

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4888840号
(P4888840)

(45) 発行日 平成24年2月29日 (2012. 2. 29)

(24) 登録日 平成23年12月22日 (2011. 12. 22)

(51) Int. Cl. F 1
 C 0 7 H 17/02 (2006. 01) C O 7 H 17/02
 C 0 7 D 231/20 (2006. 01) C O 7 D 231/20 C

請求項の数 15 (全 72 頁)

(21) 出願番号	特願2008-521974 (P2008-521974)	(73) 特許権者	000000066
(86) (22) 出願日	平成18年7月20日 (2006. 7. 20)		味の素株式会社
(65) 公表番号	特表2009-502763 (P2009-502763A)		東京都中央区京橋1丁目15番1号
(43) 公表日	平成21年1月29日 (2009. 1. 29)	(74) 代理人	100082005
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/064435		弁理士 熊倉 禎男
(87) 国際公開番号	W02007/010015	(74) 代理人	100084009
(87) 国際公開日	平成19年1月25日 (2007. 1. 25)		弁理士 小川 信夫
審査請求日	平成20年3月24日 (2008. 3. 24)	(74) 代理人	100084663
(31) 優先権主張番号	05015935.9		弁理士 箱田 篤
(32) 優先日	平成17年7月22日 (2005. 7. 22)	(74) 代理人	100093300
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 浅井 賢治
		(74) 代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫
		(74) 代理人	100117352
			弁理士 大塚 裕子

最終頁に続く

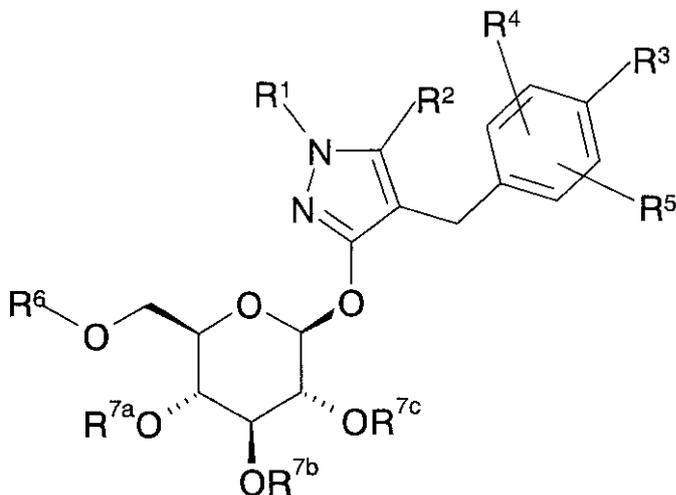
(54) 【発明の名称】 ピラゾール- α -グリコシド誘導体の調製方法及び前記方法の新規中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



(式中、

R¹はC₁₋₄-アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₄-アルキル基、又はC₃₋₆-

シクロアルキルを表し、かつ

R^2 は C_{1-4} -アルキル、1個以上のフッ素原子で置換された C_{1-4} -アルキル基、又は C_{3-6} -シクロアルキルを表し、かつ

R^3 はフッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、又は C_{3-6} -シクロアルキル-オキシを表し、かつ

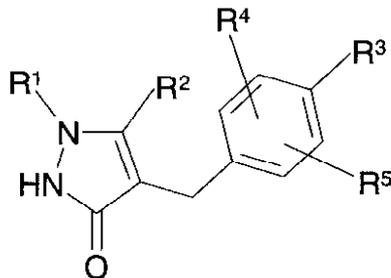
R^4 、 R^5 は互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル、又は C_{1-4} -アルコキシを表し、かつ

R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は互いに独立に基：水素、(C_{1-6} -アルキル)カルボニル、フェニルカルボニル及びフェニル-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルから選ばれた意味を有する)

の化合物(これらの互変異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法であって、

式(III)

【化2】



III

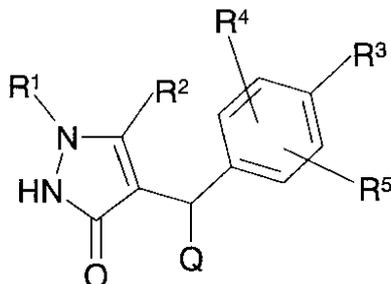
10

20

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである)

のアグリコンを溶媒又は溶媒混合物中の式(IV)

【化3】



IV

30

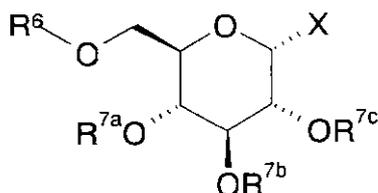
(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりであり、かつ

Qは C_{1-4} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル-オキシ又は $-NR^aR^b$ (式中、 R^a 、 R^b は互いに独立に C_{1-4} -アルキルを表し、又は $-NR^aR^b$ はピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN- C_{1-4} -アルキル-ピペラジニルを表す)である)

の化合物の接触水素化により得て、

かつ式(III)のアグリコンを溶媒又は溶媒の混合物中で式(II)

【化4】



II

40

(式中、

Xが臭素又は塩素を表し、

R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が互いに独立に基：(C_{1-6} -アルキル)カルボニル、フェニルカルボニル及びフェニル-(C_{1-3} -アルキル)-カルボニルから選ばれた意味を有する)

のグルコース誘導体と反応させることを特徴とする、前記化合物の調製方法。

50

【請求項 2】

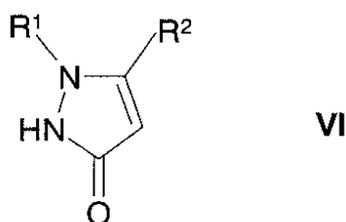
式(IV)の化合物(式中、QがC₁₋₄-アルコキシ、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ又は-NR^aR^b(式中、R^a、R^bが互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表し、又は-NR^aR^bがピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)を表す)を

a)二級アミンH-Q(式中、Qが-NR^aR^b(式中、R^a、R^bが互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表し、又は-NR^aR^bがピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)を表す)、又は

b)アルコールH-Q(式中、QがC₁₋₄-アルコキシ又はC₃₋₆-シクロアルキル-オキシを表す)、及び二級アミン

の存在下で式(VI)

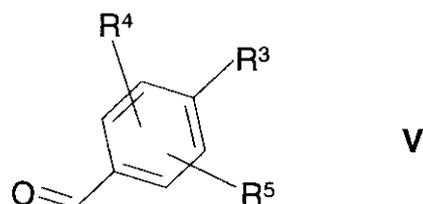
【化 5】



(式中、R¹及びR²が請求項 1 に定義されたとおりである)

のピラゾール誘導体を式(V)

【化 6】



(式中、R³、R⁴及びR⁵が請求項 1 に定義されたとおりである)

のベンズアルデヒド誘導体と反応させることにより得ることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

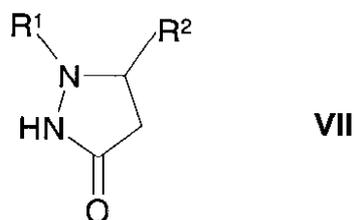
【請求項 3】

その反応をアルコールH-Q(式中、Qがメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びi-プロポキシの中から選ばれる)、及び環状二級アミンの存在下で行なうことを特徴とする、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

式(VI)のピラゾール誘導体を式(VII)

【化 7】



(式中、R¹及びR²が請求項 2 又は 3 に定義されたとおりである)

のピラゾール誘導体の脱水素により得ることを特徴とする、請求項 2 又は 3 記載の方法。

【請求項 5】

式(VII)

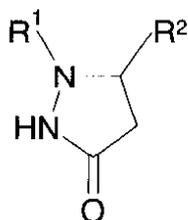
10

20

30

40

【化 8】



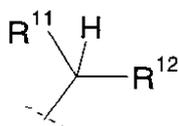
VII

(式中、

R¹が式

10

【化 9】



(式中、R¹¹はC₁₋₃-アルキル又は1個以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₃-アルキルを表し、かつR¹²はHを表し、又はR¹¹がメチルを表す場合には、R¹²はまたメチル基もしくはエチル基又は1個以上のフッ素原子で置換されたメチル基もしくはエチル基を表してもよく、又はR¹¹及びR¹²は結合されて、それらが結合されているCH-基と一緒にC₃₋₆-シクロアルキル基を形成する)

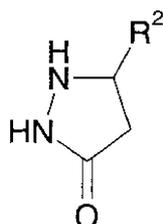
20

の基を表し、かつ

R²が請求項4に定義されたとおりである)

のピラゾール誘導体を式(VIII)

【化 10】



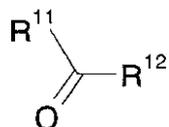
VIII

30

(式中、R²が先に定義されたとおりである)

のピラゾール誘導体を式(IX)

【化 11】



IX

(式中、R¹¹及びR¹²が先に定義されたとおりである)

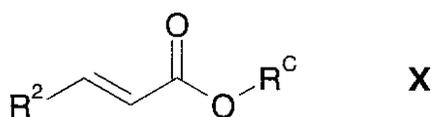
のアルデヒド又はケトンと反応させ、その後には又は同時に還元することにより得ることを特徴とする、請求項4記載の方法。

40

【請求項6】

式(VIII)のピラゾール誘導体を溶媒又は溶媒の混合物中で式(X)

【化 12】



X

(式中、R²が請求項5に定義されたとおりであり、かつR^cがメチル、エチル、n-プロピル又はi-プロピルである)

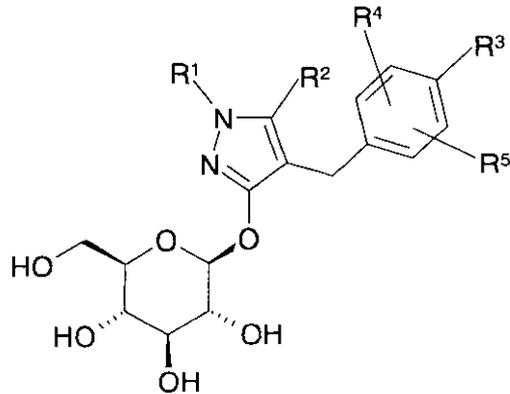
50

のアクリル酸エステル誘導体をヒドラジンと反応させることにより得ることを特徴とする、請求項5記載の方法。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか1項記載の方法により得られる式(I)の生成物(式中、一つ以上の置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が水素ではない)の化合物を溶媒又は溶媒の混合物中で水素ではない置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^{7c} を開裂することにより脱保護する工程を含むことを特徴とする、式(IH)

【化13】



IH

10

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は請求項1に定義されたとおりである)

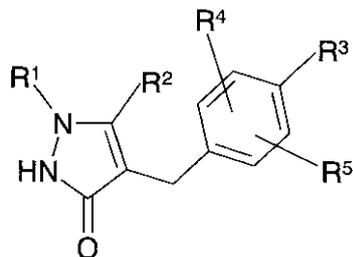
の化合物(これらの互変異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法。

20

【請求項8】

式(III)

【化14】



III

30

(式中、

R^1 は C_{1-4} -アルキル、1個以上のフッ素原子で置換された C_{1-4} -アルキル基、又は C_{3-6} -シクロアルキルを表し、かつ

R^2 は C_{1-4} -アルキル、1個以上のフッ素原子で置換された C_{1-4} -アルキル基、又は C_{3-6} -シクロアルキルを表し、かつ

R^3 はフッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、又は C_{3-6} -シクロアルキル-オキシを表し、かつ

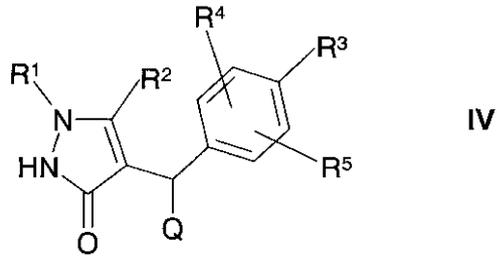
R^4 、 R^5 は互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル、又は C_{1-4} -アルコキシを表す)

40

の化合物(これらの互変異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法であって、

式(IV)

【化15】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりであり、かつ

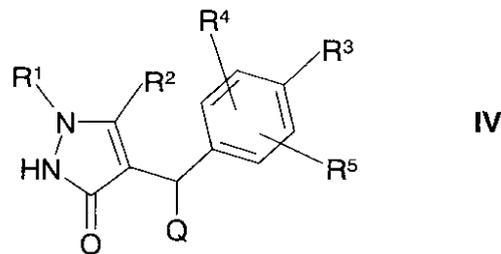
10

Qは C_{1-4} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル-オキシ又は $-NR^aR^b$ (式中、 R^a 、 R^b は互いに独立に C_{1-4} -アルキルを表し、又は $-NR^aR^b$ はピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又は $N-C_{1-4}$ -アルキル-ピペラジニルを表す)である)のピラゾール誘導体を溶媒又は溶媒の混合物中で接触水素化する工程を含むことを特徴とする、前記化合物の調製方法。

【請求項9】

式(IV)

【化16】



20

(式中、

R^1 は C_{1-4} -アルキル、1~3個のフッ素原子で置換された C_{1-4} -アルキル基、又は C_{3-6} -シクロアルキルを表し、かつ

R^2 は C_{1-4} -アルキル、1個以上のフッ素原子で置換された C_{1-4} -アルキル基、又は C_{3-6} -シクロアルキルを表し、かつ

30

R^3 はフッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、又は C_{3-6} -シクロアルキル-オキシを表し、かつ

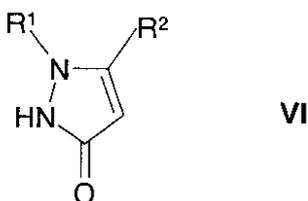
R^4 、 R^5 は互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、 C_{1-4} -アルキル、又は C_{1-4} -アルコキシを表し、かつ

Qは C_{1-4} -アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル-オキシ又は $-NR^aR^b$ (式中、 R^a 、 R^b は互いに独立に C_{1-4} -アルキルを表し、又は $-NR^aR^b$ はピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又は $N-C_{1-4}$ -アルキル-ピペラジニルを表す)である)の化合物(これらの互変異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法であって、

式(VI)

40

【化17】



(式中、 R^1 及び R^2 は先に定義されたとおりである)

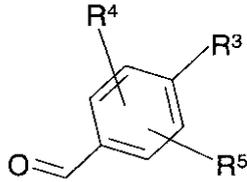
のピラゾール誘導体を

a)二級アミンH-Q (式中、Qが $-NR^aR^b$ (式中、 R^a 、 R^b が互いに独立に C_{1-4} -アルキルを表し

50

、又は-NR^aR^bがピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)を表す)、又は
 b)アルコールH-Q(式中、QがC₁₋₄-アルコキシ又はC₃₋₆-シクロアルキル-オキシを表す)、及び二級アミンの存在下で式(V)

【化18】



V

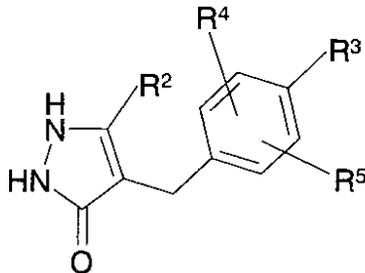
10

(式中、R³、R⁴及びR⁵は先に定義されたとおりである)のベンズアルデヒド誘導体と反応させる工程を含むことを特徴とする、前記化合物の調製方法。

【請求項10】

式(III)のアグリコンを溶媒又は溶媒の混合物中で塩基の存在下で式(XI)

【化19】

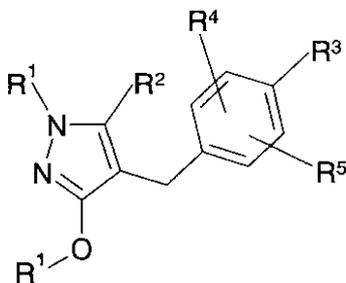


XI

20

(式中、R²~R⁵が請求項1に定義されたとおりである)のピラゾール誘導体をアルキル化剤R¹-X'(式中、R¹が請求項1に定義されたとおりであり、かつX'が塩素、臭素、ヨウ素又はC₁₋₃-アルキル-SO₂-O-を表す)と反応させて式(XI')

【化20】



XI'

30

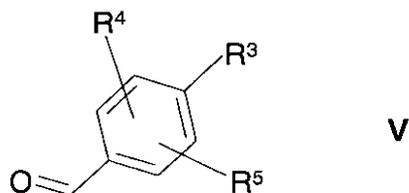
(式中、R¹~R⁵が先に定義されたとおりである)の中間体を得、続いて、特に酸の存在下で、ピラゾール環の3位のR¹-O-基を開裂して、式(III)のアグリコンを得ることにより得ることを特徴とする、請求項1又は7記載の方法。

【請求項11】

式(XI)のピラゾール誘導体を
 (i)酸及び二級アミンの存在下で式(V)

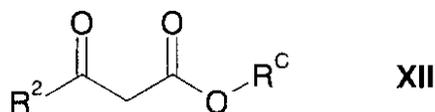
40

【化21】



(式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 が請求項10に定義されたとおりである)
 のベンズアルデヒド誘導体を式(XII)

【化22】



(式中、 R^2 が請求項10に定義されたとおりであり、かつ
 R^c がメチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピルである)
 の-ケトエステル誘導体と反応させ、続いて又は同時に接触水素化し、そして
 (ii)工程(i)の生成物を溶媒又は溶媒の混合物中でヒドラジンと反応させること
 により得ることを特徴とする、請求項10記載の方法。

【請求項12】

適用可能な場合の置換基が以下のように定義される：

R^1 がメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、シクロブチル又はシクロペンチルを表し、かつ

R^2 がメチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピルを表し、かつ

R^3 がフッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又は*i*-プロポキシを表し、かつ

R^4 がフッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又は*i*-プロポキシを表し、かつ

R^5 が水素、フッ素、塩素、メチル又はメトキシを表すことを特徴とする、請求項1から11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

適用可能な場合の置換基が以下のように定義される：

R^1 が*i*-プロピル又はシクロブチルを表し、かつ

R^2 がメチルを表し、かつ

R^3 がメチル、メトキシ、エトキシ又は*i*-プロポキシを表し、かつ

R^4 がフッ素を表し、かつ

R^5 が水素又はフッ素を表すことを特徴とする、請求項12記載の方法。

【請求項14】

適用可能な場合の置換基が以下のように定義される：

式(I)中で、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が水素を表し、また

式(II)中で、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が(C_{1-4} -アルキル)カルボニル、特にメチルカルボニルを表し、また

式(II')中で、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} が(C_{1-4} -アルキル)カルボニル、特にメチルカルボニルを表すことを特徴とする、請求項1から13のいずれか1項に記載の方法。

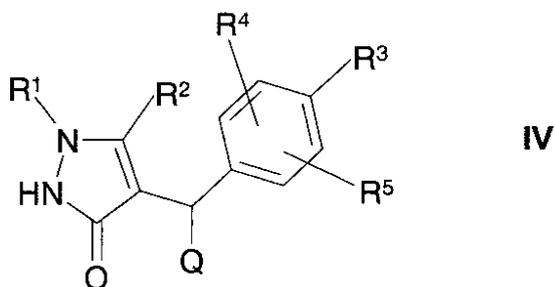
【請求項15】

式(IV)

更に、本発明は式(IV)

【0006】

【化3】



10

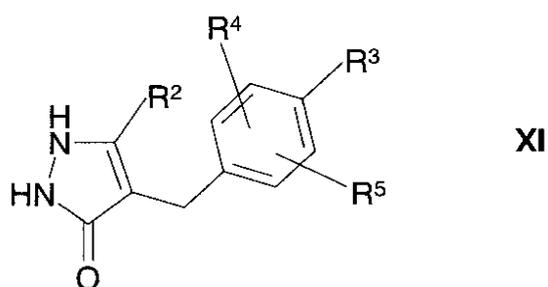
【0007】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 及びQは以下に定義される)
の化合物の調製方法に関する。

更に、本発明は式(XI)

【0008】

【化4】



20

【0009】

(式中、 $R^2 \sim R^5$ は以下に定義される)
のピラゾール誘導体の調製方法に関する。

更に、本発明は本発明の方法に有益な新規中間体及び出発物質に関する。

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は式(I)のピラゾール-O-グリコシド誘導体の新規調製方法、特にその生成物が高収率及び/又は高い化学的かつジアステレオマーの純度で得られるかもしれず、かつ低い技術的費用及び高いスペース/時間歩留まりで商用規模の生成物の製造を可能にする方法を見出すことである。

本発明の別の目的は前記方法の出発物質の調製方法を提供することである。

本発明の更なる目的は本発明の方法における新規中間体及び出発物質に関する。

本発明のその他の目的は以上の記載及び以下の記載から直接に当業者に明らかになるであろう。

40

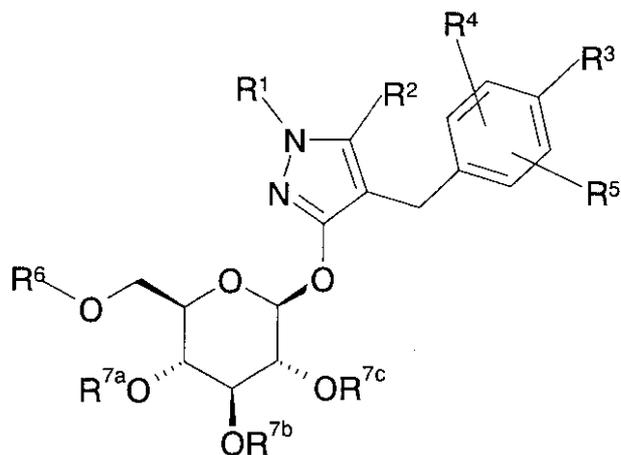
【課題を解決するための手段】

【0011】

第一の局面において、本発明は一般式(I)

【0012】

【化5】



I

10

【0013】

(式中、

R¹はC₁₋₄-アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₄-アルキル基、又はC₃₋₆-シクロアルキルを表し、かつ

R²はC₁₋₄-アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₄-アルキル基、又はC₃₋₆-シクロアルキルを表し、かつ

20

R³はフッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルコキシ、又はC₃₋₆-シクロアルキル-オキシを表し、かつ

R⁴、R⁵は互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、又はC₁₋₄-アルコキシを表し、かつ

R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}は互いに独立に基：水素、(C₁₋₆-アルキル)カルボニル、フェニルカルボニル及びフェニル-(C₁₋₃-アルキル)-カルボニルから選ばれた意味を有する)

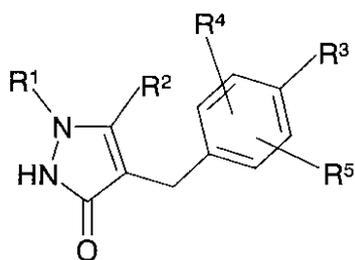
の化合物(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法であって、

式(III)

【0014】

30

【化6】



III

【0015】

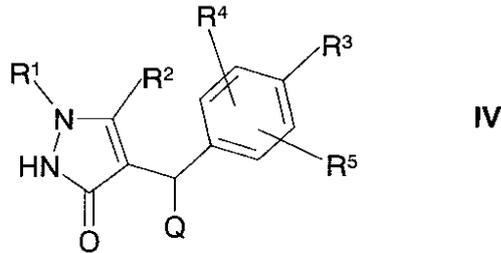
40

(式中、R¹~R⁵は先に定義されたとおりである)

のアグリコンを溶媒又は溶媒混合物中の式(IV)

【0016】

【化7】



【0017】

10

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりであり、かつ

QはCl、Br、I、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、フェニルチオ、 C_{3-6} -シクロアルキル-オキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニルオキシ、 $-NR^aR^b$ (式中、 R^a 、 R^b は互いに独立に C_{1-4} -アルキルを表し、又は $-NR^aR^b$ はピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN- C_{1-4} -アルキル-ピペラジニルを表す)である)

の化合物の接触水素化により得ることを特徴とする、前記化合物の調製方法に関する。

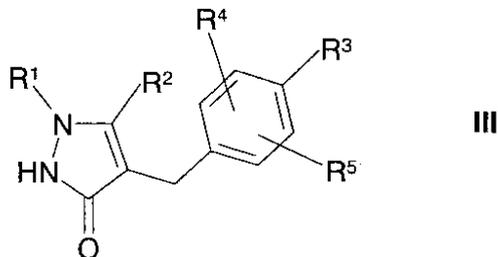
第二の局面において、本発明は

式(III)

【0018】

【化8】

20



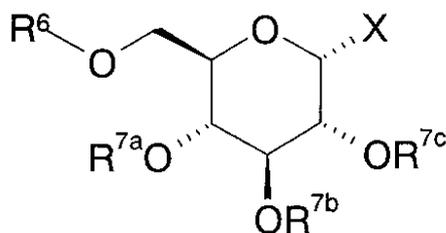
【0019】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである)
のアグリコンを溶媒又は溶媒の混合物中で式(II)

30

【0020】

【化9】



40

【0021】

(式中、

Xは塩素又は塩素を表し、

R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は互いに独立に基： $(C_{1-6}$ -アルキル)カルボニル、フェニルカルボニル及びフェニル- $(C_{1-3}$ -アルキル)-カルボニルから選ばれた意味を有する)

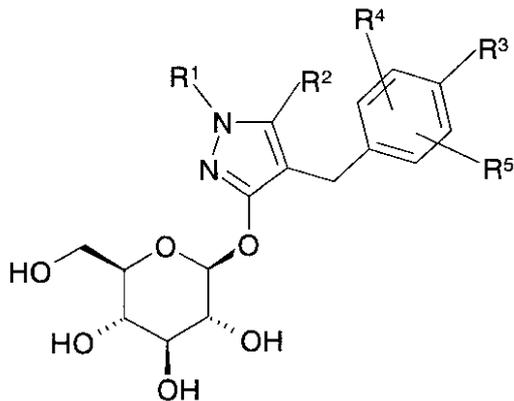
のグルコース誘導体と反応させ、必要により式(I)の生成物(式中、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が水素ではない)を、特に好ましくは本発明の第三の局面に記載の方法により脱保護することを特徴とする、上記一般式(I)(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は先に定義されたとおりである)の化合物(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法に関する。

50

第三の局面において、本発明は
式(IH)

【0022】

【化10】



IH

10

【0023】

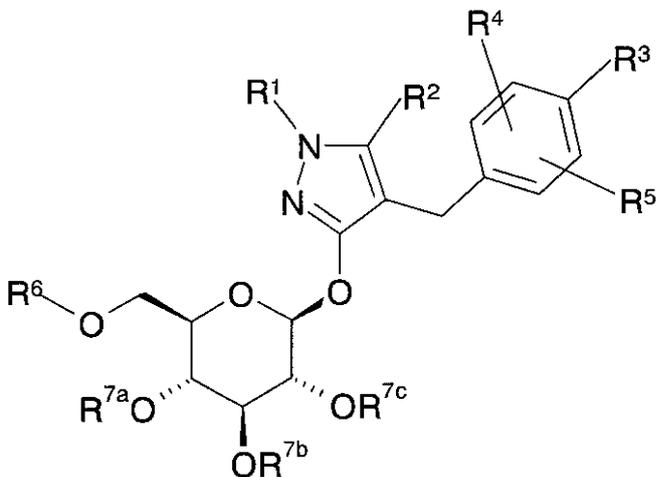
(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に、また後に定義されるとおりである)
の化合物(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)
の化合物の調製方法であって、

式(I)

20

【0024】

【化11】



I

30

【0025】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりであり、かつ R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^{7c} は先に、また
以下に定義されたとおりであるが、それらの一つ以上が水素ではない)

の化合物を溶媒又は溶媒の混合物中で水素ではない置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及び R^{7c} を開裂す
ることにより脱保護する工程を含むことを特徴とする、前記化合物の調製方法に関する。

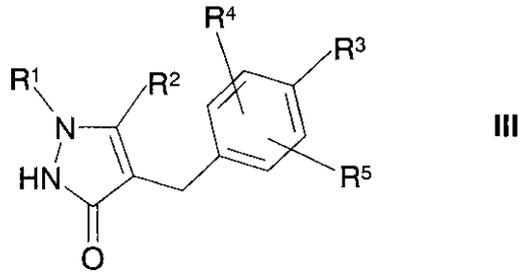
40

第四の局面において、本発明は

式(III)

【0026】

【化12】



【0027】

10

(式中、

R¹はC₁₋₄-アルキル、1～3個のフッ素原子で置換されたC₁₋₄-アルキル基、又はC₃₋₆-シクロアルキルを表し、かつ

R²はC₁₋₄-アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₄-アルキル基、又はC₃₋₆-シクロアルキルを表し、かつ

R³はフッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルコキシ、又はC₃₋₆-シクロアルキル-オキシを表し、かつ

R⁴、R⁵は互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、又はC₁₋₄-アルコキシを表す)

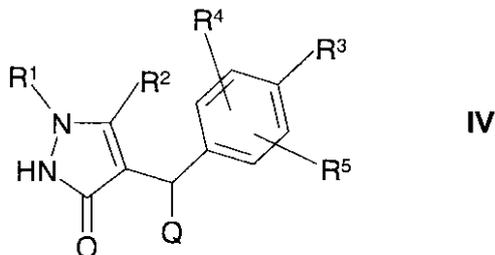
の化合物(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法であって、

20

式(IV)

【0028】

【化13】



30

【0029】

(式中、R¹～R⁵は先に定義されたとおりであり、かつ

QはCl、Br、I、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、フェニルチオ、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₁₋₄-アルキルカルボニルオキシ、-NR^aR^b(式中、R^a、R^bは互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表し、又は-NR^aR^bはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)である)

のピラゾール誘導体を溶媒又は溶媒の混合物中で接触水素化する工程を含むことを特徴とする、前記化合物の調製方法に関する。

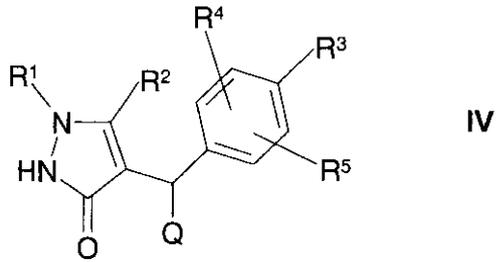
40

第五の局面において、本発明は

式(IV)

【0030】

【化14】



【0031】

10

(式中、

R¹はC₁₋₄-アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₄-アルキル基、又はC₃₋₆-シクロアルキルを表し、かつ

R²はC₁₋₄-アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC₁₋₄-アルキル基、又はC₃₋₆-シクロアルキルを表し、かつ

R³はフッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルコキシ、又はC₃₋₆-シクロアルキル-オキシを表し、かつ

R⁴、R⁵は互いに独立に水素、フッ素、塩素、臭素、C₁₋₄-アルキル、又はC₁₋₄-アルコキシを表し、かつ

QはC₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、フェニルチオ、-NR^aR^b (式中、R^a、R^bは互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表し、又は-NR^aR^bはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)である)

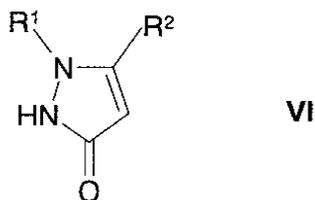
20

の化合物(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法であって、

式(VI)

【0032】

【化15】



30

【0033】

(式中、R¹及びR²は先に定義されたとおりである)

のピラゾール誘導体を

a) 二級アミンH-Q (式中、Qが-NR^aR^b (式中、R^a、R^bが互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表し、又は-NR^aR^bがピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)を表す)、又は

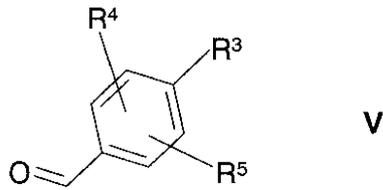
40

b) アルコールもしくはチオールH-Q (式中、QがC₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、フェニルチオ又はC₃₋₆-シクロアルキル-オキシを表す)、及び二級アミン

の存在下で式(V)

【0034】

【化16】



【0035】

(式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は先に定義されたとおりである)

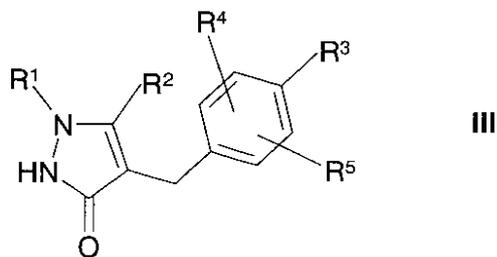
のベンズアルデヒド誘導体と反応させる工程を含むことを特徴とする、前記化合物の調製方法に関する。

10

第六の局面において、本発明は式(III)

【0036】

【化17】



20

【0037】

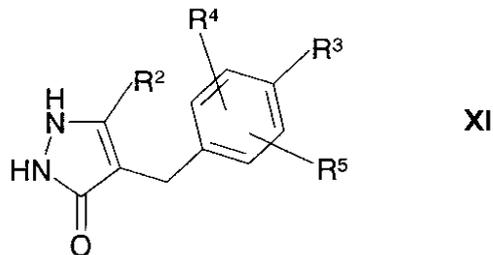
(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである)

のピラゾール誘導体(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法であって、

式(XI)

【0038】

【化18】



30

【0039】

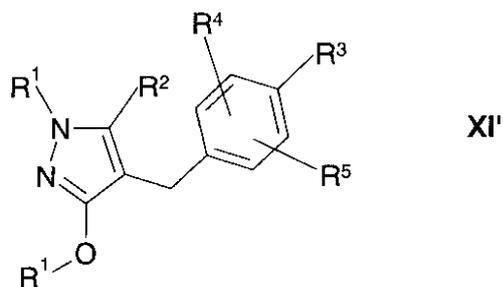
(式中、 $R^2 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである)

のピラゾール誘導体を溶媒又は溶媒の混合物中で塩基の存在下でアルキル化剤 R^1-X' (式中、 R^1 は先に定義されたとおりであり、かつ X' は塩素、臭素、ヨウ素又は C_{1-3} -アルキル- SO_2-O- を表す)と反応させて式(XI')

40

【0040】

【化19】



【0041】

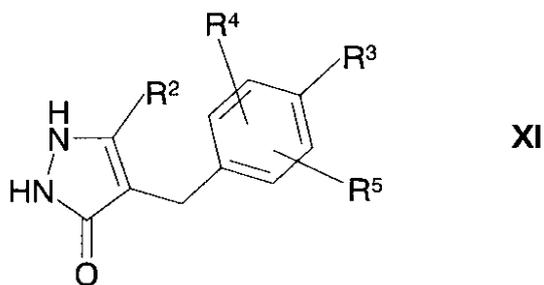
10

(式中、 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである)
 の中間体を得、続いて酸の存在下でピラゾール環の3位の R^1 -O-基を開裂して、式(III)のアグリコンを得ることを特徴とする、前記誘導体の調製方法に関する。

第七の局面において、本発明は式(XI)

【0042】

【化20】



20

【0043】

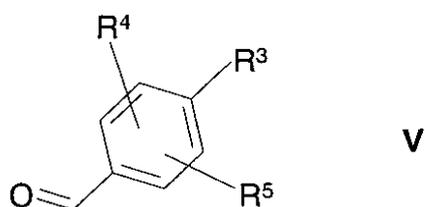
(式中、 $R^2 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである)
 のピラゾール誘導体(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)の調製方法であって、

(i)式(V)

【0044】

30

【化21】



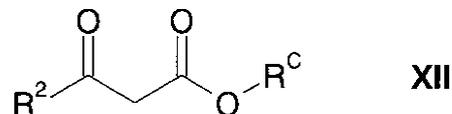
【0045】

(式中、 R^3 、 R^4 及び R^5 は先に定義されたとおりである)
 のベンズアルデヒド誘導体を酸及び二級アミンの存在下で式(XII)

40

【0046】

【化22】



【0047】

(式中、 R^2 は先に定義されたとおりであり、かつ
 R^c はメチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピルである)
 の-ケトエステル誘導体と反応させ、続いて又は同時に接触水素化する工程、及び

50

(ii)工程(i)の生成物を溶媒又は溶媒の混合物中でヒドラジンと反応させる工程を含むことを特徴とする、前記誘導体の調製方法に関する。

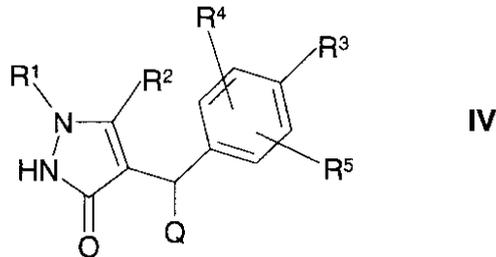
第八の局面において、本発明は方法が本発明の第五の局面に記載の方法工程を含むことを特徴とする、先に特定された一般式(I)の化合物の調製方法に関する。

第九の局面において、本発明は方法が本発明の第六の局面及び/又は第七の局面に記載の一つ又は両方の方法工程を含むことを特徴とする、先に特定された一般式(I)の化合物の調製方法に関する。

第十の局面において、本発明は式(IV)

【0048】

【化23】



10

【0049】

(式中、R¹~R⁵は先に定義されたとおりであり、かつ

20

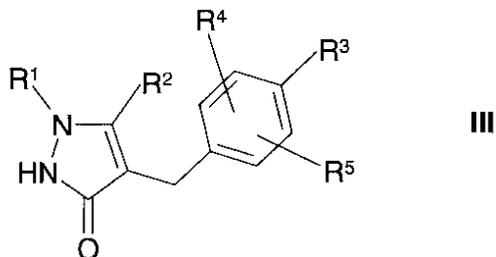
QはCl、Br、I、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、フェニルチオ、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ、C₁₋₄-アルキルカルボニルオキシ、-NR^aR^b(式中、R^a、R^bは互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表し、又は-NR^aR^bはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)である)

の化合物(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)に関する。

第十一の局面において、本発明は式(III)

【0050】

【化24】



30

【0051】

(式中、R¹~R⁵は先に、また以下に定義されるとおりである)

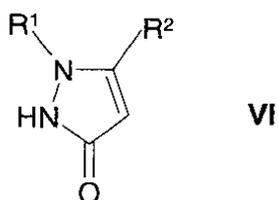
の化合物(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)に

40

本発明の別の局面は式(VI)

【0052】

【化25】



50

【 0 0 5 3 】

(式中、 R^1 及び R^2 は請求項1、21又は22に定義されたとおりである)
の化合物(これらの互変異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)に関する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 5 4 】

特にことわらない限り、基、残基及び置換基、特に R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^c 、 Q 、 X 及び X' は、先に、また以下に定義される。

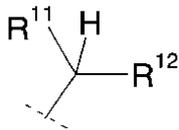
残基、置換基又は基が化合物中に数回現れる場合、それらは同じ又は異なる意味を有してもよい。例えば、意味ジ-(C_{1-4} -アルキル)アミンは二つの同じ又は異なるアルキル基を有する二級アミン、例えば、エチル-イソプロピル-アミンを含む。

本発明の方法及び化合物、中間体並びに出発物質において、基及び置換基の下記の意味が好ましい。

R^1 が式

【 0 0 5 5 】

【 化 2 6 】



【 0 0 5 6 】

(式中、 R^{11} は C_{1-3} -アルキル又は1個以上のフッ素原子で置換された C_{1-3} -アルキルを表し、かつ R^{12} はHを表し、又は R^{11} がメチルを表す場合には、 R^{12} はまたメチル基もしくはエチル基又は1個以上のフッ素原子で置換されたメチル基もしくはエチル基を表してもよく、又は R^{11} 及び R^{12} は結合されて、それらが結合されているCH-基と一緒に C_{3-6} -シクロアルキル基を形成する)

の基を表すことが好ましい。

R^1 がエチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、シクロブチル又はシクロペンチル、最も好ましくは*i*-プロピル又はシクロブチルを表すことが更に好ましい。

R^2 がメチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピル、最も好ましくはメチルを表すことが好ましい。

R^3 がフッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又は*i*-プロポキシ、最も好ましくはメチル、メトキシ、エトキシ又は*i*-プロポキシを表すことが好ましい。

R^4 がフッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又は*i*-プロポキシ、特にフッ素を表すことが好ましい。更に、置換基 R^4 がフェニル環の2位の置換基であることが好ましい。 R^4 がフェニル環の2位の置換基であり、かつフッ素を表すことが最も好ましい。

R^5 が水素、フッ素、塩素、メチル又はメトキシ、最も好ましくは水素又はフッ素を表すことが好ましい。

式(I)の化合物では、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が互いに独立に基：水素、(C_{1-4} -アルキル)カルボニル、フェニルカルボニル及びベンジルカルボニルから選ばれた意味を有することが好ましい。式(I)の化合物では、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が互いに独立に基：水素、メチルカルボニル及びエチルカルボニル、特に水素から選ばれた意味を有することが更に好ましい。

【 0 0 5 7 】

式(II)の化合物では、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が互いに独立に基：(C_{1-4} -アルキル)カルボニル、フェニルカルボニル及びベンジルカルボニルから選ばれた意味を有することが好ましい。式(II)の化合物では、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} が互いに独立に基：メチルカルボニル及びエチルカルボニル、特にメチルカルボニルから選ばれた意味を有することが更に好ましい。

式(II')の化合物では、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} が互いに独立に基：(C_{1-4} -アル

10

20

30

40

50

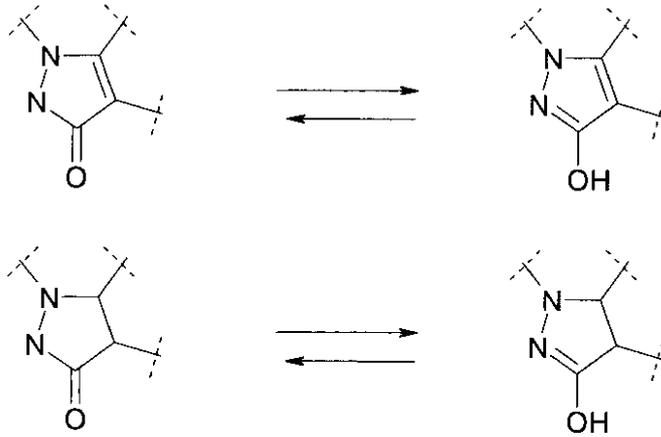
キル)カルボニル、フェニルカルボニル及びベンジルカルボニルから選ばれた意味を有することが好ましい。式(II')の化合物では、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} が互いに独立に基：メチルカルボニル及びエチルカルボニル、特にメチルカルボニルから選ばれた意味を有することが更に好ましい。

一般式又は特別な式により先に、また以下に明記される化合物の相当する互変異性体はまた本発明のあらゆる方法及び夫々の方法又は化合物の定義の範囲内に含まれることが理解されるべきである。特にピラゾール誘導体に関して、下記の互変異性体が反応条件及び調製条件に応じて存在し得る。

【0058】

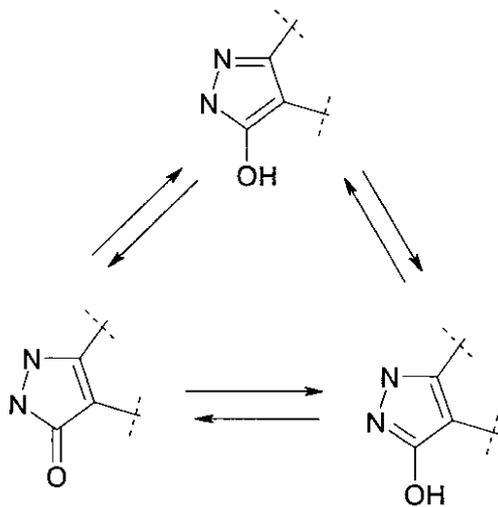
【化27】

10



20

及び



30

【0059】

40

式中、下記の記号は化学基又は置換基（水素を含む）に向かった結合を示すのに使用される

【0060】

【化28】



【0061】

以下に、本発明の方法が詳しく記載される。

本発明の第一の局面によれば、式(III)のアグリコンが反応スキームIに従って式(IV)

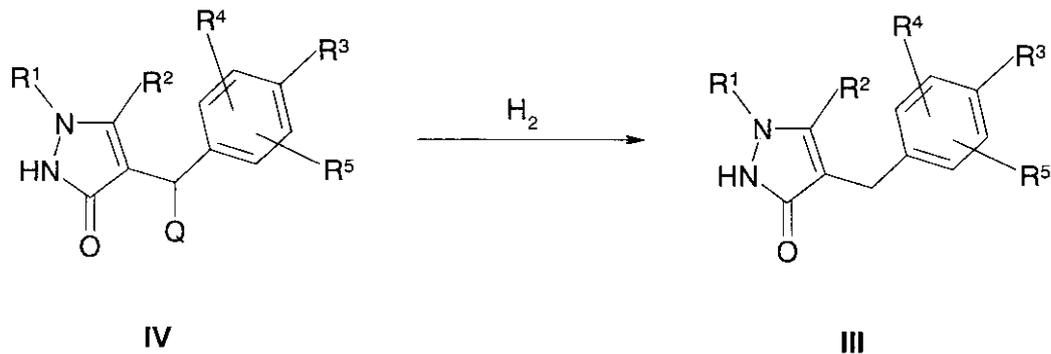
50

の化合物の接触水素化により得られる。

スキーム I :

【 0 0 6 2 】

【 化 2 9 】



10

【 0 0 6 3 】

基Qはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、-NR^aR^b（式中、R^a、R^bが互いに独立にメチル、エチル、n-プロピルもしくはi-プロピルを表し、又は-NR^aR^bがピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₃-アルキル-ピペラジニルを表す）を表すことが好ましい。Qがメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₃-アルキル-ピペラジニル、最も好ましくはエトキシ、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニルを表すことが更に好ましい。

20

上記合成工程において、好適な溶媒は脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、アルコール、脂肪族エーテル、環状エーテル、エステル、アミド型溶媒、酢酸、これらの混合物及び水とのこれらの混合物である。好適な溶媒の例はペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、i-プロパノール、n-プロパノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、NMP、DMF、氷酢酸、これらの混合物及び水とのこれらの混合物である。好ましい溶媒はメタノール、エタノール、i-プロパノール、n-プロパノール、テトラヒドロフラン、これらの混合物及び水とのこれらの混合物である。

30

【 0 0 6 4 】

接触水素化は一種以上の酸、特に塩酸、カルボン酸又はアルカンスルホン酸の存在下で行なわれることが好ましい。好適な酸の例は塩酸、酢酸及びトリフルオロ酢酸である。酸は式(IV)の遊離体に対し当量又は約1モル%から150モル%までの量で使用されることが好ましい。

H-Qがアルコール又はチオールである場合、酸は式(IV)の遊離体に対し当量又は約1モル%から50モル%まで、更に好ましくは約1モル%から20モル%まで、例えば、約10モル%の量で使用されることが好ましい。酢酸の場合、その量が100モル%までであってもよい。

Qが好ましい実施態様に従って-NR^aR^bから選ばれる場合、接触水素化が酸を添加しないで行なわれてもよい。別の好ましい実施態様によれば、Qが-NR^aR^bから選ばれる場合、酸が式(IV)の遊離体を基準として当量又は約1モル%から120モル%までの量、例えば、ほぼ等モル量で使用されることが好ましい。

40

【 0 0 6 5 】

接触水素化が遷移金属触媒、例えば、Pdをベースとする触媒、例えば、微細に分散されたPd、Pd/木炭もしくはPd(OH)₂、又はNiをベースとする触媒、例えば、微細に分散されたNi、例えば、ラネーニッケルの存在下で行なわれることが好ましい。触媒の好適な量は反応条件に従って変化してもよく、例えば、式(IV)の遊離体に対し約0.1重量%から約50重量%まで、好ましくは約1重量%から約10重量%の範囲である。水素化が-30 から150まで、好ましくは20 から100 まで、更に好ましくは20 から70 まで、最も好ましく

50

は40 から60 までの範囲の温度で有利に行なわれる。好適な水素圧力は通常大気圧にほぼ等しいか、又はそれ以上、好ましくは約1バールから20バールまで、更に好ましくは2バールから8バールまでの範囲である。水素化中に、反応混合物が攪拌されることが好ましい。水素化を完結するのに必要な時間の期間は実験により最適化し得る。通常、水素化が約30分間から約24時間まで、好ましくは約1時間から12時間までの時間の期間で行なわれる。水素化後に、触媒が、例えば、濾過により反応混合物から除去されることが好ましい。次の反応工程、即ち、式(1)の化合物の合成は式(III)の生成物を含む反応溶液又は式(III)の単離された生成物を用いて行なわれてもよい。式(III)の生成物は、例えば、溶媒を真空かつ/又は高温で除去することにより反応溶液から単離されてもよい。式(III)の生成物はまた濃縮された反応溶液からの沈殿により、例えば、水の如き貧溶媒を添加し、例えば、濾過により懸濁液から単離することにより得られてもよい。

10

【0066】

式(IV)の遊離体(式中、QがC₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、フェニルチオ、C₃₋₆-シクロアルキル-オキシ又は-NR^aR^b(式中、R^a、R^bが互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表し、又は-NR^aR^bがピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)を表す)は、本発明の第五の局面に従って、即ち、式(VI)のピラゾール誘導体を反応スキームIIに従って、

a)二級アミンH-Q(式中、Qが-NR^aR^b(式中、R^a、R^bが互いに独立にC₁₋₄-アルキルを表し、又は-NR^aR^bがピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又はN-C₁₋₄-アルキル-ピペラジニルを表す)を表す)、又は

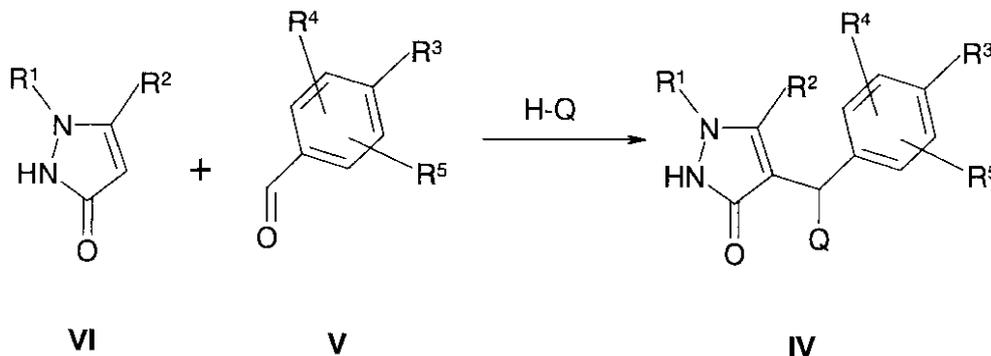
20

b)アルコールもしくはチオールH-Q(式中、QがC₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、フェニルチオ又はC₃₋₆-シクロアルキル-オキシを表す)、及び二級アミンの存在下で式(V)のベンズアルデヒド誘導体と反応させることにより得られることが好ましい。

スキームII:

【0067】

【化30】



30

【0068】

その反応は二級アミンの存在下で行なわれる。

化合物H-Q(式中、Qが定義された-NR^aR^bである)が使用される場合、付加的な二級アミンが必要ではない。H-Qはピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン及びN-C₁₋₃-アルキル-ピペラジン、最も好ましくはピロリジン、ピペリジン及びモルホリンの中から選ばれることが好ましい。アミン誘導体H-Qは式(IV)のピラゾール誘導体と較べて等モル量又はモル過剰で使用されることが好ましい。アミンH-Q対ピラゾール誘導体の好ましいモル比は約1:1から10:1までの範囲、更に好ましくは1:1から5:1までの範囲である。

40

アルコール又はチオールH-Q(式中、QがC₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、フェニルチオ又はC₃₋₆-シクロアルキル-オキシを表す)が使用される場合、その反応は二級アミンの存在下で有利に行なわれる。Qがメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びi-プロポキシ、最も好ましくはエトキシの中から選ばれることが好ましい。好ましい二級アミンはジ-(C₁₋₄-アルキル)アミン又は環状二級アミン、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モル

50

ホリン、ピペラジン、N-C₁₋₃-アルキル-ピペラジンの中から選ばれる。二級アミンがピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン及びN-C₁₋₃-アルキル-ピペラジン、最も好ましくはピロリジン、ピペリジン及びモルホリンの中から選ばれることが更に好ましい。二級アミンは触媒量、ほぼ等モル量又は更にはモル過剰で使用されてもよい。二級アミン対ピラゾール誘導体の好ましいモル比は約0.05:1から2:1まで、更に好ましくは約0.1:1から1.5:1まで、最も好ましくは約1.0:1.0から1.5:1.0までの範囲である。アルコール又はチオールH-Qは式(VI)のピラゾール誘導体と較べて等モル量又はモル過剰で使用されることが好ましい。反応パートナーとしてのその機能に加えて、アルコールH-Qはまた溶媒として利用できることがあり、その結果、この場合にはモル過剰のH-Qが使用されてもよい。

10

【0069】

更に、本発明のこの反応は酸性条件下で行なわれることが好ましい。好適な酸は、例えば、C₁₋₆-アルキルカルボン酸（これらは未置換であってもよく、又は1個以上のフッ素もしくは塩素置換基で置換されていてもよい）、C₁₋₆-アルキルスルホン酸（これらは未置換であってもよく、又は1個以上のフッ素もしくは塩素置換基で置換されていてもよい）、ジカルボン酸、トリカルボン酸、メチルクロロシラン、非水性鉱酸である。好ましい酸の例は氷酢酸、トリメチルクロロシラン、塩酸（水性又は、例えば、エタノールの如きアルコール中の溶液として）、トリフルオロメタンスルホン酸である。酸は式(IV)のピラゾール誘導体に対し等モル量又はモル過剰で使用されることが好ましい。酸対ピラゾール誘導体の好ましいモル比は約0.05:1から1:1まで、更に好ましくは約0.1:1から0.5:1までの範囲である。

20

化合物H-Qが先に定義されたアルコール又はチオール誘導体である場合、酸は二級アミンの少なくともモル量で使用されることが好ましい。基Qが-NR^aR^bから選ばれる場合、その反応は酸を添加して、又は添加しないうで行なわれてもよく、それにより好ましい酸及びモル比は先に示される。

【0070】

上記合成工程において、好適な溶媒は脂肪族炭化水素、ハロゲン化脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、アルコール、脂肪族エーテル、環状エーテル、アセトニトリル、アミド型溶媒、酢酸及びこれらの混合物である。好適な溶媒の例はジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、i-プロパノール、n-プロパノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アセトニトリル、NMP、DMF、氷酢酸及びこれらの混合物である。好ましい溶媒はメタノール、エタノール、i-プロパノール、n-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル及びこれらの混合物である。化合物H-Qがアルコールである場合、それは更に溶媒として利用できることがあり、こうして化学量論過剰で使用されてもよい。基Qが-NR^aR^bから選ばれる場合、特に好ましい溶媒はアセトニトリルである。

30

【0071】

式(V)及び(VI)の遊離体は約2:1から1:2までのモル比、好ましくはほぼ等モル比で反応させられることが好ましい。合成工程は-30 から150 まで、好ましくは10 から100 まで、更に好ましくは20 から80 まで、最も好ましくは30 から70 までの範囲の温度で有利に行なわれる。反応を完結するのに必要な時間は通常約1時間から96時間までの範囲である。溶媒の選択に応じて、式(IV)の生成物は反応混合物にわずかに難溶性であり、こうして懸濁液を生成する。次の反応工程、即ち、式(III)の化合物の合成は式(IV)の粗生成物又は単離された生成物を使用して行なわれてもよい。式(IV)の生成物は、例えば、溶媒を真空かつ/又は高温で除去することにより反応溶液から単離されてもよい。式(IV)の生成物はまた、例えば、水の如き貧溶媒を添加し、かつ/又は溶液もしくは懸濁液を冷却し、例えば、濾過により懸濁液から単離することにより濃縮反応溶液又は懸濁液からの沈殿により得られてもよい。

40

式(V)のベンズアルデヒド誘導体の合成操作は文献で知られており、又は有機化学で公知の方法と同様にして行なわれてもよい。

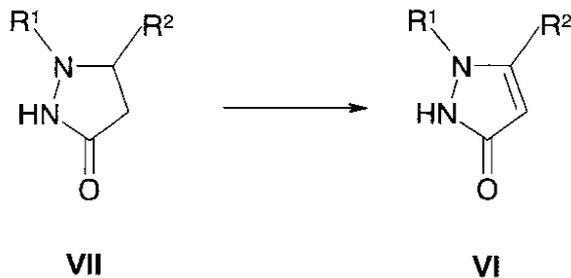
50

式(VI)のピラゾール誘導体は反応スキームIIIに従って式(VII)のピラゾール誘導体の脱水素により得られることが好ましい。

スキームIII:

【0072】

【化31】



VII

VI

10

【0073】

脱水素は酸化剤、例えば、 H_2O_2 、無機過酸化剤、ペルオキシモノ硫酸又はその塩、ペルオキシジ硫酸又はその塩、過カルボン酸、ペルオキシホウ酸塩等を使用して行なわれることが好ましい。好ましい酸化剤は H_2O_2 又は過酢酸である。 H_2O_2 は、例えば、3~90重量%、好ましくは10~70重量%の H_2O_2 の含量で、水溶液として使用されることが好ましい。酸化剤の好ましい量は式(VIII)の遊離体に対し、ほぼ等モル量又はモル過剰、例えば、1:1から2:1まで、更に好ましくは1.0:1.0から1.3:1.0までの範囲のモル比である。

20

上記合成工程によれば、式(VII)の遊離体が好適な溶媒又は溶媒の混合物に溶解又は懸濁される。好適な溶媒の例はカルボン酸、例えば、酢酸又はその水性混合物である。発熱反応のために、酸化剤は、例えば、30分から24時間までの範囲の時間の期間にわたって好ましくは連続的又は少しずつ溶液又は懸濁液に添加される。必要によりその反応混合物は冷却されてもよい。その反応は0 から130 までの範囲、更に好ましくは10 から90 までの範囲、更に好ましくは20 から80 までの範囲の温度で行なわれることが好ましい。その反応は通常1~24時間以内に完結される。式(VI)の最終生成物は、例えば、好ましくは0~20 の温度範囲で反応混合物に水を添加し、又は反応混合物を水に注ぎ、必要により好適な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化アンモニウム水溶液を使用することにより、反応混合物を5から9までの範囲のpH、好ましくは約7のpHに中和し、固体生成物を、例えば、濾過により、水性反応混合物から除去することにより固体形態で得られてもよい。反応混合物が中和されない場合、生成物は、例えば、酢酸塩として、塩形態で得られてもよい。

30

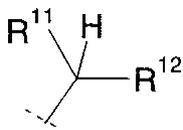
また、脱水素は触媒により、好ましくは遷移金属触媒、例えば、Pdをベースとする触媒、例えば、微細に分散されたPd又はPd/木炭の存在下で行なわれる。接触脱水素は化学的に不活性の溶媒又は溶媒混合物、例えば、脂肪族又は芳香族炭化水素、例えば、トルエン中で高温、例えば、約80 から240 まで、好ましくは約100 から200 までの範囲で行なわれることが好ましい。生成物は、好ましくは触媒を、例えば、濾過により除去した後、当業界で公知の方法を使用して、反応液から単離されてもよい。

R^1 が式

40

【0074】

【化32】



【0075】

(式中、 R^{11} は C_{1-3} -アルキル又は1個以上のフッ素原子で置換された C_{1-3} -アルキルを表し、かつ R^{12} はHを表し、又は R^{11} がメチルを表す場合には、 R^{12} はメチル基もしくはエチル基又は1個以上のフッ素原子で置換されたメチル基もしくはエチル基を表してもよく、

50

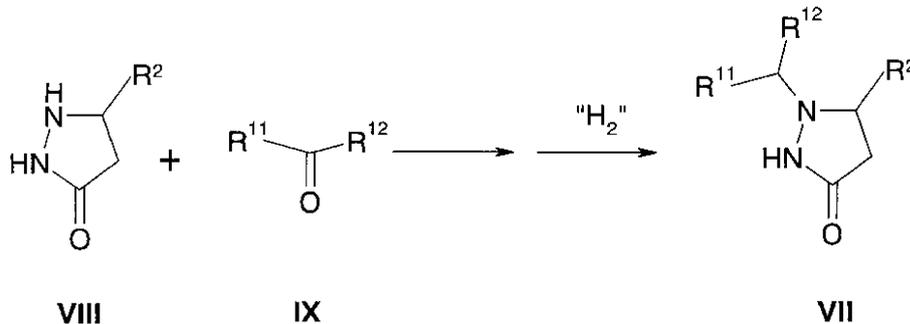
或いは R^{11} 及び R^{12} は結合されて、それらが結合されているCH-基と一緒に C_{3-6} -シクロアルキル基を形成する)

の基を表す場合、式(VII)のピラゾール誘導体は反応スキームIVに従って式(VIII)のピラゾール誘導体を式(IX)のアルデヒド又はケトンと反応させ、その後、又は同時に還元により得られることが好ましい。

スキームIV:

【0076】

【化33】



10

【0077】

置換基 R^{11} は好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピルを表し、かつ置換基 R^{12} はHを表し、また R^{11} がメチル又はエチルを表す場合には、 R^{12} はまたメチル又はエチルを表してもよく、 R^{11} 及び R^{12} は結合されて、それらが結合されているC原子と一緒にシクロブチル環又はシクロペンチル環を形成してもよい。両方の置換基 R^{11} 及び R^{12} がメチルを表し、又はそれらが結合されてシクロブチル環を形成することが最も好ましい。

20

式(VIII)の遊離体の塩形態が使用される場合、式(VIII)の中性形態が塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化アンモニウムを、好ましくはアルコールもしくは水中の溶液として、又はエタノール中のアルコレート、特にアルカリ金属アルコレート、例えば、ナトリウムエタノレートとして添加することにより得られてもよい。その中和工程及び合成工程は*in situ*で行なわれてもよく、又は式(VIII)の遊離体の中性形態が前もって得られてもよい。

30

【0078】

スキームIVによる上記反応は当業者に知られている還元的アミン化の条件で行なわれることが好適である。

この合成工程によれば、式(VIII)及び(IX)の反応体が好適な溶媒又は溶媒の混合物に溶解又は懸濁される。好ましい溶媒はアルコール、エーテル又は水とのこれらの混合物、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール、これらの混合物又は水とのこれらの混合物である。式(IX)の遊離体、例えば、アセトンは溶媒として利用されることがあり、こうして化学量論過剰で使用されてもよい。

式(VIII)の遊離体及び式(IX)の遊離体の好ましいモル比は1:1から1:5までの範囲、更に好ましくは1:1から1:3までの範囲、更に好ましくは1.0:1.5から1.0:2.5までの範囲である。

40

【0079】

還元は接触水素化として、又は水素化物、特にホウ水素化物、例えば、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムもしくはシアノホウ水素化ナトリウムを使用する還元として行なわれることが好ましい。

反応溶液又は懸濁液が好ましくは遷移金属触媒、例えば、Pdをベースとする触媒、例えば、微細に分散されたPd又はPd/木炭の存在下で接触水素化される。触媒の好適な量は反応条件に従って変化してもよく、例えば、式(IV)の遊離体に対し0.1重量%から50重量%まで、好ましくは1重量%から20重量%までの範囲にある。水素化は-30 から150 まで、好ましくは20 から100 まで、更に好ましくは20 から80 まで、最も好ましくは40

50

から70 までの範囲の温度で有利に行なわれる。好適な水素圧力は通常大気圧にほぼ等しく、又はそれ以上、好ましくは約1 パールから20パールまで、更に好ましくは2 パールから8 パールまでの範囲である。水素化中に、反応混合物が攪拌されることが好ましい。水素化後に、触媒が、例えば、濾過により、反応混合物から除去されることが好ましい。次の反応工程、即ち、式(VI)の化合物の合成が式(VII)の生成物を含む反応溶液又は式(VI)の単離された生成物を使用して行なわれてもよい。式(VII)の生成物は、例えば、溶媒を真空かつ/又は高温で除去することにより反応溶液から単離されてもよい。加えて、生成物はエタノール中の酸、例えば、塩酸を生成物の溶液に添加し、続いて、例えば、冷却及び/又は種結晶の接種により支持される、結晶化、そして最後に沈殿の単離により、塩形態を経由して、例えば、塩化物として精製されてもよい。

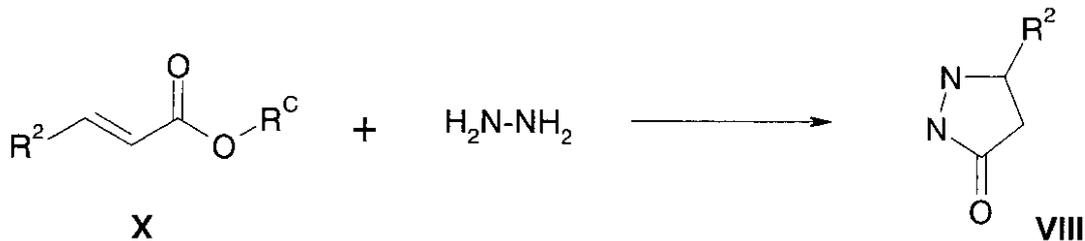
10

式(VIII)のピラゾール誘導体は反応スキームVに従って式(X)のアクリル酸エステル誘導体を溶媒又は溶媒の混合物中でヒドラジンと反応させることにより得られることが好ましい。

スキームV:

【0080】

【化34】



20

【0081】

置換基 R^C は必要により置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル、好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピル、好ましくはメチル又はエチルを表す。

原則として、この反応は当業者に知られている。例えば、クロトン酸エチルエステルとヒドラジンの縮合がHolan、Georgeら、Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6; 1; 1996; 77-80により記載されている。

式(X)のアクリル酸エステル誘導体は好適な溶媒又は溶媒の混合物、例えば、アルコール、脂肪族エーテル、環状エーテル、及びこれらの混合物に溶解されることが好ましい。好適な溶媒の例はメタノール、エタノール、*i*-プロパノール、*n*-プロパノール、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン及びこれらの混合物又は一種以上のこれらの溶媒と水の溶液である。好ましい溶媒はエタノール、*i*-プロパノール、これらの混合物又はこれらの水性混合物である。

30

ヒドラジンは水中の溶液、例えば、ヒドラジン-水和物として、又はアルコール、例えば、メタノール、エタノール、*i*-プロパノール、これらの混合物もしくは一種以上のこのようなアルコールと水の混合物中で有利に使用される。

式(X)のアクリル酸エステル誘導体とヒドラジンの好ましいモル比は1:1から1:2まで、更に好ましくは1.0:1.0から1.0:1.5までの範囲、更に好ましくは1.0:1.0から1.0:1.2までの範囲である。

40

その発熱反応中に、ヒドラジンが、例えば、15分から24時間までの範囲の時間の期間にわたって好ましくは連続的又は少しづつアクリル酸エステル誘導体の溶液に添加される。必要により、その反応混合物が冷却されてもよい。その反応は好ましくは0 から130 までの範囲、更に好ましくは20 から100 までの範囲、更に好ましくは40 から90 までの範囲の温度で行なわれる。

【0082】

式(VIII)の最終生成物は、例えば、真空かつ/又は高温での蒸発により、溶媒を除去することにより得られてもよい。加えて、又は別途、最終生成物は塩の形態、例えば、そのハロゲン化水素酸塩、例えば、塩酸塩の形態で結晶化により精製されてもよい。この目的

50

のために、エタノール又は*i*-プロパノール中の酸、例えば、塩酸が生成物の溶液に添加される。結晶化は、例えば、冷却及び/又は種結晶による接種により支持されてもよく、最終的に沈殿が単離される。

好ましい実施態様によれば、この反応工程がアルコール、特に*i*-プロパノール中で行なわれ、ヒドラジン、特にヒドラジン水和物の水溶液が使用される。反応後又は反応中に、水が共沸蒸留により反応混合物から除去されることが好ましい。生成物が上記のように、特に塩形態、好ましくは塩化物を沈殿させることにより、例えば、エタノール中の塩酸の溶液を添加することにより有利に得られる。

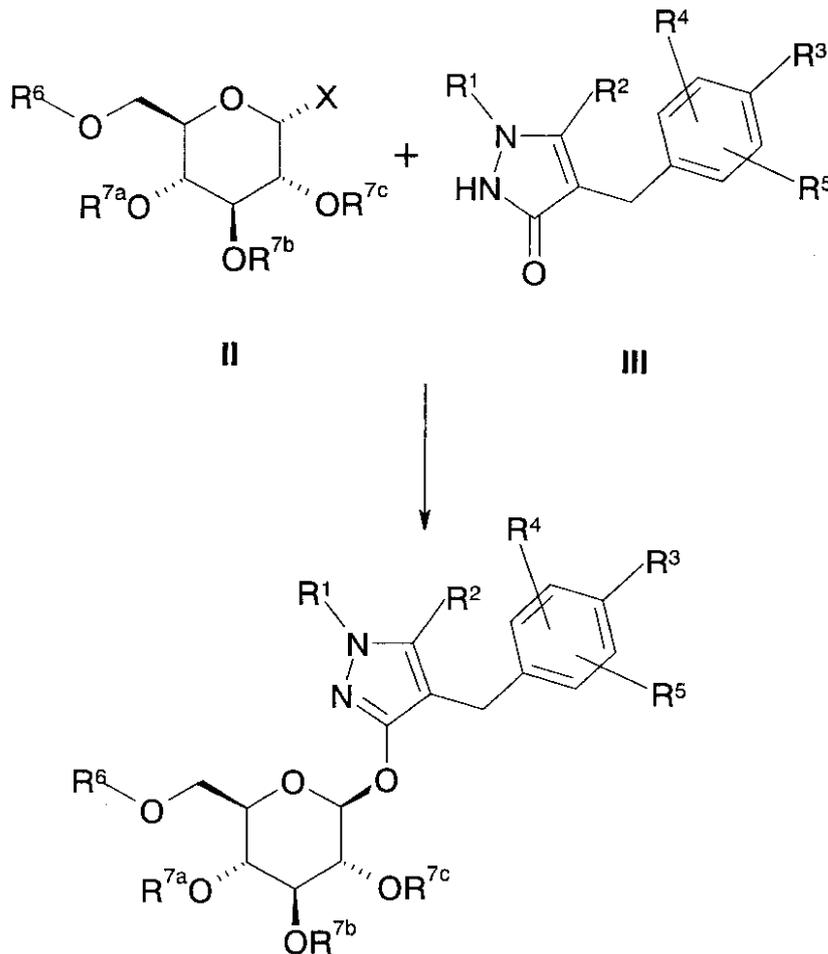
式(I)の化合物は前記のような式(III)のアグリコンを反応スキームVIaに従って式(II)のグルコース誘導体と反応させることにより得られることが好ましい。

10

スキームVIa:

【0083】

【化35】



20

30

【0084】

40

式(II)及び(I)の化合物において、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は互いに独立に(C_{1-4} -アルキル)カルボニル、フェニルカルボニル及びベンジルカルボニルからなる群から選ばれることが好ましい。置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} は互いに独立に基：メチルカルボニル及びエチルカルボニル、特にメチルカルボニルから選ばれた意味を有することが更に好ましい。

置換基Xは臭素原子を表すことが好ましい。置換基 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである。

第一の実施態様によれば、この方法工程が式(II)及び(III)の出発物質に鑑みて十分な溶解性特性を示す溶媒又は溶媒の混合物中で好適な塩基の存在下で行なわれてもよい。このような性質を有する好ましい有機溶媒はケトン、エーテル、環状エーテル、アセトニトリル、及びこれらの混合物である。好ましい有機溶媒の例はアセトン、メチルエチルケト

50

ン、ジエチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、アセトニトリル、THF、NMP、DMF、及びこれらの混合物である。好適な塩基は特に炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸銀又は炭酸カドミウムである。

【0085】

好ましい第二の実施態様によれば、この方法工程が、好ましくは相移動条件下で、二つの液相を含む反応混合物中で行なわれる。2相溶媒系及び一種以上の相間移動触媒が使用されることが有利である。第一相の好ましい溶媒は非プロトン性有機溶媒、特に芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、クロロベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、トルエン、キシレン）、アルカン（例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン）、ハロゲン化アルカン（例えば、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ）、エーテル（例えば、2-メチル-テトラヒドロフラン）、エステル（例えば、酢酸イソプロピル）、及びこれらの混合物である。第一相の特に好ましい溶媒は塩素化 C_{1-3} -アルカン（これは更に一つ以上のフッ素置換基を有してもよい）、最も好ましくは CH_2Cl_2 を含む。

10

第二相は水又はプロトン性溶媒の水溶性混合物であることが好ましい。第二相の最も好ましい溶媒は水である。

第一溶媒相の容積対第二相の容積の好ましい比は1:10から10:1までの範囲、更に好ましくは1:5から5:1までの範囲、最も好ましくは1:5から2:1までの範囲である。

【0086】

好ましい相間移動触媒は四級アンモニウムカチオン、例えば、テトラアルキルアンモニウム化合物、N-アリアル-N-トリアルキルアンモニウム化合物、N-アリアルアルキル-N-トリアルキル-アンモニウム化合物を有し、この場合、アルキル残基は同じであってもよく、また異なってもよい。例はテトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、テトラブチルアンモニウム化合物又はベンジルトリメチルアンモニウム化合物である。最も好ましい相間移動触媒はテトラブチルアンモニウム化合物、特に無機酸とのテトラブチルアンモニウム塩、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等である。

20

相間移動触媒の好ましい量は使用される溶媒の種類及びそれらの量に依存し、通常の実験により決められる。通常、式(III)の出発物質1モル当り、0.01モルから1.0モルまで、更に好ましくは0.02モルから0.5モルまで、例えば、約0.05モルの量の相間移動触媒が使用される。

30

【0087】

第二溶媒相は塩基化又は緩衝されることが有利である。その反応中また後に、水性溶媒相の好ましいpH値は約10以上、特に約11以上、更に好ましくは約12以上、最も好ましくは約11から約15までの範囲、最も好ましくは約12から約14までの範囲である。

pH値は有利には、好ましくは水酸化物、炭酸塩、リン酸塩及び/又はホウ酸塩からなる群から選ばれる、少なくとも一種の塩基化試薬の添加により所望の塩基性pH範囲に保たれることが有利である。相当するアルカリ塩、例えば、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム及び/又はホウ酸ナトリウムが好ましい。塩基化試薬は、例えば、水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化カリウム水溶液として、水溶液の形態で添加されることが有利である。

40

【0088】

式(II)の遊離体及び式(III)の遊離体の好ましいモル比は5:1から1:2までの範囲、更に好ましくは3:1から1:1までの範囲、更に好ましくは2.0:1.0から1.0:1.0までの範囲である。

式(III)の化合物との化合物(II)の反応に好ましい温度範囲は約0 から50 まで、更に好ましくは約5 から45 までの範囲、最も好ましくは約15 から40 までの範囲である。その反応は発熱性であるので、反応混合物の冷却が必要になるかもしれない。

反応条件に応じて、反応が通常30分から48時間まで、好ましくは2時間から24時間までの時間の期間にわたって行なわれる。

その反応の終点は、例えば、HPLCにより、式(III)の残存化合物の量により検出し得る

50

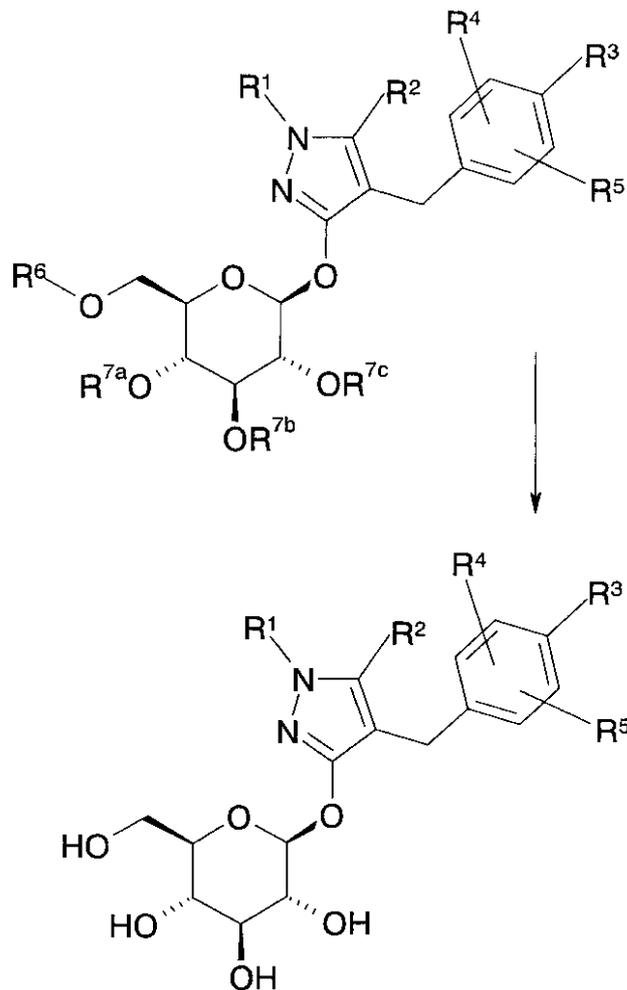
式(I)の化合物は当業者に公知の方法により反応混合物から単離されてもよい。例えば、反応が水相及び有機相を伴う相移動条件下で行なわれた場合、水相が分離され、有機溶媒又は有機溶媒の混合物で抽出され、有機相が合わされ、水又は水溶液、好ましくは酸性水溶液で洗浄され、最後に乾燥され、溶媒が減圧かつ/又は高温で蒸発により除去されて式(I)の化合物を得る。

本発明の第三の局面による下記の反応工程において、式(I)の化合物(式中、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} の一つ以上が水素ではない)が、反応スキームVIbに従って脱保護されて式(IIH)の最終生成物を得る。

スキームVIb:

【0089】

【化36】



I

10

20

30

IIH

【0090】

この反応工程は先の反応工程の粗生成物又は反応混合物を使用して行なわれることが好ましい。また、式(I)の単離され、必要により精製されてもよい生成物が使用される。

脱保護に適した方法は当業者に公知である。例えば、アシル保護基は水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中で、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸の存在下で加水分解で開裂されてもよい。

アシル保護基はアルコラート、特に C_{1-4} -アルコラート、例えば、エタノール中のナトリウムエタノレート又はカリウム-t-ブトキシドを使用して開裂されることが好ましく、それにより水の不在が好ましい。好適な溶媒はアルコール、例えば、メタノール、エタノール又はn-プロパノールである。この脱保護はエステル交換として行なわれることが好ま

40

50

しいので、ほんの触媒量のアルコール、好ましくは式(I)の遊離体に対し約0.1モル%から50モル%まで、更に好ましくは約1モル%から20モル%までが必要とされることが有利である。好適な温度は0 ~ 反応混合物の沸点、好ましくは5 ~ 40 である。その反応は通常1 ~ 48時間以内に完結される。反応の完結後に、反応混合物が、例えば、酢酸を使用することにより中和され、又はわずかに酸性にされることが好ましく、溶媒が減圧かつ/又は高温における蒸留により除去されてもよい。式(II)の生成物は樹脂状の固体として得られる。

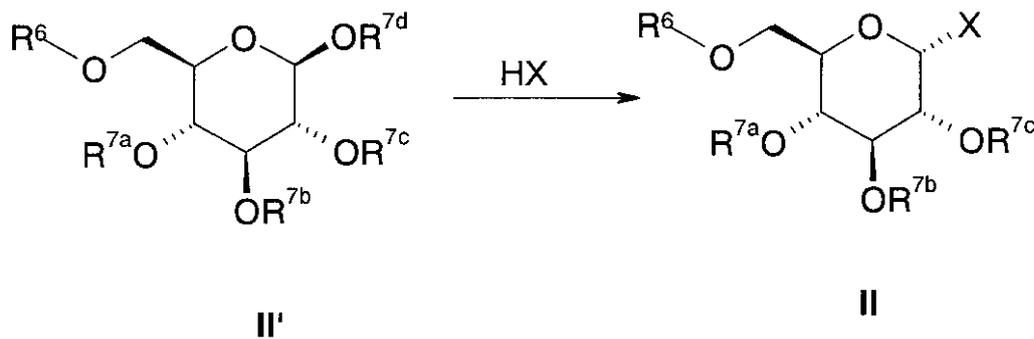
式(II)のグルコース誘導体(式中、Xが塩素原子又は臭素原子を表す)は当業者に知られ、また文献に記載されている方法により得られてもよい。式(II)のグルコース誘導体は反応スキームVIIに従って式(II')の保護されたグルコース誘導体を溶媒又は溶媒の混合物中でHBrと反応させることにより得られることが好ましい。

10

スキームVII:

【0091】

【化37】



20

【0092】

式(II)及び(I)の化合物において、置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} は、適用可能な場合に、互いに独立に(C_{1-4} -アルキル)カルボニルからなる群から選ばれることが好ましい。置換基 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 及び R^{7d} は、適用可能な場合に、互いに独立に基:メチルカルボニル及びエチルカルボニル、特にメチルカルボニルから選ばれた意味を有することが更に好ましい。

30

置換基Xは臭素を表すことが好ましい。

この反応工程は溶媒又は溶媒の混合物中で行なわれることが好ましい。好適な溶媒は脂肪族炭化水素、ハロゲン化脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素及びこれらの混合物であることが好ましい。好適な溶媒の例はペンタン、ヘキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、及びこれらの混合物である。好ましい溶媒はジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、キシレン又はこれらの混合物、特にジクロロメタン又はトルエンである。

この反応工程の好ましい実施態様によれば、式(II')の出発物質が溶媒又は溶媒の混合物に溶解又は懸濁され、HX又はHXの溶液が添加される。HXがHBrである場合、好ましい溶液は酢酸中のHBr、例えば、酢酸中のHBrの30%の溶液である。HXの好適な量は式(II')の保護されたグルコースに対しほぼ等モル又はモル過剰である。HX対式(II')のグルコース誘導体のモル比は好ましくは約1:1から10:1までの範囲、更に好ましくは約2:1から6:1までの範囲である。

40

反応混合物中の水の量、例えば、HXの吸湿性溶液の水の含量を除去するために、水を化学的に結合又は除去する化合物、例えば、無水酢酸を添加することが有利である。

【0093】

その反応は好ましくは0 から40 まで、最も好ましくは10 から30 までの範囲の温度で行なわれる。通常、その反応は10分から12時間までの時間の期間で完結される。

式(II)の生成物は当業界で公知の方法により反応混合物から単離されてもよい。例えば、水と混和性ではなく、又はほんのわずかに混和性の溶媒又は溶媒の混合物の場合、反応

50

混合物が水及び/又は飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄されてもよく、過剰の酸が、特に合わされた有機相を塩基性水溶液、例えば、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄することにより、中和されてもよく、最後に溶媒が真空中で蒸発されてもよい。生成物は単離され、結晶化により、好ましくは好適な溶媒を使用することにより、例えば、生成物をtert.-ブチルメチルエーテルに溶解し、次いでメチルシクロヘキサンを添加することにより精製されてもよい。

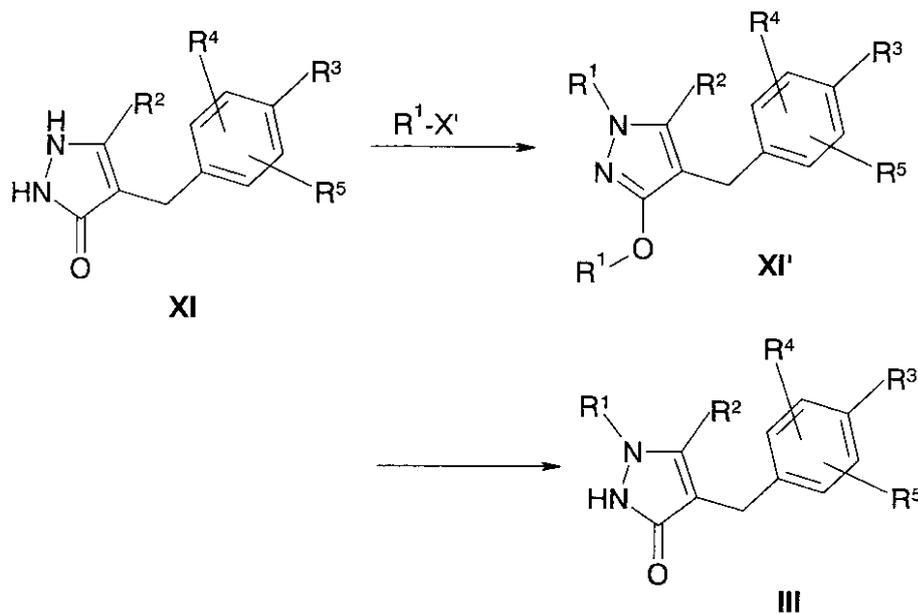
また、スキームVIaによる以下の反応工程が式(II)の粗生成物(これは前もって中和されることが有利である)を使用して行なわれる。例えば、反応混合物が塩基性水溶液で洗浄され、中和された有機相が乾燥される。

本発明の第六の局面に相当する別の実施態様において、式(III)のピラゾール誘導体は反応スキームVIIIに従って式(XI)のピラゾール誘導体を溶媒又は溶媒の混合物中で塩基の存在下でアルキル化剤 R^1-X' (式中、 R^1 は先に定義されたとおりであり、かつ X' は塩素、臭素、ヨウ素又は C_{1-3} -アルキル-SO₂-O-を表す)と反応させて式(XI')の中間体を得、続いて、特に酸の存在下で、ピラゾール環の3位の R^1 -O-基を開裂して式(III)のアグリコンを得ることにより得られてもよい。

スキームVIII:

【0094】

【化38】



【0095】

スキームVIIIの式中、置換基 $R^1 \sim R^5$ は先に定義されたとおりである。 R^1 がメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロブチル又はシクロペンチル、最も好ましくはi-プロピル又はシクロブチルを表すことが好ましい。

基 X' は臭素であることが好ましい。

式(XI)のピラゾール誘導体が塩基、好ましくは強塩基の存在下でアルキル化剤 R^1-X' と反応させられる。好適な強塩基はアルカリの水酸化物、アルコール、水素化物からなる群から選ばれる。好ましい強塩基の例は水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムである。

ピラゾール基のO原子はまた少なくとも部分的にアルキル化されるので、モル過剰のアルキル化剤が使用されることが有利である。式(XI)の遊離体と較べてのアルキル化剤の好ましいモル比は約2:1以上、更に好ましくは2:1から8:1までの範囲、例えば、3:1から5:1までの範囲である。

有利に使用される塩基のモル量はアルキル化剤の量とほぼ同じである。それ故、モル過剰の塩基が使用されることが有利である。式(XI)の遊離体と較べての塩基の好ましいモル比は約2:1以上、更に好ましくは2:1から8:1までの範囲、例えば、3:1から5:1までの範囲

10

20

30

40

50

である。

【0096】

上記アルキル化工程に従って、式(XI)の遊離体及び強塩基が好適な溶媒又は溶媒の混合物に溶解又は懸濁される。好適な溶媒は極性溶媒又はこれらの混合物であり、これらは出発物質(XI)、アルキル化剤 R^1-X' 及び塩基に鑑みて十分な溶解性特性を示す。好適な溶媒は脂肪族エーテル、環状エーテル、アミド型溶媒、及びこれらの混合物からなる群から選ばれてもよい。好ましい溶媒の例はNMP、DMF、DMA、及びこれらの混合物である。

次いでアルキル化剤又はその溶液が一度に、又は有利には、例えば、5分から4時間までの期間内の、時間の期間にわたって反応混合物に添加されることが好ましい。その反応は好ましくは-20 から50 まで、更に好ましくは-10 から40 まで、最も好ましくは5

10

【0097】

式(XI')の生成物は当業者に公知の方法により反応混合物から得られてもよい。更なる精製は通常必要ではない。特に、反応が副生物、例えば、ピラゾール環の2位でアルキル化されている誘導体を生じる場合、このような副生物はこの反応工程の終了時に除去されることを必ずしも必要としない。反応生成物を得る方法の例によれば、反応混合物が冷水に注がれ、有機溶媒、例えば、脂肪族又は芳香族炭化水素、例えば、トルエンが添加される。水相が酸、例えば、濃塩酸を使用して中和され、又はわずかに酸性にされる。有機相

20

が分離され、必要により水相が有機溶媒で再度抽出される。合わされた有機相が水及び/又は飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄され、乾燥されてもよい。式(XI')の生成物が有機溶媒を、好ましくは真空かつ/又は高温で、除去することにより得られてもよい。

式(III)のアグリコンを得るために、置換基 R^1-O- は化合物(XI')のピラゾール環の3位で開裂される必要がある。開裂は酸の存在下で、更に好ましくは強酸、例えば、HCl、HBr、HI、 H_2SO_4 、又はアルキルスルホン酸、例えば、メタンスルホン酸(これは、例えば、水溶液として添加される)の存在下で行なわれることが好ましい。

モル過剰の酸が使用されることが有利である。式(XI')の遊離体と較べての酸の好ましいモル比は約2:1以上、更に好ましくは2:1から40:1までの範囲、例えば、4:1から20:1までの範囲である。

30

【0098】

その反応は好ましくは40 から180 まで、更に好ましくは60 から160 まで、最も好ましくは80 から160 までの範囲の温度で行なわれる。反応は密閉反応器又はオートクレーブ中に行なわれることが好ましい。

その反応の終点は、例えば、薄層クロマトグラフィー又はHPLCにより検出し得る。反応

40

条件に応じて、反応は通常15分から24時間まで、好ましくは1時間から12時間までの時間の期間で行なわれる。

生成物は結晶化により反応混合物から得られてもよい。溶媒の型及び量は反応体が反応温度で溶解されるように選ばれることが好ましい。次いで反応混合物の冷却後に、生成物が沈殿するかもしれず、それにより結晶化を開始するための付加的な手段、例えば、種結晶による接種及び/又は貧溶媒の添加が使用されてもよい。結晶が、例えば、濾過により単離されてもよく、好適な溶媒、例えば、アルコール、例えば、イソ-プロパノール中で洗浄されてもよく、必要によりその後乾燥されてもよい。

本発明の第七の局面によれば、式(XI)のピラゾール誘導体が

(i)式(V)のベンズアルデヒド誘導体を酸及び二級アミンの存在下で式(XII)の -ケトエス

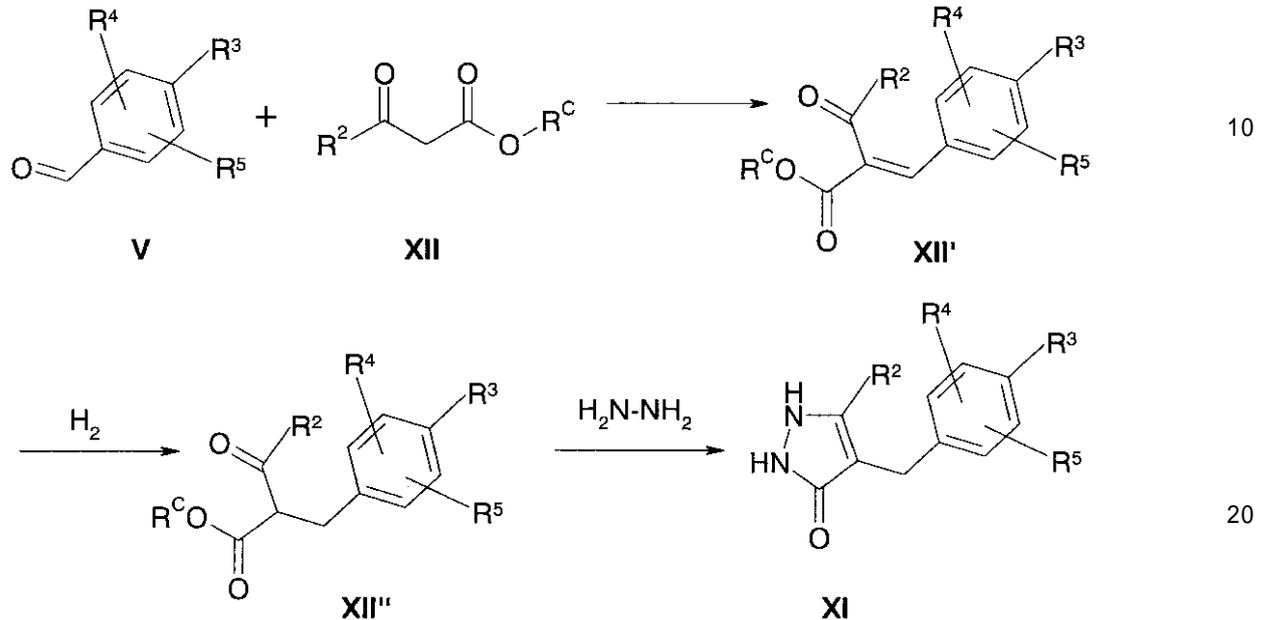
50

テル誘導体と反応させ、続いて、又は同時に接触水素化し、そして
(ii)工程(i)の生成物を溶媒又は溶媒の混合物中でヒドラジンと反応させることにより得られてもよい。

スキームIX:

【0099】

【化39】



【0100】

基 R^C はメチル、エチル、n-プロピル又はi-プロピル、好ましくはメチル又はエチルを表す。

基 R^2 はメチル、エチル、n-プロピル又はi-プロピル、最も好ましくはメチルを表すことが好ましい。

式XIIの好ましい化合物はメチルアセトアセテートである。

上記スキームによる最初の反応工程において、式(V)のベンズアルデヒド誘導体が酸及び二級アミンの存在下で式(XII)の β -ケトエステル誘導体と反応させられる。

この反応工程は当業者に知られているクネーベナーゲル反応の条件で行なわれることが好適である。

式(V)のベンズアルデヒド対式(XII)の β -ケトエステルのモル比は好ましくは約2:1から1:2まで、更に好ましくは約1.3:1から1:1.3までの範囲、特に当モルである。

好適な酸はカルボン酸、及びこれらの混合物、例えば、酢酸である。

酸対式(V)のベンズアルデヒド誘導体のモル比は好ましくは約2:1から約0.8:1まで、更に好ましくは約1.5:1から約1:1までである。ほぼ当モル量の酸及びベンズアルデヒド誘導体を使用されることが最も好ましい。

好適な二級アミンはジ-(C_{1-4} -アルキル)アミン、少なくとも一つの二級アミン基を有する飽和又は不飽和複素環、例えば、ジメチルアミン、エチルメチルアミン、ジエチルアミン、ジ(イソプロピル)アミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、N-(C_{1-3} -アルキル)ピペラジン、及びこれらの混合物である。好ましいアミンはピペリジン及びピロリジンである。

二級アミン対式(V)のベンズアルデヒド誘導体のモル比は好ましくは約0.05:1から約1:1まで、更に好ましくは約0.1:1から約0.7:1まで、最も好ましくは約0.15:1から約0.5:1までである。

その反応は付加的な溶媒を使用しないで、又は溶媒もしくは溶媒の混合物中に行なわれてもよい。好適な溶媒は芳香族溶媒、エーテル、アルカン、シクロアルカン、アルコール、又はこれらの混合物である。好ましい実施態様によれば、付加的な溶媒が使用されない

30

40

50

【0101】

この反応工程の好ましい実施態様によれば、式(V)のベンズアルデヒド誘導体、式(XII)の α -ケトエステル誘導体及び酸が、必要により一種以上の溶媒とともに、混合される。二級アミンが反応混合物に添加され、それにより、必要とされる場合に、反応混合物が冷却されてもよい。

その反応は好ましくは-10 から80 まで、更に好ましくは0 から60 まで、更に好ましくは10 から40 までの範囲の温度で行なわれる。

反応を完結するために、通常30分から48時間まで、特に2時間から24時間までの時間の期間が必要とされる。

式(XII')の中間体は単離されてもよく、必要とされる場合に、当業界で公知の方法を使用して精製されてもよい。

【0102】

以下の反応工程において、式(XII')の中間体が接触水素化される。その水素化は、例えば、先の反応工程の反応混合物を使用して、先の反応工程の生の生成物を用いて行なわれることが好ましい。接触水素化は最初の反応工程の完結後に、又は最初の反応工程と同時に、即ち、水素化中に最初の反応工程の反応が依然として起こっているかもしれないので、最初の反応工程の反応が完結されていない時に、行なわれてもよい。

接触水素化の工程に関して、先の合成工程によれば好適又は好ましいと記載されているこれらの溶媒又はこれらの混合物が使用し得る。一般に好適な溶媒は脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、アルコール、脂肪族エーテル、環状エーテル、及びこれらの混合物である。好適な溶媒の例はペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、*i*-プロパノール、*n*-プロパノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン及びこれらの混合物である。好ましい溶媒はメタノール、エタノール、*i*-プロパノール、*n*-プロパノール、テトラヒドロフラン及びこれらの混合物である。先の反応工程において付加的な溶媒が使用されなかった場合、接触水素化が行なわれる前に一種以上の溶媒が添加されることが好ましい。

【0103】

接触水素化は遷移金属触媒、例えば、Pdをベースとする触媒、例えば、微細に分散されたPdもしくはPd/木炭、又はNiをベースとする触媒、例えば、微細に分散されたNi、例えば、ラネーニッケルの存在下で行なわれることが好ましい。触媒の好適な量は反応条件に従って変化してもよく、例えば、式(V)の遊離体又は式(XII')の中間体に対し約0.1重量%から約50重量%まで、好ましくは約1重量%から約10重量%までの範囲にある。

それ故、先の合成工程の終了時に、又は、水素化が最初の反応工程と同時に行なわれている場合には、先の合成工程中に、もしくはその開始時に、適当な量の触媒及び必要により付加的な溶媒又は溶媒の混合物が反応混合物に添加される。また、式(XII')の単離された中間体が溶媒又は溶媒の混合物に溶解され、触媒がそれに添加される。

水素化は-10 から150 まで、好ましくは20 から100 まで、更に好ましくは20 から80 まで、最も好ましくは40 から70 までの範囲の温度で行なわれることが有利である。好適な水素圧力は通常ほぼ大気圧以上、好ましくは約1バールから20バールまで、更に好ましくは2バールから8バールまでの範囲である。水素化中に、反応混合物が攪拌されることが好ましい。水素化を完結するのに必要な時間の期間は実験により最適化し得る。通常、水素化は約30分から約24時間まで、好ましくは約1時間から12時間までの時間の期間で行なわれる。水素化後に、触媒が、例えば、濾過により、反応混合物から除去されることが好ましい。

式(XII')の水素化の生成物は単離されてもよく、必要とされる場合には、当業界で公知の方法を使用して精製されてもよい。

以下の最終の反応工程において、式(XII')の中間体がヒドラジンと反応させられて式(XI)の生成物を得る。この反応工程は、例えば、好ましくは触媒が反応混合物から除去された後に、先の反応工程の反応混合物を使用して、生の生成物を用いて行なわれることが好

10

20

30

40

50

ましい。また、式(XII')の単離された生成物が使用される。

【0104】

この反応工程の好適な溶媒又は溶媒の混合物はアルコール、脂肪族エーテル、環状エーテル、これらの混合物及び水との一種以上のこれらの溶媒の混合物である。好適な溶媒の例はメタノール、エタノール、i-プロパノール、n-プロパノール、ジエチルエーテル、tert.-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、これらの混合物又は水との一種以上のこれらの溶媒の溶液である。好ましい溶媒は先の反応に使用されたような溶媒、特にイソプロパノールである。先の反応工程の反応混合物（即ち、式(XII')の単離された生成物ではない）が使用される場合、付加的な溶媒が必要とされないかもしれない。

10

ヒドラジンは水中の溶液、例えば、ヒドラジン-水和物として、又はアルコール、例えば、メタノール、エタノール、i-プロパノール、これらの混合物もしくは水との一種以上のこのようなアルコールの混合物中で使用されることが有利である。

式(XII')の中間体（又は式(V)の遊離体に関する）及びヒドラジンの好ましいモル比は1:1から1:2まで、更に好ましくは1.0:1.0から1.0:1.5までの範囲、更に好ましくは1.0:1.0から1.0:1.2までの範囲である。

それ故、先の合成工程の終了時に、適当な量のヒドラジン及び必要により付加的な溶媒又は溶媒の混合物が反応混合物に添加される。また、式(XII')の単離された中間体が溶媒又は溶媒の混合物に溶解され、ヒドラジンがそれに添加される。

発熱反応のために、ヒドラジンの添加は、例えば、30分から24時間までの範囲の、時間の期間にわたって連続的に、又は少しづつ行なわれることが好ましい。必要により、反応混合物が冷却されてもよい。反応は好ましくは0 から140 までの範囲、更に好ましくは20 から110 までの範囲、更に好ましくは40 から90 までの範囲の温度で行なわれる。その反応を、例えば、1時間から24時間までの時間の追加の期間にわたって、例えば、15 から40 までの範囲の、低温で完結することが有利であるかもしれない。

20

【0105】

式(XI)の最終生成物はそれを、例えば、濾過により、液相から単離することにより反応混合物又は懸濁液から固体又は沈殿として得られることが有利である。固体は、例えば、それを好適な溶媒、例えば、この反応工程の初めに記載された溶媒中で洗浄することにより精製されてもよい。また、生成物は、例えば、真空かつ/高温における蒸発により、溶媒を除去することにより得られてもよい。加えて、又は別途、最終生成物は結晶化により精製されてもよい。

30

本発明の全ての反応（水素化を伴う反応ではない）は、大気圧で行なわれることが好ましい。これらの方法工程は圧力に影響されやすすくないので、それらはわずかに減圧又は高圧でも行ない得る。

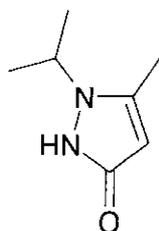
更に、本発明の全ての反応工程は不活性雰囲気下で、例えば、窒素又はアルゴン中で行なわれることが好ましい。

式VIの好ましい化合物は式VI.1及びVI.2

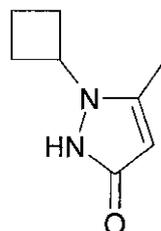
【0106】

【化40】

40



VI.1



VI.2

【0107】

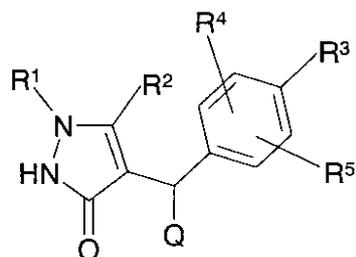
（これらの互変異性体及び混合物を含む）から選ばれる。

50

本発明はまた式(IV)

【0108】

【化41】



IV

10

【0109】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 及びQは先に定義されたとおりである)
の化合物に関する。

R^1 は好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、シクロブチル又はシクロペンチル、最も好ましくは*i*-プロピル又はシクロブチルを表す。

R^2 は好ましくはメチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピル、最も好ましくはメチルを表す。

R^3 は好ましくはフッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又は*i*-プロポキシ、最も好ましくはメチル、メトキシ、エトキシ又は*i*-プロポキシを表す。

20

R^4 は好ましくはフッ素、塩素、メチル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ又は*i*-プロポキシ、最も好ましくはフッ素を表す。更に、 R^4 はフェニル環の2位、即ち、 R^3 に対しメタ位の置換基であることが好ましい。

R^5 は好ましくは水素、フッ素、塩素、メチル又はメトキシ、最も好ましくは水素又はフッ素を表す。

基Qはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、 $-NR^aR^b$ (式中、 R^a 、 R^b が互いに独立にメチル、エチル、*n*-プロピルもしくは*i*-プロピルを表し、又は $-NR^aR^b$ がピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又は $N-C_{1-3}$ -アルキル-ピペラジニルを表す)を表すことが好ましい。Qがメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル又は $N-C_{1-3}$ -アルキル-ピペラジニル、最も好ましくはエトキシ、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニルを表すことが更に好ましい。

30

それ故、本発明によれば、下記の表にリストされるような式(IV.1)~(IV.11)の化合物が好ましい。

【0110】

【化42】

	IV.1		IV.2
	IV.3		IV.4
	IV.5		IV.6
	IV.7		IV.8
	IV.9		IV.10
	IV.11		

10

20

30

40

【0111】

(表中、Qは先のように、また以下のように定義される)

特に、Qがメトキシ、エトキシ、イソ-プロポキシ、ピロリジニル、ピペリジニル、モ

50

ルホリニル又はメチルカルボニルオキシから選ばれる、式(IV.1)～(IV.11)の化合物が好ましい。式(IV.1)～(IV.11)の上記化合物において、Qがエトキシを表すことが最も好ましい。

更に、本発明によれば、下記の表にリストされるような式(III.1)～(III.11)の化合物が好ましい。

【 0 1 1 2 】

【化43】

	III.1		III.2	
	III.3		III.4	10
	III.5		III.6	20
	III.7		III.8	30
	III.9		III.10	
	III.11			40

【0113】

加えて、式(I.1)、(I.2)、(I.3)、(I.4)、(I.5)、(I.6)、(I.7)、(I.8)、(I.9)、(I.10)、(I.11)の化合物(それらが実験部分に示されている)(これらの互変異性体、立体異性体、これらの混合物及びこれらの塩を含む)が、好ましい。

式(I)、特に式(IH)の化合物(これらのプロドラッグ及び医薬上許される塩を含む)は、尿の糖排泄の誘導物質としての活性を示し、こうして糖尿病の治療における薬物の製造に使用し得る。

以上及び以下の明細書中、ヒドロキシル基のH原子は夫々の場合に構造式中に明らかに示されていない。以下の実施例は本発明を説明することを目的とし、本発明を限定するものではない。圧力が単位“バール”で示される場合、相当する値は1バール=0.1MPaを使用することによりSI単位に変換し得る。圧力が単位“psi”で示される場合、相当する値は1psi=6894.757Paを使用することによりSI単位に変換し得る。下記の略号が先に、また以下に使用される。

DMA ジメチルアセトアミド
DMF ジメチルホルムアミド
NMP N-メチル-2-ピロリドン
THF テトラヒドロフラン

10

【実施例】

【0114】

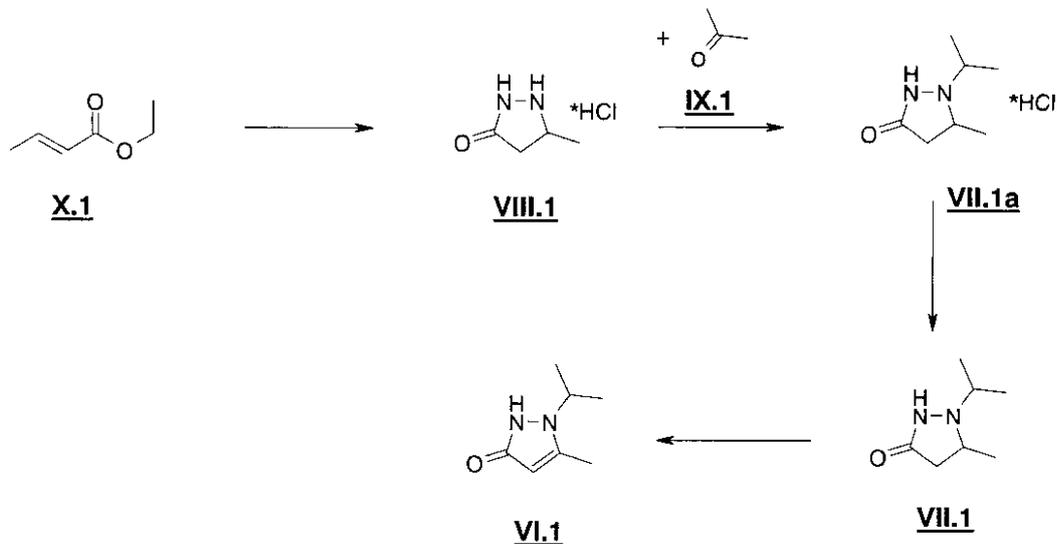
実験操作：

実施例1：1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(VI.1)の調製の合成

【0115】

【化44】

20



30

【0116】

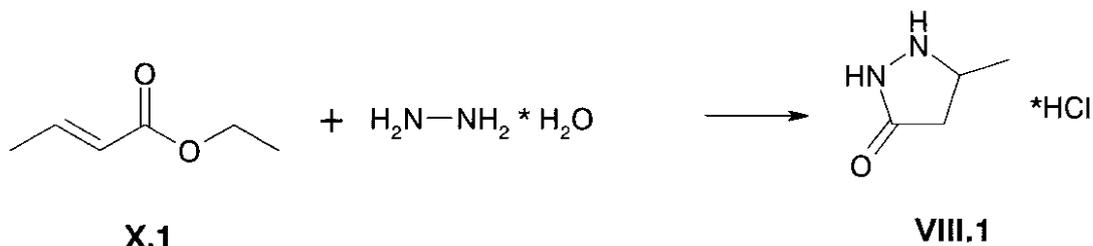
実施例1.1：

5-メチル-3-ピラゾリジノン-塩酸塩(VIII.1)の調製

【0117】

【化45】

40



【0118】

クロトン酸エチル(500ml、3.94モル)をイソプロパノール(1.85L)に溶解し、50 に加熱する。ヒドラジン水和物(215ml、4.34モル)を30分以内に添加し、その反応混合物

50

を2時間にわたって加熱、還流する。次いで溶媒を減圧下で蒸留して除く(約1L)。次いでイソプロパノール(400ml)を添加し、その反応混合物を22℃に冷却する。エタノール中の塩酸11.7N(375ml、3.94モル)を添加し、その反応混合物を約20~25℃で15時間攪拌する。次いでその反応混合物を0℃に冷却し、濾過し、生成物をイソプロパノールで洗浄し(夫々200mlで3回)、次いで45℃で一定重量まで乾燥させて無色の結晶を得る。質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

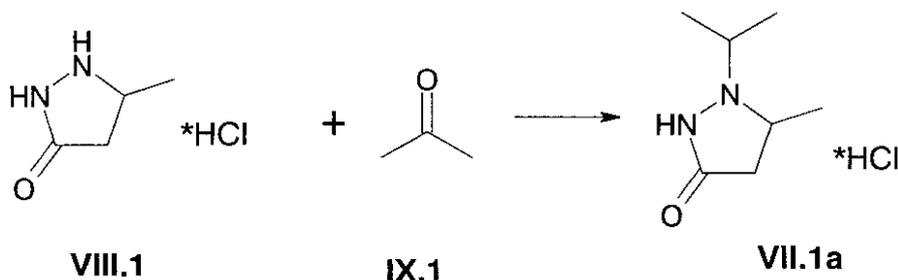
質量スペクトル(ESI⁺): m/z=101[M+H]⁺

実施例1.2:

1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノン塩酸塩(VII.1a)の調製

【0119】

【化46】



【0120】

5-メチル-3-ピラゾリジノン塩酸塩(692g、5.07モル)をイソプロパノール(4.9L)中で懸濁させる。50%の水酸化ナトリウム水溶液(270ml、5.07モル)及びパラジウム(10重量%)ノ木炭(70g)をアセトン(744ml、10モル)と一緒に添加する。次いで水素の吸収が停止するまでその混合物を水素の雰囲気下で50℃、3バール(42psi)で水素化する。その反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下で蒸留して除く。

残渣をイソプロパノール1Lで2回処理し、続いてこれを減圧下で蒸留して除く。残部をイソプロパノール(3.5L)に溶解し、濾過する。濾液に、エタノール中の塩化水素10.5N(482ml、5.06モル)を添加し、これが塩酸塩の沈殿を生じ、それを濾過により単離する。それをイソプロパノール(2x500ml)で2回洗浄し、45℃で乾燥させて生成物を無色の結晶として得る。質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

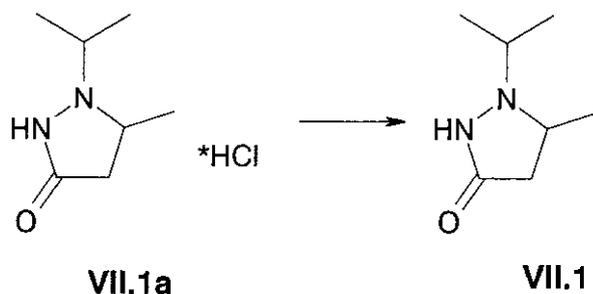
質量スペクトル(ESI⁺): m/z=143 [M+H]⁺

実施例1.3:

1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノン(VII.1)の調製

【0121】

【化47】



【0122】

1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノン塩酸塩(150g、0.84モル)を飽和炭酸カリウム水溶液(1.2L)及び酢酸エチル(1.0L)で処理する。その混合物を濾過し、相を分離する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で蒸発させて1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノンを固体として得る。

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

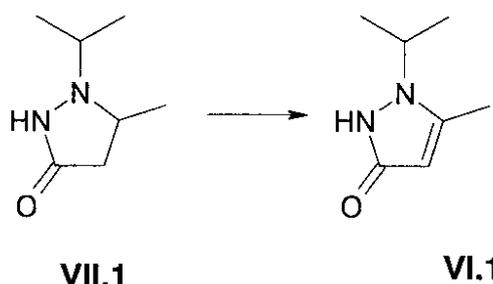
質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=143 [M+H]⁺

実施例1.4 :

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(VI.1)の調製

【0123】

【化48】



10

【0124】

別法1 :

1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノン(390g、2.74モル)を温めながら酢酸(170ml)に溶解する。35%の過酸化水素水溶液(260ml、3.0モル)を、温度を約65℃に保ちながら3時間以内に添加する。次いでその反応混合物を約20~25℃で15時間攪拌する。次いで水(1.2L)を添加し、その混合物のpHを50重量%の水酸化ナトリウム水溶液約1Lの添加により約7に調節する。5℃に冷却した後、その反応混合物を濾過する。生成物を水洗し、約50℃で乾燥させる。無色の結晶を得る。

20

別法2 :

水150mL中の炭酸カリウム77gの溶液に、1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピロリジノン一塩酸塩(VII.1a)50g(279.86ミリモル)、続いて酢酸イソプロピル250mLを添加する。その混合物を5分間にわたって攪拌しながら50℃に加熱し、その後に水相を分離する。有機相から溶媒175mLを真空で蒸留して除く。残りの溶液を濾過し、フィルターを酢酸イソプロピル50mLで洗浄する。合わせた有機相を真空で濃縮して油を得る。これに酢酸50mLを添加し、その混合物を約3℃に冷却する。過酢酸66.9gを酢酸12.5mLと一緒に添加する。その混合物を3℃で約1時間攪拌する。次いで水325mLを添加し、その溶液のpHを50%の水酸化ナトリウム水溶液の添加により6.6-7.0に調節する。得られる懸濁液を10℃で30分間攪拌し、その後にそれを濾過する。生成物を水洗し、45℃で乾燥させる。

30

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=141 [M+H]⁺

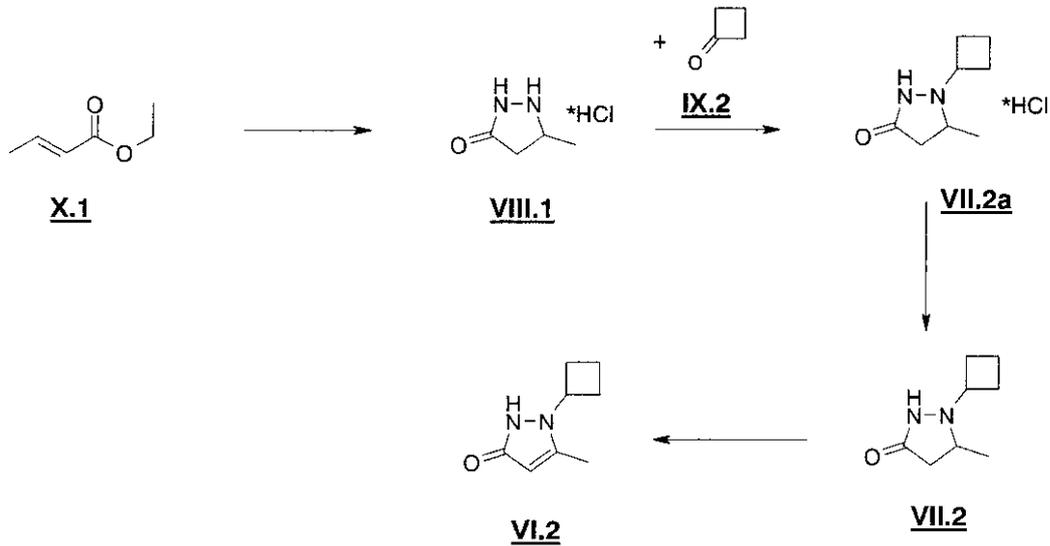
【0125】

実施例2 :

1,2-ジヒドロ-1-シクロブチル-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(VI.2)の合成

【0126】

【化49】



10

【0127】

中間体VIII.1の合成は実施例1.1に記載されている。中間体VII.2aは実施例1.2を使用することにより得られてもよく、この場合、プロパノンに代えて適当な量のシクロプロタノン (IX.2)を使用する。中間体VII.2aから出発して、実施例1.3及び1.4に記載された操作を同様の様式で使用することにより化合物VII.2及びVI.2を得てもよい。

20

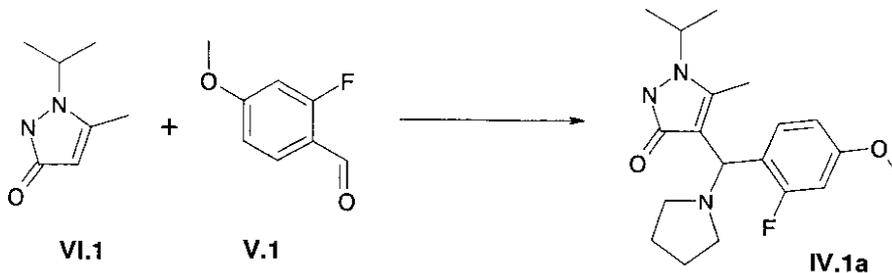
【0128】

実施例3a：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-(1-ピロリジノ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (IV.1a)の合成

【0129】

【化50】



30

【0130】

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン70g (0.50モル) 及びアセトニトリル350mLの混合物に、アセトニトリル280mL中の2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド77g (0.50モル)の溶液を添加する。酢酸6g及びピロリジン53.3g (0.75モル)をアセトニトリル70mLと一緒にその反応混合物に20℃で連続して添加する。その反応混合物を1時間にわたって75℃に加熱し、その後にそれを3℃に冷却する。その冷却した反応混合物を更に30分間攪拌し、その後に生成物を濾過により単離する。それを冷アセトニトリル夫々140mLで2回洗浄し、続いて不活性雰囲気下で40℃で乾燥させる。

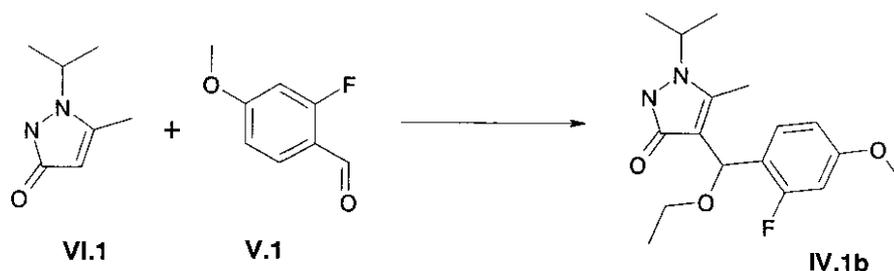
40

実施例3b：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (IV.1b)の合成

【0131】

【化51】



【0132】

10

別法1:

ピロリジン (21ml, 0.257モル) 及び酢酸 (22ml, 0.385モル) をエタノール (2.7L) 中の1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (180g, 1.28モル) 及び2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (198g, 1.28モル) の混合物に添加する。その懸濁液を約67時間にわたって約50 に加熱する。次いでその反応混合物を約17 に冷却し、濾過する。生成物をジイソプロピルエーテル (500ml) で洗浄し、続いてTHF (2.5L) とともに還流する。得られた溶液をセライト及び木炭のパッドで濾過する。濾液を真空中で濃縮し、水 (2L) をその懸濁液に添加し、これを冷却し、濾過する。無色の結晶を50 で乾燥させる。

【0133】

20

別法2:

エタノール50ml中の1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン7g (50ミリモル) の懸濁液に、エタノール20ml中の2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド7.7g (50ミリモル) を添加する。酢酸0.6g (10ミリモル) を添加し、続いてピロリジン5.33g (75ミリモル) を添加する。次いでその反応混合物を1-2時間にわたって70 に加熱し、その後これを約20 に冷却する。次いで30%の塩酸水溶液 (65ミリモル) を添加し、その反応混合物を3時間にわたって50 に加熱する。次いで水を添加し、その混合物を冷却する。生成物を濾過し、50%の水性エタノールで洗浄する。それを不活性ガス雰囲気下で45 で乾燥させる。

【0134】

30

別法3:

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-(1-ピロリジノ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン50g (0.144モル) 及びエタノール500mlの混合物に、30%の塩酸水溶液を添加する。その反応混合物を2-3時間にわたって50 に加熱する。次いで水175mlを添加し、その混合物を冷却する。生成物を濾過により単離し、エタノールで洗浄する。それを不活性ガス雰囲気下で45 で乾燥させる。

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=323 [M+H]⁺

【0135】

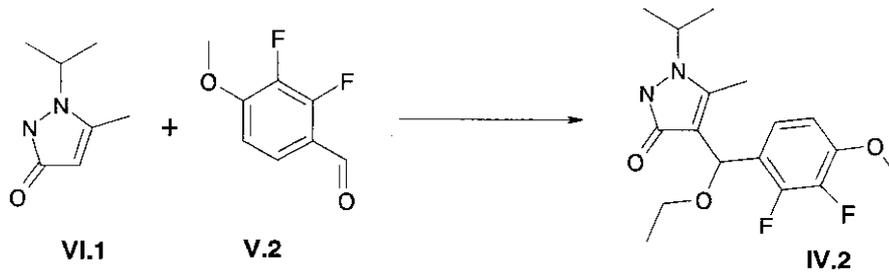
実施例4:

40

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (IV.2) の合成

【0136】

【化52】



【0137】

10

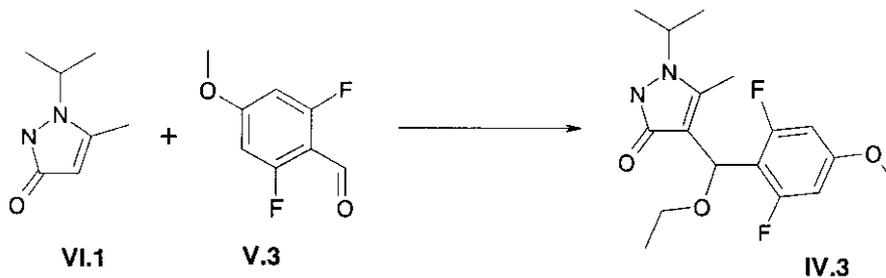
実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.2の中間体を得てもよい。

実施例5：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.3)の合成

【0138】

【化53】



20

実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.3の中間体を得てもよい。

【0139】

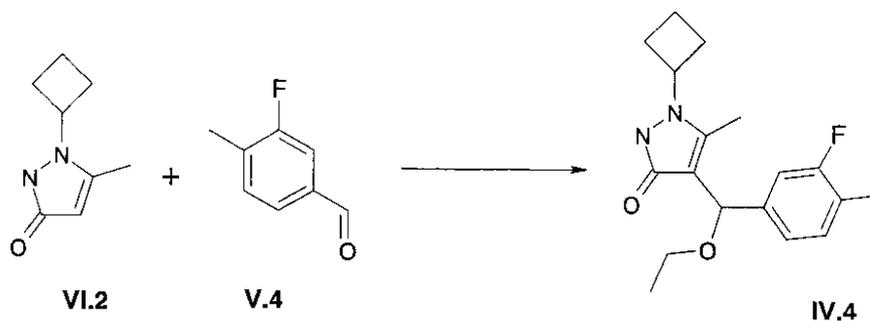
実施例6：

1,2-ジヒドロ-1-シクロブチル-4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.4)の合成

【0140】

30

【化54】



40

実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.4の中間体を得てもよい。

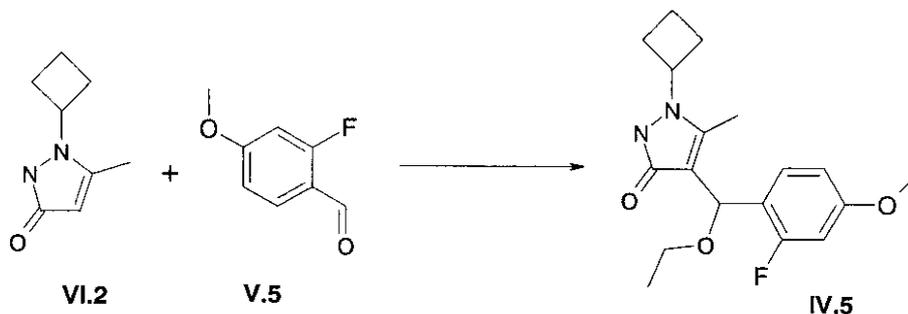
【0141】

実施例7：

1,2-ジヒドロ-1-シクロブチル-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.5)の合成

【0142】

【化55】



10

実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.5の中間体を得てもよい。

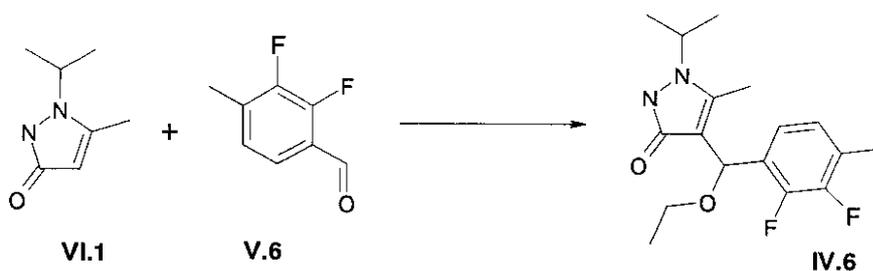
【0143】

実施例8：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.6)の合成

【0144】

【化56】



20

実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.6の中間体を得てもよい。

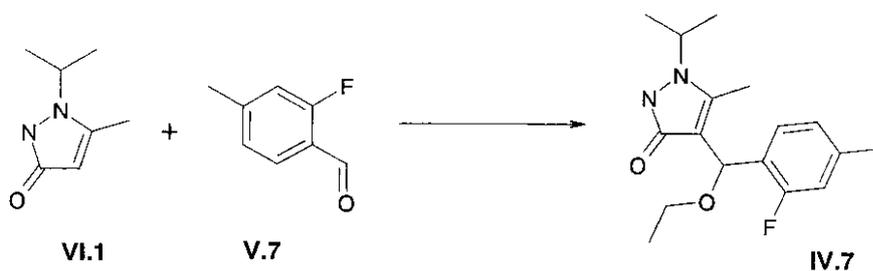
【0145】

実施例9：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.7)の合成

【0146】

【化57】



40

実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.7の中間体を得てもよい。

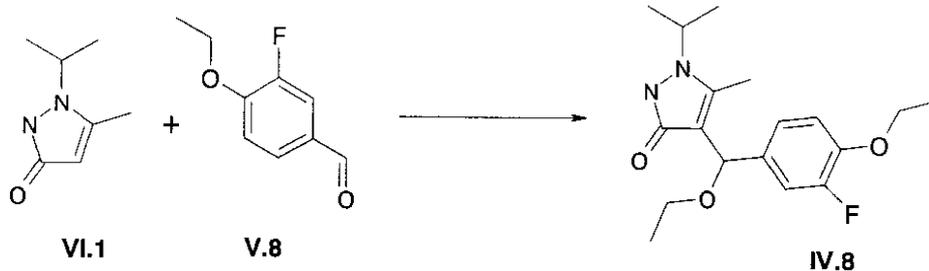
【0147】

実施例10：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.8)の合成

【0148】

【化58】



実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.8の中間体を得てもよい。

10

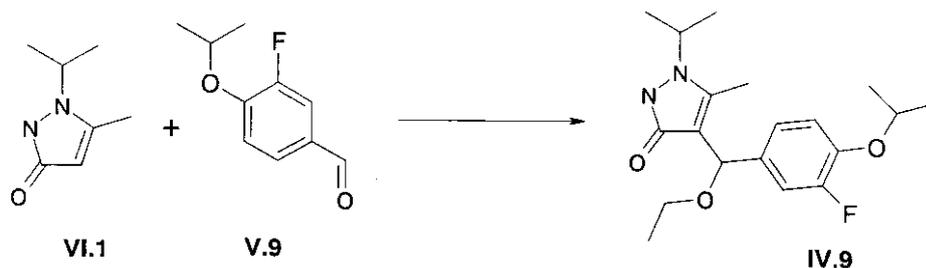
【0149】

実施例11：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.9)の合成

【0150】

【化59】



20

実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.9の中間体を得てもよい。

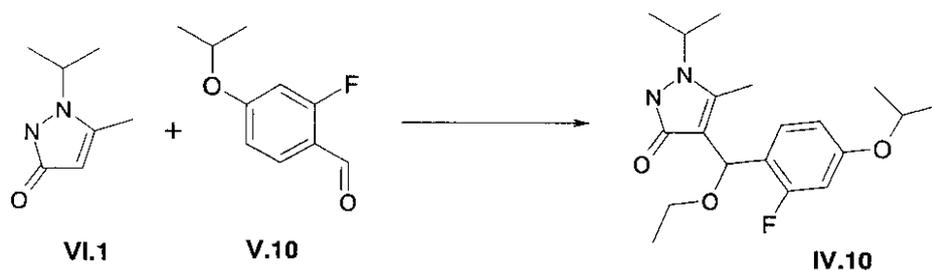
【0151】

実施例12：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.10)の合成

【0152】

【化60】



30

実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.10の中間体を得てもよい。

40

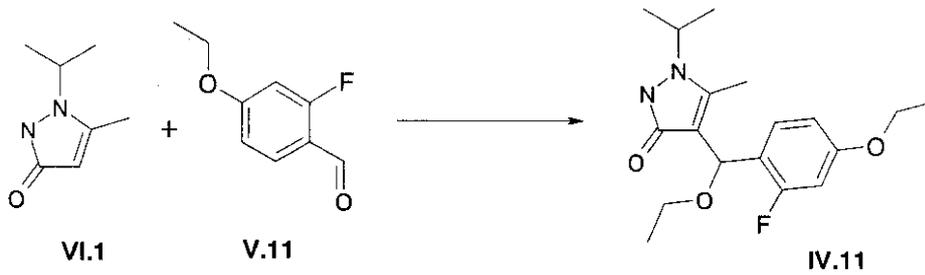
【0153】

実施例13：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-エトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.11)の合成

【0154】

【化61】



実施例3bに記載された操作を使用して同様の様式で式IV.11の中間体を得てもよい。

10

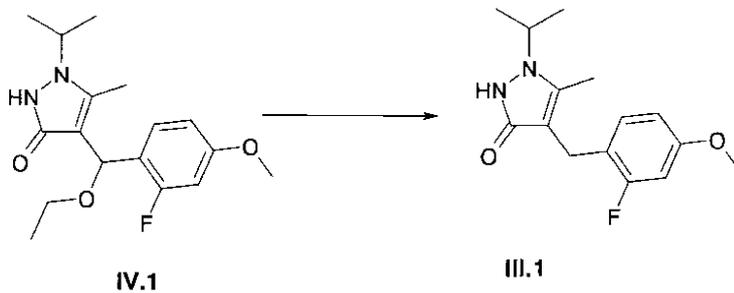
【0155】

実施例14：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.1)の合成

【0156】

【化62】



20

【0157】

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(294g、1.28モル)、メタノール(4.5L)、塩酸水溶液(30%、11g)及び水(80mL)の混合物を、水素吸収が停止するまで、パラジウム/木炭(10重量%) (65g)を用いて50 で3バールの水素圧力で水素化する。THF(2.3L)をその反応混合物に添加し、次いでこれを濾過する。触媒をTHF(1L)で洗浄し、溶媒を減圧で約700~800mlの残留容積まで蒸留して除く。得られる懸濁液を攪拌しながら水(1L)に注ぐ。沈殿を濾過により単離し、水(400ml)で洗浄し、55 で乾燥させて結晶(明るいベージュ色)を得る。

30

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=279 [M+H]⁺

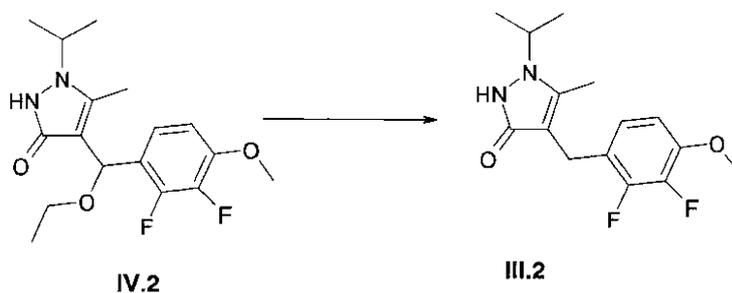
【0158】

実施例15：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.2)の合成

【0159】

【化63】



40

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.2の化合物を

50

得てもよい。

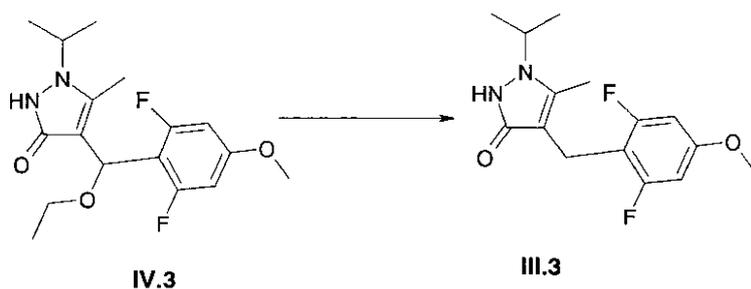
【0160】

実施例16：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.3)の合成

【0161】

【化64】



10

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.3の化合物を得てもよい。

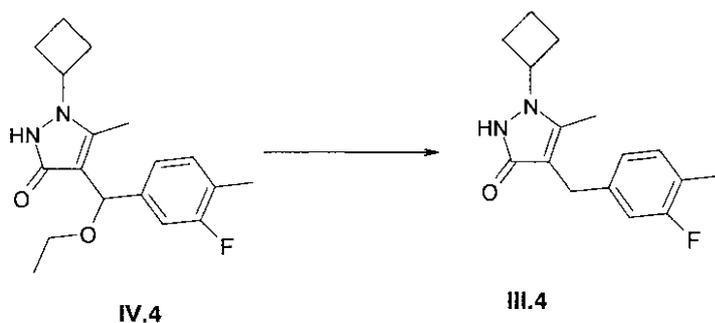
【0162】

実施例17：

1,2-ジヒドロ-1-(1-シクロブチル)-4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.4)の合成

【0163】

【化65】



30

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.4の化合物を得てもよい。

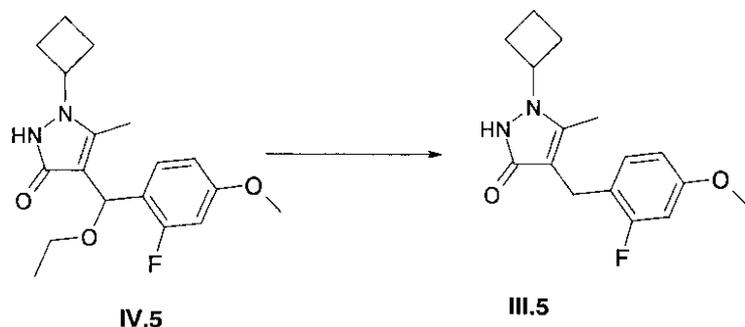
【0164】

実施例18：

1,2-ジヒドロ-1-(1-シクロブチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.5)の合成

【0165】

【化66】



40

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.5の化合物を

50

得てもよい。

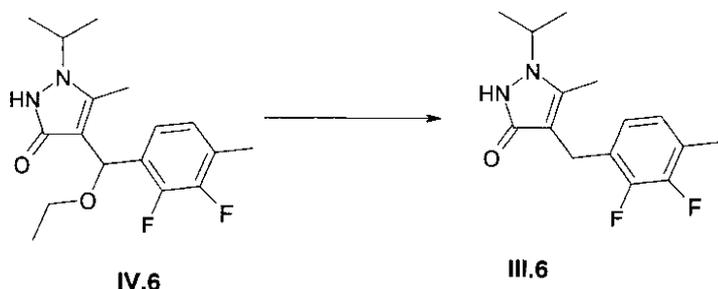
【0166】

実施例19：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.6)の合成

【0167】

【化67】



10

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.6の化合物を得てもよい。

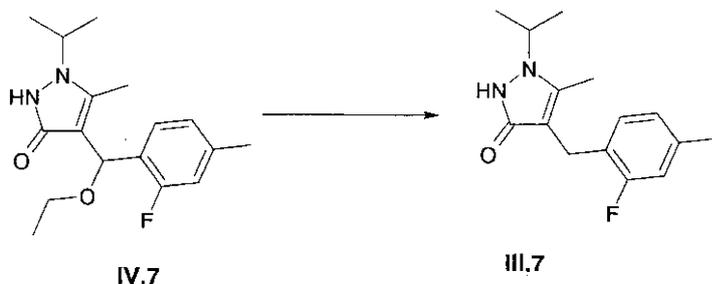
【0168】

実施例20：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.7)の合成

【0169】

【化68】



30

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.7の化合物を得てもよい。

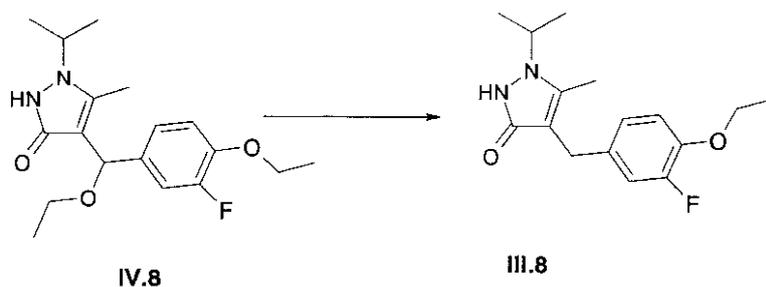
【0170】

実施例21：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.8)の合成

【0171】

【化69】



40

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.8の化合物を得てもよい。

【0172】

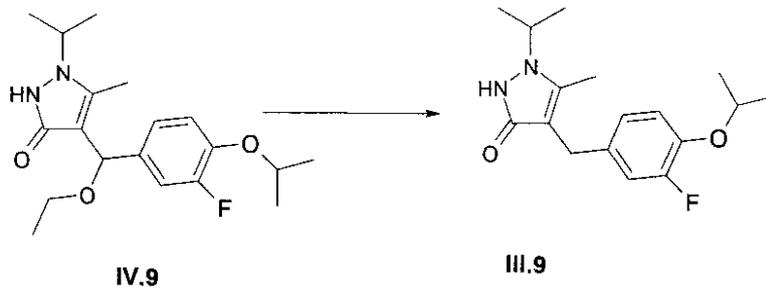
50

実施例22：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)-フェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.9)の合成

【0173】

【化70】



10

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.9の化合物を得てもよい。

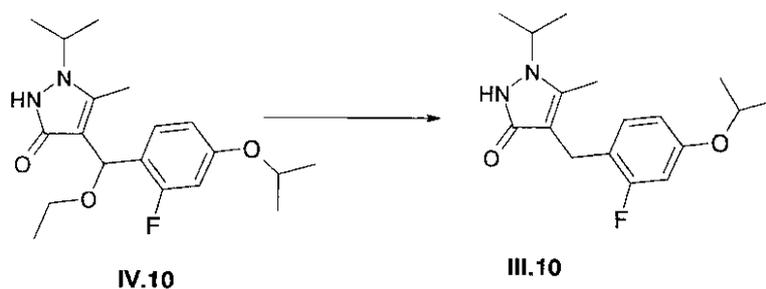
【0174】

実施例23：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)-フェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.10)の合成

【0175】

【化71】



20

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.10の化合物を得てもよい。

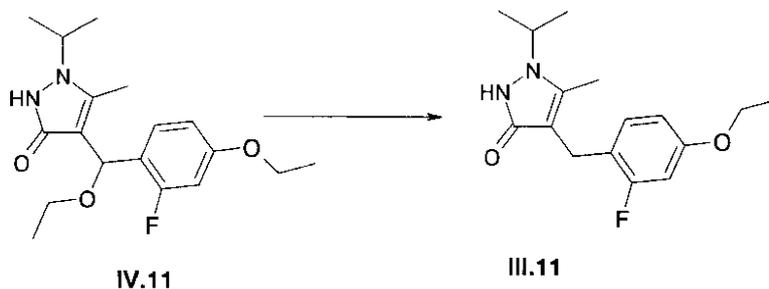
【0176】

実施例24：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.11)の合成

【0177】

【化72】



30

40

実施例14に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.11の化合物を得てもよい。

【0178】

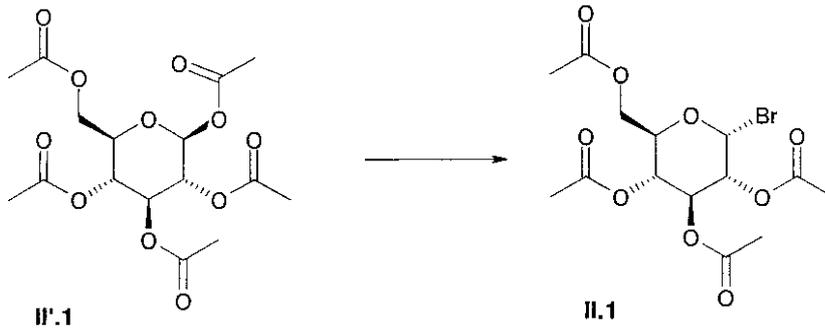
実施例25：

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルプロミド(II.1)の合成

50

【 0 1 7 9 】

【化 7 3】



10

【 0 1 8 0 】

1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル- β -D-グルコピラノース (100g、0.251モル) をトルエン (210ml) 中で懸濁させる。無水酢酸 (9.5ml、0.1モル) を添加し、続いて酢酸中30%の臭化水素酸 (200ml、1モル) を添加する。その混合物を18℃で30分間攪拌する。次いで氷/水 (300ml) 及び食塩水 (100ml) の混合物を攪拌しながら添加する。相を分離し、水相をトルエン (100ml) で抽出する。有機相を合わせ、炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) 及び食塩水 (100ml) で洗浄する。乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させて油を得、これをメチル-t-ブチルエーテル (150ml) 及びメチルシクロヘキサン (300ml) の添加により結晶化する。生成物を濾過により単離し、メチルシクロヘキサンで洗浄し、真空で45℃で乾燥させる。

20

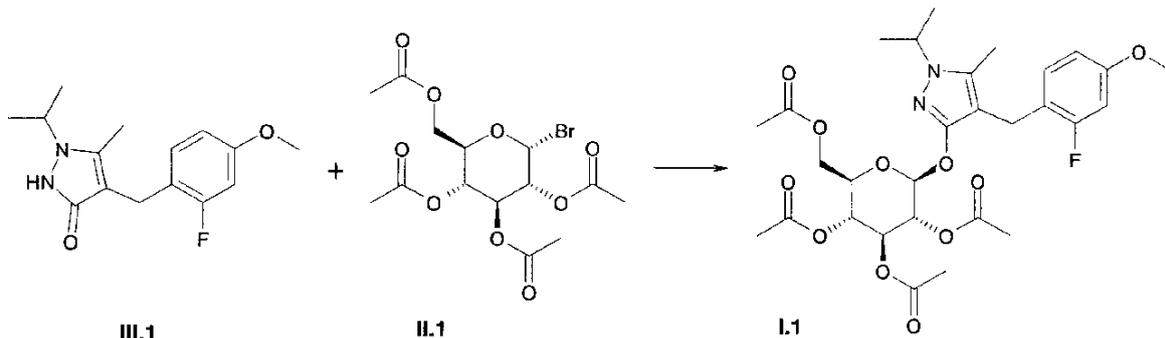
【 0 1 8 1 】

実施例26：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)- β -D-グルコピラノシド (I.1) の合成

【 0 1 8 2 】

【化 7 4】



30

【 0 1 8 3 】

水酸化カリウム水溶液 (1M、870ml) をジクロロメタン (780L) 中の(2,3,4,6-O-テトラアセチル)- β -D-グルコピラノシルブロミド (485g、1.169モル)、1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (161g、0.58モル) 及びテトラブチルアンモニウムクロリド (9.4g、0.029モル) の混合物に添加する。その2相混合物を25~27℃で激しく攪拌し、その間に塩基の消費が停止するまで (約5時間) 更なる水酸化カリウム水溶液 (4N、約870ml) を添加することにより水層のpHを約13で一定に保つ。反応の進行をHPLCにより監視し得る。次いで相を分離し、水相をジクロロメタン (800ml) で抽出する。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させて油 (黄色) を得る。これを更に精製しないで次の反応工程で使用する。

40

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=609 [M+H]⁺

50

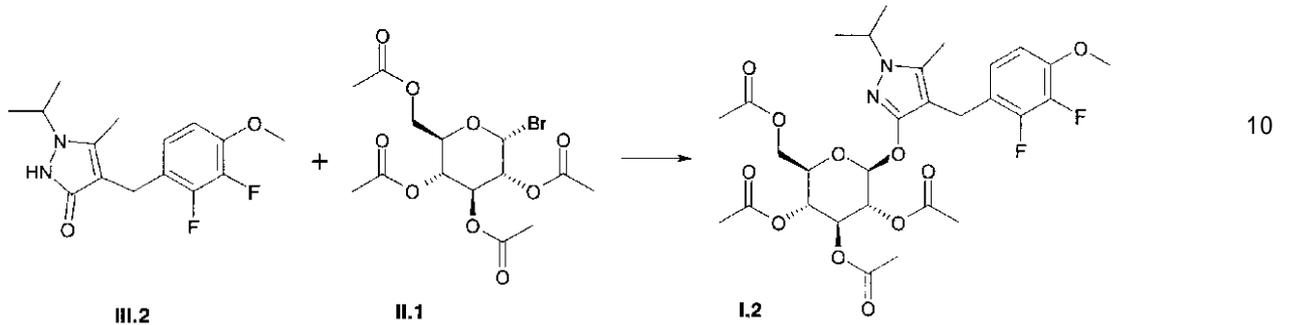
【 0 1 8 4 】

実施例27：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-D-グルコピラノシド(I.2)の合成

【 0 1 8 5 】

【化75】



実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式I.2の化合物を得てもよい。

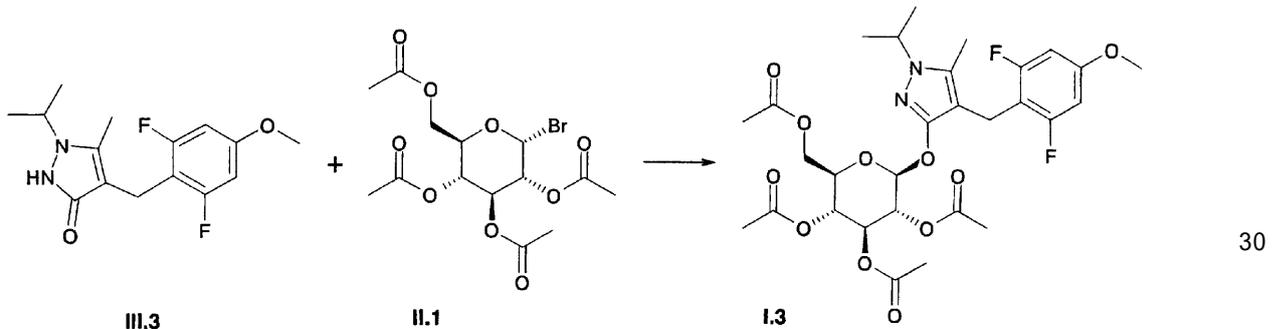
【 0 1 8 6 】

実施例28：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-D-グルコピラノシド(I.3)の合成

【 0 1 8 7 】

【化76】



実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式I.3の化合物を得てもよい。

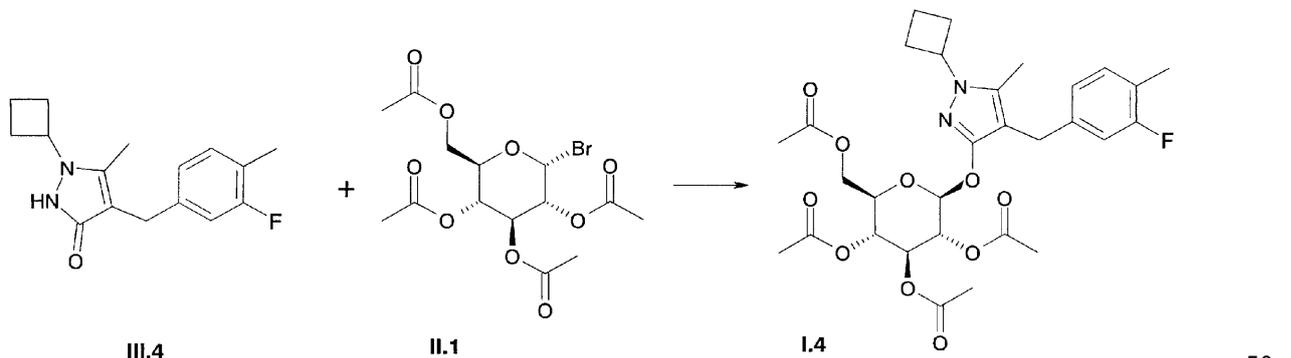
【 0 1 8 8 】

実施例29：

1'-(1-シクロブチル)-4'-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-D-グルコピラノシド(I.4)の合成

【 0 1 8 9 】

【化77】



50

実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式1.4の化合物を得てもよい。

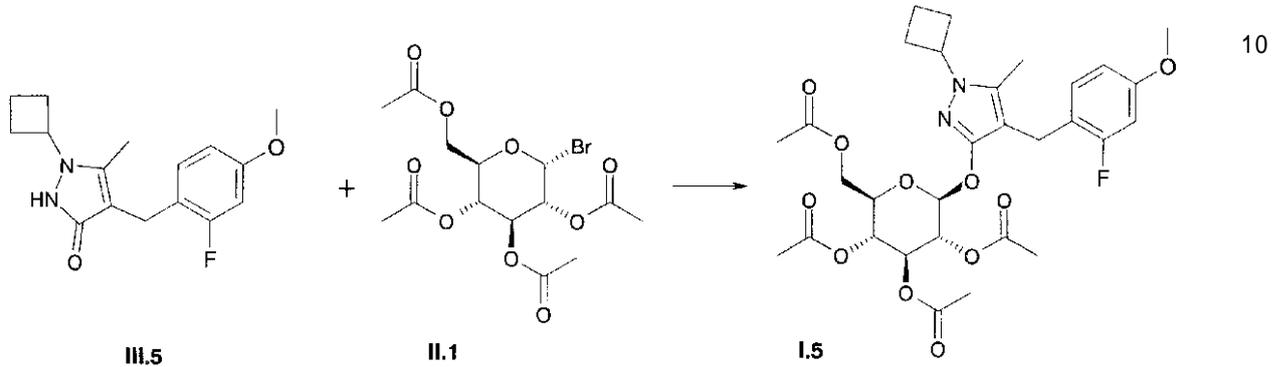
【0190】

実施例30：

1'-(1-シクロブチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシド(1.5)の合成

【0191】

【化78】



実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式1.5の化合物を得てもよい。

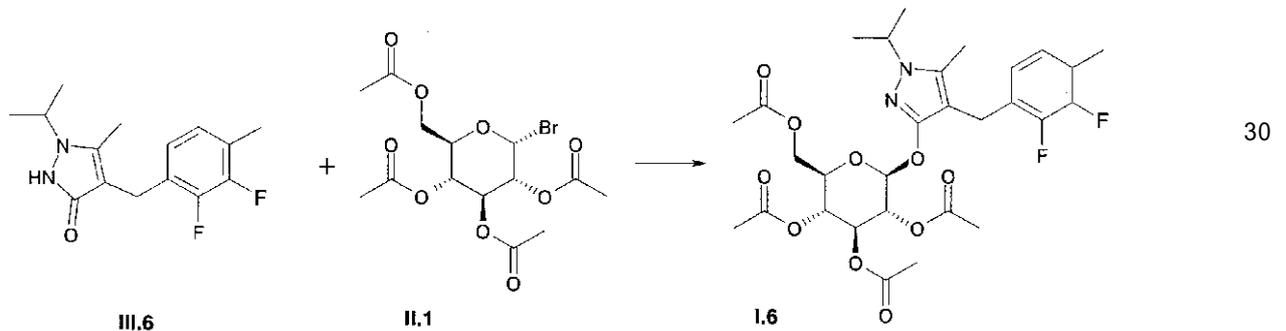
【0192】

実施例31：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシド(1.6)の合成

【0193】

【化79】



実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式1.6の化合物を得てもよい。

【0194】

実施例32：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシド(1.7)の合成

【0195】

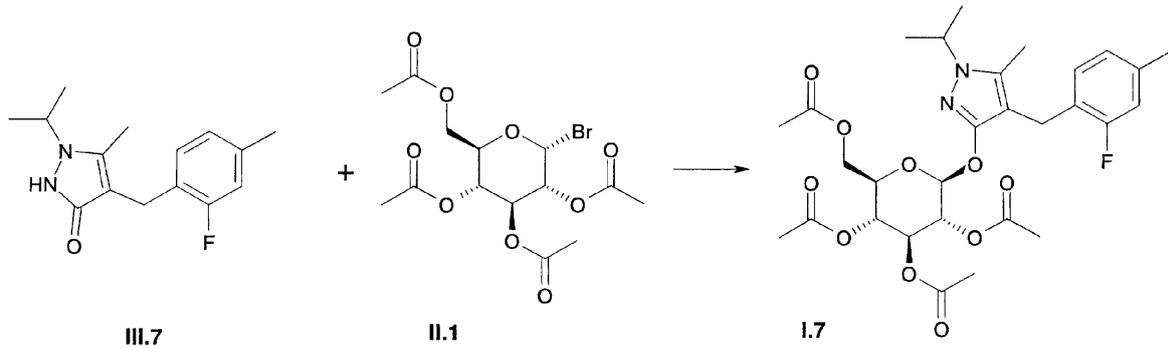
10

20

30

40

【化80】



10

実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式I.7の化合物を得てもよい。

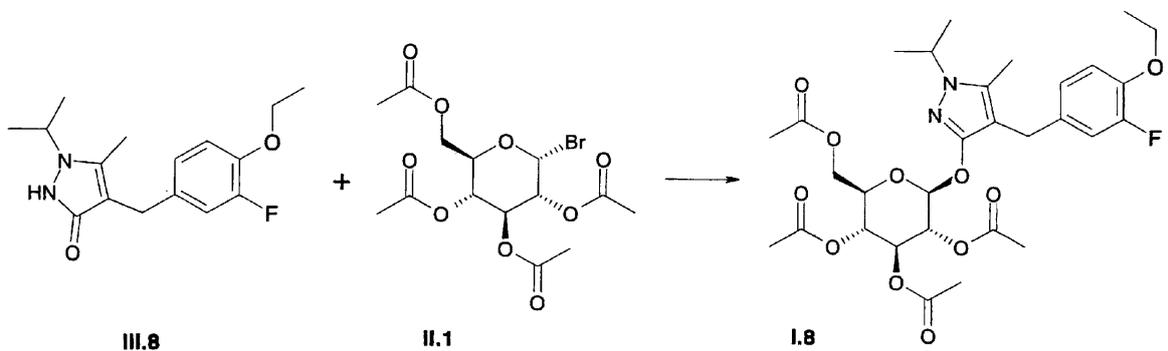
【0196】

実施例33：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-D-グルコピラノシド(I.8)の合成

【0197】

【化81】



20

実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式I.8の化合物を得てもよい。

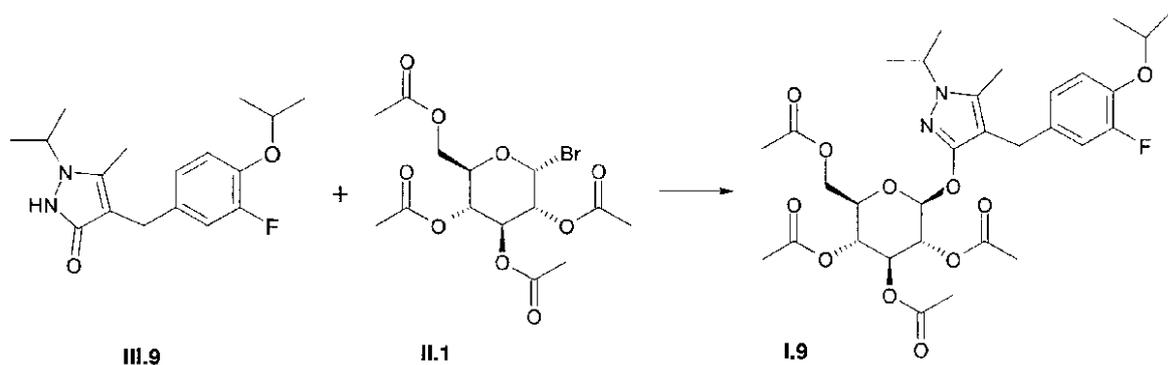
【0198】

実施例34：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-D-グルコピラノシド(I.9)の合成

【0199】

【化82】



40

実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式I.9の化合物を得てもよい。

50

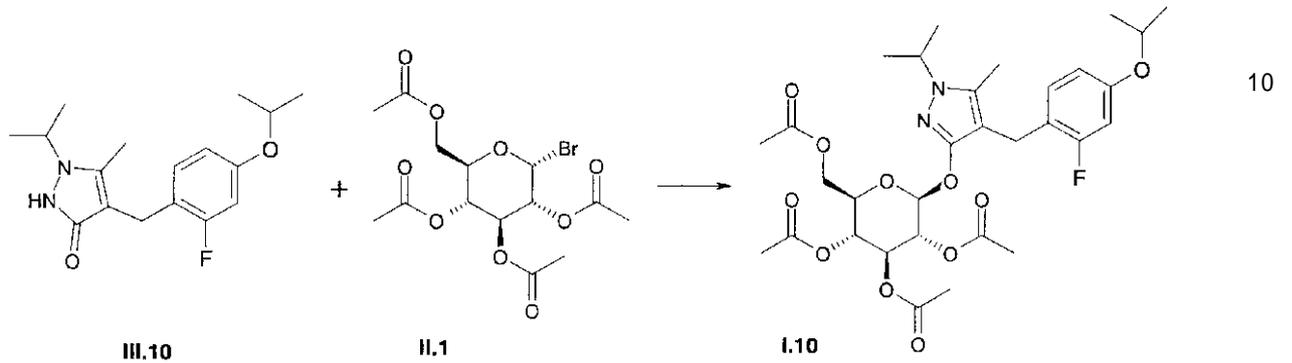
【0200】

実施例35：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-D-グルコピラノシド(I.10)の合成

【0201】

【化83】



実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式I.10の化合物を得てもよい。

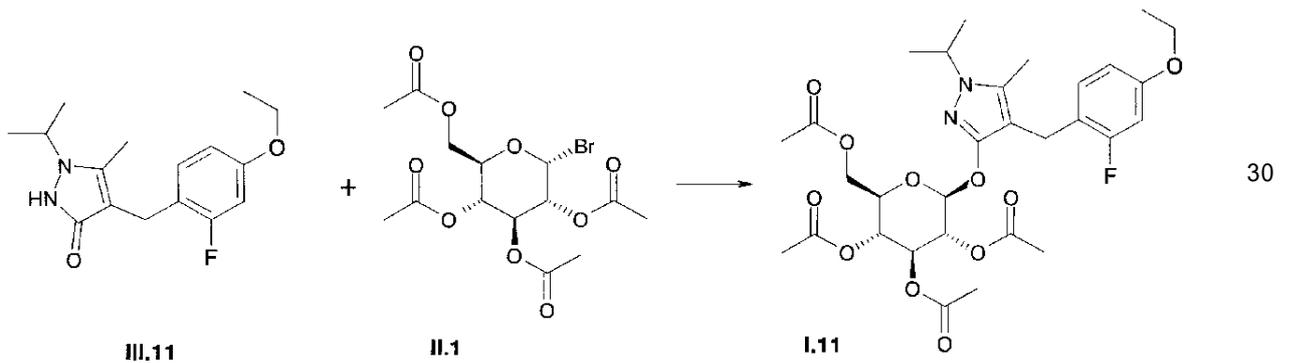
【0202】

実施例36：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-D-グルコピラノシド(I.11)の合成

【0203】

【化84】



実施例26に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式I.11の化合物を得てもよい。

【0204】

実施例37：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-D-グルコピラノシド(IH.1)の合成

【0205】

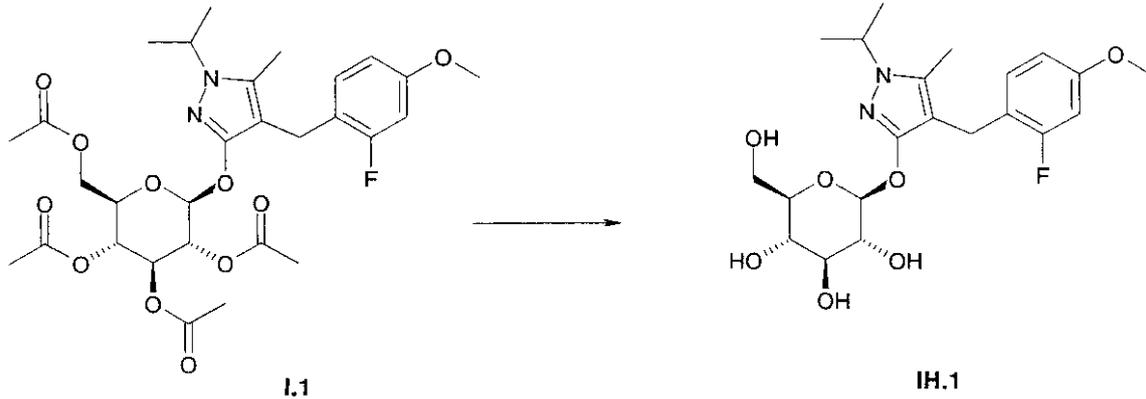
10

20

30

40

【化85】



10

【0206】

実施例26による反応の粗1'-[(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-D-グルコピラノシド(413g、約0.58モル)を乾燥エタノール(1L)に溶解する。次いでカリウム-t-ブトキシド(6.6g、0.058モル)を添加し、その反応混合物を約20~25℃で約15時間攪拌する。次いで酢酸(3.3ml、0.058モル)を添加し、溶媒を減圧下で蒸留して除く。次いで得られる残渣を酢酸エチル(2L)に溶解し、食塩水(800ml)で洗浄する。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて樹脂状固体を得る。

20

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=441 [M+H]⁺

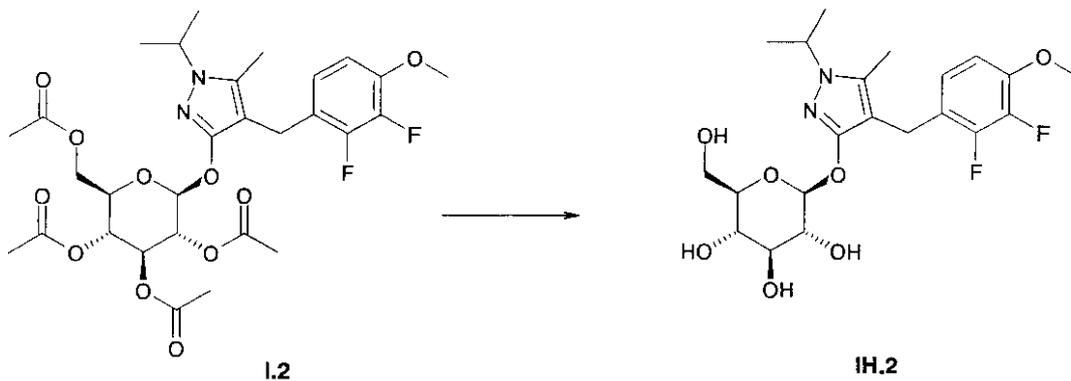
【0207】

実施例38:

1'-[(1-メチルエチル)-4'-[(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-D-グルコピラノシド(1H.2)の合成

【0208】

【化86】



30

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式1H.2の化合物を得てもよい。

40

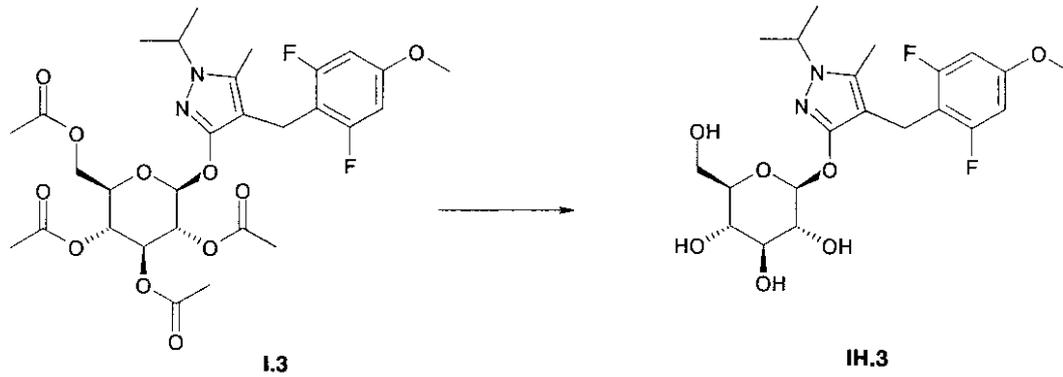
【0209】

実施例39:

1'-[(1-メチルエチル)-4'-[(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-D-グルコピラノシド(1H.3)の合成

【0210】

【化 8 7】



10

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.3の化合物を得てもよい。

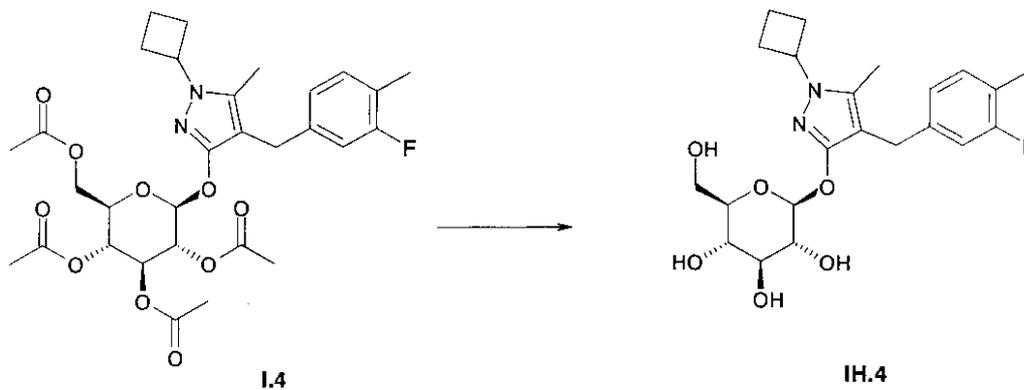
【 0 2 1 1】

実施例40：

1'-シクロブチル-4'-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシド (IH.4) の合成

【 0 2 1 2】

【化 8 8】



20

30

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.4の化合物を得てもよい。

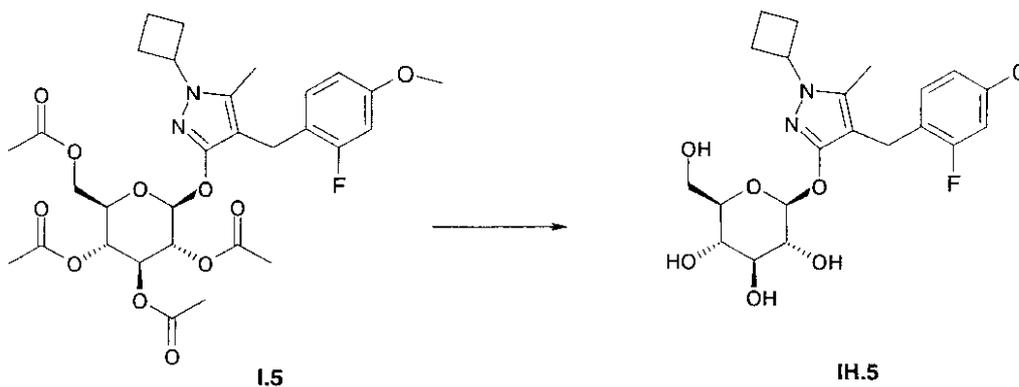
【 0 2 1 3】

実施例41：

1'-シクロブチル-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシド (IH.5) の合成

【 0 2 1 4】

【化 8 9】



40

50

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.5の化合物を得てもよい。

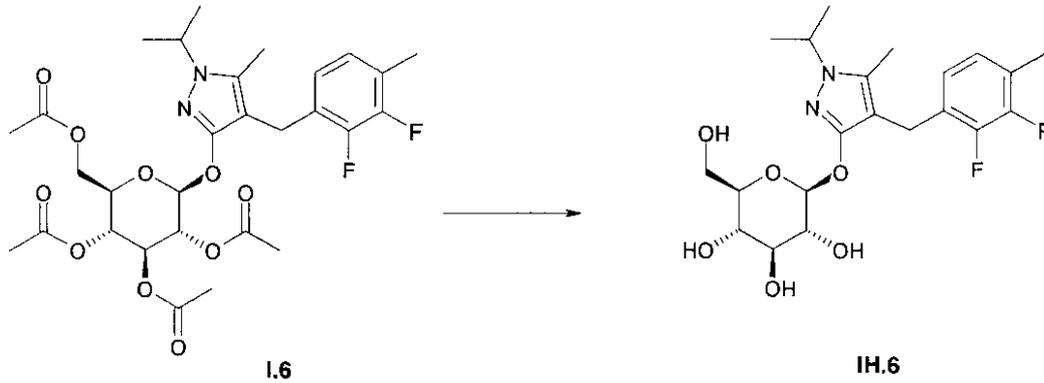
【0215】

実施例42：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシド(IH.6)の合成

【0216】

【化90】



10

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.6の化合物を得てもよい。

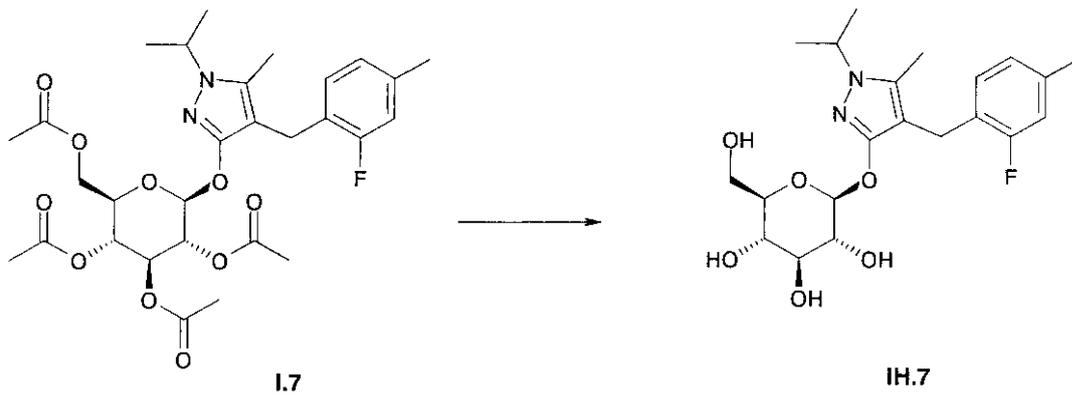
【0217】

実施例43：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシド(IH.7)の合成

【0218】

【化91】



30

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.7の化合物を得てもよい。

【0219】

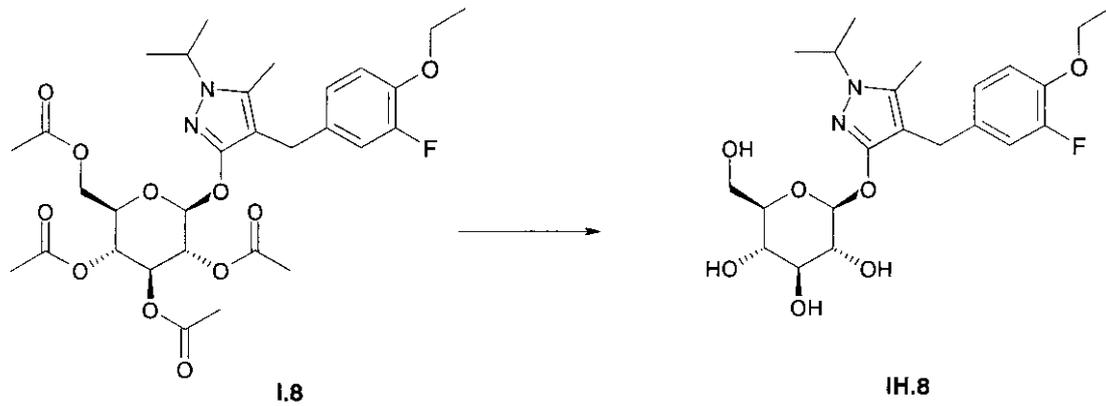
実施例44：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシド(IH.8)の合成

【0220】

40

【化92】



10

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.8の化合物を得てもよい。

【0221】

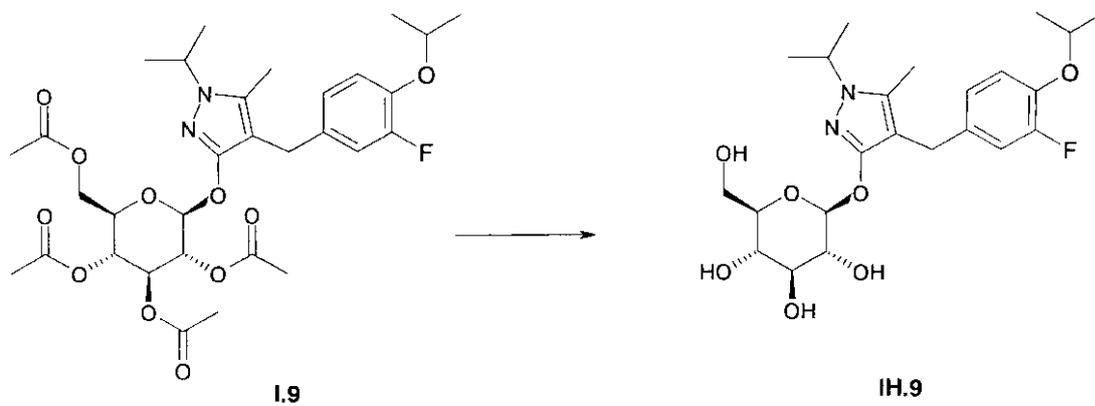
実施例45：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシド(IH.9)の合成

【0222】

20

【化93】



30

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.9の化合物を得てもよい。

【0223】

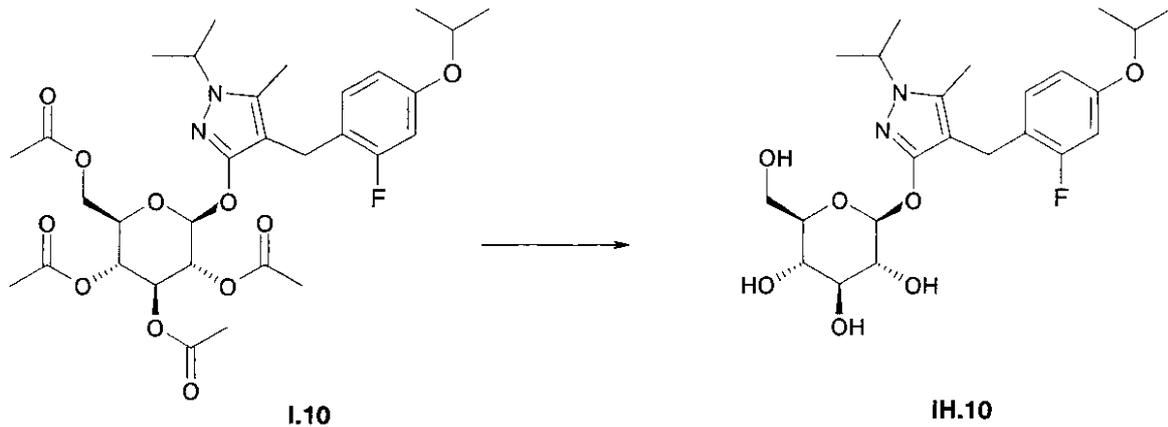
実施例46：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシド(IH.10)の合成

【0224】

40

【化94】



10

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.10の化合物を得てもよい。

【0225】

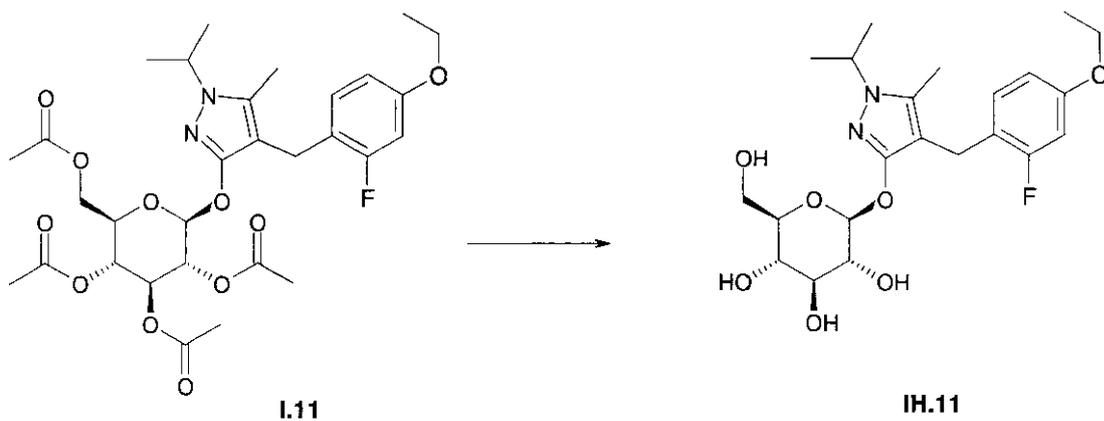
実施例47：

1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシド(IH.11)の合成

【0226】

20

【化95】



30

実施例37に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式IH.11の化合物を得てもよい。

【0227】

アグリコンの別途合成に関する実施例

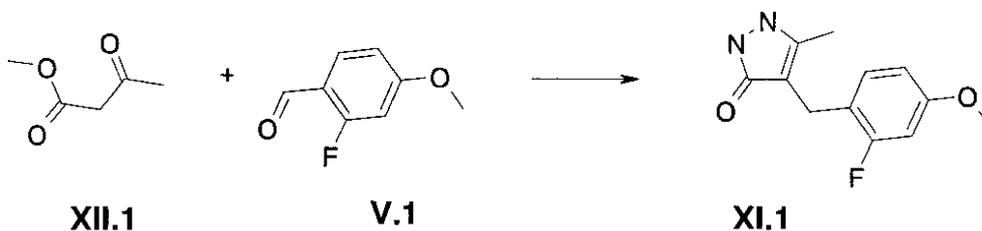
実施例48：

1,2-ジヒドロ-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.1)の合成

【0228】

40

【化96】



【0229】

50

ピペリジン (19.3ml、0.195モル) をメチルアセトアセテート (71ml、0.65モル)、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (100g、0.65モル) 及び酢酸 (37ml、0.65モル) の混合物に添加し、その反応混合物を約20~25 で24時間攪拌する。次いでイソプロパノール (500ml) をパラジウム (10重量%) / 木炭 (5g) と一緒に添加し、水素の吸収が停止するまでその溶液を水素化する。濾過による触媒の除去後に、ヒドラジン水和物 (43ml、0.7モル) を攪拌しながら濾液に添加する。その反応混合物を3時間にわたって加熱、還流し、その後にそれを約20~25 に冷却する。次いで得られる懸濁液を濾過し、生成物をメチル-t-ブチルエーテルで洗浄し、50 で乾燥させて無色の結晶を得る。

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは帰属構造と一致する。

質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=237 [M+H]⁺

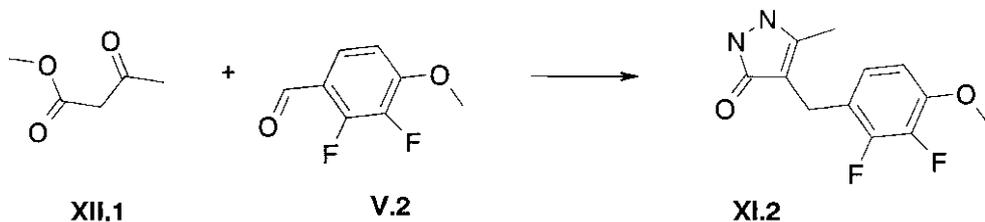
【0230】

実施例49:

1,2-ジヒドロ-4-[(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.2)の合成

【0231】

【化97】



実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.2の化合物を得てもよい。

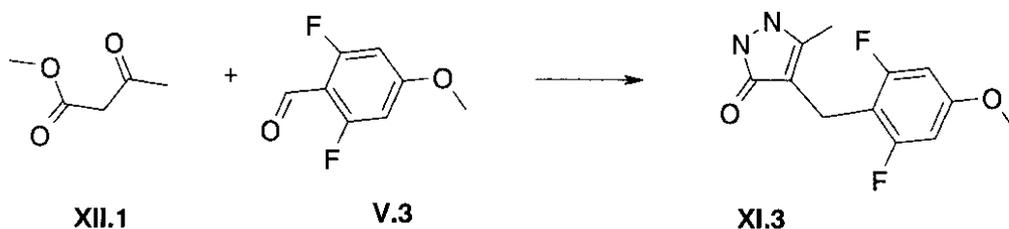
【0232】

実施例50:

1,2-ジヒドロ-4-[(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.3)の合成

【0233】

【化98】



実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.3の化合物を得てもよい。

【0234】

実施例51:

1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.4)の合成

【0235】

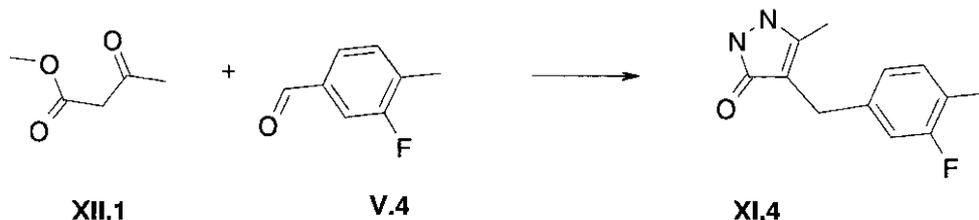
10

20

30

40

【化99】



実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.4の化合物を得てもよい。

10

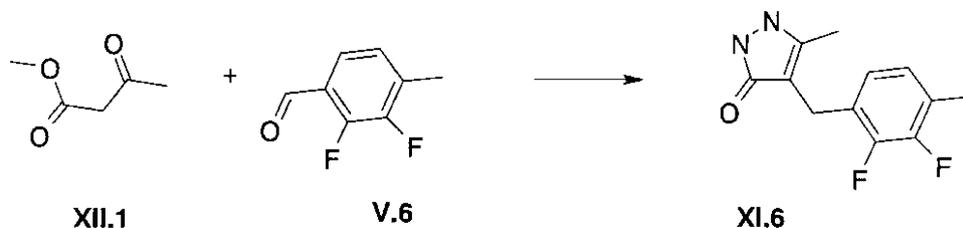
【0236】

実施例52：

1,2-ジヒドロ-4-[(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.6)の合成

【0237】

【化100】



20

実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.6の化合物を得てもよい。

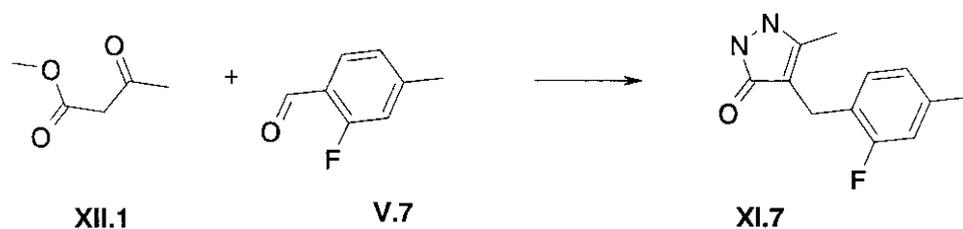
【0238】

実施例53：

1,2-ジヒドロ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.7)の合成

【0239】

【化101】



30

実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.7の化合物を得てもよい。

40

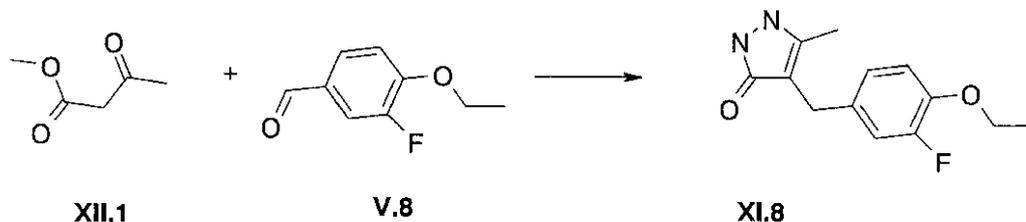
【0240】

実施例54：

1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.8)の合成

【0241】

【化102】



実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.8の化合物を得てもよい。

10

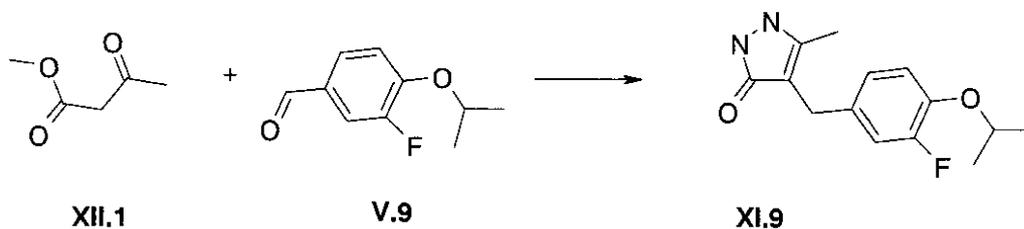
【0242】

実施例55：

1,2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.9)の合成

【0243】

【化103】



20

実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.9の化合物を得てもよい。

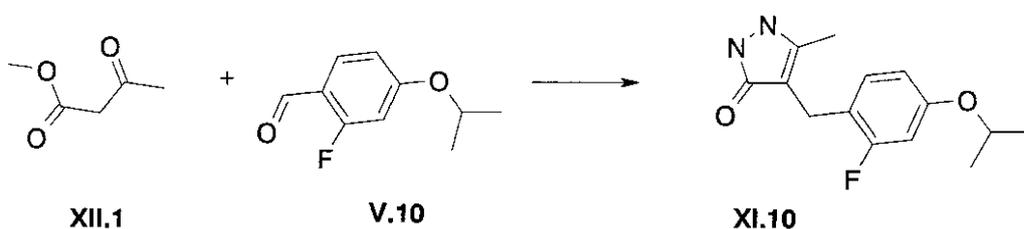
【0244】

実施例56：

1,2-ジヒドロ-4-[(2-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.10)の合成

【0245】

【化104】



30

実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.10の化合物を得てもよい。

40

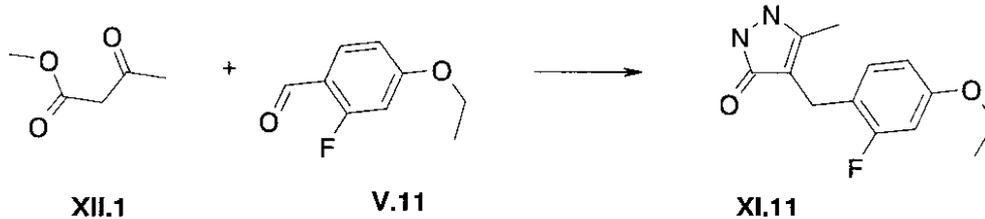
【0246】

実施例57：

1,2-ジヒドロ-4-[(2-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(XI.11)の合成

【0247】

【化105】



実施例48に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式XI.11の化合物を得てもよい。

10

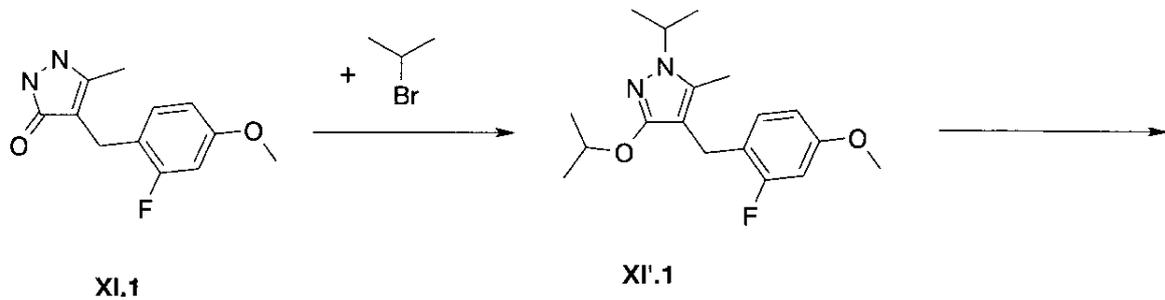
【0248】

実施例58：

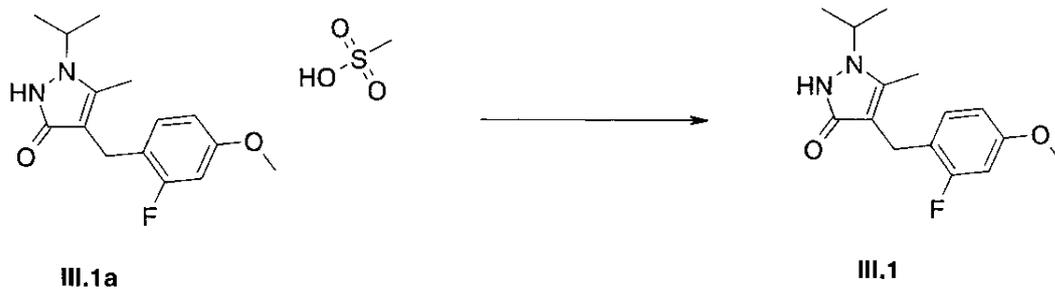
1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.1)

【0249】

【化106】



20



30

【0250】

工程1：

2-プロモプロパン(144.5ml、1.52モル)を5 で約10分以内に1,2-ジヒドロ-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(90g、0.38モル)、粉末水酸化カリウム(88g、1.33モル)及びN-メチルピロリジノン(540ml)の混合物に添加する。その反応混合物を約20~25 に温め、攪拌を15時間続ける。次いでそれを氷/水(1.5L)及びトルエン(450ml)の混合物に注ぐ。濃塩酸水溶液(16.5ml)の添加により、約3のpHを維持する。相を分離し、水相をトルエンで2回抽出する。合わせたトルエン相を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて油(オレンジ色)を得る。これを更に精製しないで次の反応に使用する。

40

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルはXI'.1の帰属構造と一致する。

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=321 [M+H]⁺

【0251】

工程2：

1-(1-メチルエチル)-3-(1-メチルエトキシ)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-メチル]-5-メチル-ピラゾール(132g、0.33モル)及びメタンスルホン酸水溶液(20%、925ml)の混合物を密閉反応器中で約5時間にわたって約140 に加熱する。次いでそれを約2

50

0~25 に冷却する。生成物を濾過により単離し、水及びイソプロパノールで連続して洗浄し、50 で乾燥させて生成物を淡い色の結晶（黄色）として得る。質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルはIII.1aの帰属構造と一致する。

質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=279 [M+H]⁺

工程 3 :

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オンメタンスルホン酸塩 (85g, 0.23モル) をジクロロメタン (600ml) 及び4N水酸化ナトリウム水溶液 (57ml) の混合物で処理する。相を分離する。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させる。得られる残渣を沸騰エタノールで処理し、濾過し、50 で乾燥させる。明るいページュ色の結晶。

質量スペクトル及び¹H-NMRスペクトルは生成物III.1の帰属構造と一致する。

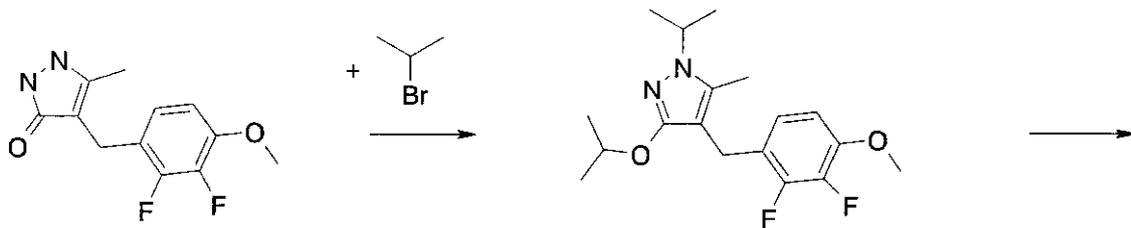
質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=279 [M+H]⁺

実施例59 :

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,3-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (III.2)

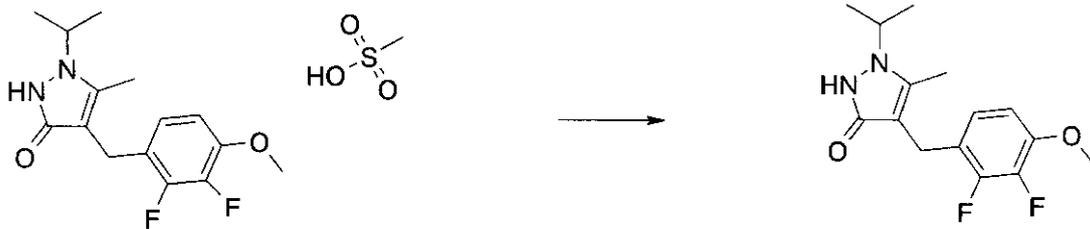
【 0 2 5 2 】

【 化 1 0 7 】



XI.2

XI'.2



III.2a

III.2

実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.2の化合物を得てもよい。

【 0 2 5 3 】

実施例60 :

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (III.3)

【 0 2 5 4 】

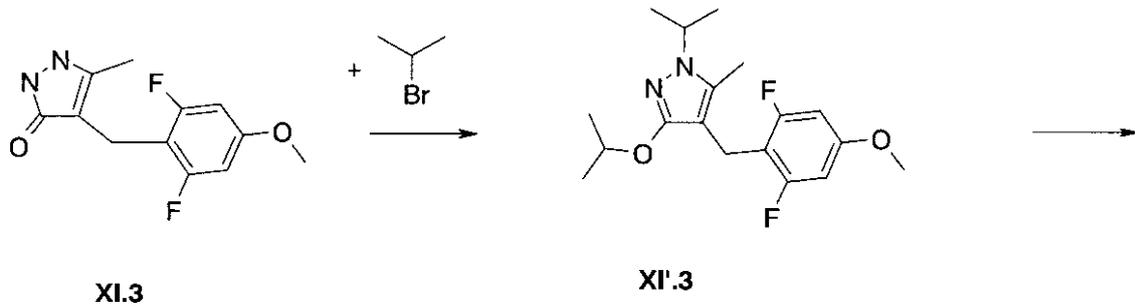
10

20

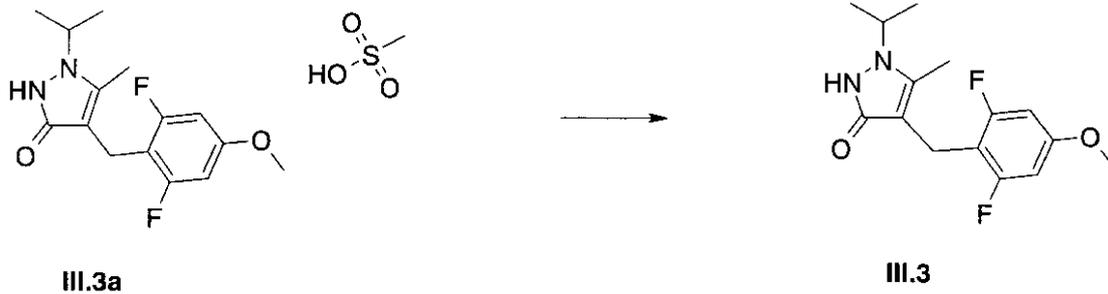
30

40

【化108】



10



実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.3の化合物を得てもよい。

20

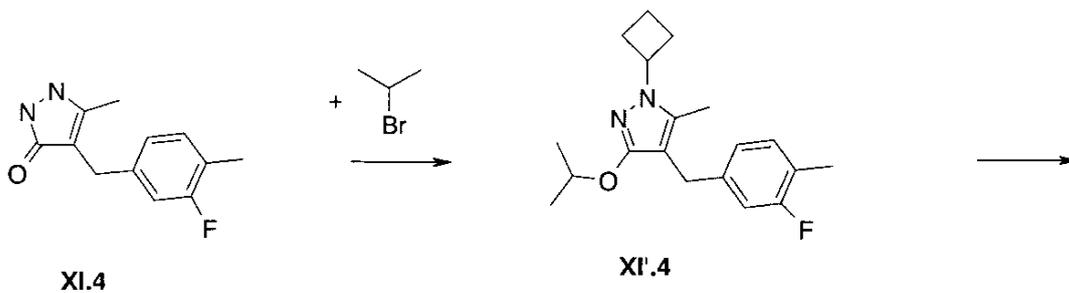
【0255】

実施例61：

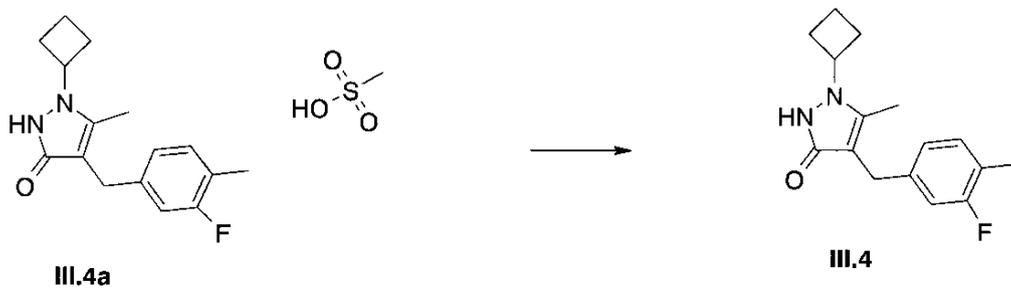
1,2-ジヒドロ-1-シクロブチル-4-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.4)

【0256】

【化109】



30



40

実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.4の化合物を得てもよい。

【0257】

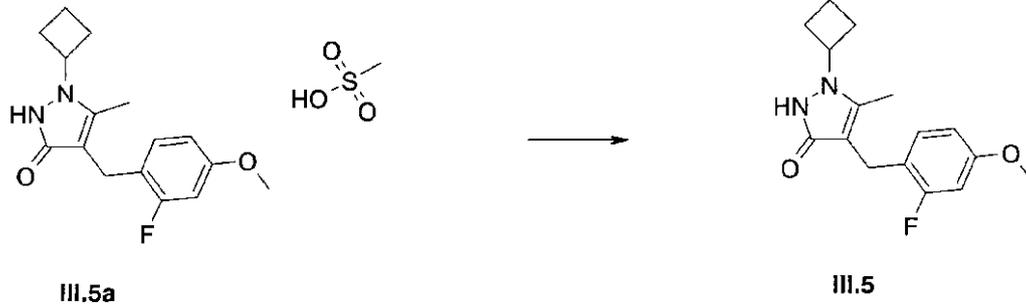
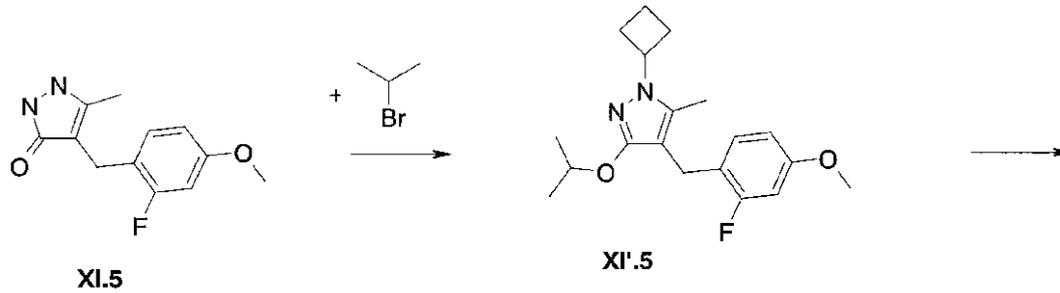
実施例62：

1,2-ジヒドロ-1-シクロブチル-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.5)

【0258】

50

【化110】



実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.5の化合物を得てもよい。

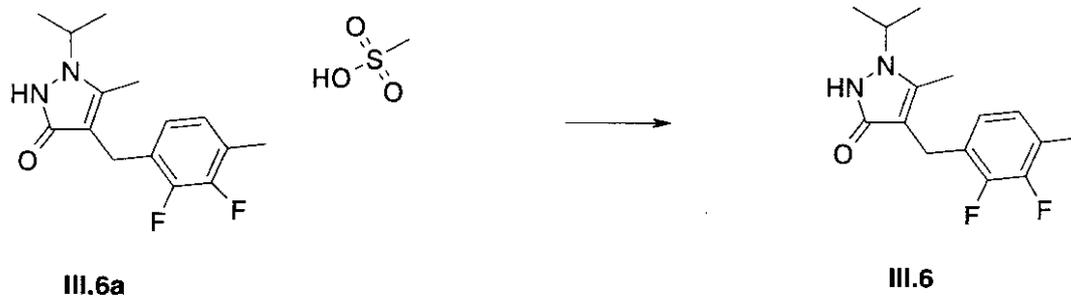
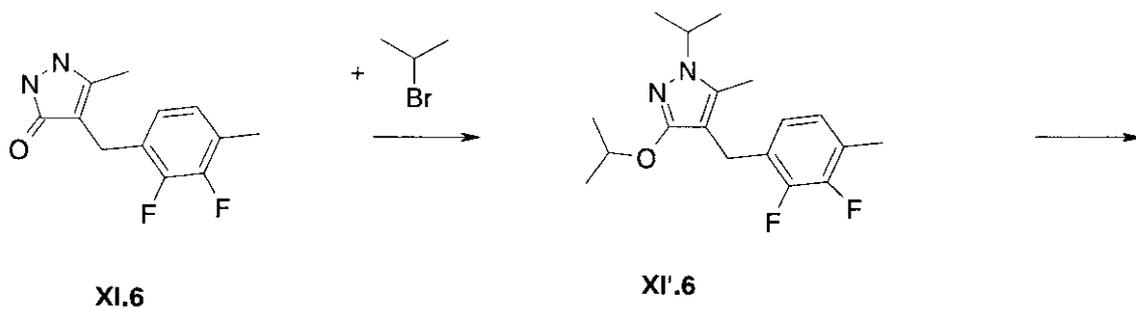
【0259】

実施例63：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.6)

【0260】

【化111】



【0261】

実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.6の化合物を得てもよい。

実施例64：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.7)

10

20

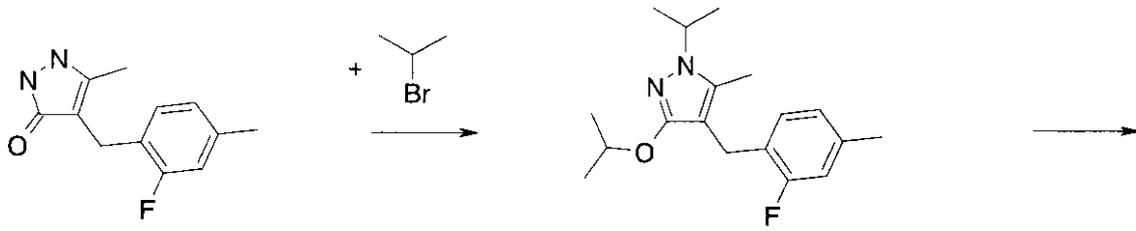
30

40

50

【 0 2 6 2 】

【 化 1 1 2 】



XI.7

XI'.7

10



III.7a

III.7

実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.7の化合物を得てもよい。

20

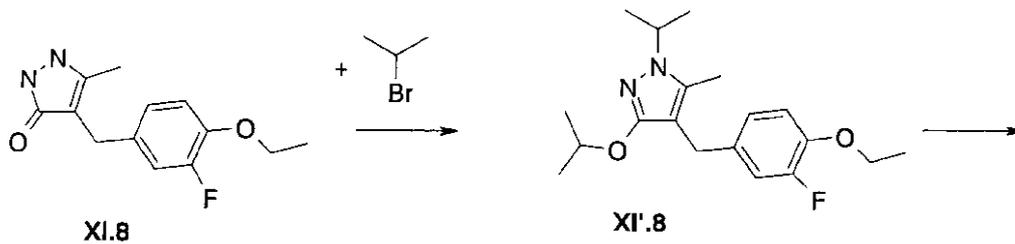
【 0 2 6 3 】

実施例65：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(3-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.8)

【 0 2 6 4 】

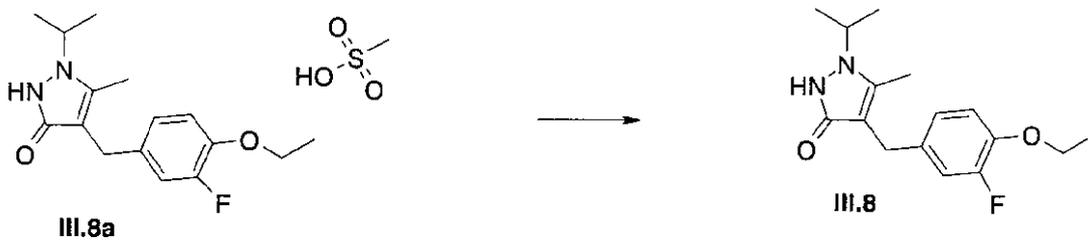
【 化 1 1 3 】



XI.8

XI'.8

30



III.8a

III.8

40

実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.8の化合物を得てもよい。

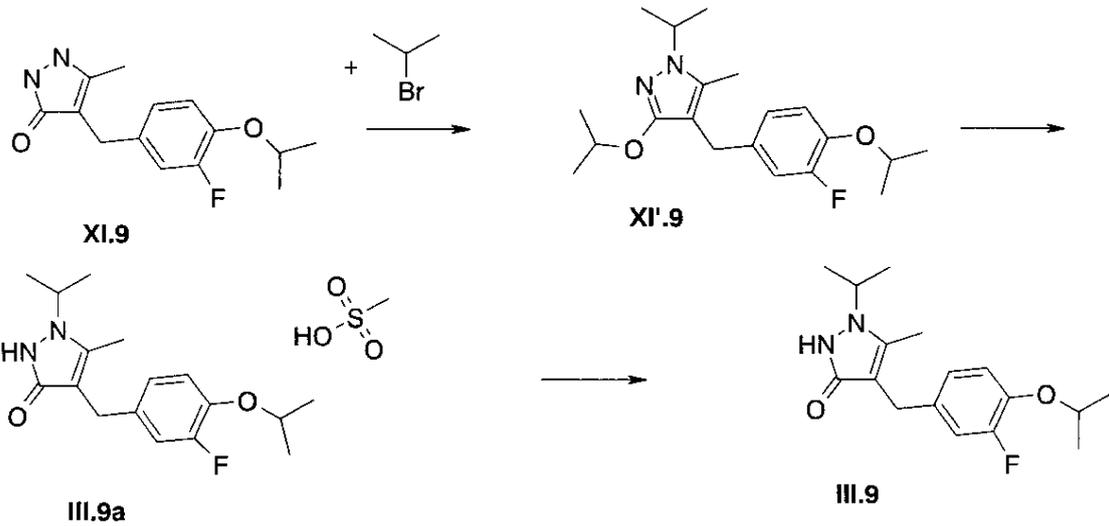
【 0 2 6 5 】

実施例66：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(3-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.9)

【 0 2 6 6 】

【化 1 1 4】



10

実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.9の化合物を得てもよい。

【 0 2 6 7】

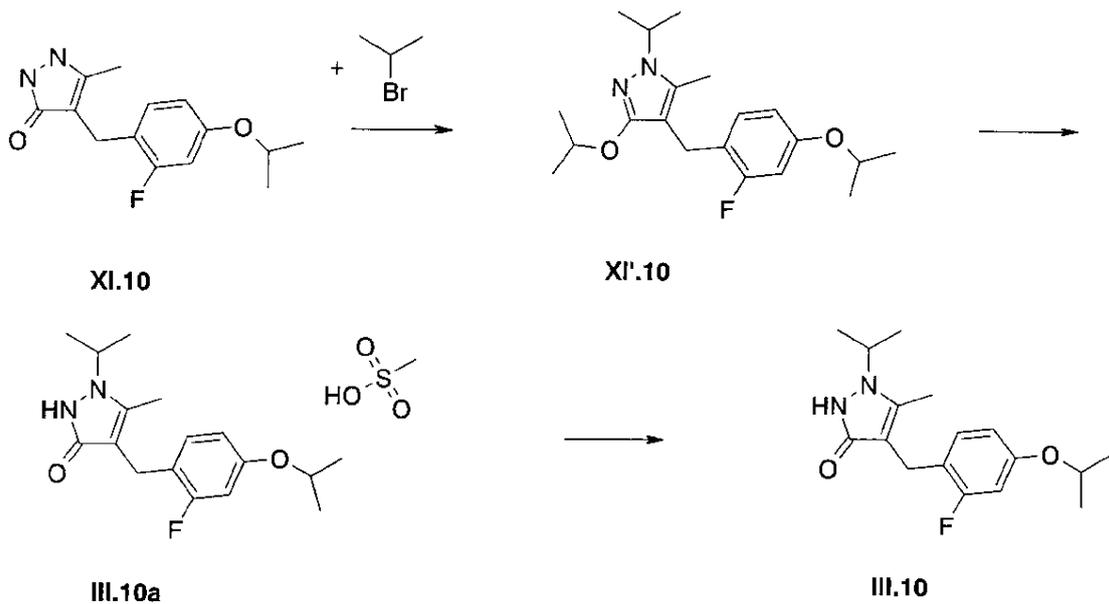
実施例67：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-(1-メチルエトキシ)フェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.10)

20

【 0 2 6 8】

【化 1 1 5】



30

40

実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.10の化合物を得てもよい。

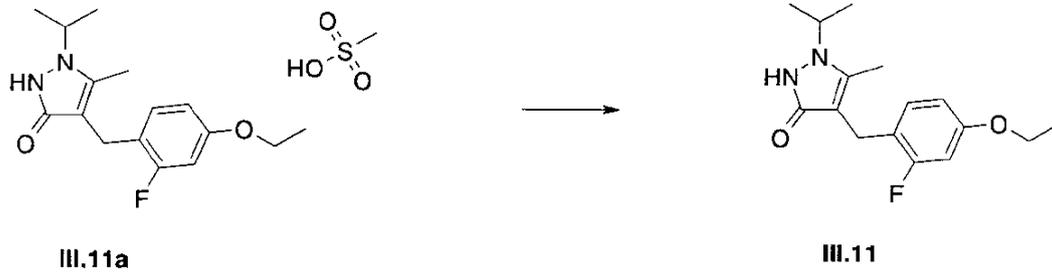
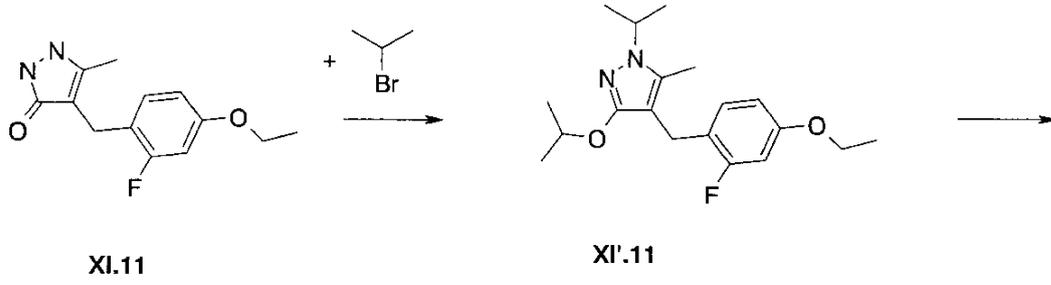
【 0 2 6 9】

実施例68：

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-エトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.11)

【 0 2 7 0】

【化 1 1 6】



10

【 0 2 7 1】

実施例58に概説された合成操作を使用することにより同様の様式で式III.11の化合物を得てもよい。

20

フロントページの続き

(72)発明者 プフレンクレ ヴァルデマー
ドイツ連邦共和国 88400 ビベラッハ ヴィットリンガーヴェーク 14

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2002/088157(WO, A1)
国際公開第2003/090783(WO, A1)
国際公開第2003/020737(WO, A1)
国際公開第2002/098893(WO, A1)
国際公開第2002/036602(WO, A1)
国際公開第2004/019958(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07H 17/02
C07D 231/20
CAplus(STN)