

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年6月18日(18.06.2015)

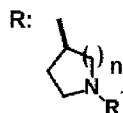
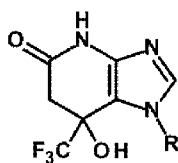


(10) 国際公開番号
WO 2015/087996 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/082945
- (22) 国際出願日: 2014年12月12日(12.12.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-258010 2013年12月13日(13.12.2013) JP
- (71) 出願人: 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 斧田 敏雄 (ONODA, Toshio); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 金子 俊雄 (KANEKO, Toshio); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 荒井 雅巳 (ARAI, Masami); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 小林 英樹 (KOBAYASHI, Hideki); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式
- 会社内 Tokyo (JP). 寺坂 直生 (TERASAKA, Naoki); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロアジア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

- (54) Title: IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVE
- (54) 発明の名称: イミダゾピリジン誘導体



(57) Abstract: A compound which has excellent LCAT activation effects, is useful as an active ingredient of a therapeutic or preventive agent for arteriosclerosis, arteriosclerotic cardiovascular disease, coronary heart disease (including heart failure, myocardial infarction, angina, cardiac ischemia, cardiovascular disorder, and angioplastic restenosis), cerebrovascular disease (including cerebral stroke and cerebral infarction), peripheral vascular disease (including diabetic vascular complication), dyslipidemia, low HDL cholesterol, high HDL cholesterol, or kidney disease, in particular, of an anti-arteriosclerosis agent, and is represented by a formula [In the formula, n is 1 or 2, and R¹ is an aryl group which may be substituted or a heteroaryl group which may be substituted.] or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 優れたLCAT活性化作用を有し、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患(心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害及び血管形成性再狭窄を含む)、脳血管疾患(脳卒中及び脳梗塞を含む)、末梢血管疾患(糖尿病血管合併症を含む)、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、又は、腎疾患の治療剤又は予防剤、特に、抗動脈硬化剤の有効成分として有用な式〔式中、nは1又は2であり、R¹は置換されてよいアリール基又は置換されてよいヘテロアリール基である。〕で表される化合物、又はその薬理上許容される塩。



WO 2015/087996 A1

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：イミダゾピリジン誘導体

技術分野

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

背景技術

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

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

[0004] 血清リポ蛋白の濃度は、脂質異常症、動脈硬化症等の疾患と関連すること

が、多くの疫学的調査の結果より示されている（例えば、非特許文献3）。血中のLDLコレステロールの濃度の増加、及び、高比重リポ蛋白（以下、HDLという）コレステロールの濃度の減少は、いずれも冠状動脈性疾患の危険因子である。

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

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

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

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：WO2008/002591号パンフレット
特許文献2：WO2012/028243号パンフレット

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Ross, R., *Annu. Rev. Physiol.* 1995年, 第57巻, 第791-804頁
非特許文献2：Steinberg, D., *J. Biol. Chem.* 1997年, 第272巻, 第20963-20966頁
非特許文献3：Badimon, J. *Clin. Invest.*, 1990年, 第85巻, 第1234-1241頁
非特許文献4：Matsuura, F., *J. Clin. Invest.* 20

06年, 第116巻, 第1435-1442頁

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

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

課題を解決するための手段

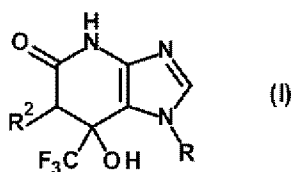
[0011] 本発明者らは、優れたLCAT活性化作用を有し、マクロファージより直接的にコレステロールの引き抜きを促進させることによる新しい抗動脈硬化薬の獲得を目指して種々の合成検討を行った。その結果、特定の構造を有するイミダゾピリジン誘導体又はその薬理上許容される塩が、優れたLCAT活性化作用を有することを見出し、本発明を完成した。

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

[0013] すなわち、本発明は、

(1) 式

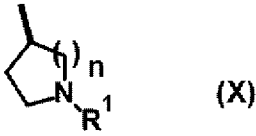
[0014] [化1]



[0015] [式中、Rは、式(X)]

[0016]

[化2]



[0017] {式中、nは、1又は2の整数であり、

R¹は、置換されてよいアリール基（当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、フェニル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ（C₁₋₆アルキル）アミノカルボニル基及びジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1乃至3個の基である。）、又は、

置換されてよいヘテロアリール基（当該ヘテロアリールは5員又は6員環である。当該ヘテロアリール基の環上の複素原子は、1又は2個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、フェニル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ（C₁₋₆アルキル）アミノカルボニル基及びジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）である。} で表される基であり、

R²は、水素原子又は水酸基である。] で表される化合物又はその薬理上許容される塩、

- (2) nが1である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、
- (3) nが2である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、
- (4) R¹が、置換されてよいアリール基（当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C

C_{3-7} シクロアルコキシ基、フェニル基、 C_{2-7} アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル基及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1乃至3個の基である。) である、(1) ~ (3) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

(6) R^1 が、置換されたフェニル基 (当該置換基は、塩素原子、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。) である、(1) ~ (3) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(7) R^1 が、置換されたフェニル基 (当該置換基は、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。) である、(1) ~ (3) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

(9) R¹が、置換されたヘテロアリアル基（当該ヘテロアリアルは5員又は6員環である。当該ヘテロアリアル基の環上の複素原子は、1個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₂₋₄アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）である、(1)～(3)のいずれか1つに記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

(11) R¹が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基（当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）である、(1)～(3)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(12) R¹が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基である、(1)～(3)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(13) R²が、水素原子である、(1)～(12)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(14) 7-ヒドロキシー-7-(トリフルオロメチル)-1-[1-[5-

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

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

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

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

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

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

1-{1-[5-(ジフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} - 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、及び、

7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} - 1, 4,

6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オンからなる群から選ばれる、(13)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(15) (+) -7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、

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

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

(+) -7-ヒドロキシ-1-{1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、及び、

(+) -1-{1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オンからなる群から選ばれる、(13)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(16) R²が、水酸基である、(1) ~ (12)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(17) 6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル

} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、及び、

6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オンからなる群から選ばれる、(16)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(18) (+)-6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、及び、

(+)-6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オンからなる群から選ばれる、(16)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(19) R¹が、置換されたフェニル基(当該置換基は、塩素原子、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)であり、R²が、水素原子であり、nが2である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(20) R¹が、置換されたフェニル基(当該置換基は、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)であり、R²が、水素原子であり、nが2である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(21) R¹が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基(当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、C₁₋₃アルキル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₃

アルコキシ基、 C_{2-4} アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)であり、 R^2 が、水素原子であり、 n が2である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

(23) R^1 が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基であり、 R^2 が、水素原子であり、 n が2である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

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

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

理上許容される塩、

(27) R¹が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基（当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）であり、R²が、水酸基であり、nが2である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩

、

(28) R¹が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基であり、R²が、水酸基であり、nが2である、(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

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

(30) 旋光度が(+)である、(1)～(14)、(16)、(17)及び(19)～(28)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(31) (1)～(30)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、

(32) (1)～(30)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、又は、腎疾患の予防若しくは治療のための医薬組成物、

(33) (1)～(30)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症の予防剤若しくは治療剤

、

(34) (1)～(30)のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、脂質異常症の予防剤若しくは治療剤

、
(35) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血中のLDLコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の予防剤若しくは治療剤、

(36) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防剤若しくは治療剤、

(37) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、LCAT活性化剤、

(38) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、可逆的LCAT活性化剤、

(39) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、抗動脈硬化剤、

(40) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、LCAT活性化方法

、
(41) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、疾患の予防若しくは治療のための方法、

(42) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、動脈硬化症の予防若しくは治療のための方法、

(43) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、脂質異常症の予防若しくは治療のための方法、

(44) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のLDLコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の予防若しくは治療のため

の方法、

(45) (1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防若しくは治療のための方法、

(46) 動脈硬化症の治療又は予防のための方法における使用のための、(1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(47) 脂質異常症の治療又は予防のための方法における使用のための、(1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、

(48) 血中のLDLコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、(1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩、及び、

(49) 血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、(1) ~ (30) のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩である。

[0018] 以下に、本発明の化合物(1)における置換基の定義を説明する。

[0019] 本願では、特に断りのない限り、互変異性体(アミド-イミド酸)のいずれの異性体も本願化合物(1)に含有され、本願では、便宜上、いずれの異性体を含む化合物(1)をも、式(1)で表される構造式、及び、それに対応する化学名で表す。

[0020] 本発明の化合物(1)において、「アリール基」は、例えば、フェニル基又はナフチル基であり、好適には、フェニル基である。

[0021] 本発明の化合物(1)において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、より好適には、塩素原子である。

[0022] 本発明の化合物(1)において、「C₁₋₆アルキル基」は、炭素数1~6個

の直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソブチル基、ペンチル基又はヘキシル基であり得、好適には、炭素数1~3個の直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素基 (C_{1-3} アルキル基) であり、より好適には、メチル基である。

[0023] 本発明の化合物(1)において、「 C_{3-7} シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基のような炭素数3~7個の環状飽和炭化水素基であり、好適には、炭素数3~6個の環状飽和炭化水素基 (C_{3-6} シクロアルキル基) であり、より好適には、シクロプロピル基である。

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

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

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

[0027] 本発明の化合物(1)において、「ジ(C_{1-6} アルキル基)アミノ基」は、

同一又は異なった2個の前記「C₁₋₆アルキル基」が結合したアミノ基であり、好適には、ジメチルアミノ基である。

[0028] 本発明の化合物(1)において、「ジ(C₁₋₆アルキル基)アミノカルボニル基」は、前記「ジ(C₁₋₆アルキル基)アミノ基」が結合したカルボニル基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニル基である。

[0029] 本発明の化合物(1)において、「ヘテロアリール基(当該ヘテロアリールは5員又は6員環である。当該ヘテロアリール基の環上の複素原子は、1又は2個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい。)」は、例えば、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピロール基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基又はチアジアゾリル基であり得、好適には、5員又は6員ヘテロアリール基(当該ヘテロアリール環上の複素原子は、1個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよい。)であり、より好適には、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基又はチアゾリル基であり、更により好適には、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基又はピリダジニル基であり、更により好適には、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基又はチアジアゾリル基であり、特に好適には、ピリジル基、ピリミジル基又はピラジニル基である。

[0030] 本発明の化合物(1)は、塩基性基を有するため、薬理上許容される酸との酸付加塩とすることができる。本発明において「その薬理上許容される塩」としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸、リンゴ酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩

を挙げることができる。

[0031] 本発明の化合物（1）又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置されることにより水分を吸収し、水和物になる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

[0032] 本発明の化合物（1）又はその薬理上許容される塩は、溶媒中に放置されることにより、溶媒から取り出して溶媒和物になる場合があり、そのような溶媒和物も本発明に包含される。

[0033] 本発明の化合物（1）には、分子内の不斉中心に基づく光学異性体が存在する。特に断りのない限り、本発明の化合物においては、これらの異性体及びこれらの異性体の混合物が全て単一の式、すなわち一般式（1）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体及びこれらの異性体の混合物をも全て含むものとする。

[0034] 本発明化合物（1）は、イミダゾピリジン環の4-5位において、幾何異性体が存在し、特に断りのない限り、シス体及びトランス体の両方が本発明に含まれる。例えば、両方の幾何異性体を製造し、それらの機器データを比較することにより、それぞれの構造を決定することができる。本発明において、4位のトリフルオロメチル基と5位の水酸基が*c i s*であることが好ましい。

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

発明の効果

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

図面の簡単な説明

[0037] [図1]本発明の試験例1及び2におけるL C A T活性化の50%効果濃度（E C₅₀）を求めるため用量反応曲線

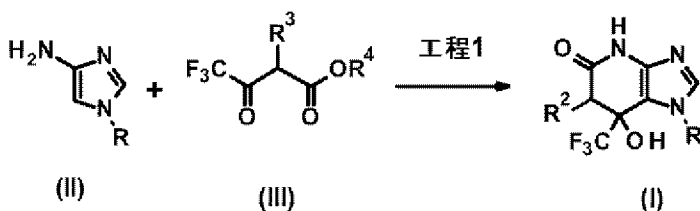
発明を実施するための形態

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

[0039] 製造法1

製造法1は、化合物（II）から本発明の化合物（I）を製造する方法である。

[0040] [化3]



[0041] 式中、R及びR²は前記と同意義を示し、R³は水素原子又は式-O-R⁵（R⁵は、水素原子、メチル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基を示す。）を示し、R⁴はメチル基又はエチル基を示す。

[0042] （工程1）

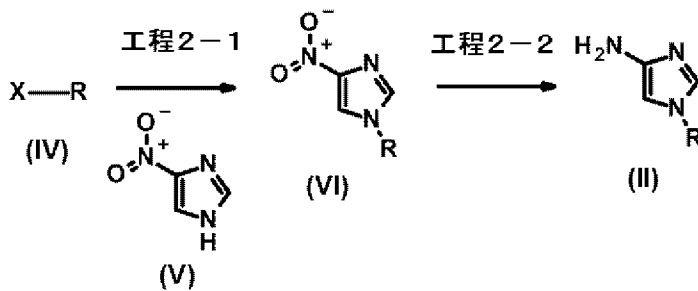
本工程は、化合物（II）及び化合物（III）を、反応に不活性な溶媒

中又は溶媒の非存在下、加熱して縮合させることにより、化合物(1)を製造する工程である。

- [0043] 本工程に用いられる溶媒としては、酢酸、ギ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール若しくはグリセリンのようなアルコール類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、エタノール及び酢酸の混合溶媒である。
- [0044] 本工程の反応温度は、通常、40℃乃至150℃であり、好適には、50℃乃至130℃であり、より好適には、60℃乃至溶媒の還流温度である。
- [0045] 本工程の反応を促進するために、反応液を加熱する他に、マイクロ波を照射することもできる。
- [0046] 本工程の反応時間は、通常、5分間乃至72時間であり、好適には、15分間乃至24時間であり、より好適には、30分間乃至3時間である。
- [0047] 化合物(111)のR⁵が、メチル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基又はtert-ブチルジフェニルシリル基の場合、上記反応により製造した化合物を、例えば、P. G. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, 2006年, John Wiley & Sons, Inc. などに記載されている方法を用いて、水酸基の保護基を除去し、化合物(1)を製造することができる。
- [0048] 製造法2

本発明の化合物の中間体 (I I) は、例えば次の方法で製造することができる。

[0049] [化4]



[0050] 式中、Rは前記と同意義を示し、Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、*p*-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基又はトリフルオロメタンスルホニル基を示す。

[0051] (工程 2-1)

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

[0052] 本工程に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン若しくはヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；又は、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；であり得、好適には、アミド類又はスルホキシド類であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシドである。

[0053] 本工程に用いられる塩基としては、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウムのような無

機塩基であり得、より好適には、炭酸カリウム又は炭酸セシウムである。

[0054] 本工程の反応温度は、好適には、 -10°C 乃至 150°C であり、より好適には、 20°C 乃至 120°C である。

[0055] 本工程の反応時間は、好適には、30分間乃至10時間であり、より好適には、1分間乃至4時間である。

[0056] (工程2-2)

本工程は、化合物(V1)を、不活性溶媒中、金属触媒存在下、接触水素化することにより、化合物(11)を製造する工程である。

[0057] 本工程に用いられる溶媒は、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、オクタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシエタノール、ジエチレングリコール若しくはグリセリンのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくは*tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；又は、これらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類若しくはエーテル類とアルコール類との混合溶媒であり、より好適には、エタノール若しくはメタノールとテトラヒドロフランとの混合溶媒である。

[0058] 本工程に用いられる金属触媒は、白金、パラジウム-活性炭素、パラジウム-活性炭素ジフェニルスルフィド複合体又はニッケルなどであり得、好適にはパラジウム-活性炭素又はパラジウム-活性炭素ジフェニルスルフィド複合体である。

[0059] 本工程に用いられる水素化剤は、水素ガス若しくはギ酸アンモニウムであり得、好適には水素ガスである。

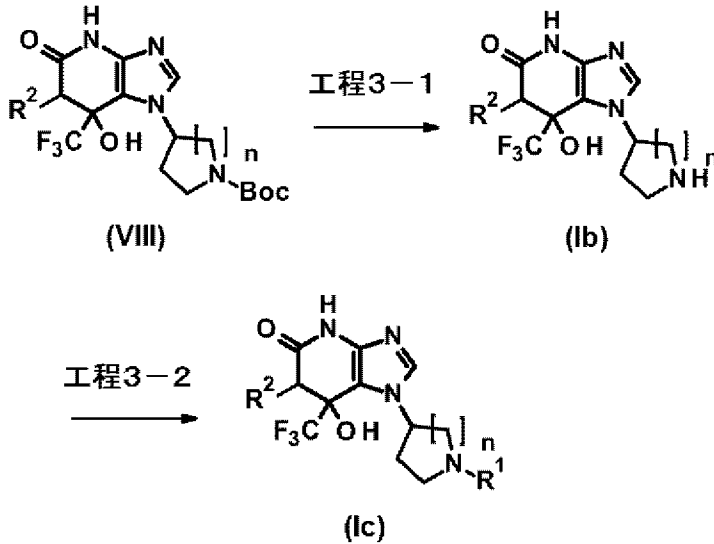
[0060] 本工程の反応温度は、好適には、 0°C 乃至 100°C であり、より好適には、 5°C 乃至 40°C である。

[0061] 本工程の反応時間は、好適には、5分間乃至10時間であり、より好適には、20分間乃至2時間である。

[0062] 製造法 3

製造法 3 は、化合物 (V I I I) から、本発明の化合物 (I b) 及び (I c) を製造する方法である。

[0063] [化5]



[0064] 式中、R¹及びR²は前記と同意義を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、nは1又は2を示す。

[0065] 化合物 (V I I I) は、例えば参考例 1 及び 2、又は、参考例 9、10、11 及び 12 に記載の方法に準じて製造することができる。

[0066] (工程 4 - 1)

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

[0067] 化合物 (V I I I) における Boc の除去に使用される試薬としては、例えば、P. G. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, 2006年, John Wiley & Sons, Inc. などに記載されている Boc の除去が可能な試薬などが挙げられる。

[0068] 本工程に用いられる溶媒は、好適には、メタノール若しくはエタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサンのよ

うなエーテル類；ジクロロメタン若しくはクロロホルムのようなハロゲン化アルキル類；酢酸エチルのようなエステル類；トルエンのような芳香族炭化水素類；又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、エーテル類又はハロゲン化アルキル類であり、更により好適には、ジクロロメタンである。

[0069] 本工程に用いられる試薬は、好適には、塩酸又はトリフルオロ酢酸であり、より好適には、トリフルオロ酢酸である。

[0070] 本工程の反応温度は、好適には、0℃乃至100℃であり、より好適には、0℃乃至50℃である。

[0071] 本工程の反応時間は、好適には、5分間乃至24時間であり、より好適には、10分間から6時間である。

[0072] (工程3-2)

本工程は、化合物(1b)を、アリアル化剤若しくはヘテロアリアル化剤と反応させることにより、化合物(1c)を製造する工程である。

[0073] 本工程に用いられる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくはtert-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン若しくはヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；又は、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；であり得、好適には、スルホキシド類であり、より好適には、ジメチルスルホキシドである。

[0074] 本工程に用いられる塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン若しくは2,6-ルチジンなどの有機塩基であり得、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピル

エチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン、ピリジン又はジメチルアミノピリジンである。

[0075] 本工程に用いられるアリール化剤若しくはヘテロアリール化剤は、式 R^1-F 、式 R^1-Cl 又は式 R^1-Br を有する化合物であり、好適には、式 R^1-F 又は式 R^1-Cl を有する化合物である (R^1 は前記と同意義を示す。)

[0076] 本工程の反応温度は、好適には、 $20^{\circ}C$ 乃至 $200^{\circ}C$ である。

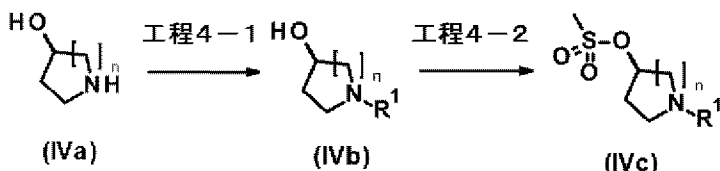
[0077] 本工程の反応を促進するために、反応液を加熱する他に、マイクロ波を照射することもできる。

[0078] 本工程の反応時間は、好適には、5分間乃至120時間であり、より好適には10分間乃至96時間である。

[0079] 製造法4

本発明の化合物の中間体 (IV) のうち、式 (IVc) で表される化合物は、例えば次の方法で製造することができる。

[0080] [化6]



[0081] 式中、 n 、 R^1 は前記と同意義を示す。

[0082] (工程4-1)

(i) 本工程は、化合物 (IVa) を、パラジウム触媒の他にリガンド及び塩基存在下、アリール化剤若しくはヘテロアリール化剤と反応させることにより、化合物 (IVb) を製造する工程である。

[0083] 本工程で使用されるパラジウム触媒、リガンド、塩基ならびに反応条件は、通常ブッフバルト・ハートウィッグ反応に使用される試薬および条件であれば特に限定されないが、例えば、A. R. Muci, S. L. Buchwald, Top. Curr. Chem. 2002年, 219巻, p. 131などに記載されている。

[0084] 本工程に用いられる溶媒は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル

、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくは *tert*-ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；又は、ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類であり、好適には、トルエンまたはジオキサンであり、より好適には、トルエンである。

[0085] 本工程に用いられるパラジウム触媒は、好適には、酢酸パラジウム (II) 又はパラジウム (0) ジベンジリデンアセトンである。

[0086] 本工程で用いられるリガンドは、好適には、2-(*tert*-ブチルホスフィノ) ビフェニル、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、2, 2'-ビス (ジフェニルホスファニル) 1, 1'-ビナフチル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル又は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ) ビフェニルであり、より好適には、2-(*tert*-ブチルホスフィノ) ビフェニル、トリ-*tert*-ブチルホスフィン又は2, 2'-ビス (ジフェニルホスファニル) 1, 1'-ビナフチルである。

[0087] 本工程で用いられる塩基は、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、*tert*-ブトキシナトリウム又は*tert*-ブトキシカリウムであり、より好適には、*tert*-ブトキシナトリウムである。

[0088] 本工程に用いられるアリール化剤若しくはヘテロアリール化剤は、式 R^1-CI 、式 R^1-Br 又は式 R^1-I を有する化合物であり、好適には、式 R^1-CI 又は式 R^1-Br を有するである (R^1 は前記と同意義を示す)。

[0089] 本工程の反応温度は、好適には 20°C 乃至 150°C であり、より好適には、50°C 乃至溶媒の還流温度である。

[0090] 本工程の反応時間は、好適には、30分間乃至12時間であり、より好適には、1時間乃至4時間である。

[0091] (ii) 或いは、本工程は、化合物 (IVa) を、不活性溶媒中、塩基存在下、アリール化剤若しくはヘテロアリール化剤と反応させることにより、化合物 (IVb) を製造する工程である。

- [0092] 本工程は、工程 3 - 2 と同様の条件で行うことができる。
- [0093] (工程 4 - 2) 化合物 (I V b) における水酸基をメタンスルホニル化することにより、化合物 (I c) を製造する工程である。
- [0094] 本工程に用いられる溶媒は、好適には、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、クロロベンゼン若しくはジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン若しくは *tert* - ブチルメチルエーテルのようなエーテル類；ベンゼン、トルエン若しくはキシレンのような芳香族炭化水素類又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、ハロゲン化アルキル類であり、更により好適には、ジクロロメタンである。
- [0095] 本工程に用いられる試薬は、好適には、メタンスルホニルクロリド又は無水メタンスルホン酸であり、より好適には、メタンスルホニルクロリドである。
- [0096] 本工程の反応温度は、好適には、0℃乃至100℃であり、より好適には、0℃乃至30℃である。
- [0097] 本工程の反応時間は、好適には、5分間乃至24時間であり、より好適には、10分間から6時間である。
- [0098] 上記各工程の生成物は、遊離化合物又はその塩として、反応終了後、必要に応じて、常法、例えば、(1) 反応液をそのまま濃縮する方法、(2) 触媒等の不溶物をろ過により除去し、ろ液を濃縮する方法、(3) 反応液に水及び水と混和しない溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、トルエン等）を加え、生成物を抽出する方法、(4) 結晶化した又は沈殿した生成物をろ取する方法等により、反応混合物から単離することができる。単離された生成物は、必要に応じて、常法、例えば、再結晶、再沈殿、各種クロマトグラフィー等により、精製することができる。又は、各工程の生成物は、単離又は精製することなく次の工程に用いることもできる。

- [0099] 本発明の化合物（1）は、遊離化合物、その薬理上許容される塩、水和物、又は溶媒和物の物質として単離され、精製される。本発明の化合物（1）の薬理上許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより、製造することができる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、又は各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。
- [0100] 各種の異性体は、異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、ラセミ混合物は、光学活性な塩基若しくは酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化又はキラルカラムを用いたクロマトグラフィー等により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオ混合物は、分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。又、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。
- [0101] 本発明の一般式（1）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与形態としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤若しくはシロップ剤等による経口投与、又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができる。全身的又は局所的に投与することができる。
- [0102] 本発明の一般式（1）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の経口用の医薬の形態としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、又はエリキシル剤等が挙げられる。非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、又は坐剤等が挙げられる。これらの形態の医薬は、賦形剤、結合剤、希釈剤、安定化剤、防腐剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、又は湿潤化剤等の薬学的に許容される添加剤から、必要に応じて適宜選択した添加剤を用いて、常法に従って調製することができる。
- [0103] 本発明の一般式（1）を有する化合物又はその薬理上許容される塩の投与する際の投与量は、その投与される者（温血動物、例えばヒト）の症状、体重、年齢、投与方法等により異なる。例えば、経口投与の場合には、1回当

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

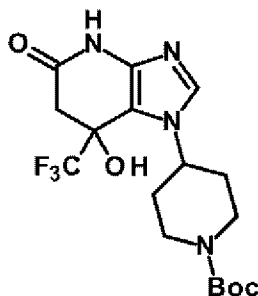
[0104]

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

実施例

[0105] （参考例1）4-[7-ヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

[0106] [化7]



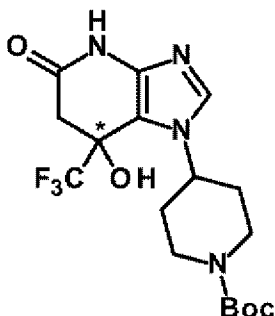
[0107] 4-(4-ニトロ-1*H*-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (WO2005/92864号パンフレットに記載された化合物、210mg、0.709mmol) 及び10%パラジウム-活性炭素 (100mg) のエタノール (5mL) 懸濁液を水素雰囲気下、3.5時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下、溶媒を留去して得られた残

渣のエタノール（3 mL）及び酢酸（1 mL）混合溶液に、トリフルオロアセト酢酸エチル（313 μ L、2.13 mmol）を加え、80°Cで80分間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝88／12－0／100（グラジェント）〕で精製し、標記化合物（220 mg、収率：77%）を得た。

[0108] $^1\text{H-NMR}$ (500Hz, DMSO- D_6) δ : 10.30 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.21 (1H, s), 4.42 (1H, m), 4.19-4.01 (2H, m), 3.07 (1H, d, J=17Hz), 2.93-2.65 (2H, m), 2.77 (1H, d, J=17Hz), 2.10-2.00 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.88-1.79 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.42 (9H, s)。

[0109] (参考例2)

[0110] [化8]



[0111] 参考例1にて製造された4-[7-ヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(400 mg、0.989 mmol)の酢酸エチル-メタノール(1/1)(4 mL)混合溶液を中性シリカゲルに吸着させ、減圧下、溶媒を留去して得られた粉末を、フラッシュLC〔カラム：Chiral flash IA(30 mm i. d. x 100 mm)；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=93/7、流速：12 mL/分〕で3回に分けて精製し、目的化合物(188 mg、収率：47%、光学活性体)を得た。

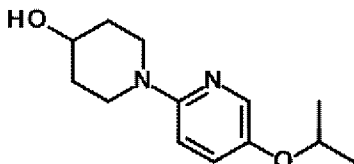
[0112] 光学純度はHPLC〔カラム：Chiralpak IA(4.6 mm i. d. x 250 mm)；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=8

0 / 20、流速 1.0 mL / 分] を用いて測定した。

[0113] 光学純度 99% 以上 (保持時間: 5.0 分)。

[0114] (参考例 3) 1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - オール

[0115] [化9]



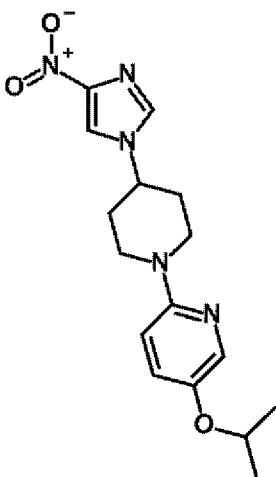
[0116] 2-ブロモ-5-イソプロポキシピリジン (3.25 g、15.0 mmol) 及び 4-ヒドロキシピペリジン (1.98 g、19.6 mmol)、のトルエン (50 mL) 溶液に、tert-ブトキシナトリウム (3.18 g、33.1 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (689 mg、0.752 mmol) 及び 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1'-ビナフチル (468 mg、0.752 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80°C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後ろ過し、減圧下にて、ろ液の溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 0 / 100 (グラジエント)] で精製して、標記化合物 (2.67 g、収率: 75%) を得た。

[0117] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (1H, d, J=3Hz), 7.13 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.65 (1H, d, J=9Hz), 4.42-4.31 (1H, m), 3.98-3.84 (3H, m), 3.10-3.01 (2H, m), 2.03-1.94 (2H, m), 1.67-1.53 (2H, m), 1.48 (1H, d, J=4Hz), 1.30 (6H, d, J=6Hz)。

[0118] (参考例 4) 1 - {1 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル} - 1 H - イミダゾール - 4 - アミン

[0119]

[化10]



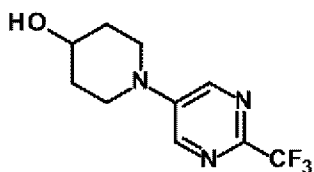
[0120] 参考例3にて製造された1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール及びトリエチルアミン(2.63 mL、19.0 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、0℃にて、塩化メタンスルホニル(1.28 mL、16.4 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に氷水を加え、分液し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチル、ヘキサンで順次洗浄して、合成中間体Bを得た。

[0121] 4-ニトロ-1H-イミダゾール(651 mg、5.76 mmol)及び上記操作にて得られた合成中間体BのDMF(20 mL)溶液に、炭酸セシウム(2.25 g、6.91 mmol)を加え、120℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=50/50-0/100(グラジエント)〕で精製して、標記化合物(0.76 g、収率：36%)を得た。

[0122] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 7.94(1H, d, J=3Hz), 7.83(1H, d, J=2Hz), 7.54(1H, d, J=2Hz), 7.18(1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 6.71(1H, d, J=9Hz), 4.47-4.30(3H, m), 4.28-4.17(1H, m), 3.00-2.90(2H, m), 2.29-2.20(2H, m), 2.09-1.97(2H, m), 1.32(6H, d, J=6Hz)。

[0123] (参考例5) 1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-オール

[0124] [化11]

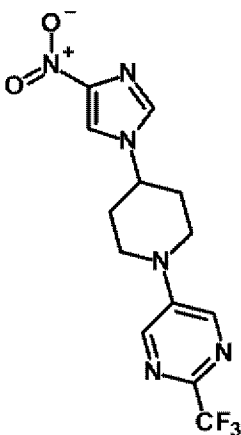


[0125] 5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.71g、9.37mmol)及び4-ヒドロキシピペリジン(1.20g、11.9mmol)のDMSO(10mL)溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(2.90mL、19.4mmol)を加え、80℃にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、減圧下にて、得られた有機相の溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=70/30-0/1000(グラジェント)]で精製して、標記化合物(1.95g、収率：84%)を得た。

[0126] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.42 (2H, s), 4.06-3.96 (1H, m), 3.74-3.66 (2H, m), 3.26-3.17 (2H, m), 2.08-2.00 (2H, m), 1.77-1.67 (2H, m), 1.56-1.53 (1H, m)。

[0127] (参考例6) 1-{1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ピペリジン-4-イル}-1H-イミダゾール-4-アミン

[0128] [化12]

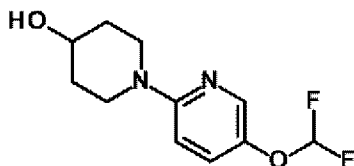


[0129] 1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オールの代わりに、参考例5にて製造された1-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル]ピペリジン-4-オール(1.92g、7.77mmol)を用いて、参考例4と同様に反応を行い、標記化合物(1.07g、収率：43%)を得た。

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.70 (2H, s), 8.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 4.57-4.47 (1H, m), 4.22 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.14-1.96 (4H, m)。

[0131] (参考例7) 1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-オール

[0132] [化13]



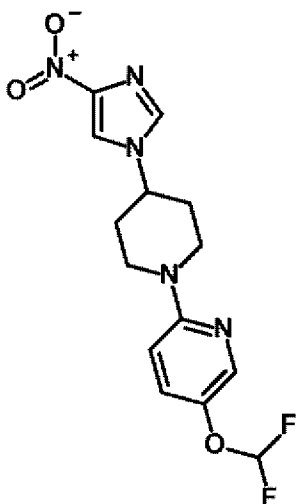
[0133] 2-ブロモ-5-イソプロポキシピリジンの代わりに、2-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(J. Med. Chem.、2010年、第53巻、第8421-8439頁に記載された化合物、2.85g、12.7mmol)を用いて、参考例3と同様に反応を行い、標記化合物(2.11g、収率：68%)を得た。

[0134] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 6.65 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.39 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.06-3.98 (2H, m), 3.97-3.88 (1H, m), 3.21-3.11 (2H, m), 2.02-1.93 (2H, m), 1.64-1.51 (3H, m)。

[0135] (参考例8) 1-{1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1H-イミダゾール-4-アミン

[0136]

[化14]

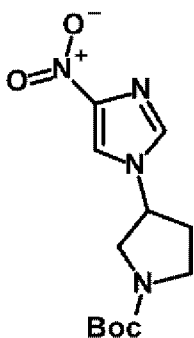


[0137] 1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール
の代わりに、参考例7にて製造された1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピ
リジン-2-イル]ピペリジン-4-オール(1.91g、7.82mmol)
を用いて、参考例4と同様に反応を行い、標記化合物(447mg、収
率：25%)を得た。

[0138] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
7.54 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 6.71 (1H, d, $J=9\text{Hz}$),
6.43 (1H, t, $J=74\text{Hz}$), 4.52-4.43 (2H, m), 4.33-4.22 (1H, m), 3.06-2.9
5 (2H, m), 2.29-2.20 (2H, m), 2.05-1.92 (2H, m)。

[0139] (参考例9) 3-(4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)ピロリ
ジン-1-カルボン酸tert-ブチル

[0140] [化15]



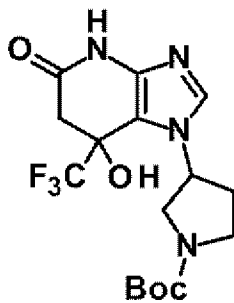
[0141] 1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール

の代わりに、3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(13.0g、69.4mmol)を用いて、参考例4と同様に反応を行い、標記化合物(7.54g、収率:77%)を得た。

[0142] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.81 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 4.84-4.79 (1H, m), 3.91 (1H, dd, $J=12\text{Hz}$, 6Hz), 3.76-3.63 (3H, m), 2.57-2.48 (1H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 1.49 (9H, s)。

[0143] (参考例10) 化合物A-1、及び、化合物A-2

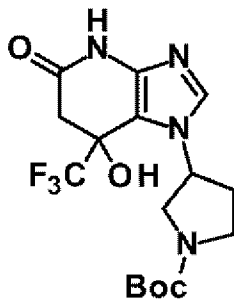
[0144] [化16]



Less polar

[0145] 及び、

[0146] [化17]



Polar

[0147] 参考例9にて製造された3-(4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.17g、12.6mmol)及び10%パラジウム-活性炭素(550mg)のメタノール(110mL)懸濁液を、水素雰囲気下、3時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下にて、溶媒を留去して得られた残渣のエタノール(45mL)溶液に、酢酸(15mL)及び4,4,4-トリフルオロアセト酢酸エチル(5.

1 mL、35 mmol) を加え、80℃にて2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下にて、反応液の溶媒を留去し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。得られた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：(i)ヘキサン/酢酸エチル=25/75-0/100(グラジエント)、(ii)酢酸エチル/メタノール=100/0-97/3(グラジエント)〕で精製し、先に溶出する化合物A-1(2g、収率：42%)、及び、後に溶出する化合物A-2(1.77g、37%)をそれぞれ得た。

[0148] 化合物A-1：

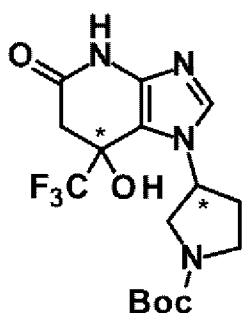
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.36 (1H, s), 7.73-7.71 (1H, m), 7.32 (1H, s), 5.07-4.94 (1H, m), 3.79-3.69 (1H, m), 3.61-3.54 (1H, m), 3.42-3.27 (2H, m), 3.11 (1H, d, J=17Hz), 2.77 (1H, d, J=17Hz), 2.37-2.28 (2H, m), 1.41-1.39 (9H, m)。

[0149] 化合物A-2：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.37 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.33 (1H, s), 5.09-5.04 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 3.49-3.31 (3H, m), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 2.78 (1H, d, J=17Hz), 2.39-2.13 (2H, m), 1.42-1.41 (9H, m)。

[0150] (参考例11)

[0151] [化18]



[0152] 参考例10にて製造された化合物A-1(2.72g、6.97mmol)の酢酸エチル溶液をシリカゲルに吸着させ、減圧下にて、溶媒を留去して得

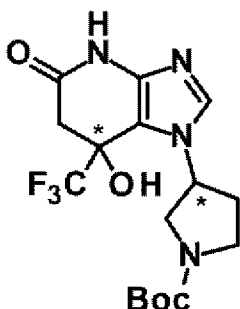
られた粉末をフラッシュLC [カラム：Chiral flash IA (30 mm i. d. x 100 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=90/10、流速：12 mL/分] で精製し、目的化合物 (1.19 g、収率：43%、光学活性体) を得た。

[0153] 光学純度はHPLC [カラム：Chiralpak IA (4.6 mm i. d. x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=70/30、流速：1.0 mL/分] を用いて測定した。

[0154] 光学純度99%以上 (保持時間：4.6分)。

[0155] (参考例12)

[0156] [化19]



[0157] 参考例10にて製造された化合物A-2 (2.49 g、6.38 mmol) の酢酸エチル、及び、メタノール混合溶液をシリカゲルに吸着させ、減圧下にて、溶媒を留去して得られた粉末をフラッシュLC [カラム：Chiral flash IA (30 mm i. d. x 100 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=95/5、流速：12 mL/分] で精製し、目的化合物 (820 mg、収率：33%、光学活性体) を得た。

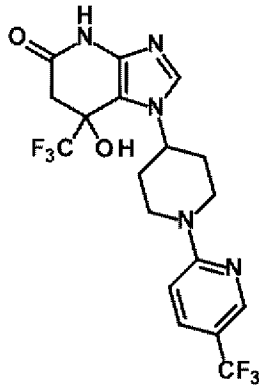
[0158] 光学純度はHPLC [カラム：Chiralpak IA (4.6 mm i. d. x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=70/30、流速：1.0 mL/分] を用いて測定した。

[0159] 光学純度99%以上 (保持時間：4.2分)。

[0160] (実施例1) 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジ

ン-5-オン

[0161] [化20]



[0162] 参考例1にて製造された4-[7-ヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(100mg、0.247mmol)のジクロロメタン(1mL)懸濁液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を0℃で加え、室温下、1時間攪拌した。減圧下、反応液の溶媒を留去して、得られた残渣のDMSO(1mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(126μL、0.741mmol)及び2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(44.6μL、0.370mmol)を加え、一晩攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=88/12-0/10(グラジェント)]で精製し、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=88/12-0/10(グラジェント)]で精製し、標記化合物(53.5mg、収率：48%)を得た。

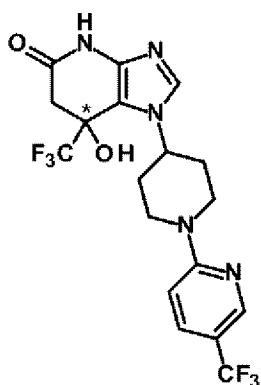
[0163] $^1\text{H-NMR}$ (500Hz, DMSO- d_6) δ : 10.31 (1H, s), 8.45-8.38 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J=10Hz 3Hz), 7.79 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=10Hz), 4.71-4.55 (3H, m), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 2.97 (2H, m), 2.79 (1H, d, J=17Hz), 2.21-2.12 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.98-1.90 (1H, m), 1.74 (1

H, m) ;

MS (ESI) m/z: 450 (M+H)⁺.

[0164] (実施例2) (+) - 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル) - 1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン

[0165] [化21]



[0166] 実施例1にて製造された7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル) - 1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン (480mg、1.07mmol) の酢酸エチル-メタノール (1/1) (8mL) 混合溶液を中性シリカゲルに吸着させ、減圧下、溶媒を留去して得られた粉末を、フラッシュLC [カラム: Chiral flash IA (30mm i. d. x 100mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン/IPA=80/20、流速: 12mL/分] で精製し、標記化合物 (233mg、収率: 49%、光学活性体) を得た。

[0167] 光学純度はHPLC [カラム: Chiralpak IA (4.6mm i. d. x 250mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン/IPA=80/20、流速1.0mL/分] を用いて測定した。

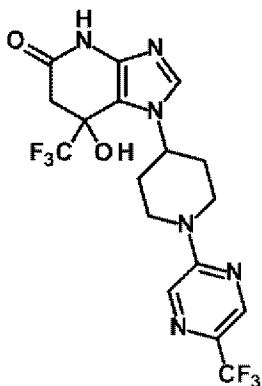
[0168] 光学純度99%以上 (保持時間: 7.6分) ;

$[\alpha]_D^{25} = +31^\circ$ (DMF, c=0.970)。

[0169] (実施例3) 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル) - 1 - {1 -

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

[0170] [化22]



[0171] 参考例1にて製造された4-[7-ヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(647mg、1.60mmol)のジクロロメタン(6mL)懸濁液に、トリフルオロ酢酸(6mL)を0℃で加え、室温下、1時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルに滴下し、生じた沈殿をろ取して、固体(813mg)を得た。

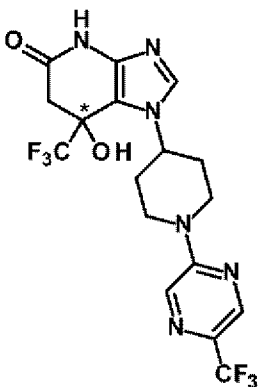
[0172] 上記操作にて得られた固体の一部(100mg)のDMSO(1mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(203μL、1.20mmol)及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(44.3μL、0.359mmol)を加え、3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にジクロロメタンを加え、生じた固体をろ取し、標記化合物(73.0mg、収率：67%)を得た。

[0173] ¹H-NMR (500Hz, DMSO-d₆) δ: 10.31 (1H, s), 8.53-8.49 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.26 (1H, s), 4.77-4.59 (3H, m), 3.14-3.02 (2H, m), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 2.79 (1H, d, J=17Hz), 2.25-2.03 (2H, m), 2.01-1.92 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m);

MS (ESI) m/z : 451 (M+H)⁺.

[0174] (実施例4) (+) - 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル) - 1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン

[0175] [化23]



[0176] 実施例3にて製造された7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル) - 1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン (420 mg、0.933 mmol) の酢酸エチル-メタノール (1/1) (16 mL) 混合溶液を中性シリカゲルに吸着させ、減圧下、溶媒を留去して得られた粉末を、フラッシュLC [カラム: Chiral flash IA (30 mm i. d. x 100 mm); ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン/IPA=80/20、流速: 12 mL/分] で6回に分けて精製し、標記化合物 (141 mg、収率: 22%、光学活性体) を得た。

[0177] 光学純度はHPLC [カラム: Chiralpak IA (4.6 mm i. d. x 250 mm); ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン/IPA=70/30、流速1.0 mL/分] を用いて測定した。

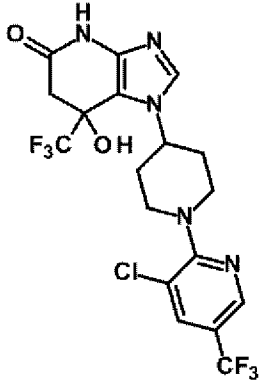
[0178] 光学純度99%以上 (保持時間: 5.6分);

$[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ (DMF, $c=1.01$)。

[0179] (実施例5) 1 - {1 - [3-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリ

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

[0180] [化24]



[0181] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジンの代わりに、3-クロロ-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (46.9 μ L、0.359 mmol) を用いて、実施例3と同様に反応を行い、標記化合物 (72.0 mg、収率：62%) を得た。

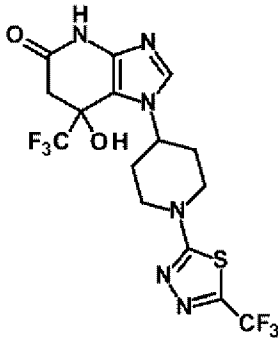
[0182] $^1\text{H-NMR}$ (500Hz, DMSO- d_6) δ : 10.31 (1H, s), 8.59-8.56 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=2Hz), 7.83 (1H, s), 7.25 (1H, s), 4.55 (1H, m), 4.27-4.13 (2H, m), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 2.98 (2H, m), 2.78 (1H, d, J=17Hz), 2.27-2.15 (2H, m), 2.03-1.87 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 484 (M+H) $^+$ 。

[0183] (実施例6) 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

[0184]

[化25]



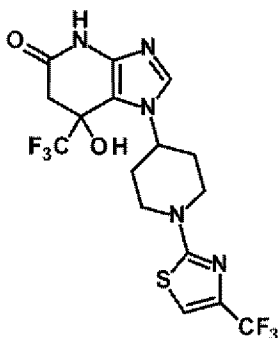
[0185] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジンの代わりに、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール(75mg、0.398mmol)を用いて、実施例3と同様に反応を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=100/0-80/20]で精製して、標記化合物(78mg、収率：68%)を得た。

[0186] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 10.34 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.29 (1H, s), 4.65-4.55 (1H, m), 4.15-4.03 (2H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 3.09 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 2.78 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 2.27-2.15 (1H, m), 2.02-1.90 (3H, m);

MS (ESI) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0187] (実施例7) 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアジアゾール-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

[0188] [化26]

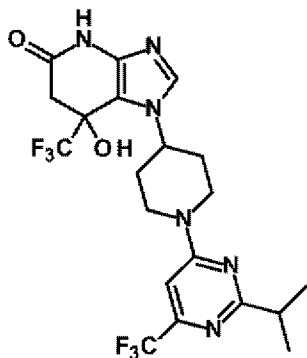


[0189] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールの代わりに、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール(108mg、0.578mmol)を用いて、実施例6と同様に反応を行い、標記化合物(43mg、収率:26%)を得た。

[0190] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.33 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.28 (1H, s), 4.60-4.50 (1H, m), 4.11-4.00 (2H, m), 3.29-3.05 (3H, m), 2.78 (1H, d, J=16Hz), 2.21-2.10 (2H, m), 2.00-1.82 (2H, m);
MS (ESI) m/z: 456 (M+H) $^+$ 。

[0191] (実施例8) 7-ヒドロキシ-1-{1-[2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

[0192] [化27]



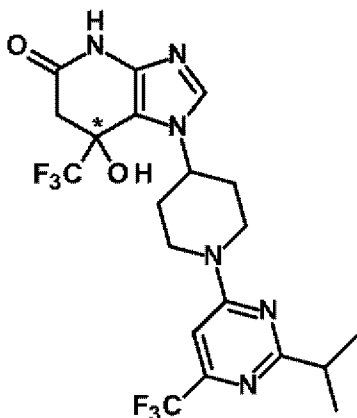
[0193] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールの代わりに、4-クロロ-2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(138mg、0.614mmol)を用いて、実施例6と同様に反応を行い、標記化合物(129mg、収率:71%)を得た。

[0194] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.32 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.16 (1H, s), 4.66-4.55 (1H, m), 3.37-2.88 (6H, m), 2.79 (1H, d, J=17Hz), 2.22-1.70 (4H, m), 1.23 (6H, d, J=7Hz);
MS (ESI) m/z: 493 (M+H) $^+$ 。

[0195] (実施例9) (+)-7-ヒドロキシ-1-{1-[2-イソプロピル-

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

[0196] [化28]



[0197] 参考例2にて製造された化合物 (2.15g、5.32mmol) のジクロロメタン (20mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.4mL、44.0mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を、ジエチルエーテル (90mL) 及びヘキサン (20mL) の混合溶媒に0℃で滴下し、室温にて3時間攪拌した。生じた固体をろ取して、トリフルオロ酢酸塩化合物 (2.36g) を得た。

[0198] 得られたトリフルオロ酢酸塩化合物 (220mg) 及び4-クロロ-2-イソプロピル-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン (WO2010/134478号パンフレットに記載された化合物、180mg、0.801mmol) のDMSO (3.0mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25mL、1.50mmol) を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、減圧下にて、得られた有機相の溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=50/50-0/100] で精製して、標記化合物 (205mg、収率:79%、光学活性体) を得た。

[0199] 光学純度はHPLC [カラム:Chiralpak IA (4.6mm i. d. x 250mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒:ヘキサン/IPA=7

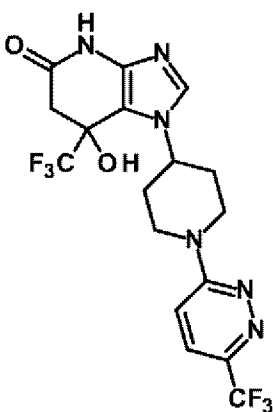
0 / 30、流速 1.0 mL / 分] を用いて測定した。

[0200] 光学純度 99% 以上 (保持時間: 4.6 分) ;

$[\alpha]_D^{25} = +32^\circ$ (DMF, $c=0.996$)。

[0201] (実施例 10) 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

[0202] [化29]



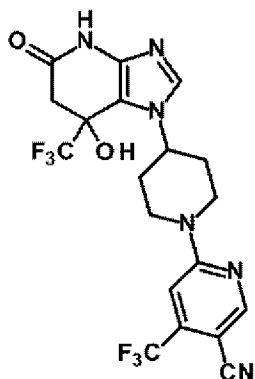
[0203] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールの代わりに、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン (48.0 mg、0.263 mmol) を用いて、実施例 6 と同様に反応を行い、標記化合物 (12 mg、収率: 11%) を得た。

[0204] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 10.33 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 4.79-4.58 (3H, m), 3.15-3.01 (3H, m), 2.79 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.23-2.03 (2H, m), 2.01-1.93 (1H, m), 1.86-1.74 (1H, m) ;

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

[0205] (実施例 11) 6-{4-[7-ヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル

[0206] [化30]



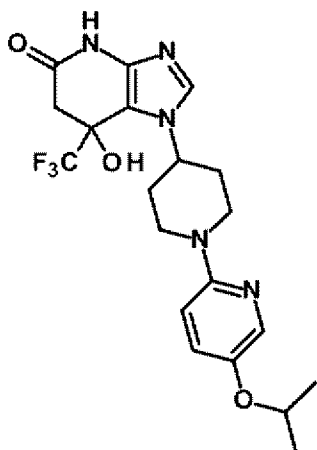
[0207] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールの代わりに、6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル (57.0 mg、0.276 mmol) を用いて、実施例6と同様に反応を行い、標記化合物 (46 mg、収率：39%) を得た。

[0208] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 10.33 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.28 (1H, s), 4.96-4.56 (3H, m), 3.20-3.04 (3H, m), 2.79 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.23-2.14 (1H, m), 2.14-2.00 (1H, m), 2.00-1.92 (1H, m), 1.84-1.71 (1H, m);

MS (ESI) m/z : 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0209] (実施例12) 7-ヒドロキシ-1-{1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

[0210] [化31]



[0211] 参考例4にて製造された1-{1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}-1H-イミダゾール-4-アミン(0.76g、2.3mmol)及び10%パラジウム-活性炭素(0.25g)のメタノール(20mL)及びTHF(10mL)の懸濁液に、酢酸(パスツールピペット3滴)を加え、水素雰囲気下、1時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣のエタノール(9mL)及び酢酸(3mL)混合溶液に、トリフルオロアセト酢酸エチル(313 μ L、2.13mmol)を加え、80°Cで1.5時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=50/50-0/100(グラジエント)〕で精製し、標記化合物(546mg、収率：49%)を得た。

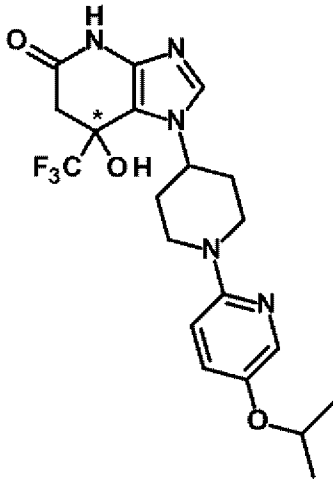
[0212] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.32 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=3Hz), 7.79 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.23 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=9Hz), 4.53-4.27 (4H, m), 3.09 (1H, d, J=16Hz), 2.81-2.66 (3H, m), 2.18-2.00 (2H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.84-1.72 (1H, m), 1.23 (6H, d, J=6Hz);

MS (ESI) m/z : 440 (M+H) $^+$ 。

[0213] (実施例13) (+)-7-ヒドロキシ-1-{1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル}-7-(トリフルオロメチル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

[0214]

[化32]



[0215] 実施例12にて製造された7-ヒドロキシ-1-〔1-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル〕-7-(トリフルオロメチル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-オン(506mg、1.15mmol)の酢酸エチル-メタノール(1/1)(5mL)混合溶液を中性シリカゲルに吸着させ、減圧下、溶媒を留去して得られた粉末を、フラッシュLC〔カラム：Chiralflash IA(30mm i.d. x 100mm)；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=90/10、流速：12mL/分〕で3回に分けて精製し、標記化合物(240mg、収率：47%、光学活性体)を得た。

[0216] 光学純度はHPLC〔カラム：Chiralpak IA(4.6mm i.d. x 250mm)；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=80/20、流速1.0mL/分〕を用いて測定した。

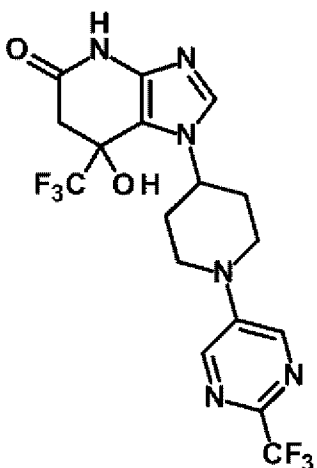
[0217] 光学純度99%以上(保持時間：7.8分)；

$[\alpha]_D^{25} = +17^\circ$ (DMF, c=0.890)。

[0218] (実施例14) 7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-〔1-〔2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル〕ピペリジン-4-イル〕-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-オン

[0219]

[化33]



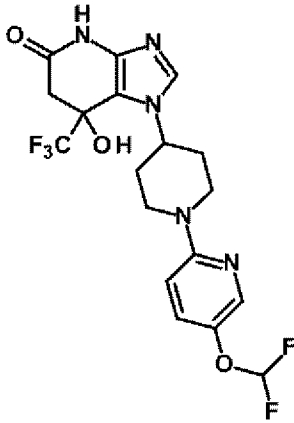
[0220] 参考例6にて製造された1- {1- [2- (トリフルオロメチル) ピリジン-5-イル] ピペリジン-4-イル} -1H-イミダゾール-4-アミン(1.07g、3.13mmol)及び10%パラジウム-活性炭素(640mg)のメタノール(15mL)及びTHF(5mL)の懸濁液を、水素雰囲気下、6時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣のエタノール(30mL)及び酢酸(10mL)混合溶液に、トリフルオロアセト酢酸エチル(1.50g、8.15mmol)を加え、80℃で4時間攪拌した。減圧下にて、溶媒を留去し、酢酸エチル及び飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=40/60-0/100(グラジエント)]で精製して、標記化合物(342mg、収率：28%)を得た。

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 10.33 (1H, s), 8.68 (2H, s), 7.83 (1H, s), 7.26 (1H, s), 4.62-4.52 (1H, m), 4.22 (2H, t, $J=16\text{Hz}$), 3.13-2.97 (3H, m), 2.79 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.22-2.10 (2H, m), 1.97-1.81 (2H, m);
MS (ESI) m/z : 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0222] (実施例15) 1- {1- [5- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -7-ヒドロキシ-7- (トリフルオロメチ

ル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン

[0223] [化34]



[0224] 参考例8にて製造された1- {1- [5- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -1H-イミダゾール-4-アミン(447 mg、1.32 mmol)及び10%パラジウム-活性炭素(0.15 g)のメタノール(10 mL)及びTHF(10 mL)の懸濁液に、酢酸(パスツールピペット3滴)を加え、水素雰囲気下、1時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣のエタノール(9 mL)及び酢酸(3 mL)混合溶液に、トリフルオロアセト酢酸エチル(313 μ L、2.13 mmol)を加え、80°Cで2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：(i)ヘキサン/酢酸エチル=50/50-0/100(グラジエント)、(ii)酢酸エチル/メタノール=100/0-90/10(グラジエント)]で精製し、更に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[NH-シリカゲル、溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=100/0-90/10(グラジエント)]で精製して、標記化合物(195 mg、収率：33%)を得た。

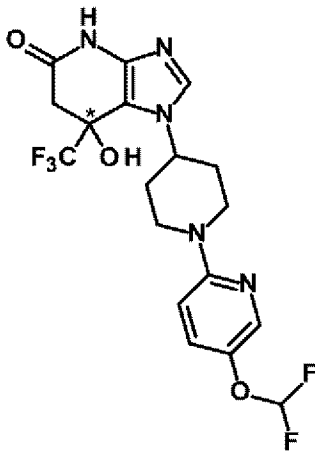
[0225] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.31 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=3Hz), 7.78 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=9Hz, 3Hz), 7.24 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=74 Hz), 6.95 (1H, d, J=9Hz), 4.58-4.38 (3H, m), 3.09 (1H, d, J=17Hz), 2.92-2.74 (3H, m), 2.19-1.97 (2H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 1.82-1.69 (1H,

m) ;

MS (ESI) m/z: 448 (M+H)⁺.

[0226] (実施例16) (+) - 1 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 7 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - オン

[0227] [化35]



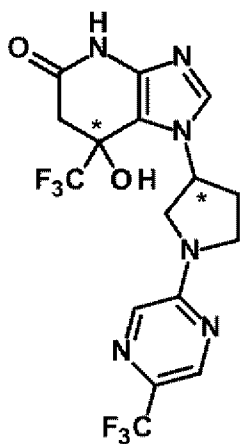
[0228] 実施例15にて製造された1 - { 1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル } - 7 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 5 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - オン (190 mg、0.425 mmol) を IPA (4 mL) 及びメタノール (30 mL) に溶解し、減圧下、結晶が析出するまで濃縮した。得られた残渣にメタノール (4 mL) を加え、加温した溶液を中性シリカゲルに吸着させ、減圧下、溶媒を留去して得られた粉末を、フラッシュ LC [カラム: Chiral flash IA (30 mm i. d. x 100 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン / IPA = 85 / 15、流速: 12 mL / 分] で3回に分けて精製し、更に、フラッシュ LC [カラム: Chiral flash IA (30 mm i. d. x 100 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン / IPA = 85 / 15、流速: 12 mL / 分] で精製して、標記化合物 (79.5 mg、収率: 42%、光学活性体) を得た。

[0229] 光学純度はHPLC [カラム: Chiralpak IA (4.6 mm i. d. x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン/IPA=50/50、流速1.0 mL/分] を用いて測定した。

[0230] 光学純度98%以上 (保持時間: 4.9分) ;
 $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$ (DMF, c=0.943)。

[0231] (実施例17)

[0232] [化36]



[0233] 4-[7-ヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに、参考例11にて製造された化合物を用いて、実施例3に記載された方法と同様に反応を行い、目的化合物(109 mg、収率: 83%、光学活性体)を得た。

[0234] 光学純度はHPLC [カラム: Chiralpak IA (4.6 mm i. d. x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン/IPA=70/30、流速: 1.0 mL/分] を用いて測定した。

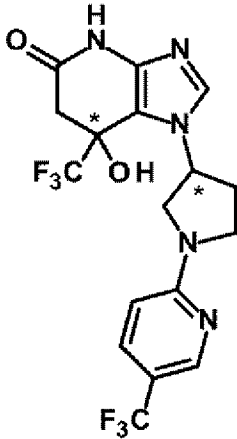
[0235] 光学純度99%以上 (保持時間: 6.4分)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.39 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.40 (1H, s), 5.26-5.23 (1H, m), 4.07-4.02 (1H, m), 3.96-3.90 (1H, m), 3.74-3.68 (2H, m), 3.12 (1H, d, J=17Hz), 2.80 (1H, d, J=17Hz), 2.58-2.46 (2H, m) ;

MS (ESI) m/z: 437 (M+H) $^+$ 。

[0236] (実施例 18)

[0237] [化37]



[0238] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジンの代わりに、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例 17 に記載された方法と同様に反応を行い、目的化合物 (99 mg、収率：75%、光学活性体) を得た。

[0239] 光学純度は HPLC [カラム：Chiralpak IA (4.6 mm i. d. x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA = 70/30、流速：1.0 mL/分] を用いて測定した。

[0240] 光学純度 99% 以上 (保持時間：5.4 分)

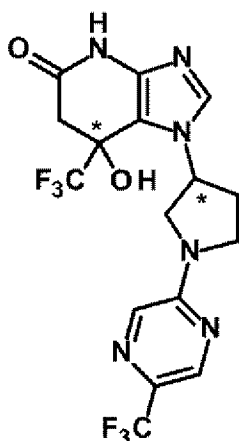
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.38 (1H, s), 8.41 (1H, brs), 7.82 (1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.72 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=9Hz), 5.52-5.16 (1H, m), 4.00-3.95 (1H, m), 3.87-3.80 (1H, m), 3.65-3.56 (2H, m), 3.45 (1H, brs), 3.12 (1H, d, J=16Hz), 2.79 (1H, d, J=16Hz), 2.55-2.45 (1H, m);

MS (ESI) m/z: 436 (M+H) $^+$ 。

[0241] (実施例 19)

[0242]

[化38]



[0243] 4-[7-ヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに、参考例12にて製造された化合物を用いて、実施例3に記載された方法と同様に反応を行い、目的化合物(89mg、収率:66%、光学活性体)を得た。

[0244] 光学純度はHPLC[カラム:Chiralpak IA(4.6mm i.d. x 250mm);ダイセル社製、溶出溶媒:ヘキサン/IPA=70/30、流速:1.0mL/分]を用いて測定した。

[0245] 光学純度99%以上(保持時間:6.7分)

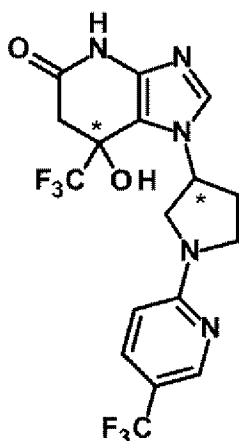
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.39 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.17 (1H, brs), 7.67 (1H, s), 7.38 (1H, s), 5.32-5.26 (1H, m), 4.04-3.99 (1H, m), 3.88-3.68 (3H, m), 3.13 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.80 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.58-2.30 (2H, m);

MS (ESI) m/z : 437 (M+H) $^+$ 。

[0246] (実施例20)

[0247]

[化39]



[0248] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジンの代わりに、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンを用いて、実施例19に記載された方法と同様に反応を行い、目的化合物(99mg、収率：75%、光学活性体)を得た。

[0249] 光学純度はHPLC [カラム：Chiralpak IA (4.6mm i. d. x 250mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン/IPA=70/30、流速：1.0mL/分] を用いて測定した。

[0250] 光学純度99%以上(保持時間：5.6分)

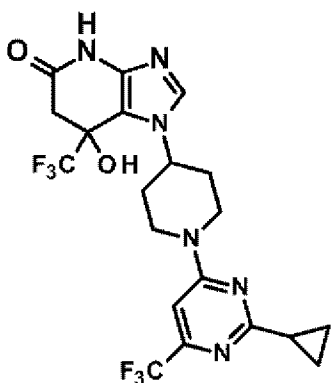
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10.39 (1H, s), 8.43 (1H, brs), 7.83 (1H, d, J=9Hz, 2Hz), 7.62 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=9Hz), 5.29-5.23 (1H, m), 3.96-3.92 (1H, m), 3.79-3.53 (3H, m), 3.13 (1H, d, J=17Hz), 2.80 (1H, d, J=17Hz), 2.56-2.29 (2H, m) ;

MS (ESI) m/z : 436 (M+H) $^+$ 。

[0251] (実施例21) 1-{1-[2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}-7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

[0252]

[化40]



[0253] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールの代わりに、4-クロロ-2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(95mg、0.427mmol)を用いて、実施例6と同様に反応を行い、標記化合物(71mg、収率:58%)を得た。

[0254] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.06 (1H, s), 4.63-4.35 (1H, m), 3.07-2.87 (3H, m), 2.74 (1H, d, J=16Hz), 2.13-1.66 (7H, m), 0.97-0.89 (4H, m);

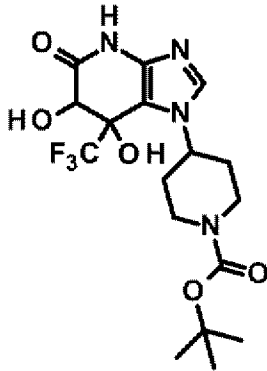
MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺.

[0255] (参考例15)

水素化ナトリウム(63%、5.13g、135mmol)のトルエン(80mL)懸濁液に、室温で2-トリエチルシリルオキシ酢酸エチル(文献J. Org. Chem.、2008年、第73巻、第6268-6278頁に記載された化合物、18.4g、84.1mmol)、及び、エタノール(0.148mL、2.52mmol)のトルエン(40mL)溶液を加え、続いて、トリフルオロ酢酸エチル(15.07mL、126.2mmol)のトルエン(20mL)溶液を加え、5分間攪拌した後、80℃にて30分間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去して、油状粗生成物(23.6g)を得た。

[0256] (参考例16) 4-[6,7-ジヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフ

ルオロメチル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル [0257] [化41]



[0258] 4-(4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (WO2005/92864号パンフレットに記載された化合物、6.2g、21mmol)、及び、10%パラジウム-活性炭素 (1g) のメタノール (180mL) 懸濁液を水素雰囲気下、5.5時間攪拌した。セライトろ過後、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて生じた粉末をろ別し、さらに減圧下、ろ液の溶媒を留去して、合成中間体 (5.4g) を得た。

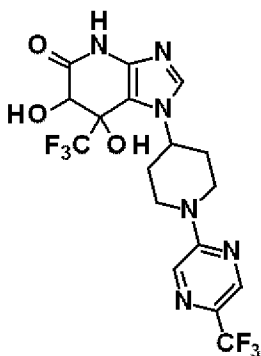
[0259] 上記操作にて得られた合成中間体の一部 (2g)、及び、参考例15にて製造された油状粗生成物の一部 (7.1g) のエタノール (30mL)、及び、酢酸 (10mL) の混合溶液を、80℃にて5.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後に、酢酸エチル、及び、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール=100/0-85/15] で精製し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：(i) ヘキサン/酢酸エチル=25/75-0/100 (グラジエント)、(ii) 酢酸エチル/メタノール=97/3 (グラジエント)] で精製し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [NH-シリカゲル、溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=100/0-95/5 (グラジエント)] で精製して、

標記化合物（280mg、収率：8.9%）を得た。

[0260] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.38 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.31 (1H, s), 5.80 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.52-4.41 (2H, m), 4.21-3.99 (2H, m), 2.92-2.61 (2H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 2.01-1.88 (1H, m), 1.86-1.78 (1H, m), 1.69-1.54 (1H, m), 1.42 (9H, s)。

[0261] (実施例22) 6,7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-オン

[0262] [化42]



[0263] 参考例16にて製造された4-[6,7-ジヒドロキシ-5-オキソ-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.265g、0.630mmol)のジクロロメタン(3mL)懸濁液に、室温にて、トリフルオロ酢酸(0.50mL、6.5mmol)を加え1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え粉末化し、溶媒をデカンテーションにより除去して、合成中間体を得た。

[0264] 上記操作にて得られた合成中間体のDMSO(3mL)溶液に、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン(0.142mL、1.26mmol)、及び、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.429mL、2.52mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した後、そのまま終夜放置した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

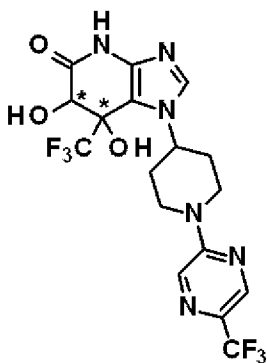
リウムで乾燥し、減圧下にて、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50：50－0／100（グラジエント）] で精製して、標記化合物（0.28g、収率：95%）を得た。

[0265] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.39 (1H, s), 8.52–8.50 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.36 (1H, s), 5.83 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 4.76–4.60 (3H, m), 4.51–4.46 (1H, m), 3.14–2.99 (2H, m), 2.24–2.16 (1H, m), 2.15–2.03 (1H, m), 1.97–1.90 (1H, m), 1.84–1.70 (1H, m);

MS (ESI) m/z : 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0266] （実施例23） (+) - 6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-オン

[0267] [化43]



[0268] 実施例22にて製造された6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-オン（0.28g、0.60mmol）の酢酸エチル、及び、メタノール混合溶液をシリカゲルに吸着させ、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた粉末をフラッシュLC [カラム：Chiralflash 1A（30mm i. d. x 100mm）；ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール＝70／30、流速：12mL／分] で精製して

、標記化合物（107 mg、収率：38%、光学活性体）を得た。

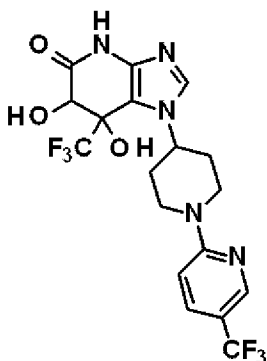
[0269] 光学純度はHPLC [カラム：Chiralpak IA (4.6 mm i. d. x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒：ヘキサン／エタノール = 50／50、流速1.0 mL／分] を用いて測定した。

[0270] 光学純度99% (保持時間：10.6分) ;

$[\alpha]_D^{25} = +48^\circ$ (DMF, c=1.00)。

[0271] (実施例24) 6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-オン

[0272] [化44]



[0273] 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジンの代わりに、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.13 mL、1.1 mmol) を用いて、実施例22に記載された方法と同様に反応を行い、標記化合物 (0.22 g、収率：86%) を得た。

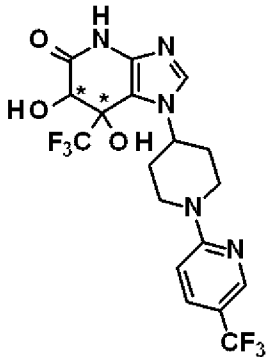
[0274] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.38 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=3Hz), 7.80 (1H, d, J=9Hz, 3Hz), 7.78 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9Hz), 5.80 (1H, d, J=4Hz), 4.70-4.56 (3H, m), 4.51-4.47 (1H, m), 3.04-2.89 (2H, m), 2.22-2.14 (1H, m), 2.10-1.98 (1H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.77-1.64 (1H, m) ;

MS (ESI) m/z : 466 (M+H) $^+$ 。

[0275] (実施例25) (+)-6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)

ル) - 1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペ
リジン-4-イル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4
, 5-b] ピリジン-5-オン

[0276] [化45]



[0277] 実施例 24 にて製造された 6, 7-ジヒドロキシー-7-(トリフルオロメチル)-1-{1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}-1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン (0.22 g、0.47 mmol) の酢酸エチル (2 mL)、及び、メタノール (1 mL) 混合溶液をシリカゲル (3 g) に吸着させ、減圧下にて、溶媒を留去し、得られた粉末をフラッシュ LC [カラム: Chiral flash 1A (30 mm i. d. x 100 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン/エタノール=80/20、流速: 12 mL/分] で精製して、標記化合物 (96 mg、収率: 44%、光学活性体) を得た。

[0278] 光学純度は HPLC [カラム: Chiralpak 1A (4.6 mm i. d. x 250 mm) ; ダイセル社製、溶出溶媒: ヘキサン/エタノール=50/50、流速 1.0 mL/分] を用いて測定した。

[0279] 光学純度 99% (保持時間: 8.3 分) ;

$[\alpha]_D^{25} = +45^\circ$ (DMF, c=0.958)。

[0280] (試験例 1) LCAT 活性の測定 (in vitro)

密度勾配遠心分離を行い、健常人の血漿より HDL 3 からなる画分 (1.125 < 比重 < 1.210 g/mL) を得た。得られた画分をリン酸緩衝生

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

[0281] [数1]

$$Y = B o t t o m + \frac{(T o p - B o t t o m)}{1 + 10^{L o g E C 5 0 - X}}$$

[0282] 式中、Xは、被検薬の濃度の対数を示し、
 Yは、被検薬の応答性（LCAT活性）を示し、
 Topは、最大値（最大平坦域）を示し、
 Bottomは、最小値（最小平坦域）を示し、
 EC₅₀は、50%有効濃度を示す。

[0283] 表1

試験化合物	EC ₅₀ (μM)

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

-----。

[0284] 以上より、本発明化合物は、優れた L C A T 活性化作用を有し、脂質異常症及び動脈硬化症等の疾患の治療若しくは予防のための医薬として有用であ

る。

[0285] (試験例2) LCAT活性の測定(血漿)

ヒト、カニクイサル又はヒトLCATトランスジェニックマウスの血漿を、LCATの酵素源及びアクセプターとして使用する。被検薬はジメチルスルホキシドに溶解して調製する。各血漿5 μ LとPBS45 μ Lに、DTNB(イールマン試薬、最終濃度0.5mM)、メルカプトエタノール(最終濃度12.5mM)、及び0.6%牛血清アルブミンを含む[14C]コレステロールを加え、さらにこれに各種濃度の被検薬を加え全量を80 μ Lとする。この混合物を37 $^{\circ}$ Cで約16時間インキュベートした後、ヘキサン及びイソプロパノールの混合液(混合比=3:2)を加え反応を停止する。水を加え攪拌後ヘキサン層を採取し、これを濃縮乾固する。これにクロロホルム溶液(濃度10mg/mL)を加え、シリカゲル薄層板にスポットし、ヘキサン、ジエチルエーテル及び酢酸エチルの混合液(混合比=85:15:2)で展開する。コレステロールオレエートに相当する部分の放射能活性をイメージングアナライザーBAS-2500(富士フィルム社製)で測定する。被検薬を加えない試料についても同様に処理、測定する。下記の式を用いて、被検薬を加えない場合と比較し、LCAT活性化のEC₅₀値を算出する。

[0286] [数2]

$$Y = B o t t o m - \frac{(T o p - B o t t o m)}{1 + 10^{L o g E C 5 0 - X}}$$

- [0287] 式中、Xは、被検薬の濃度の対数を示し、
Yは、被検薬の応答性(LCAT活性)を示し、
Topは、最大値(最大平坦域)を示し、
Bottomは、最小値(最小平坦域)を示し、
EC₅₀は、50%有効濃度を示す。

[0288] (試験例3) LCAT活性の測定(Ex vivo)

被検薬を投与したカニクイサル又はヒトLCATトランスジェニックマウ

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

[0289] （試験例4）カニクイサル薬効試験

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

[0290] HDLコレステロール含有量=血漿中コレステロール含有量×（HDLコ
レステロールのピーク面積/各ピークの和）

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

投与前に比べて10 mg/kg 1回投与後のHDLの上昇率（%）を、投

与前及び投与後24時間のAUCから求め、その結果を表2に示す。

[0291] 表2

試験化合物	1回投与後のHDLの上昇率
実施例2の化合物	897
実施例4の化合物	1093
実施例23の化合物	521

[0292] (試験例5) ヒトLCATトランスジェニックマウス薬効試験

被検薬をpropylene glycol-Tween 80混合溶液 [4/1 (v/v)] 又は、0.5% (w/v) メチルセルロース水溶液に溶解し、ヒトLCATトランスジェニックマウスに、1、4又は7日間経口投与する。投与1、4又は7日間目の投与前及び投与後の血液を採取し、血漿を得る。血漿中コレステロール含有量は、市販の測定キット(コレステロール-Ewacor、和光純薬)を用いて測定する。リポタンパク質プロファイルを、HPLC(カラム:LipopakXL、東ソー製)によって分析する。HDLコレステロール、及び、non-HDLコレステロールの含有量は、以下の計算式にしたがって算出する。

[0293]
$$\text{HDLコレステロール含有量} = \text{血漿中コレステロール含有量} \times (\text{HDLコレステロールのピーク面積} / \text{各ピークの和})$$

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

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

(製剤例1) ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、100mgの粉末状の実施

例1の化合物、150mgのラクトース、50mgのセルロース及び6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥する。

[0294] (製剤例2) ソフトカプセル剤

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

[0295] (製剤例3) 錠剤

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

[0296] なお、所望により、剤皮を塗布する。

[0297] (製剤例4) 懸濁剤

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

[0298] (製剤例5) 注射剤 1.5重量%の実施例6の化合物を、10重量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

産業上の利用可能性

[0299] 本発明の一般式(1)で表される化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたLCAT活性化作用を有し、特に、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患（急性冠症候群、心不全、心筋梗塞、狭心症、心虚血、心血管障害及び血管形成性再狭窄を含む）、脳血管疾患（脳卒中及び脳梗塞を含む）、末梢血管疾患（末梢動脈疾患、糖尿病血管合併症を含む）、脂質異常症、LCAT欠損症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロ

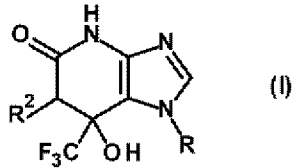
ール血症、糖尿病、高血圧症、メタボリックシンドローム、アルツハイマー病、角膜混濁、又は、腎疾患の治療剤又は予防剤、特に、抗動脈硬化剤の有効成分として有用である。

請求の範囲

[請求項1]

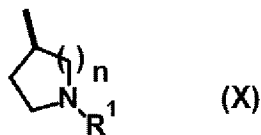
式

[化1]



[式中、Rは、式(X)

[化2]



〔式中、nは、1又は2の整数であり、

R¹は、置換されてよいアリール基（当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、フェニル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ（C₁₋₆アルキル）アミノカルボニル基及びジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1乃至3個の基である。）、又は、

置換されてよいヘテロアリール基（当該ヘテロアリールは5員又は6員環である。当該ヘテロアリール基の環上の複素原子は、1又は2個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、フェニル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ（C₁₋₆アルキル）アミノカルボニ

ル基及びジ (C₁₋₆アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。) である。} で表される基であり、

R²は、水素原子又は水酸基である。] で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項2] nが1である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項3] nが2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項4] R¹が、置換されてよいアリール基 (当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、フェニル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ (C₁₋₆アルキル) アミノカルボニル基及びジ (C₁₋₆アルキル) アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1乃至3個の基である。) である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項5] R¹が、置換されたアリール基 (当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基及びC₁₋₃アルコキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。) である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項6] R¹が、置換されたフェニル基 (当該置換基は、塩素原子、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。) である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩

。

[請求項7] R¹が、置換されたフェニル基（当該置換基は、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項8] R¹が、置換されてよいヘテロアリール基（当該ヘテロアリールは5員又は6員環である。当該ヘテロアリール基の環上の複素原子は、1又は2個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₇シクロアルコキシ基、フェニル基、C₂₋₇アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ジ（C₁₋₆アルキル）アミノカルボニル基及びジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項9] R¹が、置換されたヘテロアリール基（当該ヘテロアリールは5員又は6員環である。当該ヘテロアリール基の環上の複素原子は、1個の窒素原子であり、更に1個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよく、当該置換基は、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₂₋₄アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項10] R¹が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基（当該置換

基は、塩素原子、フッ素原子、 C_{1-3} アルキル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-4} アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項11] R^1 が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基(当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項12] R^1 が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項13] R^2 が、水素原子である、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

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

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

ミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、

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

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

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

1 - {1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} -7-ヒドロキシ-7 - (トリフルオロメチル) -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、及び、

7-ヒドロキシ-7 - (トリフルオロメチル) -1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピロリジン-3-イル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オンからなる群から選ばれる、請求項13に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項15]

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

(+) -7-ヒドロキシ-7 - (トリフルオロメチル) -1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] ピペリジン-

4-イル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、

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

(+) - 7-ヒドロキシ-1 - {1 - (5-イソプロポキシピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル} - 7 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オン、及び、

(+) - 1 - {1 - [5 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} - 7-ヒドロキシ-7 - (トリフルオロメチル) - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オンからなる群から選ばれる、請求項13に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項16] R^2 が、水酸基である、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

6, 7-ジヒドロキシ-7 - (トリフルオロメチル) - 1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] ピペリジン-4-イル} - 1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-オンからなる群から選ばれる、請求項16に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項18] (+) - 6, 7-ジヒドロキシ-7 - (トリフルオロメチル) - 1 - {1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] ピペリ

ジン-4-イル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ
[4, 5-b]ピリジン-5-オン、及び、

(+) -6, 7-ジヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル) -1
- {1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリ
ジン-4-イル} -1, 4, 6, 7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ
[4, 5-b]ピリジン-5-オンからなる群から選ばれる、請求項
16に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項19]

R¹が、置換されたフェニル基（当該置換基は、塩素原子、ジフル
オロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群か
ら選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）であり、R²
が、水素原子であり、nが2である、請求項1に記載の化合物又はそ
の薬理上許容される塩。

[請求項20]

R¹が、置換されたフェニル基（当該置換基は、ジフルオロメトキシ
基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる
同一又は異なった1又は2個の基である。）であり、R²が、水素原
子であり、nが2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許
容される塩。

[請求項21]

R¹が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、
ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基（当該置換
基は、塩素原子、フッ素原子、C₁₋₃アルキル基、シクロプロピル基
、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメト
キシ基、シアノ基、C₁₋₃アルコキシ基、C₂₋₄アルコキシカルボニ
ル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又
は異なった1又は2個の基である。）であり、R²が、水素原子であ
り、nが2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容され
る塩。

[請求項22]

R¹が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若
しくはピリダジニル基（当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオ

ロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)であり、 R^2 が、水素原子であり、 n が2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項23] R^1 が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基であり、 R^2 が、水素原子であり、 n が2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

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

[請求項25] R^1 が、置換されたフェニル基（当該置換基は、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）であり、 R^2 が、水酸基であり、 n が2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項26] R^1 が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアジアゾリル基若しくはチアゾリル基（当該置換基は、塩素原子、フッ素原子、 C_{1-3} アルキル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-4} アルコキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。）であり、 R^2 が、水酸基であり、 n が2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項27] R^1 が、置換された、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基若しくはピリダジニル基（当該置換基は、イソプロピル基、トリフルオ

ロメチル基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基及びイソプロポキシ基からなる群から選ばれる同一又は異なった1又は2個の基である。)であり、 R^2 が、水酸基であり、 n が2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項28] R^1 が、トリフルオロメチル基で置換された、ピリジル基、ピリミジル基若しくはピラジニル基であり、 R^2 が、水酸基であり、 n が2である、請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項29] イミダゾピリジン環の4位のトリフルオロメチル基と5位の水酸基が*c i s*である、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項30] 旋光度が(+)である、請求項1～14、16、17及び19～28のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項31] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項32] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症、動脈硬化性心疾患、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、脂質異常症、低HDLコレステロール血症、高LDLコレステロール血症、又は、腎疾患の予防若しくは治療のための医薬組成物。

[請求項33] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、動脈硬化症の予防剤若しくは治療剤。

[請求項34] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、脂質異常症の予防剤若しくは治療剤。

[請求項35] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血中のLDLコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の予防剤若しくは治療剤。

- [請求項36] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防剤若しくは治療剤。
- [請求項37] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、LCAT活性化剤。
- [請求項38] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、可逆的LCAT活性化剤。
- [請求項39] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、抗動脈硬化剤。
- [請求項40] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、LCAT活性化方法。
- [請求項41] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、疾患の予防若しくは治療のための方法。
- [請求項42] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、動脈硬化症の予防若しくは治療のための方法。
- [請求項43] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、脂質異常症の予防若しくは治療のための方法。
- [請求項44] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のLDLコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の予防若しくは治療のための方法。
- [請求項45] 請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩の有効量を、ヒトに投与することからなる、血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の予防若しくは

治療のための方法。

- [請求項46] 動脈硬化症の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。
- [請求項47] 脂質異常症の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。
- [請求項48] 血中のLDLコレステロールの濃度の増加により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。
- [請求項49] 血中のHDLコレステロールの濃度の減少により引き起こされる疾患の治療又は予防のための方法における使用のための、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/082945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04(2006.01) i, A61K31/444(2006.01) i, A61K31/4545(2006.01) i, A61K31/497(2006.01) i, A61K31/501(2006.01) i, A61K31/506(2006.01) i, A61P3/06(2006.01) i, A61P9/00(2006.01) i, A61P9/04(2006.01) i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D471/04, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61P3/06, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P13/12, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-536807 A (Merck Patent GmbH), 26 September 2013 (26.09.2013), entire text; particularly, claims 1, 7, 11; paragraph [0001] & US 2013/0165478 A1 & EP 2611808 A & WO 2012/028243 A1 & CA 2809892 A & AU 2011297961 A & AR 82880 A & CN 103189378 A	1-39,46-49
A	WO 2008/002591 A2 (AMGEN INC.), 03 January 2008 (03.01.2008), entire text; particularly, claims 1, 14; example 21 & US 2008/0096900 A1 & US 2011/0206652 A1 & US 2013/0273024 A1 & EP 2037928 A & EP 2452683 A2 & CA 2654661 A & AU 2007265475 A & CA 2787343 A	1-39,46-49
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 February 2015 (04.02.15)		Date of mailing of the international search report 17 February 2015 (17.02.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/082945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2013/187462 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 19 December 2013 (19.12.2013), entire text; particularly, claims 1, 11; examples 1 to 105; test example 1 & TW 201402572 A	1-39,46-49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/082945

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/082945

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 40-45
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 40-45 pertain to methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i</p>			
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. C07D471/04, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61P3/06, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P13/12, A61P43/00</p>			
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>			
<p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>CAplus/REGISTRY(STN)</p>			
<p>C. 関連すると認められる文献</p>			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	JP 2013-536807 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング) 2013.09.26, 文献全体、特に、請求 項 1、7 及び 11、並びに段落【0001】参照 & US 2013/0165478 A1 & EP 2611808 A & WO 2012/028243 A1 & CA 2809892 A & AU 2011297961 A & AR 82880 A & CN 103189378 A	1-39, 46-49	
<p><input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>			
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>			
国際調査を完了した日	04.02.2015	国際調査報告の発送日	17.02.2015
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 谷尾 忍 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	9550

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/002591 A2 (AMGEN INC) 2008.01.03, 文献全体、特に、請求項 1 及び 1 4、並びに実施例 2 1 参照 & US 2008/0096900 A1 & US 2011/0206652 A1 & US 2013/0273024 A1 & EP 2037928 A & EP 2452683 A2 & CA 2654661 A & AU 2007265475 A & CA 2787343 A	1-39, 46-49
PA	WO 2013/187462 A1 (第一三共株式会社) 2013.12.19, 文献全体、特に、請求項 1 及び 1 1、実施例 1 - 1 0 5、並びに試験例 1 参照 & TW 201402572 A	1-39, 46-49

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 40-45 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項40-45は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。