善が期待され得る各種疾患または状態の治療および／または予防に有用である。PDHK活性の調節により改善が期待され得る各種疾患または状態としては、例えば糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障）、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症）、アルツハイマー病などの疾患が挙げられる。

[0193] 「PDHKを阻害する」とは、PDHKの機能を阻害することによってその活性を消失もしくは減弱することを意味し、例えば、後述する試験例1の条件に基づいて、PDHKの機能を阻害することを意味する。「PDHKを阻害する」として、好ましくは、「ヒトPDHKを阻害する」である。また「PDHKを阻害する」として、好ましくは、「PDHK1およびPDHK2を阻害する」である。

「PDHK阻害剤」とは、PDHKに結合してPDHKの機能を阻害する物質を意味する。「PDHK阻害剤」として、好ましくは「ヒトPDHK阻害剤」である。また「PDHK阻害剤」として、好ましくは「PDHK1および2の阻害剤」である。

[0194] 本明細書において「治療」とは、症状の改善、重症化の防止、寛解の維持、再燃の防止、さらには再発の防止も含む。

本明細書において「予防」とは、症状の発症を抑制することを意味する。

[0195] 本発明の医薬組成物を、医薬分野で行われている一般的な方法で、1または複数の他の薬剤（以下、併用薬剤ともいう）と組み合わせて使用（以下、併用ともいう）することができる。

[0196] 式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩を含む薬剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、配合剤として投与してもよいし、両薬剤を同時にまたは一定の間隔において投与してもよい。また、本発明の医薬組成物および併用薬剤とからなるキットであることを特徴とする医薬として用いてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、疾患、症状、剤形、投与ルート、投与時間、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩を含む薬剤と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。

[0197] 併用薬剤としては、例えば、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障）、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、またはアルツハイマー病の治療剤および／または予防剤等が挙げられ、これらのうち1剤から複数剤と式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩とを組み合わせ用いることができる。

[0198] 本明細書において、本発明の化合物、方法、使用および組成物の好ましい態様および選択肢の提示は、これらが組合せ可能であって矛盾のない限り、当該好ましい態様および選択肢の組合せの提示も含む。

[0199] 式 [I-a] もしくは式 [II] の化合物またはその製薬上許容される塩の製造方法を以下に説明する。しかしながら、式 [I-a] もしくは式 [II] の化合物またはその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造方法に限定されるものではない。

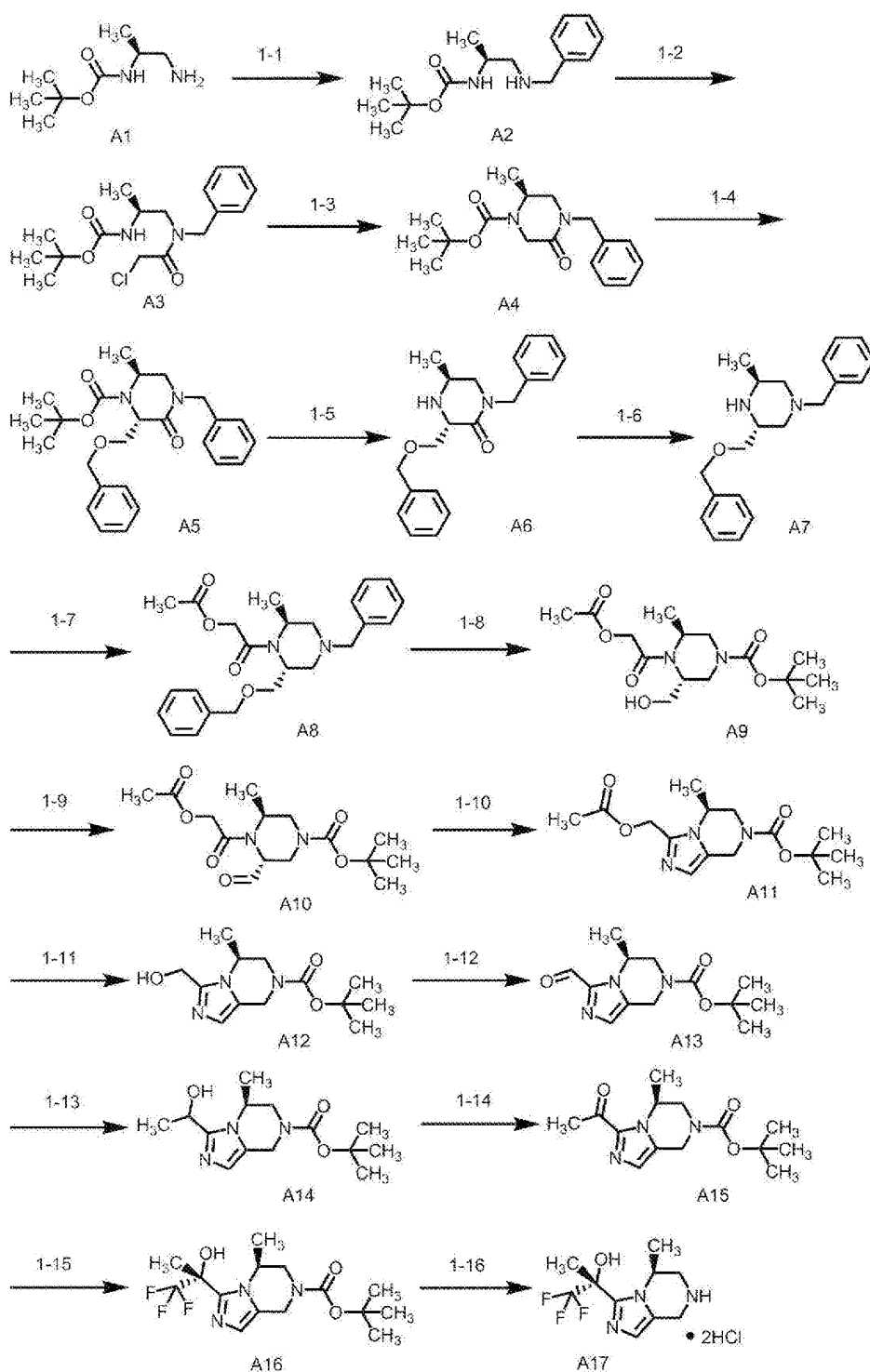
各工程で得られる化合物は、必要に応じて、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の公知の方法で単離または精製することができるが、場合によっては、単離または精製せず次の工程に進んでもよい。各工程で行う反応が無水反応である場合は、アルゴンや窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。

[0200] [製造方法1]

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩は、以下のスキームで示される製造方法1により得ることができる。

[0201]

[化37]



[0202] 工程1-1

tert-ブチル (S)-(1-アミノプロパン-2-イル)カルバメート (化合物A1) のアミノ基のベンジル化によりtert-ブチル (S)-(1-(ベンジルアミノ)プロパン-2-イル)カルバメート (化合物A2) を得ることができる。例えば、化合物A1を溶媒中、室温から80℃でベンズアルデヒドと反応させた後、氷冷下で還元剤と反応させることにより化合物A2を得ることができる。また、化合物A1をベンズアルデヒドと反応させた後、プラチナ触媒の存在下、室温で水素雰囲気下、接触還元することによっても化合物A2を得ることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

プラチナ触媒としては、プラチナ炭素が挙げられる。

溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフランおよびトルエンが挙げられる。

[0203] 工程1-2

化合物A2と2-クロロアセチルクロリドを反応させることによりtert-ブチル (S)-(1-(N-ベンジル-2-クロロアセトアミド)プロパン-2-イル)カルバメート (化合物A3) を得ることができる。例えば、化合物A2を溶媒中、塩基の存在下、氷冷から室温で2-クロロアセチルクロリドと反応させることにより化合物A3を得ることができる。

塩基としては、炭酸水素ナトリウムおよびトリエチルアミンが挙げられる。

溶媒としては、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよびトルエンが挙げられる。

[0204] 工程1-3

化合物A3の分子内環化反応によりtert-ブチル (S)-4-ベンジル-2-メチル-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (化合物A4) を得ることができる。例えば、化合物A3を溶媒中、氷冷から室温で、塩基で処理することにより化合物A4を得ることができる。

塩基としては、水素化ナトリウムおよびカリウムtert-ブトキシドが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドおよびシクロペンチルメチルエーテルが挙げられる。

[0205] 工程1-4

化合物A4とベンジルクロロメチルエーテルとのアルキル化によりtert-ブチル (2S, 6S)-4-ベンジル-2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (化合物A5) を得ることができる。例えば、化合物A4を溶媒中、塩基の存在下、-78℃から-40℃でベンジルクロロメチルエーテルと反応させることにより化合物A5を得ることができる。

塩基としては、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドおよびカリウムビス (トリメチルシリル) アミドが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルが挙げられる。

化合物A4の2位のメチル基が立体障害となり、ジアステレオ選択的に反応が進行する。この反応機構から、化合物A5の立体配置を推定できる。

[0206] 工程1-5

化合物A5のtert-ブトキシカルボニル基を除去することにより(3S, 5S)-1-ベンジル-3-((ベンジルオキシ)メチル)-5-メチルピペラジン-2-オン (化合物A6) を得ることができる。例えば、化合物A5を溶媒中、氷冷から室温で、酸で処理することにより化合物A6を得ることができる。

酸としては、塩酸およびトリフルオロ酢酸が挙げられる。

溶媒としては、酢酸エチル、クロロホルム、メタノールおよび1,4-ジオキサンが挙げられる。

[0207] 工程1-6

化合物A6のオキソ基を還元で除去することにより(3R, 5S)-1-ベンジル-3-((ベンジルオキシ)メチル)-5-メチルピペラジン (化合物A7) を得ることができる。例えば、化合物A6を溶媒中、40℃から70℃で還元剤と反応させることにより化合物A7を得ることができる。

還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化イソブチルアルミニウム、ボランおよびアランが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルが挙げられる。

[0208] 工程1-7

化合物A7と塩化アセトキシアセチルとのアシル化により2-((2R, 6S)-4-ベンジル-2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキシエチル アセテート（化合物A8）を得ることができる。例えば、化合物A7を溶媒中、塩基の存在下、氷冷から室温で塩化アセトキシアセチルと反応させることにより、化合物A8を得ることができる。

塩基としては、トリエチルアミンおよび炭酸水素ナトリウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、酢酸エチルおよびトルエンが挙げられる。

[0209] 工程1-8

化合物A8の2つのベンジル基の除去、続くピペラジン環の窒素の保護により tert-ブチル (3R, 5S)-4-(2-アセトキシアセチル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（化合物A9）を得ることができる。例えば、化合物A8を溶媒中、水素雰囲気下、パラジウム触媒および二炭酸ジ-tert-ブチルの存在下、室温で接触還元することにより化合物A9を得ることができる。

パラジウム触媒としては、水酸化パラジウム炭素が挙げられる。

溶媒としては、エタノール、メタノールおよび酢酸エチルが挙げられる。

[0210] 工程1-9

化合物A9のヒドロキシ基の酸化により、tert-ブチル (3R, 5S)-4-(2-アセトキシアセチル)-3-ホルミル-5-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（化合物A10）を得ることができる。例えば、化合物A9を溶媒中、氷冷から室温で酸化剤と反応させることにより化合物A10を得ることができる。

酸化剤としては、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシラジカル（TEMPO）およびジアセトキシオードベンゼンの組み合わせ、三酸化硫黄ピリジン錯体並びにデス・マーチンペルヨージナンが挙げられる。

溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリルおよびジメチルスルホキシドが挙げられる。

[0211] 工程1-10

化合物A10とアンモニア試薬を用いた環化反応によりtert-ブチル（S）-3-（1-アセトキシメチル）-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート（化合物A11）を得ることができる。例えば、化合物A10とアンモニア試薬を溶媒中、70℃から110℃で加熱することにより化合物A11を得ることができる。

アンモニア試薬としては、酢酸アンモニウムが挙げられる。

溶媒としては、酢酸、トルエンおよびシクロペンチルメチルエーテルが挙げられる。

[0212] 工程1-11

化合物A11のアセチル基の除去によりtert-ブチル（S）-3-（1-ヒドロキシメチル）-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート（化合物A12）を得ることができる。例えば、化合物A11を溶媒中、氷冷から室温で、塩基で処理することにより化合物A12を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウムおよび水酸化ナトリウムが挙げられる。

溶媒としては、メタノールおよびテトラヒドロフラン並びにこれらと水の混合溶媒が挙げられる。

[0213] 工程1-12

化合物A12のヒドロキシ基の酸化によりtert-ブチル（S）-3-ホルミル-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート（化合物A13）を得ることができる。例えば、化合物A12を溶媒中、室温から80℃で酸化剤と反応させることにより化合物A13を得ることができる。

酸化剤としては、二酸化マンガンのようなものが挙げられる。

挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびクロロホルムが挙げられる。

[0214] 工程1-13

化合物A13とメチルマグネシウムハライドとの反応によりtert-ブチル (5S)-3-(1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (化合物A14) を得ることができる。例えば、化合物A13を溶媒中、氷冷下から室温でメチルマグネシウムハライドと反応させることにより化合物A14を得ることができる。

メチルマグネシウムハライドとしては、臭化メチルマグネシウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルが挙げられる。

[0215] 工程1-14

化合物A14のヒドロキシ基の酸化によりtert-ブチル (S)-3-アセチル-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (化合物A15) を得ることができる。例えば、化合物A14を溶媒中、室温から90℃で酸化剤と反応させることにより化合物A15を得ることができる。

酸化剤としては、二酸化マンガンおよびデス・マーチンペルヨージナンが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびクロロホルムが挙げられる。

[0216] 工程1-15

化合物A15と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応によりtert-ブチル (S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (化合物A16) を得ることができる。例えば、化合物A15を溶媒中、添加剤の存在下、氷冷下から室温で(トリフルオロメチル)トリメチルシランと反応させることにより化合物A16を得ることができる。

添加剤としては、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム、酢酸リチウム、炭

酸カリウムおよびフッ化セシウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドおよびメタノールが挙げられる。

化合物A15の5位のメチル基が立体障害となり、ジアステレオ選択的に反応が進行する。この反応機構から、化合物A16の立体配置を推定できる。

[0217] 工程1-16

化合物A16のtert-ブトキシカルボニル基を酸で除去することにより(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オールを得ることができる。例えば、化合物A16を溶媒中、氷冷下から室温で、塩酸で処理することにより(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール 二塩酸塩（化合物A17）を得ることができる。

酸としては、塩酸およびトリフルオロ酢酸が挙げられる。

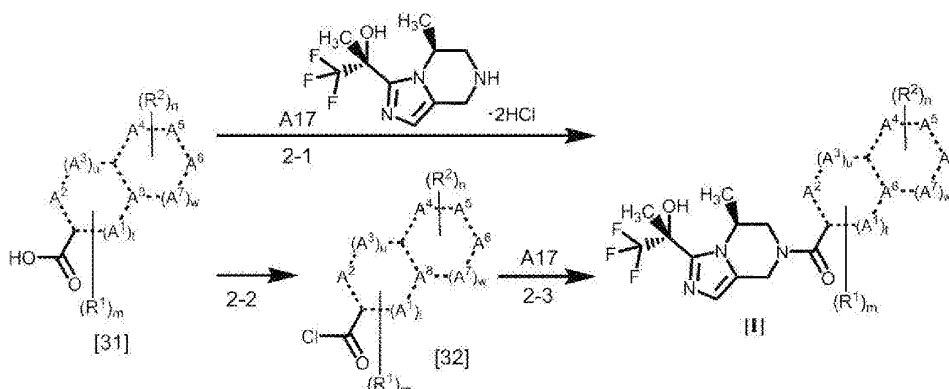
溶媒としては、クロロホルム、1,4-ジオキサン、メタノールおよび酢酸エチルが挙げられる。

化合物A17をアルカリで処理することにより、フリー体を得ることもできる。

[0218] [製造方法2]

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

[0219] [化38]



[0220] (式中、各記号は前記式 [I] と同義である。)

[0221] 工程2-1

化合物A17と化合物 [31] のアミド化反応によって、化合物 [I] を得ることができる。例えば、化合物A17を溶媒中、塩基および縮合剤の存在下、氷冷から室温で化合物 [31] と反応させることにより、化合物 [I] を得ることができる。

塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンが挙げられる。

縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC · HCl) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) の組み合わせ並びに0-(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 (HATU) が挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルおよびクロロホルムが挙げられる。

化合物 [31] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0222] 工程2-2

化合物 [31] のカルボキシ基のクロロ化により化合物 [32] を得ることができる。例えば、化合物 [31] を溶媒中、氷冷下から60℃でクロロ化剤と反応させることにより化合物 [32] を得ることができる。反応に添加剤として触媒量のジメチルホルムアミドを加えてもよい。

クロロ化剤としては、塩化オキサリルおよび塩化チオニルが挙げられる。

溶媒としては、クロロホルムおよびテトラヒドロフランが挙げられる。

[0223] 工程2-3

化合物A17と化合物 [32] のアミド化反応により、化合物 [I] を得ることができる。例えば、化合物A17を溶媒中、塩基の存在下、氷冷から室温で化合物 [32] と反応させることにより、化合物 [I] を得ることができる。

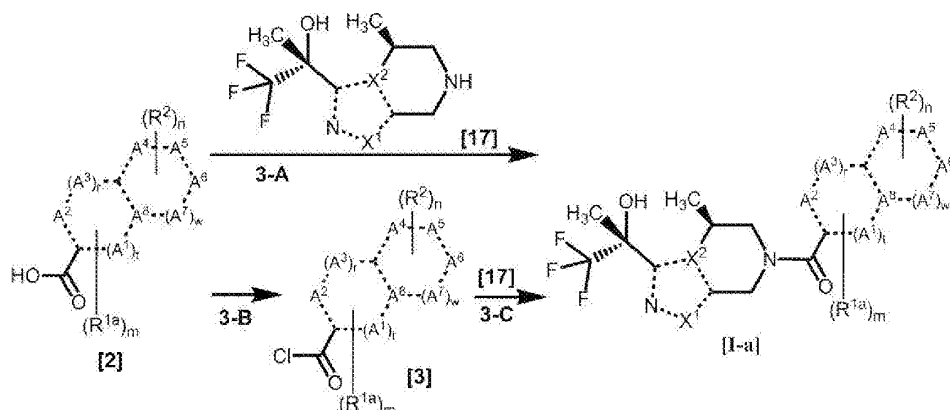
塩基としては、トリエチルアミンが挙げられる。

溶媒としては、クロロホルムが挙げられる。

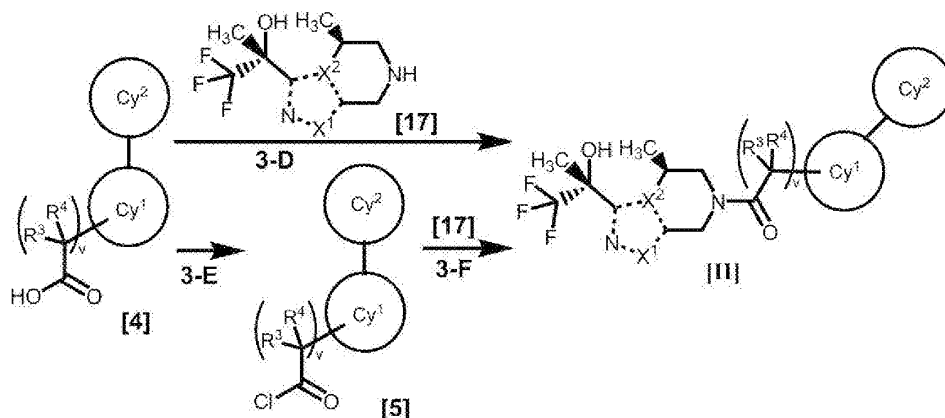
[0224] [製造方法3]

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

[0225] [化39]



[0226] [化40]



[0227] (式中、各記号は前記式 [I-a] または式 [II] と同義である。)

[0228] 工程3-A

化合物 [17] と化合物 [2] のアミド化反応によって、化合物 [I-a] を得ることができる。例えば、化合物 [17] を溶媒中、塩基および縮合剤の存在下、氷冷から室温で化合物 [2] と反応させることにより、化合物 [I-a] を得ることができる。

塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンが挙

げられる。

縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC・HCl) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) の組み合わせ並びに0-(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 (HATU) が挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルおよびクロロホルムが挙げられる。

化合物[17]は塩酸塩や二塩酸塩などの塩であってもよい。化合物 [17] は後に記載の製造例1、12もしくは13、または当業者に周知の方法に従って得ることができる。

化合物 [2] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0229] 工程3-B

化合物 [2] のカルボキシ基のクロロ化により化合物 [3] を得ることができる。例えば、化合物 [2] を溶媒中、氷冷下から60℃でクロロ化剤と反応させることにより化合物 [3] を得ることができる。反応に添加剤として触媒量のジメチルホルムアミドを加えてもよい。

クロロ化剤としては、塩化オキサリルおよび塩化チオニルが挙げられる。

溶媒としては、クロロホルムおよびテトラヒドロフランが挙げられる。

[0230] 工程3-C

化合物 [17] と化合物 [3] のアミド化反応により、化合物 [I-a] を得ることができる。例えば、化合物 [17] を溶媒中、塩基の存在下、氷冷から室温で化合物 [3] と反応させることにより、化合物 [I-a] を得ることができる。

塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンが挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタンおよびクロロホルムが挙げられる。

[0231] 工程3-D

化合物 [17] と化合物 [4] のアミド化反応によって、化合物 [II] を得ることができる。例えば、工程3-Aに従って化合物 [17] と化合物 [4] を反応させることにより、化合物 [II] を得ることができる。

化合物 [4] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0232] 工程3-E

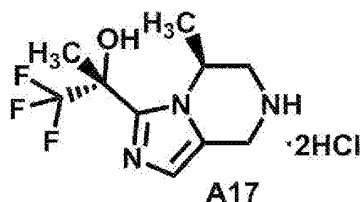
化合物 [4] のカルボキシ基のクロロ化により化合物 [5] を得ることができる。例えば、工程3-Bに従って化合物 [4] とクロロ化剤を反応させることにより化合物 [5] を得ることができる。

[0233] 工程3-F

化合物 [17] と化合物 [5] のアミド化反応により、化合物 [II] を得ることができる。例えば、工程3-Cに従って化合物 [17] と化合物 [5] を反応させることにより、化合物 [II] を得ることができる。

[0234] 製造方法3において、化合物 [17] が式：

[0235] [化41]

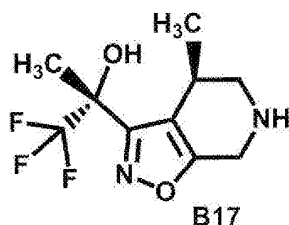


[0236] で示される化合物A17であるとき、化合物A17は、前記製造方法1により得ることができる。

[製造方法4]

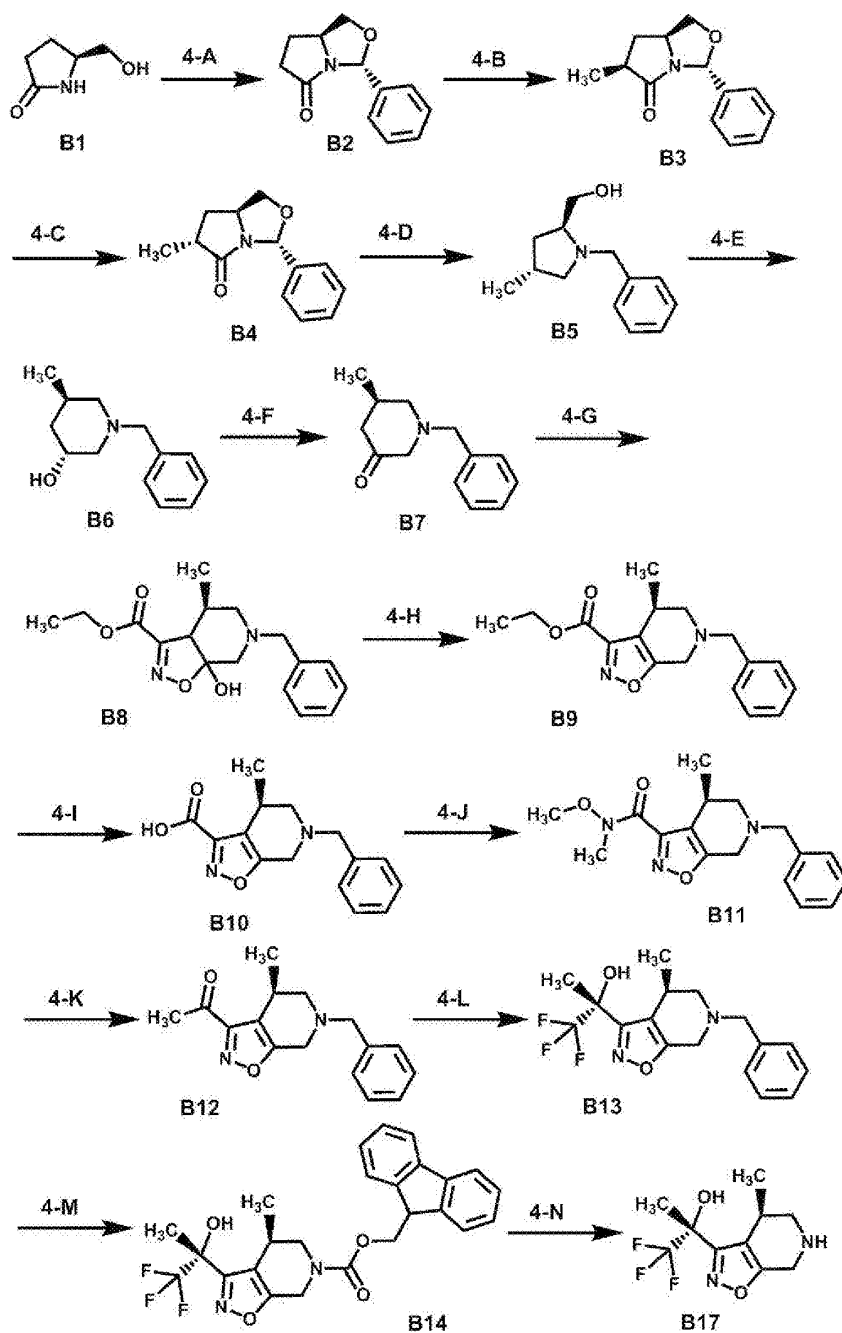
製造方法3において、化合物 [17] が式：

[0237] [化42]



[0238] で示される化合物B17であるとき、化合物B17は、以下のスキームで示される製造方法4により得ることができる。

[0239] [化43]



[0240] 工程4-A

(S) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (化合物B1) とベンズアルデヒドの環化反応により (3 R, 7 a S) - 3 - フェニルテトラヒドロ - 3 H, 5 H - ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 - オン (化合物B2) を得ることができる。例えば、化合物B1を溶媒中、酸の存在下80℃から150℃でベンズアルデヒドと反応させることにより化合物B2を得ることができる。

酸としては、パラトルエンスルホン酸が挙げられる。

溶媒としては、トルエンおよびベンゼンが挙げられる。

[0241] 工程4-B

化合物B2のメチル化により (3 R, 6 S, 7 a S) - 6 - メチル - 3 - フェニルテトラヒドロ - 3 H, 5 H - ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 - オン (化合物B3) を得ることができる。例えば、化合物B2を溶媒中、塩基の存在下-78℃から-50℃でメチル化剤と反応させることにより、化合物B3を得ることができる。

塩基としては、リチウムジイソプロピルアミドおよびリチウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。

メチル化剤としては、ヨウ化メチルが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0242] 工程4-C

化合物B3の異性化により、(3 R, 6 R, 7 a S) - 6 - メチル - 3 - フェニルテトラヒドロ - 3 H, 5 H - ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール - 5 - オン (化合物B4) を得ることができる。例えば、化合物B3を溶媒中、-78℃から-50℃で塩基と反応させ、-20℃から10℃で水と反応させることにより化合物B4を得ることができる。

塩基としては、リチウムジイソプロピルアミドおよびリチウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0243] 工程4-D

化合物B4の還元により（（2 S， 4 R）－1－ベンジル－4－メチルピロリジン－2－イル）メタノール（化合物B5）を得ることができる。例えば、化合物B4を溶媒中、氷冷下から80℃で還元剤と反応させることにより化合物B5を得ることができる。

還元剤としては、水素化アルミニウムリチウムおよびボラン－テトラヒドロフラン錯体が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0244] 工程4-E

化合物B5のヒドロキシ基の脱離基への変換、続く分子内環化、その後の開環反応により、（3 R， 5 R）－1－ベンジル－5－メチルピペリジン－3－オール（化合物B6）を得ることができる。

脱離基への変換は、例えば化合物B5を-78℃から室温でトリフルオロ酢酸無水物と反応させることにより行うことができる。分子内環化は、例えば前記反応の生成物を溶媒中、塩基の存在下50℃から90℃で加熱することにより行うことができる。開環反応は、例えば前記環化反応の生成物を溶媒中、氷冷下から室温でアルカリと反応させることにより行うことができる。

塩基としては、トリエチルアミンが挙げられる。

アルカリとしては、水酸化ナトリウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロフランと水の混合溶媒が挙げられる。

[0245] 工程4-F

化合物B6のヒドロキシ基の酸化により、（R）－1－ベンジル－5－メチルピペリジン－3－オン（化合物B7）を得ることができる。例えば、化合物B6を溶媒中、塩基の存在下-78℃から室温で酸化剤と反応させることにより、化合物B7を得ることができる。

酸化剤としては、塩化オキサリルおよびジメチルスルホキシドの組み合わせ並びに三酸化硫黄ピリジン錯体およびジメチルスルホキシドの組み合わせが挙げられる。

塩基としては、トリエチルアミンが挙げられる。

溶媒としては、ジクロロメタンおよびクロロホルムが挙げられる。

[0246] 工程4-G

化合物B7とクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルの環化反応により、(4R)-6-ベンジル-7a-ヒドロキシ-4-メチル-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル(化合物B8)を得ることができる。例えば、溶媒中、-78℃から室温において、塩基で処理した化合物B7と塩基で処理したクロロ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルを反応させることにより、化合物B8を得ることができる。

塩基としては、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドおよびカリウムビス(トリメチルシリル)アミドが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0247] 工程4-H

化合物B8のヒドロキシ基の脱離基への変換、続く脱離反応により、(R)-6-ベンジル-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル(化合物B9)を得ることができる。脱離基がメシルオキシ基のとき、化合物B8を溶媒中、塩基の存在下、氷冷下でメタンスルホニルクロリドと反応させることにより、化合物B9を得ることができる。

塩基としては、トリエチルアミンが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびトルエンが挙げられる。

[0248] 工程4-I

化合物B9のエステルの加水分解により、(R)-6-ベンジル-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(化合物B10)を得ることができる。例えば、化合物B9を溶媒中、氷冷下から室温でアルカリと反応させることにより、化合物B10を得る

ことができる。

アルカリとしては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムおよび水酸化リチウムが挙げられる。

溶媒としては、メタノールおよびテトラヒドロフラン並びにこれらと水の混合溶媒が挙げられる。

[0249] 工程4-J

化合物B10とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンのアミド化反応により、(R)-6-ベンジル-N-メトキシ-N, 4-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物B11)を得ることができる。例えば、化合物B10を溶媒中、塩基および縮合剤の存在下、氷冷下から室温でN, O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させることにより、化合物B11を得ることができる。

塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンが挙げられる。

縮合剤としては、HATUが挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0250] 工程4-K

化合物B11とメチルマグネシウムハライドの反応により、(R)-1-(6-ベンジル-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-3-イル)エタン-1-オン(化合物B12)を得ることができる。例えば、化合物B11を溶媒中、0℃から室温でメチルマグネシウムハライドと反応させることにより化合物B12を得ることができる。

メチルマグネシウムハライドとしては、臭化メチルマグネシウムが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランおよびジエチルエーテルが挙げられる。

[0251] 工程4-L

化合物B12と(トリフルオロメチル)トリメチルシランの反応により、(R)

－2－（（R）－6－ベンジル－4－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－3－イル）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－オール（化合物B13）を得ることができる。例えば、化合物B12を溶媒中、添加剤の存在下、－78℃から室温で（トリフルオロメチル）トリメチルシランと反応させることにより化合物B13を得ることができる。

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

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドおよびメタノールが挙げられる。

化合物B12の4位のメチル基が立体障害となり、ジアステレオ選択的に反応が進行する。この反応機構から、化合物B13の立体配置を推定できる。

[0252] 工程4-M

化合物B13とクロロギ酸9-フルオレニルメチルの反応により、（9H-フルオレン－9－イル）メチル（R）－4－メチル－3－（（R）－1，1，1－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル）－4，7－ジヒドロイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－6（5H）－カルボキシレート（化合物B14）を得ることができる。例えば、化合物B13を溶媒中、氷冷下から室温でクロロギ酸9-フルオレニルメチルと反応させることにより、化合物B14を得ることができる。

溶媒としては、クロロホルムおよびトルエンが挙げられる。

[0253] 工程4-N

化合物B14の脱保護により、（R）－1，1，1－トリフルオロ－2－（（R）－4－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロイソオキサゾロ〔5，4－c〕ピリジン－3－イル）プロパン－2－オール（化合物B17）を得ることができる。例えば、化合物B14を溶媒中、氷冷下から室温で二級アミンと反応させることにより、化合物B17を得ることができる。

二級アミンとしては、ジエチルアミンおよびピペリジンが挙げられる。

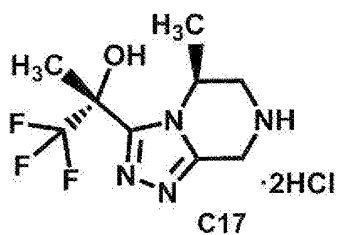
溶媒としては、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミドが挙げられる。

。

[0254] [製造方法 5]

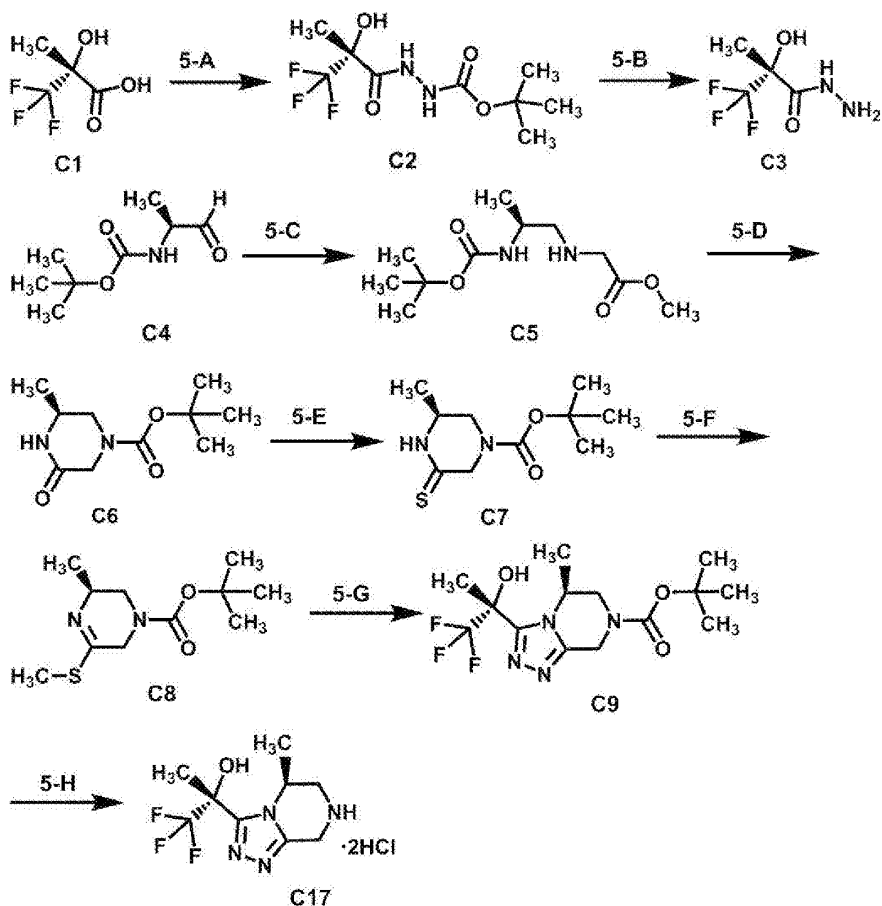
製造方法 3 において、化合物 [17] が式：

[0255] [化44]



[0256] で示される化合物C17であるとき、化合物C17は、以下のスキームで示される製造方法 5 により得ることができる。

[0257] [化45]



[0258] 工程5-A

(R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸 (化合物C1) をカルバジン酸 *tert* - ブチルと反応させることにより、*tert* - ブチル (R) - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル) ヒドラジン - 1 - カルボキシレート (化合物C2) を得ることができる。例えば、化合物C1を溶媒中、縮合剤の存在下、氷冷下から室温でカルバジン酸 *tert* - ブチルと反応させることにより、化合物C2を得ることができる。

縮合剤としては、WSC・HClおよびHOBtの組み合わせ並びにHATUが挙げられる。

溶媒としては、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミドが挙げられる。

[0259] 工程5-B

化合物C2の *tert* - ブトキシカルボニル基を酸で除去することにより、(R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンヒドラジド (化合物C3) を得ることができる。例えば、化合物C2を溶媒中、氷冷下から室温で、酸で処理することにより化合物C3を得ることができる。

酸としては、塩酸およびトリフルオロ酢酸が挙げられる。

溶媒としては、クロロホルム、1,4-ジオキサン、メタノールおよび酢酸エチルが挙げられる。

[0260] 工程5-C

tert - ブチル (S) - (1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (化合物C4) とグリシンメチルエステルとの還元的アミノ化反応により、(S) - (2 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) グリシンメチルエステル (化合物C5) を得ることができる。例えば、化合物C4を溶媒中、塩基および還元剤の存在下、氷冷下から室温でグリシンメチルエステルと反応させることにより、化合物C5を得ることができる。

塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンおよび酢酸ナトリウムが挙げ

られる。

還元剤としては、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドが挙げられる。

溶媒としては、クロロホルムおよびジクロロメタンが挙げられる。

[0261] 工程5-D

化合物C5の *tert*-ブトキシカルボニル基の除去、分子内環化およびアミノ基の保護により、*tert*-ブチル (S)-3-メチル-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (化合物C6) を得ることができる。

tert-ブトキシカルボニル基の除去は、例えば化合物C5を溶媒中、氷冷下から室温で酸と反応させることにより行うことができる。酸としては、塩酸およびトリフルオロ酢酸が挙げられる。溶媒としては、クロロホルム、1,4-ジオキサン、メタノールおよび酢酸エチルが挙げられる。

分子内環化は、例えば前記脱保護反応の生成物を溶媒中、塩基の存在下で室温から80℃で加熱することにより行うことができる。塩基としては、酢酸ナトリウムが挙げられる。溶媒としては、メタノールが挙げられる。

アミノ基の保護は、例えば保護基が *tert*-ブトキシカルボニル基のとき、前記環化反応の生成物を溶媒中、塩基の存在下、氷冷から室温で二炭酸ジ*tert*-ブチルと反応させることにより行うことができる。塩基としては、トリエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、クロロホルムが挙げられる。

[0262] 工程5-E

化合物C6のオキソ基をチオキソ基に変換することにより、*tert*-ブチル (S)-3-メチル-5-チオキソピペラジン-1-カルボキシレート (化合物C7) を得ることができる。例えば、化合物C6を溶媒中、50℃から80℃で硫化剤と反応させることにより、化合物C7を得ることができる。

硫化剤としては、ローソン試薬が挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

[0263] 工程5-F

化合物C7のメチル化により、*tert*-ブチル (S)-3-メチル-5

ー（メチルチオ）ー3，6－ジヒドロピラジンー1（2H）ーカルボキシレート（化合物C8）を得ることができる。例えば、化合物C7を溶媒中、氷冷下から50℃でメチル化剤と反応させることにより、化合物C8を得ることができる。

メチル化剤としては、ヨウ化メチルが挙げられる。

溶媒としては、アセトンおよびアセトニトリルが挙げられる。

化合物C8は塩として得ることができる。例えば、化合物C7とヨウ化メチルとの反応により、化合物C8のヨウ化水素酸塩を得ることができる。

[0264] 工程5-G

化合物C3と化合物C8の環化反応により、tert-ブチル（S）－5－メチルー3－（（R）－1，1，1－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル）－5，6－ジヒドロ－[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピラジン－7（8H）ーカルボキシレート（化合物C9）を得ることができる。例えば、化合物C3を溶媒中、酸の存在下で化合物C8と反応させることにより、化合物C9を得ることができる。

酸としては、酢酸が挙げられる。

溶媒としては、水およびイソプロパノール並びにそれらの混合溶媒が挙げられる。

[0265] 工程5-H

化合物C9のtert-ブトキシカルボニル基を酸で除去することにより（R）－1，1，1－トリフルオロ－2－（（S）－5－メチルー5，6，7，8－テトラヒドロ[1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]ピラジン－3－イル）プロパン－2－オール二塩酸塩（化合物C17）を得ることができる。例えば、化合物C9を溶媒中、氷冷下から70℃で、酸で処理することにより化合物C17を得ることができる。

酸としては、塩酸およびトリフルオロ酢酸が挙げられる。

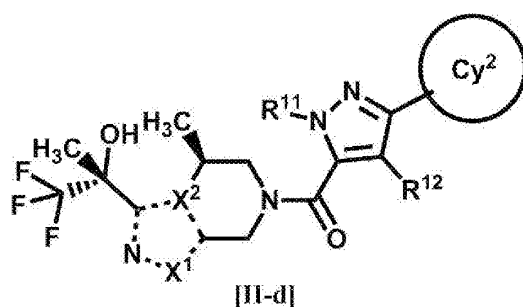
溶媒としては、クロロホルム、1,4-ジオキサン、メタノールおよび酢酸エチルが挙げられる。

化合物C17をアルカリで処理することにより、フリー体を得ることもできる。

[0266] [製造方法 6-1]

式 [II] の化合物が式：

[0267] [化46]



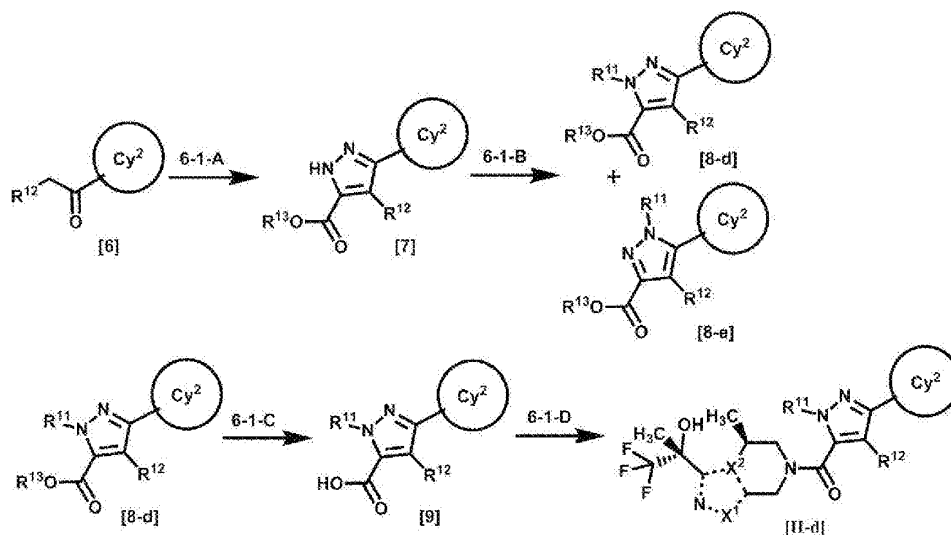
[0268] (式中、 R^{11} は C_{1-4} アルキルであり；

R^{12} は水素または C_{1-4} アルキルであり；

その他の記号は前記式 [II] と同義である。)

で示される化合物 [II-d] であるとき、化合物 [II-d] は、以下のスキームで示される製造方法 6-1 により得ることができる。

[0269] [化47]



[0270] (式中、 R^{13} は C_{1-4} アルキルであり；

その他の記号は前記式 [II-d] と同義である。)

[0271] 工程6-1-A

化合物 [6] を用いたピラゾール環化反応により、化合物 [7] を得ることができる。例えば、化合物 [6] を溶媒中、塩基およびアルコールの存在下、氷冷から50℃でシュウ酸ジアルキル $R^{13}O_2CCO_2R^{13}$ と反応させた後、酸の存在下、氷冷から50℃でヒドラジンと反応させることにより、化合物 [7] を得ることができる。シュウ酸ジアルキルとの反応により生じた中間体を単離した後、その中間体とヒドラジンとの反応を行ってもよい。

シュウ酸ジアルキルとしては、シュウ酸ジエチルが挙げられる。

塩基としては、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウムおよびリチウムビス（トリメチルシリル）アミドが挙げられる。

溶媒としては、テトラヒドロフランが挙げられる。

酸としては、酢酸が挙げられる。

化合物 [6] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0272] 工程6-1-B

化合物 [7] のピラゾール環のアルキル化により、化合物 [8-d] および [8-e] の混合物を得ることができる。例えば、化合物 [7] を溶媒中、塩基の存在下、氷冷から室温で C_{1-4} アルキルハライドと反応させることにより、化合物 [8-d] および [8-e] を得ることができる。

塩基としては、水素化ナトリウムおよび炭酸カリウムが挙げられる。

溶媒としては、ジメチルホルムアミドが挙げられる。

C_{1-4} アルキルハライドとしては、ヨウ化メチルが挙げられる。

ピラゾール環のアルキル基の位置は例えば次の文献に開示された化合物のNMRデータから推定できる。Schmidt, Andreas, et al. "New pyrazolium-carboxylates as structural analogues of the pseudo-cross-conjugated betainic alkaloid Nigellidine." The Journal of Organic Chemistry 68,15 (2003): 5977-5982.

[0273] 工程6-1-C

化合物 [8-d] のエステル基の加水分解により、化合物 [9] を得ることができる。例えば、化合物 [8-d] を溶媒中、氷冷から60℃で、アルカリで処理することにより、化合物 [9] を得ることができる。

アルカリとしては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムおよび水酸化リチウムが挙げられる。

溶媒としては、メタノールおよびテトラヒドロフラン並びにこれらと水の混合溶媒が挙げられる。

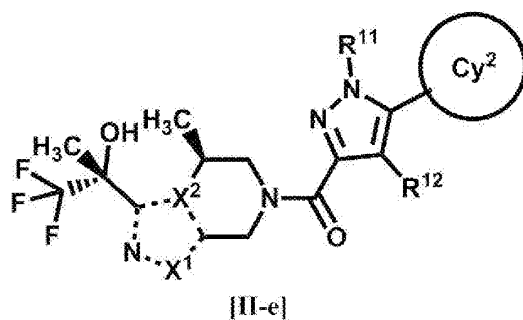
[0274] 工程6-1-D

製造方法3の化合物[17]と化合物[9]のアミド化反応により、化合物 [II-d] を得ることができる。例えば、製造方法3の工程3-Aに従って化合物 [17] と化合物 [9] を反応させることにより、化合物 [II-d] を得ることができる。

[0275] [製造方法6-2]

製造方法6-1の工程6-1-Bで得られた化合物 [8-e] を工程6-1-Cおよび工程6-1-Dの反応に付すことにより、式 [II] の化合物が式：

[0276] [化48]



[0277] (式中、各記号は前記における定義と同義である。)

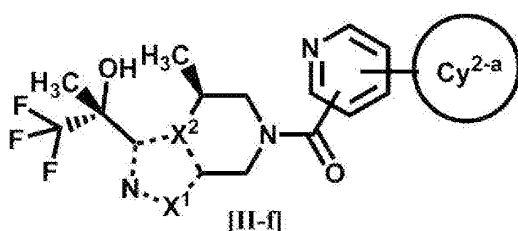
で示される構造を有する化合物 [II-e] を得ることができる。

[0278] [製造方法7]

式 [II] の化合物が式：

[0279]

[化49]

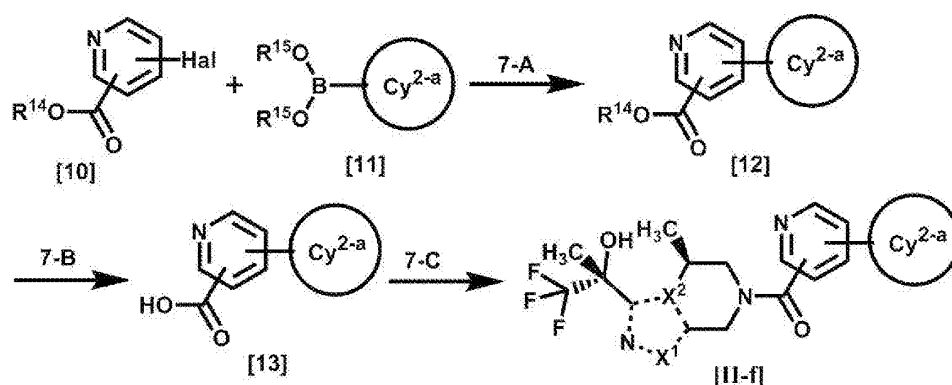


[0280] (式中、環 Cy^{2-a} は (i) フェニルまたは (ii) 1、2、3または4個の窒素原子を有する、5または6員のヘテロアリールであり、該フェニルおよび該ヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよく；

その他の各記号は前記式 [II] と同義である。)

で示される化合物 [II-f] であるとき、化合物 [II-f] は、以下のスキームで示される製造方法7により得ることができる。

[0281] [化50]



[0282] (式中、Halはクロロ、ブロモまたはヨードであり；

R^{14} は C_{1-4} アルキルであり；

R^{15} は独立して水素または C_{1-4} アルキルであり、一方の R^{15} が他方の R^{15} と結合して環を形成してもよく；

その他の記号は前記式 [II] または [II-f] と同義である。)

[0283] 工程7-A

化合物 [10] と化合物 [11] の鈴木カップリングにより化合物 [12] を得

ることができる。例えば、化合物 [10] を溶媒中、塩基およびパラジウム触媒の存在下、室温から70℃で化合物 [11] と反応させることにより化合物 [12] を得ることができる。

塩基としては、炭酸カリウムおよびリン酸三カリウムが挙げられる。

パラジウム触媒としては、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)が挙げられる。

溶媒としては、ジメチルアセトアミド、トルエンおよびメタノールが挙げられる。

化合物 [10] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

化合物 [11] は市販品であってもよく、または市販品を適宜当業者に周知の方法で変換して得られるものであってもよい。

[0284] 工程7-B

化合物 [12] のエステル基の加水分解により化合物 [13] を得ることができる。例えば、化合物 [12] を溶媒中、氷冷から60℃で、アルカリで処理することにより、化合物 [13] を得ることができる。

アルカリとしては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムおよび水酸化リチウムが挙げられる。

溶媒としては、メタノールおよびテトラヒドロフラン並びにこれらと水の混合溶媒が挙げられる。

[0285] 工程7-C

製造方法3の化合物[17]と化合物 [13] のアミド化反応により、化合物 [I I-f] を得ることができる。例えば、製造方法3の工程3-Aに従って化合物 [17] と化合物 [13] を反応させることにより、化合物 [II-f] を得ることができる。

実施例

[0286] 次に、本発明の式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩の製造方法を以下の製造例によって、具体的に説明する。しかしながら

、式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩の製造方法は、これらの製造例に限定されるものではない。

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

実施例中、略号は以下のとおりである。

DMSO：ジメチルスルホキシド

M：mol/L

N：規定

HATU：O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

¹H-NMRの測定結果の表記には以下の略号を使用する。

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

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

[0287] 製造例 1

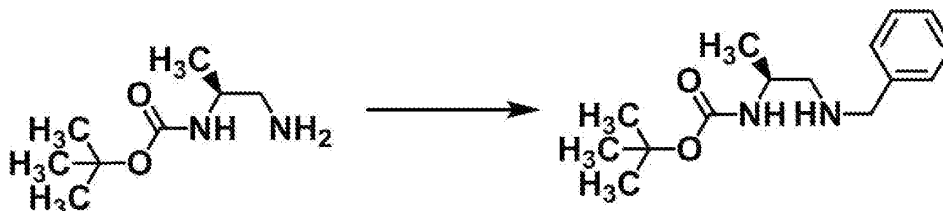
(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩の合成

[0288] 第1工程

tert-ブチル (S)-（1-（ベンジルアミノ）プロパン-2-イル

) カルバメート

[0289] [化51]



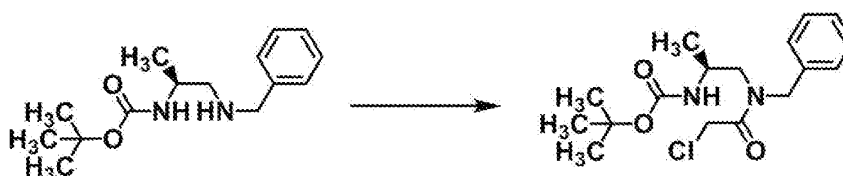
[0290] tert-ブチル (S) - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) カルバメート (3.60 g) およびベンズアルデヒド (2.64 mL) をエタノール (50 mL) に混合した。この混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム (1.51 g) を加え、室温で 15 分間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、続いて 1 N 塩酸を pH が 9 になるまで加えた。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 からクロロホルム : メタノール = 25 : 1) で精製することにより、表題化合物 (4.47 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.01 (d, J=6.45Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.99 (brs, 1H), 2.36 - 2.48 (m, 2H), 3.54 - 3.57 (brm, 1H), 3.66 (s, 2H), 6.57 (brs, 1H), 7.19 - 7.30 (m, 5H)

[0291] 第 2 工程

tert-ブチル (S) - (1 - (N - ベンジル - 2 - クロロアセトアミド) プロパン - 2 - イル) カルバメート

[0292] [化52]

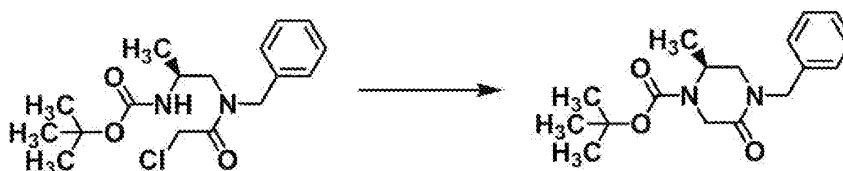


[0293] *tert*-ブチル (S) - (1 - (ベンジルアミノ) プロパン-2-イル) カルバメート (6.75 g) を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) および酢酸エチル (60 mL) に混合した。氷冷下、この混合物に2-クロロアセチルクロリド (4.06 mL) を加え、50分間攪拌した。有機層を分液し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去した後、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物 (9.41 g) を粗生成物として得た。

[0294] 第3工程

tert-ブチル (S) - 4-ベンジル-2-メチル-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

[0295] [化53]



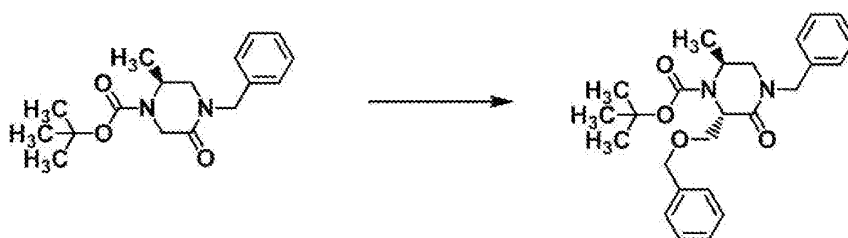
[0296] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (S) - (1 - (N-ベンジル-2-クロロアセトアミド) プロパン-2-イル) カルバメートの粗生成物 (9.4 g) をテトラヒドロフラン (45 mL) およびジメチルホルムアミド (45 mL) に混合した。氷冷下、60 w/w% 水素化ナトリウム (2.6 g) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1から3：2) で精製することにより、表題化合物 (7.07 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.92 (dd, J=12.25, 1.85Hz, 1H), 3.50 (dd, J=12.25, 4.39Hz, 1H), 3.84 (d, J=18.50Hz, 1H), 4.34 - 4.38 (m, 3H), 4.83 (d, J=14.57Hz, 1H), 7.15 - 7.34 (m, 5H)

[0297] 第4工程

tert-ブチル (2*S*, 6*S*)-4-ベンジル-2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-メチル-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

[0298] [化54]



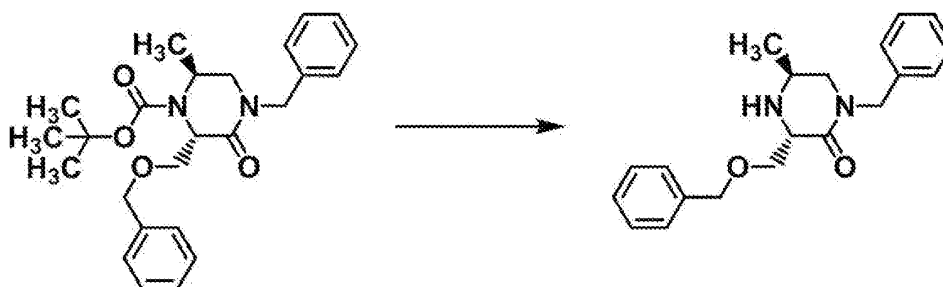
[0299] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (S)-4-ベンジル-2-メチル-5-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (6.46 g) をテトラヒドロフラン (85 mL) に混合した。アルゴン雰囲気下、 -78°C でこの混合物に 1.1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液 (21.2 mL) を滴下した。反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌した後、ベンジルクロロメチルエーテル (7.3 mL) を滴下した。反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。反応混合物に、 -20°C で 1 N 塩酸 (20 mL) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 から 3 : 1) で精製することにより、表題化合物 (6.80 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.61 (t, $J=5.90\text{Hz}$, 1H), 2.77 (d, $J=12.48\text{Hz}$, 1H), 3.86 – 3.91 (m, 2H), 4.40 (brs, 1H), 4.50 – 4.53 (m, 2H), 4.69 (d, $J=5.78\text{Hz}$, 2H), 4.78 – 4.81 (m, 1H), 7.19 – 7.36 (m, 10H)

[0300] 第5工程

(3*S*, 5*S*)-1-ベンジル-3-((ベンジルオキシ)メチル)-5-メチルピペラジン-2-オン

[0301] [化55]



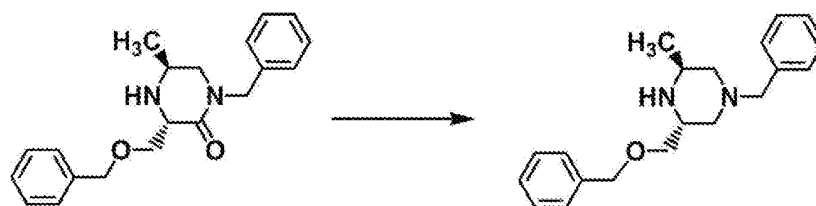
[0302] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (2*S*, 6*S*)-4-ベンジル-2-((ベンジルオキシ)メチル)-6-メチル-3-オキソピペラジーン-1-カルボキシレート (6.80 g) を酢酸エチル (70 mL) に混合した。氷冷下、この混合物に 4*N* 塩酸/酢酸エチル溶液 (35 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルから酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製することにより、表題化合物 (4.99 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (d, *J*=6.47Hz, 3H), 2.95 (dd, *J*=11.56, 8.79Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=11.68, 3.81Hz, 1H), 3.27 – 3.29 (m, 1H), 3.78 – 3.95 (m, 3H), 4.40 (d, *J*=14.80Hz, 1H), 4.57 (q, *J*=11.71Hz, 2H), 4.74 (d, *J*=14.57Hz, 1H), 7.15 – 7.36 (m, 10H)

[0303] 第6工程

(3*R*, 5*S*)-1-ベンジル-3-((ベンジルオキシ)メチル)-5-メチルピペラジン

[0304] [化56]

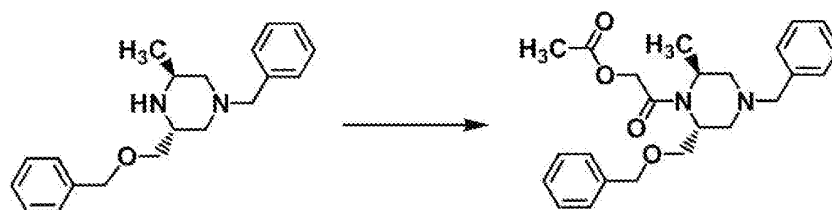


[0305] 水素化アルミニウムリチウム（１．７５ｇ）をテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に混合した。氷冷下、この混合物に先の工程で得られた（３Ｓ，５Ｓ）－１－ベンジル－３－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－メチルピペラジン－２－オン（４．９９ｇ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液を滴下した。反応混合物を７０℃で１．５時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に水（１．７５ｍＬ）、４Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液（１．７５ｍＬ）および水（５．２５ｍＬ）を順次滴下した。反応混合物に硫酸ナトリウムを加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮することで、表題化合物（６．３１ｇ）を粗生成物として得た。

[0306] 第７工程

２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－ベンジル－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－６－メチルピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル アセテート

[0307] [化57]



[0308] 先の工程で得られた（３Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－３－（（ベンジルオキシ）メチル）－５－メチルピペラジンの粗生成物（６．３ｇ）、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）およびトリエチルアミン（４．３ｍＬ）を混合した。氷冷下、この混合物に塩化アセトキシアセチル（１．８２ｍＬ）を滴下した。反応混合物を室温で５０分間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１から３：２）で精製することにより、表題化合物（５．７１ｇ）を得た。

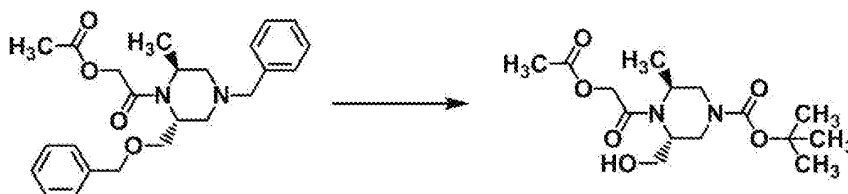
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (d, J=6.36Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.19

(brs, 1H), 2.61 - 2.63 (m, 3H), 3.40 (d, J=13.20Hz, 1H), 3.56 (d, J=13.20Hz, 1H), 3.70 - 3.78 (m, 4H), 4.50 (dd, J=21.64, 11.86Hz, 2H), 4.71 (d, J=14.18Hz, 1H), 4.80 (d, J=14.43Hz, 1H), 7.24 - 7.35 (m, 10H)

[0309] 第8工程

tert-ブチル (3R, 5S) - 4 - (2 - アセトキシアセチル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

[0310] [化58]



[0311] 先の工程で得られた 2 - ((2R, 6S) - 4 - ベンジル - 2 - (ベンジルオキシ) メチル) - 6 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル アセテート (5.71 g)、エタノール (60 mL) および二炭酸ジ-tert-ブチル (3.35 g) を混合した。この混合物に 20 w/w% 水酸化パラジウム炭素 (2.9 g) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 からヘキサン：アセトン = 1 : 1) で精製することにより、表題化合物 (4.40 g) を得た。

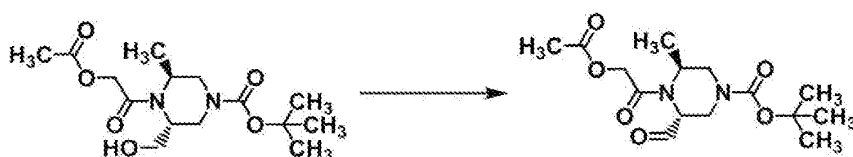
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, J=10.64Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.83 (brs, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.55 (dd, J=13.69, 3.91Hz, 1H), 3.74 - 3.79 (m, 4H), 4.11 - 4.13 (m, 2H), 4.72 - 4.75 (m, 2H)

[0312] 第9工程

tert-ブチル (3R, 5S) - 4 - (2 - アセトキシアセチル) - 3 - ホルミル - 5 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

[0313]

[化59]

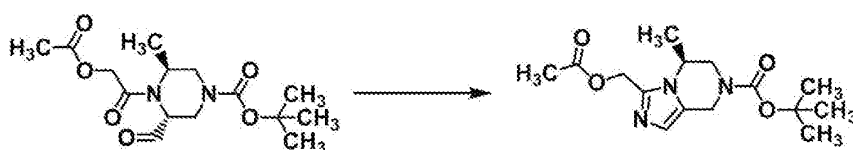


[0314] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (3*R*, 5*S*)-4-(2-アセトキシアセチル)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (4.40 g) をクロロホルム (44 mL) に混合した。氷冷下、この混合物にデス・マーチンペルヨージナン (7.4 g) を加えた。反応混合物を室温で40分間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物 (4.97 g) を粗生成物として得た。

[0315] 第10工程

tert-ブチル (S)-3-(1-アセトキシメチル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8*H*)-カルボキシレート

[0316] [化60]



[0317] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (3*R*, 5*S*)-4-(2-アセトキシアセチル)-3-ホルミル-5-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの粗生成物 (4.97 g)、酢酸 (53 mL) および酢酸アンモニウム (4.11 g) を混合した。反応混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。得られた残渣に、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸

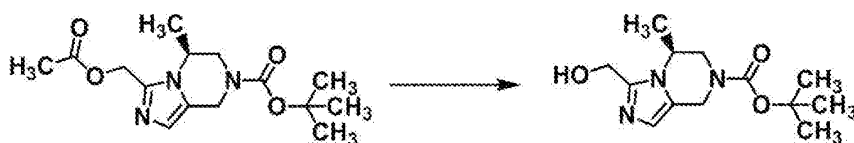
ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1からヘキサン：アセトン＝1：1）で精製することにより、表題化合物（2.98 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 3.26, (brs, 1H), 4.26 – 4.45 (m, 3H), 5.09 – 5.17 (m, 3H), 6.83 (s, 1H)

[0318] 第11工程

tert-ブチル (S)-3-(1-ヒドロキシメチル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート

[0319] [化61]



[0320] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (S)-3-(1-アセトキシメチル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート（2.98 g）をメタノール（30 mL）に混合した。氷冷下、この混合物に炭酸カリウム（0.133 g）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン＝1：2からクロロホルム：メタノール＝15：1）で精製することにより、表題化合物（2.60 g）を得た。

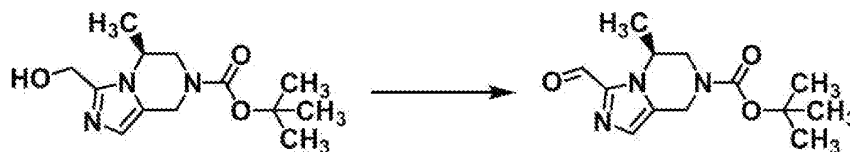
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.15 – 3.39 (m, 1H), 4.13 – 4.20 (m, 2H), 4.53 (brs, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.81 – 5.13 (m, 1H), 6.67 (s, 1H)

[0321] 第12工程

tert-ブチル (S)-3-ホルミル-5-メチル-5,6-ジヒドロ

イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) -カルボキシレート

[0322] [化62]

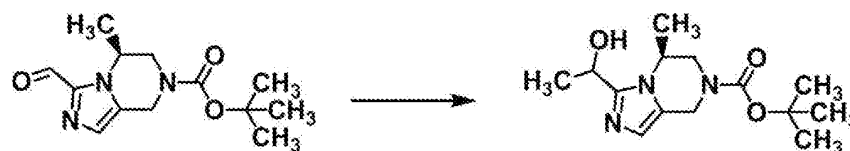


[0323] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (S)-3-(1-ヒドロキシメチル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) -カルボキシレート (2.40 g) をテトラヒドロフラン (40 mL) に混合した。この混合物に、室温で二酸化マンガン (3.0 g) を加え、70℃で2時間半攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物 (2.34 g) を粗生成物として得た。

[0324] 第13工程

tert-ブチル (5S)-3-(1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) -カルボキシレート

[0325] [化63]



[0326] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (S)-3-ホルミル-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) -カルボキシレートの粗生成物 (2.34 g) をテトラヒドロフラン (30 mL) に混合した。アルゴン雰囲気下、この混合物に0℃で3.0M 臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (4.1 mL) を滴下した。反応混合物を室温で50分間攪拌した。反応混合物に、氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物をクロロホルム：メタノール=20：1で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカ

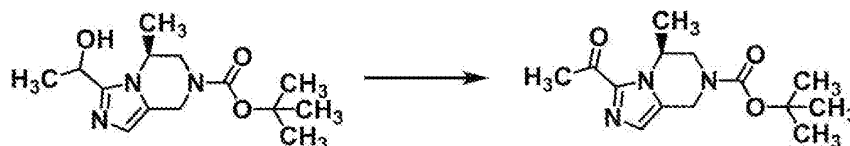
ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１からクロロホルム：メタノール＝１５：１）で精製することにより、表題化合物（２．４０ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (d, $J=6.24\text{Hz}$, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.63 (d, $J=4.62\text{Hz}$, 3H), 3.12 – 3.36 (m, 1H), 4.02 – 4.73 (m, 3H), 4.77 – 5.07 (m, 2H), 6.74 (s, 1H)

[0327] 第１４工程

tert-ブチル (S)-3-アセチル-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート

[0328] [化64]



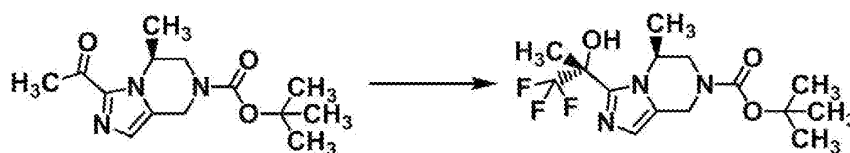
[0329] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (5S)-3-(1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート（２．４０ｇ）および二酸化マンガン（２．４ｇ）をテトラヒドロフラン（３５ｍＬ）に混合した。反応混合物を８０℃で３．５時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１から２：３）で精製することにより、表題化合物（１．８４ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (d, $J=6.36\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 3.25 – 3.27 (m, 1H), 4.10 – 4.30 (m, 2H), 5.05 – 5.21 (m, 2H), 6.99 (s, 1H)

[0330] 第１５工程

tert-ブチル (S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート

[0331] [化65]



[0332] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (S)-3-アセチル-5-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (1.84 g) およびフッ化セシウム (0.15 g) をテトラヒドロフラン (25 mL) に混合した。氷冷下、この混合物に (トリフルオロメチル) トリメチルシラン (1.95 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にメタノール (8 mL) および 1.5 M 炭酸カリウム水溶液 (13 mL) を加えた。反応混合物を 60℃ で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル：ヘキサン=1：2を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (1.65 g) を得た。キラルカラムを用いて得られた化合物を分析したところ、得られた表題化合物の保持時間は 13.4 分であり、このときの光学純度は >99.9% であった。キラルカラムを用いた分析条件は、以下の通りである。

測定機器；HPLCシステム 島津製作所 高速液体クロマトグラフ prominence

カラム；ダイセル CHIRALPAK IC 4.6 mm ϕ $\times$ 250 mm

カラム温度；40℃

移動相；ヘキサン：エタノール=19：1

流速；0.5 mL/min

検出；UV (220 nm)

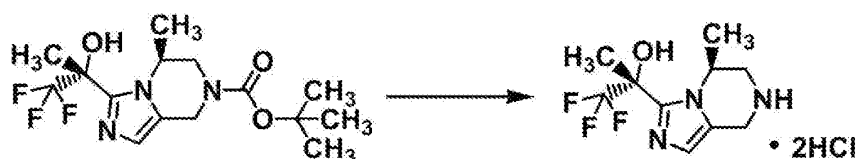
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (d, J=6.60 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.94 (s, 3H), 3.23 (dd, J=37.78, 13.08 Hz, 1H), 3.47 (d, J=22.99 Hz, 1H), 4.

10 (dd, J=43.53, 17.06Hz, 1H), 4.51 (d, J=16.14Hz, 1H), 4.75 (t, J=17.85Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 6.85 (s, 1H)

[0333] 第16工程

(R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩

[0334] [化66]



[0335] 先の工程で得られたtert-ブチル ((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (1.60 g) をメタノール (6 mL) に混合した。氷冷下、この混合物に4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 (11.8 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよびジエチルエーテルを加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (1.49 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56 (d, J=7.63Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.28 (brs, 1H), 3.56 (d, J=13.18Hz, 1H), 4.38 - 4.44 (m, 2H), 5.19 (brs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 9.86 (brs, 1H), 10.49 (brs, 1H)

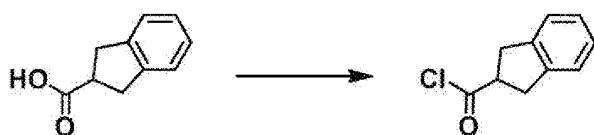
[0336] 製造例2

(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン(実施例3の化合物)の合成

[0337] 第1工程

2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニルクロリド

[0338] [化67]

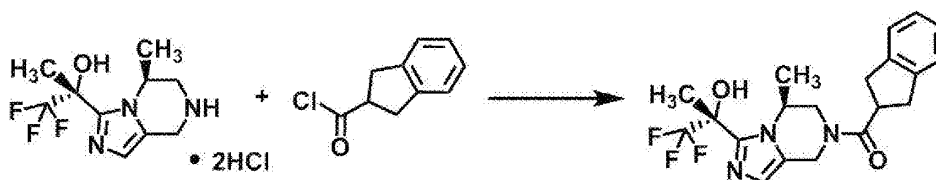


[0339] 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-カルボン酸 (6. 4 m g) をクロロホルム (0. 5 m L) に混合した。氷冷下、塩化オキサリル (1 5. 2 μ L) および触媒量のジメチルホルムアミドを加えた。室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸することにより、表題化合物を粗生成物として得た。

[0340] 第2工程

(2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) ((S) -5-メチル-3-((R) -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8 H) -イル) メタノン

[0341] [化68]



[0342] (R) -1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S) -5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) プロパン-2-オール二塩酸塩 (1 3. 3 m g) および先の工程で得られた2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-カルボニルクロリドの粗生成物をクロロホルム (0. 5 m L) に混合した。この混合物に、室温でトリエチルアミン (1 5. 2 μ L) を加え、1. 5時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に少量のメタノールを加え、反応を停止させた。反応混合物を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1 : 1) で精製することにより、表題化合物 (1 3. 9 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 - 1.50 (m, 3H), 1.96 - 1.97 (m, 3H), 3

.12 - 3.65 (m, 7H), 3.99 - 5.08 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 4H)

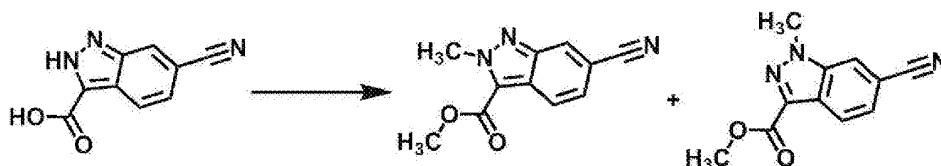
[0343] 製造例 3

2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダゾール-6-カルボニトリル（実施例4の化合物）およびその塩およびそれらの水和物、並びに1-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-1H-インダゾール-6-カルボニトリル（実施例5の化合物）の合成

[0344] 第1工程

6-シアノ-2-メチル-2H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステルおよび6-シアノ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル

[0345] [化69]



[0346] 6-シアノ-2H-インダゾール-3-カルボン酸（100mg）および炭酸カリウム（220mg）をジメチルホルムアミド（3mL）に混合した。氷冷下、この混合物にヨウ化メチル（82.5μL）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1から1：1）で精製することにより、低極性の化合物として6-シ

アノー２－メチルー２Ｈ－インダゾールー３－カルボン酸メチルエステル（４２．９ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (s, 3H), 4.55 (s, 3H), 7.41 (dd, $J=8.7$ 9, 0.92Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.79$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H)

また、高極性の化合物として６－シアノー１－メチルー１Ｈ－インダゾールー３－カルボン酸メチルエステル（４６．１ｍｇ）を得た。

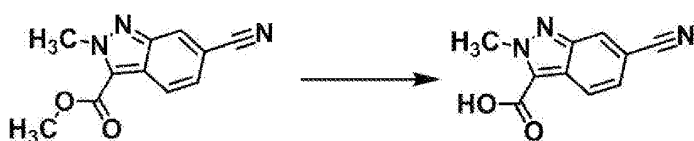
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 7.53 (d, $J=8.55$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.32$ Hz, 1H)

各異性体の構造決定は、構造既知の類縁体と各異性体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを比較することにより行なった。

[0347] 第２－１工程

６－シアノー２－メチルー２Ｈ－インダゾールー３－カルボン酸

[0348] [化70]



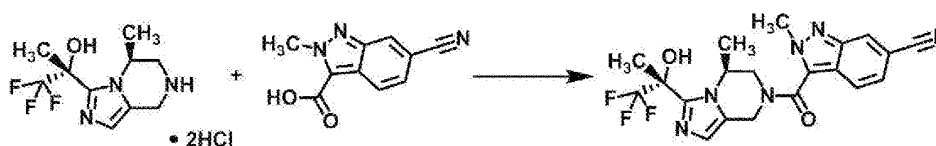
[0349] 先の工程で得られた６－シアノー２－メチルー２Ｈ－インダゾールー３－カルボン酸メチルエステル（４２．９ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）に混合した。氷冷下、この混合物に２Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液（１５０ μL ）を加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。２Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液（５０ μL ）を追加し、室温でさらに３０分間攪拌した。氷冷下、反応混合物に１Ｎ 塩酸（８００ μL ）および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより表題化合物（３７．８ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.47 (s, 3H), 7.52 (dd, $J=8.67$, 1.27Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=8.79$, 0.92Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 13.96 (brs, 1H)

[0350] 第3-1工程

2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダゾール-6-カルボニトリル

[0351] [化71]



[0352] (R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩 (35.4 mg) および先の工程で得られた6-シアノ-2-メチル-2H-インダゾール-3-カルボン酸 (21.7 mg) をジメチルホルムアミド (1 mL) に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン (54.9 μ L) およびHATU (41.1 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製することにより、表題化合物 (29.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 - 1.47 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.26 - 3.37 (m, 1H), 3.67 (brs, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.76 - 5.16 (m, 3H), 6.62 - 6.89 (m, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.91 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H)

[0353] 第4-1工程

2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラ

ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダゾール-6-カルボニトリル塩酸塩二水和物、塩酸塩、硫酸塩、0.5 硫酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、および酒石酸塩の合成

[0354] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダゾール-6-カルボニトリル (50.0 mg) を *tert*-ブチルアルコール (0.5 mL) および水 (0.05 mL) に混合した。この混合物に濃塩酸 (0.023 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取することにより、2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダゾール-6-カルボニトリル塩酸塩二水和物 (36.9 mg) を得た。得られた化合物が一塩酸塩であることはイオンクロマトグラフィーによる塩化物イオンの測定から推定した。また、得られた化合物が二水和物であることは TGA (熱重量・示差熱分析) において温度上昇時にフリー体に対し2当量の水に相当する重量の減少が測定されたこと、および粉末X線回析法による結晶構造解析の結果から推定した。

[0355] 同様にして、先の工程で得られた 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダゾール-6-カルボニトリルを常法に従って処理することにより、塩酸塩、硫酸塩、0.5 硫酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩、および酒石酸塩をそれぞれ得た。

[0356] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラ

ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダ
ゾール-6-カルボニトリル塩酸塩二水和物

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 - 1.55 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 3.51 -
3.79 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.68 - 5.29 (m, 4H), 7.30 - 7.45 (m, 2H)
, 7.89 - 7.91 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)

[0357] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリ
フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダ
ゾール-6-カルボニトリル塩酸塩

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 - 1.55 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.48 -
3.78 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.70 - 4.89 (m, 2H), 5.09 - 5.19 (m, 2H)
, 7.22 - 7.45 (m, 2H), 7.89 - 7.91 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)

[0358] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリ
フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダ
ゾール-6-カルボニトリル硫酸塩

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 - 1.55 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 3.50 -
3.79 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.85 - 4.89 (m, 1H), 5.10 - 5.20 (m, 2H)
, 7.26 - 7.68 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.46 (s, 1H)

[0359] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリ
フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-カルボニル)-2H-インダ
ゾール-6-カルボニトリルO. 5硫酸塩

(400 MHz, DMSO-d₆) 1.29 - 1.51 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.47 - 3.75 (m,
1H), 4.23 (s, 3H), 4.88 - 5.15 (m, 4H), 7.04 - 7.34 (m, 1H), 7.43 - 7
.46 (m, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.87 - 7.89 (m, 1H), 8.45 (s, 1H)

[0360] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリ
フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラ

ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジニン-7-カルボニル)-2H-インダ
ゾール-6-カルボニトリルパラトルエンスルホン酸塩

(400 MHz, DMSO-d₆) 1.33 - 1.54 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.
50 - 3.80 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.90 - 5.18 (m, 4H), 7.10 (dd, J=8.4
4, 0.58Hz, 2H), 7.45 - 7.47 (m, 4H), 8.03 - 8.31 (m, 3H)

[0361] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリ
フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジニン-7-カルボニル)-2H-インダ
ゾール-6-カルボニトリルメタンスルホン酸塩

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 - 1.54 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.50 - 3.78 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.70 - 4.88 (m, 2H), 5.05 - 5.26 (m, 2H), 7.20 - 7.54 (m, 2H), 7.83 - 7.91 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)

[0362] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリ
フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジニン-7-カルボニル)-2H-インダ
ゾール-6-カルボニトリルリン酸塩

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 - 1.48 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.36 - 3.65 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.63 - 4.77 (m, 2H), 4.88 - 5.16 (m, 2H), 6.62 - 6.89 (m, 1H), 7.06 (brs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.43 (s, 1H)

[0363] 2-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリ
フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジニン-7-カルボニル)-2H-インダ
ゾール-6-カルボニトリル酒石酸塩

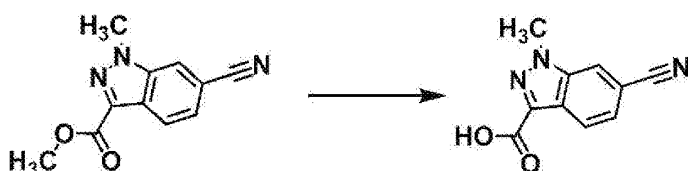
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26 - 1.48 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.40 - 3.69 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.76 - 5.16 (m, 5H), 6.62 - 6.89 (m, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.43 (s

, 1H), 12.64 (brs, 2H)

[0364] 第2-2工程

6-シアノ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸

[0365] [化72]



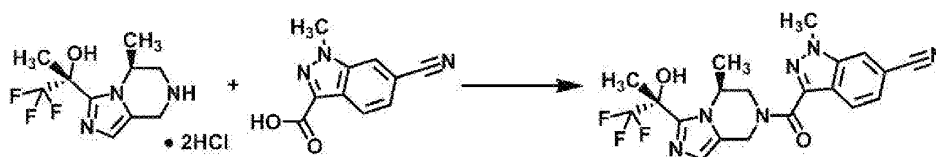
[0366] 第1工程で得られた6-シアノ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル (46, 1 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (2 mL) に混合した。氷冷下、この混合物に2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (160 μ L) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (160 μ L) を追加し、室温でさらに30分間攪拌した。氷冷下、反応混合物に1 N 塩酸 (1.3 mL) および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより表題化合物 (41, 8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.21 (s, 3H), 7.63 (dd, $J=8.44, 1.27\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.55\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 13.29 (s, 1H)

[0367] 第3-2工程

1-メチル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-1H-インダゾール-6-カルボニトリル

[0368] [化73]



[0369] (R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩 (35.4 mg) および先の工程で得られた6-シアノ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (21.7 mg) をジメチルホルムアミド (1 mL) に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン (54.9 μ L) およびHATU (41.1 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製することにより、表題化合物 (32.3 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 - 1.42 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.26 - 3.63 (m, 1H), 4.21 - 4.24 (m, 3H), 4.84 - 5.39 (m, 4H), 6.77 - 6.87 (m, 1H), 7.08 - 7.09 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.52Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.37 Hz, 1H), 8.52 - 8.54 (m, 1H)

[0370] 製造例4

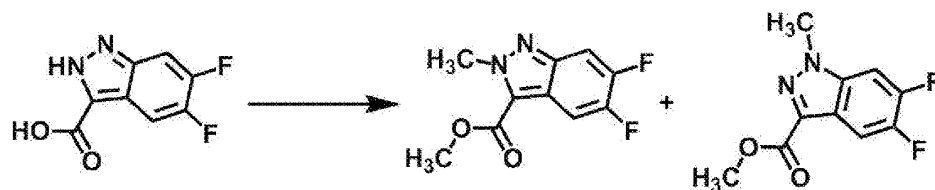
(5, 6-ジフルオロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノンおよび(5, 6-ジフルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) ((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン (実施例9および10の化合物) の合成

[0371] 第1工程

5, 6-ジフルオロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステルおよび5, 6-ジフルオロ-1-メチル-1H-インダゾール

－３－カルボン酸メチルエステル

[0372] [化74]



[0373] 5, 6－ジフルオロ－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸（５００ｍｇ）および炭酸カリウム（１０４６ｍｇ）をジメチルホルムアミド（５ｍＬ）に混合した。氷冷下、この混合物にヨウ化メチル（３９４μＬ）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２０：１から３：２）で精製することにより、低極性の化合物として５，６－ジフルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチルエステル（２０２ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (s, 3H), 4.48 (s, 3H), 7.48 (dd, $J=10.02$, 7.03Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=10.16$, 7.77Hz, 1H)

また、高極性の化合物として５，６－ジフルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸メチルエステル（２５９ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.24 (dd, $J=9.42$, 6.13Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=9.72$, 7.62Hz, 1H)

各異性体の構造決定は、構造既知の類縁体と各異性体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを比較することにより行なった。

[0374] 第２－１工程

５，６－ジフルオロ－２－メチル－２Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸

[0375]

[化75]

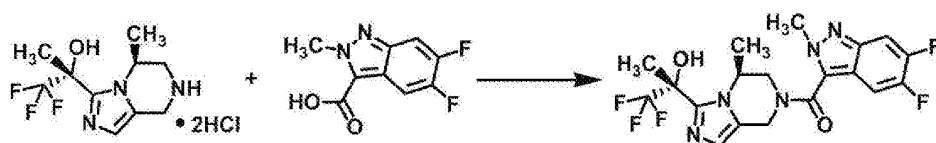


[0376] 先の工程で得られた5, 6-ジフルオロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-カルボン酸 メチルエステル (202 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (2 mL) に混合した。室温で、この混合物に2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (671 μ L) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に1 N 塩酸 (1.8 mL) および水を加えた。室温で30分間攪拌し、析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (171 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.39 (s, 3H), 7.79 – 7.84 (m, 2H), 13.88 (brs, 1H)

[0377] (5, 6-ジフルオロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-イル) ((S) -5-メチル-3- ((R) -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7 (8H) -イル) メタノン

[0378] [化76]



[0379] (R) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- ((S) -5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) プロパン-2-オール二塩酸塩 (70.0 mg) および先の工程で得られた5, 6-ジフルオロ-2-メチル-2H-インダゾール-3-カルボン酸 (53.3 mg) をジメチルホルムアミド (675 μ L) に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン (146 μ L) およびHATU (96 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素

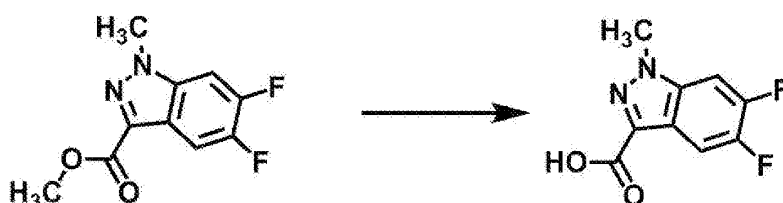
ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をSCXカラムクロマトグラフィー（メタノールから1 N アンモニア／メタノール溶液）で精製した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：アセトン＝5：1から1：4）で精製することにより、表題化合物（69.0 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 – 1.45 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.29 – 3.35 (m, 1H), 3.70 (brs, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.72 – 5.16 (m, 3H), 6.64 – 6.88 (m, 1H), 7.03 – 7.08 (m, 1H), 7.75 – 7.78 (m, 2H)

[0380] 第2－2工程

5, 6－ジフルオロ－1－メチル－1 H－インダゾール－3－カルボン酸

[0381] [化77]



[0382] 第1工程で得られた5, 6－ジフルオロ－1－メチル－1 H－インダゾール－3－カルボン酸メチルエステル（259 mg）をテトラヒドロフラン（4 mL）およびメタノール（4 mL）に混合した。室温で、この混合物に2 N 水酸化ナトリウム水溶液（857 μL ）を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に1 N 塩酸（2.3 mL）および水を加えた。室温で30分間攪拌し、析出した固体を濾取することにより、表題化合物（238 mg）を得た。

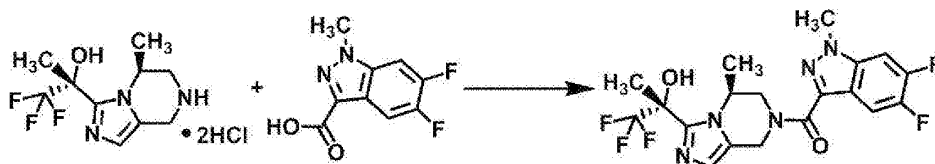
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.12 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 7.89 (dd, $J=10.06$, 7.74Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=10.63$, 6.70Hz, 1H), 13.18 (s, 1H)

[0383] 第3－2工程

（5, 6－ジフルオロ－1－メチル－1 H－インダゾール－3－イル）（（S）－5－メチル－3－（（R）－1, 1, 1－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル）－5, 6－ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラ

ジン-7 (8H) -イル) メタノン

[0384] [化78]



[0385] (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ((S) - 5 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール二塩酸塩 (70.0 mg) および先の工程で得られた 5, 6 - ジフルオロ - 1 - メチル - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (53.3 mg) をジメチルホルムアミド (675 μ L) に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン (146 μ L) および HATU (96 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を SCX カラムクロマトグラフィー (メタノールから 1N アンモニア / メタノール溶液) で精製した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 5 : 1 から 1 : 4) で精製することにより、表題化合物 (78.2 mg) を得た。

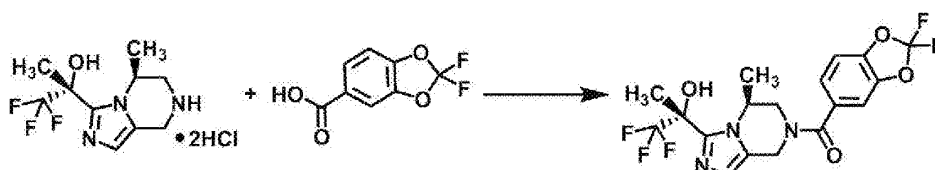
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.35 - 1.39 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.25 - 3.57 (m, 1H), 4.11 - 4.14 (m, 3H), 4.90 - 5.35 (m, 4H), 6.77 - 6.84 (m, 1H), 7.06 - 7.07 (m, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 2H)

[0386] 製造例 5

(2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) ((S) - 5 - メチル - 3 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 7 (8H) - イル) メタノン (実施例 11 の化合物) の合成

[0387]

[化79]



[0388] 2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-カルボン酸 (55.0 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (146 μ L) および HATU (96.0 mg) をジメチルホルムアミド (1 mL) に混合した。氷冷下、この混合物に (R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩 (70.0 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：アセトン=9：1 から 1：4) で精製することにより、表題化合物 (80.7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 - 1.40 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.15 - 5.04 (m, 5H), 6.65 - 6.84 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.33 - 7.35 (m, 1H), 7.50 (d, $J=8.09\text{Hz}$, 1H), 7.57 (brs, 1H)

[0389] 製造例 6

6-(1-メチル-5-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ニコチノニトリル (実施例73の化合物) の合成

[0390] 第1工程

6-アセチルニコチノニトリル

[0391]

[化80]



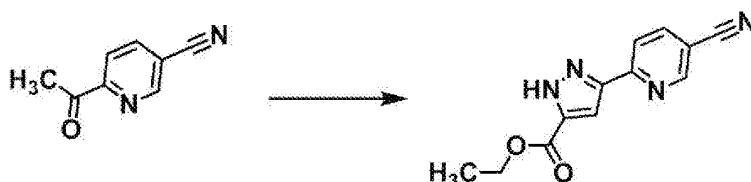
[0392] 2-クロロ-5-シアノピリジン (1.5 g) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (760 mg) をトルエン (15 mL) に混合した。アルゴン雰囲気下、室温でこの混合物にトリブチル(1-エトキシビニル)スズ (4.4 mL) を加えた。反応混合物を 130℃ で 2 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に 6 N 塩酸 (4 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL)、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH を 9 とした。氷冷下、反応混合物にフッ化カリウム水溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層をフッ化カリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 から 3 : 2) で精製することにより、表題化合物 (1.3 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.73 (s, 3H), 8.09 – 8.14 (m, 2H), 8.94 (s, 1H)

[0393] 第 2 工程

エチル 3-(5-シアノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

[0394] [化81]



[0395] 先の工程で得られた 6-アセチルニコチノニトリル (731 mg) をテト

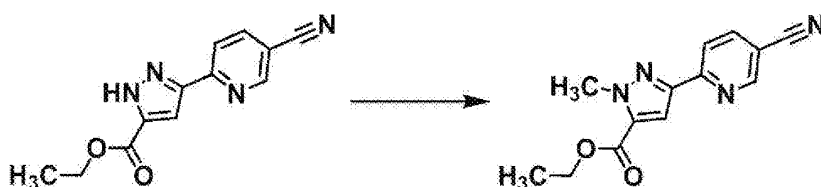
ラヒドロフラン（7 mL）に混合した。氷冷下、この混合物にシュウ酸ジエチル（812 μ L）、エタノール（29.2 μ L）および60 w/w%水素化ナトリウム（220 mg）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にヒドラジーン水和物（267 μ L）および酢酸（630 μ L）を加え、室温で5時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、表題化合物（182 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (t, $J=7.17\text{Hz}$, 3H), 4.44 (q, $J=7.08\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.98 – 8.03 (m, 2H), 8.88 (d, $J=1.49\text{Hz}$, 1H)

[0396] 第3工程

3-（5-シアノピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル

[0397] [化82]



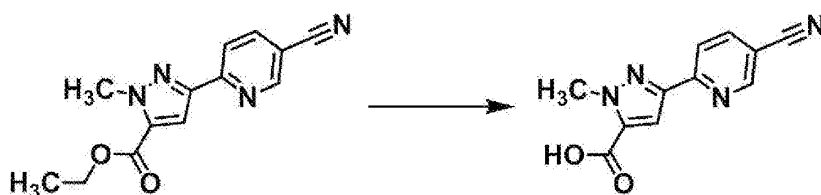
[0398] 先の工程で得られたエチル 3-（5-シアノピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（182 mg）をジメチルホルムアミド（2 mL）に混合した。氷冷下、この混合物に60 w/w%水素化ナトリウム（36 mg）およびヨウ化メチル（140 μ L）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に酢酸（51.5 μ L）を加えた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1から3：2）で精製することにより、表題化合物（86.2 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J=7.17\text{Hz}$, 3H), 4.26 (s, 3H), 4.37 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.95 – 8.07 (m, 2H), 8.86 (d, $J=2.08\text{Hz}$, 1H)

[0399] 第4工程

3-(5-シアノピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

[0400] [化83]



[0401] 先の工程で得られた3-(5-シアノピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル(86.2mg)をテトラヒドロフラン(1.6mL)および水(0.4mL)に混合した。氷冷下、この混合物に水酸化リチウム水和物(16.9mg)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。氷冷下、反応混合物に1N塩酸(403 μL)および水(10mL)を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより表題化合物(70.5mg)を得た。

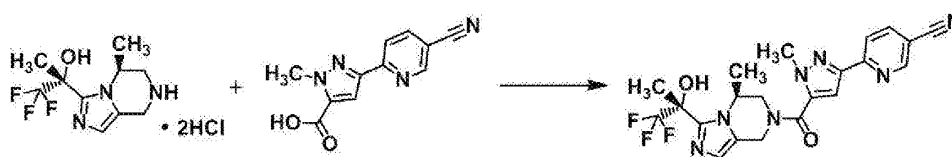
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.19 (d, $J=0.60\text{Hz}$, 3H), 7.39 (s, 1H), 8.09 (d, $J=8.37\text{Hz}$, 1H), 8.34 (dd, $J=8.37, 2.09\text{Hz}$, 1H), 9.04 – 9.54 (m, 1H), 13.64 (brs, 1H)

[0402] 第5工程

6-(1-メチル-5-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ニコチノニトリル

[0403]

[化84]



[0404] (R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩(60.0mg)および先の工程で得られた3-(5-シアノピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(41.1mg)をジメチルホルムアミド(0.5mL)に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン(91.4 μ L)およびHATU(68.4mg)を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル：ヘキサン=1：1を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(70.9mg)を得た。

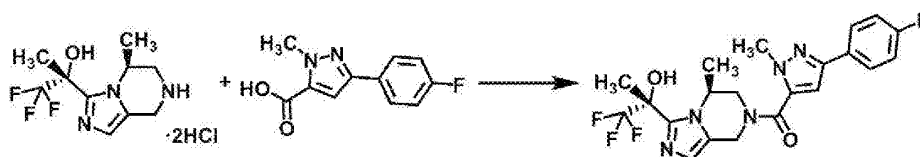
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32, 1.42 (d, $J=6.47$, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.21 - 3.68 (m, 1H), 3.97 - 5.09 (m, 7H), 6.72 - 7.36 (m, 3H), 8.09 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J=8.20$, 1.85Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)

[0405] 製造例7

(3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン(実施例16の化合物)およびその塩酸塩の合成

[0406]

[化85]

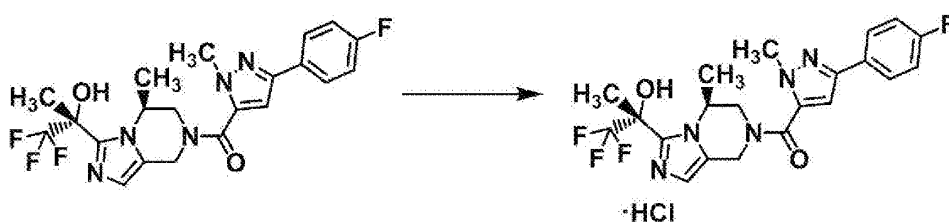


[0407] (R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩(60mg)および3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(46.5mg)をジメチルホルムアミド(0.4mL)に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン(107 μ L)およびHATU(80.2mg)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に室温で酢酸エチルを加えた。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物(76.2mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 – 1.47 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.19 – 3.69 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.03 – 4.56 (m, 1H), 4.68 – 5.16 (m, 3H), 6.74, 6.87 (s, 1H), 7.01 – 7.31 (m, 4H), 7.82 – 7.91 (m, 2H)

[0408] (3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン塩酸塩

[0409] [化86]



[0410] 先の工程で得られた (3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル) メタノンに常法に従って処理することにより、塩酸塩を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.43 - 1.50 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 3.37 - 3.74 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.13 - 5.30 (m, 4H), 7.00 - 7.54 (m, 4H), 7.84 - 8.00 (m, 3H)

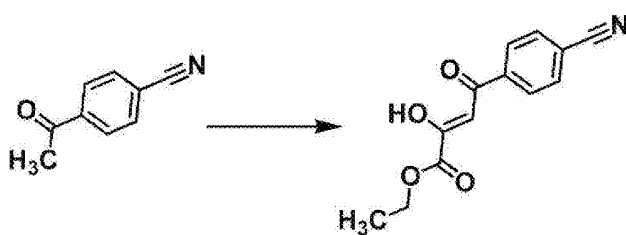
[0411] 製造例 8

4-(1-シクロプロピル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル) ベンゾニトリル (実施例53の化合物) の合成

[0412] 第 1 工程

(Z)-4-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブター-2-エン酸エチルエステル

[0413] [化87]



[0414] 4-アセチルベンゾニトリル (1.00 g) およびシュウ酸ジエチル (1.21 mL) をアセトニトリル (8 mL) に混合した。氷冷下、この混合物にナトリウム tert-ブトキシド (1.32 g) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで2回洗浄した。氷冷下、水層に 1 N 塩酸を pH が 4 程度になるまで加えた。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗

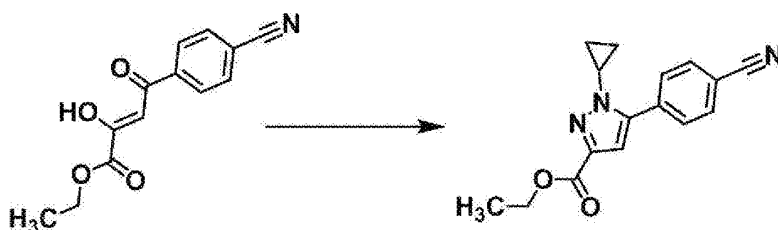
浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物（1.02 g）を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (t, $J=7.17\text{Hz}$, 4H), 4.40 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.78 – 7.80 (m, 2H), 8.06 – 8.08 (m, 2H)

[0415] 第2工程

5 – (4 – シアノフェニル) – 1 – シクロプロピル – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボン酸エチルエステル

[0416] [化88]



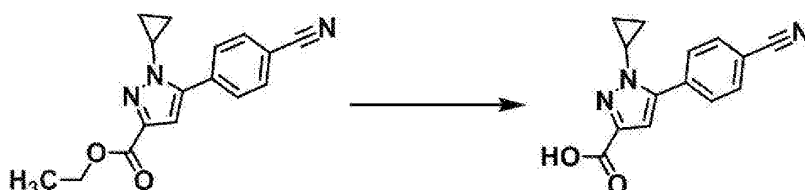
[0417] 先の工程で得られた (Z) – 4 – (4 – シアノフェニル) – 2 – ヒドロキシ – 4 – オキソブター – 2 – エン酸エチルエステル (400 mg) およびシクロプロピルヒドラジン塩酸塩 (177 mg) をエタノール (8 mL) に混合した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、60℃で6時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にシクロプロピルヒドラジン塩酸塩 (177 mg) を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）および薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製することにより、表題化合物（213 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.04 – 1.05 (m, 2H), 1.20 – 1.20 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 3H), 3.60 – 3.64 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.70 – 7.71 (m, 2H), 7.76 – 7.77 (m, 2H)

[0418] 第3工程

5-(4-シアノフェニル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

[0419] [化89]

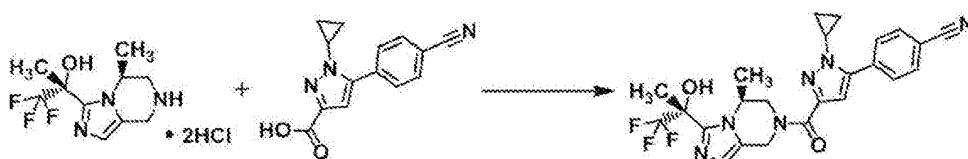


[0420] 先の工程で得られた5-(4-シアノフェニル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(38.5mg)をテトラヒドロフラン(400 μ L)およびメタノール(400 μ L)に混合した。氷冷下で、この混合物に2N 水酸化ナトリウム水溶液(137 μ L)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に6N 塩酸(46 μ L)を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸することにより、表題化合物(43.9mg)を粗生成物として得た。

[0421] 第4工程

4-(1-シクロプロピル-3-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾニトリル

[0422] [化90]



[0423] 先の工程で得られた5-(4-シアノフェニル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(43.9mg)をジメチルホルムアミド(0.4mL)に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン(88.4 μ L)、HATU(51.9mg)および(R)-1,1

, 1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩(48.8 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製することにより、表題化合物(55.9 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.98 - 1.24 (m, 4H), 1.46 - 1.47 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.26 - 3.66 (m, 2H), 3.98 - 5.61 (m, 5H), 6.81 - 6.90 (m, 1H), 7.67 - 7.80 (m, 4H)

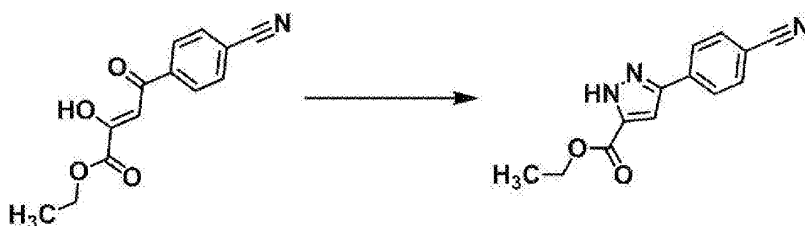
[0424] 製造例 9

4-(4-クロロ-1-メチル-5-((S)-5-メチル-3-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル(実施例40の化合物)の合成

[0425] 第1工程

3-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル

[0426] [化91]



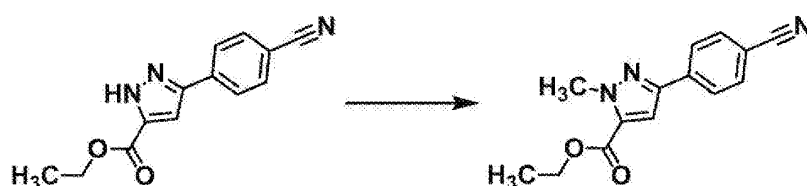
[0427] (Z)-4-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタ-2-エン酸エチルエステル(600 mg)およびヒドラジン-水和物(119 μL)をエタノール(9 mL)に混合した。氷冷下、この混合物に酢酸

(140 μ L)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、50℃で4.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣にエタノールおよびヘキサンを加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物(462 mg)を得た。

[0428] 第2工程

3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル

[0429] [化92]



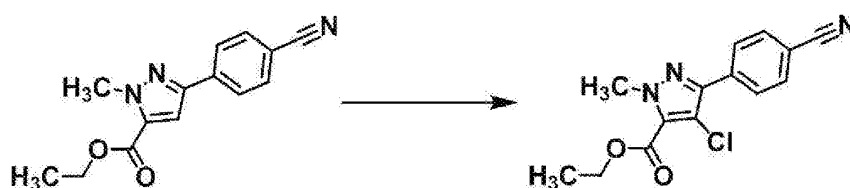
[0430] 先の工程で得られた3-(4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル(241 mg)をジメチルホルムアミド(2.5 mL)に混合した。氷冷下、この混合物に60 w/w%水素化ナトリウム(44 mg)およびヨウ化メチル(187 μ L)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：7)で精製することにより、表題化合物(201 mg)を得た。

[0431] 第3工程

4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル

[0432]

[化93]



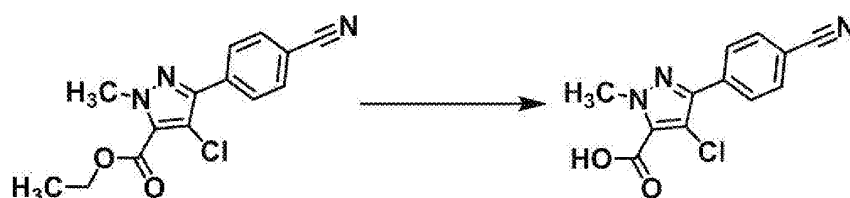
[0433] 先の工程で得られた3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル(50.0mg)をアセトニトリル(750 μ L)に混合した。氷冷下、この混合物にN-クロロスクシンイミド(52.3mg)およびトリフルオロ酢酸(33.0 μ L)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に室温でクロロホルム(750 μ L)を加え、室温で終夜攪拌した後、70℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。反応混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物(61.8mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.45 (q, $J=7.17\text{Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J=8.67\text{Hz}$, 2H), 8.05 (d, $J=8.97\text{Hz}$, 2H)

[0434] 第4工程

4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

[0435] [化94]



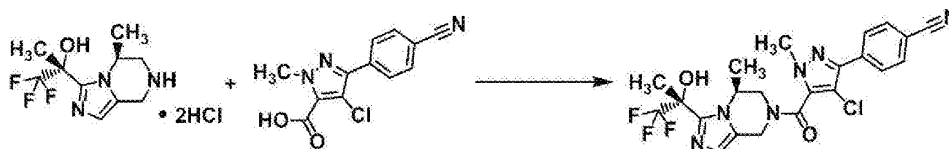
[0436] 先の工程で得られた4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルエステル(38.5mg)をテトラヒドロフラン(400 μ L)およびメタノール(400 μ L)に混合

した。氷冷下で、この混合物に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (137 μ L) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に 6 N 塩酸 (46 μ L) を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸することにより、表題化合物 (49.3 mg) を粗生成物として得た。

[0437] 第 5 工程

4-(4-クロロ-1-メチル-5-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル

[0438] [化95]



[0439] 先の工程で得られた 4-クロロ-3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の粗生成物 (42.1 mg) をジメチルホルムアミド (400 μ L) に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン (86.5 μ L)、HATU (51.9 mg) および (R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩 (48.8 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=12:1) で精製することにより、表題化合物 (46.4 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 - 1.57 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.38 - 3.96 (m, 6H), 4.61 - 5.29 (m, 3H), 6.80, 6.94 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.55

Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.32Hz, 2H)

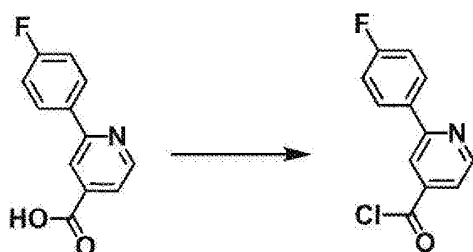
[0440] 製造例 10

(2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン(実施例48の化合物)およびその塩酸塩の合成

[0441] 第1工程

2-(4-フルオロフェニル)isonicotinoylクロリド

[0442] [化96]



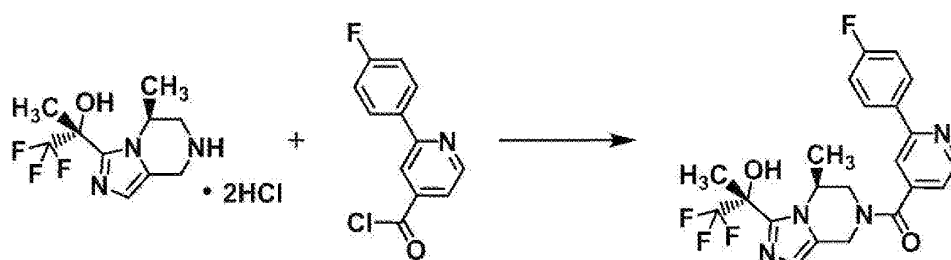
[0443] 2-(4-フルオロフェニル)isonicotin酸(34 mg)をクロロホルム(1.2 mL)に混合した。氷冷下、塩化オキサリル(26 μ L)および触媒量のジメチルホルムアミドを加えた。反応混合物にテトラヒドロフラン(1 mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸することにより、表題化合物を粗生成物として得た。

[0444] 第2工程

(2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル)((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)メタノン

[0445]

[化97]



[0446] 先の工程で得られた 2-（4-フルオロフェニル）イソニコチノイルクロロリドの粗生成物をクロロホルム（1.0 mL）に混合した。氷冷下、この混合物に（R）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-（（S）-5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ〔1, 5-a〕ピラジン-3-イル）プロパン-2-オール二塩酸塩（3.9 mg）およびトリエチルアミン（6.7 μ L）を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィ（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製することにより、表題化合物（14.3 mg）を得た。

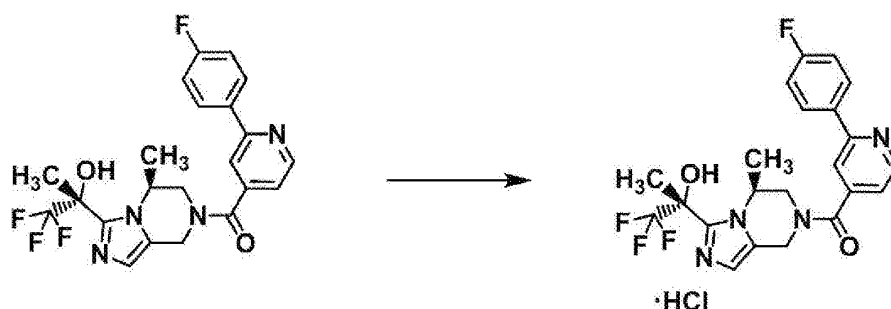
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 - 1.46 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.19 - 5.11 (m, 5H), 6.65 - 6.87 (m, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 8.01 - 8.02 (m, 1H), 8.18 - 8.21 (m, 2H), 8.75 - 8.76 (m, 1H)

[0447] 第 3 工程

（2-（4-フルオロフェニル）ピリジン-4-イル）（（S）-5-メチル-3-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-5, 6-ジヒドロイミダゾ〔1, 5-a〕ピラジン-7（8H）-イル）メタノン塩酸塩

[0448]

[化98]



[0449] 先の工程で得られた（２－（４－フルオロフェニル）ピリジン－４－イル）（（Ｓ）－５－メチル－３－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－５，６－ジヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピラジン－７（８Ｈ）－イル）メタノンを常法に従って処理することにより、塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41, 1.55 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.97 (s, 3H), 3.34 – 5.28 (m, 5H), 7.31 – 7.66 (m, 4H), 8.03, 8.10 (s, 1H), 8.18 – 8.26 (m, 3H), 8.79 – 8.80 (m, 1H)

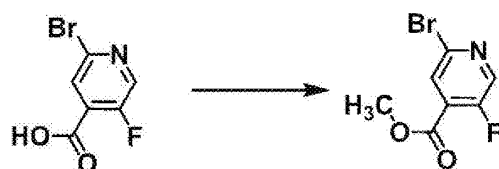
[0450] 製造例 1 1

４－（５－フルオロ－４－（（Ｓ）－５－メチル－３－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピラジン－７－カルボニル）ピリジン－２－イル）ベンゾニトリル（実施例68の化合物）の合成

[0451] 第 1 工程

２－ブロモ－５－フルオロイソニコチン酸メチルエステル

[0452] [化99]



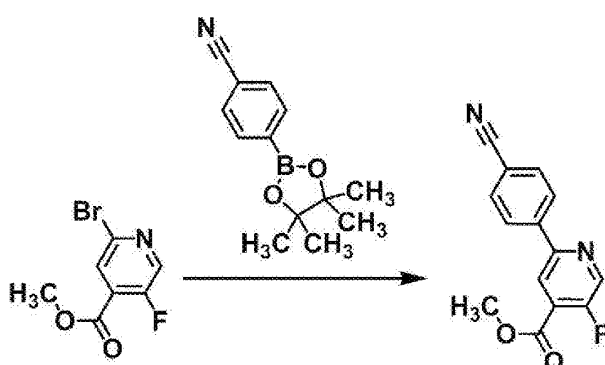
[0453] ２－ブロモ－５－フルオロイソニコチン酸（１．１ｇ）をトルエン（１５ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）に混合した。この混合物に、室温で 2 M

トリメチルシリルジアゾメタン／ヘキサン溶液を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、表題化合物（１．１７ｇ）を粗生成物として得た。

[0454] 第２工程

２－（４－シアノフェニル）－５－フルオロイソニコチン酸メチルエステル

[0455] [化100]

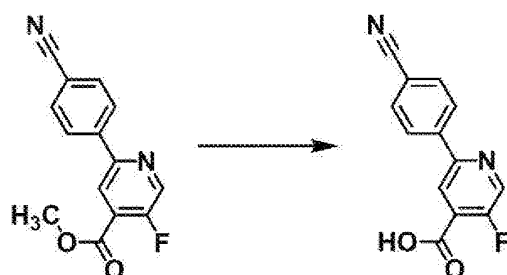


[0456] 先の工程で得られた２－ブロモ－５－フルオロイソニコチン酸メチルエステルの粗生成物（２３４ｍｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（２２９ｍｇ）、ビス（ジ－*tert*－ブチル（４－ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）（１４ｍｇ）および炭酸カリウム（４１５ｍｇ）をトルエン（３ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）に混合した。反応混合物を６５℃で２時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に１Ｎ 塩酸を加え、ｐＨを７にした。反応混合物に酢酸エチルを加え、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１から５：１）で精製した。溶出液を濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加えた。析出した固体を濾取することにより、表題化合物（１５２ｍｇ）を得た。

[0457] 第３工程

２－（４－シアノフェニル）－５－フルオロイソニコチン酸

[0458] [化101]

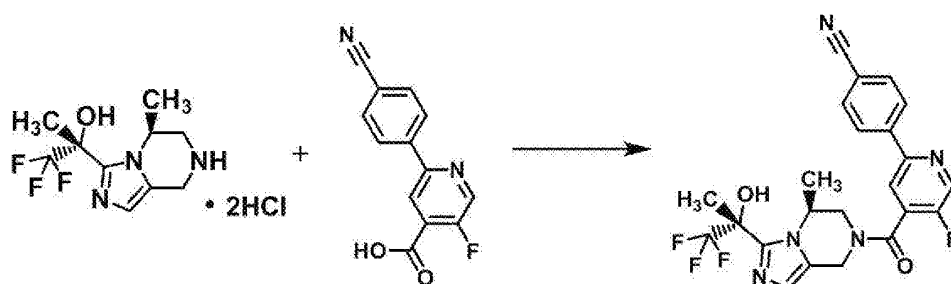


[0459] 先の工程で得られた2-(4-シアノフェニル)-5-フルオロイソニコチン酸メチルエステル(43mg)をテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(0.3mL)に混合した。この混合物に室温で2N 水酸化ナトリウム水溶液(140 μ L)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に6N 塩酸(47 μ L)を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで共沸することにより、表題化合物を粗生成物として得た。

[0460] 第4工程

4-(5-フルオロ-4-((S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-カルボニル)ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル

[0461] [化102]



[0462] (R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩(45mg)および先の工程で得られた2-(4

ーシアノフェニル)ー5ーフルオロイソニコチン酸の粗生成物をジメチルホルムアミド(1 mL)に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン(96 μ L)およびHATU(64 mg)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に室温で酢酸エチルを加えた。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝9：1)で精製することにより、表題化合物(59.4 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 – 1.44 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.23 – 5.12 (m, 5H), 6.64 – 6.88 (m, 1H), 7.06 – 7.11 (m, 1H), 7.96 – 7.99 (m, 2H), 8.25 – 8.32 (m, 3H), 8.85 – 8.86 (m, 1H)

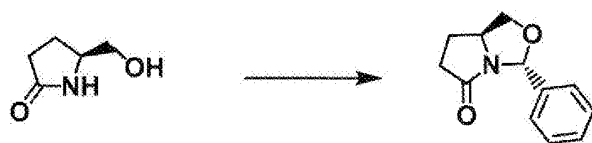
[0463] 製造例 12

(3ーシクロプロピルー1Hーピラゾールー5ーイル)((R)ー4ーメチルー3ー((R)ー1, 1, 1ートリフルオロー2ーヒドロキシプロパンー2ーイル)ー4, 7ージヒドロイソオキサゾロ[5, 4ーc]ピリジンー6(5H)ーイル)メタノン(実施例111の化合物)の合成

[0464] 第1工程

(3R, 7aS)ー3ーフェニルテトラヒドロー3H, 5Hーピロロ[1, 2ーc]オキサゾールー5ーオン

[0465] [化103]



[0466] (S)ー5ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー2ーオン(50 g)、ベンズアルデヒド(69.1 g)およびパラトルエンスルホン酸水和物をトルエン(300 mL)に混合した。ディーン・スターク管で水を除去しながら、反応混合物を130℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1から1：1）で精製することにより、表題化合物（45.8g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.92 – 1.95 (m, 1H), 2.33 – 2.41 (m, 1H), 2.52 – 2.57 (m, 1H), 2.80 (dt, $J=18.34, 8.67\text{Hz}$, 1H), 3.48 (t, $J=7.98\text{Hz}$, 1H), 4.10 – 4.17 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=7.86, 6.24\text{Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.30 – 7.35 (m, 3H), 7.42 – 7.44 (m, 2H)

[0467] 第2工程

(3R, 6S, 7aS) – 6 – メチル – 3 – フェニルテトラヒドロ – 3H, 5H – ピロロ [1, 2-c] オキサゾール – 5 – オン

[0468] [化104]



[0469] ジイソプロピルアミン（13.2mL）をテトラヒドロフラン（50mL）に混合した。この溶液に、氷冷下で1.6M ノルマルブチルリチウム／ヘキサン溶液（57.8mL）を滴下した。反応混合物を -78°C に冷却し、先の工程で得られた(3R, 7aS) – 3 – フェニルテトラヒドロ – 3H, 5H – ピロロ [1, 2-c] オキサゾール – 5 – オン（17.4g）のテトラヒドロフラン（50mL）溶液を滴下した。反応混合物を -78°C で30分間攪拌した後、 -78°C でヨウ化メチル（5.86mL）を滴下した。反応混合物を -78°C で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液および水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製することにより、表題化合物（11.3g）を得た。

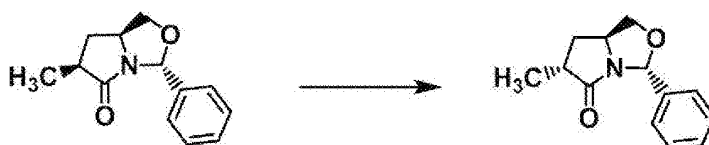
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.23 (d, $J=6.01\text{Hz}$, 3H), 1.50 – 1.53 (m, 1H), 2

.58 - 2.62 (m, 1H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 3.51 (d, J=7.74Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.22 (dd, J=8.21, 6.36Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 3H), 7.42 - 7.44 (m, 2H)

[0470] 第3工程

(3R, 6R, 7aS) - 6-メチル-3-フェニルテトラヒドロ-3H, 5H-ピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5-オン

[0471] [化105]



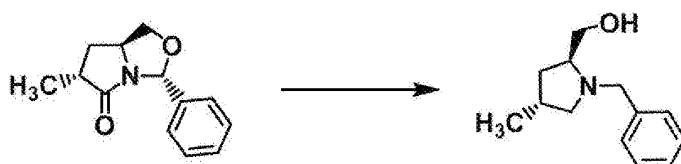
[0472] 2.0M リチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン/ヘプタン/エチルベンゼン溶液(97.9mL)をテトラヒドロフラン(180mL)に混合した。-78℃で、この混合物に(3R, 6S, 7aS) - 6-メチル-3-フェニルテトラヒドロ-3H, 5H-ピロロ[1, 2-c]オキサゾール-5-オン(30.4g)のテトラヒドロフラン(120mL)溶液を滴下した。-78℃で30分間攪拌した後、テトラヒドロフラン/水(60mL/30mL)を加えた。反応混合物に、0℃で水(200mL)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去した後、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物(34.8g)を粗生成物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (d, J=7.40Hz, 3H), 1.94 - 2.01 (m, 1H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 2.70 - 2.74 (m, 1H), 3.41 (t, J=8.32Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.21 (t, J=7.17Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.43 - 7.44 (m, 2H)

[0473] 第4工程

((2S, 4R) - 1-ベンジル-4-メチルピロリジン-2-イル)メタノール

[0474] [化106]



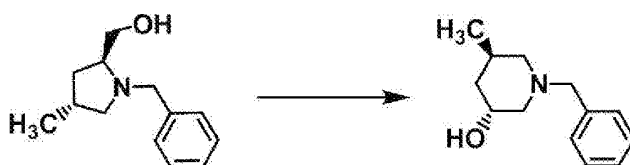
[0475] 2. 5 M 水素化アルミニウムリチウム／テトラヒドロフラン溶液（73.6 mL）に、氷冷下で先の工程で得られた（3 R, 6 R, 7 a S）－6－メチル－3－フェニルテトラヒドロ－3 H, 5 H－ピロロ[1, 2－c]オキサゾール－5－オンの粗生成物（30.8 g）のテトラヒドロフラン（110 mL）溶液を滴下した。この反応混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下で水（7 mL）、4 N 水酸化ナトリウム水溶液（7 mL）および水（21 mL）をゆっくり滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、硫酸ナトリウムを加え、室温で終夜静置した。この混合物をセライト濾過し、固体を酢酸エチル（100 mL）およびテトラヒドロフラン（400 mL）で順次洗浄した。濾液を減圧濃縮し、トルエンで共沸することにより、表題化合物（32.5 g）を粗生成物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.94 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.50 – 1.55 (m, 1H), 1.94 – 1.98 (m, 2H), 2.10 – 2.12 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 3.01 (dd, J=7.51, 3.76Hz, 1H), 3.34 – 3.37 (m, 2H), 3.61 (dd, J=10.75, 3.35Hz, 1H), 3.92 (d, J=12.95Hz, 1H), 7.15 – 7.32 (m, 5H)

[0476] 第5工程

（3 R, 5 R）－1－ベンジル－5－メチルピペリジン－3－オール

[0477] [化107]



[0478] 先の工程で得られた（（2 S, 4 R）－1－ベンジル－4－メチルピロリジン－2－イル）メタノールの粗生成物（32.5 g）をテトラヒドロフラン（200 mL）に混合した。この混合物に、－78℃でトリフルオロ酢酸

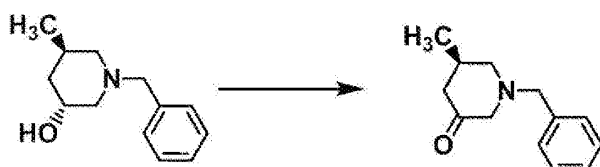
無水物（23.6 mL）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、 -78°C でトリエチルアミン（78.9 mL）を加えた。反応混合物を 80°C で6時間攪拌した。反応混合物に、室温で2N 水酸化ナトリウム水溶液（234 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、表題化合物（25.4 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 0.99 – 1.06 (m, 1H), 1.81 – 1.84 (m, 1H), 1.96 – 2.00 (m, 1H), 2.09 (dd, $J=11.21$, 1.50Hz, 1H), 2.77 (dt, $J=11.02$, 2.02Hz, 1H), 2.83 – 2.85 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.85 (brs, 1H), 7.22 – 7.32 (m, 5H)

[0479] 第6工程

(R) – 1 –ベンジル – 5 –メチルピペリジン – 3 –オン

[0480] [化108]



[0481] 先の工程で得られた（3R，5R） – 1 –ベンジル – 5 –メチルピペリジン – 3 –オール（25.2 g）、トリエチルアミン（49.8 g）およびジメチルスルホキシド（48.0 g）をクロロホルム（180 mL）に混合した。反応混合物に、氷冷下で三酸化硫黄ピリジン錯体（43.1 g）を加えた。反応混合物を、室温で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に水（150 mL）を加え、クロロホルムで抽出した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

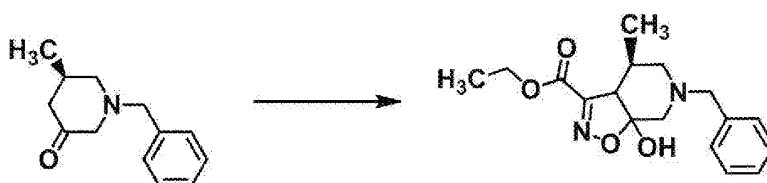
(ヘキサン：酢酸エチル＝6：1)で精製することにより、表題化合物(20.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (d, $J=6.24\text{Hz}$, 3H), 1.95 (dd, $J=15.14, 9.83\text{Hz}$, 1H), 2.08 – 2.16 (m, 2H), 2.44 – 2.49 (m, 1H), 2.76 (d, $J=14.33\text{Hz}$, 1H), 2.85 – 2.86 (m, 1H), 3.15 (dt, $J=14.33, 1.50\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=5.45\text{Hz}$, 2H), 7.23 – 7.33 (m, 5H)

[0482] 第7工程

(4R) – 6 – ベンジル – 7a – ヒドロキシ – 4 – メチル – 3a, 4, 5, 6, 7, 7a – ヘキサヒドロイソオキサゾロ[5, 4 – c]ピリジン – 3 – カルボン酸エチルエステル

[0483] [化109]



[0484] 2 – クロロ – 2 – (ヒドロキシイミノ) 酢酸エチル (16.4g) をテトラヒドロフラン (150 mL) に混合した。この溶液に、 -78°C で 1.1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド / テトラヒドロフラン溶液 (108 mL) を滴下し、ニトリルオキシド溶液を調製した。別の反応容器に、1.1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド / テトラヒドロフラン溶液 (90.0 mL) を加えた。この溶液に、 -78°C で、先の工程で得られた (R) – 1 – ベンジル – 5 – メチルピペリジン – 3 – オン (18.3g) のテトラヒドロフラン (140 mL) 溶液を滴下した。この反応混合物を、カニューレを通して、 -78°C に冷却した前記のニトリルオキシド溶液へ滴下した。この反応混合物を、 -78°C で 30 分間攪拌した後、1 時間半かけて 10°C まで昇温させた。反応混合物に -20°C で 2 N 塩酸 (150 mL) を滴下した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、pH をおよそ 8 に調整した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナト

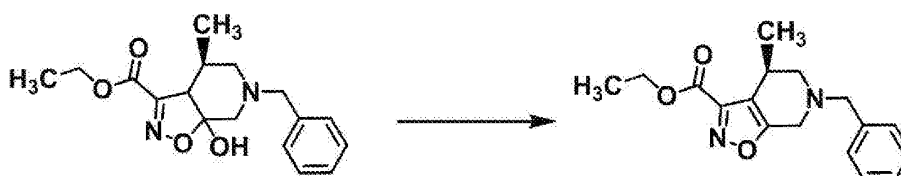
リウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製することにより、表題化合物（22.4 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.37 (t, $J=7.17\text{Hz}$, 3H), 1.59 – 1.66 (m, 1H), 1.79 (t, $J=11.44\text{Hz}$, 1H), 2.37 – 2.40 (brm, 1H), 2.71 – 2.76 (m, 3H), 3.33 (dd, $J=12.60$, 1.50Hz, 1H), 3.58 – 3.63 (m, 2H), 4.36 (ddd, $J=14.28$, 7.11, 1.10Hz, 2H), 7.23 – 7.31 (m, 5H)

[0485] 第8工程

(R) – 6 – ベンジル – 4 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 3 – カルボン酸エチルエステル

[0486] [化110]



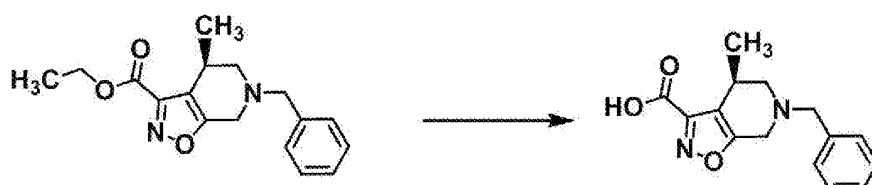
[0487] 先の工程で得られた (4R) – 6 – ベンジル – 7a – ヒドロキシ – 4 – メチル – 3a, 4, 5, 6, 7, 7a – ヘキサヒドロイソオキサゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 3 – カルボン酸エチルエステル (22.4 g) およびトリエチルアミン (39.2 mL) をテトラヒドロフラン (200 mL) に混合した。氷冷下、この混合物にメタンスルホニルクロリド (10.9 mL) を滴下し、1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製することにより、表題化合物 (19.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 1.40 (t, $J=7.17\text{Hz}$, 3H), 2.61 (m, 2H), 3.03 (brs, 1H), 3.40 (d, $J=15.72\text{Hz}$, 1H), 3.71 – 3.77 (m, 3H), 4.42 (q, $J=7.09\text{Hz}$, 2H), 7.27 – 7.34 (m, 5H)

[0488] 第9工程

(R) - 6 - ベンジル - 4 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸

[0489] [化111]

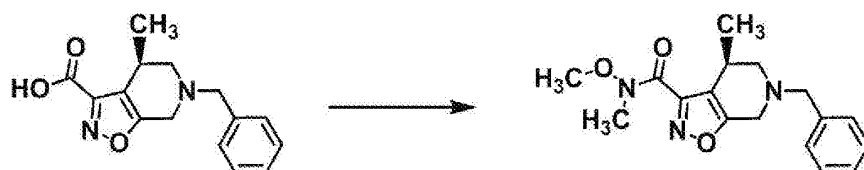


[0490] 先の工程で得られた (R) - 6 - ベンジル - 4 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (19.0 g) をテトラヒドロフラン (95 mL) およびメタノール (95 mL) に混合した。氷冷下、この混合物に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (44.9 mL) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に 6 N 塩酸 (15.0 mL) を滴下した。この反応混合物を減圧濃縮することにより、表題化合物を粗生成物として得た。

[0491] 第10工程

(R) - 6 - ベンジル - N - メトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド

[0492] [化112]



[0493] 先の工程で得られた (R) - 6 - ベンジル - 4 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボン酸の粗生成物、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (9.39 g) をジメチルホルムアミド (190 mL) に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン (33.5 mL) および HATU (29.3 g) を

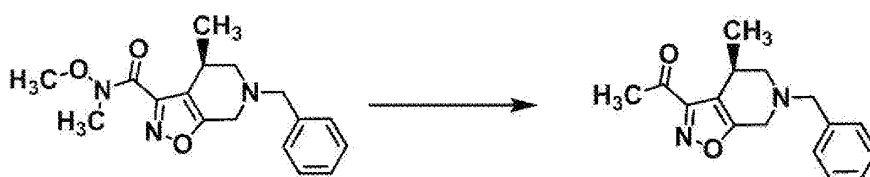
加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製することにより、表題化合物（１９．３ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, $J=6.70\text{Hz}$, 3H), 2.39 (dd, $J=11.56$, 6.01Hz, 1H), 2.78 (dd, $J=11.79$, 4.62Hz, 1H), 2.99 (brs, 1H), 3.37 (brs, 3H), 3.55 – 3.63 (m, 2H), 3.70 – 3.73 (m, 5H), 7.29 – 7.32 (m, 5H)

[0494] 第 11 工程

(R) – 1 – (6 – ベンジル – 4 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 3 – イル) エタン – 1 – オン

[0495] [化113]



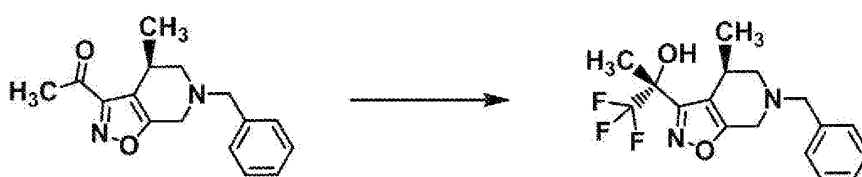
[0496] 先の工程で得られた (R) – 6 – ベンジル – N – メトキシ – N, 4 – ジメチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 3 – カルボキサミド（１９．３ｇ）をテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に混合した。氷冷下、この混合物に 3.0M 臭化メチルマグネシウム／ジエチルエーテル溶液（３０．６ｍＬ）を滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）をゆっくり加えた。この反応混合物に水（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製することにより、表題化合物（１５．７ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J=5.66\text{Hz}$, 3H), 2.54 – 2.65 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.03 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 1H), 3.39 (d, $J=15.26\text{Hz}$, 1H), 3.68 – 3.77 (m, 3H), 7.26 – 7.39 (m, 5H)

[0497] 第12工程

(R) – 2 – ((R) – 6 – ベンジル – 4 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 3 – イル) – 1, 1, 1 – トリフルオロプロパン – 2 – オール

[0498] [化114]



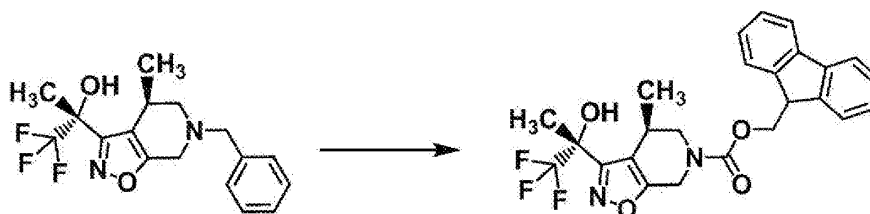
[0499] 先の工程で得られた (R) – 1 – (6 – ベンジル – 4 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロイソオキサゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 3 – イル) エタン – 1 – オン (15.5 g) をテトラヒドロフラン (150 mL) に混合した。氷冷下、この混合物にフッ化セシウム (1.71 g) を加え、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (12.5 mL) を滴下した。この反応混合物を氷冷下で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にメタノール (150 mL)、炭酸カリウム (11.7 g) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製することにより、表題化合物 (10.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (d, $J=6.94\text{Hz}$, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.52 (dd, $J=11.56, 3.70\text{Hz}$, 1H), 2.67 (dd, $J=11.68, 2.66\text{Hz}$, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.89 (brs, 1H), 3.28 (d, $J=15.72\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=15.95, 13.18\text{Hz}$, 2H), 3.83 (d, $J=15.49\text{Hz}$, 1H), 7.25 – 7.37 (m, 5H)

[0500] 第13工程

(9H-フルオレン-9-イル)メチル (R)-4-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4,7-ジヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジン-6(5H)-カルボキシレート

[0501] [化115]



[0502] 先の工程で得られた (R)-2-((R)-6-ベンジル-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソキサゾロ[5,4-c]ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (10.3 g) をクロロホルム (150 mL) に混合した。氷冷下、この混合物にクロロギ酸9-フルオレニルメチル (9.3 g) を加え、室温で5時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製することにより、表題化合物 (9.9 g) を得た。

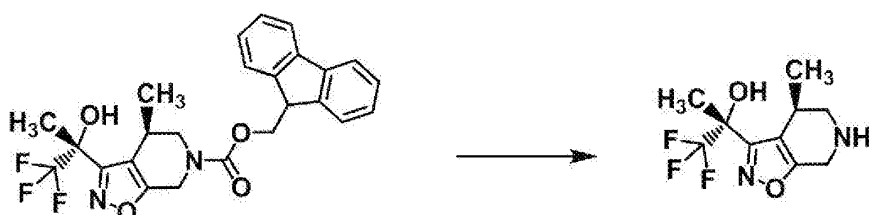
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96, 1.12 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.80 - 2.98 (m, 3H), 3.84 - 4.15 (m, 3H), 4.55 - 4.58 (m, 2H), 4.81 - 5.05 (m, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 4H), 7.56 (d, J=7.40Hz, 2H), 7.76 (d, J=7.40Hz, 2H)

[0503] 第14工程

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

[0504]

[化116]



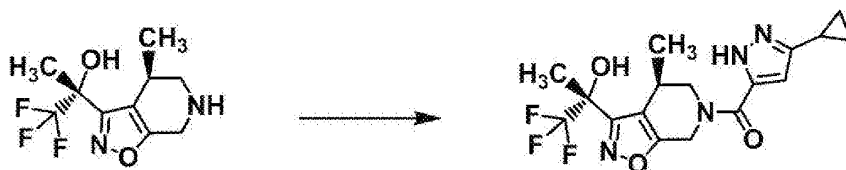
[0505] 先の工程で得られた（9H-フルオレン-9-イル）メチル（R）-4-メチル-3-（（R）-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4,7-ジヒドロイソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-6（5H）-カルボキシレート（9.9g）をアセトニトリル（200mL）に混合した。氷冷下、この混合物にジエチルアミン（32.3mL）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、メタノールで共沸した。得られた残渣をSCXカラムクロマトグラフィー（メタノールから1Nアンモニア/メタノール溶液）で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：2）で精製した。得られた固体に酢酸エチル（10mL）およびヘキサン（10mL）を加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物（3.91g）を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (d, J=6.88Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.91 - 2.93 (m, 3H), 3.93 - 4.01 (m, 2H)

[0506] 第15工程

（3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル）（（R）-4-メチル-3-（（R）-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4,7-ジヒドロイソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-6（5H）-イル）メタノン

[0507] [化117]



[0508] 先の工程で得られた (R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-((R) - 4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-3-イル) プロパン-2-オール (90 mg) および 3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (61 mg) をジメチルホルムアミド (675 μ L) に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン (87 μ L) および HATU (151 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にクロロホルムおよびジエチルエーテルを加え、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾取することにより、表題化合物 (119 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.68 - 0.72 (m, 2H), 0.90 - 0.97 (m, 2H), 1.11 - 1.17 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 2.95 - 3.10 (m, 1.5H), 3.34 - 3.46 (m, 0.5H), 4.24 - 4.54 (m, 1H), 4.61 - 4.97 (m, 1H), 5.18 - 5.30 (m, 0.5H), 5.76 - 5.91 (m, 0.5H), 6.22 - 6.35 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 13.01 (s, 1H)

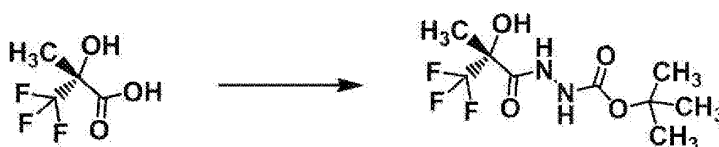
[0509] 製造例 13

((S) - 5-メチル-3-((R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7(8H) - イル) (1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノン (実施例122の化合物) の合成

[0510] 第1工程

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

[0511] [化118]

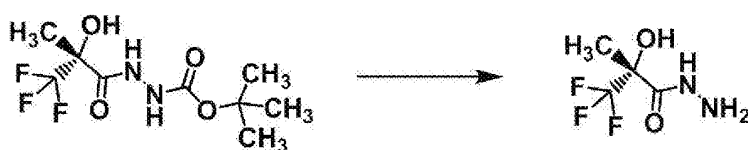


[0512] (R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (4.74 g)、カルバジン酸 *tert*-ブチル (5.55 g) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物をアセトニトリル (50 mL) に混合した。氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2.75 g) を加え、室温で終夜攪拌した。この混合物を減圧濃縮した。酢酸エチルおよび 0.5 N 塩酸を加え、分層した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、表題化合物 (9.18 g) を粗生成物として得た。

[0513] 第2工程

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

[0514] [化119]



[0515] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (R)-2-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル) ヒドラジン-1-カルボキシレート の粗生成物 (4.74 g) を酢酸エチル (40 mL) に混合した。氷冷下、この混合物に 4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 (40 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。この混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝20：1 から 9：1) で精製することにより、表題化合物 (4.10 g) を得た。

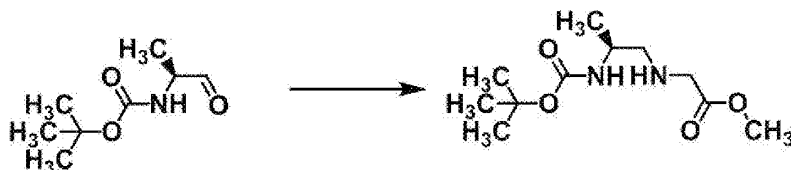
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (s, 3H), 4.34 (brs, 2H), 6.85 (brs,

1H), 9.30 (brs, 1H)

[0516] 第3工程

(S) - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) グリシンメチルエステル

[0517] [化120]



[0518] tert-ブチル (S) - (1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート (5.2 g) およびグリシンメチルエステル塩酸塩 (7.53 g) をクロロホルム (100 mL) に混合した。氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (7.75 mL) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (9.93 g) を加えた。この混合物を室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分層した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 からクロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製することにより、表題化合物 (8.44 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, J=6.60Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.95 (brs, 1H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 3.48 (brs, 1H), 3.61 - 3.62 (m, 4H), 6.56 (brs, 1H)

[0519] 第4工程

tert-ブチル (S) - 3 - メチル - 5 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート

[0520] [化121]



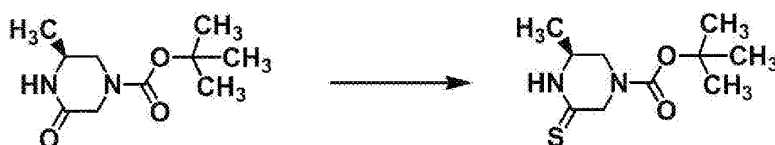
[0521] 先の工程で得られた (S) - (2 - (t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) グリシンメチルエステル (8.4 g) をメタノール (80 mL) に混合した。この混合物に、室温で 4 N 塩酸 / 1, 4 -ジオキサン溶液 (23 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に、メタノール (90 mL) および酢酸ナトリウム (7.4 g) を加え、70℃で4時間攪拌した。室温で反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。トルエンで共沸し、得られた残渣にクロロホルム (100 mL)、トリエチルアミン (5.0 mL) および二炭酸ジ- t e r t -ブチルを加え、室温で終夜攪拌した。室温で反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 から酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) で精製した。得られた固体に酢酸エチル (8 mL) およびヘキサン (35 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。この混合物を濾取することにより、表題化合物 (3.13 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 3.00 (brs, 1H), 3.43 (brs, 1H), 3.61 (brs, 1H), 3.75 - 3.83 (m, 2H), 8.03 (brs, 1H)

[0522] 第5工程

t e r t -ブチル (S) - 3 -メチル-5 -チオキソピペラジン-1 -カルボキシレート

[0523] [化122]



[0524] 先の工程で得られた t e r t -ブチル (S) - 3 -メチル-5 -オキソピペラジン-1 -カルボキシレート (3.1 g) およびローソン試薬 (4.14 g) をテトラヒドロフラン (50 mL) に混合した。この混合物を 75℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ

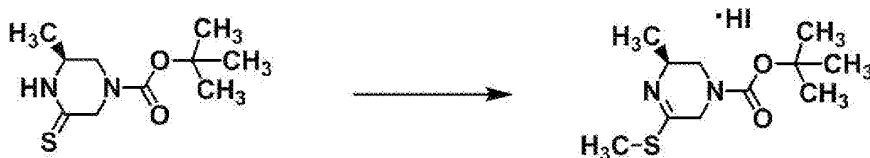
ルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１から３：２）で精製することにより、表題化合物（２．６９ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.26 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.98 (brs, 1H), 3.65 (brs, 1H), 3.99 (brs, 1H), 4.34 (d, $J=19.88\text{Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J=20.11\text{Hz}$, 1H), 8.25 (brs, 1H)

[0525] 第６工程

tert-ブチル (S)-3-メチル-5-(メチルチオ)-3,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレートヨウ化水素酸塩

[0526] [化123]



[0527] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (S)-3-メチル-5-チオキソピペラジン-1-カルボキシレート（２．６８ｇ）をアセトン（５０ｍＬ）に混合した。この混合物に、ヨードメタン（３．６３ｍＬ）を加え、４５℃で１時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより、表題化合物を粗生成物として得た。

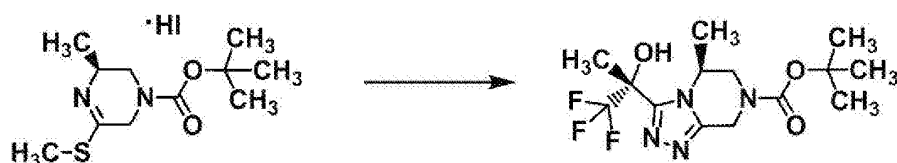
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (d, $J=6.47\text{Hz}$, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 3.26 (brs, 1H), 3.67 (dd, $J=13.41, 4.16\text{Hz}$, 1H), 3.87 - 3.89 (m, 1H), 4.52 (brs, 2H)

[0528] 第７工程

tert-ブチル (S)-5-メチル-3-((R)-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート

[0529]

[化124]



[0530] 先の工程で得られた *tert*-ブチル (S)-3-メチル-5-(メチルチオ)-3,6-ジヒドロピラジン-1(2H)-カルボキシレートヨウ化水素酸塩の粗生成物および第2工程で得られた (R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンヒドラジド (2.01 g) を、2-プロパノール (80 mL) および水 (15 mL) に混合した。この混合物に酢酸 (1.33 mL) を加え、100℃で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：9 から酢酸エチル) で精製した。得られた固体にジエチルエーテルおよびヘキサンを加え、室温で1時間攪拌した。固体を濾取することにより、表題化合物 (1.30 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (d, J=5.78Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.82 (s, 3H), 3.12 - 3.30 (m, 1H), 4.05 (d, J=38.15Hz, 1H), 4.44 (dd, J=43.70, 17.11Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.96 (d, J=16.88Hz, 1H), 7.42 (s, 1H)

[0531] 第8工程

(R)-1,1,1-トリフルオロ-2-((S)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩

[0532]

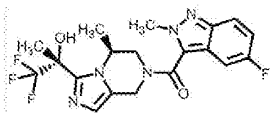
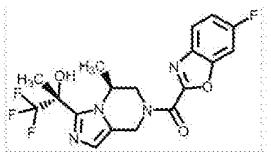
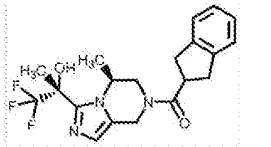
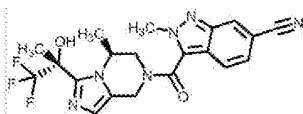
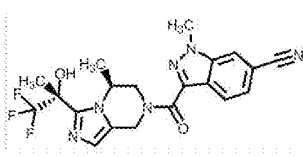
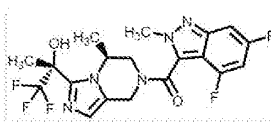
5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩(39 mg)および1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(29.1 mg)をジメチルホルムアミド(0.6 mL)に混合した。氷冷下、この混合物にジイソプロピルエチルアミン(83 μ L)およびHATU(55 mg)を加え、室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1からクロロホルム:メタノール=20:1)で精製した。得られた固体に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、室温で1時間攪拌した。固体を濾取することにより、表題化合物(41.7 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 - 1.46 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.26 - 3.38 (m, 0.5H), 3.64 - 3.77 (m, 0.5H), 3.91 (s, 3H), 4.10 - 4.22 (m, 0.5H), 4.60 - 4.75 (m, 1H), 4.85 - 5.06 (m, 1.5H), 5.18 - 5.32 (m, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 0.5H), 7.19 - 7.27 (m, 0.5H), 7.32 (tt, $J=7.40$, 1.46Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.63$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 2H)

[0537] 上記製造方法1から製造方法6並びに製造例1から13と同様の方法により、また必要に応じてその他の公知の方法を用いることにより、実施例1から123の化合物を得た。以下の表に実施例化合物の構造式および物性データを示す。

[0538]

[表1-1]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
1		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25 - 1.47 (m, 3H); 1.77 (s, 3H), 3.26 - 3.40 (m, 1H), 3.74 (brs, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.77 - 4.91 (m, 2H), 5.14 - 5.17 (m, 1H), 6.67 - 6.89 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.80 (brs, 1H)	426	424
2		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.49 - 1.51 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.39 - 3.76 (m, 1H), 3.63 (brs, 1H), 4.76 - 4.84 (m, 1H), 5.24 - 5.53 (m, 3H), 6.92 - 6.94 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.60 - 7.62 (m, 1H)	413	411
3		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.41 - 1.50 (m, 3H), 1.96 - 1.97 (m, 3H), 3.12 - 3.65 (m, 7H), 3.99 - 5.08 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 4H)	394	392
4		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25 - 1.47 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.26 - 3.37 (m, 1H), 3.67 (brs, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.76 - 5.16 (m, 3H), 6.62 - 6.89 (m, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.91 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H)	433	431
5		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.37 - 1.42 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.26 - 3.63 (m, 1H), 4.21 - 4.24 (m, 3H), 4.84 - 5.39 (m, 4H), 6.77 - 6.87 (m, 1H), 7.08 - 7.09 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.52Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.37Hz, 1H), 8.52 - 8.54 (m, 1H)	433	431
6		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.26 - 1.41 (m, 3H), 1.75 - 1.76 (m, 3H), 3.33 - 5.15 (m, 5H), 4.08 - 4.11 (m, 3H), 6.69 - 6.81 (m, 1H), 7.01 - 7.09 (m, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H)	444	442

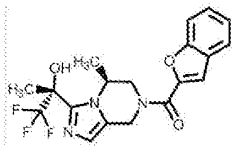
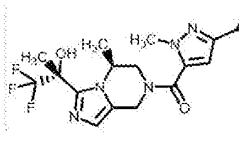
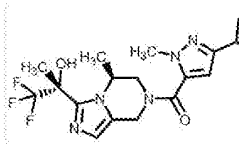
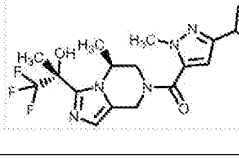
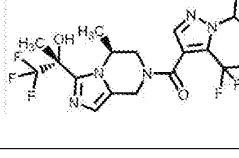
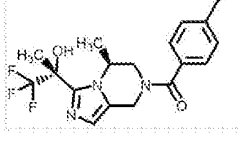
[0539]

[表1-2]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
7		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.29 - 1.41 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.30 - 5.10 (m, 5H), 4.06 - 4.16 (m, 3H), 6.64 - 6.84 (m, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 7.55 - 7.56 (m, 1H)	444	488 (M-1+46)
8		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.38 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.55 (brs, 1H), 4.42 (d, J=12.72Hz, 1H), 4.97 - 5.07 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.82 (dd, J=9.94, 5.32Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.11 - 9.12 (m, 1H)	412	410
9		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 - 1.45 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.29 - 3.35 (m, 1H), 3.70 (brs, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.72 - 5.16 (m, 3H), 6.64 - 6.88 (m, 1H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 7.75 - 7.78 (m, 2H)	444	442
10		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.35 - 1.39 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.25 - 3.57 (m, 1H), 4.11 - 4.14 (m, 3H), 4.90 - 5.35 (m, 4H), 6.77 - 6.84 (m, 1H), 7.06 - 7.07 (m, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 2H)	444	442
11		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.26 - 1.40 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.15 - 5.04 (m, 5H), 6.65 - 6.84 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.33 - 7.35 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H)	434	432
12		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 - 1.31 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.44 - 3.69 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.71 - 4.87 (m, 3H), 6.79 (brs, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)	408	406

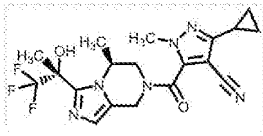
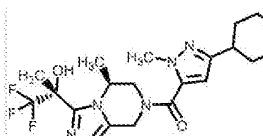
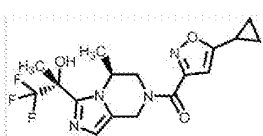
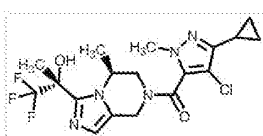
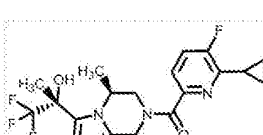
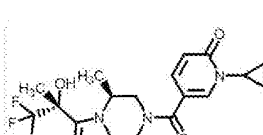
[0540]

[表1-3]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
13		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.39 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.69 (brs, 1H), 4.55 - 5.01 (m, 4H), 6.83 (brs, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.17Hz, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.69 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.63Hz, 1H)	394	392
14		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.68 - 0.78 (m, 2H), 0.90 - 0.97 (m, 2H), 1.35 - 1.49 (m, 3H), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 2.93 - 3.39 (m, 0.7H), 3.54 - 3.65 (m, 0.4H), 3.91 (s, 3H), 4.02 - 4.17 (m, 0.6H), 4.54 - 4.76 (m, 0.3H), 4.72 (d, J=17.73Hz, 1H), 4.94 - 5.14 (m, 2H), 5.95 - 6.16 (m, 1H), 6.77 - 6.99 (m, 1H)	398	396
15		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.35 - 1.39 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.21 - 3.25 (m, 1H), 3.62 - 5.09 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 6.72 - 6.86 (m, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 2H), 7.31 (t, J=7.40Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.40Hz, 2H), 7.81 (d, J=7.17Hz, 2H)	434	432
16		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.31 - 1.47 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.19 - 3.69 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.03 - 4.56 (m, 1H), 4.68 - 5.16 (m, 3H), 6.74, 6.87 (s, 1H), 7.01 - 7.31 (m, 4H), 7.82 - 7.91 (m, 2H)	452	450
17		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.29 - 1.41 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.16 - 3.93 (m, 2H), 4.55 - 5.13 (m, 3H), 6.71 - 6.89 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 2H), 7.59 - 7.72 (m, 2H), 8.05 - 8.18 (m, 1H)	506	504
18		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.68 - 0.74 (m, 2H), 0.95 - 1.02 (m, 2H), 1.20 - 1.43 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 3.10 - 3.31 (m, 0.5H), 3.43 - 3.58 (m, 0.6H), 3.65 - 3.78 (m, 0.6H), 4.39 - 5.06 (m, 3.3H), 6.58 - 6.86 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.09Hz, 2H), 7.33 (d, J=7.40Hz, 2H)	394	392

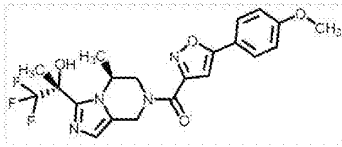
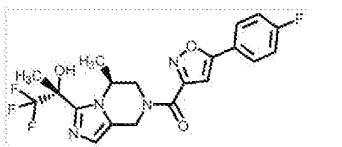
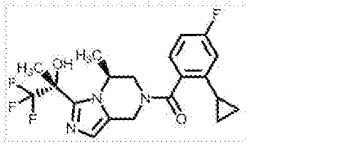
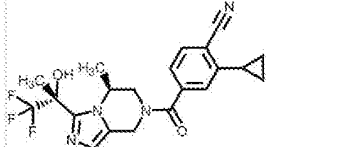
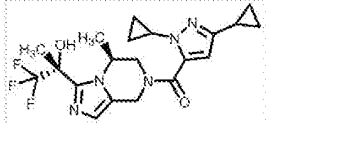
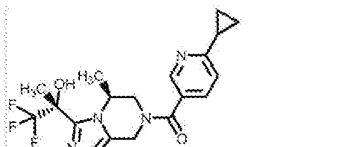
[0541]

[表1-4]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
19		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.00 - 1.01 (m, 4H), 1.37, 1.50 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.97 - 1.98 (m, 1H), 3.42 - 3.77 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.03 - 5.20 (m, 4H), 6.81, 6.92 (s, 1H)	423	421
20		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27 - 1.42 (m, 3H), 1.57 - 1.68 (m, 2H), 1.73 - 1.83 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 3.13 - 3.24 (m, 0.4H), 3.40 (t, J=10.87Hz, 2H), 3.51 - 3.61 (m, 0.6H), 3.79 (s, 3H), 3.84 - 3.92 (m, 2H), 3.93 - 4.01 (m, 0.6H), 4.39 - 4.52 (m, 0.4H), 4.60 - 4.94 (m, 2H), 4.96 - 5.10 (m, 1H), 6.36 - 6.58 (m, 1H), 6.70 - 6.85 (m, 1H), 7.07 (s, 1H)	442	440
21		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.99 - 1.02 (m, 2H), 1.09 - 1.13 (m, 2H), 1.43 - 1.45 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.05 - 2.10 (m, 1H), 3.28 - 3.63 (m, 1H), 3.66 - 5.33 (m, 5H), 6.28 (s, 1H), 6.83, 6.90 (s, 1H)	385	383
22		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.73 - 0.94 (m, 4H), 1.23 - 1.43 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 3.22 - 3.33 (m, 0.6H), 3.49 - 3.80 (m, 4.1H), 4.44 - 4.78 (m, 1.8H), 4.88 - 5.10 (m, 1.5H), 6.74 (s, 0.4H), 6.84 (s, 0.6H), 7.06 - 7.10 (m, 1H)	432	430
23		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96 - 1.09 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.85Hz 1.8H), 1.39 (d, J=6.36Hz 1.2H), 1.77 (s, 3H), 2.32 - 2.38 (m, 1H), 3.20 - 3.25 (m, 0.4H), 3.38 - 3.44 (m, 0.6H), 3.98 - 4.03 (m, 0.6H), 4.51 - 4.55 (m, 0.4H), 4.62 - 4.68 (m, 1H), 4.82 - 4.99 (m, 1.6H), 5.03 - 5.09 (m, 0.4H), 6.68 (s, 0.4H), 6.84 (s, 0.6H), 7.06 - 7.09 (m, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 1H)	413	411
24		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.87 - 1.01 (m, 4H), 1.32 (d, J=6.58Hz 3H), 1.77 (s, 3H), 2.45 - 2.60 (m, 1H), 3.27 - 3.39 (m, 3H), 4.56 - 5.07 (m, 3H), 6.41 (d, J=9.27Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 1H), 7.80 (s, 1H)	411	455 (M-1+46)

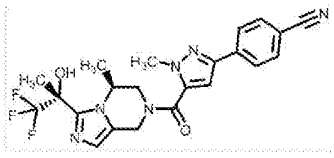
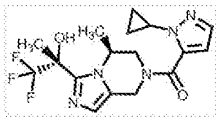
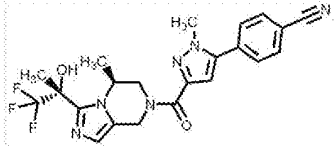
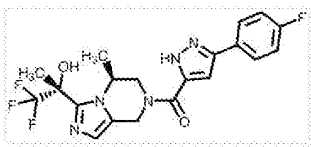
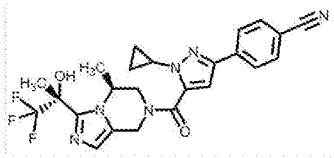
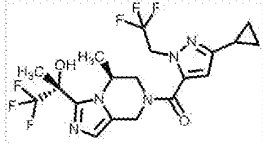
[0542]

[表1-5]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
25		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 - 1.48 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.35 - 3.66 (m, 1H), 3.78 (brs, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.67 - 5.42 (m, 4H), 6.78 - 6.92 (m, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.72 - 7.74 (m, 2H)	451	495 (M-1+46)
26		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 - 1.49 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.35 - 3.69 (m, 1H), 3.82 (brs, 1H), 4.68 - 5.42 (m, 4H), 6.87 - 6.91 (m, 2H), 7.18 - 7.20 (m, 2H), 7.77 - 7.82 (m, 2H)	439	437
27		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.59 - 1.02 (m, 4H), 1.26 - 1.32 (m, 2H), 1.36 - 1.46 (m, 1H), 1.70 - 1.99 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 3.15 - 3.26 (m, 0.4H), 3.39 - 3.49 (m, 1.2H), 4.31 - 5.10 (m, 3.4H), 6.67 - 6.87 (m, 2H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 7.19 - 7.32 (m, 1H)	412	410
28		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.83 - 0.94 (m, 2H), 1.12 - 1.17 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.11Hz, 2H), 1.42 (d, J=7.09Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 0.4H), 3.46 - 3.56 (m, 1.3H), 4.48 - 4.65 (m, 1.7H), 4.86 - 4.95 (m, 1.3H), 5.03 - 5.10 (m, 0.3H), 6.66 (s, 0.4H), 6.85 (s, 0.6H), 7.04 - 7.16 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.58Hz, 1H)	419	417
29		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.57 - 1.13 (m, 8H), 1.26 - 1.43 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 3.14 - 3.90 (m, 3H), 4.49 - 5.13 (m, 3H), 6.14 - 6.33 (m, 1H), 6.70 - 6.87 (m, 1H), 7.08 (s, 1H)	424	422
30		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.92 - 1.02 (m, 4H), 1.21 - 1.44 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.11 - 2.18 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 0.4H), 3.52 - 3.76 (m, 1.2H), 4.43 - 5.09 (m, 3.4H), 6.63 - 6.86 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 1H), 8.48 (brs, 1H)	395	393

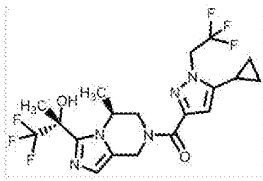
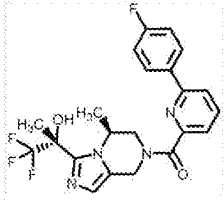
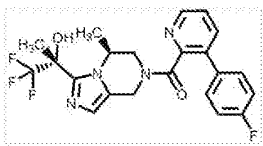
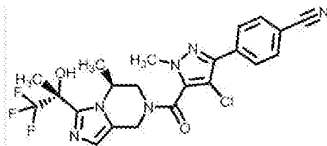
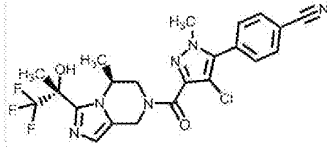
[0543]

[表1-6]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
31		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43 (brs, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.49 - 3.67 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.10 - 5.06 (m, 4H), 6.95 (s, 2H), 7.68 (d, J=8.55Hz, 2H), 7.88 (d, J=7.63Hz, 2H)	459	457
32		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.84 - 1.17 (m, 4H), 1.27 - 1.46 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.20 - 3.61 (m, 1H), 3.75 - 5.12 (m, 5H), 6.48 - 6.89 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H)	384	382
33		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43 - 1.51 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.24 - 4.37 (m, 5H), 4.66 - 5.67 (m, 4H), 6.83 - 6.95 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.09Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.09Hz, 2H)	459	457
34		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.34 - 1.41 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 3.56 - 4.11 (m, 1H), 4.55 - 5.12 (m, 3H), 6.75 - 6.87 (m, 1H), 7.05 - 7.23 (m, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.64 - 7.65 (m, 2H), 13.72 (brs, 1H)	438	436
35		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.17 - 1.38 (m, 7H), 1.95 (s, 3H), 3.27 - 4.03 (m, 4H), 4.85 - 5.01 (m, 3H), 6.70 - 6.90 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.32Hz, 2H), 7.86 (d, J=7.63Hz, 2H)	485	464
36		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.64 - 0.98 (m, 4H), 1.24 - 1.38 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.87 - 2.00 (m, 1H), 3.18 - 5.35 (m, 7H), 6.51 - 6.88 (m, 2H), 7.09 (s, 1H)	466	464

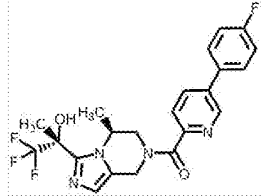
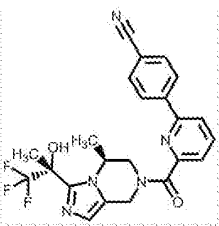
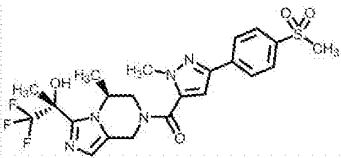
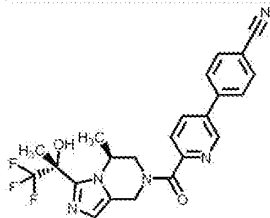
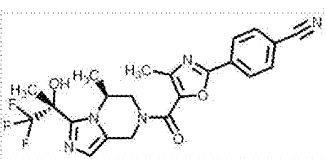
[0544]

[表1-7]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
37		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.70 - 0.76 (m, 2H), 0.98 - 1.05 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.60Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.99 - 2.07 (m, 1H), 3.13 - 3.52 (m, 1H), 4.49 - 5.41 (m, 6H), 6.33 - 6.37 (m, 1H), 6.70 - 6.82 (m, 1H), 7.07 (s, 1H)	466	464
38		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.34 (d, J=6.01Hz, 2H), 1.44 (d, J=6.01Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 3.24 - 3.32 (m, 0.3H), 3.50 - 3.55 (m, 0.6H), 4.08 - 4.13 (m, 0.6H), 4.56 - 4.61 (m, 0.4H), 4.69 (d, J=17.80Hz, 0.6H), 4.78 (d, J=16.41Hz, 0.4H), 4.91 - 5.03 (m, 1.7H), 5.07 - 5.13 (m, 0.4H), 6.67 (s, 0.4H), 6.85 (s, 0.6H), 7.01 - 7.10 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.57 - 7.63 (m, 1H), 8.00 - 8.19 (m, 4H)	449	447
39		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 (d, J=6.01Hz, 1.5H), 1.10 (d, J=6.01Hz, 1.5H), 1.72 (s, 3H), 3.02 - 3.13 (m, 1H), 3.41 - 3.45 (m, 0.5H), 4.27 - 4.43 (m, 1.5H), 4.52 (d, J=17.34Hz, 0.5H), 4.70 - 4.76 (m, 0.5H), 4.81 - 4.87 (m, 0.5H), 4.92 - 4.99 (m, 0.5H), 6.61 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 7.00 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 1H), 8.60 - 8.66 (m, 1H)	449	447
40		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.33 - 1.57 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.38 - 3.96 (m, 6H), 4.61 - 5.29 (m, 3H), 6.80, 6.94 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.55Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.32Hz, 2H)	493	491
41		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45, 1.52 (d, J=6.47Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.31, 3.67 (d, J=10.40Hz, 1H), 3.82, 3.88 (s, 3H), 4.32 - 5.15 (m, 5H), 6.79, 6.92 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.44Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.44Hz, 2H)	493	537 (M-1+46)

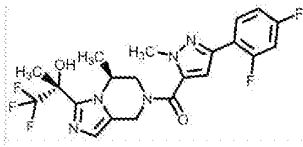
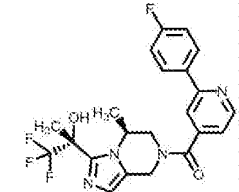
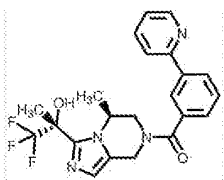
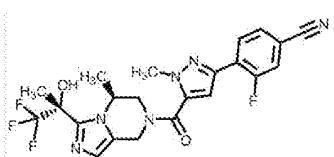
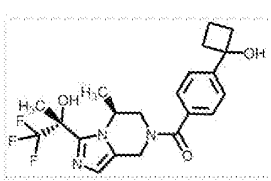
[0545]

[表1-8]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
42		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33 (d, J=6.01Hz, 1.8H), 1.42 (d, J=6.47Hz, 1.2H), 1.76 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 0.4H), 3.49 - 3.55 (m, 0.6H), 4.09 - 4.15 (m, 0.6H), 4.56 - 4.78 (m, 1.4H), 4.92 - 5.03 (m, 1.6H), 5.05 - 5.11 (m, 0.4H), 6.67 (s, 0.4H), 6.85 (s, 0.6H), 7.02 - 7.09 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.75 (t, J=7.74Hz, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 2H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.92 - 8.95 (m, 1H)	449	447
43		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.35 (d, J=6.36Hz, 1.8H), 1.46 (d, J=6.60Hz, 1.2H), 1.78 (s, 3H), 3.26 - 3.32 (m, 0.4H), 3.52 - 3.58 (m, 0.6H), 4.08 - 4.13 (m, 0.6H), 4.58 - 4.83 (m, 1.4H), 4.93 - 5.05 (m, 1.6H), 5.08 - 5.15 (m, 0.4H), 6.68 (s, 0.4H), 6.87 (s, 0.6H), 7.05 (s, 0.6H), 7.10 (s, 0.4H), 7.68 - 7.74 (m, 1H), 7.97 - 8.01 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 1H), 8.20 - 8.34 (m, 3H)	456	454
44		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33 - 1.47 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.25 - 3.69 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.05 - 4.55 (m, 1H), 4.70 - 5.16 (m, 3H), 6.72 - 6.90 (m, 1H), 7.08 - 7.42 (m, 2H), 7.94 - 8.00 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 2H)	512	510
45		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.35 (d, J=5.87Hz, 1.8H), 1.44 (d, J=6.60Hz, 1.2H), 1.78 (s, 3H), 3.24 - 3.30 (m, 0.4H), 3.51 - 3.56 (m, 0.6H), 4.07 - 4.12 (m, 0.6H), 4.57 - 4.79 (m, 1.4H), 4.93 - 5.04 (m, 1.6H), 5.07 - 5.13 (m, 0.4H), 6.68 (s, 0.4H), 6.87 (s, 0.6H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 7.81 (t, J=8.19Hz, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 4H), 8.34 - 8.38 (m, 1H), 9.02 - 9.06 (m, 1H)	456	454
46		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.41 (d, J=6.36 Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.40 - 2.43 (m, 3H), 3.61 - 4.70 (m, 3H), 4.91 - 5.33 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 8.01 - 8.27 (m, 4H)	460	458

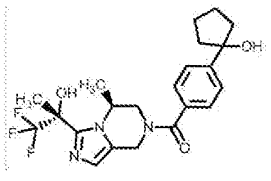
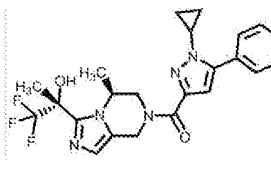
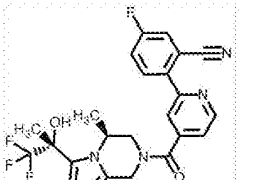
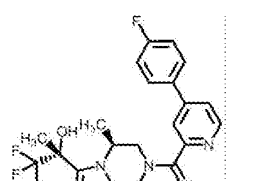
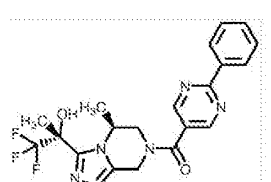
[0546]

[表1-9]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
47		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 - 1.48 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.21 - 3.68 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.99 - 4.56 (m, 1H), 4.66 - 5.16 (m, 3H), 6.71 - 7.11 (m, 3H), 7.15 - 7.22 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 1H)	470	468
48		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 - 1.46 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.19 - 5.11 (m, 5H), 6.65 - 6.87 (m, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 8.01 - 8.02 (m, 1H), 8.18 - 8.21 (m, 2H), 8.75 - 8.76 (m, 1H)	449	447
49		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.26 - 1.47 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.19 - 3.29 (m, 0.4H), 3.52 - 3.62 (m, 0.6H), 3.71 - 3.79 (m, 0.6H), 4.52 - 4.72 (m, 1.7H), 4.91 - 5.10 (m, 1.7H), 6.65 (brs, 0.4H), 6.85 (brs, 0.6H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 7.38 (dd, J=7.28, 4.97Hz, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 1H), 7.59 (t, J=7.51Hz, 1H), 7.89 (td, J=7.74, 1.77Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.63Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.32Hz, 1H), 8.67 (d, J=4.86Hz, 1H)	431	429
50		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.30 - 1.51 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.25 - 3.78 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.48 - 5.29 (m, 5H), 6.73 - 7.00 (m, 2H), 7.36 - 7.54 (m, 2H), 8.18 (t, J=7.74Hz, 1H)	477	475
51		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 - 1.45 (m, 3H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.24 - 2.44 (m, 4H), 3.15 - 3.78 (m, 2H), 4.55 - 5.08 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.64 - 6.87 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.63 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.09 Hz, 2H)	424	468 (M-1+46)

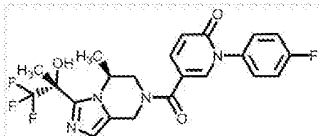
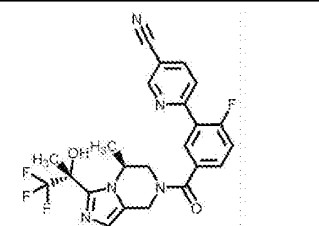
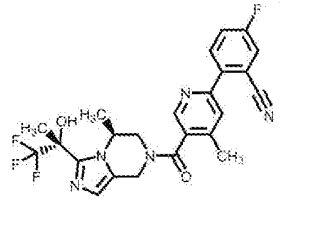
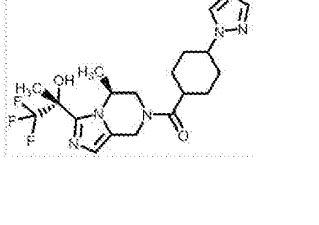
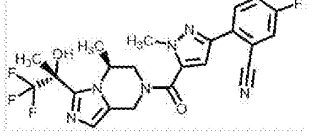
[0547]

[表1-10]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
52		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.23 - 1.47 (m, 3H), 1.71 - 1.93 (m, 1H), 3.49 - 3.80 (m, 1H), 4.46 - 5.08 (m, 4H), 6.63 - 6.89 (m, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.07 Hz, 2H).	438	436
53		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.98 - 1.24 (m, 4H), 1.46 - 1.47 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.26 - 3.66 (m, 2H), 3.98 - 5.61 (m, 5H), 6.81 - 6.90 (m, 1H), 7.67 - 7.80 (m, 4H)	485	529 (M+46)
54		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 - 1.45 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.19 - 5.11 (m, 5H), 6.65 - 6.87 (m, 1H), 7.04 - 7.09 (m, 1H), 7.54 - 7.59 (m, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 3H), 8.83 - 8.86 (m, 1H)	474	472
55		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33 (d, J=6.47Hz, 1.8H), 1.43 (d, J=6.47Hz, 1.2H), 1.76 (s, 3H), 3.22 - 3.28 (m, 0.4H), 3.48 - 3.53 (m, 0.6H), 3.98 - 4.04 (m, 0.6H), 4.56 - 4.61 (m, 0.4H), 4.66 - 4.73 (m, 1H), 4.84 - 5.01 (m, 1.6H), 5.05 - 5.11 (m, 0.4H), 6.66 (s, 0.4H), 6.85 (s, 0.6H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.82 - 7.86 (m, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 3H), 8.65 - 8.69 (m, 1H)	449	447
56		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.31 (d, J=4.86Hz, 1.8H), 1.45 (d, J=6.01Hz, 1.2H), 1.76 (s, 3H), 3.19 - 3.28 (m, 0.4H), 3.63 - 3.71 (m, 0.6H), 3.85 - 3.92 (m, 0.6H), 4.48 - 4.55 (m, 0.4H), 4.68 - 5.00 (m, 2.6H), 5.07 - 5.15 (m, 0.4H), 6.66 (s, 0.4H), 6.87 (s, 0.6H), 7.07 (s, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 3H), 8.41 - 8.46 (m, 2H), 9.02 - 9.08 (m, 2H)	432	430

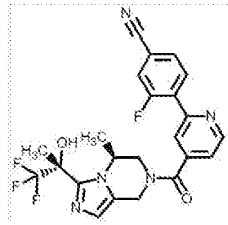
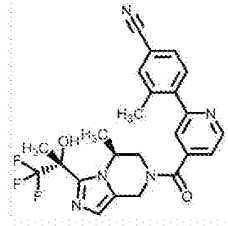
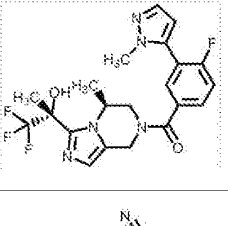
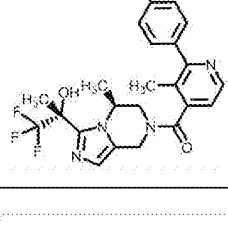
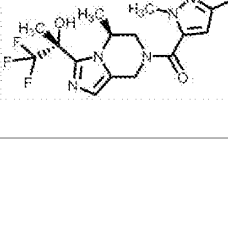
[0548]

[表1-11]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
57		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33 (d, J=7.09Hz, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.11 - 4.28 (m, 1H), 4.57 - 4.76 (m, 1H), 4.86 - 4.94 (m, 1H), 4.98 - 5.05 (m, 1H), 6.55 (d, J=9.29Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.66 (dd, J=9.66, 2.81Hz, 1H), 7.97 (s, 1H)	465	463
58		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.26 - 1.46 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.19 - 3.31 (m, 0.4H), 3.54 - 3.64 (m, 0.6H), 3.73 - 3.85 (m, 0.6H), 4.51 - 4.77 (m, 1.8H), 4.89 - 5.11 (m, 1.6H), 6.67 (s, 0.4H), 6.85 (s, 0.6H), 7.06 (s, 1H), 7.52 (dd, J=10.88, 8.44Hz, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.07Hz, 1H), 8.10 (dd, J=7.46, 2.08Hz, 1H), 8.46 (dd, J=8.31, 2.20Hz, 1H), 9.17 - 9.18 (m, 1H)	474	472
59		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.34 (d, J=6.36Hz, 2H), 1.46 (d, J=6.36Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 2.37 (d, J=5.38Hz, 3H), 3.23 - 3.30 (m, 0.4H), 3.53 - 3.56 (m, 1.2H), 4.50 - 4.79 (m, 1.8H), 4.92 - 5.03 (m, 1.2H), 5.08 - 5.14 (m, 0.4H), 6.70 (s, 0.4H), 6.88 (s, 0.6H), 7.05 - 7.13 (m, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 1H), 7.87 (d, J=6.11Hz, 1H), 7.96 - 8.03 (m, 2H), 8.58 (s, 0.6H), 8.65 (s, 0.4H)	488	486
60		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.36, 1.43 (d, J=6.30Hz, 3H), 1.81 - 1.95 (m, 9H), 2.21 - 2.25 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 1H), 3.07 (d, J=10.63Hz, 0.5H), 3.58 - 3.89 (m, 1H), 4.17 - 4.19 (m, 1H), 4.64 (d, J=17.11Hz, 1H), 4.75 (t, J=15.72Hz, 1H), 4.90 (d, J=15.26Hz, 0.5H), 5.13 - 5.19 (m, 1H), 5.37 - 5.59 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)	426	424
61		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.35 - 1.43 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.22 - 5.11 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 6.69 - 6.86 (m, 1H), 7.08 - 7.23 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H)	477	521 (M-1+46)

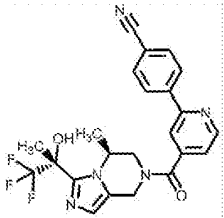
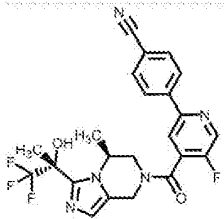
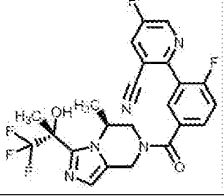
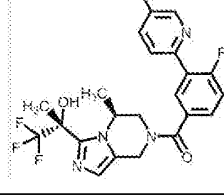
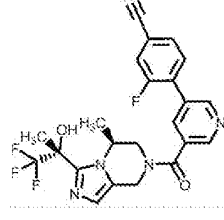
[0549]

[表1-12]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
62		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.29 - 1.43 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.20 - 5.10 (m, 5H), 6.64 - 6.86 (m, 1H), 7.04 - 7.08 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 2H), 8.03 (dd, J=11.10, 1.39Hz, 1H), 8.14 (t, J=7.98Hz, 1H), 8.86 - 8.89 (m, 1H)	474	472
63		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 - 1.43 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.37 - 2.39 (m, 3H), 3.18 - 5.10 (m, 5H), 6.67 - 6.85 (m, 1H), 7.04 - 7.08 (m, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.86Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.80 - 8.82 (m, 1H)	470	468
64		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.22 - 1.45 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.15 - 3.27 (m, 0.3H), 3.50 - 3.61 (m, 0.6H), 3.72 - 3.82 (m, 0.6H), 3.76 (s, 3H), 4.43 - 5.09 (m, 3.5H), 6.45 (s, 1H), 6.63 - 6.87 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.55 - 7.72 (m, 2H)	452	450
65		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33 - 1.46 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.16 - 2.24 (m, 3H), 3.19 - 5.13 (m, 5H), 6.69 - 6.89 (m, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 2H), 7.95 - 7.98 (m, 2H), 8.59 - 8.64 (m, 1H)	470	514 (M-1+46)
66		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.35 - 1.51 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.32 - 3.72 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.17 - 5.16 (m, 4H), 6.95 - 6.97 (m, 2H), 7.69 - 7.95 (m, 2H), 8.54 (s, 1H)	469	464

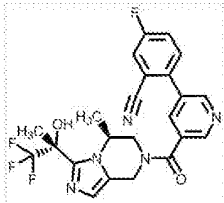
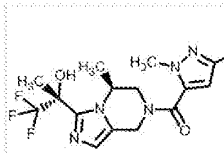
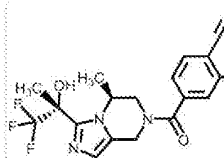
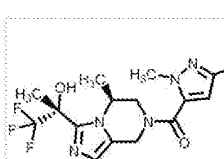
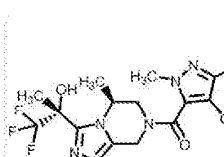
[0550]

[表1-13]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
67		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 - 1.47 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.19 - 5.12 (m, 5H), 6.64 - 6.87 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 7.48 - 7.53 (m, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 2H), 8.16 - 8.17 (m, 1H), 8.31 - 8.36 (m, 2H), 8.82 - 8.84 (m, 1H)	456	454
68		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.29 - 1.44 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.23 - 5.12 (m, 5H), 6.64 - 6.88 (m, 1H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 2H), 8.25 - 8.32 (m, 3H), 8.85 - 8.86 (m, 1H)	474	472
69		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25 - 1.45 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.16 - 3.27 (m, 0.4H), 3.56 - 3.64 (m, 0.6H), 3.72 - 3.81 (m, 0.6H), 4.47 - 5.09 (m, 3.4H), 6.61 - 6.87 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.54 (t, J=9.25Hz, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 2H), 8.63 (dd, J=8.44, 2.89Hz, 1H), 9.05 (d, J=2.77Hz, 1H)	492	490
70		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 - 1.44 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.17 - 3.31 (m, 0.4H), 3.50 - 3.61 (m, 0.6H), 3.72 - 3.82 (m, 0.6H), 4.48 - 5.08 (m, 3.4H), 6.62 - 6.87 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.45 (dd, J=11.21, 8.44Hz, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 7.99 (dd, J=7.51, 2.20Hz, 1H), 8.72 (d, J=3.01Hz, 1H)	467	465
71		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 - 1.48 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.19 - 3.29 (m, 0.4H), 3.59 - 3.67 (m, 0.6H), 3.73 - 3.80 (m, 0.6H), 4.52 - 4.58 (m, 0.4H), 4.67 - 4.79 (m, 1.4H), 4.90 - 5.01 (m, 1.2H), 5.06 - 5.13 (m, 0.4H), 6.68 (s, 0.4H), 6.87 (s, 0.6H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 7.85 - 7.95 (m, 2H), 8.07 (d, J=9.78Hz, 1H), 8.14 - 8.22 (m, 1H), 8.75 - 8.81 (m, 1H), 8.93 (s, 1H)	474	472

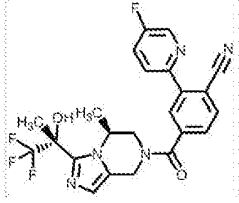
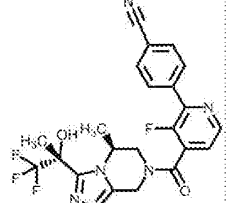
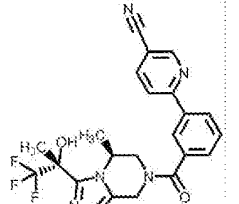
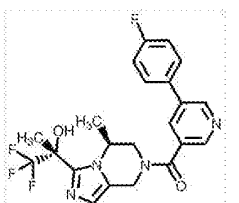
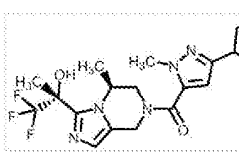
[0551]

[表1-14]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
72		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 - 1.46 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.19 - 3.27 (m, 0.4H), 3.61 - 3.81 (m, 1.2H), 4.51 - 4.58 (m, 0.4H), 4.68 - 5.13 (m, 3H), 6.64 (s, 0.4H), 6.86 (s, 0.6H), 7.06 (s, 1H), 7.75 (td, J=8.55, 2.85Hz, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 1H), 8.06 (dd, J=8.55, 2.54Hz, 1H), 8.15 - 8.24 (m, 1H), 8.77 - 8.82 (m, 1H), 8.87 (s, 1H)	474	472
73		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.32, 1.42 (d, J=6.47, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.21 - 3.68 (m, 1H), 3.97 - 5.09 (m, 7H), 6.72 - 7.36 (m, 3H), 8.09 (d, J=8.20Hz, 1H), 8.33 (dd, J=8.20, 1.85Hz, 1H), 9.02 (s, 1H)	460	458
74		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 - 1.50 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.36 - 3.77 (m, 2H), 4.65 - 5.20 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 6.82 - 7.02 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.40Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.39Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.31Hz, 1H)	445	443
75		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.32 - 1.48 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.52 - 2.59 (m, 3H), 3.20 - 3.69 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.03 - 4.56 (m, 1H), 4.66 - 5.16 (m, 3H), 6.73, 6.87 (s, 1H), 6.95 - 7.19 (m, 2H), 7.69 - 7.87 (m, 3H)	473	471
76		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.23 - 1.47 (m, 3H), 1.72 - 1.81 (m, 3H), 2.12 - 2.26 (m, 3H), 3.15 - 3.89 (m, 5H), 4.56 - 5.17 (m, 3H), 6.73, 6.88 (s, 1H), 7.08, 7.12 (s, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 4H)	473	471

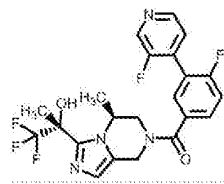
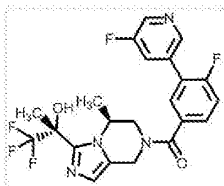
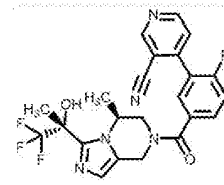
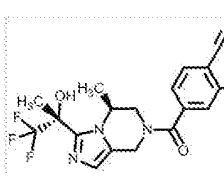
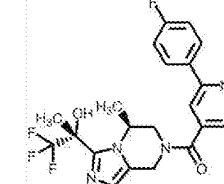
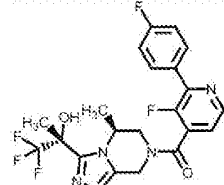
[0552]

[表1-15]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
77		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.29 (d, J=6.01Hz, 1.8H), 1.43 (d, J=6.01Hz, 1.2H), 1.75 (s, 3H), 3.18 - 3.26 (m, 0.4H), 3.53 - 3.59 (m, 0.6H), 3.65 - 3.71 (m, 0.6H), 4.51 - 4.56 (m, 0.4H), 4.63 - 4.69 (m, 1.4H), 4.90 - 4.97 (m, 1.2H), 5.04 - 5.10 (m, 0.4H), 6.65 (s, 0.4H), 6.85 (s, 0.6H), 7.02 - 7.09 (m, 1H), 7.71 (dd, J=15.49, 8.32Hz, 1H), 7.93 - 8.04 (m, 3H), 8.08 (d, J=7.63Hz, 1H), 8.76 (d, J=3.01Hz, 1H)	474	472
78		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 - 1.42 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.22 - 5.10 (m, 5H), 6.64 - 6.87 (m, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.67 - 8.71 (m, 1H)	474	472
79		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 - 1.47 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.20 - 3.32 (m, 0.4H), 3.54 - 3.62 (m, 0.6H), 3.69 - 3.77 (m, 0.6H), 4.52 - 4.70 (m, 1.7H), 4.90 - 5.11 (m, 1.7H), 6.64 (s, 0.4H), 6.85 (s, 0.6H), 7.01 - 7.08 (m, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 8.23 - 8.25 (m, 1H), 8.26 - 8.30 (m, 2H), 8.41 (dd, J=8.44, 2.20Hz, 1H), 9.11 (dd, J=2.20, 0.81Hz, 1H)	456	454
80		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27 - 1.48 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.18 - 3.26 (m, 0.4H), 3.60 - 3.67 (m, 0.6H), 3.73 - 3.79 (m, 0.6H), 4.50 - 4.58 (m, 0.4H), 4.66 - 4.78 (m, 1.4H), 4.88 - 5.12 (m, 1.6H), 6.66 (s, 0.4H), 6.86 (s, 0.6H), 7.02 - 7.09 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.79Hz, 2H), 7.82 - 7.88 (m, 2H), 8.15 - 8.20 (m, 1H), 8.63 - 8.68 (m, 1H), 8.98 (d, J=2.08Hz, 1H)	449	447
81		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33, 1.44 (d, J=5.98, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.22 - 3.68 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.02 - 5.03 (m, 4H), 6.74 - 7.22 (m, 3H), 7.80 (td, J=8.67, 2.09Hz, 1H), 7.98 - 8.01 (m, 1H), 8.59 (s, 1H)	453	451

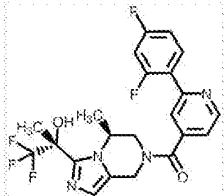
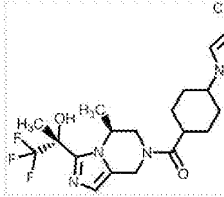
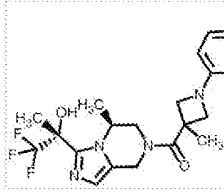
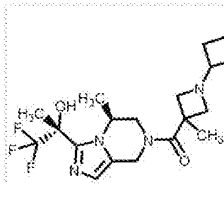
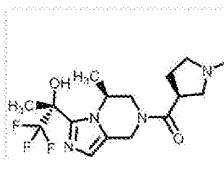
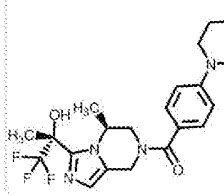
[0553]

[表1-16]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
82		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.22 - 1.47 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.14 - 3.28 (m, 0.4H), 3.52 - 3.63 (m, 0.6H), 3.72 - 3.82 (m, 0.6H), 4.45 - 5.10 (m, 3.4H), 6.64 - 6.86 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.51 (t, J=9.25Hz, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 3H), 8.56 (dd, J=4.74, 1.04Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.08Hz, 1H)	467	465
83		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 - 1.47 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.15 - 3.25 (m, 0.4H), 3.56 - 3.65 (m, 0.6H), 3.74 - 3.81 (m, 0.6H), 4.46 - 5.10 (m, 3.4H), 6.65 - 6.87 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.49 (dd, J=10.63, 8.55Hz, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 1H), 8.64 (d, J=3.01Hz, 1H), 8.69 (brs, 1H)	467	465
84		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25 - 1.45 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.16 - 3.26 (m, 0.4H), 3.57 - 3.65 (m, 0.6H), 3.74 - 3.82 (m, 0.6H), 4.47 - 5.10 (m, 3.4H), 6.63 - 6.86 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.58 (t, J=9.25Hz, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 3H), 8.96 (d, J=5.32Hz, 1H), 9.17 (d, J=0.69Hz, 1H)	474	472
85		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.22 - 1.26 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.94 - 3.66 (m, 2H), 4.61 - 5.11 (m, 4H), 6.77 - 6.96 (m, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.86 - 7.87 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)	479	477
86		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 - 1.44 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.22 - 5.11 (m, 5H), 6.65 - 6.88 (m, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 2H), 8.11 - 8.17 (m, 3H), 8.77 - 8.78 (m, 1H)	467	465
87		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 - 1.42 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.23 - 5.10 (m, 5H), 6.65 - 6.86 (m, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 2H), 8.61 - 8.64 (m, 1H)	467	465

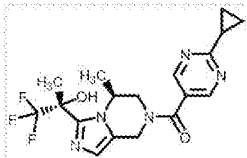
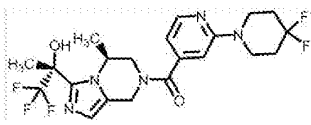
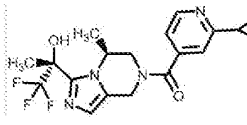
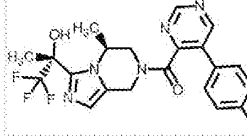
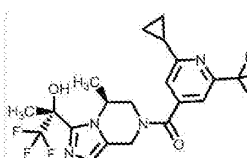
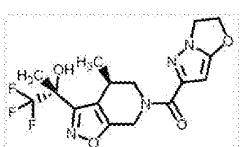
[0554]

[表1-17]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
88		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.31 - 1.45 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.20 - 5.11 (m, 5H), 6.66 - 6.87 (m, 1H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.39 - 7.53 (m, 2H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 1H), 8.82 - 8.85 (m, 1H)	467	465
89		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.37 - 1.44 (m, 3H), 1.68 - 1.79 (m, 7H), 1.94 (s, 3H), 2.22 - 2.25 (m, 2H), 2.60 (d, J=34.22Hz, 1H), 3.05 - 3.90 (m, 2H), 4.62 - 4.92 (m, 3H), 5.07 - 5.11 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (s, 1H)	460	458
90		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.26 - 1.36 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.03 - 5.08 (m, 9H), 6.47 (dd, J=9.02, 3.47Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.05 - 7.10 (brm, 1H), 7.50 (td, J=8.79, 3.01Hz, 1H), 8.05 (d, J=3.01Hz, 1H)	442	440
91		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27 - 1.34 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.29 - 2.32 (m, 2H), 2.58 - 2.59 (m, 2H), 2.99 - 5.04 (m, 10H), 6.75 - 6.79 (brm, 1H), 7.05 - 7.10 (brm, 1H)	437	435
92		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.22 - 1.41 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.05 - 2.34 (m, 2H), 2.91 - 3.86 (m, 6H), 4.15 - 5.12 (m, 4H), 6.54 - 6.60 (m, 1H), 6.74 - 6.79 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 1H), 7.80 (dt, J=8.86, 1.85Hz, 1H), 8.45 (t, J=1.85Hz, 1H)	449	493 (M-1+46)
93		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (t, J=4.97Hz, 4H), 3.21 (t, J=4.97Hz, 4H), 3.32 - 3.60 (m, 1H), 3.80 - 4.20 (m, 1H), 4.50 - 4.68 (m, 1H), 4.77 - 4.90 (m, 1H), 4.91 - 5.02 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.95 (d, J=8.79Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.79Hz, 2H)	452	450

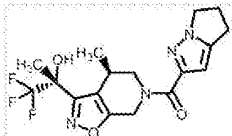
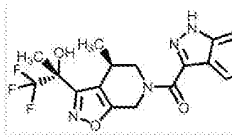
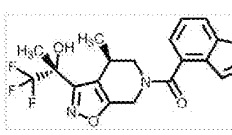
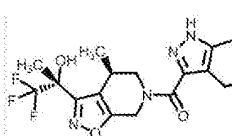
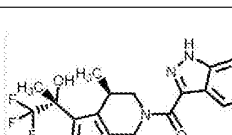
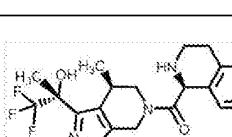
[0555]

[表1-18]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
94		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.13 - 1.23 (m, 4H), 1.39 - 1.44 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.27 - 2.33 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.71 (d, J=18.26Hz, 1H), 4.71 - 5.06 (m, 3H), 6.79 - 6.95 (m, 1H), 8.66 (s, 2H)	396	394
95		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 - 1.44 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.88 - 2.06 (m, 4H), 3.11 - 3.78 (m, 6H), 4.45 - 5.10 (m, 3H), 6.62 - 6.86 (m, 2H), 6.92 - 6.97 (m, 1H), 7.01 - 7.09 (m, 1H), 8.17 - 8.23 (m, 1H)	474	518 (M-1+46)
96		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.88 - 1.02 (m, 4H), 1.23 - 1.46 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 3.14 - 5.11 (m, 5H), 6.65 - 6.86 (m, 1H), 7.01 - 7.09 (m, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 8.45 - 8.52 (m, 1H)	395	393
97		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00 - 1.08 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 3.50 - 4.97 (m, 4H), 6.60 - 6.80 (m, 1H), 7.02 (d, J=4.39Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.53 - 7.56 (m, 2H), 9.03 (d, J=9.25Hz, 1H), 9.27 (d, J=13.41Hz, 1H)	450	448
98		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.90 - 1.12 (m, 4H), 1.23 - 1.48 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.21 - 2.34 (m, 1H), 3.15 - 3.66 (m, 2H), 4.45 - 5.15 (m, 3H), 6.65 - 6.89 (m, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 2H)	463	461
99		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.20 - 1.29 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 3.02 - 3.15 (m, 1.6H), 3.35 - 3.43 (m, 0.4H), 4.22 - 4.38 (m, 2.6H), 4.60 - 4.72 (m, 1H), 5.02 - 5.11 (m, 0.6H), 5.08 (t, J=7.98Hz, 2H), 5.42 - 5.51 (m, 0.4H), 5.84 - 5.99 (m, 1.4H)	387	385

[0556]

[表1-19]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
100		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.18 - 1.30 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.59 - 2.66 (m, 2H), 2.88 - 2.97 (m, 3H), 3.03 - 3.15 (m, 1.5H), 3.34 - 3.44 (m, 0.5H), 4.11 - 4.20 (m, 2H), 4.21 - 4.31 (m, 0.5H), 4.59 - 4.75 (m, 1H), 5.08 - 5.17 (m, 0.5H), 5.43 - 5.53 (m, 0.5H), 5.92 - 6.03 (m, 0.5H), 6.45 - 6.52 (m, 1H)	385	383
101		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.25 - 1.34 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.93 (s, 1H), 3.08 - 3.51 (m, 2H), 4.32 - 5.17 (m, 2H), 5.62 - 5.97 (m, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.55Hz, 1H), 8.20 (brs, 1H), 10.33 (brs, 1H)	395	393
102		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.06 - 1.21 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.89 - 5.49 (m, 5H), 7.14 - 7.17 (m, 2H), 7.44 (dd, J=8.32, 6.94Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.32Hz, 1H), 7.98 (brs, 1H), 13.33 (s, 1H)	395	393
103		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96 (s, 6H), 1.11 - 1.18 (m, 3H), 1.45 (t, J=6.24Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.45 - 2.56 (m, 2H), 2.95 - 3.44 (m, 2H), 4.29 - 4.55 (m, 1H), 4.64 - 4.86 (m, 1H), 5.27 - 5.86 (m, 1H), 7.10 - 7.12 (brm, 1H), 12.73 - 12.77 (brm, 1H)	427	425
104		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.08 - 1.29 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 3.00 - 3.60 (m, 2H), 4.35 - 6.05 (m, 3H), 7.08 - 7.14 (m, 1H), 7.33 (td, J=9.07, 2.47Hz, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 2H), 13.78 (s, 1H)	413	411
105		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.02 - 1.22 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.71 - 2.87 (m, 2H), 2.97 - 3.02 (m, 3H), 3.20 - 3.35 (m, 1H), 3.42 - 3.77 (m, 1H), 4.17 - 5.12 (m, 3H), 5.31 - 5.61 (m, 1H), 6.97 (d, J=7.40Hz, 1H), 7.10 - 7.21 (m, 3H)	410	468 (M-1+60)

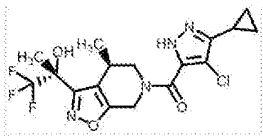
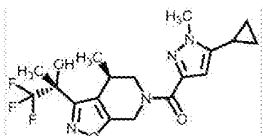
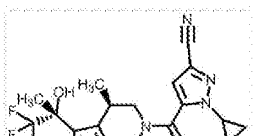
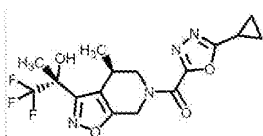
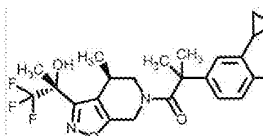
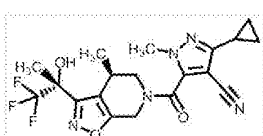
[0557]

[表1-20]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
106		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.35, 1.23 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.78, 1.82 (s, 3H), 2.36, 2.44 (s, 3H), 2.46 - 3.05 (m, 5H), 3.15 - 3.30 (m, 2H), 4.19 - 4.66 (m, 2H), 5.10 - 5.95 (m, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 4H)	424	482 (M-1+60)
107		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.16 - 1.26 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.83 - 3.75 (m, 5H), 4.01 - 4.91 (m, 3H), 5.14 - 5.42 (m, 1H), 6.25 - 6.45 (m, 1H), 7.03 - 7.14 (m, 4H)	452	450
108		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.69 - 0.75 (m, 2H), 0.88 - 0.94 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.88 - 1.94 (m, 1H), 3.10 - 3.34 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.02 - 5.47 (m, 2H), 6.05 (s, 1H)	399	457 (M-1+60)
109		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.99 (brs, 2H), 1.23 - 1.27 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 3.10 - 3.89 (m, 5H), 4.36 - 5.53 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.44 (s, 1H)	385	443 (M-1+60)
110		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.12 - 1.22 (m, 7H), 1.86 - 1.88 (m, 3H), 3.09 - 4.27 (m, 4H), 4.68 - 4.76 (m, 1H), 5.11 - 6.01 (m, 2H), 6.71 - 6.74 (m, 1H), 7.47 (s, 1H)	385	443 (M-1+60)
111		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.68 - 0.72 (m, 2H), 0.90 - 0.97 (m, 2H), 1.11 - 1.17 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 2.95 - 3.10 (m, 1.5H), 3.34 - 3.46 (m, 0.5H), 4.24 - 4.54 (m, 1H), 4.61 - 4.97 (m, 1H), 5.18 - 5.30 (m, 0.5H), 5.76 - 5.91 (m, 0.5H), 6.22 - 6.35 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 13.01 (s, 1H)	385	383

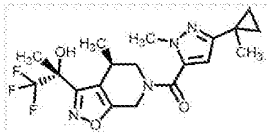
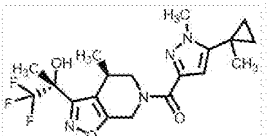
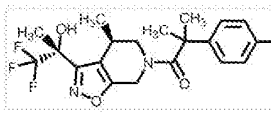
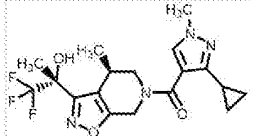
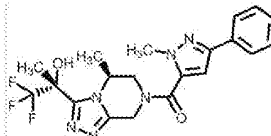
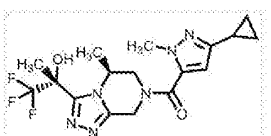
[0558]

[表1-21]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
112		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.84 - 0.90 (m, 2H), 0.94 - 1.02 (m, 2H), 1.04 - 1.11 (m, 1.7H), 1.17 - 1.21 (m, 1.3H), 1.71 (s, 3H), 1.84 - 1.93 (m, 1H), 2.90 - 3.13 (m, 1.5H), 3.36 - 3.46 (m, 0.6H), 3.89 - 4.05 (m, 0.5H), 4.34 - 4.52 (m, 1H), 4.57 - 4.67 (m, 0.4H), 4.89 - 5.02 (m, 0.4H), 5.33 (d, J=16.41Hz, 0.6H), 7.07 - 7.13 (m, 1H), 13.13 (s, 1H)	419	417
113		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.64 - 0.69 (m, 2H), 0.84 - 0.89 (m, 2H), 1.06 - 1.26 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.96 - 3.14 (m, 1.5H), 3.38 - 3.51 (m, 0.5H), 3.73 (s, 3H), 3.79 - 3.91 (m, 0.5H), 4.29 - 5.38 (m, 2.5H), 6.16 - 6.38 (m, 1H), 7.14 (s, 1H)	399	397
114		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.99 - 1.17 (m, 7H), 1.73 (s, 3H), 3.00 - 5.36 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (m, 1H)	410	408
115		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00 - 1.25 (m, 7H), 1.68 - 1.75 (m, 3H), 2.30 - 2.36 (m, 1H), 3.03 - 3.55 (m, 2H), 4.42 - 5.63 (m, 3H), 7.15 (s, 1H)	387	445 (M-1+60) and 385
116		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.46 - 1.68 (m, 16H), 2.33 - 4.49 (m, 6H), 6.58 - 7.20 (m, 3H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 12.81 (brs, 1H)	481	479
117		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.04 - 1.06 (m, 4H), 1.10 - 1.31 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.98 - 2.02 (m, 1H), 2.86 - 2.91 (m, 1H), 3.12 - 3.23 (m, 1H), 3.70 - 3.73 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.37 - 5.72 (m, 2H)	424	422

[0559]

[表1-22]

Example	Structure	¹ H-NMR	Mass M+1	Mass M-1
118		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.73 - 0.77 (m, 2H), 0.94 - 0.98 (m, 2H), 1.24 - 1.26 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 3.13 - 3.49 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.15 - 5.47 (m, 3H), 6.13 (s, 1H)	413	471 (M+60)
119		(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.76 - 0.85 (m, 4H), 1.24 - 1.29 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.86 - 1.87 (m, 3H), 3.08 - 3.39 (m, 2H), 3.77 - 3.84 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.22 - 5.99 (m, 3H), 6.49 - 6.52 (m, 1H)	413	471 (M+60)
120		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.46 - 0.64 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.77 - 2.92 (m, 2H), 3.87 - 4.86 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.40Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.40Hz, 2H)	465	463
121		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.76 - 0.79 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.94Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.98 (ddd, J=14.28, 7.34, 4.33Hz, 1H), 3.01 - 5.12 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)	399	795 (2M-1)
122		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.34 - 1.46 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.26 - 3.38 (m, 0.5H), 3.64 - 3.77 (m, 0.5H), 3.91 (s, 3H), 4.10 - 4.22 (m, 0.5H), 4.60 - 4.75 (m, 1H), 4.85 - 5.06 (m, 1.5H), 5.18 - 5.32 (m, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 0.5H), 7.19 - 7.27 (m, 0.5H), 7.32 (tt, J=7.40, 1.46Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.63Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 2H)	435	433
123		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.65 - 0.71 (m, 2H), 0.84 - 0.90 (m, 2H), 1.29 - 1.42 (m, 3H), 1.81 - 1.93 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 3.24 - 3.34 (m, 0.6H), 3.57 - 3.70 (m, 0.5H), 3.76 (s, 3H), 4.00 - 4.12 (m, 0.4H), 4.55 - 4.70 (m, 0.9H), 4.83 - 4.95 (m, 1.6H), 5.05 - 5.30 (m, 1H), 6.18 - 6.50 (m, 1H), 7.48 (s, 1H)	399	397

[0560] 試験例1：インピトロにおけるPDHK活性阻害作用

PDHK活性阻害作用は被験化合物存在下においてPDHK反応を行い、その後、残存したPDH活性を測定することにより、間接的に評価した。

[0561] (PDHK1 活性阻害作用)

ヒトPDHK1 (hPDHK1、NCBI Reference Database Accession number NM_002610.3) の場合、このタンパク質をコードする1.3kbpフラグメントをポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によりヒト肝cDNAから単離した。PCRでN末端にFLAG-Tag配列を付加した改変hPDHK1 cDNAを作製し、pET-17bベクター(Merck MGaA、型番69663-3)のNdeI/EcoRIサイトに連結させた。組換え構築体を大腸菌株DH5 α (TOYOBO社、型番DNA-903)内へ形質転換した。組換えクローンを同定し、プラスミドDNAを単離し、DNA配列分析した。予想核酸配列を持つ1クローンを発現作業用を選択した。

[0562] hPDHK1 活性発現のために、改変hPDHK1 cDNAを含むpET17bベクターを大腸菌株BL21(DE3)(Merck KGaA、型番69450-4)内に形質転換した。大腸菌を光学濃度0.6(600nmol/L)に達するまで30℃で増殖させた。500 μ mol/L イソプロピル- β -チオガラクトピラノシドの添加によりタンパク質発現を誘導した。大腸菌を20℃で17~18時間培養した後、遠心分離により採取した。

[0563] 採取した大腸菌を懸濁用バッファー(20mmol/L N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-N'-2-エタンスルホン酸-水酸化ナトリウム(HEPES-NaOH)、500mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体(プルロニックF-68)、complete、EDTA-free(pH8.0))で再懸濁した後、マイクロフルイダイザーM-110H(みづほ工業株式会社)もしくは超音波により破碎した。遠心分離で沈殿を除去した後、上清をDDDDK-tagged Protein PURIFICATION GEL(MBL社、型番3329)に添加した。洗浄用バッファー(20mmol/L HEPES-NaOH、500

mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)) でDDDDK-tagged Protein PURIFICATION GELを洗浄した後、溶出用バッファ-1 (20mmol/L HEPES-NaOH、100μg/mL ペプチド (アミノ酸配列DYKDDDDK) (配列番号1)、500mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)) で結合タンパク質を溶出した。

[0564] FLAG-Tag付加タンパク質を含有する溶出画分をプールし、限外濾過法により濃縮した後、ゲル濾過カラム (HiLoad 26/60 Superdex 200 (GEヘルスケア社、型番17-1070-01)) に添加し、溶出用バッファ-2 (20mmol/L HEPES-NaOH、150mmol/L 塩化ナトリウム、0.5mmol/L エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)) で溶出した。溶出画分をプールし、-80℃に保存した。

[0565] アッセイバッファ- (50mmol/L 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (pH7.0)、20mmol/L リン酸水素二カリウム、60mmol/L 塩化カリウム、2mmol/L 塩化マグネシウム、0.4mmol/L EDTA、0.2% ポロキサマー、2mmol/L ジチオスレイトール) 中において、0.025U/mL PDH (ブタ心臓PDH複合体、Sigma社 P7032) および0.5μg/mL hPDHK1を混合し、4℃で一晩インキュベーションしてPDH/hPDHK1複合体溶液を調製した。アッセイバッファ-中において、0.025U/mL PDHを混合し、4℃で一晩インキュベーションしてPDH溶液を調製した。

[0566] 被験化合物はジメチルスルホキシド (DMSO) で希釈した。PDH/hPDHK1複合体溶液におけるPDHK活性に対する被験化合物の阻害作用を測定するために、384穴マイクロプレート (Greiner Bio-One社 781801) にPDH/hPDHK1複合体溶液20μL、被験化合物1.5μ

Lおよび0.353 $\mu\text{mol/L}$ ATP (アッセイバッファーで希釈) 8.5 μL を添加し、室温で45分間PDHK反応を行った(被験化合物ウェル)。対照ウェルには被験化合物の代わりにDMSOを1.5 μL 添加した。また、ブランクウェルには、被験化合物の代わりにDMSOを1.5 μL 添加し、PDH/hPDHK1複合体溶液の代わりにPDH溶液を添加した。PDH溶液に内在するPDHK活性に対する被験化合物の阻害作用を測定するために、ブランク+被験化合物ウェルには、被験化合物を添加し、PDH/hPDHK1複合体溶液の代わりにPDH溶液を添加した。

[0567] 続いて、基質(5 mmol/L ピルビン酸ナトリウム、5 mmol/L コエンザイムA、12 mmol/L NAD、5 mmol/L チアミンピロリン酸、アッセイバッファーで希釈)を10 μL 添加し、室温で90分間インキュベーションすることにより、残存PDH活性を測定した。

[0568] 各ウェルにおける340 nmの吸光度をマイクロプレートリーダーにて測定することにより、PDH反応により産生されるNADHを検出した。PDH反応前後での吸光度変化から各ウェルにおけるPDH活性を算出した。被験化合物処置サンプルのPDH活性は式{被験化合物ウェルのPDH活性－(ブランク+被験化合物ウェルのPDH活性－ブランクウェルのPDH活性)}から算出した。被験化合物のhPDHK1阻害率(%)は式[{(被験化合物処置サンプルのPDH活性－対照ウェルのPDH活性) / (ブランクウェルのPDH活性－対照ウェルのPDH活性)} $\times$ 100]から算出した。IC₅₀値は被験化合物濃度およびhPDHK1阻害率(%)を基にロジスティック回帰法により算出した。

[0569] (PDHK2活性阻害作用)

ヒトPDHK2 (hPDHK2、NCBI Reference Database Accession number NM_002611.4) の場合、hPDHK2 cDNAクローン (pReceiver-M01/PDK2-GeneCopoeia社) を基に、PCRでN末端にFLAG-Tag配列を付加した改変hPDHK2 cDNAを作製し、pET-1

7 bベクターのNde I/EcoR Iサイトに連結させた。組換え構築体を大腸菌株DH5 α 内へ形質転換した。組換えクローンを同定し、プラスミドDNAを単離し、DNA配列分析した。予想核酸配列を持つ1クローンを発現作業用に選択した。

[0570] hPDHK2活性発現のために、改変hPDHK2 cDNAを含むpET17bベクターを大腸菌株BL21 (DE3) 内に形質転換した。大腸菌を光学濃度0.6 (600 nmol/L) に達するまで30℃で増殖させた。500 μ mol/L イソプロピルー β -チオガラクトピラノシドの添加によりタンパク質発現を誘導した。大腸菌を20℃で17~18時間培養した後、遠心分離により採取した。採取した大腸菌を懸濁用バッファー (20 mmol/L HEPES-NaOH、500 mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)、cOmplete、EDTA-free (pH8.0)) で再懸濁した後、マイクロフレイダイザーにより破碎した。遠心分離で沈殿を除去した後、上清をDDDDK-tagged Protein Purification GELに添加した。洗浄用バッファー (20 mmol/L HEPES-NaOH、500 mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)) でDDDDK-tagged Protein Purification GELを洗浄した後、溶出用バッファー1 (20 mmol/L HEPES-NaOH、100 μ g/mL ペプチド (アミノ酸配列DYKDDDDK) (配列番号1)、500 mmol/L 塩化ナトリウム、1% エチレングリコール、0.1% プルロニックF-68 (pH8.0)) で結合タンパク質を溶出した。FLAG-Tag付加タンパク質を含有する溶出画分をプールし、限外濾過法により濃縮した後、ゲル濾過カラム (HiLoad 26/60 Superdex 200) に添加し、溶出用バッファー2 (20 mmol/L HEPES-NaOH、150 mmol/L 塩化ナトリウム、0.5 mmol/L エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、1% エチレング

リコール、0.1% プルロニックF-68 (pH 8.0)) で溶出した。
溶出画分をプールし、-80℃に保存した。

[0571] アッセイバッファー (50 mmol/L 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (pH 7.0)、20 mmol/L リン酸水素二カリウム、60 mmol/L 塩化カリウム、2 mmol/L 塩化マグネシウム、0.4 mmol/L EDTA、0.2% ポロキサマー、2 mmol/L ジチオスレイトール) 中において、0.025 U/mL PDHおよび0.5 μg/mL hPDHK2を混合し、4℃で一晩インキュベーションしてPDH/hPDHK2複合体溶液を調製した。アッセイバッファー中において、0.025 U/mL PDHを混合し、4℃で一晩インキュベーションしてPDH溶液を調製した。

被験化合物はDMSOで希釈した。PDH/hPDHK2複合体溶液におけるPDHK活性に対する被験化合物の阻害作用を測定するために、384穴マイクロプレートにPDH/hPDHK2複合体溶液20 μL、被験化合物1.5 μLおよび1.06 μmol/L ATP (アッセイバッファーで希釈) 8.5 μLを添加し、室温で45分間PDHK反応を行った (被験化合物ウェル)。対照ウェルには被験化合物の代わりにDMSOを1.5 μL添加した。また、ブランクウェルには、被験化合物の代わりにDMSOを1.5 μL添加し、PDH/hPDHK2複合体溶液の代わりにPDH溶液を添加した。PDH溶液に内在するPDHK活性に対する被験化合物の阻害作用を測定するために、ブランク+被験化合物ウェルには、被験化合物を添加し、PDH/hPDHK2複合体溶液の代わりにPDH溶液を添加した。

[0572] 続いて、基質 (5 mmol/L ピルビン酸ナトリウム、5 mmol/L コエンザイムA、12 mmol/L NAD、5 mmol/L チアミンピロリン酸、アッセイバッファーで希釈) を10 μL添加し、室温で90分間インキュベーションすることにより、残存PDH活性を測定した。

[0573] 各ウェルにおける340 nmの吸光度をマイクロプレートリーダーにて測定することにより、PDH反応により産生されるNADHを検出した。PD

H反応前後での吸光度変化から各ウェルにおけるPDH活性を算出した。被験化合物処置サンプルのPDH活性は式{被験化合物ウェルのPDH活性－(blanks＋被験化合物ウェルのPDH活性－ blanksウェルのPDH活性) } から算出した。被験化合物のhPDHK2阻害率(%)は式[{ (被験化合物処置サンプルのPDH活性－対照ウェルのPDH活性) / (blanksウェルのPDH活性－対照ウェルのPDH活性) } × 100] から算出した。IC₅₀値は被験化合物濃度およびhPDHK2阻害率(%)を基にロジスティック回帰法により算出した。

結果を以下の表に示す。IC₅₀値が算出できなかったものは、そのアッセイにおける被験化合物の最低濃度での阻害率を示した。例えば実施例5の化合物の場合、3 nmol/Lで55%のhPDHK1阻害率を示した。

[0574]

[表2-1]

実施例番号	hPDHK1 IC ₅₀ (nmol/L)	hPDHK2 IC ₅₀ (nmol/L)
1	6	5
2	12	15
3	16	14
4	4	5
5	<3 (55%)	5
6	11	11
7	8	10
8	49	34
9	7	11
10	9	13
11	14	15
12	8	10
13	29	36
14	<3 (68%)	<3 (57%)
15	3	5
16	6	7
17	8	7
18	7	7
19	5	<3 (67%)
20	8	12
21	13	12
22	6	8
23	6	12
24	42	36
25	7	14
26	9	14
27	9	8
28	12	10
29	7	7
30	20	13

[0575]

[表2-2]

実施例番号	hPDHK1 IC ₅₀ (nmol/L)	hPDHK2 IC ₅₀ (nmol/L)
31	9	11
32	13	10
33	12	16
34	10	13
35	3	4
36	4	5
37	3	8
38	<3 (73%)	4
39	46	18
40	5	6
41	6	6
42	4	5
43	<3 (52%)	5
44	5	7
45	9	8
46	5	5
47	<3 (53%)	4
48	<3 (88%)	<3 (81%)
49	3	3
50	4	5
51	4	6
52	4	6
53	4	8
54	<3 (53%)	5
55	<3 (54%)	4
56	10	10
57	11	10
58	3	4
59	4	3
60	14	9

[0576]

[表2-3]

実施例番号	hPDHK1 IC ₅₀ (nmol/L)	hPDHK2 IC ₅₀ (nmol/L)
61	3	5
62	3	4
63	5	7
64	5	7
65	4	5
66	4	6
67	5	7
68	4	6
69	5	8
70	3	6
71	4	7
72	7	9
73	6	7
74	6	11
75	6	11
76	6	9
77	6	9
78	4	7
79	5	8
80	3	6
81	5	7
82	5	7
83	5	11
84	5	11
85	<3 (49%)	6
86	<3 (52%)	4
87	<3 (66%)	<3 (53%)
88	3	4
89	20	19
90	66	45

[0577]

[表2-4]

実施例番号	hPDHK1 IC ₅₀ (nmol/L)	hPDHK2 IC ₅₀ (nmol/L)
91	49	28
92	27	23
93	8	11
94	40	24
95	6	15
96	8	8
97	63	26
98	6	6
99	8	12
100	4	5
101	<3 (69%)	4
102	4	4
103	<3 (67%)	<3 (66%)
104	4	6
105	9	8
106	<3 (61%)	4
107	5	6
108	5	6
109	<3 (53%)	5
110	7	13
111	3	6
112	3	5
113	4	5
114	5	7
115	6	8
116	17	32
117	6	8
118	4	4
119	4	5
120	5	9
121	5	5
122	5	7
123	6	12

[0578] 本発明の製剤例として、下記の製剤が挙げられる。しかしながら、本発明はこれら製剤例によって限定されるものではない。

[0579] 製剤例1: カプセルの製造

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微結晶セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0580] 製剤例2: 錠剤の製造

1) 実施例1の化合物	10 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルメロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1)、2)および3)の全量および30 gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14 gの4)および1 gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物10 mgを含有する錠剤1000錠を得る。

[0581] 製剤例3: 注射剤の製造

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

1)および2)を溶解した3)を注射剤用の容器に充填して密閉した後、滅菌する。

産業上の利用可能性

[0582] 式[I-a]もしくは式[II]の化合物またはその製薬上許容される塩はPDHK阻害活性を有するため、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病等）、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病

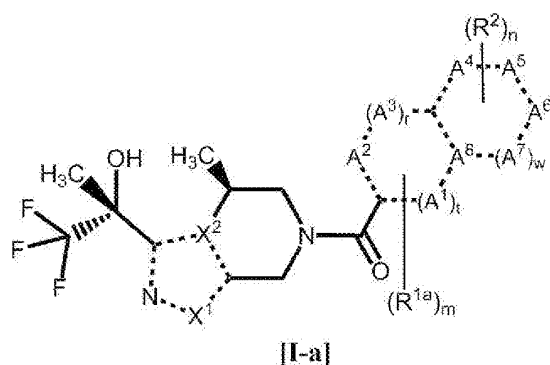
合併症（糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、白内障等）、心不全（急性心不全、慢性心不全）、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌、肺高血圧症、またはアルツハイマー病の治療または予防のための医薬の有効成分として有用である。

請求の範囲

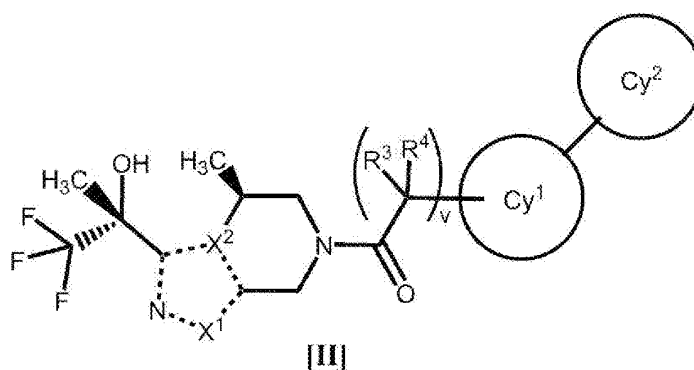
[請求項1] 式[I-a]もしくは式[II]の化合物、またはその製薬上許容される塩

:

[化1]



[化2]



[式中、

点線の結合は単結合または二重結合であり、

X¹は炭素原子、窒素原子または酸素原子であり、

X²は炭素原子または窒素原子であり、

R^{1a}はC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルキルカルボニルであり、

R²はハロゲン、シアノまたはC₁₋₄アルキルであり、

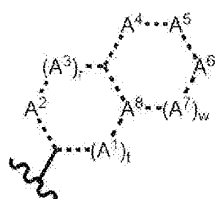
mは0または1であり、

nは0、1または2であり、nが2のとき各R²は同一または異なってもよく

、

A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶およびA⁷はそれぞれ炭素原子、窒素原子および酸素原子から独立して選択され、A⁸は炭素原子および窒素原子から選択され、かつ、部分構造式：

[化3]



に含まれる窒素原子及び酸素原子の総数は0、1、2または3であり、
tは0または1であり、

rは0、1または2であり、かつtとrの総和が1または2であり、

wは0または1であり、

R³およびR⁴はそれぞれ独立して水素またはC₁₋₄アルキルであり、

Cy¹は、

(1) (i) C₄₋₆シクロアルキルまたは (i i) 1個の窒素原子を有する、4から6員の飽和もしくは部分飽和ヘテロシクリルであり、該C₄₋₆シクロアルキルおよび該飽和または部分飽和ヘテロシクリルは、C₁₋₄アルキルおよびオキソからなる群から独立して選択される1個の置換基で置換されてもよく、または

(2) (i) フェニルまたは (i i) 窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する、5または6員のヘテロアリールであり、該フェニルおよび該ヘテロアリールは、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、C₁₋₄アルキル、ハロC₁₋₄アルキルおよびC₃₋₆シクロアルキルからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよく、

Cy²は、

(1) (i) C₃₋₆シクロアルキルまたは (i i) 窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子

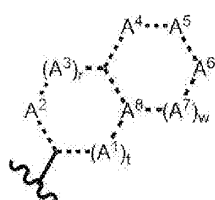
を有する、4 から 6 員の飽和ヘテロシクリルであり、該 C_{3-6} シクロアルキルおよび該飽和ヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよく、または

(2) (i) フェニルまたは (i i) 1、2、3 または 4 個の窒素原子を有する、5 または 6 員のヘテロアリアルであり、該フェニルおよび該ヘテロアリアルは、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよく、 v は0または1である。】。

[請求項2] X^1 が炭素原子であり、 X^2 が窒素原子である、請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項3] 式[I-a]において、部分構造式：

[化4]

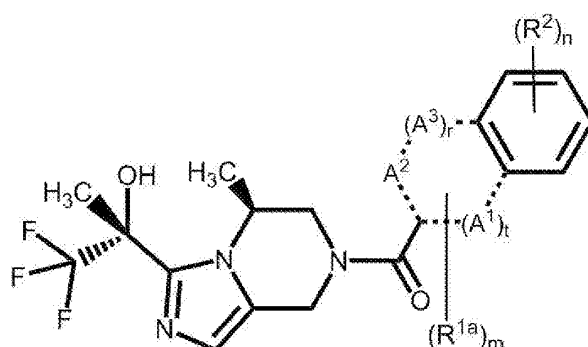


(式中、各記号の定義は請求項 1 と同義である。)

に含まれる窒素原子及び酸素原子の総数が2である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項4] 式[I-b]:

[化5]



[I-b]

(式中、各記号の定義は請求項 1 と同義である。)

の化合物またはその製薬上許容される塩である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

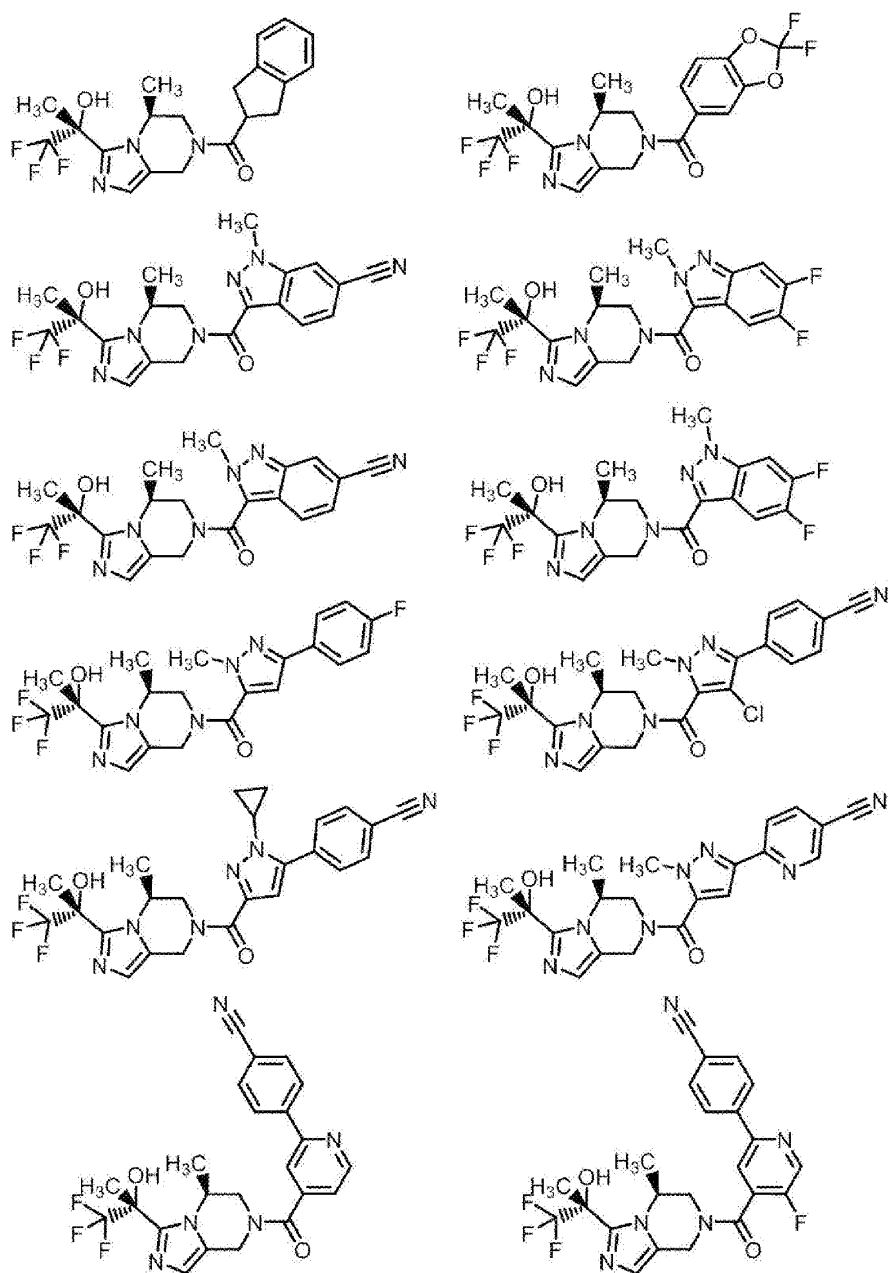
[請求項5] v が0である、請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項6] Cy^1 が窒素原子および酸素原子からなる群から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する、5 または 6 員のヘテロアリールであり、該ヘテロアリールが、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよい、請求項 1 または 5 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項7] Cy^2 が、
 (1) ハロゲン、ヒドロキシおよび C_{1-4} アルキルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキル、または
 (2) ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてもよいフェニルである、請求項 1、5 または 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項8] 下記式：

[化6]

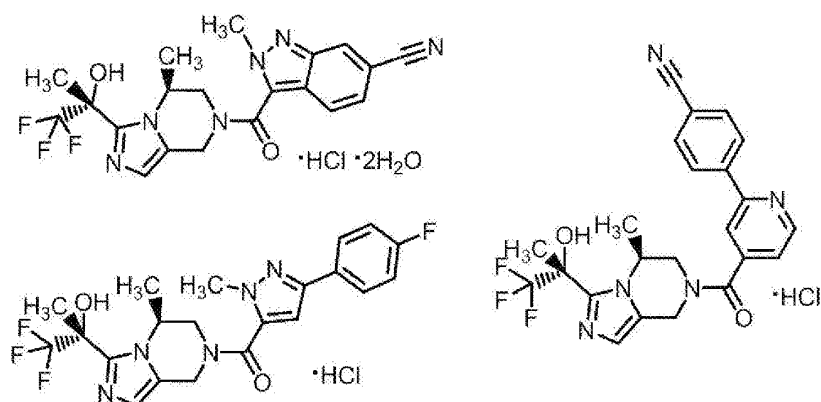


から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項9]

下記式：

[化7]



から選ばれる化合物。

- [請求項10] 請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、および製薬上許容される担体を含む、医薬組成物。
- [請求項11] 請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK阻害剤。
- [請求項12] 請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK1阻害剤。
- [請求項13] 請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、PDHK2阻害剤。
- [請求項14] 請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含む、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌または肺高血圧症の治療または予防剤。
- [請求項15] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、請求項14に記載の治療または予防剤。
- [請求項16] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、請求項14に記載の治療ま

たは予防剤。

- [請求項17] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、請求項14に記載の治療または予防剤。
- [請求項18] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、請求項14に記載の治療または予防剤。
- [請求項19] 治療上有効量の、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、PDHKを阻害する方法。
- [請求項20] 治療上有効量の、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患を治療または予防する方法。
- [請求項21] 糖尿病が1型糖尿病または2型糖尿病である、請求項20に記載の方法。
- [請求項22] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、請求項20に記載の方法。
- [請求項23] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、請求項20に記載の方法。
- [請求項24] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、請求項20に記載の方法。
- [請求項25] PDHK阻害剤を製造するための請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。
- [請求項26] 糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、

心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防剤を製造するための請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

[請求項27] 糖尿病が 1 型糖尿病または 2 型糖尿病である、請求項 2 6 に記載の使用。

[請求項28] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の使用。

[請求項29] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、請求項 2 6 に記載の使用。

[請求項30] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、請求項 2 6 に記載の使用。

[請求項31] 糖尿病、インスリン抵抗性症候群、メタボリックシンドローム、高血糖症、高乳酸血症、糖尿病合併症、心不全、心筋症、心筋虚血症、心筋梗塞、狭心症、脂質異常症、アテローム性硬化症、末梢動脈疾患、間欠性跛行、慢性閉塞性肺疾患、脳虚血症、脳卒中、ミトコンドリア病、ミトコンドリア脳筋症、癌および肺高血圧症からなる群から選択される疾患の治療または予防に使用するための、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項32] 糖尿病が 1 型糖尿病または 2 型糖尿病である、請求項 3 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項33] 糖尿病合併症が糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症および白内障からなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項34] 心不全が急性心不全または慢性心不全である、請求項 3 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項35] 肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、請求項31に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。