明　細　書

発明の名称 ： ピラゾロキノリン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ホスホジエステラーゼ９（ＰＤＥ９）の阻害活性を有するピラゾロキノリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩ならびにその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] 細胞内で二次情報伝達物質として働く環状グアノシン一リン酸（以下、ｃＧＭＰという。）は、学習記憶行動を初めとする様々な生理機能に重要な役割を果たすことが知られている。

[0003] 脳内神経回路のシナプス後部にて、一酸化窒素合成酵素により生合成された一酸化窒素（以下、ＮＯという。）は、ｃＧＭＰ合成酵素であるグアニル酸シクラーゼを活性化する。活性化されたグアニル酸シクラーゼは、グアノシン三リン酸よりｃＧＭＰを生合成する。ｃＧＭＰは様々なシナプス可塑性に関与するタンパク質をリン酸化するｃＧＭＰ依存性蛋白質リン酸化酵素（以下、ＰＫＧという。）を活性化する。このＮＯ／ｃＧＭＰ／ＰＫＧカスケードの活性化は、学習記憶行動の神経基盤と考えられている海馬のシナプス可塑性（Ｌｏｎｇ　Ｔｅｒｍ　Ｐｏｔｅｎｔｉａｔｉｏｎ；以下、ＬＴＰという。）の誘起に関与することが知られている（例えば、非特許文献１を参照）。このカスケードのシグナル伝達を活性化する薬剤が海馬のＬＴＰや動物の学習行動を改善することが知られている一方で、このカスケードを阻害する薬剤は、前記の改善作用とは逆の作用を示すことが知られている（非特許文献２）。したがって、これらの知見より、脳内でｃＧＭＰを上昇させることは、学習記憶行動の改善につながると期待される。

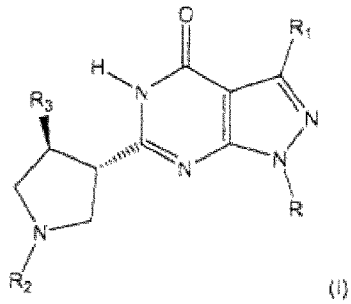
[0004] ｃＧＭＰはホスホジエステラーゼ（以下、ＰＤＥという。）によりＰＫＧ活性化作用を有しない５’－ＧＭＰに代謝される。ＰＤＥには１１種のファミリーが知られており、ＰＤＥ９は、ｃＧＭＰを特異的に代謝し、脳や脾臓

、小腸等に発現していることが知られている（例えば、非特許文献３を参照）。つまり、ＰＤＥ９を阻害することにより、脳内でｃＧＭＰが増加することが期待される。実際にＰＤＥ９阻害剤は、海馬ＬＴＰを亢進すること、動物にて新規物体認識試験・受動的回避学習試験等で学習記憶行動を改善することが報告されている（非特許文献４）。また、臨床上、アルツハイマー病患者では、その上部側頭皮質において、グアニル酸シクラーゼ活性が低下しており、ｃＧＭＰレベルが減少している可能性が示唆されている（非特許文献５）。したがって、ＰＤＥ９は、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー病、筋萎縮性側策硬化症（ＡＬＳ；ルー・ゲーリック病または運動ニューロン疾患として知られている）、毛細血管拡張性運動失調、バッテン病（シュピールマイヤーーフォークトーシェーグレンーバッテン病としても知られている）、ビンスヴァンガー認知症（皮質下動脈硬化性脳障害）、双極性障害、ウシ海綿状脳症（ＢＳＥ）、キャナバン病、化学療法誘発認知症、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトーヤコブ病、鬱病、ダウン症候群、前頭側頭葉変性症（前頭側頭型認知症、語義認知症および進行性非流暢性失語症を包含）、ゲルストマンーシュトラウスラーーシャインカー病、緑内障、ハンチントン病（舞踏病）、ＨＩＶ関連認知症、多動、ケネディ病、コルサコフ症候群（健忘ー作話症候群）、クラッベ病、レーヴィ小体認知症、進行性ｌｏｇｏｐｅｎｉｃ失語症、マチャドージョセフ病（３型脊髄小脳失調）、多発性硬化症、多発性萎縮症（オリーブ橋小脳萎縮症）、重症筋無力症、パーキンソン病、ペリツェウスーメルツバッハー病、ピック病、初老期認知症（軽度認知障害）、原発性側策硬化症、原発性進行性失語症、放射性誘発認知症、レフサム病（フィタン酸蓄積症）、サンドホフ病、シルダー病、統合失調症、語義認知症、老人性認知症、シャイードレーガー症候群、脊髄小脳失調、棘筋萎縮症、スティールーリチャードソンーオルスセフスキー病（進行性核上麻痺）、血管アミロイドーシスおよび血管性認知症（多発梗塞性認知症）などの神経変性疾患および精神疾患、特に、アルツハイマー病における認知機能障害等の病理学に多くの密接な関係

をもっている可能性がある。

[0005] 最近では、ＰＤＥ９阻害活性を有し、アルツハイマー病の予防または治療を目的とする以下の化合物が知られている（特許文献１）。

[化1]

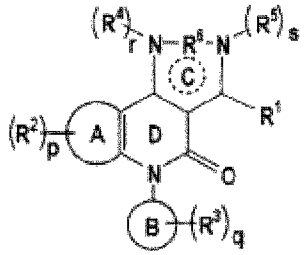


(I)

[0006] 上記化合物はピラゾロピリミジン誘導体であり、ピラゾロキノリン骨格とはまったく異なる構造を有する化合物である。

[0007] 一方、ピラゾロキノリン骨格を有する化合物として、特許文献２に記載の以下の化合物が知られている。

[化2]



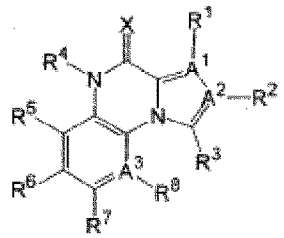
(1)

[式中、環Ａはベンゼン環等であり、Ｒ^{6}は直接結合等である。]

しかしながら、上記化合物において環Ｂはベンゼン環等を示す。また、上記化合物は、ＰＤＥ４の阻害活性を有し、各種炎症性疾患に用いられることが記載されているが、ＰＤＥ９の阻害活性等については記載も示唆もない。

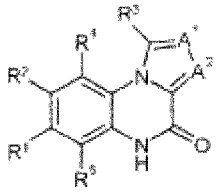
[0008] ＰＤＥ９阻害活性を有する化合物として、特許文献３および特許文献４に記載の以下の化合物が知られている。

[化3]



(I)

[化4]

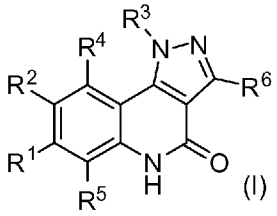


(I)

[0009] 上記化合物はいずれもキノキサリン誘導体であり、ピラゾロキノリン骨格とはまったく異なる構造を有する化合物である。

[0010] ピラゾロキノリン骨格を有しＰＤＥ９阻害活性を有する化合物として、特許文献５に記載の以下の化合物が知られている。

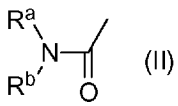
[化5]



(I)

[式中、Ｒ[1]とＲ[2]のうち一方は式

[化6]



(II)

の基である。]

[0011] 上記化合物はR^1またはR^2が構造的に限定されているため、本願発明化合物とはまったく異なる構造を有する化合物である。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：国際特許公報ＷＯ２００８／１３９２９３号パンフレット

特許文献2：国際特許公報ＷＯ２００７／０３２４６６号パンフレット

特許文献3：国際特許公報ＷＯ２００８／０７２７７９号パンフレット

特許文献4：国際特許公報ＷＯ２０１０／１０１２３０号パンフレット

特許文献5：国際特許公報ＷＯ２０１２／０３３１４４号パンフレット

非特許文献

[0013] 非特許文献1：Domek-Lopacinska et al., "Cyclic GMP metabolism and its role inbrain physiology", J Physiol Pharmacol., vol. 56, Suppl 2:pp.15-34, 2005.

非特許文献2：Wang X., "Cyclic GMP-dependentprotein kinase and cellular signaling in the nervous system", J. Neurocem., vol. 68, pp. 443-456, 1997.

非特許文献3：Fisher et al., "Isolation and characterization of PDE9A, a novelhuman cGMP-specific phosphodiesterase", J. Biol. Chem., vol. 273: pp. 15559-15564,1998.

非特許文献4：van der Staay et al., "The novel selective PDE9 inhibitor BAY73-6691 improves learning and memory in rodents", Neuropharmacology, vol. 55:pp. 908-918, 2008.

非特許文献5：Bonkale et al.," Reduced nitric oxideresponsive soluble guanylyl cyclase activity in the superior temporal cortex ofpatients with Alzheimer's disease", Neurosci. Lett., vil 187, pp. 5-8, 1995.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0014] 本発明の課題は、ＰＤＥ９阻害作用を有する新規化合物またはその薬理学的に許容される塩、およびそれらを含有する医薬組成物を提供することにある。

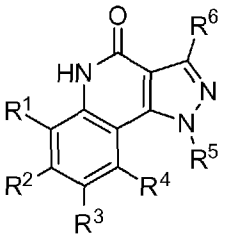
課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、精力的に研究を重ねた結果、ＰＤＥ９阻害作用を有する新規なピラゾロキノリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を見出した。

[0016] すなわち、本発明は以下＜１＞から＜２０＞に関する。

＜１＞式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[化7]



(I)

［式中、

R^1は、水素原子であり、

R^2は、フェニル基、ピリジニル基およびピリミジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ１群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ１群から選ばれる置換基を有してもよく、

R^3は、水素原子またはフッ素原子であり、

R^4は、水素原子であり、

R^5は、オキセパニル基、ジオキセパニル基、テトラヒドロピラニル基またはメトキシ基を有してもよいテトラヒドロフラニル基であり、

R^6は、水素原子であり、

Ａ１群は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６

アルキル基およびＣ１－６アルコキシ基からなり、

Ｂ１群は、ハロゲン原子、シアノ基、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシＣ１－６アルキル基、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルコキシ基およびテトラヒドロピラニル基からなる。

ただし、Ｒ[2]が３－ピリジニル基の場合、４－位の置換基はハロゲン原子または１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルキル基である。］

＜２＞Ｒ[2]が、フェニル基、３－ピリジニル基、４－ピリジニル基および５－ピリミジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ２群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ２群から選ばれる置換基を有してもよく、

Ｒ[5]が、４－オキセパニル基、１，４－ジオキセパン－６－イル基、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－３－ピラニル基、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基であり、

Ａ２群が、塩素原子、１～２個のフッ素原子を有してもよいメチル基、エチル基、メトキシ基およびエトキシ基からなり、

Ｂ２群が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、１～３個のフッ素原子を有してもよいメチル基、エチル基、メトキシメチル基、１～３個のフッ素原子を有してもよいメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基および３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基からなる＜１＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

＜３＞Ｒ[3]が、フッ素原子である＜２＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

＜３．１＞Ｒ[5]が、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基である＜３＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

＜４＞Ｒ[3]が、水素原子であり、

R^5が、テトラヒドロピラニル基またはメトキシ基を有してもよいテトラヒドロフラニル基である、＜１＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

＜５＞R^3が、水素原子であり、

R^5が、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－３－ピラニル基、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基である、＜２＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

＜６＞R^2が、フェニル基、３－ピリジニル基および４－ピリジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ３群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ３群から選ばれる置換基を有してもよく、

R^3が、水素原子であり、

R^4が、水素原子であり、

R^5が、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基であり、

Ａ３群が、メチル基およびメトキシ基からなり、

Ｂ３群が、メチル基、メトキシ基およびメトキシメチル基からなる＜１＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

＜７＞以下の群から選ばれる化合物またはその薬理学的に許容される塩：

１）７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

２）７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

３）（Ｓ）－７－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４

，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

４）８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

５）１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

６）１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

７）（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

８）７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

９）（－）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

１０）（－）－７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

１１）（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

１２）（Ｓ）－７－（６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

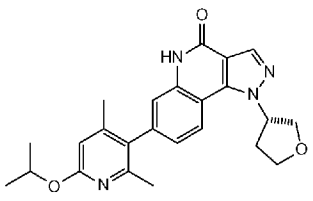
１３）（Ｓ）－８－フルオロ－７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンおよび

１４）（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン。

＜８＞７－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

＜９＞（Ｓ）－７－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

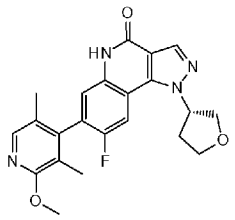
[化8]



＜１０＞８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

＜１１＞（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

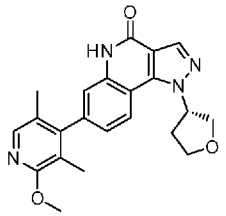
[化9]



＜１２＞７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

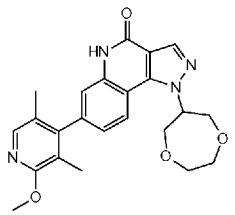
＜１３＞（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

[化10]



＜１４＞１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

[化11]

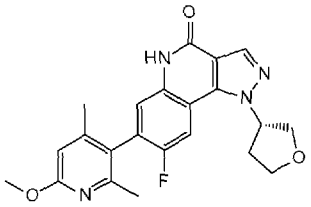


＜１４．１＞８－フルオロ－７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリ

ジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

＜１４．２＞（Ｓ）－８－フルオロ－７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

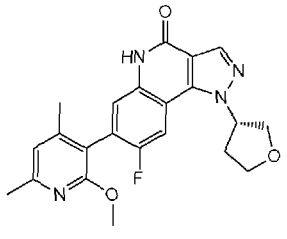
[化12]



＜１４．３＞８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

＜１４．４＞（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

[化13]

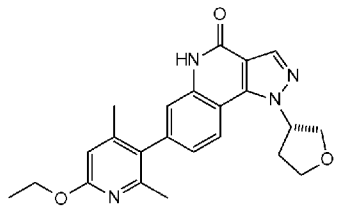


＜１４．５＞７－（６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル

）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

＜１４．６＞（Ｓ）－７－（６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

[化14]



＜１５＞＜１＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

＜１６＞ＰＤＥ９の阻害剤である＜１５＞記載の医薬組成物。

＜１７＞脳内ｃＧＭＰ濃度を上昇させるための＜１５＞記載の医薬組成物。

＜１８＞＜１＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有してなる、アルツハイマー病における認知機能障害改善剤。

＜１９＞＜１＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を患者に投与する、アルツハイマー病における認知機能障害の改善方法。

＜２０＞アルツハイマー病における認知機能障害の改善に使用される、＜１＞記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

発明の効果

[0017] 本発明に係る式（Ｉ）で表されるピラゾロキノリン誘導体（以下、化合物（Ｉ）という。）またはその薬理学的に許容される塩は、下記の薬理試験例における活性データにて示されているように、ＰＤＥ９阻害作用を有する。本発明の化合物（Ｉ）は、ＰＤＥ９阻害作用として、１０００ｎＭ以下のＩ

C_{50}値を示しているものが殆どであり、１００ｎＭ以下のIC_{50}値を示す化合物が好ましい。

[0018] 本発明の化合物（Ｉ）は、ＰＤＥ９阻害作用を有することにより、脳内におけるｃＧＭＰ濃度を上昇させることが期待できる。ＰＤＥ９阻害作用やｃＧＭＰの上昇は、学習記憶行動の改善につながり、アルツハイマー病における認知機能障害等の治療剤としての利用可能性を有している。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図１は、製造例５３で得られた化合物のＸ線回折で得られた三次元構造を表す図である。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明の内容について詳細に説明する。

[0021] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずるすべての幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも、各異性体を任意の比率で含む混合物でもよい。したがって例えば、本発明の化合物には、光学異性体およびラセミ体が存在することがありえるが、本発明においてはいずれにも限定されず、ラセミ体であっても、各光学活性体のいずれかであっても、各光学活性体を任意の比率で含む混合物でもよい。しかしながら、異性体、ラセミ体、異性体混合物のうち、あるものは、他のものよりも活性を示す可能性があると理解されている。

[0022] また、結晶多形が存在することもあるが同様にいずれにも限定されず、いずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよく、また、本発明には非晶質体も含まれ、そして、本発明にかかる化合物には、無水物と溶媒和物（特に水和物）とが包含される。

[0023] 本発明には、化合物（Ｉ）の同位体標識された化合物も含まれる。同位体標識された化合物は１つ又はそれ以上の原子が自然界に通常見出される原子質量か質量数と異なった原子質量か質量数を有する原子で置き換えられてい

ること以外、化合物（Ｉ）と同一である。本発明の化合物に組み入れることができる同位元素は、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、リン、硫黄、沃素、および塩素の同位元素であり、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{18}Ｆ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{123}Ｉ、および^{125}Ｉ等が含まれる。

[0024] 上記同位体標識化合物、例えば、^{3}Ｈおよび／または^{14}Ｃなどの放射性同位元素が組み入れられた化合物は医薬および／または基質の組織分布アッセイに有用である。^{3}Ｈと^{14}Ｃはそれらの調製と検出の容易さのため有用と考えられている。同位元素^{11}Ｃおよび^{18}ＦはＰＥＴ（陽電子放射断層撮影）で有用と考えられており、同位元素^{125}ＩはＳＰＥＣＴ（単光子放出コンピュータ断層撮影）で有用と考えられており、脳イメージングですべて有用である。^{2}Ｈなどのより重い同位元素による置換は、より高い代謝的安定性による生体内半減期を増加又は必要用量の減少等のある種の治療上の利点を生じさせ、それ故に、ある状況下では有用と考えられている。上記同位体標識化合物は容易に利用可能な同位体標識された試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いて、以下の実施例に開示された手順を行うことによって一様に調製することができる。

[0025] 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[0026] 本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。「ハロゲン原子」の好適例としては、例えば、フッ素原子、塩素原子を挙げることができる。

[0027] 本明細書における「Ｃ１－６アルキル基」とは、炭素数１～６個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、１－プロピル基、イソプロピル基、２－メチル－１－プロピル基、２－メチル－２－プロピル基、１－ブチル基、２－ブチル基、１－ペンチル基、２－ペンチル基、３－ペンチル基、１－ヘキシル基、２－ヘキシル基、３－ヘキシル基等が挙げられる。

[0028] 本明細書における「Ｃ１－６アルコキシ基」とは、前記定義の「Ｃ１－６

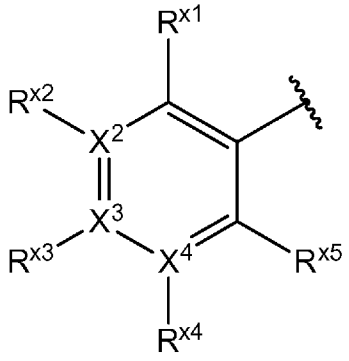
アルキル基」が結合した酸素原子を意味し、具体例としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、１－ペンチルオキシ基、１－ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0029] 本明細書における「Ｃ１－６アルコキシＣ１－６アルキル基」とは、前記定義の「Ｃ１－６アルコキシ基」が結合した前記定義の「Ｃ１－６アルキル基」を意味し、具体的には例えばメトキシメチル基、１－メトキシエチル基、２－メトキシエチル基、１－メトキシプロピル基、２－メトキシプロピル基、３－メトキシプロピル基、２－メトキシ－２－プロピル基、（１－プロピルオキシ）メチル基、（イソプロピルオキシ）メチル基、１－（１－プロピルオキシ）エチル基、２－（１－プロピルオキシ）エチル基、１－（イソプロピルオキシ）エチル基、２－（イソプロピルオキシ）エチル基、１－（１－プロピルオキシ）プロピル基、２－（１－プロピルオキシ）プロピル基、３－（１－プロピルオキシ）プロピル基、２－（１－プロピルオキシ）－２－プロピル基、１－（イソプロピルオキシ）プロピル基、２－（イソプロピルオキシ）プロピル基、３－（イソプロピルオキシ）プロピル基、２－（イソプロピルオキシ）－２－プロピル基等が挙げられる。

[0030] Ｒ^{2}の定義における、「フェニル基、ピリジニル基およびピリミジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ１群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ１群から選ばれる置換基を有してもよい」とは、

[化15]

R^2=



上記式において、X^2～X^4は炭素原子または窒素原子を表して、フェニル基、ピリジニル基またはピリミジニル基が形成され、

X^n（ｎ＝２～４）が窒素原子のときR^{xn}は存在せず、X^n（ｎ＝２～４）が炭素原子のときR^{xn}は水素原子またはＢ１群から選ばれる置換基であり、

R^{x1}およびR^{x5}はそれぞれ独立してＡ１群から選ばれる基である

ことを意味する。

[0031] 式（Ｉ）で表される化合物におけるR^1～R^6の定義及び好適例について以下に説明する。

R^1は、水素原子である。

R^2はフェニル基、ピリジニル基およびピリミジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ１群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ１群から選ばれる置換基を有してもよい。

R^2は、好ましくは、フェニル基、３－ピリジニル基、４－ピリジニル基および５－ピリミジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ２群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ２群から選ばれる置換基を有してもよい。

R^2は、より好ましくは、フェニル基、３－ピリジニル基および４－ピリジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ３群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ３群から選ばれる置換基を有してもよい。

R^3は、水素原子またはフッ素原子である。

R^4は、水素原子である。

R^5は、オキセパニル基、ジオキセパニル基、テトラヒドロピラニル基また

はメトキシ基を有してもよいテトラヒドロフラニル基である。

R^5は、好ましくは、４－オキセパニル基、１，４－ジオキセパン－６－イル基、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－３－ピラニル基、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基であり、より好ましくは、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基である。

R^6は、水素原子である。

Ａ１群は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルキル基およびＣ１－６アルコキシ基からなる。

Ｂ１群は、ハロゲン原子、シアノ基、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシＣ１－６アルキル基、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルコキシ基およびテトラヒドロピラニル基からなる。

Ａ２群は、塩素原子、１～２個のフッ素原子を有してもよいメチル基、エチル基、メトキシ基およびエトキシ基からなる。

Ｂ２群は、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、１～３個のフッ素原子を有してもよいメチル基、エチル基、メトキシメチル基、１～３個のフッ素原子を有してもよいメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基および３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基からなる。

Ａ３群は、メチル基およびメトキシ基からなる。

Ｂ３群は、メチル基、メトキシ基およびメトキシメチル基からなる。

[0032] 本明細書における「薬理学的に許容される塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成されるものであれば特に限定されず、具体的には例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

[0033] 本明細書における「薬理学的に許容される塩」とは、特に限定する記載がない限り、適宜な比で塩を形成しさえすれば、形成された塩において、当該化合物１分子に対する酸の分子数は特に限定されないが、好ましくは該化合

物１分子に対して酸は、約０．１～約５分子であり、より好ましくは該化合物１分子に対して酸は約０．５～約２分子であり、さらに好ましくは、当該化合物１分子に対して酸は、約０．５、約１、または約２分子である。

[0034] 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等があげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等があげられる。

[0035] 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

[0036] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

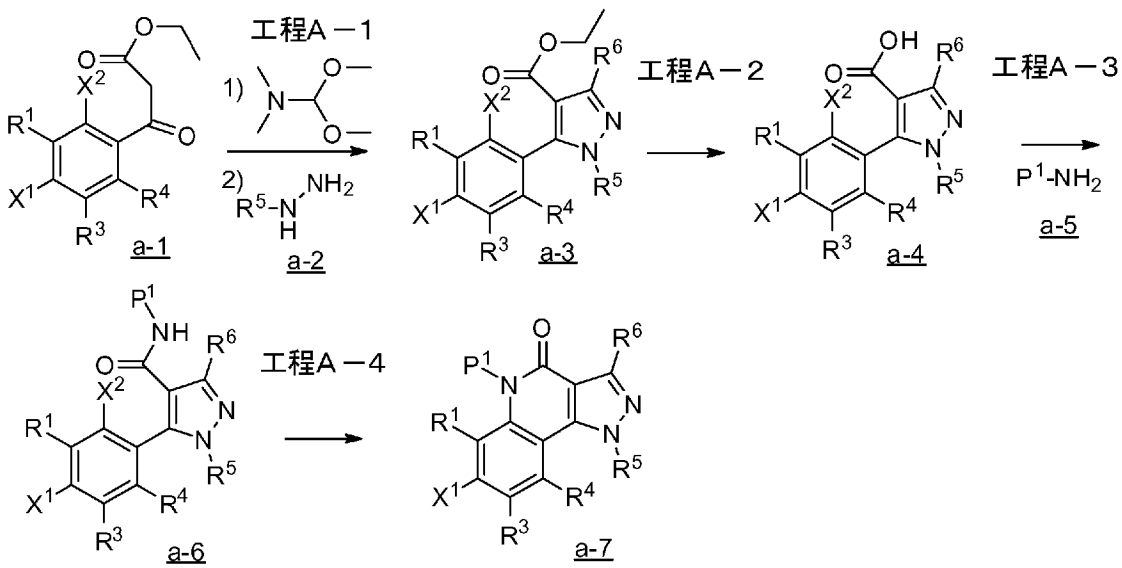
[0037] ［一般的製造方法］

本発明の化合物は、以下に記載する方法により製造することができる。但し、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

[0038] 本発明の化合物（Ｉ）は、下記製造方法Ａ，Ｂ，ＣおよびＤにより製造することができる。

[0039] ＜製造方法Ａ＞

[化16]



[式中、R^1、R^3、R^4、R^5、R^6はそれぞれ前記定義と同義であり、P^1は２，４－ジメトキシベンジル基等のＮＨ基の保護基を意味し、X^1、X^2はハロゲン原子を示す。]

[0040] 工程Ａ－１

本工程は、公知の方法により、式ａ－１で表される化合物（化合物ａ－１と表すことがある。以下同様。）とＤＭＦ－ＤＭＡとの縮合反応の後、ヒドラジン誘導体ａ－２と反応させることでピラゾール環を構築し、化合物ａ－３を得る工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの気流下または雰囲気下でも行うことができる。

化合物ａ－１は、公知の方法（例えば、Ｒｅｕｍａｎ，Ｍｉｃｈａｅｌら「Ｊｏｕｒｎａｌｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、１９９５年、３８巻、ｐ．２５３１－２５４０、または、Ｗｅｎｔｌａｎｄ Ｍａｒｋ Ｐら「Ｊｏｕｒｎａｌｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、１９９３年、３６巻、ｐ．１５８０－１５９６の記載など）に準じて合成できる。

[0041] 本工程は、具体的には後述する製造例１，２，３，４，５，６，１０，１１などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うこ

とができる。

化合物ａ－２は、市販品をそのまま用いることもでき、また、当業者に公知の手段で合成することもできる。対応するケトン誘導体をヒドラジドイミンに変換し、ボランまたはシアノホウ素化水素ナトリウム等を用いて還元することで製造できる。また、化合物ａ－２は塩酸塩などの塩として用いることもできる。

[0042] 本反応に用いる溶媒としては、化合物ａ－１とＤＭＦ－ＤＭＡの縮合反応においては、ＤＭＦ－ＤＭＡを反応剤兼溶媒として５～２０倍モル当量を用いることができる。続くヒドラジン誘導体ａ－２とのピラゾール環形成反応において用いる溶媒は、反応出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、好適には、メタノール、エタノール，ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノール、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒であり、より好適にはエタノールである。

[0043] 反応温度は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なる。化合物ａ－１とＤＭＦ－ＤＭＡの縮合反応においては、好適には、０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には室温である。続くヒドラジン誘導体ａ－２とのピラゾール環形成反応においては、好適には、室温～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には７０℃～溶媒の還流温度である。

[0044] 反応時間は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なる。化合物ａ－１とＤＭＦ－ＤＭＡの縮合反応においては、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて０．５～２４時間であり、より好適には、１～３時間である。続くヒドラジン誘導体ａ－２とのピラゾール環形成反応においては、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて０．５～２４時間であり、より好適には、１～８時間である。

[0045] 工程Ａ－２

本工程は、塩基存在下、化合物ａ－３を加水分解することにより、化合物

ａ－４を得る工程である。

[0046] 本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、好適には、メタノール、エタノール，ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノール、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0047] 塩基は、出発原料、使用する溶媒などにより異なり、特に限定されないが、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リチウムテトラメチルシリルオキシド（ＴＭＳＯＬｉ）等が挙げられる。塩基は、ａ－３に対して１～１０倍モル当量用いることができる。

[0048] 反応温度は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なり、好適には、０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には室温～５０℃である。

[0049] 反応時間は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なり、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて１～４８時間であり、より好適には、２～１２時間である。

[0050] 工程Ａ－３

本工程は、縮合剤を使用して化合物ａ－４とアミン誘導体ａ－５とを反応させることで化合物ａ－６を得る工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの気流下または雰囲気下でも行うことができる。

[0051] 本工程は、具体的には後述する製造例１，２，４，５などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0052] 縮合剤は、出発原料、使用する溶媒などにより異なり、特に限定されないが、ＤＣＣ、ＥＤＣ、ＰＹＢＯＰ、ＣＤＩなどを用いることが出来る。縮合剤は、化合物ａ－４に対して１～５倍モル当量用いることができる。好適には１～２倍モル当量である。

[0053] 本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、

かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、好適には、ＴＨＦ、ジクロロメタン、ＤＭＦまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0054] アミン誘導体ａ－５は、化合物ａ－４に対して１～１０倍モル当量用いることができる。好適には１～２倍モル当量である。

[0055] 反応温度は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なり、好適には、０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には０℃～室温である。

[0056] 反応時間は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なる。好適には、化合物ａ－４に縮合剤を加えた後、上記温度にて１～４８時間、より好適には１～３時間経過した後に、アミン誘導体ａ－５を加え、上記温度にて１～４８時間、より好適には８～１５時間反応させる。

[0057] 工程Ａ－４

本工程は、塩基存在下、化合物ａ－６を分子内環化し、化合物ａ－７を得る工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの気流下または雰囲気下でも行うことができる。

[0058] 本工程は、具体的には後述する製造例１，２，４，５などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0059] 本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、好適には、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。

[0060] 塩基は、反応に用いる場合、出発原料、使用する溶媒等により異なり、特に限定されないが、例えば水酸化ナトリウム、ＫＴＢ、ＬＤＡ、ＬＨＭＤＳ、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基等が挙げられるが、好ましくは水酸化ナトリウム、ＫＴＢ、あるいは、水素化ナトリウム等である。塩基は、化合物ａ－６に対して１～５倍モル当量用いることができ、好ましくは１～３倍モル当量である。

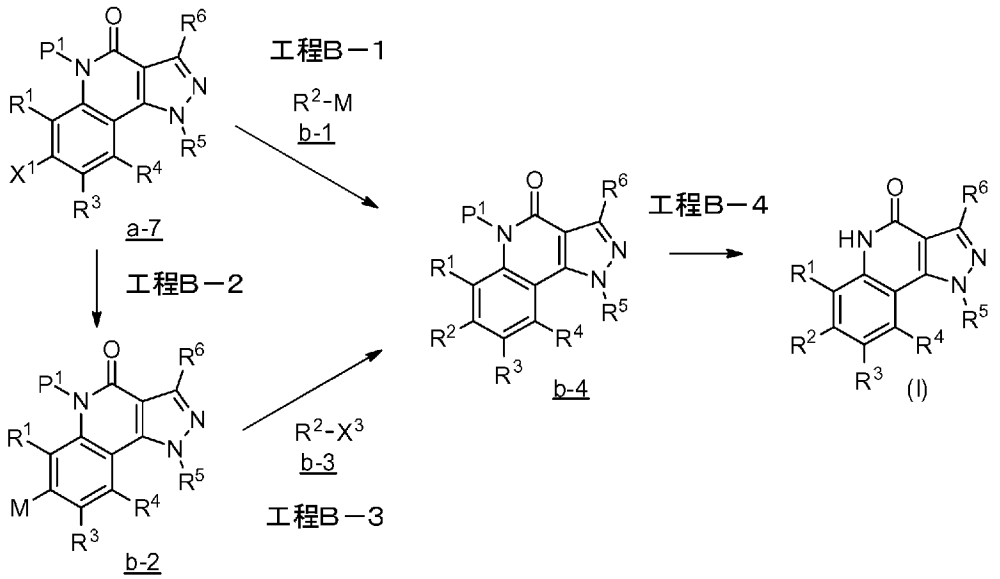
[0061] 反応温度は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬な

どにより異なり、好適には、－７８℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には－２０℃～室温である。

[0062] 反応時間は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なるが、好適には、上記温度にて１～４８時間、より好適には１～５時間である。

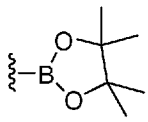
[0063] ＜製造方法Ｂ＞

[化17]



[式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｐ１は前記定義と同意義を示す。Ｘ１、Ｘ３は、ハロゲン原子を示す。Ｍは、－ＢＦ３－Ｋ＋，－Ｂ（ＯＨ）２，式

[化18]



で表される基、－Ｓｎ（ｎ－Ｂｕ）３，－ＺｎＢｒ，－ＺｎＣｌなどを意味する。]

[0064] 工程Ｂ－１

本工程は、化合物ａ－７と化合物ｂ－１を遷移金属触媒を用いたカップリ

ング反応により、化合物ｂ－４へ変換する工程である。

[0065] 本工程は、具体的には後述する実施例１，２，３などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

化合物ａ－７は、＜製造方法Ａ＞等により得ることができる。

本反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの気流下または雰囲気下でも行うことができる。

[0066] 本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、ＴＨＦ、ＤＭＥ、ＭＴＢＥ、１，４－ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＮＭＰ等のアミド系溶媒、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪炭化水素系溶媒、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＮＭＰ等のアミド系溶媒あるいは１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、水またはこれらの混合溶媒であり、より好適にはＤＭＦ、ＮＭＰまたは１，４－ジオキサンと水の混合溶媒である。

[0067] 塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、特に限定されないが、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三カリウムｎ水和物、炭酸セシウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム等の無機塩基、イミダゾール、ピリジン、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ等の有機塩基が挙げられるが、好ましくはＴＥＡ、炭酸セシウム等である。また、フッ化水素カリウムを添加することも出来る。

[0068] 上記遷移金属触媒としては出発原料、使用する溶媒などにより異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$、パラジウム（ＩＩ）アセテート／トリフェ

ニルホスフィン、パラジウム（ＩＩ）アセテート／２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、パラジウム（ＩＩ）アセテート／ビス［２－（ジフェニルホスフィノ）フェニル］エーテル、塩化パラジウム（ＩＩ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$／トリ－ｔ－ブチルホスフィン、Pd_2（ｄｂａ）$_3$、Ｐｄ（ｔ－Bu_3P）$_2$、［（ｔ－Ｂｕ）$_2$Ｐ（ＯＨ）］$_2PdCl_2$、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）等が挙げられる。また、使用する遷移金属触媒により、ヨウ化銅（Ｉ）や塩化リチウムなどを合わせて用いることにより収率の向上及び反応時間の短縮等に良好な結果を与えることがある。

[0069] 反応温度は、通常、出発原料、溶媒、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、０℃～溶媒の還流温度（反応容器中の内温）であり、より好適には、６０～１５０℃である。また、マイクロウエーブ反応装置を用いることにより収率の向上及び反応時間の短縮等に良好な結果を与えることがある。

[0070] 反応時間は、通常、出発原料、溶媒、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて１～４８時間であり、より好適には、１～６時間である。

[0071] 化合物ｂ－１は、化合物ａ－７に対して、１～５倍モル当量用いることができる。好適には、１～３倍モル当量である。

[0072] 上記塩基は、化合物ａ－７に対して、１～１０倍モル当量用いることができる。好適には２～５倍モル当量である。

[0073] 上記遷移金属触媒は、化合物ａ－７に対して、０．０５～１倍モル当量用いることができる。好適には０．０５～０．１倍モル当量である。

[0074] 工程Ｂ－２

本工程は、化合物ａ－７とビス（ピナコラト）ジボロンなどとの遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物ｂ－２へ変換する工程である。

[0075] 本工程は、具体的には後述する製造例１，３，４，５，６などに記載され

た反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

化合物ａ－７は、＜製造方法Ａ＞等により得ることができる。

本反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの気流下または雰囲気下でも行うことができる。

[0076] 本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ＴＨＦ、ＤＭＥ、ＭＴＢＥ、１，４－ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＮＭＰ等のアミド系溶媒、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪炭化水素系溶媒等が挙げられ、好適には、芳香族炭化水素系溶媒、ＤＭＦ、ＮＭＰ等のアミド系溶媒あるいはＤＭＥ、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、またはこれらの混合溶媒であり、より好適にはＤＭＦ、ＮＭＰまたは１，４－ジオキサン、または、これらの混合溶媒である。

[0077] 塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、特に限定されないが、例えば酢酸カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム等の無機塩基、イミダゾール、ピリジン、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ等の有機塩基が挙げられるが、好ましくは酢酸カリウム等である。

[0078] 上記遷移金属触媒としては出発原料、使用する溶媒などにより異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、パラジウム（ＩＩ）アセテート／トリフェニルホスフィン、パラジウム（ＩＩ）アセテート／２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、塩化パラジウム（ＩＩ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$／トリ－ｔ－ブチルホスフィン、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$、Ｐｄ（ｔ－Ｂｕ$_3$Ｐ）$_2$、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジ

ウム（ＩＩ）等が挙げられる。より好適には１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）が挙げられる。

[0079] 反応温度は、通常、出発原料、溶媒、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、０℃～溶媒の還流温度（反応容器中の内温）であり、より好適には、６０～１５０℃である。また、マイクロウエーブ反応装置を用いることにより収率の向上及び反応時間の短縮等に良好な結果を与えることがある。

[0080] 反応時間は、通常、出発原料、溶媒、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて１～４８時間であり、より好適には、１～６時間である。

[0081] ビス（ピナコラト）ジボロンは、化合物ａ－７に対して、１～５倍モル当量用いることができる。好適には、１～３倍モル当量である。

[0082] 上記塩基は、化合物ａ－７に対して、１～１０倍モル当量用いることができる。好適には２～５倍モル当量である。

[0083] 上記遷移金属触媒は、化合物ａ－７に対して、０．０５～１倍モル当量用いることができる。好適には０．０５～０．１倍モル当量である。

[0084] 工程Ｂ－３

本工程は、化合物ｂ－３と化合物ｂ－２を遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物ｂ－４へ変換する工程である。

[0085] 本工程は、工程Ｂ－１と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例４，６，２５などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0086] 工程Ｂ－４

本工程は、化合物ｂ－４の保護基P^1を除去することにより化合物（Ｉ）を得る工程である。保護基の脱保護は、多くの公知の文献、例えば、Ｔ．Ｇｒｅｅｎｅら、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆ｓｏｎｓ．Ｉｎｃ．，ニューヨーク、１９９９年）（以下合成参考文献１という）等に数多く記載

されている。アミノ基の脱保護反応は、保護基の種類により異なり、特に限定されないが、例えば、２，４－ジメトキシベンジル基などの場合、酸性条件下で脱保護を行うことが出来る。

[0087] 保護基P^1が、２，４－ジメトキシベンジル基の場合、本反応において、用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであればよい。特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、ＴＨＦ、ＤＭＥ、ＭＴＢＥ、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、酢酸またはこれらの混合溶媒が挙げられる。また、酸を溶媒として用いることも出来る。

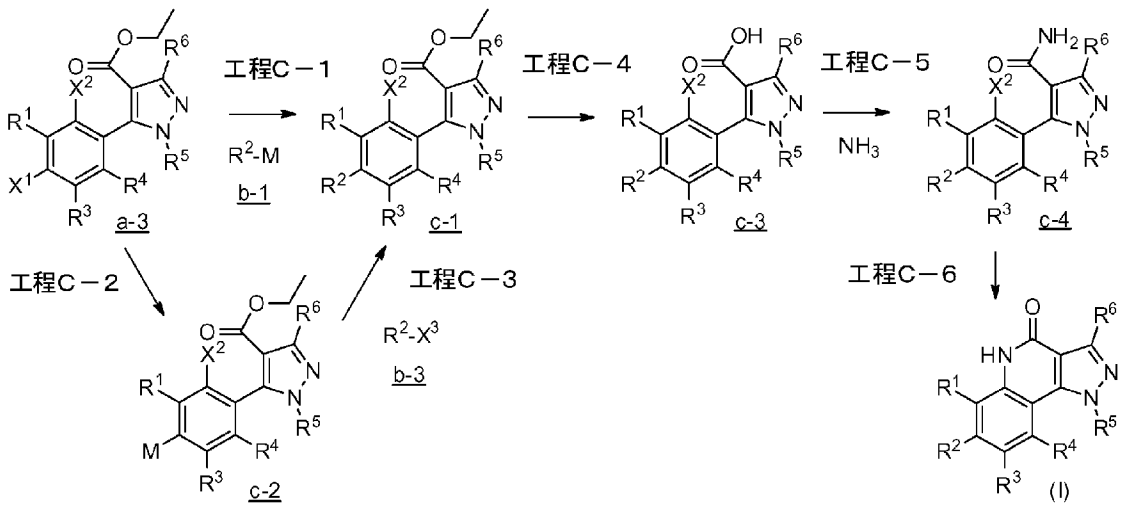
[0088] 酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）、塩酸、硫酸等を用いることが出来る。好ましくはＴＦＡである。酸は化合物ｂ－４に対して１～１００倍容量用いることが出来る。

[0089] 反応温度は、通常、出発原料、溶媒、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、０℃～溶媒の還流温度（反応容器中の内温）であり、より好適には、４０℃～６０℃である。

[0090] 反応時間は、通常、出発原料、溶媒、その他反応に用いる試薬、反応温度によって異なり、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて０．５～２４時間であり、より好適には、１～１２時間である。

[0091] ＜製造方法Ｃ＞

[化19]



[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、Mはそれぞれ前記定義と同義であり、X^1、X^2、X^3はハロゲン原子を示す。]

[0092] 工程Ｃ－１

本工程は、化合物ｂ－１と化合物ａ－３を遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物ｃ－１へ変換する工程である。

[0093] 本工程は、＜製造方法Ｂ＞工程Ｂ－１と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例５２などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0094] 工程Ｃ－２

本工程は、化合物ａ－３とビス（ピナコラト）ジボロンなどとの遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物ｃ－２へ変換する工程である。

[0095] 本工程は、＜製造方法Ｂ＞工程Ｂ－２と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する製造例３，６などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0096] 工程Ｃ－３

本工程は、化合物ｂ－３と化合物ｃ－２を遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物ｃ－１へ変換する工程である。

[0097] 本工程は、＜製造方法Ｂ＞工程Ｂ－３と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例２６などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0098] 工程Ｃ－４

本工程は、塩基存在下、化合物ｃ－１を加水分解することにより、化合物ｃ－３を得る工程である。

[0099] 本工程は、＜製造方法Ａ＞工程Ａ－２と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例２６などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0100] 工程Ｃ－５

本工程は、縮合剤を使用して化合物ｃ－３とアンモニア水とを反応させることで化合物ｃ－４を得る工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの気流下または雰囲気下でも行うことができる。

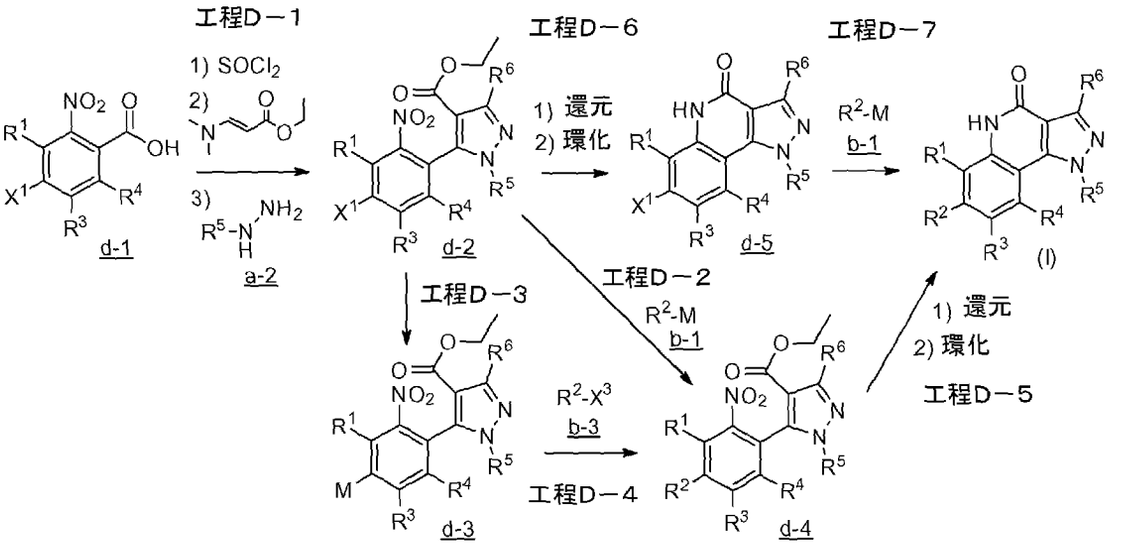
[0101] 本工程は、＜製造方法Ａ＞工程Ａ－３と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例５，２６，５２，５３，５４，５５などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0102] 工程Ｃ－６

本工程は、＜製造方法Ａ＞工程Ａ－４と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例５，２６，５２，５３，５４，５５などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0103] ＜製造方法Ｄ＞

[化20]



[式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、Mはそれぞれ前記定義と同義であり、X^1、X^3はハロゲン原子を示す。]

[0104] 工程Ｄ－１

本工程は、公知の方法により、化合物ｄ－１を塩化チオニルと反応させて対応する酸クロリド誘導体に変換した後、ジメチルアミノアクリル酸エチルとの縮合反応を行い、続いてヒドラジン誘導体ａ－２と反応させることでピラゾール環を構築し、化合物ｄ－２を得る工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの気流下または雰囲気下でも行うことができる。

[0105] 本工程は、具体的には後述する製造例７などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

化合物ａ－２は、市販品をそのまま用いることもでき、また、当業者に公知の手段で合成することもできる。対応するケトン誘導体をヒドラジドイミンに変換し、ボランまたはシアノホウ素化水素ナトリウム等を用いて還元することで製造できる。また、化合物ａ－２は塩酸塩などの塩として用いることもできる。

[0106] 本反応に用いる溶媒としては、化合物ｄ－１と塩化チオニルと反応させて対応する酸クロリド誘導体に変換するステップでは、反応出発原料をある程

度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、好適にはＴＨＦ，アセトニトリル、ＤＭＦ、ＤＭＡであり、より好適にはアセトニトリルである。次のジメチルアミノアクリル酸エチルとの縮合反応においては、反応出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、好適にはＴＨＦ，アセトニトリル、ＤＭＦ、ＤＭＡであり、より好適にはアセトニトリルである。続くヒドラジン誘導体ａ－２とのピラゾール環形成反応において用いる溶媒は、反応出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、好適には、メタノール、エタノール，ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノール、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、水またはこれらの混合溶媒であり、より好適にはアセトニトリルと水の混合溶媒である。

[0107] 反応温度は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なる。化合物ｄ－１と塩化チオニルから対応する酸クロリドを得る工程においては、好適には、０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には、５０℃～８０℃である。その次のジメチルアミノアクリル酸エチルとの縮合反応においては、好適には０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には２０℃～８０℃である。続くヒドラジン誘導体ａ－２とのピラゾール環形成反応においては、好適には、室温～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には５０℃～溶媒の還流温度である。

[0108] 反応時間は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なる。化合物ｄ－１と塩化チオニルとの反応により対応する酸クロリドを得る工程においては、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて０．５～２４時間であり、より好適には、１～３時間である。次のジメチルアミノアクリル酸エチルとの縮合反応においては、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて０．５～２４時間であり、より好適には、１～３時間である。続くヒドラジン誘導体ａ－２とのピラゾール環形成反応においては、好適

には、試薬を加えた後、上記温度にて０．５～６０時間であり、より好適には、１２～２４時間である。

[0109] 工程Ｄ－２

本工程は、化合物ｂ－１と化合物ｄ－２を遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物ｄ－４へ変換する工程である。

[0110] 本工程は、＜製造方法Ｂ＞工程Ｂ－１と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例２７、４３などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0111] 工程Ｄ－３

本工程は、化合物ｄ－２とビス（ピナコラト）ジボロンなどとの遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物ｄ－３へ変換する工程である。

[0112] 本工程は、＜製造方法Ｂ＞工程Ｂ－２と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する製造例７、９などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0113] 工程Ｄ－４

本工程は、化合物ｂ－３と化合物ｄ－３を遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物ｄ－４へ変換する工程である。

[0114] 本工程は、＜製造方法Ｂ＞工程Ｂ－３と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例４５、５１などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0115] 工程Ｄ－５

本工程は、公知の方法により、化合物ｄ－４のニトロ基を還元剤によりアミノ基に変換した後、アミノ基とエステルを縮合し分子内環化反応を行い化合物（Ｉ）を得る工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性ガスの気流下または雰囲気下でも行うことができる。本工程は、具体的には後述する実施例２７、４１、４３、４５、５１、６２などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0116] 本工程における還元剤としては、鉄、塩化スズ（ＩＩ）、ヒドロサルファイトナトリウムが挙げられ、好適には鉄、塩化スズ（ＩＩ）であり、より好適には鉄である。分子内環化反応においては、特に試薬を用いなくても加熱することとで環化反応が進行する。

[0117] 本反応に用いる溶媒としては、化合物ｄ－４のニトロ基を還元剤によりアミノ基に変換するステップでは、反応出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、メタノール、エタノール，ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノール、酢酸エチルまたはこれらの混合溶媒であり、より好適には、メタノール、エタノールである。続く、分子内環化反応においては、反応出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限は無いが、酢酸、エタノール、ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノール、ＴＨＦ、１，４－ジオキサンであり、好適には酢酸、エタノール、ｎ－ブタノール、ｔ－ブタノールであり、より好適には、酢酸である。

[0118] 反応温度は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なる。化合物ｄ－４のニトロ基を還元剤によりアミノ基に変換する工程においては、好適には、０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）であり、より好適には、８０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）。続く分子内環化反応においては、好適には０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）、より好適には５０℃～溶媒の還流温度（反応容器の内温）。

[0119] 反応時間は、通常、出発原料、使用する溶媒、その他反応に用いる試薬などにより異なる。化合物ｄ－４のニトロ基を還元剤によりアミノ基に変換する工程においては、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて０．５～２４時間であり、より好適には、１～３時間である。続く分子内環化反応においては、好適には、試薬を加えた後、上記温度にて０．５～２４時間であり、より好適には、１～３時間である。

[0120] 工程Ｄ－６

本工程は、公知の方法により、化合物ｄ－２のニトロ基を還元剤によりア

ミノ基に変換した後、アミノ基とエステルを縮合し分子内環化反応を行い化合物ｄ－５を得る工程である。

[0121] 本工程は、＜製造方法Ｄ＞工程Ｄ－５と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例６３などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0122] 工程Ｄ－７

本工程は、化合物ｂ－１で表される化合物と化合物ｄ－５を遷移金属触媒を用いたカップリング反応により、化合物（Ｉ）へ変換する工程である。

[0123] 本工程は、＜製造方法Ｂ＞工程Ｂ－１と同様の条件により行うことが出来る。具体的には後述する実施例６３などに記載された反応条件、反応後操作、精製方法等を参考にして行うことができる。

[0124] 上記各方法、各工程の反応終了後、各工程の目的化合物は常法に従い、反応混合物から採取することができる。

[0125] 例えば、反応混合物全体が液体の場合、反応混合物を所望により室温に戻すか、氷冷し、適宜、酸、アルカリ、酸化剤または還元剤を中和し、水と酢酸エチルのような混和せずかつ目的化合物と反応しない有機溶剤を加え、目的化合物を含む層を分離する。次に、得られた層と混和せず目的化合物と反応しない溶剤を加え、目的化合物を含む層を洗浄し、当該層を分離する。加えて、当該層が有機層であれば、無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤を用いて乾燥し、溶剤を留去することにより、目的化合物を採取することができる。また、当該層が水層であれば、電気的に脱塩した後、凍結乾燥することにより、目的化合物を採取することができる。

[0126] また、反応混合物全体が液体であって、かつ、可能な場合には、常圧または減圧下、目的化合物以外のもの（例えば、溶剤、試薬等）を留去することのみにより、目的化合物を採取することができる。

[0127] さらに、目的化合物のみが固体として析出している場合、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で目的化合物のみが固体として析出した場合、まず、ろ過法により目的化合物をろ取し、ろ取した目的

化合物を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、乾燥することで母液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、さらに目的化合物を採取することができる。

[0128] またさらに、試薬または触媒のみが固体として存在するか、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で試薬または触媒のみが固体として析出した場合であって、かつ、目的化合物が溶液に溶解している場合、まず、ろ過法により試薬または触媒をろ去し、ろ去した試薬または触媒を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、得られる洗浄液を母液と合わせ、得られる混合液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、目的化合物を採取することができる。

[0129] 特に、反応混合物に含まれる目的化合物以外のものが次工程の反応を阻害しない場合、特に目的化合物を単離することなく、反応混合物のまま、次の工程に使用することもできる。

[0130] 上記方法で採取した目的化合物の純度を向上させるため、適宜、再結晶法、各種クロマトグラフィー法、蒸留法を実施することができる。

[0131] 採取した目的化合物が固体の場合、通常、再結晶法により目的化合物の純度を向上させることができる。再結晶法においては、目的化合物と反応しない単一溶剤または複数の混合溶剤を用いることができる。具体的には、まず目的化合物を、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤に、室温または加熱下に溶解する。得られる混合液を氷水などで冷却するかまたは室温にて放置することにより、その混合液から目的化合物を晶出させることができる。

[0132] 採取した目的化合物が液体の場合、各種クロマトグラフィー法により目的化合物の純度を向上させることができる。一般的には、メルク社製シリカゲル６０（７０－２３０ｍｅｓｈまたは３４０－４００ｍｅｓｈ）または富士シリシア化学株式会社製ＢＷ－３００（３００ｍｅｓｈ）のような弱酸性のシリカゲル類を用いることができる。目的化合物が塩基性を有し、上述のシリカゲル類では吸着が激し過ぎる場合などは、富士シリシア化学株式会社製

のプロピルアミンコーティングシリカゲル（２００－３５０ｍｅｓｈ）などを用いることもできる。また、目的化合物が双極性を有する場合またはメタノールなどの高極性溶剤での溶出が必要な場合などは、ナム研究所製ＮＡＭ－２００ＨまたはＮＡＭ－３００Ｈを用いることもできる。これらのシリカゲルを用いて、目的化合物と反応しない単一または複数の溶剤で目的化合物を溶出させ、溶剤を留去することにより、純度が向上した目的化合物を得ることができる。

[0133] 採取した目的化合物が液体の場合、蒸留法によっても目的化合物の純度を向上させることができる。蒸留法においては、目的化合物を室温または加熱下に減圧することにより、目的化合物を留出させることができる。

[0134] 以上が本発明にかかる化合物（Ｉ）の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物（Ｉ）がフリー体として得られる場合、前記の化合物（Ｉ）が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

[0135] 本発明に係る化合物（Ｉ）が化合物（Ｉ）の塩または化合物（Ｉ）の水和物として得られる場合、前記の化合物（Ｉ）のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0136] また、本発明に係る化合物（Ｉ）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば、再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等）を用いることにより精製し、単離することができる。

[0137] [製剤] 本発明の一般式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩は、常法により製剤化が可能であり、剤形としては、例えば、経口剤（錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤等）、注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用等）、外用剤（経皮吸収製剤（軟膏剤、貼付剤等）、点眼剤、点鼻剤、坐剤等）とすることができる。

[0138] 経口用固形製剤を製造する場合には、一般式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩に、必要に応じて、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等を添加し、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤を製造することができる。また、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等は、必要に応じて、皮膜コーティングを施してもよい。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、結晶セルロース等を、結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を、崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム等を、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等を、着色剤としては、例えば、酸化チタン等を、皮膜コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等を挙げることができるが、もちろんこれらに限定される訳ではない。

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤は、通常、０．００１～９９．５重量％、好ましくは０．０１～９０重量％等の一般式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含むことができる。

[0139] 注射剤（静脈内投与用、筋肉内投与用、皮下投与用、腹腔内投与用等）を製造する場合には、一般式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩に、必要に応じて、ｐＨ調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、抗酸化剤、保存剤（防腐剤）、等張化剤等を添加し、常法により注射剤を製造することができる。また、凍結乾燥して、用時溶解型の凍結乾燥製剤としてもよい。

ｐＨ調整剤や緩衝剤としては、例えば、有機酸または無機酸および／またはその塩等を、懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート８０、カルボキシメチルセルロースナトリウム等を、溶解補助剤としては、例えば、ポリソルベート８０、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等を、抗酸化剤としては、例えば、αートコフェロール等を、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等を、等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール等を挙げることができるが、もちろんこれらに限定される訳ではない。

これらの注射剤は、通常、０．０００００１～９９．５重量%、好ましくは０．００００１～９０重量%等の一般式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含むことができる。

[0140] 外用剤を製造する場合には、一般式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩に、基剤原料を添加し、必要に応じて、前記の例えば、保存剤、安定剤、ｐＨ調整剤、抗酸化剤、着色剤等を加えて、常法により、例えば、経皮吸収製剤（軟膏剤、貼付剤等）、点眼剤、点鼻剤、坐剤等を製造することができる。

使用する基剤原料としては、例えば、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。具体的には、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、乳化剤、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料を挙げることができる。

これらの外用剤は、通常　０．０００００１～９９．５重量%、好ましくは０．００００１～９０重量%等の一般式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含むことができる。

[0141]　本発明の化合物は生理活性低分子化合物の標的タンパクを捕捉するためのケミカルプローブとすることができる。すなわち、本発明の化合物は、当該化合物の活性発現に必須な構造部分とは異なる部分に、Ｊ．　Ｍａｓｓ　Ｓ

ｐｅｃｔｒｕｍ．　Ｓｏｃ．　Ｊｐｎ．　Ｖｏｌ．　５１，　Ｎｏ．　５　２００３，　ｐ４９２－４９８または　ＷＯ２００７／１３９１４９等に記載の手法で標識基、リンカー等を導入することでアフィニティークロマトグラフィー、フォトアフィニティープローブ等に変換することができる。

[0142] ケミカルプローブに用いる標識基、リンカー等は、例えば以下の（１）ないし（５）からなる群に示される基が挙げられる。

（１）光親和性標識基（例えば、ベンゾイル基、ベンゾフェノン基、アジド基、カルボニルアジド基、ジアジリジン基、エノン基、ジアゾ基およびニトロ基等）および化学親和性基（例えば、アルファー炭素原子がハロゲン原子で置換されたケトン基、カルバモイル基、エステル基、アルキルチオ基、α、βー不飽和ケトン、エステル等のマイケル受容体、およびオキシラン基等）等のタンパク質標識基、

（２）－Ｓ－Ｓ－、－Ｏ－Ｓｉ－Ｏ－、単糖（グルコース基、ガラクトース基等）または二糖（ラクトース等）等の開裂可能なリンカー、および酵素反応で開裂可能なオリゴペプチドリンカー、

（３）ビオチン、３－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４Ｈ－３ａ，４ａ－ジアザ－４－ボラ－ｓ－インダセン－３－イル）プロピオニル基等のフィッシングタグ基、

（４）^{125}Ｉ、^{32}Ｐ、^{3}Ｈ、^{14}Ｃなどの放射性標識基；フルオレセイン、ローダミン、ダンシル、ウンベリフェロン、７－ニトロフラザニル、３－（４，４－ジフルオロ－５，７－ジメチル－４Ｈ－３ａ，４ａ－ジアザ－４－ボラ－ｓ－インダセン－３－イル）プロピオニル基等の蛍光標識基；ルミフェリン、ルミノール等の化学発光基；ランタノイド金属イオン、ラジウムイオン等の重金属イオン等の検出可能なマーカーまたは

（５）ガラスビーズ、ガラスベット、マイクロタイタープレート、アガロースビーズ、アガロースベッド、ポリスチレンビーズ、ポリスチレンベッド、ナイロンビーズ、ナイロンベッド等の固相担体と結合させる基等。

上記の（１）ないし（５）からなる群より選択される標識基等を上記文献に

記載の方法等に準じて本発明の化合物に導入して調製されるプローブは、新たな創薬ターゲットの探索等に有用な標識タンパクの同定のためのケミカルプローブとして用いることができる。

実施例

[0143] 本発明の化合物（Ｉ）は、例えば、以下の実施例に記載した方法により製造することができ、また、当該化合物の効果は、以下の試験例に記載した方法により確認することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0144] 文献名等が記載されている化合物は、その文献等に従って製造したことを示す。

[0145] また、本明細書に使用される略号は当業者に周知の慣用的な略号である。本明細書においては下記の略号を使用する。

Ａｃ：アセチル

ＢＡＳＴ：ビス（２－メトキシエチル）アミノスルファー　トリフルオリド

Ｂｎ：ベンジル

Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

ＢＯＰ：ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

Ｂｕ：ブチル

ＣＡＮ：セリウムアンモニウムナイトレート

ＣＤＩ：１，１’－カルボニルジイミダゾール

ＤＡＳＴ：ジエチルアミノスルファー　トリフルオリド

ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン

ＤＣＣ：１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド

ＤＣＭ：ジクロロメタン

ＤＤＱ：２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン

ＤＥＡＤ：ジエチルアゾジカルボキシラート

ＤＩＡＤ：ジイソプロピルアゾジカルボキシラート

ＤＩＢＡＬ－Ｈ：ジイソブチルアルミニウムヒドリド

ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＡＰ：４－（ジメチルアミノ）ピリジン

ＤＭＥ：１，２－ジメトキシエタン

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＦ－ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

ＤＴＴ：ジチオスレイトール

ＥＤＣ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩

ＥＧＴＡ：グリコールエーテルジアミン四酢酸

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

ＨＢＴＵ：Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

ＨＯＢＴ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

ＩＰＡ：イソプロピルアルコール

ＫＨＭＤＳ：カリウム　ビス（トリメチルシリル）アミド

ＫＴＢ：カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド

ＬＡＨ：リチウム　アルミナムヒドリド

ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド

ＬＨＭＤＳ：リチウム　ビス（トリメチルシリル）アミド

ｍＣＰＢＡ：３－クロロ過安息香酸

ｍ－：メタ

ＭＴＢＥ：ｔ－ブチルメチルエーテル

ｎ－：ノルマル

$NaBH(OAc)_3$：ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド

ＮａＨＭＤＳ：ナトリウム　ビス（トリメチルシリル）アミド

ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド

ＮＣＳ：Ｎ－クロロスクシンイミド

ＮＩＳ：Ｎ－ヨードスクシンイミド

ＮＭＰ：Ｎ－メチル－２－ピロリジノン

ｏ－：オルト

ｐ－：パラ

Ｐｄ（ｔ－Bu_3P）$_2$：ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム

Pd_2（ｄｂａ）$_3$：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム

Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ錯体：１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）・ＤＣＭ錯体

Ｐｄ（PPh_3）$_4$：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）

$PdCl_2$（PPh_3）$_2$：ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド

ＰＹＢＯＰ：ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ピリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

ｔ－：ターシャリー

ＴＢＡＦ：テトラブチルアンモニウムフルオリド

ＴＥＡ：トリエチルアミン

Ｔｆ：トリフルオロメタンスルホニル

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＴＦＡＡ：無水トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＴＨＰ：テトラヒドロピラン

ＴＭＥＤＡ：Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン

ＴＭＳ：トリメチルシリル

Ｔｒｉｓ：トリスヒドロキシメチルアミノメタン

Ｔｓ：パラトルエンスルホニル

^{1}Ｈ－ＮＭＲ：プロトン核磁気共鳴スペクトルメトリー

ＬＣ－ＭＳ：液体クロマトグラフィーマススペクトルメトリー

Ｘａｎｔｐｈｏｓ：４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンチン

Ｚ：ベンジルオキシカルボニル

[0146] 以下の実施例及び製造例中の「室温」は通常約１０℃から約３５℃を示す。％は特記しない限り重量パーセントを示す。

[0147] プロトン核磁気共鳴スペクトルの化学シフトは、テトラメチルシランに対するδ単位（ｐｐｍ）で記録され、カップリング定数はヘルツ（Ｈｚ）で記録されている。分裂パターンの略号は以下の通りである。ｓ：シングレット、ｄ：ダブレット、ｔ：トリプレット、ｑ：カルテット、ｍ：マルチプレット、ｂｒｓ：ブロードシングレット、ｂｒｄ：ブロードダブレット。

[0148] 製造例および実施例においてマイクロウエーブ反応装置を用いた反応は、Ｐｅｒｓｏｎａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ社製Ｅｍｒｙｓ™ Ｌｉｂｅｒａｔｏｒを用いた。

[0149] 化合物の光学分割には、Ｂｉｏｔａｇｅ社製Ｐａｒａｌｌｅｘ ＦｌｅｘＴＭ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ社製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標） ＡＤ－Ｈ，ＩＡ，ＩＢ，ＩＣ，ＤＡＩＣＥＬ社製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標） ＯＤ－Ｈ，ＯＪ－Ｈのいずれか、カラムサイズ：２ｃｍφ×２５ｃｍ）を用いた。また、実施例表中に記載されている保持時間は、ＤＡＩＣＥＬ社製ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（登録商標） ＡＤ－Ｈ，ＩＡ，ＩＢ，ＩＣ，ＤＡＩＣＥＬ社製ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標） ＯＤ－Ｈ，ＯＪ－Ｈ（カラムサイズ：０．４６ｃｍφ×１５ｃｍまたは０．４６ｃｍφ×２５ｃｍ）のいずれか用い、流速１．００ｍＬ／分のときの値である。旋光度（＋／－）は、日本分光ＯＲ－２０９０型旋光度検出器（水銀キセノン（Ｈｇ－Ｘｅ）ランプ、１５０Ｗ）を用いて測定した。

クロマトグラフィーに関して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと記

載がある場合は、ＹＡＭＡＺＥＮ社製パラレルプレップ（カラム：ＹＡＭＡＺＥＮ社製　Ｈｉ－Ｆｌａｓｈ™　Ｃｏｌｕｍｎ（Ｓｉｌｉｃａｇｅｌ）、サイズ；Ｓ（１６×６０ｍｍ）、Ｍ（２０×７５ｍｍ）、Ｌ（２６×１００ｍｍ）、２Ｌ（２６×１５０ｍｍ）、３Ｌ（４６×１３０ｍｍ）のいずれか）、または、富士シリシア化学株式会社製クロマトグラフィー用シリカゲル球状ＰＳＱ　６０Ｂ™、富士シリシア化学株式会社製クロマトグラフィー用シリカゲルＢＷ－３００™、ワコーゲル（登録商標）Ｃ－２００（和光純薬工業）、もしくはＭｅｒｃｋ　Ｌｔｄ．　Ｊａｐａｎシリカゲル６０（登録商標）（７０～２３０ｍｅｓｈ）を用いた。また、ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィーと記載がある場合は、ＹＡＭＡＺＥＮ社製パラレルプレップ（カラム：ＹＡＭＡＺＥＮ社製　Ｈｉ－Ｆｌａｓｈ™　Ｃｏｌｕｍｎ（Ａｍｉｎｏ）、サイズ；Ｓ（１６×６０ｍｍ）、Ｍ（２０×７５ｍｍ）、Ｌ（２６×１００ｍｍ）、２Ｌ（２６×１５０ｍｍ）、３Ｌ（４６×１３０ｍｍ）のいずれか）、あるいは、ＦＵＪＩ　ＳＩＬＩＳＩＡ　ＣＨＥＭＩＣＡＬ　ＬＴＤ．　ＮＨ　ＳＩＬＩＣＡ　ＧＥＬ（２００～３５０ｍｅｓｈ）を用いた。

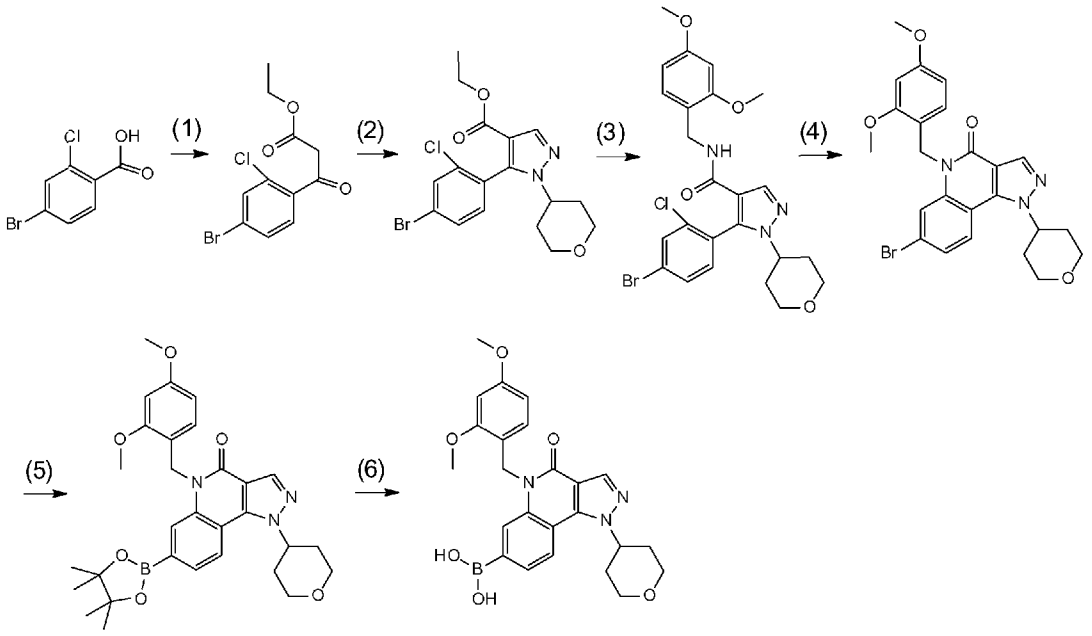
[0150] （±）ーはラセミ体を、（＋）ー、（－）ーはそれぞれエナンチオマーの（＋）型、（－）型であることを示す。

[0151] 以下に示す化合物の命名は、一般的に用いられる試薬を除き、「Ｅ－ノートブック」バージョン１２（パーキンエルマー社）で表示されたものを用いた。

[0152] 製造例１

［５－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－オキソ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－７－イル］ボロン酸の合成

[化21]



[0153] （１）エチル　３－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－３－オキソプロピオネートの合成

４－ブロモ－２－クロロ安息香酸（１ｇ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に懸濁した。その懸濁液に、ＣＤＩ（９６０ｍｇ）を加え室温にて４時間撹拌した。この溶液を「溶液１」とする。別のフラスコに、窒素雰囲気下、カリウム　エチルマロネート（１．１ｇ）をアセトニトリル（２０ｍＬ）に懸濁し、ＴＥＡ（１．５ｍＬ）を加えた。この溶液を０℃に冷却し、塩化マグネシウム（８０５ｍｇ）を少しずつ加えた後、室温にて２時間撹拌した。この反応液を０℃に冷却し、先に調整した「溶液１」を滴下した。滴下終了後、室温にて１７時間撹拌した。さらに５０℃で９時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮しＤＣＭを除去した。得られた残渣を０℃に冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）と２Ｎ塩酸（２０ｍＬ）を加え室温にて１時間撹拌した。有機層を分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１０％）で精製し、標記化合物（１．２ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0154] （２）エチル　５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　３－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－３－オキソプロピオネート（１．２ｇ）をＤＭＦ－ＤＭＡ（４．７ｍＬ）に溶解し、室温にて１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール（２３ｍＬ）と（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ヒドラジン塩酸塩（ＣＡＳ　Ｎｏ．１９４５４３－２２－１；ＣｈｅｍＲｅａｃｈ　Ｉｎｃ．）（７５９ｍｇ）を加え、室温で１５時間撹拌した。その後、２時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～３０％～５０％）で精製し、標記化合物（１．５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈ，３Ｈ），１．６３－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．９１（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．４５（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．９９－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．１５（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0155] （３）５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

エチル　５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１－（テトラヒドロ－

２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．５ｇ）をエタノール（２８ｍＬ）に加え、６０℃に加熱して溶解した。この溶液に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２．１ｍＬ）を加え２時間半５０℃で撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、ＣＨＣｌ$_3$（１００ｍＬ）と５Ｎ塩酸（１２ｍＬ）および飽和食塩水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ（３１ｍＬ）に懸濁し、ＣＤＩ（８２５ｍｇ）を加え室温にて撹拌した。３０分後、この溶液に２，４－ジメトキシベンジルアミン（１．０ｍＬ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～８０％）で精製し、標記化合物（１．６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．５７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．９０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．２９（ｍ，，１Ｈ），２．３３－２．４４（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．９７－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２６（ｍ，，２Ｈ），５．７２－５．８１（ｍ，１Ｈ），６．３７－６．４４（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0156] （４）７－ブロモ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベン

ジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．６ｇ）をＴＨＦ（２９ｍＬ）に溶解した。この溶液を０℃に冷却し、ＫＴＢ（４３４ｍｇ）を加えた。この混合物を室温にて２６時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、メタノールを加えＣＨＣｌ$_3$で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にＤＭＦと水を加えた。析出した固体を濾取し、標記化合物（１．１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１０－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．５５（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），４．１９－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．９０－５．００（ｍ，１Ｈ），５．５０（ｓ，２Ｈ），６．３６（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0157] （５）５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

７－ブロモ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（２００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解した。その溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（１３２ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ錯体（１５ｍｇ）、および酢酸カリウム（１１８ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１３０℃で２時間反応した。反応液を室温に戻した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，３０％～１００％

）で精製し、標記化合物（１７５ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２４（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｓ，６Ｈ），２．１３－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．５５（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），４．１９－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．９７－５．０７（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｓ，２Ｈ），６．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0158] （６）［５－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－オキソ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－７－イル］ボロン酸の合成

５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成（１５０ｍｇ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解した。その溶液に、２Ｎ　ＨＣｌ（１ｍＬ）を加え、室温で撹拌した。３０分後、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧下乾燥させ、標記化合物（１０４ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１３－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．６０（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），４．１７－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．９８－５．０９（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｓ，２Ｈ），６．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝

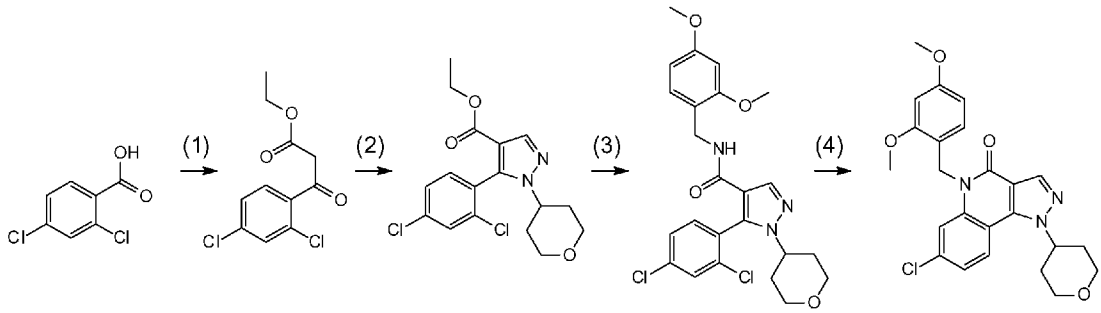
１０．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0159] 製造例２

７－クロロ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化22]



[0160] 製造例１に準じて、原料に２，４－ジクロロ安息香酸、および（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ヒドラジン塩酸塩を用いて（１）－（４）の反応を行い、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：２．００－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．２４（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．９５－４．０４（ｍ，２Ｈ），５．１８－５．２７（ｍ，１Ｈ），５．３６（ｂｒｓ，２Ｈ），６．３４－６．３７（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．６５（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．４２（ｍ，２Ｈ），８．２７－８．２９（ｍ，２Ｈ）．

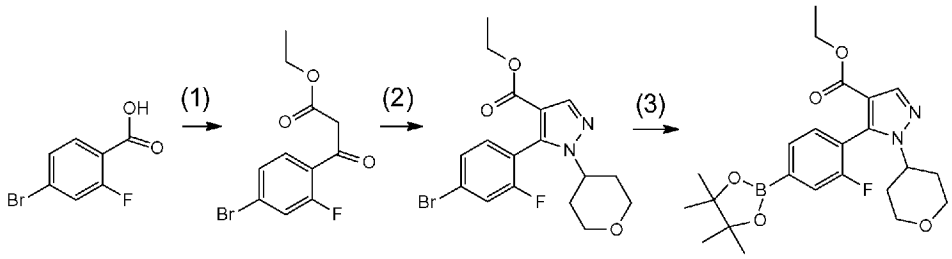
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４５４［Ｍ＋Ｈ］＋

[0161] 製造例３

エチル　５－（２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合

成

[化23]



[0162] （１）エチル　３－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－３－オキソプロパノエートの合成

４－ブロモ－２－フルオロ安息香酸（ＣＡＳ　Ｎｏ．１１２７０４－７９－７）（１０ｇ）のＤＣＭ（９７ｍＬ）懸濁液へ、ＣＤＩ（８．８８ｇ）を加え、室温にて３．５時間撹拌した。この溶液を「溶液１」とする。

別のフラスコ中、カリウム　エチルマロネート（１５．５ｇ）のアセトニトリル（３０３ｍＬ）懸濁液へ、ＴＥＡ（１５．９ｍＬ）、次いで塩化マグネシウム（１０．９ｇ）を加え、室温で３時間１０分間撹拌した。この反応混合物へ、先に調製した「溶液１」を２５分かけて滴下した後、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下に半量まで濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈し、氷冷下に５Ｎ塩酸（２５０ｍＬ）を加えた後、室温にて１時間撹拌した。有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～２０％）で精製し、標記化合物（１２．８ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0163] （２）エチル　５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　３－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－３－オキソプロパノエート（２５．６ｇ）のＤＭＦ－ＤＭＡ（１２９ｍＬ）溶液を、室温で４時

間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣にトルエン（２５０ｍＬ）を加えた。この溶液を、減圧下濃縮した。残渣のエタノール（５５０ｍＬ）を加えた。この溶液を氷浴で冷却した。その溶液へ（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ヒドラジン塩酸塩（１５．４ｇ）を加えた。この混合物を１時間かけて室温まで昇温させた後、２時間加熱還流した。この反応液を一晩室温にて撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル（４００ｍＬ）と飽和食塩水（２００ｍＬ）を加え分配した。有機層を飽和食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～２５％）で精製した。得られた粗精製物をＭＴＢＥ（３０ｍＬ）とｎ－ヘプタン（５０ｍＬ）の混合溶液に懸濁して、室温にて一晩撹拌した。析出している固体を濾取した。得られた固体をＭＴＢＥ（３０ｍＬ）とｎ－ヘプタン（５０ｍＬ）の混合溶液に懸濁して、室温にて一晩撹拌した。析出している固体を濾取した。乾燥した後、標記化合物（２２．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．１３－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．８７（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．４４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．９１－４．１１（ｍ，３Ｈ），４．１１－４．２０（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．４９（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝０．５９Ｈｚ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

[0164] （３）エチル　５－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（

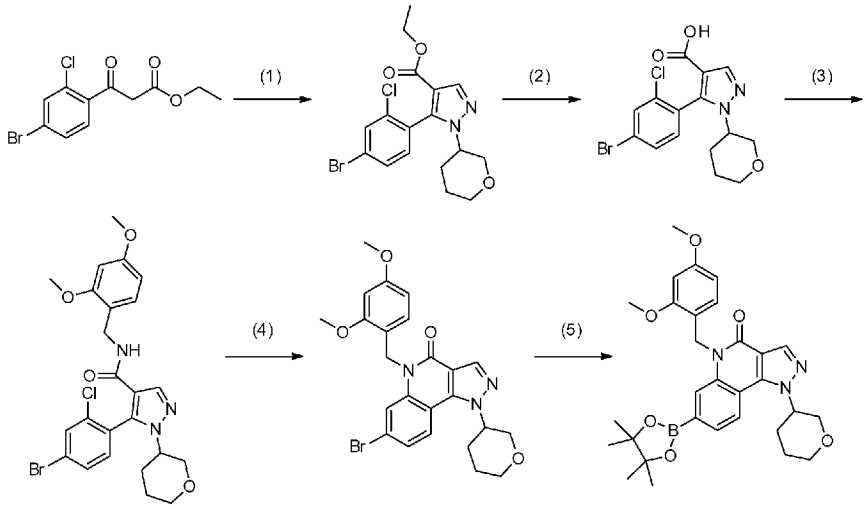
２ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．５３ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ錯体（０．１８ｇ）および酢酸カリウム（１．４８ｇ）の混合物を、真空ポンプ減圧下に１時間乾燥した。乾燥残渣にＤＭＦ（２０ｍＬ）を加え、この混合物を８５℃で６時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、セライト^{TM}濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル（１００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）を加え分配した。水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～２０％）で精製し、標記化合物（２．１８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１２－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｓ，１２Ｈ），１．６４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．８５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．３９（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．９４－４．０８（ｍ，３Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２９－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．７０（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ）．

[0165] 製造例４

（±）－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化24]



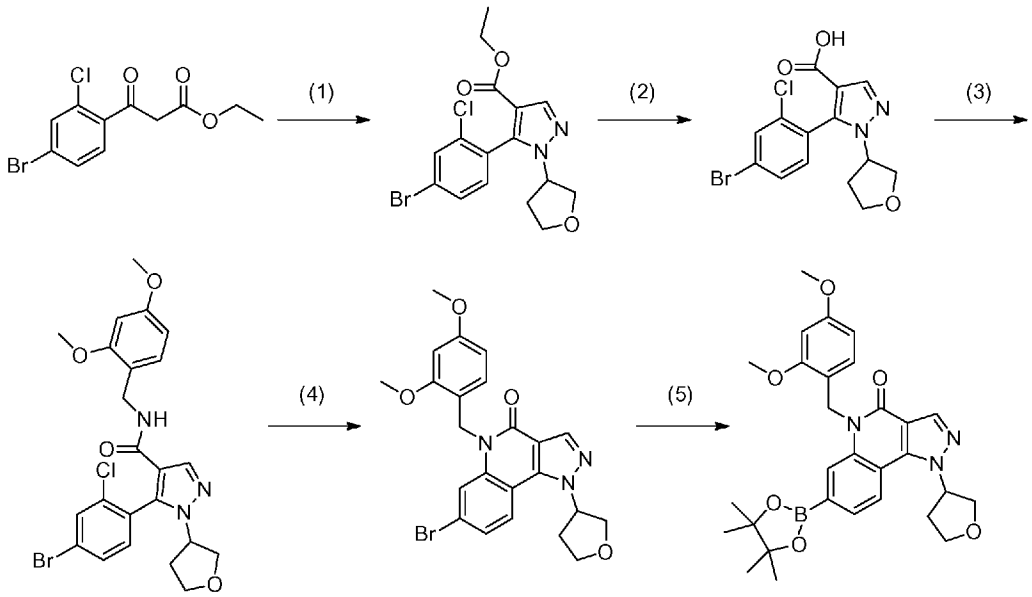
[0166] 製造例１に準じて、原料に製造例１で得られたエチル　３－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－３－オキソプロパノエート、および製造例１７で得られた（±）－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ヒドラジン塩酸塩を用いて（１）－（５）の反応を行い、標記化合物を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0167] 製造例５

（±）－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化25]



[0168] （１）（±）－エチル　５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例１（１）で得られたエチル　３－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－３－オキソプロパノエート（２．００ｇ）をＤＭＦ－ＤＭＡ（６．９６ｍＬ）に溶解し、室温にて１．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール（４０ｍＬ）に溶解した。その溶液に（±）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン塩酸塩（９９８ｍｇ）を加え、２時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～３０％）で精製し、標記化合物（１．０５ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0169] （２）（±）－５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸の合成

（±）－エチル　５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１－（テトラ

ヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．０５ｇ）および５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（１．５８ｍＬ）の混合物をエタノール（２０ｍＬ）と水（５ｍＬ）の混合溶媒中、６０℃にて３時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に５Ｍ　塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過した。濾液を減圧下濃縮することで、標記化合物（１ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0170] （３）（±）－５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

（±）－５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１ｇ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、ＣＤＩ（６１１ｍｇ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応液に２，４－ジメトキシベンジルアミン（０．８０９ｍＬ）を加え、室温にて２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～４０％）で精製し、標記化合物（１．２６ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0171] （４）（±）－７－ブロモ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

（±）－５－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．２６ｇ）をＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解し、０℃にてＫＴＢ（５９７ｍｇ）を加え、少しずつ室温に昇温させながら１２時間撹拌した。反応液を０℃に冷却し、水を加え、濾過した。濾物を別途保管

した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～７０％）で精製した。得られたフラクションを先ほど得られた濾物と合わせて濃縮することで、標記化合物（４８８ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５０－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．８２（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），４．０７－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．４２（ｍ，１Ｈ），５．４６－５．５７（ｍ，３Ｈ），６．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５０６［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0172] （５）<u>（±）－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成</u>

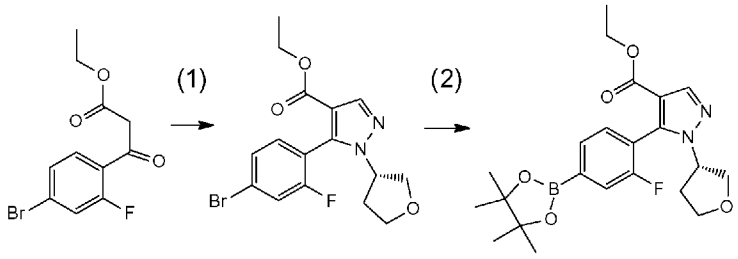
（±）－７－ブロモ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（３００ｍｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２０４ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ錯体（１３．６ｍｇ）および酢酸カリウム（１８２ｍｇ）の混合物を１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）とＤＭＳＯ（１ｍＬ）の混合溶媒中にて、マイクロウェーブ反応装置を用い、１３０℃にて３時間反応させた。反応液を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルパッドに供し、酢酸エチルで溶出することで標記化合物（４２８ｍｇ）を粗精製物として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0173] 製造例６

エチル　５－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

[化26]



[0174] （１）エチル　５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例３（１）で得られたエチル　３－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－３－オキソプロパノエート（４５ｇ）のＤＭＦ－ＤＭＡ（１６５ｍＬ）溶液を、５０℃で２時間１５分間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した。残渣にトルエン（２００ｍＬ）を加え、再び減圧下濃縮した。残渣にエタノール（９５０ｍＬ）を加え５０℃に加温した。その溶液へ（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン塩酸塩（２１．６ｇ）の水溶液（６０ｍＬ）を３５分間かけて滴下で加えた。得られた反応混合物を、５０℃で２時間１０分間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に半分量まで濃縮した。残渣へ水（２００ｍＬ）を加え、減圧下にエタノールを留去した。得られた残渣に酢酸エチル（５００ｍＬ）を加え、有機層を分配した。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１

０％～１５％）で精製し、次いでショートパスＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，３３％）で精製し、標記化合物（４３．１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．１９－２．４９（ｍ，２Ｈ），３．８７－４．０７（ｍ，３Ｈ），４．１１－４．２５（ｍ，３Ｈ），４．５８－４．６５（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．４７（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０７［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0175] （２）エチル　５－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（４３．１ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３４．３ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ錯体（４．５９ｇ）および酢酸カリウム（３３．１ｇ）の混合物を、真空ポンプ減圧下に１時間乾燥した。乾燥残渣のＤＭＦ（４３０ｍＬ）溶液を、８０℃で３時間１０分間撹拌した。反応液を室温に戻した後、セライト™濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣へ酢酸エチル（４３０ｍＬ）と飽和食塩水（２００ｍＬ）を加え、５分間撹拌した。不溶物をセライト™を通して濾去した。濾液から有機層を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で再抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～１５％）で精製し、標記化合物（５１．９ｇ）を得た。

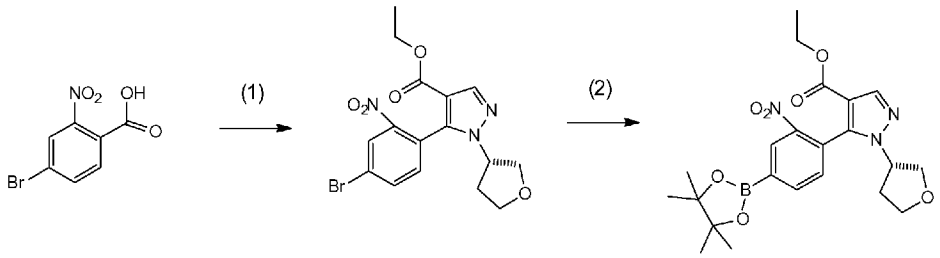
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈ，３Ｈ），１．３７（ｓ，１２Ｈ），２．１５－２．４９（ｍ，

２Ｈ），３．８５－４．０６（ｍ，３Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．６６（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，０．５Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，０．５Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．６、２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝７．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ）．

[0176] 製造例７

エチル　５－［２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

[化27]



[0177] （１）エチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

４－ブロモ－２－ニトロ安息香酸（１０ｇ）をアセトニトリル（５０ｍＬ）に溶解した。その溶液に、塩化チオニル（３．２ｍＬ）を加え加熱還流下にて３時間撹拌した。反応液を氷水で冷却し、トリエチルアミン（１１．３ｍＬ）を滴下した。さらに、エチル　３－ジメチルアミンアクリレート（６．４ｍＬ）を滴下した。室温で３時間撹拌した後、（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン塩酸塩（６．２ｇ）を水（１０ｍＬ）に溶かし、この水溶液を反応液に滴下した。その後、室温で６０時間撹拌した。反応液に水（５０ｍＬ）と酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、分配した。有機層を２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）および飽和食塩水（５０ｍＬ

）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、加熱還流下で溶解させた。その溶液を氷水で冷却した。１時間後、析出した固体を濾取し、粗精製物（７．５ｇ）を得た。さらに濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にＭＴＢＥ（１０ｍＬ）を加え、析出した固体を濾取し、標記化合物（１．５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１３（ｔｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１．６Ｈｚ，３Ｈ），２．１５－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．５５（ｍ，１Ｈ），３．８５－４．１４（ｍ，５Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．６２（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，０．５Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，０．５Ｈ），７．８８（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，０．５Ｈ），７．８８（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，０．５Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，０．５Ｈ）８．３７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，０．５Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0178] （２）エチル　５－［２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（６５０ｍｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４８３ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ錯体（６４．７ｍｇ）および酢酸カリウム（４６７ｍｇ）の混合物を、真空ポンプ減圧下に１時間乾燥した。乾燥した残渣にＤＭＦ（６．５ｍＬ）を加え、混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、セライト™濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣へ水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル

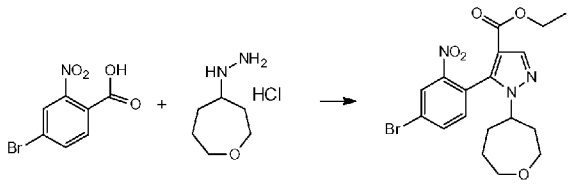
／ｎ－ヘプタン，５０％～１００％）で精製し、標記化合物（４１７ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．０７－１．１１（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ），２．１４－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．５３（ｍ，１Ｈ），３．８５－４．１１（ｍ，５Ｈ），４．１２－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．５７（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．４０（ｍ，１Ｈ），８．０２－８．０３（ｍ，１Ｈ），８．１３－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．５８－８．６０（ｍ，１Ｈ）．

[0179] 製造例８

<u>（±）－エチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成</u>

[化28]



製造例７と同様の方法により、４－ブロモ－２－ニトロ安息香酸（２．５ｇ）と製造例１５で得られた（±）－オキセパン－４－イルヒドラジン　塩酸塩（１．６９ｇ）から、標記化合物（３６９ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４８－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．５１（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．８８（ｍ，２Ｈ），４．０２－４．１３（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，０．５Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，０．５Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，０．５Ｈ），７，８８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，０．５Ｈ），８．００（ｓ，０．５Ｈ），８．０１（ｓ，０．５Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，０．５Ｈ），８．３６（ｄ，

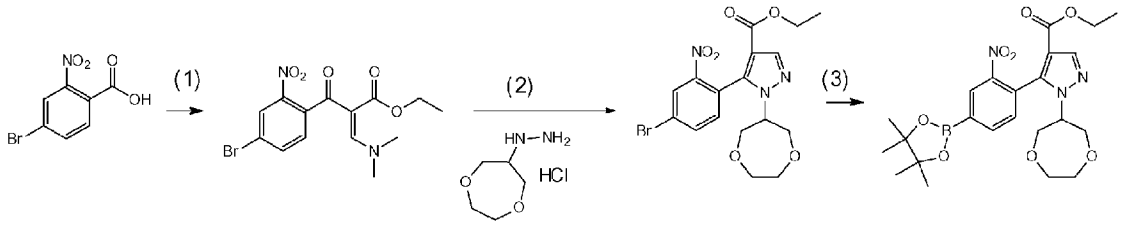
Ｊ＝２．０Ｈｚ，０．５Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

[0180] 製造例９

エチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－５－［２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

[化29]



[0181] （１）（Ｚ）－エチル　２－（４－ブロモ－２－ニトロベンゾイル）－３－（ジメチルアミノ）アクリレートの合成

４－ブロモ－２－ニトロ安息香酸（２．５ｇ）の塩化チオニル（２．９３ｍＬ）溶液を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣へトルエン（３ｍＬ）を加えた後、減圧下に濃縮した。再度残渣へトルエン（３ｍＬ）を加えた後、減圧下に濃縮した。得られた酸クロリドのアセトニトリル（８ｍＬ）溶液を、エチル　３－ジメチルアミノアクリレート（１．４６ｇ）とＴＥＡ（２．８３ｍＬ）のアセトニトリル（３０ｍＬ）溶液へ、室温で６分間かけて滴下した。得られた反応混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物へ、酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣へＭＴＢＥと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン，３３～６６％）で精製し、標記化合物（２．５５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：０．９１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），３．１１（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0182] （２）エチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

（Ｚ）－エチル　２－（４－ブロモ－２－ニトロベンゾイル）－３－（ジメチルアミノ）アクリレート（６４２ｍｇ）のアセトニトリル（８ｍＬ）溶液へ、製造例１６で得られた（１，４－ジオキセパン－６－イル）ヒドラジン　塩酸塩（３４１ｍｇ）の水（２ｍＬ）を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜、ついで５０℃で９．５時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、反応混合物へ酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン，２０～３３％）で精製し、標記化合物（４０８ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、３Ｈ），３．７０－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．８７－４．１１（ｍ，６Ｈ），４．２０－４．３９（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

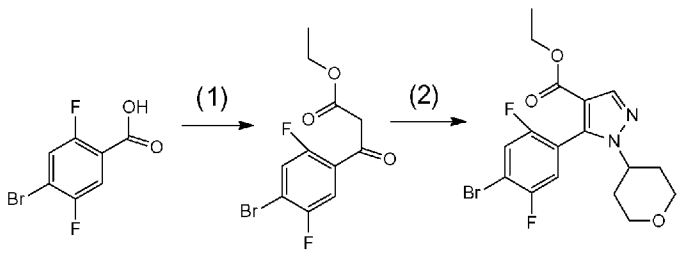
[0183] （３）エチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－５－［２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２００ｍｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１３８ｍｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ錯体（１９ｍｇ）および酢酸カリウム（１３４ｍｇ）の混合物を、真空ポンプ減圧下に５０分間乾燥した。乾燥残渣のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を、８０℃で２時間２０分間撹拌した。反応混合物へＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ錯体（１９ｍｇ）加えた後、反応液を８０℃で３時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した。得られた残渣へ飽和食塩水と酢酸エチルを加え、室温で５分間撹拌した。有機層を分配した。水層を酢酸エチルで再抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン，３３～５０％）で精製し、標記化合物（１８３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．０８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ），３．６９－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．８５－４．１０（ｍ，６Ｈ），４．２２－４．３８（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

[0184] 製造例１０　エチル　５－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

[化30]



－

[0185] （１）エチル　３－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－３－オ

キソプロパノエートの合成

４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（３９５ｍｇ）をＤＣＭ（３．６ｍＬ）に懸濁した。その溶液に、ＣＤＩ（３７８ｍｇ）を加え室温にて約３時間撹拌した。この溶液を「溶液１」とする。別のフラスコに、窒素雰囲気下、カリウム　エチルマロネート（５６７ｍｇ）をアセトニトリル（１１ｍＬ）に懸濁し、ＴＥＡ（０．５８ｍＬ）、塩化マグネシウム（３９７ｍｇ）を順次加えた後、室温にて約３時間撹拌した。この反応液に先に調整した「溶液１」を滴下した。滴下終了後、室温にて約２０時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え０℃に冷却し、５Ｎ塩酸（２５ｍＬ）を加え室温にて１時間撹拌した。有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～７％）に供し、標記化合物（４２０ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３２９、３３１［Ｍ＋　Ｎａ］$^{+}$

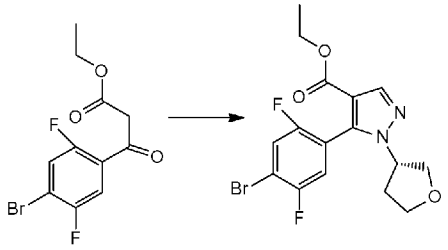
[0186] （２）<u>エチル　５－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成</u>

エチル　３－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－３－オキソプロパノエート（４２０ｍｇ）をＤＭＦ－ＤＭＡ（２ｍＬ）に溶解し、室温にて約１．５時間撹拌し、更に４５℃で３０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノール（６ｍＬ）と（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ヒドラジン塩酸塩（２５０ｍｇ）を加え、９０℃で４０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１４％～３５％～５２％）に供し、標記化合物（４００ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．８７（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．４４（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．９２－４．２２（ｍ，５Ｈ），７．０９－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５０（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ）．

[0187] 製造例１１－１　エチル　５－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

[化31]



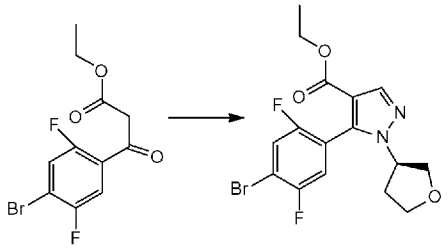
[0188] 製造例１０（１）で得られたエチル　３－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－３－オキソプロパノエート（４ｇ）をＤＭＦ－ＤＭＡ（１８ｍＬ）に溶解し、室温にて終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣（５．９ｇ）にエタノール（８０ｍＬ）を加え６０℃に加温した。この溶液に（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン塩酸塩（２．１７ｇ）の水溶液（４．５ｍＬ）を２分間かけて加え、６０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１回目；酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～３０％、２回目；酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，４０％）に供し、標記化合物（４．３１ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0189] 製造例１１－２　エチル　５－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル

）－１－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

[化32]



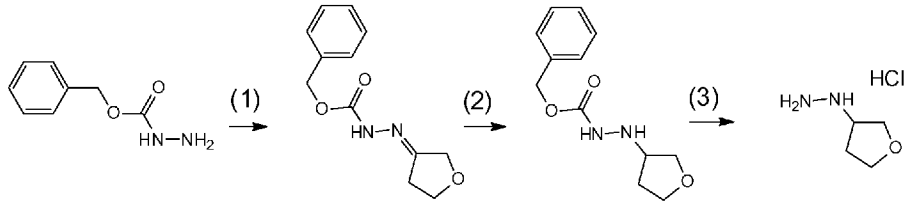
製造例１１－１に準じて（Ｒ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン塩酸塩から、標記化合物を合成した。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0190] 製造例１２

（±）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成（方法Ａ）

[化33]



[0191] （１）ベンジル　２－［ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－イリデン］ヒドラジンカルボ

キシレートの合成

３－オキソテトラヒドロフラン（５．７０ｇ）をメタノール（１５０ｍＬ）に溶解し、ベンジル　カルバゼート（１０ｇ）をこの溶液に加えた。混合物を室温にて１２時間撹拌した。反応液を濃縮した。１４．８ｇの残渣を粗精製物として得た。これ以上精製せずに次の反応に用いた。

[0192] （２）（±）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン

カルボキシレートの合成

ベンジル　２－［ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－イリデン］ヒドラジンカルボキシレート（１４．８ｇ）を水（９６ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液に酢酸（４２．１ｍＬ）を室温にて加えた。この混合物を室温にて１時間撹拌した。懸濁液が溶液になった。この溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４．０ｇ）を少しずつ加えた。この混合液を室温にて２時間撹拌した。反応液を０℃に冷却した。５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。この混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル，５％）で精製した。標記化合物（１３．９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７３－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０６（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．８２－４．０３（ｍ，２Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），７．３１－７．４０（ｍ，５Ｈ）．

キラルＨＰＬＣを用いて次の条件で標記化合物が光学分割可能であること見出した。光学分割条件　［Ｄａｉｃｅｌ社製　ＣＨＩＲＡＬＰＡＣ（登録商標）　ＯＤ－Ｈ，　１０％エタノール／ｎ－ヘキサン、保持時間：１２．３９分、１３．５分］

[0193] （３）(±)－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成

ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（３２．３ｍｇ）をメタノール（３ｍＬ）に溶解した。この溶液に１０％パラジウム炭素（

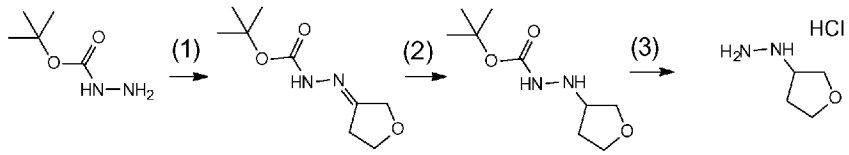
５０％含水品）（１７ｍｇ）を加え、水素雰囲気下室温にて２時間撹拌した。反応液を濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール（１ｍＬ）に溶解した。この溶液に４規定塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（３ｍＬ）を加えた。この混合物を室温にて３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物（４．９ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．９０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．３２（ｍ，１Ｈ），３．５３－４．３５（ｍ，５Ｈ）．

[0194] 製造例１３

<u>（±）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成（方法Ｂ）</u>

[化34]



[0195] （１）<u>ｔ－ブチル　２－［ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－イリデン］ヒドラジンカルボキシレートの合成</u>

３－オキソテトラヒドロフラン（１０．３８ｇ）をメタノール（２００ｍＬ）に溶解し、ｔ－ブチル　カルバゼート（１７．５３ｇ）をこの溶液に加えた。混合物を室温にて１２時間撹拌した。反応液を濃縮し、標記化合物（２７．３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：１．５２（ｓ，９Ｈ），２．４６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ）．

[0196] （２）<u>（±）－ｔ－ブチル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレートの合成</u>

ｔ－ブチル　２－［ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－イリデン］ヒドラジンカルボキシレート（１７．２６ｇ）を水（１３０ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液に酢酸（５７．２ｍＬ）を室温にて加えた。この混合物を室温にて１時間撹拌した。この溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（５．３６ｇ）少しずつ加えた。この混合液を室温にて２時間撹拌した。反応液を０℃に冷却した。５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。この混合物をクロロホルム

で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％メタノール／酢酸エチル）で精製した。標記化合物（１５．３ｇ）を得た。

[0197] （３）（±）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン塩酸塩の合成

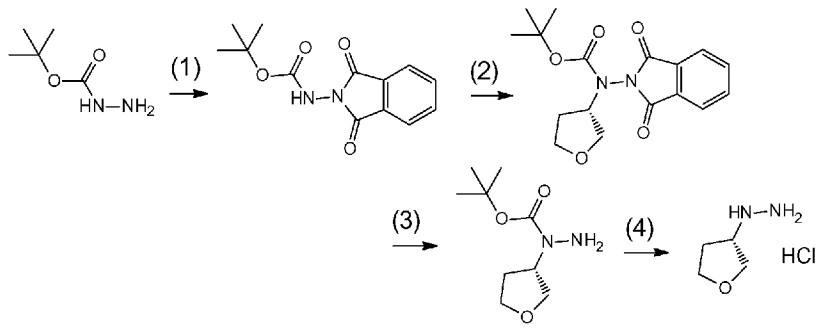
（±）－ｔ－ブチル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（５ｇ）をメタノール（４０ｍＬ）に溶解した。この溶液に４規定塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（４０ｍＬ）を加えた。この混合物を室温にて一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルと水とメタノールでトリチュレートした。析出している固体を濾取し、標記化合物（２．０９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．９２－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．３０（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８４（ｍ，３Ｈ）．

[0198] 製造例１４

（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成

[化35]



[0199] （１）ｔ－ブチル　（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）カルバメートの合成

無水フタル酸（３０．０ｇ）とｔ－ブチル　カルバゼート（ＣＡＳ　Ｎｏ．８７０－４６－２）（２６．８ｇ）のトルエン（６００ｍＬ）懸濁液を、ディーンスタークトラップを用いて、３．２５時間アゼオトロピックに還流した。不溶物を熱時に濾去した。濾液を約３分の１量まで減圧下に濃縮し、つ

いで氷冷した。析出した固体を濾取した。得られた固体を、酢酸エチル（７５０ｍＬ）に溶解し、ショートパスＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル１００％）で精製した。目的分画を濃縮後、残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）でトリチュレートした。得られた固体を濾取し、減圧下に乾燥して、標記化合物（１６．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．５２（ｓ，９Ｈ），６．５５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，３．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，３．２Ｈｚ，２Ｈ）．

[0200] （２）（Ｓ）－ｔ－ブチル　（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）（テトラヒドロフラン－３－イル）カルバメートの合成

氷冷下、（Ｒ）－（－）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン（ＣＡＳ　Ｎｏ．８６０８７－２４－３）（４．８４ｇ）、ｔ－ブチル　（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）カルバメート（１２ｇ）とトリフェニルホスフィン（１８．０ｇ）のＴＨＦ（１６０ｍＬ）溶液へ、ＤＥＡＤ（１１．５ｍＬ）を５分間かけて滴下した。この反応混合物を０℃で３分間、ついで室温で７時間４０分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，２０％）で精製し、標記化合物（１２．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２９（ｓ，６Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．３３（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．９７（ｍ，４Ｈ），４．８４－４．９４（ｍ，０．３３Ｈ），５．０４－５．１４（ｍ，０．６７Ｈ），７．７５－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．９４（ｍ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３５５［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

光学純度分析　＞９８％ｅｅ　［ＩＣ，　１０％エタノール／ｎ－ヘキサン、保持時間：９．７分］

[0201] （３）（Ｓ）－ｔ－ブチル　１－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレートの合成

氷冷下、（Ｓ）－ｔ－ブチル　（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）（テトラヒドロフラン－３－イル）カルバメート（１２．３ｇ）のＴＨＦ（１２５ｍＬ）溶液へ、メチルヒドラジン（３．９４ｍＬ）を２分間かけて滴下した。この反応混合物を０℃で３０分間、室温で３日間、ついで５０℃で４時間撹拌した。反応混合物を氷冷後、反応液から不溶物を濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～１４％）で精製し、標記化合物（７．０４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４８（ｓ，９Ｈ），２．００－２．１１（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．８２（ｍ，４Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝１５．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．８０（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２２５［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0202] （４）（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成

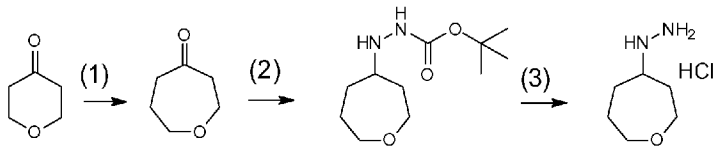
（Ｓ）－ｔ－ブチル　（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（７．０４ｇ）を４規定塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（６０ｍＬ）に溶解した。得られた反応混合物を室温で２５分間、ついで５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をＭＴＢＥとエタノールでトリチュレートした。この懸濁液を減圧下に濃縮して、標記化合物（４．８５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ（ｐｐｍ）：１．９０－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．３２（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．８４（ｍ，３Ｈ），３．８６－４．０２（ｍ，２Ｈ）．

[0203] 製造例１５

（±）－オキセパン－４－イルヒドラジン　塩酸塩の合成

[化36]



[0204] （１）オキセパン－４－オンの合成

テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（ＣＡＳ　Ｎｏ．２９９４３－４２－８）（１０．０ｇ）のＤＣＭ（４００ｍＬ）溶液へ、室温でボロントリフルオリド・ジエチルエーテル錯体（１３．８ｍＬ）を加えた。この反応液を－２５℃に冷却した。反応混合物へ、トリメチルシリルジアゾメタン（２Ｍ　ｎ－ヘキサン溶液、５５ｍＬ）を４０分間かけて滴下で加えた後、同温で２．５時間撹拌した。反応混合物へ水（４０ｍＬ）を加え、室温で撹拌した。有機層を分配した。有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液：２８％アンモニア水＝１０：１（５５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～１４％）で精製して標記化合物（３．８０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．８２－１．８９（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．７２（ｍ，４Ｈ），３．８５－３．９４（ｍ，４Ｈ）．

[0205] （２）（±）－ｔ－ブチル　２－（オキセパン－４－イル）ヒドラジンカルボキシレートの合成

製造例１３－（１）（２）と同様の方法により、オキセパン－４－オン（３．８０ｇ）とｔ－ブチルカルバゼート（３．６１ｇ）から、標記化合物（４．６０ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２５３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0206] （３）（±）－オキセパン－４－イルヒドラジン　塩酸塩の合成

製造例１３－（３）と同様の方法により、（±）－ｔ－ブチル　２－（オキ

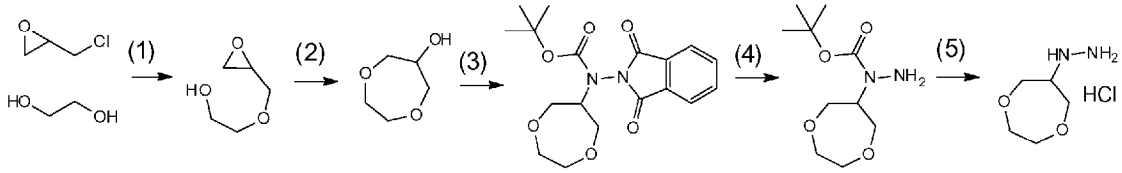
セパン－４－イル）ヒドラジンカルボキシレート（４．６０ｇ）から、標記化合物（３．７２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１．５０－１．８２（ｍ，４Ｈ），２．０２－２．３４（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．７４（ｍ，２Ｈ）．

[0207] 製造例１６

（１，４－ジオキセパン－６－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成

[化37]



[0208] （１）２－（オキシラン－２－イルメトキシ）エタノールの合成

氷冷下、エチレングリコール（２０．８ｇ）とボロントリフルオリド　ジエチルエーテル錯体（０．２５５ｍＬ）の混合物へ、エピクロロヒドリン（３１ｇ）を１時間かけて、滴下で加えた。反応混合物を室温で１時間１０分間、次いで８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した。氷冷した水酸化カリウム粉末（２０．７ｇ）の１，４－ジオキサン（１１０ｍＬ）溶液へ、反応混合物を４５分間かけて、滴下で加えた。得られた反応液を、室温で３０分撹拌した。反応液中の不溶物を濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣を蒸留で精製し、沸点５８～６２℃／０．３ｍｍＨｇの留分を得た。この物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～７５％）で精製し、標記化合物（３．１１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３，２１（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．

７８（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．８９（ｍ，２Ｈ）．

[0209] （２）１，４－ジオキセパン－６－オールの合成

５５℃に加温したリチウムテトラフルオロボレート（４１５ｍｇ）と水酸化リチウム（６９ｍｇ）の１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）溶液へ、２－（オキシラン－２－イルメトキシ）エタノール（３．１１ｇ）の１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）溶液を、４時間２０分間かけて、滴下で加えた。反応混合物を５０℃で５０分間、ついで室温で１０分間撹拌した。反応液中の不溶物を濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，４０％～５０％）で精製した。ついで、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジエチルエーテル／ｎ－ヘキサン５０％～１００％）で再精製し、標記化合物（５６ｍｇ）を得た。

さらに、不純物を含んだ分画を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジエチルエーテル，１００％）で再精製し、標記化合物（２１２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５７（ｂｒｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．９１（ｍ，６Ｈ），３．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）．

[0210] （３）ｔ－ブチル　１，４－ジオキセパン－６－イル（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）カルバメートの合成

氷冷下、１，４－ジオキセパン－６－オール（２６５ｍｇ）、製造例１４－（１）で得られたｔ－ブチル　（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）カルバメート（５６０ｍｇ）とトリフェニルホスフィン（８４０ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液へ、ＤＥＡＤ（２．２Ｍトルエン溶液，１．５５ｍＬ）を３分間かけて滴下で加えた。この反応混合物を０℃で６分間、ついで室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣へトルエン（２．５ｍＬ）を加えた後、析出物を濾去した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，２０％）で精製し、標記化合物（７１３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２８（ｓ，５．４Ｈ），１．５０（ｓ，３．６Ｈ），３．６０－３．７２（ｍ，４Ｈ），４．０２－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．１３－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．６４－４．７１（ｍ，０．４Ｈ），４．８３－４．９２（ｍ，０．６Ｈ），７．７７－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．９６（ｍ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３８５［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0211] （４）ｔ－ブチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）ヒドラジンカルボキシレートの合成

ｔ－ブチル　１，４－ジオキセパン－６－イル（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）カルバメート（７１０ｍｇ）のＴＨＦ（７ｍＬ）溶液へ、メチルヒドラジン（０．２１ｍＬ）を１分間かけて滴下した。反応混合物を室温で３日間、ついで５０℃で１１時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、反応液から不溶物を濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣へトルエンを加えた後、析出物を濾去した。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１５％～２５％）で精製し、標記化合物（３９３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４７（ｓ，９Ｈ），３．６７－３．８８（ｍ，６Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４Ｈ），４．４０－４．６０（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２５５［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0212] （５）（１，４－ジオキセパン－６－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成

ｔ－ブチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）ヒドラジンカルボキシレート（３９２ｍｇ）のジオキサン（３ｍＬ）溶液へ、４Ｍ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（３ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で終夜、ついで５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標記化合物（３４１ｍｇ）を得た。

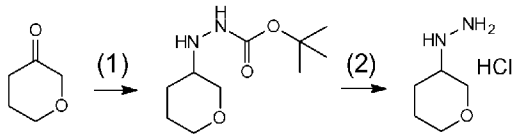
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：３．３８（ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．７４（ｍ，４Ｈ），３

．８０（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．４Ｈｚ，２Ｈ）．

[0213] 製造例１７

（±）－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成

[化38]



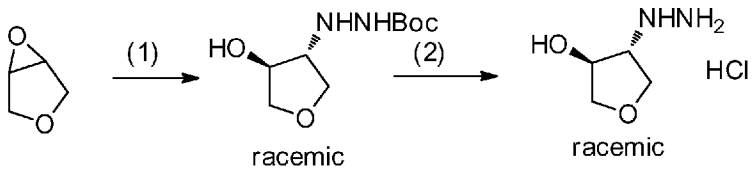
[0214] 製造例１３に準じて、原料にジヒドロ－ピラン－３－オンを用いて（１）－（２）の反応を行い標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：１．５３－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．０９（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．９０（ｍ，１Ｈ）．

[0215] 製造例１８

（３ＳＲ，４ＲＳ）－４－ヒドラジニルテトラヒドロフラン－３－オール塩酸塩の合成

[化39]



[0216] （１）ｔ－ブチル　２－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル］ヒドラジンカルボキシレートの合成

３，４－エポキシテトラヒドロフラン（３．３３ｍＬ）とｔ－ブチルカルバゼート（６．１４ｇ）を２－プロパノール（１５ｍＬ）に溶解し９０℃に加

熱した。３日後にｔ－ブチルカルバゼート（６．３ｇ）を追加した。更に２日加熱撹拌した後、室温まで冷却し、反応液を減圧下濃縮した。残渣にキシレンを加え、再び減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム、飽和食塩水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～１００％）で精製し、標記化合物（５．７８ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２４１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

[0217] （２）（３ＳＲ，４ＲＳ）－４－ヒドラジニルテトラヒドロフラン－３－オール塩酸塩の合成

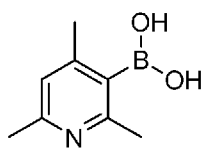
ｔ－ブチル　２－（（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（５．７８ｇ）のメタノール溶液（３０ｍＬ）に氷冷下で４Ｍ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（５０ｍＬ）を加えた後、室温に昇温し、終夜撹拌した。反応液を濃縮し、標記化合物（５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ（ｐｐｍ）：３．４９－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．６７，２．６４Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．９６－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．３２（ｍ，１Ｈ）．

[0218] 製造例１９

（２，４，６－トリメチルピリジン－３－イル）ボロン酸の合成

[化40]



－

[0219] ３－ブロモ－２，４，６－トリメチルピリジン（ＣＡＳ　Ｎｏ．２３０７９－７３－４；Ｐｒａｓｅｎｊｉｔ　Ｍａｌ　ｅｔｃ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏ

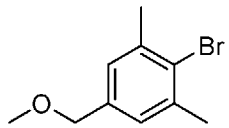
ｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，６８（９），ｐｐ３４４６－３４５３）（１ｇ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に加えた。この溶液を－７８℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（１．６３Ｍ、ｎ－ヘキサン溶液、３．３７ｍＬ）を加え、同温度にて３０分撹拌した。反応液にホウ酸トリメチル（０．７８ｍＬ）を加え、－７８℃にて１０分、室温にて５０分撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に水およびＤＣＭを加え油水分配した。水層を減圧下濃縮した。得られた残渣にＤＣＭおよびエタノールを加えた。不溶物を濾過し、濾液を減圧下濃縮することで、標記化合物（２４２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ（ｐｐｍ）：２．５０（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ）．

[0220] 製造例２０

２－ブロモ－５－（メトキシメチル）－１，３－ジメチルベンゼンの合成

[化41]



[0221] ２－ブロモメシチレン（５．００ｇ）を四塩化炭素（５０ｍＬ）に溶解させた。この溶液に、ＮＢＳ（４．４５ｇ）および過酸化ベンゾイル（１８２ｍｇ）を加え、８０℃にて３時間撹拌した。反応液を室温に戻し、濾過した。濾取した固体をｎ－ヘプタンで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン）で精製した。得られたフラクションを減圧下濃縮した。残渣をＴＨＦ（１２０ｍＬ）に溶解した。この溶液にナトリウムメトキシド（２８％メタノール溶液、９．３５ｍＬ）を加え、８０℃にて４時間撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５％

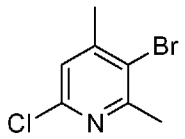
）で精製した。得られたフラクションを減圧下濃縮し、残渣を再度ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン）で精製し、標記化合物（８８０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４１（ｓ，６Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），７．０５（ｓ，２Ｈ）．

[0222] 製造例２１

３－ブロモ－６－クロロ－２，４－ジメチルピリジンの合成

[化42]



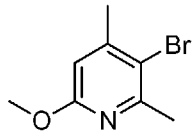
[0223] ５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン－２－アミン（ＣＡＳ　Ｎｏ．８９８５６－４４－０；Ａｌｄｒｉｃｈ）（４．００ｇ）を濃塩酸（２４ｍＬ）と水（２４ｍＬ）の混合溶液に加えた。この溶液を０℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム（３．５７ｇ）を加え、同温度にて１０分撹拌した。この溶液に塩化銅（Ｉ）（５．９１ｇ）を加え、０℃にて５分、室温にて４時間１５分撹拌した。反応液を０℃に冷却し、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応液を塩基性にした。反応液に酢酸エチルを加え、濾過した。濾液の有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％）で精製し、標記化合物（１．７９ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３９（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ）．

[0224] 製造例２２

３－ブロモ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジンの合成

[化43]



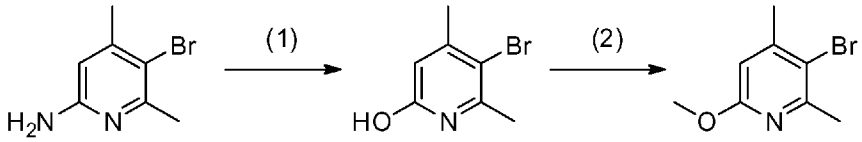
[0225] 製造例２１で得られた３－ブロモ－６－クロロ－２，４－ジメチルピリジン（２００ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍＬ）に加えた。この溶液にナトリウムメトキシド（２８％メタノール溶液、０．７４１ｍＬ）を加え、６０℃にて１５時間撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１０％）で精製し、標記化合物（１７２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３４（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），６．４６（ｓ，１Ｈ）．

[0226] 製造例２３

<u>３－ブロモ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジンの合成</u>

[化44]



[0227] （１）<u>５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン－２－オールの合成</u>

２－アミノ－５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン（１５ｇ）を硫酸（１４．２ｍＬ）および水（２１２ｍＬ）の混合溶液に溶解させた。その溶液に、０℃にて亜硝酸ナトリウム（６．１８ｇ）の水（３１ｍＬ）溶液を加えた。その反応液を室温にて１時間撹拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣にＭＴＢＥを加え固体を析出させた後、濾過した。濾物をＭＴＢ

Ｅで洗浄することで、標記化合物（１３．７ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0228] （２）３－ブロモ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジンの合成

５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン－２－オール（７ｇ）、ヨウ化メチル（２１．６ｍＬ）、および炭酸銀（１９．１ｇ）の混合物を、クロロホルム（１４０ｍＬ）溶媒中、室温にて３６時間撹拌した。反応液をシリカゲルパッドに供し、（酢酸エチル：ｎ－ヘプタン＝２：８）の混合溶媒を用いて溶出した。得られた溶液を減圧下濃縮することで、標記化合物（６．９８ｇ）を得た。

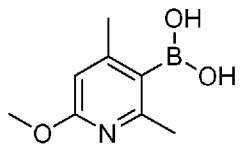
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３２－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．５８（ｍ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），６．４３－６．４８（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0229] 製造例２４

（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ボロン酸の合成

[化45]



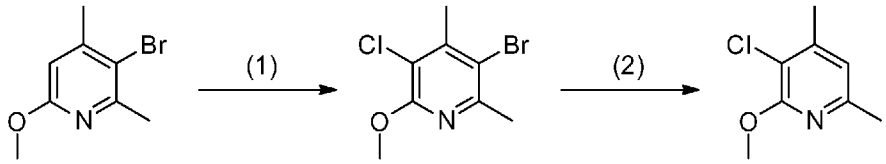
[0230] ３－ブロモ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン（１５０ｍｇ）をＴＨＦ（３ｍＬ）に加えた。この溶液を－７８℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（１．６３Ｍ、ｎ－ヘキサン溶液、０．４６８ｍＬ）を加え、同温度にて３０分撹拌した。反応液にホウ酸トリメチル（０．１０８ｍＬ）を加え、－７８℃にて１０分、室温にて５０分撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応液を減圧下濃縮し、ＴＨＦを留去した。得られた残渣を濾過した。濾取した固体物を水およびｎ－ヘプタンで洗浄し、標記化合物（４１ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３１（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），４．７７（ｂｒｓ，２Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ）．

[0231] 製造例２５

３－クロロ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジンの合成

[化46]



[0232] （１）３－ブロモ－５－クロロ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジンの合成

製造例２２で得られた３－ブロモ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン（８００ｍｇ）をＤＭＦ（４ｍＬ）に加えた。この溶液にＮＣＳ（４９４ｍｇ）を加え、８０℃にて１４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製した。標記化合物（９３０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５１（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ）．

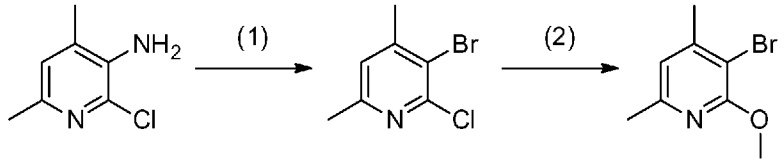
[0233] （２）３－クロロ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジンの合成

３－ブロモ－５－クロロ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン（９３０ｍｇ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に加えた。この溶液を－７８℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（２．６Ｍ、ｎ－ヘキサン溶液、１．４２８ｍＬ）を加え、同温度にて１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製し、標記化合物（３００ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３１（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ）．

[0234] 製造例２６　３－ブロモ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジンの合成

[化47]



[0235] （１）３－ブロモ－２－クロロ－４，６－ジメチルピリジンの合成

２－クロロ－４，６－ジメチルピリジン－３－アミン（２．８５ｇ）を臭化水素酸（１５ｍＬ，４８％水溶液）に溶解し、０℃に冷却した。その溶液に亜硝酸ナトリウム（１．５１ｇ）の水（２ｍＬ）溶液をゆっくりと滴下し、０℃にて１５分撹拌した。その溶液に臭化銅（Ｉ）（４．１８ｇ）の臭化水素酸（５ｍＬ，４８％水溶液）懸濁液を滴下し、０℃にて１０分撹拌した後、６０℃にて１時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、酢酸エチルで抽出した。有機層をそのままＮＨ－シリカゲルパッドに供し、酢酸エチルで溶出した。得られた溶液を減圧下濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～３０％）で精製し、標記化合物（２．９７ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0236] （２）３－ブロモ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジンの合成

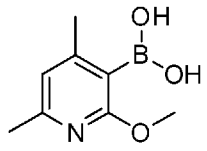
３－ブロモ－２－クロロ－４，６－ジメチルピリジン（２．９７ｇ）およびナトリウムメトキシド（１１．０ｍＬ，２８％メタノール溶液）の混合物をＤＭＦ（３０ｍＬ）溶媒中、８０℃にて３６時間撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１０％）で精製し、標記化合物（２．３３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３３－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．３８（ｍ，３Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），６．６１－６．６４（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0237] 製造例２７（２－メトキシー４，６－ジメチルピリジン－３－イル）ボロン酸の合成

[化48]



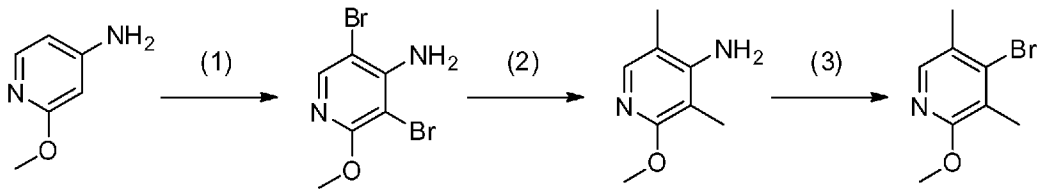
[0238] 製造例２４に準じて、３－ブロモ－２－メトキシー４，６－ジメチルピリジンを用いて合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３７－２．４２（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．５２（ｓ，３Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），５．９１（ｓ，２Ｈ），６．６０－６．６７（ｓ，１Ｈ）．

[0239] 製造例２８

４－ブロモ－２－メトキシー３，５－ジメチルピリジンの合成

[化49]



[0240] （１）３，５－ジブロモ－２－メトキシピリジン－４－アミンの合成

２－メトキシーピリジン－４－イルアミン（１５ｇ）とＮＢＳ（４７．３ｇ）の混合物を酢酸（１５０ｍＬ）溶媒中、室温にて３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に０℃にて５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層をそのままシリカゲルパ

ッド（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％）で精製し、標記化合物（３２．４ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0241] （２）２－メトキシー３，５－ジメチルピリジンー４－アミンの合成

３，５－ジブロモ－２－メトキシピリジンー４－アミン（１６ｇ）、トリメチルボロキシン（１９．８ｍＬ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ錯体（４．１５ｇ）、および炭酸カリウム（２３．５ｇ）の混合物を１，４－ジオキサン（３２０ｍＬ）および水（３２ｍＬ）の混合溶媒中で１２時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水と酢酸エチルを加え、セライト™濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層をシリカゲルパッド（ＮＨ－シリカゲル）に供し、酢酸エチルで溶出した。得られた溶液にＮＨ－シリカゲル（３０ｇ）を加え、減圧下濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～３０％）で精製し、標記化合物（４．４３ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　１５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0242] （３）４－ブロモ－２－メトキシー３，５－ジメチルピリジンの合成

臭化銅（Ｉ）（１２．１ｇ）と亜硝酸ｔ－ブチル（７．０７ｍＬ）の混合物をアセトニトリル（８０ｍＬ）溶媒中、７０℃にて１０分撹拌した。その反応液に同温度にて２－メトキシー３，５－ジメチルピリジンー４－アミン（３．９ｇ）のアセトニトリル（４０ｍＬ）溶液を滴下し、７０℃にて１時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温にて３０分撹拌した。反応液をセライト™濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン，１００％、続いてＮＨ－シリカゲルパッド，ｎ－ヘプタン，１００％、）で精製し、標記化合物（４．３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２８－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２９－２．３１（ｍ，３Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ）

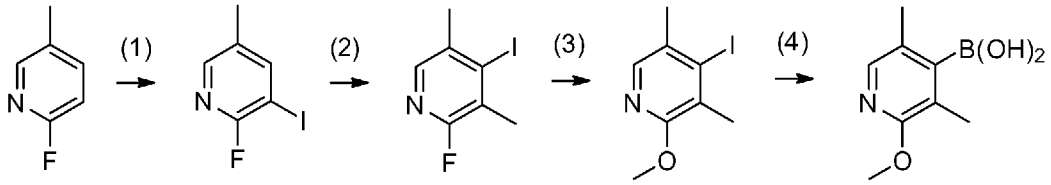
，７．７７－７．８４（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２１６［Ｍ＋Ｈ］＋

[0243] 製造例２９

（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）ボロン酸の合成

[化50]



[0244] （１）２－フルオロ－３－ヨード－５－メチルピリジンの合成

ＴＨＦ（１．２Ｌ）にジイソプロピルアミン（９２ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、－１８℃に冷却した。この溶液に２．６９Ｍ　ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（２２４ｍＬ）滴下した。滴下終了後、この混合物を撹拌しながら２０分かけて－５℃まで昇温した。反応液を－７３℃に冷却した。この反応液に２－フルオロ－５－メチルピリジン（６１ｇ）のＴＨＦ溶液（２４０ｍＬ）を滴下した。反応混合物を－７５℃にて３時間半撹拌した。この反応液にヨウ素（１３９ｇ）のＴＨＦ溶液（２４ｍＬ）を滴下した。反応混合物を－７５℃にて１時間５５分撹拌した。反応終了後、同温度で水（２２０ｍＬ）を反応液に加えた。混合物を５分間同温で撹拌した。反応液を室温に戻した後、水（１．２Ｌ）を加えた。この混合物に、チオ硫酸ナトリウム五水和物（１３６ｇ）水溶液（３００ｍＬ）と水（３００ｍＬ）を加え、１０分間撹拌した。この混合物をＭＴＢＥ（１．２Ｌ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた水層をＭＴＢＥ（１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、濾液を減圧下濃縮した。残渣にｎ－ヘプタンを加え、冷却した。析出した固体を濾取した。ｎ－ヘプタンで洗浄した。濾液を冷却し、析出した固体を濾取した。この操作を５回繰り返すことで、標記化合物（１０９．６９ｇ）得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２９－２．３１（ｍ，３Ｈ），７．９３－８．１４（ｍ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0245] （２）２－フルオロ－４－ヨード－３，５－ジメチルピリジンの合成

ＴＨＦ（１．２Ｌ）にジイソプロピルアミン（８８ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、－１８℃に冷却した。この溶液に２．６９Ｍ　ｎ－ブチルリチウムヘキサン溶液（２１５ｍＬ）滴下した。滴下終了後、この混合物を撹拌しながら３０分かけて－５℃まで昇温した。反応液を－７２℃に冷却した。この反応液に２－フルオロ－３－ヨード－５－メチルピリジン（１０９．６９ｇ）のＴＨＦ溶液（２４０ｍＬ）を滴下した。反応混合物を－７４℃にて１時間半撹拌した。この反応液にヨウ化メチル（３６ｍＬ）のＴＨＦ溶液（１６０ｍＬ）を滴下した。反応混合物を－７０℃～－７４℃にて２時間撹拌した。反応終了後、同温度で水（２００ｍＬ）を反応液に加えた。混合物を２分間同温で撹拌した。反応液を室温に戻した後、水（１．２Ｌ）を加えた。この混合液を３分間撹拌した。更に水（３００ｍＬ）を加えた。この混合物をＭＴＢＥ（１．２Ｌ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた水層をＭＴＢＥ（１Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除き、濾液を減圧下濃縮した。残渣にｎ－ヘプタン（１００ｍＬ）を加え、冷却した。析出した固体を濾取した。ｎ－ヘプタンで洗浄した。濾液を冷却し、析出した固体を濾取した。この操作を２回繰り返すことで、標記化合物（８６．９ｇ）得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３９－２．４０（ｍ，６Ｈ），７．８０－７．８２（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0246] （３）４－ヨード－２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジンの合成

２－フルオロ－４－ヨード－３，５－ジメチルピリジン（９７．４ｇ）のＴＨＦ（９５４ｍＬ）に、２０℃で、２８％ナトリウムメトキシドメタノール溶液（１８５ｍＬ）を加えた。この混合物を５５℃～６５℃にて２時間撹拌

した。反応液を冷却した後、ＭＴＢＥ（１Ｌ）と水（１Ｌ）を加えて分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。合わせた水層をＭＴＢＥ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除き、濾液を減圧下濃縮した。残渣にｎ－ヘプタン（５０ｍＬ）を加え、０℃にて１時間撹拌した。析出した固体を濾取した。冷やしたｎ－ヘプタン（１０ｍＬ）で固体を洗浄した。標記化合物（４２．６ｇ）得た。濾液を減圧下濃縮した。残渣にｎ－ヘプタン（５ｍＬ）を加え、０℃にて３０分撹拌した。析出した固体を濾取した。冷やしたｎ－ヘプタン（２ｍＬ）で固体を洗浄した。標記化合物（２０．２ｇ）得た。濾液を減圧下濃縮した。残渣にｎ－ヘプタン（５ｍＬ）を加え、０℃にて３０分撹拌した。析出した固体を濾取した。冷やしたｎ－ヘプタン（２ｍＬ）で固体を洗浄した。標記化合物（１０．７ｇ）得た。合わせて標記化合物（７３．５ｇ）得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３３－２．３４（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．３８（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0247] （４）<u>（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）ボロン酸の合成</u>

４－ヨード－２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン（２．０ｇ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）を－７８℃に冷却した。この溶液に、２．６９Ｍ　ｎ－ブチルリチウム　ヘキサン溶液（６．５ｍＬ）を１０分間かけて滴下した。この混合物を－７８℃にて２０分間撹拌した。この混合物にホウ酸トリイソプロピル（５．２６ｍＬ）を５分間かけて滴下した。この混合物を１．５時間かけて２０℃まで昇温しながら撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。水層をクエン酸で中和した。この水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過して乾燥剤を除去した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣にＭＴＢＥを加えトリチュレートした。

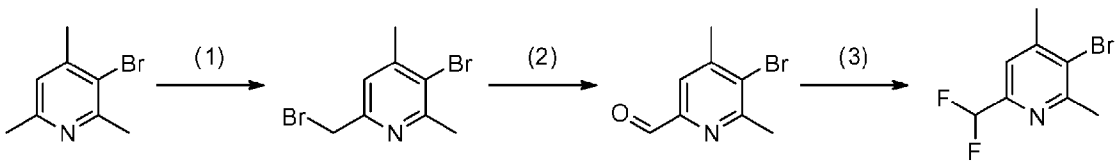
析出した固体を濾取した。この固体を一番晶とする。濾液を減圧下濃縮した。残渣にＭＴＢＥを加えトリチュレートした。析出した標記化合物（５５１ｍｇ）を濾取した。一番晶を酢酸エチルに懸濁した。少量のＭＴＢＥを加えトリチュレートした。析出した標記化合物（５５３．３ｍｇ）濾取した。濾液を減圧下濃縮した。残渣にＭＴＢＥを加えトリチュレートした。析出した標記化合物（１２１．１ｍｇ）を濾取した。合わせて標記化合物（１．２３ｇ）得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１９－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．２４（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），４．９４（ｂｒｓ，２Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　１８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0248] 製造例３０　３－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）－２，４－ジメチルピリジンの合成

[化51]



[0249] （１）３－ブロモ－６－（ブロモメチル）－２，４－ジメチルピリジンの合成

３－ブロモ－２，４，６－トリメチルピリジン（１５．６ｇ）、ＮＢＳ（１３．９ｇ）および過酸化ベンゾイル（５６７ｍｇ）の混合物を四塩化炭素（３００ｍＬ）溶媒中で２時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、濾過し、濾物を四塩化炭素で洗浄した。得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１０％）で精製し、標記化合物（８．００ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３９－２．４２（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．６９（ｍ，３Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ）

，７．１５（ｓ，１Ｈ）．

[0250] （２）５－ブロモ－４，６－ジメチルピコリンアルデヒドの合成

２－ニトロプロパン（１．９６ｍＬ）のメタノール（４０ｍＬ）溶液に、室温にてナトリウムメトキシド（１．１６ｇ）を加え、同温度にて２０分撹拌した。その反応液に、３－ブロモ－６－（ブロモメチル）－２，４－ジメチルピリジン（２．００ｇ）を加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５０％）で精製し、標記化合物（５６５ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４２－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．７２－２．８５（ｍ，３Ｈ），７．６０－７．７０（ｍ，１Ｈ），１０．００（ｓ，１Ｈ）．

[0251] （３）３－ブロモ－６－（ジフルオロメチル）－２，４－ジメチルピリジンの合成

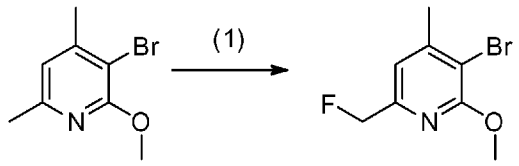
５－ブロモ－４，６－ジメチルピコリンアルデヒド（５６５ｍｇ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、０℃にてＢＡＳＴ（１．０７ｍＬ）を加え、少しずつ室温まで昇温させながら１２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５０％）で精製し、標記化合物（４１５ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４７（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），６．３９－６．７０（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ）．

[0252] 製造例３１

３－ブロモ－（６－フルオロメチル）－２－メトキシ－４－メチルピリジンの合成

[化52]



[0253] （１）３－ブロモ－（６－フルオロメチル）－２－メトキシ－４－メチルピリジンの合成

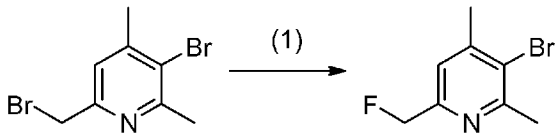
製造例２６（２）にて得られた３－ブロモ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン（３００ｍｇ）、ＮＢＳ（２４７ｍｇ）、および過酸化ベンゾイル（１０．１ｍｇ）の混合物を四塩化炭素（６ｍＬ）溶媒中で２時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、濾過した。得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をＴＢＡＦ（５．５５ｍＬ，１Ｍ　ＴＨＦ溶液）に溶解し、室温にて２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５％）、続いて、ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５％）で精製し、標記化合物（１３６ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0254] 製造例３２

３－ブロモ－６－（フルオロメチル）－２，４－ジメチルピリジンの合成

[化53]



[0255] （１）３－ブロモ－６－（フルオロメチル）－２，４－ジメチルピリジンの合成

製造例３０（１）にて得られた３－ブロモ－６－（ブロモメチル）－２，４－ジメチルピリジン（２．００ｇ）とＴＢＡＦ（３５．８ｍＬ、１Ｍ　ＴＨ

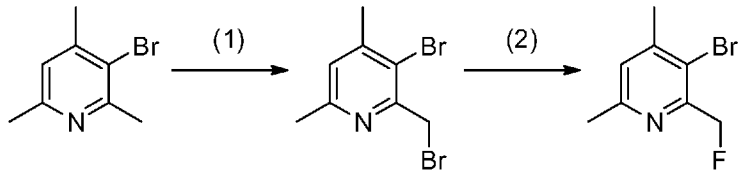
Ｆ溶液）の混合物を室温にて２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５０％）で精製し、標記化合物（５７２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４４（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），５．２８－５．４７（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．１９（ｍ，１Ｈ）．

[0256] 製造例３３

３－ブロモ－２－（フルオロメチル）－４，６－ジメチルピリジンの合成

[化54]



[0257] （１）３－ブロモ－２－（ブロモメチル）－４，６－ジメチルピリジンの合成

３－ブロモ－２，４，６－トリメチルピリジン（１５．６ｇ）、ＮＢＳ（１３．９ｇ）および過酸化ベンゾイル（５６７ｍｇ）の混合物を四塩化炭素（３００ｍＬ）溶媒中で２時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、濾過し、濾物を四塩化炭素で洗浄した。得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１０％）で精製し、標記化合物（３．５１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３７－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），４．７２（ｓ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ）．

[0258] （２）３－ブロモ－２－（フルオロメチル）－４，６－ジメチルピリジンの合成

３－ブロモ－２－（ブロモメチル）－４，６－ジメチルピリジン（１．００ｇ）とＴＢＡＦ（１７．９ｍＬ、１Ｍ　ＴＨＦ溶液）の混合物を室温にて２

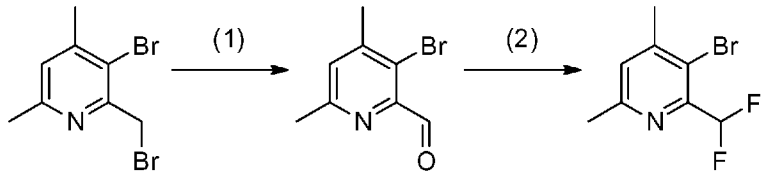
時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～３０％）で精製し、標記化合物（６５１ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４０（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），５．４９－５．６７（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ）．

[0259] 製造例３４

３－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメチルピリジンの合成

[化55]



[0260] （１）３－ブロモ－４，６－ジメチルピコリンアルデヒドの合成

２－ニトロプロパン（０．９８２ｍＬ）のメタノール（２０ｍＬ）溶液に、室温にてナトリウムメトキシド（５８１ｍｇ）を加え、同温度にて２０分撹拌した。その反応液に、製造例３３（１）にて得られた３－ブロモ－２－（ブロモメチル）－４，６－ジメチルピリジン（１．００ｇ）を加え、５０℃にて５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５０％）で精製し、標記化合物（４６７ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４５－２．４８（ｍ，３Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），７．２３－７．２５（ｍ，１Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ）．

[0261] （２）３－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－４，６－ジメチルピリジンの合成

３－ブロモ－４，６－ジメチルピコリンアルデヒド（４６７ｍｇ）のＤＣＭ

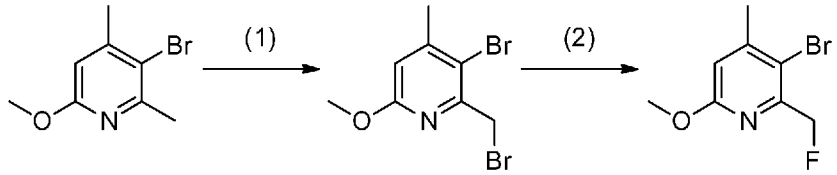
（１０ｍＬ）溶液に、０℃にてＢＡＳＴ（０．８８４ｍＬ）を加え、少しずつ室温まで昇温させながら１２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５０％）で精製し、標記化合物（３６２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４３（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），６．８１－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ）．

[0262] 製造例３５

<u>３－ブロモ－２－（フルオロメチル）－６－メトキシ－４－メチルピリジンの合成</u>

[化56]



[0263] （１）<u>３－ブロモ－２－（ブロモメチル）－６－メトキシ－４－メチルピリジンの合成</u>

製造例２２にて得られた３－ブロモ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン（２００ｍｇ）、ＮＢＳ（１６５ｍｇ）および過酸化ベンゾイル（６．７３ｍｇ）の混合物を四塩化炭素（４ｍＬ）溶媒中で２時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、濾過した。得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５％）で精製し、標記化合物（１２６ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0264] （２）<u>３－ブロモ－２－（フルオロメチル）－６－メトキシ－４－メチルピリジンの合成</u>

３－ブロモ－２－（ブロモメチル）－６－メトキシ－４－メチルピリジン（

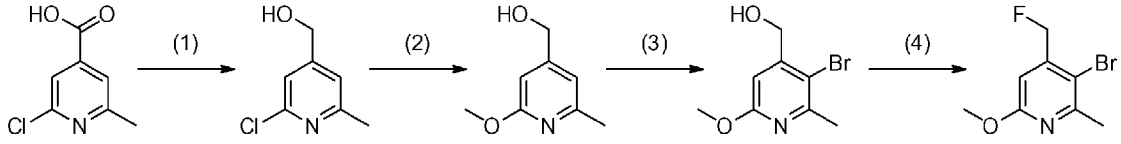
１２６ｍｇ）およびＴＢＡＦ（１．７１ｍＬ，１Ｍ　ＴＨＦ溶液）の混合物を室温にて２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１０％）で精製し、標記化合物（３７ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３５－２．４２（ｍ，３Ｈ），３．８９－３．９７（ｍ，３Ｈ），５．４２－５．５９（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0265] 製造例３６

３－ブロモ－４－（フルオロメチル）－６－メトキシ－２－メチルピリジンの合成

[化57]



[0266] （１）（２－クロロ－６－メチルピリジン－４－イル）メタノールの合成

２－クロロ－６－メチルピリジン－４－カルボン酸（２ｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液にボランＴＨＦ錯体（１６．５ｍＬ，１．０６Ｍ　ＴＨＦ溶液）を加え、１２時間加熱還流した。反応液に５Ｍ　塩酸を加え、室温にて３０分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～５０％）で精製し、標記化合物（１．７５ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　１５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0267] （２）（２－メトキシ－６－メチルピリジン－４－イル）メタノールの合成

（２－クロロ－６－メチルピリジン－４－イル）メタノール（１．７５ｇ）のＤＭＦ（１８ｍＬ）溶液にナトリウムメトキシド（１１．３ｍＬ，２８％

メタノール溶液）を加え、８０℃にて１２時間撹拌した。続いて反応液を１２０℃にて７時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～７０％）で精製し、標記化合物（１．１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５０－６．５６（ｍ，１Ｈ），６．６８－６．７３（ｍ，１Ｈ）．

[0268] （３）（３－ブロモ－６－メトキシ－２－メチルピリジン－４－イル）メタノールの合成

（２－メトキシ－６－メチルピリジン－４－イル）メタノール（１．１ｇ）およびＮＢＳ（１．３４ｇ）の混合物を酢酸（２２ｍＬ）溶媒中、室温にて１２時間撹拌した。反応液に５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～５０％）で精製し、標記化合物（１．３２ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0269] （４）３－ブロモ－４－（フルオロメチル）－６－メトキシ－２－メチルピリジンの合成

（３－ブロモ－６－メトキシ－２－メチルピリジン－４－イル）メタノール（８００ｍｇ）のＤＣＭ（１６ｍＬ）溶液に、－６０℃にてＢＡＳＴ（０．８９ｍＬ）を加え、少しずつ室温に昇温させながら２時間撹拌し、室温にてさらに１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１０％、続いてＮＨ－シリカゲル，酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～５％）で精製し、標記化合物（６３２ｍｇ）を得た。

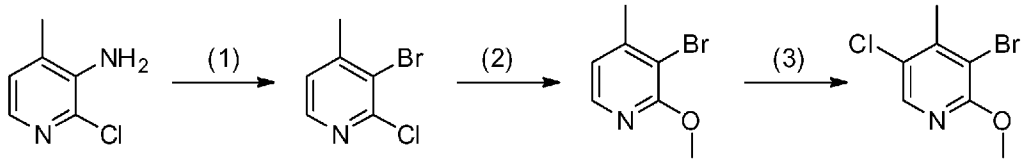
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５７（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），５．２９－５．４７（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0270] 製造例３７

３－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－４－メチルピリジンの合成

[化58]



[0271] （１）３－ブロモ－２－クロロ－４－メチルピリジンの合成

３－アミノ－２－クロロ－４－メチルピリジン（２ｇ）を４８％臭化水素水溶液（１７ｍＬ）と水（１２ｍＬ）の混合溶媒に加えた。この溶液に亜硝酸ナトリウム（２．５ｇ）を０℃にて加えた。さらに臭素（２．２ｍＬ）を加えた。反応液を室温まで昇温し、１２時間撹拌した。反応液に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去した。濾液を減圧下濃縮し、標記化合物（１．７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５１（ｓ，３Ｈ），７．０１－７．２４（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．３５（ｍ，１Ｈ）．

[0272] （２）３－ブロモ－２－メトキシ－４－メチルピリジンの合成

３－ブロモ－２－クロロ－４－メチルピリジン（１ｇ）をＤＭＦ（５．６ｍＬ）に加えた。この溶液にナトリウムメトキシド（２８％メタノール溶液、４．６ｍＬ）を加え、１００℃にて１２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製し、標記化合物（１．１ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４０（ｓ，３Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）．

[0273] （３）３－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－４－メチルピリジンの合成

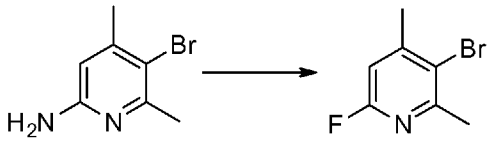
３－ブロモ－２－メトキシ－４－メチルピリジン（１００ｍｇ）をＤＭＦ（５７５μＬ）に加えた。この溶液にＮＣＳ（７２．５ｍｇ）を加え、８０℃にて３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製し、標記化合物（１００ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５１（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ）．

[0274] 製造例３８

３－ブロモ－６－フルオロ－２，４－ジメチルピリジンの合成

[化59]



[0275] ２－アミノ－５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン（２ｇ）をフッ化ホウ素酸（４８％水溶液、７．５ｍＬ）に懸濁した。この溶液に水（３ｍＬ）に溶かした亜硝酸ナトリウム（８９０ｍｇ）を０℃にて加えた。反応液を０℃にて１０分間撹拌した。析出した固体を濾取し、ｎ－ヘプタン（１００ｍＬ）に懸濁した。この溶液を加熱還流下で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧下乾燥し、標記化合物（５００ｍｇ）を得た。

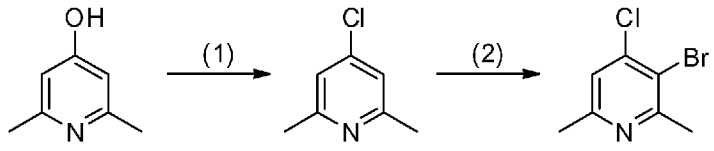
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４３（ｓ，３

Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ）．

[0276] 製造例３９

３－ブロモ－４－クロロ－２，６－ジメチルピリジンの合成

[化60]



－

[0277] （１）４－クロロ－２，６－ジメチルピリジンの合成

２，６－ジメチル－４－ヒドロキシピリジン（１ｇ）を塩化ホスホリル（５ｍＬ）に加えた。この溶液を１００℃にて６時間撹拌した。反応液に水、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去した。濾液を減圧下濃縮し、標記化合物（１．１５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５１（ｓ，６Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ）．

[0278] （２）３－ブロモ－４－クロロ－２，６－ジメチルピリジンの合成

４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン（１．５ｇ）をトリフルオロ酢酸（３ｍＬ）と濃硫酸（６ｍＬ）の混合溶媒に加えた。この溶液にＮＢＳ（２．２ｇ）を加え、室温にて１２時間撹拌した。反応液に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製し、標記化合物（５００ｍｇ）を得た。

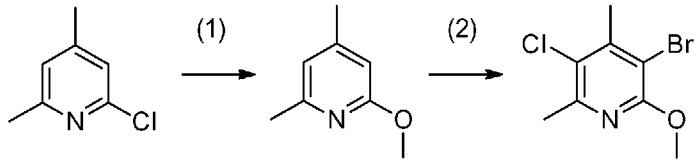
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４６（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0279] 製造例４０

３－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジンの合成

[化61]



[0280] （１）２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジンの合成

２－クロロ－４，６－ジメチルピリジン（ＣＡＳ　ｎｕｍｂｅｒ：３０８３８－９３－８）（４００ｍｇ）をＤＭＦ（３．３ｍＬ）に加えた。この溶液にナトリウムメトキシド（２８％メタノール溶液、２．６ｍＬ）を加え、１００℃にて１２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去した。濾液を減圧下濃縮し、標記化合物（３８０ｍｇ）を５０％ＤＭＦ溶液として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．２４（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），６．３５（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ）．

[0281] （２）３－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジンの合成

２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン（３８０ｍｇ）をＤＭＦ（３ｍＬ）に加えた。この溶液にＮＣＳ（４０７ｍｇ）を加え、８０℃で１時間撹拌した。その後、この溶液にＮＢＳ（５４２ｍｇ）を加え、１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製し、標記化合物（６００ｍｇ）を得た。

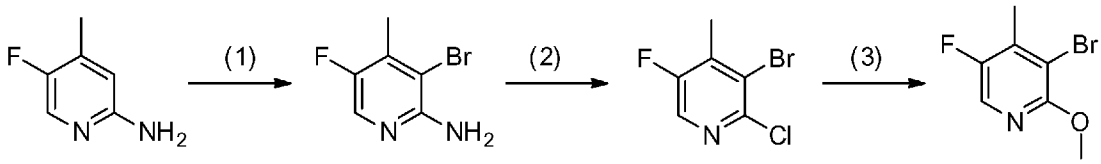
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．５０（ｓ，３Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２５２［Ｍ＋Ｈ］＋

[0282] 製造例４１

３－ブロモ－５－フルオロ－２－メトキシ－４－メチルピリジンの合成

[化62]



[0283] （１）３－ブロモ－５－フルオロ－４－メチルピリジル－２－アミンの合成

５－フルオロ－４－メチルピリジル－２－アミン（２ｇ）をアセトニトリル（１４ｍＬ）に加えた。この溶液にＮＢＳ（３．１ｇ）を加えた。反応液を室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製し、標記化合物（２．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３３（ｓ，３Ｈ），４．８２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２０７［Ｍ＋Ｈ］＋

[0284] （２）３－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルピリジンの合成

３－ブロモ－５－フルオロ－４－メチルピリジル－２－アミン（２．４ｇ）を濃塩酸（１１ｍＬ）と水（１１ｍＬ）の混合溶媒に加えた。この溶液に亜硝酸ナトリウム（２．１ｇ）と塩化銅（Ｉ）（３．５ｇ）を加え、室温にて１２時間撹拌した。反応液に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、グラスフィルターで濾過し、不溶物を除去した。濾液を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製し、標記化合物（３４０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４４（ｓ，３

Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0285] （３）３－ブロモ－５－フルオロ－２－メトキシ－４－メチルピリジンの合成

３－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルピリジン（３４０ｍｇ）をＤＭＦ（１．８ｍＬ）に加えた。この溶液にナトリウムメトキシド（２８％メタノール溶液、５．４ｍＬ）を加え、８０℃にて２時間撹拌した。反応液に水を加えた。析出した固体を濾取し、標記化合物（２４０ｍｇ）を得た。

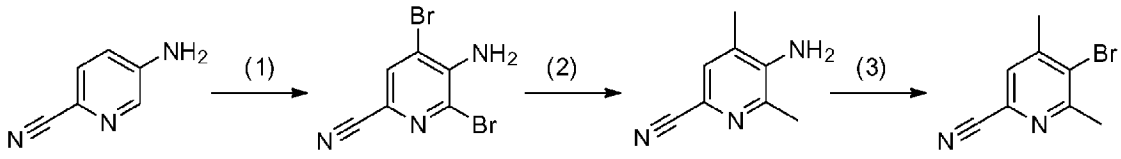
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３８（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0286] 製造例４２

５－ブロモ－４，６－ジメチルピコリノニトリルの合成

[化63]



[0287] （１）５－アミノ－４，６－ジブロモピコリノニトリルの合成

５－アミノ－２－シアノピリジン（２ｇ）を４８％臭化水素水溶液（１４ｍＬ）に加えた。この溶液に臭素（２．２ｍＬ）を０℃にて加えた。反応液を室温まで昇温し、６時間撹拌した。析出した固体を濾取し、標記化合物（４．５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：５．０９（ｂｒｓ，２Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0288] （２）５－アミノ－４，６－ジメチルピコリノニトリルの合成

４，６－ジブロモ－５－アミノ－２－シアノピリジン（１ｇ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）と水（１ｍＬ）の混合溶媒に溶解した。その溶液に、トリメチルボロキシン（１．３ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ錯体（２６４ｍｇ）、および炭酸カリウム（１．５ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１４０℃で４時間反応した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルと水を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１００％）で精製し、標記化合物（３９０ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１８（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），４．０５（ｂｒｓ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ）．

[0289] （３）５－ブロモ－４，６－ジメチルピコリノニトリルの合成

５－アミノ－４，６－ジメチルピコリノニトリル（３９０ｍｇ）を臭化水素水（２．９ｍＬ）に加えた。この溶液に臭素（１６４μｌ）と亜硝酸ナトリウム（４６７ｍｇ）を０℃にて加えた。この溶液を室温まで昇温し、４時間撹拌した。反応液に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液水を加え、酢酸エチルにて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～３０％）で精製し、標記化合物（３００ｍｇ）を得た。

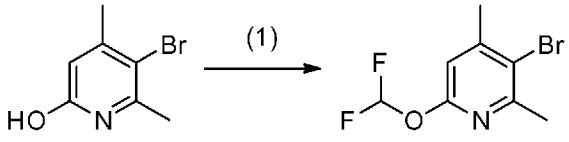
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４７（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0290] 製造例４３

３－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）－２，４－ジメチルピリジンの合成

[化64]



[0291] （１）３－ブロモ－６－（ジフルオロメトキシ）－２，４－ジメチルピリジンの合成

製造例２３（１）にて得られた５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン－２－オール（５００ｍｇ）、２－（フルオロスルホニル）ジフルオロ酢酸（０．３０７ｍＬ）、および硫酸ナトリウム（７０．３ｍｇ）の混合物をアセトニトリル（１０ｍＬ）溶媒中で室温にて３．５時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，０％～１０％）で精製し、標記化合物（６８．６ｍｇ）を得た。

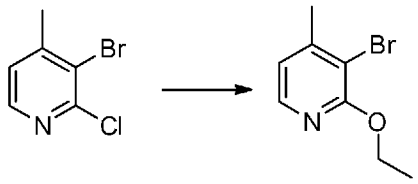
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．３８－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．６０（ｍ，３Ｈ），６．６１－６．６４（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．６３（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0292] 製造例４４

３－ブロモ－２－エトキシ－４－メチルピリジンの合成

[化65]



－

製造例３７（１）で得られた３－ブロモ－２－クロロ－４－メチルピリジン（１ｇ）をエタノール（２ｍＬ）とＤＭＦ（５．６ｍＬ）の混合溶媒に加え

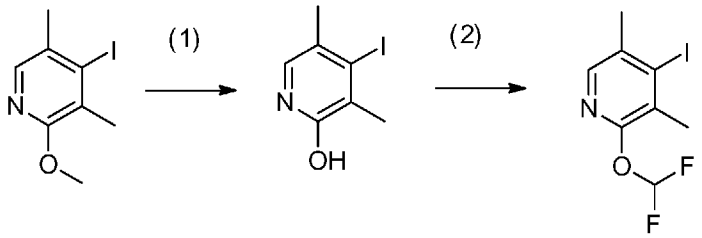
た。この溶液に水素化ナトリウム（６０％オイルディスパージョン、５８ｍｇ）を加え、１００℃にて５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～３０％）で精製し、標記化合物（４０％ｎ－ヘプタン溶液、２５０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５７－６．８８（ｍ，１Ｈ），７．８０－８．０４（ｍ，１Ｈ）．

[0293] 製造例４５

２－（ジフルオロメトキシ）－４－ヨード－３，５－ジメチルピリジンの合成

[化66]



[0294] （１）４－ヨード－３，５－ジメチルピリジン－２－オールの合成

製造例２９（３）で得られた４－ヨード－２－メトキシ－３，５－メチルピリジン（３ｇ）とヨウ化ナトリウム（４．２７ｇ）をアセトニトリル（１３２ｍＬ）に加え、室温にて１時間撹拌した。この混合液にクロロトリメチルシラン（３．６１ｍＬ）を加え、室温にて３０分撹拌した後、７０℃にて５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水とクロロホルムを加えた。析出した固体を濾取し、標記化合物（２．３３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：２．１０（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），１１．５９（ｂ

ｒｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0295] （２）２－（ジフルオロメトキシ）－４－ヨード－３，５－ジメチルピリジンの合成

４－ヨード－３，５－ジメチルピリジン－２－オール（３５０ｍｇ）と２－（フルオロスルフォニル）ジフルオロ酢酸（０．１７ｍＬ）と硫酸ナトリウム（３９．９ｍｇ）をアセトニトリル（５．７ｍＬ）に加えた。この混合物を室温にて３時間半撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、標記化合物（３７８．６ｍｇ）を得た。

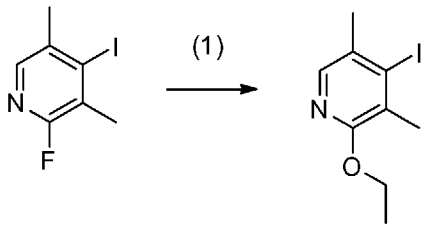
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．３９（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝７２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0296] 製造例４６

２－エトキシ－４－ヨード－３，５－ジメチルピリジンの合成

[化67]



[0297] 製造例２９（２）で得られた２－フルオロ－４－ヨード－３，５－ジメチルピリジン（４００ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液にナトリウムエトキシド２０％エタノール溶液（１．２３ｍＬ）を加え、この混合溶液を室温にて一晩撹拌した。反応液を０℃に冷却した後、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）を加えた。有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。合わせた水層をＭＴＢＥで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾

燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、標記化合物（４２３．８ｍｇ）を得た。

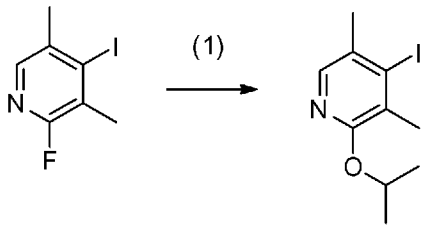
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0298] 製造例４７

４－ヨード－２－イソプロピルオキシ－３，５－ジメチルピリジンの合成

[化68]



[0299] ＩＰＡ（０．７７ｍＬ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に水素化ナトリウム（６０％オイルディスパージョン、１９１ｍｇ）を加えた。発泡が止んだ後、この溶液に製造例２９で得られた２－フルオロ－４－ヨード－３，５－ジメチルピリジン（５００ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を加え、室温にて２時間撹拌した。この混合物を５０℃で２時間撹拌した後、反応液を室温まで冷却した。反応液を０℃に冷却した後、ＭＴＢＥ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）を加えた。有機層を分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。合わせた水層をＭＴＢＥで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、標記化合物（４９０ｍｇ）を得た。

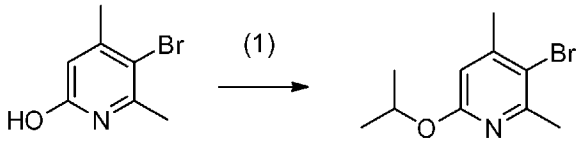
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ），２．３１－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．３４－２．３５（ｍ，３Ｈ），５．２１－５．２７（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．７５（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0300] 製造例４８

３－ブロモ－６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジンの合成

[化69]



[0301] 製造例２３（１）で得られた５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン－２－オール（４００ｍｇ）のＤＭＥ（２ｍＬ）の懸濁液にＫＴＢ（２２２ｍｇ）を加え、室温にて３０分撹拌した。この反応液に炭酸カリウム（１９２ｍｇ）と２－ヨードプロパン（５７２ｍｇ）を加えた。この混合物を一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物を濾過して除き、ＤＭＥで洗浄した。濾液を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムを加えた。この溶液を０．１Ｎ塩酸水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～５０％）で精製し、標記化合物（１３３．９ｍｇ）を得た。

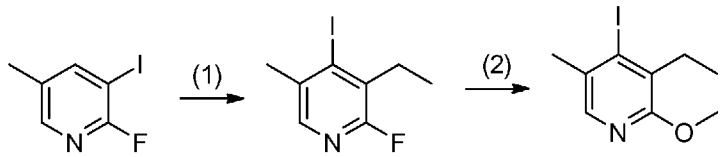
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３１（ｄ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，６Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），５．１７－５．２７（ｍ，１Ｈ），６．３７－６．４６（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0302] 製造例４９

３－エチル－４－ヨード－２－メトキシ－５－メチルピリジンの合成

[化70]



[0303] （１）３－エチル－２－フルオロ－４－ヨード－５－メチルピリジンの合成

製造例２９（２）（３）に準じて、原料に２－フルオロ－３－ヨード－５－メチルピリジンとヨウ化エチルを用いて標記化合物を合成した。但し、ヨウ化エチル添加後に－１７℃まで徐々に昇温した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１１－１．２２（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．４５（ｍ，３Ｈ），２．８０－２．９１（ｍ，２Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ）

[0304] （２）３－エチル－４－ヨード－２－メトキシ－５－メチルピリジンの合成

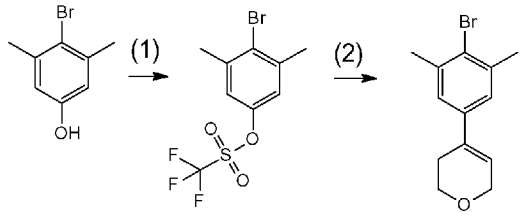
製造例２９（３）に準じて、３－エチル－２－フルオロ－４－ヨード－５－メチルピリジンから標記化合物を合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．０４－１．１３（ｍ，３Ｈ），２．２９－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝７．４２Ｈｚ，２Ｈ），３．８９－３．９３（ｍ，３Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ）

[0305] 製造例５０

４－（４－ブロモ－３，５－ジメチルフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピランの合成

[化71]



[0306] （１）４－ブロモ－３，５－ジメチルフェニル　トリフルオロメタンスルホネートの合成

氷冷下、４－ブロモ－３，５－ジメチルフェノール（ＣＡＳ　Ｎｏ．７４６３－５１－６）（２．０ｇ）とＴＥＡ（１．９４ｍＬ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液へ、無水トリフルオロメタンスルホン酸（２．０ｍＬ）を、３分間か

けて滴下で加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物へ氷と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を１Ｎ塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％）で精製して標記化合物（３．２０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４５（ｓ，６Ｈ），７．０１（ｓ，２Ｈ）．

[0307] （２）４－（４－ブロモ－３，５－ジメチルフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピランの合成

４－ブロモ－３，５－ジメチルフェニル　トリフルオロメタンスルホネート（１．６ｇ）と３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－ボロン酸　ピナコールエステル（ＣＡＳ　Ｎｏ．２８７９４４－１６－５）（１．１１ｇ）のＤＭＦ（１６ｍＬ）溶液へ、炭酸カリウム（１．９９ｇ）とＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ錯体（１９６ｍｇ）を加えた。この反応混合物を８５℃で４時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣へＭＴＢＥと水と飽和食塩水を加え、有機層を分配した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，２％）で精製して標記化合物（７４７ｍｇ）を得た。

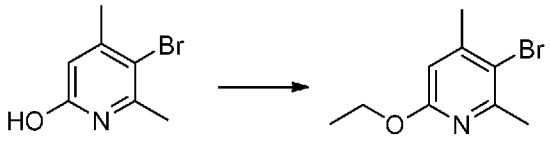
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．４２（ｓ，６Ｈ），２．４５－２．５１（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．８Ｈｚ，２Ｈ），６．０８－６．１２（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｓ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２６７，２６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0308] 製造例５１

３－ブロモ－６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジンの合成

[化72]



製造例２３（１）で得られた５－ブロモ－４，６－ジメチルピリジン－２－オール（５０ｍｇ）、ヨウ化エチル（２．０ｍＬ）、および炭酸銀（１．４ｇ）の混合物を、クロロホルム（１０ｍＬ）溶媒中、室温にて３６時間撹拌した。反応液をシリカゲルパッドに供し、（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％）の混合溶媒を用いて溶出した。得られた溶液を減圧下濃縮することで、標記化合物（５５０ｍｇ）を得た。

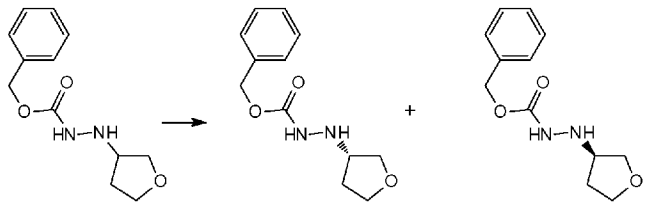
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，　３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ）

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　２３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0309] 製造例５２

<u>（－）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよび（＋）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレートの合成</u>

[化73]



[0310] 製造例１２－（２）で得られた（±）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（１１．５ｇ）のＭＴＢＥ（１１０ｍＬ）溶液へ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を加え、室温で１０分間撹拌後、有機層を分配した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナ

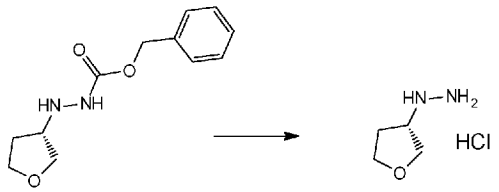
トリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、乾燥剤を濾過して除去した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン，２５～５０％）で精製し、目的画分を濃縮した。残渣へジエチルエーテル（３０ｍＬ）とヘキサン（１５ｍＬ）を加えた。析出した固体を濾取し、減圧下に乾燥して、純粋な（±）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（６．１７ｇ）を得た。

この物を、エタノールに溶解し、ミリポアフィルターを通して、濾過した。得られた濾液を２条件で光学分割した。条件１；ＯＤ－Ｈ（２０ｍｍφ×２５０ｍｍＬ），２０％ＩＰＡ－ヘキサン，２５ｍＬ／分。条件２；ＡＤ－Ｈ（２０ｍｍφ×２５０ｍｍＬ），２０％ＩＰＡ－ヘキサン、２４ｍＬ／分。目的画分を濃縮して、短保持時間で（－）の旋光性を有する標記化合物（２．６０ｇ，＞９９％ｅｅ［ＯＤ－Ｈ，２０％ＩＰＡ／ヘキサン、保持時間：１１．２分］）および長保持時間で（＋）の旋光性を有する標記化合物（２．５９ｇ，９７．２％ｅｅ［ＯＤ－Ｈ，２０％ＩＰＡ／ヘキサン、保持時間：１２．４分］）を得た。

[0311] 製造例５３

<u>（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成</u>

[化74]



[0312] （－）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（５０ｇ）をメタノール（５００ｍＬ）に溶解し、ジ－ｔ－ブチル　ジカルボネート（９２．４ｇ）とパラジウム炭素（５０％ｗｅｔ）（５ｇ）を加え、水素雰囲気下、２５℃で１５ｐｓｉで４８時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエー

テル（３００ｍＬ）に溶解した。０℃に冷却した後、この溶液に塩酸／ジイソプロピルエーテル（５００ｍＬ）加えた。この混合物を１０℃で１４時間撹拌した。析出した固体を濾取した。（－）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（７０ｇ）から同様の操作を９回行い、（－）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（５０ｇ）から同様の操作を１回行った。得られた固体をＤＣＭ／エタノール（１０／１）（１Ｌ）で２時間トリチュレートした。析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧下乾燥し、標記化合物（２３５ｇ）得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：１．８７－２．０９（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．８４（ｍ，３Ｈ）．

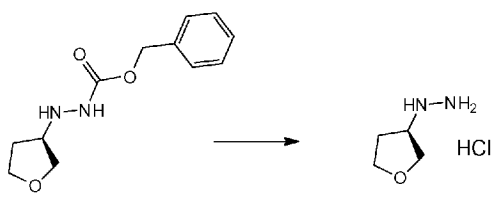
標記化合物をＺ化したものの旋光度と、製造例１４で得られた（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩をＺ化したものの旋光度はどちらも（－）で一致した。また、キラルＨＰＬＣ分析で両者の保持時間が一致した。

得られた標記化合物の絶対配置はＸ線結晶構造解析により（Ｓ）体であると確認した。結果を図１にそのＯＲＴＥＰ表示（Ｆｌａｃｋ　Ｐａｒａｍｅｔｅｒ＝－０．０５）を示す。

[0313] 製造例５４

<u>（Ｒ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン　塩酸塩の合成</u>

[化75]



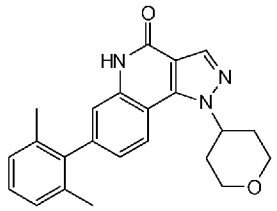
[0314] 製造例５３と同様の方法により、（＋）－ベンジル　２－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレートから、標記化合物を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ（ｐｐｍ）：１．８５－２．０７（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．８０（ｍ，３Ｈ）．

[0315] 実施例１

７－（２，６－ジメチルフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化76]



[0316] 製造例２で得られた７－クロロ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（１００ｍｇ）をＤＭＦ（３．３ｍＬ）に溶解した。その溶液に、２，６－ジメチルフェニルボロン酸（３３ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３ｍｇ）、炭酸カリウム（９１ｍｇ）および、水（０．７ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１５０℃で２時間反応した。反応液を室温に戻した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，３０％～５０％～８０％）で精製し、５－（２，４－ジメトキシベンジル）－７－（２，６－ジメチルフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（８０ｍｇ）を得た。この５－（２，４－ジメトキシベンジル）－７－（２，６－ジメチルフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（７５ｍｇ）をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、６５℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後

、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。この水溶液をＤＣＭで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去した。濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～７０％～８０％）で精製し、標記化合物（１０ｍｇ）を得た。

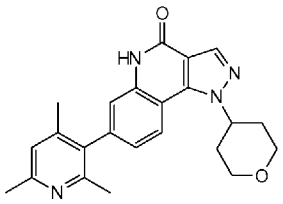
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０６（ｓ，６Ｈ），２．１８－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．６０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．７８（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．２６（ｍ，２Ｈ），５．００－５．１０（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．２６（ｍ，５Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0317] 実施例２

<u>７－（２，４，６－トリメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成</u>

[化77]



[0318] 実施例１と同様の方法により、製造例２で得られた７－クロロ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、および、製造例１９で得られた（２，４，６－トリメチルピリジン－３－イル）ボロン酸から標記化合物を得た。

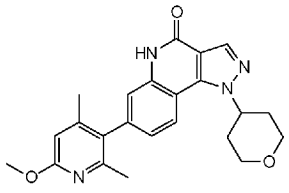
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０５（ｓ，３

Ｈ），２．１７－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．７６（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．２８（ｍ，２Ｈ），５．０１－５．１１（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），１０．６０（ｓ，１Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0319] 実施例３

７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化78]



[0320] 製造例１（４）で得られた７－ブロモ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（４１ｍｇ）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解した。その溶液に、製造例２４で得られた（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ボロン酸（１５ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４．８ｍｇ）、炭酸セシウム（５４ｍｇ）および、水（０．５ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１５０℃で２時間反応した。反応液を室温に戻した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、６５℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。この水溶液をＤＣＭで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去した。濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～１００％）で精製し、標記化合物（３．７ｍｇ）を得た。

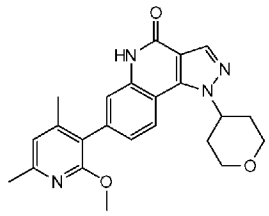
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０３（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．６０（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），４．２０－４．２８（ｍ，２Ｈ），５．０１－５．１１（ｍ，１Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），１０．６０（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0321] 実施例４

７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化79]



製造例１（５）で得られた５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（１００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）に溶解した。この溶液に製造例２５で得られた３－クロロ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン（４７．２ｍｇ）、［（ｔ－Ｂｕ）$_2$Ｐ（ＯＨ）］$_2$ＰｄＣｌ$_2$（４．６ｍｇ）、炭酸セシウム（１１９ｍｇ）および、水（１ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１３０℃で４時

間反応した。反応液をＤＣＭで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～１００％）で精製し、５－（２，４－ジメトキシベンジル）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンと５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの１対１混合物（７６ｍｇ）を得た。この混合物（７６ｍｇ）をＴＦＡ（１．５ｍＬ）に溶解し、６５℃で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣にＤＣＭと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～１００％）で精製し、標記化合物（２２ｍｇ）を得た。

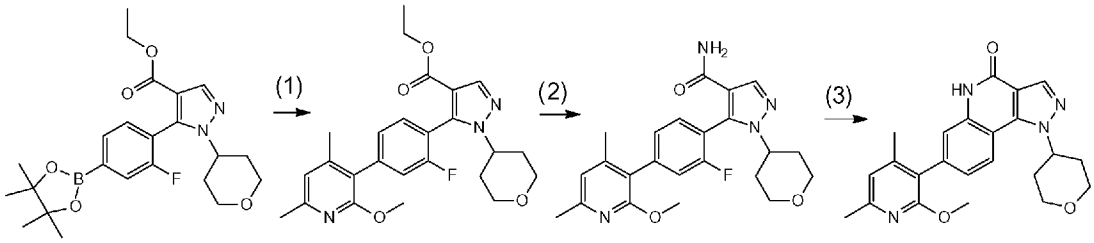
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１０（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．２０－４．２６（ｍ，２Ｈ），５．０１－５．１０（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），１０．０１（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

［0322］実施例５

<u>７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成</u>

[化80]



[0323] （１）エチル　５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例３で得られた、エチル　５－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２．０４ｇ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）溶液へ、水（５ｍＬ）、製造例２６で得られた３－ブロモ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン（７８４ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３８０ｍｇ）および炭酸セシウム（２．３６ｇ）を加え、窒素雰囲気下、反応混合物を１１０℃で２時間反応した。反応液を室温に戻した後、セライト™濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル（１００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）を加えた。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。あわせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～２３％）で精製した。同様の方法で得られた標記化合物（５７８ｍｇ）を合わせ再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～７０％）で精製し、標記化合物（２．０７ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１１－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．９２（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．４８（ｍ，５Ｈ），３．３５－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．０３－４．１

８（ｍ，５Ｈ），６．７１－６．７３（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．３５（ｍ，１Ｈ），８．０９－８．１０（ｍ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0324] （２）５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

エチル　５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２．０６ｇ）をエタノール（３０ｍＬ）に加えた。この懸濁液を６０℃で３分撹拌した後、５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３．６ｍＬ）を加え６０℃～７０℃で１時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム（２０ｍＬ）と５Ｎ塩酸（６ｍＬ）を加えた。析出している固体を濾取した。得られた固体にトルエンを加え減圧下濃縮した。得られた残渣をＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解した。この溶液にＣＤＩ（９３５ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温にて１時間撹拌した。反応液に２８％アンモニア水（１．４ｍＬ）を加え、室温にて５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）を加え分配した。水層をクロロホルム（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。洗浄液をクロロホルム（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣にＭＴＢＥ（５ｍＬ）を加えトリチュレートした。析出した固体を濾取し、標記化合物（１．５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．６８－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．９５（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），４．００－４．１５（ｍ，３

Ｈ），５．２９（ｂｒｓ，２Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．４３（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

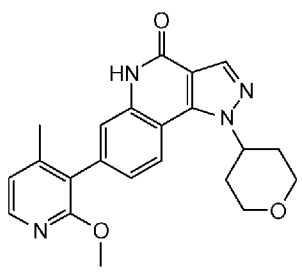
[0325] （３）７－（２－メトキシ－４、６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１．５２ｇ）のＮＭＰ（１５ｍＬ）の溶液にＫＴＢ（６５５ｍｇ）を加え、９０℃にて３０分撹拌した。反応液にＫＴＢ（４０ｍｇ）を加え、９０℃で３０分撹拌した。更に、反応液にＫＴＢ（４０ｍｇ）を加え、９０℃で３０分撹拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液に水（３ｍＬ）を加えた。固体が析出した。そのまま１時間撹拌した後、析出した固体を濾取した。水（１ｍＬ）で洗浄した。得られた固体を１－プロパノール／水（９／１）（２ｍＬ）に懸濁し、加熱還流して溶解した。この溶液を１時間かけて室温まで冷却した。析出した固体を濾取した。得られた固体を減圧下５０℃で乾燥し、標記化合物（８７２ｍｇ）を得た。機器データは実施例４で合成したものと一致した。

[0326] 実施例６

７－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化81]



製造例１（５）で得られた５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（１００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）に溶解した。その溶液に、製造例３７（２）で得られた３－ブロモ－２－メトキシ－４－メチルピリジン（５５．６ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０．６ｍｇ）、炭酸セシウム（１７９ｍｇ）および、水（１ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１３０℃で３時間反応した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，３０％～５０％～８０％）で精製し、５－（２，４－ジメトキシベンジル）－７－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（７８ｍｇ）を得た。この５－（２，４－ジメトキシベンジル）－７－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（７８ｍｇ）をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、６５℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。この水溶液をＤＣＭで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去した。濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～７０％～８０％～１００％）で精製し、標記化合物（３０ｍｇ）を得た。

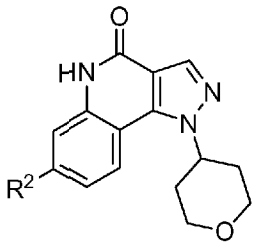
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１５（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．５９（ｍ，２Ｈ）

，３．７０（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２０－４．２７（ｍ，２Ｈ），５．０２－５．１１（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），１０．５７（ｂｒｓ，１Ｈ）．

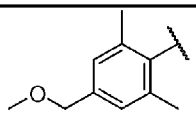
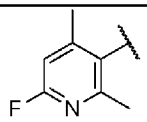
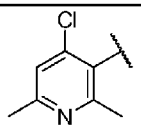
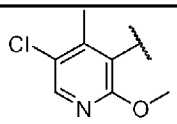
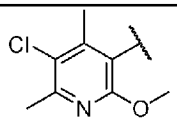
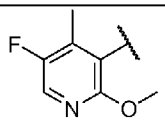
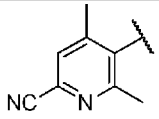
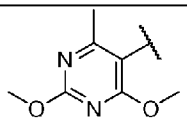
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0327] 実施例７～２２は実施例６と同様に合成した。

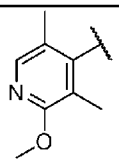
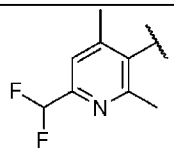
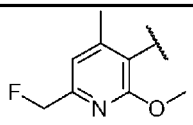
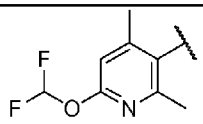
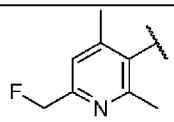
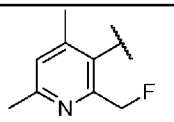
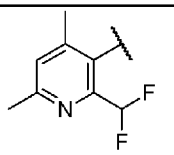
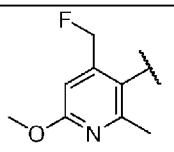
[化82]



[表1-1]

実施例	R^2	NMR, Mass
7		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.06(s,6H),2.18-2.24(m,2H),2.49-2.60(m,2H),3.47(s,3H),3.70-3.82(m,2H),4.22-4.30(m,2H),4.46(s,2H),4.97-5.13(m,1H),7.13(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.14(s,2H),7.19(d,J=1.6Hz,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),8.31(s,1H),9.01(s,1H). ESI-MS m/z 418[M+H]$^+$
8		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.12(s,3H),2.15-2.24(m,2H),2.26(s,3H),2.47-2.61(m,2H),3.64-3.77(m,2H),4.21-4.30(m,2H),5.02-5.13(m,1H),6.76(s,1H),7.12(dd,J=8.0Hz,1.2Hz,1H),7.35(d,J=1.2Hz,1H),8.07(d,J=8.0Hz,1H),8.32(s,1H),11.34(brs,1H). ESI-MS m/z 393[M+H]$^+$
9		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.16-2.24(m,2H),2.36(s,3H),2.47-2.60(m,2H),2.60(s,3H),3.65-3.77(m,2H),4.21-4.28(m,2H),5.01-5.12(m,1H),7.18(dd,J=8.2Hz,1.6Hz,1H),7.21(s,1H),7.36(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),8.32(s,1H),10.86(brs,1H). ESI-MS m/z 409[M+H]$^+$
10		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.15-2.24(m,2H),2.18(s,3H),2.46-2.59(m,2H),3.74-3.76(m,2H),3.85(s,3H),4.20-4.27(m,2H),5.01-5.11(m,1H),7.17(dd,J=8.2Hz,1.6Hz,1H),7.26(d,J=1.6Hz,1H),8.04(d,J=8.6Hz,1H),8.18(s,1H),8.31(s,1H),10.22(brs,1H). ESI-MS m/z 425[M+H]$^+$
11		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.15-2.23(m,2H),2.17(s,3H),2.48-2.59(m,2H),2.61(s,3H),3.63-3.75(m,2H),3.84(s,3H),4.20-4.27(m,2H),5.01-5.11(m,1H),7.14-7.20(m,1H),7.27(s,1H),8.02(d,J=8.2Hz,1H),8.30(s,1H),9.44(brs,1H). ESI-MS m/z 439[M+H]$^+$
12		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.11(s,3H),2.15-2.24(m,2H),2.46-2.59(m,2H),3.64-3.76(m,2H),3.85(s,3H),4.20-4.29(m,2H),5.00-5.12(m,1H),7.19(d,J=9.0Hz,1H),7.31(s,1H),8.02(s,1H),8.05(d,J=9.0Hz,1H),8.31(s,1H),10.35(s,1H). ESI-MS m/z 409[M+H]$^+$
13		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.15(s,3H),2.15-2.25(m,2H),2.36(s,3H),2.48-2.62(m,2H),3.65-3.77(m,,2H),4.20-4.27(m,2H),5.01-5.11(m,1H),7.11(dd,J=8.4Hz,1.5Hz,1H),7.24(d,J=1.5Hz,1H),7.54(s,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),8.32(s,1H),10.45(s,1H). ESI-MS m/z 400[M+H]$^+$
14		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.15-2.24(m,2H),2.28(s,3H),2.47-2.59(m,2H),3.64-3.76(m,2H),3.93(s,3H),4.06(s,3H),4.20-4.28(m,2H),5.02-5.11(m,1H),7.20(dd,J=8.2Hz,1.6Hz,1H),7.32(d,J=1.6Hz,1H),8.02(d,J=8.6Hz,1H),8.31(s,1H),10.36(s,1H). ESI-MS m/z 422[M+H]$^+$

[表1-2]

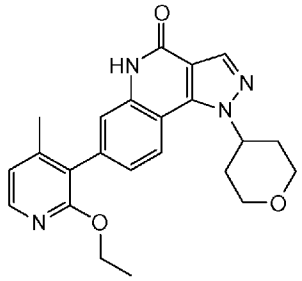
15		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):1.94(s,3H),1.96(s,3H),2.15-2.26(m,2H),2.47-2.61(m,2H),3.66-3.76(m,2H),4.01(s,3H),4.20-4.29(m,2H),5.01-5.11(m,1H),7.09(dd,J=8.3Hz,1.4Hz,1H),7.19(d,J=1.4Hz,1H),7.95(s,1H),8.05(d,J=8.3Hz,1H),8.32(s,1H),10.26(brs,1H). ESI-MS m/z 405[M+H]$^+$
16		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):2.16(s,3H),2.17-2.26(m,2H),2.35(s,3H),2.47-2.61(m,2H),3.66-3.76(m,2H),4.20-4.29(m,2H),5.01-5.11(m,1H),6.50-6.80(m,1H),7.13(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.24(d,J=1.6Hz,1H),7.46(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),8.32(s,1H),10.28(brs,1H). ESI-MS m/z 425[M+H]$^+$
17		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):2.13-2.24(m,5H),2.46-2.60(m,2H),3.64-3.75(m,2H),3.85(s,3H),4.18-4.28(m,2H),4.99-5.11(m,1H),5.32-5.50(m,2H),7.03(s,1H),7.16(d,J=1.5Hz,1H),7.19(dd,J=8.3Hz,1.5Hz,1H),8.03(d,J=8.3Hz,1H),8.30(s,1H),8.91(s,1H). ESI-MS m/z 423[M+H]$^+$
18		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):2.08(s,3H),2.15-2.26(m,5H),2.47-2.60(m,2H),3.66-3.76(m,2H),4.20-4.29(m,2H),5.00-5.10(m,1H),6.71(s,1H),7.11(dd,J=8.4Hz,1.5Hz,1H),7.16(d,J=1.5Hz,1H),7.37-7.76(m,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.31(s,1H),9.71(brs,1H). ESI-MS m/z 441[M+H]$^+$
19		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):2.13(s,3H),2.17-2.26(m,2H),2.31(s,3H),2.47-2.62(m,2H),3.65-3.77(m,2H),4.20-4.30(m,2H),5.01-5.13(m,1H),5.43-5.58(m,2H),7.14(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.24(d,J=1.6Hz,1H),7.28(s,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.32(s,1H),10.24(brs,1H). ESI-MS m/z 407[M+H]$^+$
20		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):2.12(s,3H),2.16-2.24(m,2H),2.46-2.60(m,2H),2.64(s,3H),3.66-3.76(m,2H),4.20-4.29(m,2H),5.01-5.11(m,1H),5.11-5.26(m,2H),7.16-7.18(m,1H),7.18-7.22(m,1H),7.30(d,J=1.8Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.31(s,1H),10.39(brs,1H). ESI-MS m/z 407[M+H]$^+$
21		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):2.12(s,3H),2.16-2.24(m,2H),2.47-2.60(m,2H),2.65(s,3H),3.66-3.75(m,2H),4.21-4.28(m,2H),5.01-5.10(m,1H),6.29-6.57(m,1H),7.18(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.22(d,J=1.6Hz,1H),7.25-7.26(m,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),8.31(s,1H),9.58(s,1H). ESI-MS m/z 425[M+H]$^+$
22		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ(ppm):2.15-2.24(m,2H),2.26(s,3H),2.47-2.60(m,2H),3.66-3.76(m,2H),4.00(s,3H),4.19-4.30(m,2H),4.98-5.14(m,3H),6.81(s,1H),7.14(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.21(d,J=1.6Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),8.31(s,1H),9.91(brs,1H). ESI-MS m/z 423[M+H]$^+$

[0328] 実施例２３

７－（２－エトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒド

ロー２Ｈーピランー４ーイル）ー１Ｈーピラゾロ［４，３ーｃ］キノリンー４（５Ｈ）ーオンの合成

［化83］



製造例１で得られた［５ー（２，４ージメトキシベンジル）ー４ーオキソー１ー（テトラヒドロー２Ｈーピランー４ーイル）ー４，５ージヒドロー１Ｈーピラゾロ［４，３ーｃ］キノリンー７ーイル］ボロン酸（７０ｍｇ）を１，４ージオキサン（４ｍＬ）に溶解した。その溶液に、製造例４４で得られた３ーブロモー２ーエトキシー４ーメチルピリジン（４９ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８．７ｍｇ）、炭酸セシウム（１４８ｍｇ）および、水（１ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１３０℃で２時間反応した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルを加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎーヘプタン，３０％～５０％～８０％）で精製し、５ー（２，４ージメトキシベンジル）ー７ー（２ーエトキシー４ーメチルピリジンー３ーイル）ー１ー（テトラヒドロー２Ｈーピランー４ーイル）ー１Ｈーピラゾロ［４，３ーｃ］キノリンー４（５Ｈ）ーオン（５５ｍｇ）を得た。この５ー（２，４ージメトキシベンジル）ー７ー（２ーエトキシー４ーメチルピリジンー３ーイル）ー１ー（テトラヒドロー２Ｈーピランー４ーイル）ー１Ｈーピラゾロ［４，３ーｃ］キノリンー４（５Ｈ）ーオン（５５ｍｇ）をＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解し、６５℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

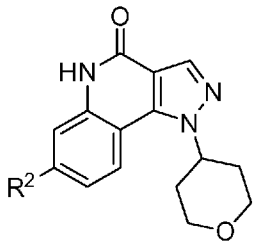
を加え中和した。この水溶液をＤＣＭで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去した。濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～７０％～８０％～１００％）で精製し、標記化合物（１７ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．２５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．６０（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．７７（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），５．０３－５．１２（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｂｒｓ，１Ｈ）．

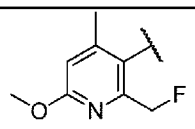
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0329] 実施例２４は実施例２３と同様に合成した。

[化84]



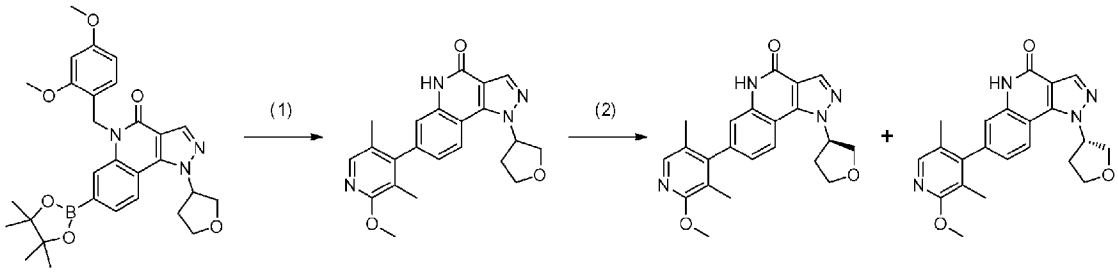
[表2]

実施例	R^2	NMR, Mass
24		^{1}H-NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ(ppm):2.10(s,3H),2.15-2.25(m,2H),2.47-2.60(m,2H),3.66-3.76(m,2H),4.01(s,3H),4.19-4.29(m,2H),5.00-5.19(m,3H),6.74(s,1H),7.16-7.23(m,2H),8.04(d,J=8.2Hz,1H),8.31(s,1H),9.45(brs,1H). ESI-MS m/z 423[M+H]$^+$

[0330] 実施例２５

（＋）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンおよび（－）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化85]



[0331] （１）（±）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

製造例５で得られた（±）－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（２１９ｍｇ）、製造例２８で得られた４－ブロモ－２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン（１３４ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２３．８ｍｇ）および炭酸セシウム（４０３ｍｇ）の混合物を１，４－ジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）の混合溶媒中、マイクロウェーブ反応装置を用い１３０℃にて７０分反応させた。反応液を室温に冷却した後、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０％～９０％）で精製した。得られたカップリング体をＴＦＡ（４ｍＬ）に溶解し、７０℃にて２時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ＤＣＭ，１００％，続いて、酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５０％～１００％）で精製することで標記化合物（７８ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0332] （２）（＋）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンおよび（－）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

（±）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンのキラルカラム分析［ＡＤ－Ｈ（０．４６ｃｍφ×１５ｃｍ）、移動層：１００％エタノール］を行い、(＋)体を７．８分、（－）体を９．７分に確認し、光学分割可能であることを確認した。（±）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（７８ｍｇ）をエタノール（１２ｍＬ）およびメタノール（１２ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、綿栓濾過した。濾液をキラルカラムクロマトグラフィー［キラルカラム：ＡＤ－Ｈカラム，溶出溶媒：１００％－エタノール，流速：１０ｍＬ／分，溶出時間：８０分／回，インジェクション：２ｍＬ／回，短保持時間：（＋）体，長保持時間：（－）体］で光学分割することで、標記化合物（＋）体：２６．４ｍｇ，（－）体：２５．２ｍｇを得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９２－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．９４－１．９６（ｍ，３Ｈ），２．５５－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．８６（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），４．０９－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．４５（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．６８（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，８．３Ｈ

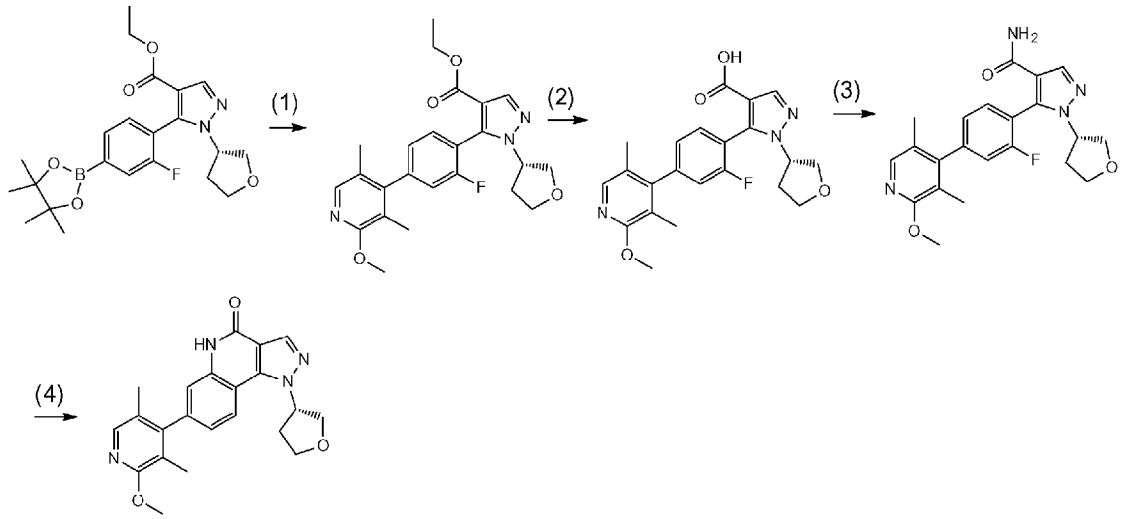
ｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0333] 実施例２６

<u>（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成</u>

[化86]



[0334] （１）<u>エチル　５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成</u>

製造例６で得られた、エチル　５－［２－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（５１．９ｇ）の１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）溶液へ、水（１７０ｍＬ）、製造例２９（３）で得られた４－ヨード－２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン（３５．６ｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６．５２ｇ）および炭酸セシウム（１１０ｇ）を加え、反応混合物を１１０℃で

６時間反応した。反応液を室温に戻した後、有機層を分配した。有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣へ、水層、酢酸エチル（７００ｍ）および水（１００ｍＬ）を加え、有機層を分配した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で再抽出した。あわせた有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５％～１４％）で精製した。ついで、再度ＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，２％～１０％）で精製し、標記化合物（４３．５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１．５Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１．５Ｈ），１．９７（ｓ，１．５Ｈ），１．９８（ｓ，１．５Ｈ），１．９９（ｓ，１．５Ｈ），２．００（ｓ，１．５Ｈ），２．２５－２．５５（ｍ，２Ｈ），３．９２－４．２７（ｍ，６Ｈ），３．９９（ｓ，１．５Ｈ），４．００（ｓ，１．５Ｈ），４．６５－４．７５（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，０．５Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，０．５Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0335] （２）５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸の合成

エチル　５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（４３．２ｇ）のエタノール（５７４ｍＬ）溶液へ、室温で５規定水酸化ナトリウム水溶液（７９ｍＬ）を加え、反応混合物を６０℃で２時間１０分間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下に半量まで濃縮した。残渣へ水（３００ｍＬ）を加え

、減圧下にエタノールを留去した。得られた残渣へ、ＭＴＢＥ（１３０ｍＬ）を加え、水層を分配した。有機層を水（３０ｍＬ）で抽出した。あわせた水層を，氷冷下に５Ｎ塩酸（７８ｍＬ）にて酸性化後、酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して標記化合物（３９．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９１（ｓ，１．５Ｈ），１．９４（ｓ，１．５Ｈ），１．９８（ｓ，１．５Ｈ），２．０１（ｓ，１．５Ｈ），２．２５－２．５６（ｍ，２Ｈ），３．９２－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．９６（ｓ，１．５Ｈ），４．００（ｓ，１．５Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．７７（ｍ，１Ｈ），６．９９（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｂｒｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，０．５Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，０．５Ｈ），７．９０（ｓ，０．５Ｈ），７．９４（ｓ，０．５Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0336] （３）５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（３８．７ｇ）のＤＭＦ（２９０ｍＬ）溶液へ、室温下にＣＤＩ（２１．４ｇ）を一度に加え、室温で９５分間撹拌した。この反応混合物へ、２８％アンモニア水（９５ｍＬ）を加え、室温で３５分間撹拌した。反応液へ再度２８％アンモニア水（９５ｍＬ）を加え、室温で９０分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣へクロロホルム（２５０ｍＬ）と水（８０ｍＬ）を加え、有機層を分配した。水層をクロロホルム（５０ｍＬ）で再抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液（６０ｍＬｘ３）および飽和食塩水で順次洗浄し、無水

硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を、シリカパッド（ＮＨ－シリカゲル）に通過させた。濾液を減圧下に濃縮して、標記化合物（３７．２ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９８（ｂｒｓ，６Ｈ），２．２４－２．６０（ｍ，２Ｈ），３．９０－４．２０（ｍ，３Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．７１（ｍ，１Ｈ），５．３２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．０５（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0337] （４）（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

５－［２－フルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３７．２ｇ）のＤＭＳＯ（１８６ｍＬ）溶液へ、室温下に、水酸化ナトリウム粉末（９．４３ｇ）を１度に加えた。反応混合物を、同温で５０分間、次いで７０℃で４５分間撹拌した。水冷下に、反応液へ水（６００ｍＬ）を滴下で加え、次いで氷酢酸（１３．５ｍＬ）を滴下で加えた。析出した粉末を濾取した。濾取物を水およびＭＴＢＥで洗浄後、減圧下に乾燥して、標記化合物（３４．０ｇ）を得た。

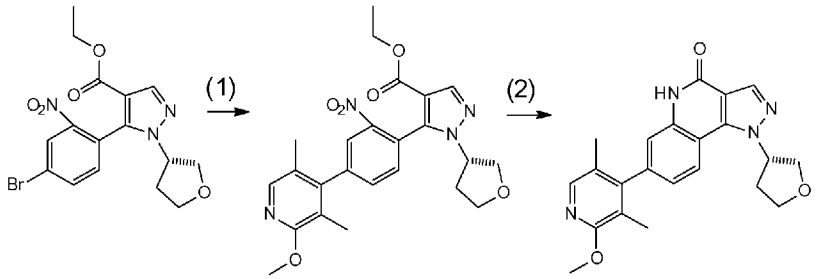
標記化合物の^{1}Ｈ－ＮＭＲとＥＳＩ－ＭＳは、実施例２５のそれと一致した。また標記化合物は（－）の旋光性を示し、その光学純度は９９％ｅｅ［　ＡＤ－Ｈ，　１００％エタノール、保持時間：９．７分］以上であった。

[0338] 実施例２７

（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノ

リン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化87]



[0339] （１）エチル　５－［４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－２－ニトロフェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例７（１）で得られたエチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．５ｇ）をトルエン（５０ｍＬ）に溶解した。その溶液に、製造例２９で得られた（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）ボロン酸（７２８ｍｇ）、ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２８ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１．１６ｇ）、および水（１０ｍＬ）を加え、１００℃で４時間反応した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）を加え、反応液をセライト™濾過した。濾液に酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール（２ｍＬ）を加え、加熱還流下で溶解させた。その溶液を氷水で冷却した。１時間後、析出した固体を濾取し、標記化合物（７５０ｍｇ）を得た。濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール（１ｍＬ）を加え、加熱還流下で溶解させた。その溶液を氷水で冷却した。１時間後、析出した固体を濾取し、標記化合物（４５０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．０７－１．１

４（ｍ，３Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，３Ｈ），２．２１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．５８（ｍ，１Ｈ），３．９２－４．００（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），４．０２－４．１８（ｍ，４Ｈ），４．２３（ｑ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．６６（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，０．６７Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，０．３３Ｈ），７．５１－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．９６－８．０２（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ）．

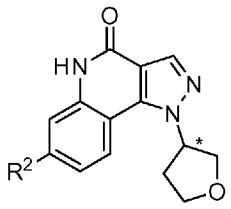
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0340] （２）<u>（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成</u>

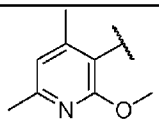
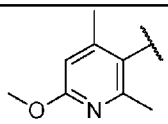
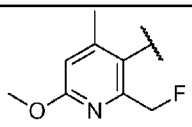
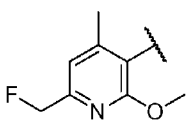
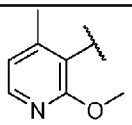
エチル　５－［４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－２－ニトロフェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１．１ｇ）をエタノール（１３ｍＬ）に懸濁した。この溶液に鉄粉（２８０ｍｇ）と飽和塩化アンモニウム水溶液（３ｍＬ）を加え、１００℃で３時間半撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライト™濾過した。濾液に酢酸エチル（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）を加え、分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸（２ｍＬ）に溶解し、５０℃にて撹拌した。４時間後、反応液を室温まで冷却し、水（２０ｍＬ）を加えた。析出した固体を濾取した。得られた固体に１－プロパノール（１０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）を加え、加熱還流下で溶解させた。その溶液を氷水で冷却した。１時間後、析出した固体を濾取し、ＭＴＢＥ（５ｍＬ）で洗浄して標記化合物（７８０ｍｇ）を得た。

[0341] 実施例２８～３２は、実施例２５と同様に合成した。

[化88]



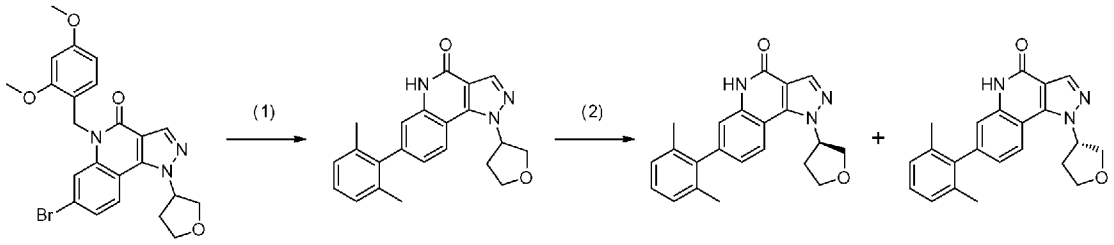
[表3]

実施例 キラルカラム 移動相 施光度（＋/－） 保持時間（分）	R^2	NMR, Mass
実施例28 OD－H 100%エタノール （＋）：7．0 （－）：6．0		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.10(s,3H),2.48(s,3H),2.54-2.65(m,1H),2.75-2.84(m,1H),3.86(s,3H),4.08-4.16(m,1H),4.22-4.28(m,1H),4.28-4.36(m,1H),4.38-4.44(m,1H),5.59-5.69(m,1H),6.73(s,1H),7.18(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.23(d,J=1.6Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.29(s,1H),9.60(brs,1H). ESI-MS m/z 391[M+H]$^+$
実施例29 OD－H 100%エタノール （＋）：8．5 （－）：6．2		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.03(s,3H),2.22(s,3H),2.55-2.67(m,1H),2.76-2.86(m,1H),3.97(s,3H),4.09-4.17(m,1H),4.23-4.29(m,1H),4.30-4.37(m,1H),4.39-4.46(m,1H),5.62-5.69(m,1H),6.54(s,1H),7.12(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.21(d,J=1.6Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),8.31(s,1H),10.00(brs,1H). ESI-MS m/z 391[M+H]'
実施例30 IA 100%エタノール （＋）：9．0 （－）：9．7		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.10(s,3H),2.56-2.67(m,1H),2.76-2.86(m,1H),4.01(s,3H),4.08-4.17(m,1H),4.23-4.37(m,2H),4.39-4.46(m,1H),5.01-5.20(m,2H),5.61-5.69(m,1H),6.74(s,1H),7.15-7.22(m,1H),7.27-7.30(m,1H),8.11(d,J=8.2Hz,1H),8.31(s,1H),10.11-10.25(m,1H). ESI-MS m/z 409[M+H]'
実施例31 AD－H 100%エタノール （＋）：6．0 （－）：7．1		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.17(s,3H),2.54-2.65(m,1H),2.76-2.85(m,1H),3.85(s,3H),4.08-4.16(m,1H),4.23-4.29(m,1H),4.29-4.36(m,1H),4.38-4.44(m,1H),5.33-5.49(m,2H),5.61-5.68(m,1H),7.03(s,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),7.21(s,1H),8.10(d,J=8.5Hz,1H),8.30(s,1H),9.41(brs,1H). ESI-MS m/z 409[M+H]$^+$
実施例32 AD－H 100%エタノール （＋）：5．8 （－）：7．5		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.15(s,3H),2.54-2.66(m,1H),2.76-2.85(m,1H),3.85(s,3H),4.12(td,J=8.4Hz,4.7Hz,1H),4.27(q,J=7.8Hz,1H),4.33(dd,J=7.8Hz,1.6Hz,1H),4.42(dd,J=8.4Hz,3.4Hz,1H),5.61-5.69(m,1H),6.89(d,J=5.5Hz, 1H),7.19(dd,J=8.4Hz,1.4Hz,1H),7.33(d,J=1.4Hz,1H),8.08-8.14(m,2H),8.30(s,1H),10.49(brs,1H). ESI-MS m/z 377[M+H]$^+$

[0342] 実施例３３

（＋）－７－（２，６－ジメチルフェニル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンおよび（－）－７－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化89]



[0343] 実施例２５と同様の方法により、原料に製造例５（４）で得られた（±）－７－ブロモ－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、および、２，６－ジメチルフェニルボロン酸を用いて（１）－（２）の反応を行い標記化合物を得た。なお、（２）の光学分割の際には、キラルカラム：ＩＢ、移動層：１００％－エタノール、流速：１．００ｍＬ／分の条件で、（－）体を４．０分、（＋）体を４．４分に確認したため、光学分割用ＩＢカラムを使用し、溶出溶媒：１００％－エタノール，流速：１０ｍＬ／分，溶出時間：６０分／回、インジェクション：１．５ｍＬ／回の条件で光学分割し、短保持時間：（－）体，長保持時間：（＋）体を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０６（ｓ，６Ｈ），２．６０－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．８３（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．４５（ｍ，１Ｈ），５．６２－５．７０（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．１９（ｍ，４Ｈ），７．２１－７．２４（ｍ，１Ｈ），８．１０－

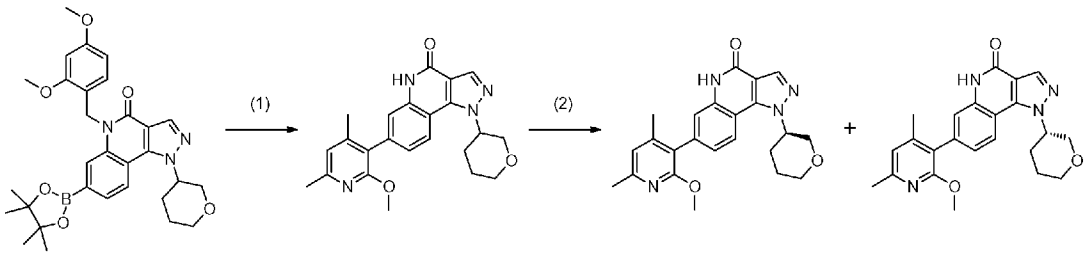
８．１２（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｂｒｓ，１Ｈ）

．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0344] 実施例３４　（＋）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンおよび（－）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化90]



[0345] 実施例２５と同様の方法により、原料に製造例４で得られた（±）－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、および製造例２６で得られた３－ブロモ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジンを用いて（１）－（２）の反応を行い標記化合物を得た。なお、（２）の光学分割の際には、キラルカラム：ＯＤ－Ｈ、移動層：１００％－エタノール、流速：１．００ｍＬ／分の条件で、（＋）体を４．８分、（－）体を５．２分に確認したため、光学分割用ＯＤ－Ｈカラムを使用して、溶出溶媒として１００％エタノールを用いて光学分割し、短保持時間：（＋）体、長保持時間：(－)体を得た。

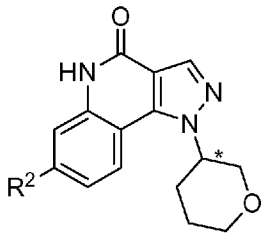
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９２－２．００（ｍ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．５４（ｍ，５Ｈ）

，３．５３－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．８８－３．９５（ｍ，１Ｈ），４．０４－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．９５－５．０５（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．７５（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），９．６３（ｓ，１Ｈ）．

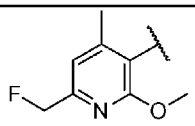
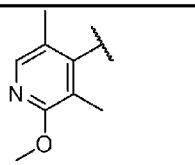
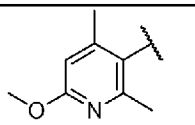
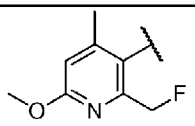
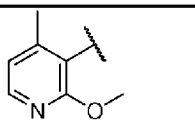
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0346] 実施例３５～３９は、実施例３４と同様に合成した。

[化91]



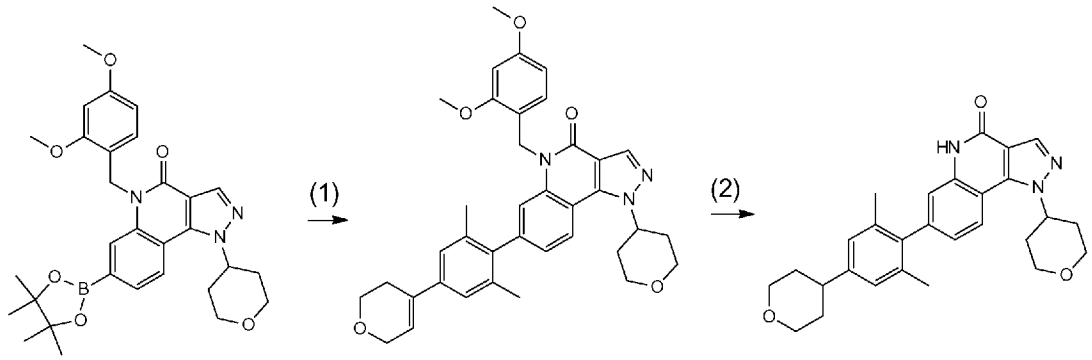
[表4]

実施例 キラルカラム 移動相 施光度（＋/－） 保持時間（分）	R^2	NMR, Mass
実施例35 AD－H 100%エタノール （＋）：5．8 （－）：6．4		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.93-2.02(m,2H),2.17(s,3H),2.37-2.55(m,2H),3.53-3.62(m,1H),3.85(s,3H),3.88-3.96(m,1H),4.04-4.11(m,1H),4.27-4.35(m,1H),4.95-5.05(m,1H),5.33-5.48(m,2H),7.03(s,1H),7.17-7.22(m,2H),8.11(d,J=8.6Hz,1H),8.28(s,1H),9.35(s,1H). ESI-MS m/z 423$[M+H]^+$
実施例36 OD－H 100%エタノール （＋）：4．6 （－）：5．1		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.91-2.04(m,8H),2.39-2.56(m,2H),3.54-3.62(m,1H),3.89-3.97(m,1H),4.00(s,3H),4.04-4.14(m,1H),4.28-4.36(m,1H),4.96-5.06(m,1H).7.07-7.12(m,1H),7.14(d,J=1.4Hz,1H),7.94(s,1H),8.14(d,J=8.2Hz,1H),8.30(s,1H),9.83(brs,1H). ESI-MS m/z 405$[M+H]^+$
実施例37 AD－H 100%エタノール （＋）：8．0 （－）：10．7		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.94-2.00(m,2H),2.02(d,J=0.6Hz,3H),2.22(s,3H),2.40-2.53(m,2H),3.52-3.62(m,1H),3.89-3.95(m,1H),3.96(s,3H),4.05-4.11(m,1H),4.28-4.35(m,1H),4.96-5.05(m,1H),6.54(s,1H),7.09(d,J=1.6Hz,1H),7.13(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),8.29(s,1H),9.01(brs,1H). ESI-MS m/z 405$[M+H]^+$
実施例38 OD－H 100%エタノール （＋）：5．2 （－）：5．8		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.92-2.03(m,2H),2.09(s,3H),2.39-2.54(m,2H),3.53-3.62(m,1H),3.89-3.97(m,1H),4.01(s,3H),4.05-4.13(m,1H),4.26-4.37(m,1H),4.95-5.20(m,3H),6.74(s,1H),7.17-7.23(m,2H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),8.29(s,1H),9.56-9.67(m,1H). ESI-MS m/z 423$[M+H]^+$
実施例39 AD－H 100%エタノール （＋）：6．0 （－）：6．6		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.93-2.01(m,2H),2.14(s,3H),2.38-2.53(m,2H),3.53-3.61(m,1H),3.87(s,3H),3.88-3.95(m,1H),4.04-4.11(m,1H),4.27-4.35(m,1H),4.95-5.04(m,1H),6.88(d,J=5.3Hz,1H),7.17(d,J=1.5Hz,1H),7.21(dd,J=8.2Hz,1.5Hz,1H),8.08-8.14(m,2H),8.28(s,1H),9.06(brs,1H). ESI-MS m/z 391$[M+H]^+$

[0347] 実施例４０

７－［２，６－ジメチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化92]



[0348] （１）７－［４－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

製造例１（５）で得られた、５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（６０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）溶液へ、水（０．２ｍＬ）、製造例５０で得られた４－（４－ブロモ－３，５－ジメチルフェニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（４４．１ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２．７ｍｇ）および炭酸セシウム（１０８ｍｇ）を加えた。この反応混合物を１００℃で終夜撹拌した。応液液を室温に戻した後、反応液へ酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，２０～５０％）で精製して標記化合物（４４ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　６０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0349] （２）７－［２，６－ジメチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ

ーピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

７－［４－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－２，６－ジメチルフェニル］－５－（２，４－ジメトキシベンジル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（４４ｍｇ）のエタノール（２ｍＬ）－ＴＨＦ（２ｍＬ）溶液へ、１０％パラジウム炭素（５０％含水品、１５ｍｇ）を加えた。反応混合物を、水素雰囲気下にて室温で４時間３５分撹拌した。反応液から触媒を濾去後、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣へＴＦＡ（１．５ｍＬ）を加えた。この反応混合物を６０℃で１４時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、反応液を減圧下に濃縮した。残渣へクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分配した。水層をクロロホルムで再抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム１００％　ついで酢酸エチル１００％）で精製した。目的画分を集め、濃縮した。得られた残渣へ酢酸エチルとＭＴＢＥを加えた。析出した固体を濾取、減圧下に乾燥して、標記化合物（１４．８ｍｇ）を得た。

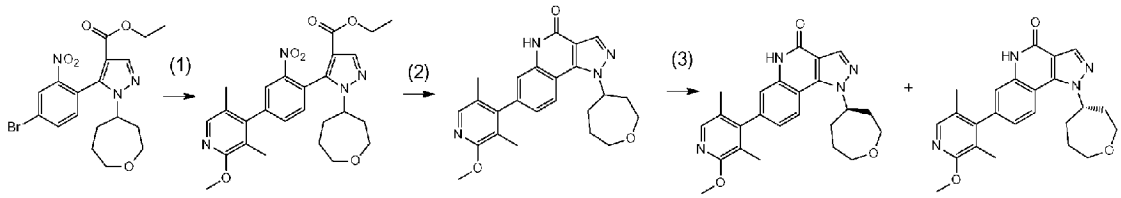
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．７９－１．９５（ｍ，４Ｈ），２．０７（ｓ，６Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，１１．６，４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．８１（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｔｄ，Ｊ＝１０．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），４，１２（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０３－５．１１（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，２Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），１０．２６（ｂｒｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

［0350］実施例４１

（＋）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンおよび（－）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化93]



[0351] （１）（±）－エチル　５－［４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－２－ニトロフェニル］－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

実施例２７－（１）と同様の方法により、製造例８で得られた（±）－エチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（８５ｍｇ）と、製造例２９で得られた（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）ボロン酸（４２．１ｍｇ）から、標記化合物（８０ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0352] （２）（±）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

実施例４５－（２）と同様の方法により、（±）－エチル　５－［４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－２－ニトロフェニル］－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（８０ｍｇ）から、標記化合物（５３ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９０－２．０

５（ｍ，２Ｈ），１．９４，１．９５，１．９６（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．７０（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．９２－４．０８（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），５．２０－５．２９（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），１０．３０（ｂｒｓ，１Ｈ）．

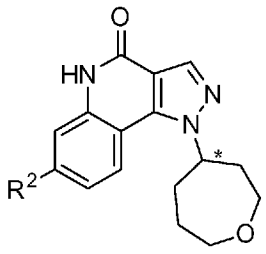
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0353] （３）（＋）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンおよび（－）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

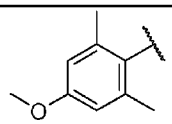
７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（オキセパン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（５３ｍｇ）をエタノール（５ｍＬ）に溶解し、ミリポアフィルターで濾過した。濾液を、ＤＡＩＣＥＬ社製ＣＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＤ－Ｈ（２０ｍｍφ×２５０ｍｍＬ），エタノール１００％，１０ｍＬ／分の条件で光学分割した。保持時間が１１分で（＋）の旋光性を示す標記化合物（１５．９ｍｇ、＞９８％ｅｅ［ＤＡＩＣＥＬ社製ＣＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＤ－Ｈ（０．４６ｃｍφ×２５ｃｍ）、２０％エタノール／ヘキサン、ＲＴ＝７．３分］）、および保持時間が１２分で（－）の旋光性を示す標記化合物（１６．７ｍｇ、＞９８％ｅｅ［ＤＡＩＣＥＬ社製ＣＩＲＡＬＣＥＬ（登録商標）ＯＤ－Ｈ（０．４６ｃｍφ×２５ｃｍ）、２０％エタノール／ヘキサン、ＲＴ＝７．９分］）を得た。

[0354] 実施例４２は、実施例４１と同様に合成した。

[化94]



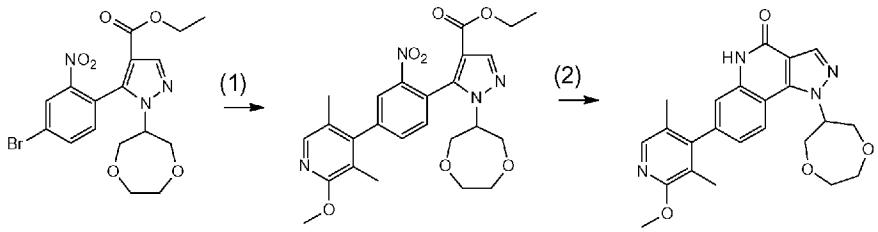
[表5]

実施例 キラルカラム 移動相 施光度（＋/－） 保持時間（分）	R^2	NMR, Mass
実施例42 IA 100%IPA （＋）：8．3 （－）：9．4		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.90-2.05(m,2H),2.05(s,3H),2.06(s,3H),2.31-2.68(m,4H),3.70-3.78(m,1H),3.85(s,3H),3.92-4.07(m,3H),5.19-5.28(m,1H),6.71(s,2H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),7.15(s,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),8.30(s,1H),9.62(brs,1H). ESI-MS m/z 418[M+H]$^+$

[0355] 実施例４３

１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化95]



[0356] （１）エチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－５－［４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－２－ニトロフェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例９－（２）で得られたエチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（８０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１．３ｍＬ）溶液へ、水（０．２ｍＬ）、製造例２９で得られた（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）ボロン酸（３９．５ｍｇ），Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１０．５ｍｇ）および炭酸セシウム（１７８ｍｇ）を加え、反応混合物を１００℃で６．７５時間撹拌した。反応混合物へ、（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）ボロン酸（１５ｍｇ）を加え、反応混合物を１００℃で２．５時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、反応液へ酢酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル，酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，２０～３３％）で精製し、標記化合物（６４ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．０９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１．５Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１．５Ｈ），１．９８（ｓ，１．５Ｈ），１．９９（ｓ，１．５Ｈ），２．０１（ｓ，１．５Ｈ），２．０２（ｓ，１．５Ｈ），３．７３－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．９０－４．０２（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），４．０３－４．１７（ｍ，４Ｈ），４．３０－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．４９（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－８．０１（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５１９［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0357] （２）１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

エチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－５－［４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－２－ニトロフェニル］－１

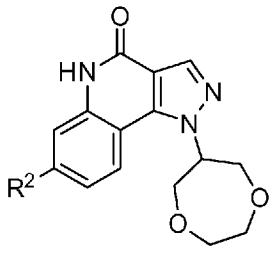
Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（６４ｍｇ）の氷酢酸（２ｍＬ）－水（０．１ｍＬ）溶液へ、鉄粉（２８．８ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、８０℃で２．５時間撹拌した。反応液を室温に戻し、反応液へ酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた。不溶物をセライト™で濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣の酢酸エチル溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液をＮＨ－シリカゲルパッドに通した。溶出物を減圧下に濃縮した。残渣へ酢酸エチル（０．３ｍＬ）とＭＴＢＥ（０．３ｍＬ）を加えた。析出した固体を濾取し、減圧下に乾燥し、標記化合物（２９．１ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９３（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），３．９０－４．０７（ｍ，４Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．８Ｈｚ，２Ｈ），５．５０（ｔｔ，Ｊ＝６．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），１０．２３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

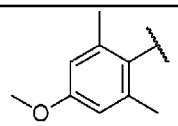
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0358] 実施例４４は、実施例４３と同様に合成した。

[化96]



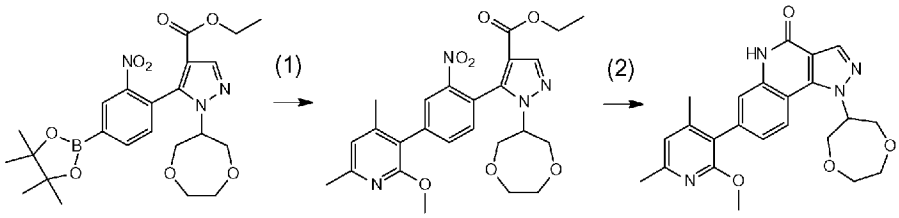
[表6]

#	R^2	NMR, Mass
44		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.05(s,6H),3.85(s,3H),3.91-4.07(m,4H),4.38(dd,J=12.8,6.0Hz,2H),4.44(dd,J=12.8,6.8Hz,2H),5.51(tt,J=6.8,6.0Hz,1H),6.71(s,2H),7.12(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.24(brs,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.36(s,1H),10.43(brs,1H). ESI-MS m/z 420[M+H]$^+$

[0359] 実施例４５

１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化97]



[0360] （１）エチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－５－｛４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－２－ニトロフェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例９－（３）で得られたエチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－５－｛２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（６１ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１．２ｍＬ）溶液へ、水（０．３ｍＬ）、製造例２６で得られた３－ブロモ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン（３２．５ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７．２ｍｇ）および炭酸セシウム（１２２ｍｇ）を加え、反応混合物を１００℃で４時間反応した。反応液へＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７．２ｍｇ）を加え、反応混合物を１００℃で１時間１０分間反応した。反応液を室温に戻した後、反応液へ酢

酸エチルと水を加え、有機層を分配した。得られた有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１５～２０％）で精製し、標記化合物（１５ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），３．７４－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．９１－４．１６（ｍ，６Ｈ），４．２８－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．５５（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ）７．２９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５１９［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0361] （２）<u>１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成</u>

エチル　１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－５－｛４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－２－ニトロフェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１５ｍｇ）の氷酢酸（１ｍＬ）－水（０．０５ｍＬ）溶液へ、鉄粉（１７ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、８０℃で４．２５時間撹拌した。反応液を室温に戻し、反応液へ酢酸エチル（５ｍＬ）を加えた。不溶物をセライト™濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣の酢酸エチル溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（シリカゲル，酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，６６％）で精製し、標記化合物（１．５ｍｇ）を得た。

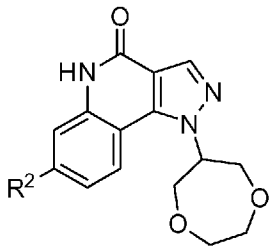
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０９（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．９１－３．９９（ｍ，２Ｈ），４．００－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝１

２．８，６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，６．４Ｈｚ，２Ｈ），５．４９（ｔｔ，Ｊ＝６．８，６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．２１（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），９．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）．

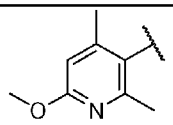
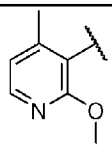
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0362] 実施例４６，４７は、実施例４５と同様に合成した。

[化98]



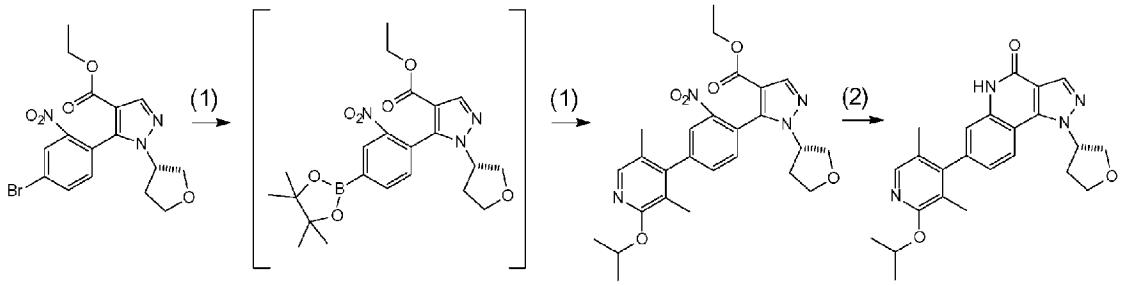
[表7]

#	R^2	NMR, Mass
46		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.02(s,3H),2.21(s,3H),3.91-3.99(m,2H),3.96(s,3H),4.00-4.07(m,2H),4.38(ddd,J=13.2,6.4,2.4Hz,2H),4.44(dd,J=13.2,6.4Hz,2H),5.50(tt,J=6.8,6.4Hz,1H),6.54(s,1H),7.12(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.17(d,J=1.6Hz,1H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),8.34(s,1H),9.78(brs,1H). ESI-MS m/z 421[M+H]$^+$
47		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.14(s,3H),3.87(s,3H),3.91-3.99(m,2H),4.00-4.07(m,2H),4.37(dd,J=12.8,6.4Hz,2H),4.43(dd,J=12.8,6.4Hz,2H),5.50(tt,J=6.4,6.0Hz,1H),6.88(d,J=5.6Hz,1H),7.18-7.22(m,2H),8.08-8.13(m,2H),8.35(s,1H),9.29(brs,1H). ESI-MS m/z 407[M+H]$^+$

[0363] 実施例４８

（Ｓ）－７－（２－イソプロピルオキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化99]



[0364] （１）エチル　５－［４－（２－イソプロピルオキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－２－ニトロフェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例７－（２）と同様の方法により、製造例７－（１）で得られたエチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２００ｍｇ）をエチル　５－［２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートに変換した。反応液に製造例４７で得られた４－ヨード－２－イソプロピルオキシ－３，５－ジメチルピリジン（１４２ｍｇ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液と水（０．５ｍＬ）を加え１１０℃で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチルと水を加え分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン、５０％～１００％）で精製し、標記化合物（１３８．１ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　５１７［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0365] （２）（Ｓ）－７－（２－イソプロピルオキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

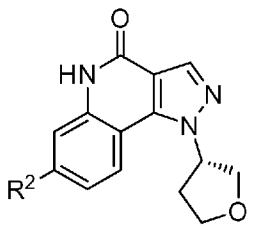
実施例４５－（２）と同様の方法により、エチル　５－［４－（２－イソプロピルオキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－２－ニトロフェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１３８．１ｍｇ）から、標記化合物（６７．１ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３７－１．４１（ｍ，６Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ），２．５９－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．８３（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．４６（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．４０（ｍ，１Ｈ），５．６２－５．６９（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．９２（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），１０．１８（ｓ，１Ｈ）．

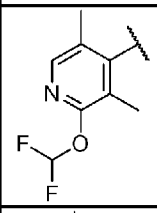
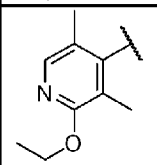
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

［0366］　実施例４９および５０は、実施例４８と同様に合成した。

［化100］



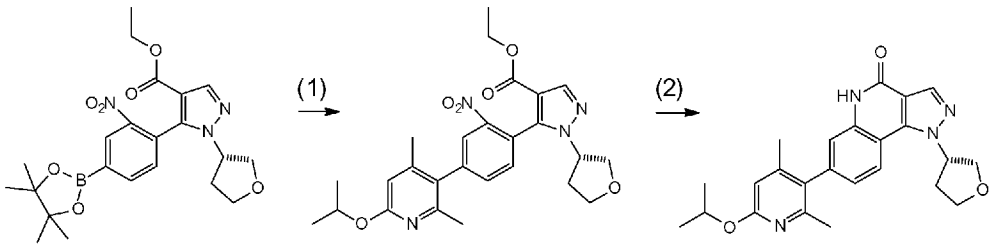
[表8]

#	R^2	NMR, Mass
49		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):2.01(s,6H),2.59-2.64(m,1H),2.70-2.90(m,1H),4.10-4.20(m,1H),4.25-4.35(m,2H),4.40-4.45(m,1H),5.60-5.63(m,1H),6.99-7.10(m,2H),7.52(t,J=72.0Hz,1H),7.96(s,1H),8.14-8.17(m,1H),8.31(s,1H),9.01(brs,1H). ESI-MS m/z 449[M+Na]$^+$
50		^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):1.43(t,J=7.13Hz,3H),1.94(s,3H),1.95(s,3H),2.55-2.68(m,1H),2.76-2.87(m,1H),4.12-4.20(m,1H),4.23-4.37(m,2H),4.38-4.46(m,3H),5.57-5.72(m,1H),7.07-7.09(m,1H),7.17-7.18(m,1H),7.92(s,1H),8.12-8.14(m,1H),8.31(s,1H),10.07(brs,1H). ESI-MS m/z 405[M+H]$^+$

[0367] 実施例５１

（Ｓ）－７－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化101]



[0368] （１）エチル　５－［４－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－２－ニトロフェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例７－（２）で得られたエチル　５－［２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（７０ｍｇ）を１，４－ジオキサン（１ｍＬ）と水（０．２ｍＬ）の混合液に溶解し、３－ブロモ－６－イソプロピルオキシ－２

，４－ジメチルピリジン（４１．１ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１７．７ｍｇ）および炭酸セシウム（１５０ｍｇ）を加えた。この反応混合物を１１０℃で終夜撹拌した。応液液を室温に戻した後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１０～５０％～１００％）で精製して標記化合物（６６．５ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0369] （２）（Ｓ）－７－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

エチル　５－［４－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－２－ニトロフェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（６５．１ｍｇ）の氷酢酸（１．５ｍＬ）－水（０．１５ｍＬ）溶液を８０℃で１５分撹拌した。この溶液に鉄粉（４５．１ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、同温で２時間撹拌した。反応液を室温に戻し、反応液へ酢酸エチル（５ｍＬ）を加えた。不溶物をセライト^{TM}濾去した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣の酢酸エチル溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮した。残渣にＭＴＢＥを加え懸濁し、トリチュレートした。析出している固体を濾取し、標記化合物（３５．１ｍｇ）を得た。

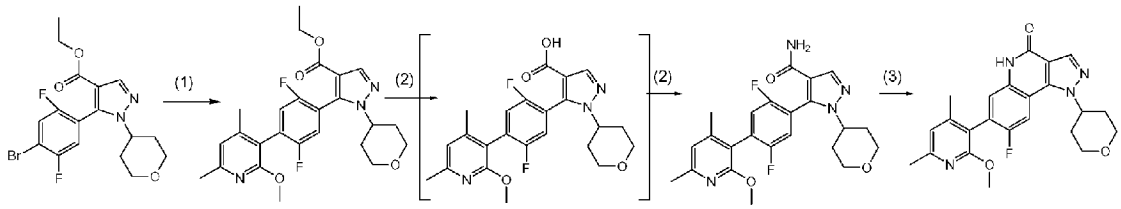
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．３８（ｄ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，６Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．８７（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．４５（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．３５（ｍ，１Ｈ），５．６１－５．６９（ｍ，１Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．１７（ｍ，１Ｈ），８．０９－８．１１（ｍ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0370] 実施例５２

８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化102]



[0371] （１）エチル　５－［２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例１０で得られたエチル　５－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１８０ｍｇ）、製造例２７で得られた（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）ボロン酸（９０ｍｇ）、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）の混合液にＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（５０ｍｇ）、炭酸セシウム（２８２ｍｇ）および、水（０．５ｍＬ）を加え、１１０℃で６時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和食塩水を加え綿栓ろ過した。有機層を分配し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，２５％～４６％～５３％）に供し、標記化合物（１５７ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４９４［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0372] （２）５－［２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４

ーイル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

エチル　５－［２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（１５７ｍｇ）のエタノール溶液（３ｍＬ）に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．３ｍＬ）を加え５５℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣にクロロホルムと５Ｎ塩酸および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮し、粗精製物として５－［２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル］－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１５５ｍｇ）を得た。このカルボン酸（１５５ｍｇ）をＤＭＦ（１ｍＬ）とＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解した後、ＣＤＩ（１０８ｍｇ）を加え、室温で約１．５時間攪拌した。反応液に２８％アンモニア水溶液（０．３５ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和食塩水を加え分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にｎ－ヘプタン／ＭＴＢＥ（１／９）を加え固化させ標記化合物（８２ｍｇ）を得た。標記化合物は、更に精製することなく次の反応に用いた。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６５［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

[0373] （３）８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（８１ｍｇ）のＮＭＰ溶液（０．４ｍＬ）にＫＴＢ（４１ｍｇ）を加え、９０℃に加熱した。１時間後、更

にＫＴＢ（２０ｍｇ）を加え３０分間撹拌した。

反応液を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）、水（１ｍＬ）を加え、生成した固体をろ過し、水（２ｍＬ）で洗浄し、６０℃減圧乾燥し標記化合物（５７ｍｇ）を得た。

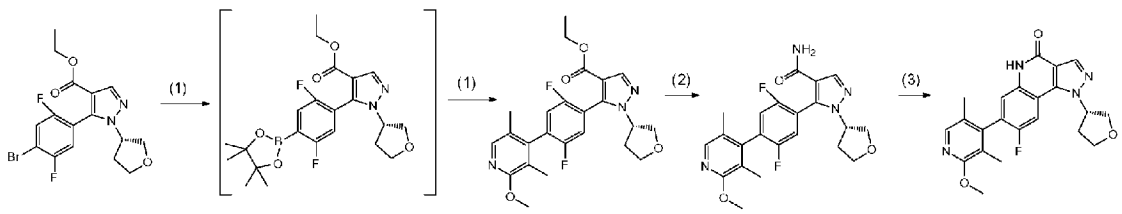
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１１（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．６３（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），４．２０－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．９３－５．０３（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝６．４４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１０．３５Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），１０．９３（ｂｒｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0374] 実施例５３

<u>（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成</u>

[化103]



[0375] （１）<u>エチル　５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成</u>

製造例１１－１で得られたエチル　５－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（４．３１ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロ

ン（３．２７ｇ）、酢酸カリウム（３．１６ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ錯体（４３９ｍｇ）をＤＭＦ（４１．６ｍＬ）に加え窒素雰囲気下で９５℃で撹拌した。２時間後、反応液を１０５℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、セライト™ろ過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水と酢酸エチルを加えた後、室温で５分間撹拌した。この混合物を再びセライト™ろ過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、セライト™ろ過した。濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘプタン／酢酸エチル，２０％～３０％～８０％）にて精製し、エチル　５－（２，５－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２．９５ｇ）を得た。得たエチル　５－（２，５－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（９００ｍｇ）、製造例２９（３）で得られた４－ヨード－２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン（６３４ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１６ｍｇ）および炭酸セシウム（１．９６ｇ）を１，４－ジオキサン（９．３ｍＬ）と水（３．１ｍＬ）の混合溶媒に加え、２．５時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和食塩水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。濾液を濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１回目；１５％～３６％～４７％、２回目；１０％～３０％～３５％）で精製し、標記化合物（２８０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．１７－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．９９－２．０６（ｍ，６Ｈ），２．２６－２．５５（ｍ，２Ｈ），３．９２－４．２９（ｍ，９Ｈ），４．６５－４．７５（ｍ，１Ｈ），６．９５－７．０３（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

[0376] （２）５－［２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

エチル　５－［２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２８０ｍｇ）のエタノール溶液（３．６ｍＬ）に５Ｎ水酸化ナトリウム（０．５ｍＬ）を加え６５℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、クロロホルムと飽和食塩水を加え、５Ｎ塩酸と飽和塩化アンモニウムを用いてｐＨ６へ調整した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（２３８ｍｇ）を粗精製物として得た。このカルボン酸（２３８ｍｇ）のＤＭＦ溶液（３ｍＬ）にＣＤＩ（１２１ｍｇ）を加え室温で１時間撹拌した。この反応液へ２８％アンモニア水溶液（０．６ｍＬ）を加えた後、終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。濾液をシリカゲルパッド（ＮＨシリカゲル；酢酸エチルで溶出）に通し、得た濾液を減圧下濃縮し、標記化合物（１８６ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：１．９５－２．１０（ｍ，６Ｈ），２．２５－２．５７（ｍ，２Ｈ），３．９１－４．２９（ｍ，７Ｈ），４．６９（ｂｒｓ，１Ｈ），５．２４－５．５７（ｍ、２Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．７９，５．６６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．９４－７．９９（ｍ，２Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４５１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

[0377] （３）（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリ

ジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

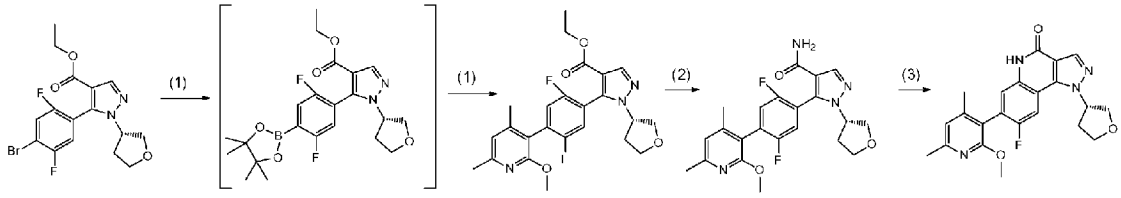
５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）フェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１８６ｍｇ）のＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）溶液に水酸化ナトリウム（粉末状、８２ｍｇ）を加え７５℃で１．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、撹拌下で水（５．５ｍＬ）を加え、更に酢酸（０．１２ｍＬ）を加え、３０分間撹拌した。生成した固体をろ過し、水（５ｍＬ）で洗浄した後、減圧下、６０℃で１時間乾燥し、標記化合物（１５５ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９８（ｓ，３Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．８６（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），４．１３（ｔｄ，Ｊ＝８．４０，４．６９Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｄｔ、Ｊ＝９．５７，３．０３Ｈｚ，１Ｈ），５．５２－５．６２（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．９６Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），１０．８２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０９［Ｍ＋１］$^+$

[0378] 実施例５４（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化104]



[0379] （１）エチル　５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－

ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　５－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（４．３１ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（３．２７ｇ）、酢酸カリウム（３．１６ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ錯体（４３９ｍｇ）をＤＭＦ（４１．６ｍＬ）に加え窒素雰囲気下で９５℃で攪拌した。約２時間後、反応液を１０５℃で約４時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、セライト™でろ過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水と酢酸エチルを加えた後、室温で５分間攪拌した。この混合物を再びセライト™でろ過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、セライト™でろ過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル，２０％～３０％～８０％）にて精製し、エチル　５－（２，５－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２．９５ｇ）を得た。エチル　５－（２，５－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（８１２ｍｇ）、３－ブロモ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン（４９０ｍｇ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１３０ｍｇ）および炭酸セシウム（１．７７ｇ）を１，４－ジオキサン（９．００ｍＬ）と水（３．００ｍＬ）の混合溶媒に加え、４時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和食塩水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。濾液を濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，１１％～３０％～５０％）で精製し、標記化合物（３９７ｍｇ）を得た。本標記化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｎａ］＋

[0380] （２）５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

エチル　５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（３９７ｍｇ）のエタノール溶液（５ｍＬ）に５Ｎ水酸化ナトリウム（０．８ｍＬ）を加え７０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、クロロホルムと飽和食塩水を加え、５Ｎ塩酸と飽和塩化アンモニウムを用いてｐＨ６へ調整した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４５７ｍｇ）を残渣として得た。このカルボン酸（４５７ｍｇ）のＤＭＦ溶液（６ｍＬ）にＣＤＩ（２１１ｍｇ）を加え室温で攪拌した。７５分後に２８％アンモニア水溶液（０．８８ｍＬ）を加えた後、終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、生じた固体をろ過し、ジクロロメタン、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，６０％～８０％～８５％）で精製し、標記化合物（１９９ｍｇ）を得た。本標記化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４５１［Ｍ＋Ｎａ］＋

[0381] （３）（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

５－（２，５－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１９９ｍｇ）のＤＭＳＯ（２ｍＬ）溶液に水酸化ナトリウム（粉末状、７４ｍｇ）を加え７５℃で１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、攪拌下で水、酢酸（０．１０６ｍＬ）、酢酸エチルを加えた。生成した固体をろ過し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、生じた固体をろ過で除去した。濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，５５％～９０％～９６％）で精製した後、ＭＴＢＥ／ｎ－ヘプタンから固化し標記化合物（３３ｍｇ）を得た

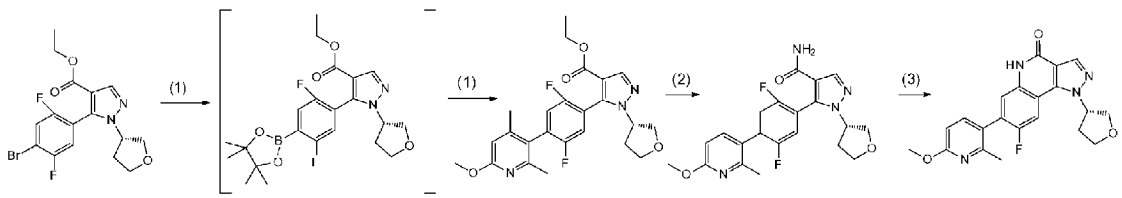
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．１１（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．８４（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．０７－４．４０（ｍ，４Ｈ），５．４９－５．６２（ｍ，１Ｈ），６．６８－６．７８（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．８４（ｍ，１Ｈ），８．２５－８．３２（ｍ，１Ｈ），１０．１６(ｂｒ.ｓ.，１Ｈ).

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０９［Ｍ＋１］$^+$

[0382] 実施例５５

（Ｓ）－８－フルオロ－７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化105]



[0383] （１）エチル　５－（２，５－ジフルオロ－４－（６－メトキシ－２，４－

ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシラートの合成

実施例５３に準じて合成したエチル　５－［２，５－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（４３０ｍｇ）、製造例２３で得られた３－ブロモ－６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン（２２３ｍｇ）、フッ化水素カリウム（２５４ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（９０ｍｇ）およびリン酸三カリウムｎ水和物（４００ｍｇ）のＤＭＥ（８ｍＬ）と水（２ｍＬ）の混合物を１１０℃で７時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルと飽和食塩水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。濾液を濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン：１６％～３７％～４６％）、および、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン：２８％～４９％～５４％）で精製し、標記化合物（１４４ｍｇ）を得た。本化合物は更に精製することなく次の反応に用いた。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

（２）－（３）の反応は、実施例５３に準じて行った。但し、（３）において、粗精製物として得られた標記化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，６０％～９５％）に供した後、ＭＴＢＥから固化することで精製し、標記化合物を得た。

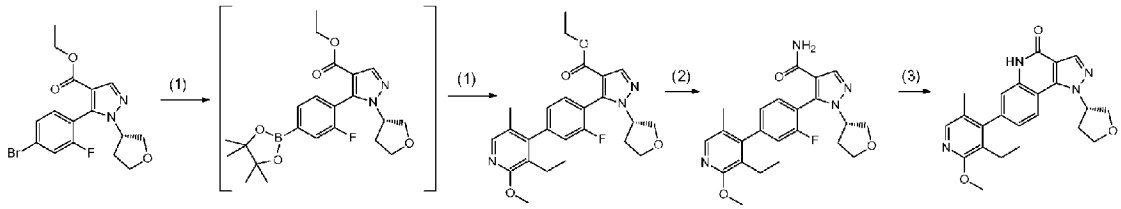
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：２．０２－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．８７（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），４．１３（ｔｄ，Ｊ＝８．４４，４．５９Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝９．８６，　３．２２Ｈｚ，１Ｈ），５．５１－５．６３（ｍ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝０．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝１０．１５Ｈｚ

，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），１０．３８(ｂｒｓ，１Ｈ).

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０９［Ｍ＋Ｈ］＋

[0384] 実施例５６　（Ｓ）－７－（３－エチル－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化106]



[0385] 実施例５３に準じて、製造例６（１）で得られたエチル　５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートと製造例４９で得られた３－エチル－４－ヨード－２－メトキシ－５－メチルピリジンを用いて、（１）－（３）の反応を行い標記化合物を得た。

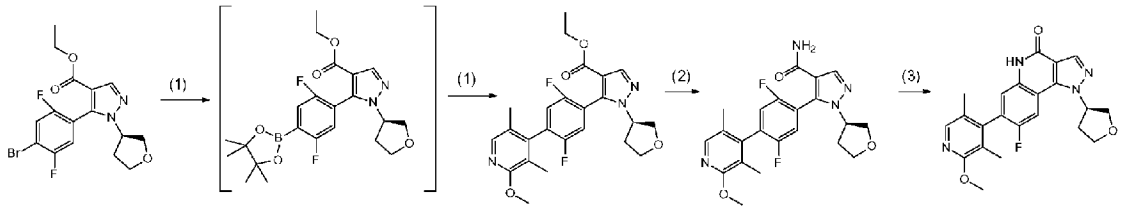
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：０．９４－１．０６（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．９６（ｍ，３Ｈ），２．３５（ｑ，Ｊ＝７．４８Ｈｚ，２Ｈ），２．５５－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．８８(ｍ，１Ｈ)，３．９６－４．０５（ｍ，３Ｈ），４．０８－４．１９(ｍ，１Ｈ)，４．２２－４．３８(ｍ，２Ｈ)，４．３８－４．４８(ｍ，１Ｈ)，５．６０－５．７２（ｍ，１Ｈ)，７．０９(ｄｄ，Ｊ＝８．３０，１．６６Ｈｚ，１Ｈ)，７．２０－７．２５(ｍ，１Ｈ)，７．９３－７．９５(ｍ，１Ｈ)，８．１２(ｄ，Ｊ＝８．２０Ｈｚ，１Ｈ)，８．３０(ｓ，１Ｈ)，１０．３８(ｂｒｓ，１Ｈ).

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］＋

[0386] 実施例５７　（Ｒ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－

ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

［化107］



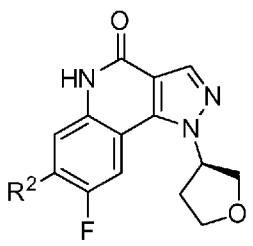
［0387］実施例５３に準じて、製造例１１－２で得られたエチル　５－（４－ブロモ－２，５－ジフルオロフェニル）－１－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートと製造例２９（３）で得られた４－ヨード－２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジンを用いて（１）－（３）の反応を行い、標記化合物を得た。但し、（３）において、粗精製物として得られた標記化合物は、１－プロパノールで洗浄することで精製した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．９８（ｓ，３Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．８９（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），４．１３（ｔｄ，Ｊ＝８．４０，４．６９Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．４８（ｍ，１Ｈ），５．５１－５．６４（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１０．１５Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝０．７８Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），１１．０５（ｂｒｓ，１Ｈ）．

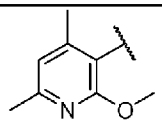
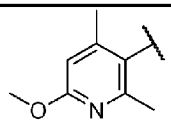
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

［0388］　実施例５８および５９は、実施例５７と同様に合成した。

［化108］

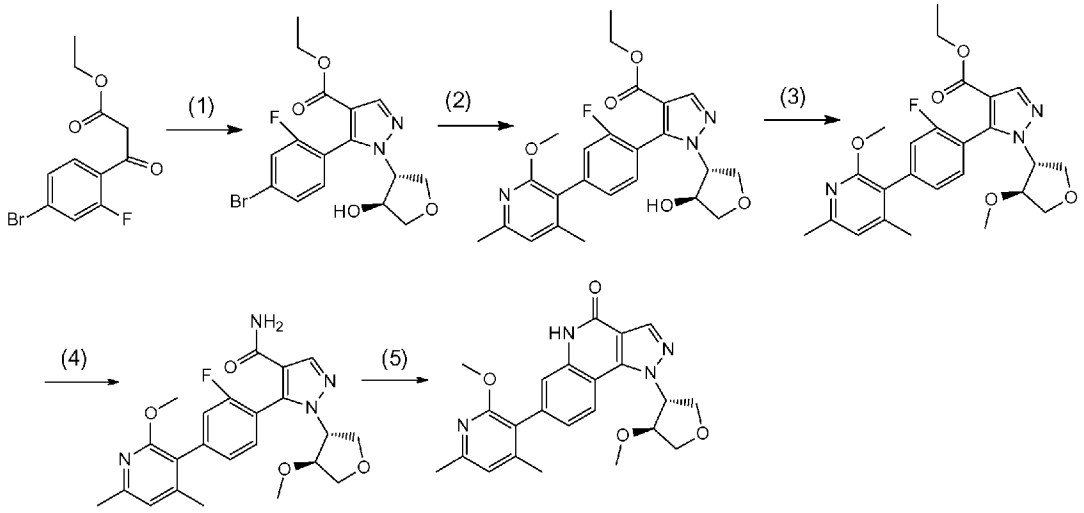


[表9]

#	R^2	NMR, Mass
58		^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ(ppm):2.11(s,3H),2.50(s,3H),2.56-2.69(m,1H),2.71-2.87(m,1H),3.87(s,3H),4.12(td,J=8.40,4.69Hz,1H),4.21-4.36(m,1H),4.38-4.47(m,1H),5.50-5.61(m,1H),6.73-6.78(m,1H),7.36(d,J=6.44Hz,1H),7.79(d,J=10.15Hz,1H),8.30(s,1H),11.05(d,J=8.01Hz,1H). ESI-MS m/z 409[M+H]$^+$
59		^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ(ppm):2.06(s,3H),2.25(s,3H),2.57-2.70(m,1H),2.74-2.85(m,1H),3.98(s,3H),4.13(td,J=8.35,4.59Hz,1H),4.22-4.37(m,2H),4.43(dd,J=9.57,3.32Hz,1H),5.54-5.62(m,1H),6.57(s,1H),7.30(d,J=6.64Hz,1H),7.82(d,J=9.96Hz,1H)8.32(s,1H),10.96(brs,1H). ESI-MS m/z 409[M+H]'

[0389] 実施例６０　７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化109]



[0390] （１）エチル　５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－３－イル）ヒドラジン塩酸塩の代わりに製

造例１８で得られた（３ＳＲ，４ＲＳ）－４－ヒドラジニルテトラヒドロフラン－３－オール塩酸塩を用いて、製造例７に準じて標記化合物を合成した。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４２１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

[0391] （２）エチル　５－（２－フルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　５－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（３．８ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．９０ｇ）、酢酸カリウム（２．８０ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ錯体（４８０ｍｇ）をＤＭＦ（３８．３ｍＬ）に加え窒素雰囲気下で９０℃で撹拌した。この反応液を約２時間撹拌した後、製造例２６で得られた３－ブロモ－２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン（３．０９ｇ）のＤＭＦ溶液（１５ｍＬ）および水（２２ｍＬ）を加え、１２０℃に昇温して更に約５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルパット（ＮＨシリカゲル，酢酸エチルで溶出）に通した。濾液を２００ｍＬ程度まで濃縮した後、飽和食塩水を加え分配した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥しろ過した。濾液を濃縮し、残渣をＮＨシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，７０％－９０％）で精製し、標記化合物（２．２６ｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0392] （３）エチル　５－（２－フルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

エチル　５－（２－フルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリ

ジン－３－イル）フェニル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（６１２ｍｇ）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）に水素化ナトリウム（６０％オイルディスパージョン，８６ｍｇ）を氷冷下で加え３分間撹拌した。反応液にヨウ化メチル（０．１４２ｍＬ）を加え、同温にて５分間撹拌した後、室温に昇温し、更に２時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥しろ過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，２７％～４８％）で精製し、標記化合物（３７９ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４９２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

[0393] （４）５－（２－フルオロ－４－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）フェニル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドの合成

実施例５３の（２）に準じて、標記化合物を合成した。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４６３［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

[0394] （５）７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

実施例５３に準じて、標記化合物を得た。但し、粗精製物として得られた標記化合物は、ＭＴＢＥを用いて洗浄することで精製した。

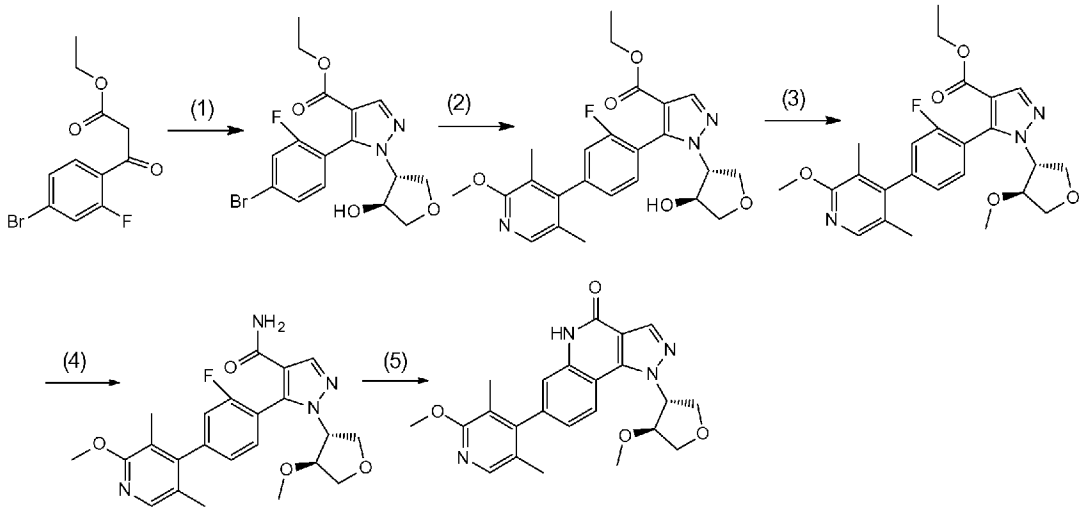
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ（ｐｐｍ）：２．１０（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝１０．１５，２．１５Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝９．４７，６．３５Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．７０（ｍ，１Ｈ），５．４７－５．５１（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．７４（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２３（ｍ，１Ｈ），７

．２７－７．３０（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．３２（ｍ，１Ｈ），１０．１１（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４２１［Ｍ＋Ｈ］＋

[0395] 実施例６１　７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－［（３ＲＳ，４ＳＲ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化110]



[0396] 実施例６０に準じて、製造例２９（３）で得た４－ヨード－２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジンを用いて（１）－（５）の反応を行い標記化合物を得た。

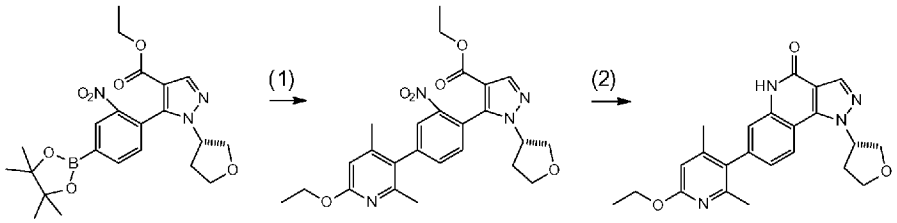
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．８９－２．００（ｍ，６Ｈ），３．４２（ｄ，Ｊ＝０．５９Ｈｚ，３Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），４．０７－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝９．４７，６．３５Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝４．６９，１．９５Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝６．２０，４．２５，１．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．３４（ｍ，１Ｈ），１０．１１（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0397] 実施例６２

（Ｓ）－７－（６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

[化111]



[0398] （１）エチル　５－［４－（６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－２－ニトロフェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレートの合成

製造例７－（２）で得られたエチル　５－［２－ニトロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（２００ｍｇ）を１，４－ジオキサン（４ｍＬ）と水（１ｍＬ）の混合液に溶解し、製造例５１で得られた３－ブロモ－６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン（１２１ｍｇ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２５ｍｇ）および炭酸セシウム（４２８ｍｇ）を加え、マイクロウエーブ反応装置を用いて１３０℃で３時間反応した。応液液を室温に戻した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過して除去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ｎ－ヘプタン，３０％～１００％）で精製し、標記化合物（９７ｍｇ）を得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

[0399] （２）（Ｓ）－７－（６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル

）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

エチル　５－［４－（６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－２－ニトロフェニル］－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（９７ｍｇ）を氷酢酸（１ｍＬ）に溶解した。この溶液に鉄粉（５６ｍｇ）を加え、９０℃で４時間撹拌した。反応液を室温に戻し、反応液へ水（２ｍＬ）を加えた。析出した固体を濾取し、水で洗浄した。得れられた固体をエタノール（１ｍＬ）に９０℃で溶解した。この溶液を氷冷し、析出した固体を濾取した。得られた固体をＭＴＢＥで洗浄し、標記化合物（１６ｍｇ）を得た。

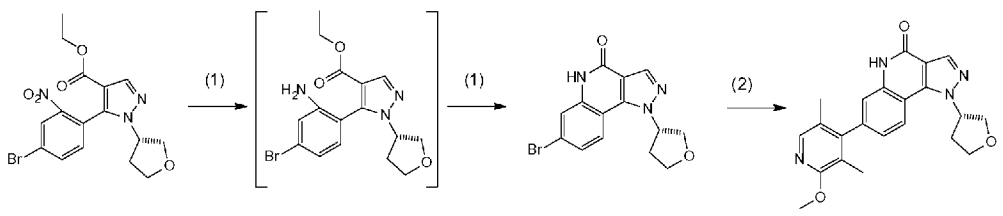
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ（ｐｐｍ）：１．４３（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，　３Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．８７（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．４７（ｍ，４Ｈ），５．６２－５．７０（ｍ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），１１．０２（ｂｒｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

［0400］実施例６３

（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒロドフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

［化112］



[0401] （１）（Ｓ）－７－ブロモ－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

製造例７（１）で得られたエチル　５－（４－ブロモ－２－ニトロフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾロ－４－カルボキシレート（１００ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）溶液にハイドロサルファイトナトリウム（２６５ｍｇ）を０℃にて加えた。この混合物を室温にて４６時間撹拌した。反応液を０℃に冷却した後、５Ｎ塩酸（０．２５ｍＬ）を加えた。この混合物を室温にて３時間撹拌した。０℃に冷却した後、反応液に５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．２５ｍＬ）を加えた。この混合物を酢酸イソプロピルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧下濃縮した。エチル　５－（２－アミノ－４－ブロモフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾロ－４－カルボキシレート（７１ｍｇ）を粗精製物として得た。更に精製することなく次のステップに用いた。粗精製物として得られたエチル５－（２－アミノ－４－ブロモフェニル）－１－［（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル］－１Ｈ－ピラゾロ－４－カルボキシレート（５０ｍｇ）を酢酸（１ｍＬ）に加えた。この混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水（１ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。析出した固体を濾取した。固体をエタノール（１ｍＬ）で洗浄した後、減圧下乾燥した。標記化合物（４２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ（ｐｐｍ）：２．４１－２．５６（ｍ，２Ｈ），３．８９－４．０３（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．１９（ｍ，２Ｈ），５．７８（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．６５（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．１８（ｍ，２Ｈ），１１．５３（ｓ，１Ｈ）．

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ　３３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

[0402] （２）（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル

）－１－（テトラヒロドフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンの合成

（Ｓ）－７－ブロモ－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾーロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン（１００ｍｇ）と製造例２９（４）で得られた（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）ボロン酸（６５ｍｇ）と炭酸セシウム（２９３ｍｇ）をＤＭＦ（５ｍＬ）と水（１ｍＬ）の混合液に室温にて加えた。窒素ガス気流下、この混合物に$PdCl_2(PPh_3)_2$（１０．５ｍｇ）を加えた。この混合物を８０℃で１時間撹拌した後、１００℃で４時間半撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水（５ｍＬ）を加え、酢酸イソプロピルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、減圧下濃縮した。粗精製物（６４．７ｍｇ）を標記化合物として得た。この化合物の機器データは実施例２５－（－）のそれと一致した。

[0403] ［薬理試験例］

ＰＤＥ９阻害活性試験例

１）ヒトリコンビナントＰＤＥ９タンパク質の調製

ＧｅｎＢａｎｋデータベースに登録されているｈｓＰＤＥ９Ａ１の塩基配列（Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．： ＡＦ０４８８３７）を基に、以下の配列（北海道システム・サイエンス社）をプライマーとして、また、Ｈｕｍａｎ ｈｉｐｐｏｃａｍｐｕｓ ｃＤＮＡライブラリー（ＣＬＯＮＴＥＣＨ社）を鋳型ＤＮＡとして、Ｐｆｕ５０ ＤＮＡ ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）を用いて、以下の条件のポリメラーゼチェーンリアクション（ＰＣＲ）によりｈｓＰＤＥ９Ａ１ｃＤＮＡフラグメントを増幅した。

ｈＰＤＥ９－１プライマー：ＡＧＧＡＴＧＧＧＡＴＣＣＧＧＣＴＣＣＴＣＣＡ（配列番号１）

ｈＰＤＥ９Ａ－３プライマー：ＣＡＧＧＣＡＣＡＧＴＣＴＣＣＴＴＣＡＣＴＧ（配列番号２）

ＰＣＲの条件：［９６℃、５分］×１サイクル，［（９６℃、１０秒）、（５７℃、５秒）、（７２℃、２分）］×３０サイクル。

[0404] 得られたｈｓＰＤＥ９Ａ１ｃＤＮＡフラグメントをＴＯＰＯ－ＴＡ ｃｌｏｎｉｎｇ ｖｅｃｔｏｒ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）に組込み、塩基配列を確認した後、ｐｃＤＮＡ３．１／ｍｙｃ Ｈｉｓ－ｔａｇ ｖｅｃｔｏｒ（ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）に導入し、哺乳動物細胞用ヒトＰＤＥ９発現ベクターとした。哺乳動物細胞用ヒトＰＤＥ９発現ベクターをＬＩＰＯＦＥＴＡＭＩＮＥ ２０００ Ｒｅａｇｅｎｔ（ＧＩＢＣＯ社）を用いてＨＥＫ２９３細胞に一過性発現導入した。この細胞でＰＤＥ９Ａが発現していることをＷｅｓｔｅｒｎ ｂｌｏｔ法で確認した後、ヒトＰＤＥ９Ａ１ｃＤＮＡフラグメントをｐＹＮＧ ｖｅｃｔｏｒ（片倉工業株式会社）に導入し昆虫細胞発現ベクターとした。カイコにより大量発現されたカイコ破砕上清をバッファーＡ（２０ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ８．０、１ｍｍｏｌ／Ｌ ＤＴＴ、１０ｍｍｏｌ／Ｌ イミダゾール）にて平衡化したＮｉカラムにて精製した。上清とＮｉカラムを１時間混和後、バッファーＢ（２０ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ８．０、１ｍｍｏｌ／Ｌ ＤＴＴ）にて洗浄し、バッファーＣ（２０ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ８．０、１ｍｍｏｌ／Ｌ ＤＴＴ、１００ｍｍｏｌ／Ｌ イミダゾール）にて溶出を行った。溶出画分を分取しＰＤＥ９酵素溶液を得た。

[0405] ２）ＰＤＥ９阻害作用の測定

［^{3}Ｈ］－ｃＧＭＰ（１ｍＣｉ／ｍＬ）を０．５μＣｉ／ｍＬの濃度で含むバッファーＤ（４０ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．４、１０ｍｍｏｌ／Ｌ $MgCl_2$、１ｍＭ ＤＴＴ、２μＭ ｃＧＭＰ）溶液１００μＬに、氷冷下にて評価化合物溶液（化合物をＤＭＳＯに溶解し、ＤＭＳＯ濃度が５％となるように希釈したもの）１０μＬ及び上記で調製したＰＤＥ９酵素溶液をバッファーＥ（４０ｍｍｏｌ／Ｌ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ７．４、１０ｍｍｏｌ／Ｌ $MgCl_2$、１ｍＭ ＤＴＴ、１ｍｍｏｌ／Ｌ ＥＧＴＡ）にて希釈した溶液９０μＬを加えた。この混合溶液を３０℃にて１０

分間インキュベートした後、沸騰水中で２分間加熱することにより、ＰＤＥ９の酵素反応を停止させた。次に、室温に戻して、５０μＬの5’－Ｎｕｃｌｅｏｔｉｄａｓｅ（ＢＩＯＭＯＬ社、１０ｕｎｉｔｓ／ｍＬ）を加え、３０℃にて１０分間インキュベートすることにより、先の反応で生成した［^{3}Ｈ］－5’－ＧＭＰを［^{3}Ｈ］－グアノシンに変換した。この反応液に、陰イオン交換樹脂（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　ＡＧ１－Ｘ２　ｒｅｓｉｎ、ｍｅｓｈ　ｓｉｚｅ　２００－４００、H_2O：ｒｅｓｉｎ＝２：１）を５００μＬ添加し、１０分間の放置後に遠心分離（２０００ｒｐｍ、１０分）し、［^{3}Ｈ］－グアノシンの存在する上清をＬｕｍａＰｌａｔｅ（パーキンエルマー社）に移し、放射活性をＴｏｐＣｏｕｎｔ　ＮＸＴマイクロプレートシンチレーション・ルミネッセンスカウンター（パーキンエルマー社）で測定した。

[0406] 評価化合物のＰＤＥ９抑制率は、評価化合物を含まないコントロールの放射活性を（Ａ）、酵素を含まないブランクの放射活性を（Ｂ）及び評価化合物の放射活性を（Ｃ）とし、以下の式を用いて算出した。

抑制率＝１００－｛［（Ｃ）－（Ｂ）］／［（Ａ）－（Ｂ）］｝×１００（％）

また、評価化合物のＰＤＥ９に対するIC_{50}値は、種々の濃度における抑制率より求めた。各評価化合物におけるIC_{50}値を表１０に示す。

[0407]

[表10]

実施例	PDE9 IC_{50}（μM）	実施例	PDE9 IC_{50}（μM）	実施例	PDE9 IC_{50}（μM）
1	0.0243	28 (−)	0.00836	41 (−)	0.0121
2	0.025	28 (+)	0.0296	41 (+)	0.00591
3	0.014	29 (−)	0.0307	42 (−)	0.022
4	0.00437	29 (+)	0.137	42 (+)	0.00881
6	0.00686	30 (−)	0.0708	43	0.0105
7	0.0092	30 (+)	0.225	44	0.0121
8	0.0252	31 (−)	0.00742	45	0.00333
9	0.0217	31 (+)	0.0201	46	0.0181
10	0.0208	32 (−)	0.0122	47	0.00567
11	0.0113	32 (+)	0.0707	48	0.00835
12	0.0197	33 (−)	0.0279	49	0.0122
13	0.0367	33 (+)	0.113	50	0.00651
14	0.0212	34 (−)	0.00336	51	0.00487
15	0.00887	34 (+)	0.00388	52	0.00477
16	0.00632	35 (−)	0.00296	53	0.0101
17	0.00608	35 (+)	0.00262	54	0.00871
18	0.0093	36 (−)	0.0081	55	0.0175
19	0.013	36 (+)	0.00898	56	0.0101
20	0.0289	37 (−)	0.0101	57	0.0439
21	0.0539	37 (+)	0.0109	58	0.0117
22	0.0523	38 (−)	0.0124	59	0.0715
23	0.00951	38 (+)	0.0171	60	0.0311
24	0.0187	39 (−)	0.00408	61	0.0775
25 (−)S	0.00943	39 (+)	0.00507	62	0.0111
25 (+)R	0.041	40	0.00321		

[0408] ３）げっ歯類脳脊髄液ｃＧＭＰに対する作用

ＩＣＲ系雄性マウス（日本チャールズリバー社）、Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙ系雄性ラット（ＳＤ）（日本チャールズリバー社）、あるいはＬｏｎｇ－Ｅｖａｎｓ系雄性ラット（ＬＥ）（（財）動物繁殖研究所）に評価化合物投与後、ペントバルビタール麻酔下に脳脊髄液を採取し－２０度にて保管した。脳脊髄液中のｃＧＭＰの測定はｃＧＭＰＥＩＡキット（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ社）のＡｃｅｔｙｌａｔｉｏｎ ＥＩＡ Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅ、あるいはｃＧＭＰ ＥＩＡキット（Ｃａｙｍａｎ社）のＮｏｎ－ａｃｅｔｙｌａｔｉｏｎ Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅに従っておこなった。結果はｖｅｈｉ

ｃｌｅ投与群のｃＧＭＰ量（Ａ）に対しての評価化合物投与群のｃＧＭＰ量（Ｂ）の増加量（Ｃ）とし、以下の式を用いて算出した。

ｃＧＭＰ増加量（Ｃ）＝［（Ｂ）－（Ａ）］／（Ａ）　ｘ　１００（％）

結果を以下の表に示す。

[表11]

実施例	(+/-) or (R/S)	% CSF cGMP increase from vehicle control	Species	Dose (mg/kg, p.o.)	Sampling time (hr)
2		110	mouse	10	0.5
3		186	rat(SD)	10	2
4		246	rat(LE)	30	1
6		120	rat(SD)	10	1
12		91	rat(SD)	3	1
15		203	rat(LE)	30	1
18		123	rat(SD)	3	1
24		149	rat(SD)	10	1
26	S	274	rat(LE)	10	1
28	(-)	257	rat(SD)	3	1
29	(-)	238	rat(LE)	30	1
32	(-)	72	rat(SD)	10	1
43		292	rat(LE)	10	1
51		189	rat(LE)	10	1
53		202	rat(LE)	10	1
54		282	rat(LE)	10	1
55		323	rat(LE)	10	1
62		155	rat(LE)	3	1

[0409] ４）げっ歯類海馬ｃＧＭＰに対する作用

ＳｐｒａｇｕｅーＤａｗｌｅｙ系雄性ラット（日本チャールズリバー社）、あるいはＬｏｎｇーＥｖａｎｓ系雄性ラット（（財）動物繁殖研究所）に評価化合物投与後、ペントバルビタール麻酔下にマイクロウェーブ処置をおこない海馬を摘出し湿重量を測定後液体窒素にて凍結しー８０度にて保管した。海馬中ｃＧＭＰの測定では、湿重量をもとに５％（ｗ／ｖ）となるように０．５　Ｍ　過塩素酸／１　ｍＭ　ＥＤＴＡ溶液を添加し破砕した。破砕後、遠心分離（１００００　ｒｐｍ、　１５　ｍｉｎ）をおこない、上清を採取した。採取した上清を２　Ｍ　炭酸水素カリウム溶液により中和し、遠心分

離（１３０００　ｒｐｍ、　１０　ｍｉｎ）をおこなった。上清中のｃＧＭＰ濃度をｃＧＭＰＥＩＡキット（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ社）のＮｏｎ－ａｃｅｔｙｌａｔｉｏｎ　ＥＩＡ　Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅに従っておこなった。結果はｖｅｈｉｃｌｅ投与群のｃＧＭＰ量（Ａ）に対しての評価化合物投与群のｃＧＭＰ量（Ｂ）の増加量（Ｃ）とし、以下の式を用いて算出した。

ｃＧＭＰ増加量（Ｃ）＝［（Ｂ）－（Ａ）］／（Ａ）　ｘ　１００（％）

結果を以下の表に示す。

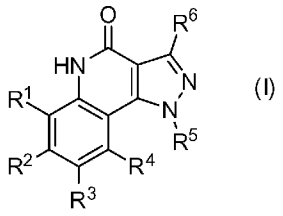
[表12]

実施例	(+/-) or (R/S)	% hippocampal cGMP increase from vehicle control	Species	Dose (mg/kg, p.o.)	Sampling time (hr)
3		32	rat(SD)	10	4
4		25	rat(LE)	30	1
15		33	rat(LE)	30	1
26	S	58	rat(LE)	10	1
29	(-)	34	rat(LE)	30	1
43		33	rat(LE)	10	1
51		17	rat(LE)	10	1
53		27	rat(LE)	10	1
54		23	rat(LE)	10	1
55		17	rat(LE)	10	1

請求の範囲

［請求項1］ 式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

［化1］



(I)

［式中、

Ｒ[1]は、水素原子であり、

Ｒ[2]は、フェニル基、ピリジニル基およびピリミジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ１群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ１群から選ばれる置換基を有してもよく、

Ｒ[3]は、水素原子またはフッ素原子であり、

Ｒ[4]は、水素原子であり、

Ｒ[5]は、オキセパニル基、ジオキセパニル基、テトラヒドロピラニル基またはメトキシ基を有してもよいテトラヒドロフラニル基であり、

Ｒ[6]は、水素原子であり、

Ａ１群は、ハロゲン原子、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルキル基およびＣ１－６アルコキシ基からなり、

Ｂ１群は、ハロゲン原子、シアノ基、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルキル基、Ｃ１－６アルコキシＣ１－６アルキル基、１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルコキシ基およびテトラヒドロピラニル基からなる。

ただし、Ｒ[2]が３－ピリジニル基の場合、４－位の置換基はハロゲ

ン原子または１～３個のハロゲン原子を有してもよいＣ１－６アルキル基である。］

［請求項2］ Ｒ[2]が、フェニル基、３－ピリジニル基、４－ピリジニル基および５－ピリミジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ２群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ２群から選ばれる置換基を有してもよく、

Ｒ[5]が、４－オキセパニル基、１，４－ジオキセパン－６－イル基、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－３－ピラニル基、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基であり、

Ａ２群が、塩素原子、１～２個のフッ素原子を有してもよいメチル基、エチル基、メトキシ基およびエトキシ基からなり、

Ｂ２群が、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、１～３個のフッ素原子を有してもよいメチル基、エチル基、メトキシメチル基、１～３個のフッ素原子を有してもよいメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基および３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基からなる請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

［請求項3］ Ｒ[3]が、フッ素原子である請求項２記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

［請求項4］ Ｒ[3]が、水素原子であり、

Ｒ[5]が、テトラヒドロピラニル基またはメトキシ基を有してもよいテトラヒドロフラニル基である、請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

［請求項5］ Ｒ[3]が、水素原子であり、

Ｒ[5]が、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－３－ピラニル基、

３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基である、請求項２記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項6] Ｒ[2]が、フェニル基、３－ピリジニル基および４－ピリジニル基からなる群から選ばれる芳香環基であり、ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン環に結合している炭素原子に隣接する芳香環上の原子の二つがそれぞれ独立してＡ３群から選ばれる置換基を有し、他の芳香環上の原子は独立してＢ３群から選ばれる置換基を有してもよく、

Ｒ[3]が、水素原子であり、

Ｒ[4]が、水素原子であり、

Ｒ[5]が、３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－４－ピラニル基または３－テトラヒドロフラニル基であり、

Ａ３群が、メチル基およびメトキシ基からなり、

Ｂ３群が、メチル基、メトキシ基およびメトキシメチル基からなる請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項7] 以下の群から選ばれる化合物またはその薬理学的に許容される塩：

１）７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

２）７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

３）（Ｓ）－７－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

４）８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、

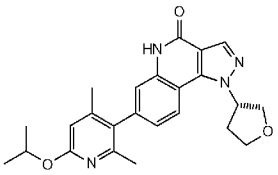
５）１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、
６）１－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、
７）（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、
８）７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、
９）（－）－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、
１０）（－）－７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、
１１）（Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－４，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン、
１２）（Ｓ）－７－（６－エトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン
１３）（Ｓ）－８－フルオロ－７－（６－メトキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンおよび
１４）（Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４

ーイル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オン。

[請求項8] ７－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

[請求項9] （Ｓ）－７－（６－イソプロピルオキシ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

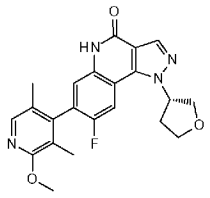
[化2]



[請求項10] ８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

[請求項11] （Ｓ）－８－フルオロ－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

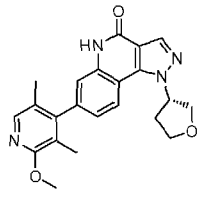
[化3]



[請求項12] ７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

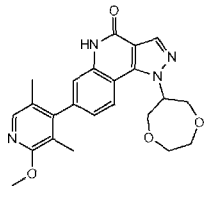
[請求項13] （Ｓ）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

[化4]



[請求項14] １－（１，４－ジオキセパン－６－イル）－７－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］キノリン－４（５Ｈ）－オンまたはその薬理学的に許容される塩。

[化5]



[請求項15] 請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

[請求項16] ＰＤＥ９の阻害剤である請求項１５記載の医薬組成物。

[請求項17] 脳内ｃＧＭＰ濃度を上昇させるための請求項１５記載の医薬組成物。

[請求項18] 請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有してなる、アルツハイマー病における認知機能障害改善剤。

[請求項19] 請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩を患者に投与する、アルツハイマー病における認知機能障害の改善方法。

[請求項20] アルツハイマー病における認知機能障害の改善に使用される、請求項１記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。