

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 10 月 4 日(04.10.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/133783 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 317/30 (2006.01) *C07D 231/20* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/058604
- (22) 国際出願日: 2012 年 3 月 30 日(30.03.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-079851 2011 年 3 月 31 日(31.03.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社(KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3998710 長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 相内 孝幸 (AINAI, Takayuki) [JP/JP]; 〒9420145 新潟県上越市頸城区上吉 1 9 7-5 キッセイ薬品工業株式

会社上越化学研究所内 Niigata (JP). 小林 雅周 (KOBAYASHI, Masahiro) [JP/JP]; 〒3998304 長野県安曇野市穂高柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

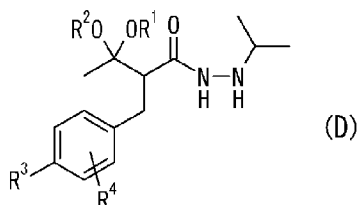
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨー

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING BENZYLPIRAZOLE DERIVATIVE AND PRODUCTION INTERMEDIATE THEREOF

(54) 発明の名称: ベンジルピラゾール誘導体の製造方法およびその製造中間体

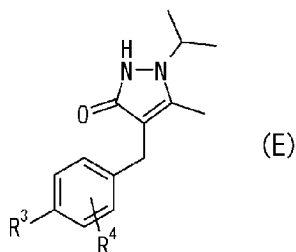
【化 1】



(57) Abstract: A production intermediate of a glucopyranosyloxypyrazole derivative which is represented by general formula (E) (wherein R^3 and R^4 are as defined below) and is useful as a therapeutic agent for diabetes or the like, and a method for producing a benzylpyrazole derivative, said method being industrially more advantageous than conventional methods for producing a benzylpyrazole derivative, can be provided by causing a reaction of a compound represented by general formula (D) (wherein each of R^1 and R^2 represents a C_{1-6} alkyl group or the like; R^3 represents a halogen atom, a C_{1-6} alkoxy group or the like; and R^4 represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C_{1-6} alkoxy group or the like).

(57) 要約: 一般式 (D): (式中の R^1 および R^2 は C_{1-6} アルキル基等であり、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基等であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基等である) で表される化合物を反応させることにより、一般式 (E): (式中の R^3 および R^4 は前記と同じ意味をもつ) で表される、糖尿病の治療薬等として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の製造中間体、および従来のベンジルピラゾール誘導体の製造方法と比べ、工業的により優れた製造方法を提供することができる。

【化 2】





ロツパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

ベンジルピラゾール誘導体の製造方法およびその製造中間体

技術分野

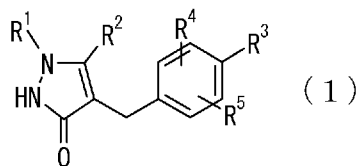
[0001] 本発明は、医薬品の製造中間体として有用なベンジルピラゾール誘導体の製造方法およびその製造中間体に関する。

背景技術

[0002] グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体は、例えば、糖尿病の治療薬等として有用であると報告されている（例えば、特許文献 1～4 参照）。

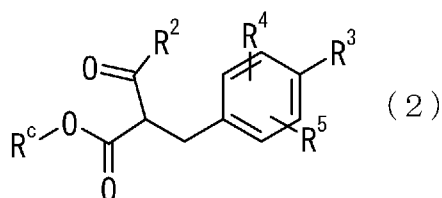
[0003] これまで、グルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の製造中間体の製造方法は、特許文献 4 に、一般式（1）：

[0004] [化1]



（上式中の各記号の意味については、特許文献 4 の記載を参照）を、一般式（2）：

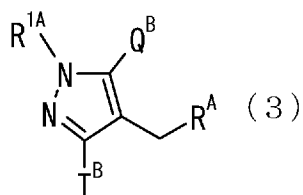
[0005] [化2]



（上式中の各記号の意味については、特許文献 4 の記載を参照）で表される化合物と、ヒドラジンを縮合させた後、アルキル化、次いで加水分解することにより製造する方法が報告されている。上述した特許文献 4 には、具体的にはヒドラジンをを用いた一般式（1）の製造方法が記載されているが、イソプロピルヒドラジンをを用いた製造方法は報告されていない。

[0006] その他に、特許文献5には、一般式(3)：

[0007] [化3]



(上式中の各記号の意味については、特許文献5の記載を参照)で表される化合物の製造方法が報告されているが、具体的な反応例は記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第02／053573号

特許文献2：国際公開第01／16147号

特許文献3：国際公開第02／068439号

特許文献4：国際公開第2007／010015号

特許文献5：国際公開第2004／031203号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

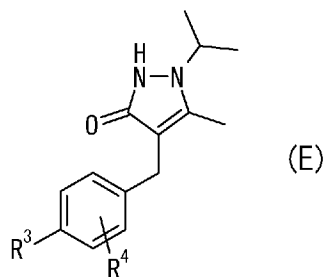
[0009] 本発明者等が検討した結果、一般式(A)で表される化合物とイソプロピルヒドラジンを反応させた場合、ベンジルピラゾール誘導体が効率的に得られないことがわかった(比較例参照)。更に、工業的製造において、改善する余地が残されていた。

本発明の目的は、糖尿病の治療薬等として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体の製造中間体、および従来のベンジルピラゾール誘導体の製造方法と比べ、工業的により優れた製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、医薬品の製造中間体である、一般式(E)：

[0011] [化4]

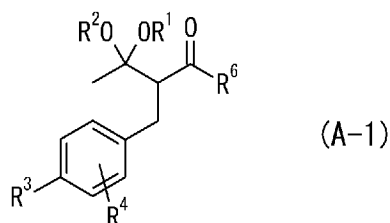


(式中の R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基である)で表される化合物またはその塩の新規な製造方法、ならびにその製造中間体を見出し、本発明を成すに至った。

すなわち、本発明は、

[0012] (1) 一般式(A-1) :

[0013] [化5]



(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なっていてもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル

ル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ
 C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^6 は、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、置換可
 C_{7-11} アルキルオキシ基または $i-PrNHNH-$ 基である) で表される化
 合物またはその塩；

(2) R^3 が C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 が水素原子ま
 たはハロゲン原子である、(1) 記載の化合物またはその塩；

(3) R^3 がイソプロピルオキシ基であり、 R^4 が水素原子である、(2) 記載
 の化合物またはその塩；

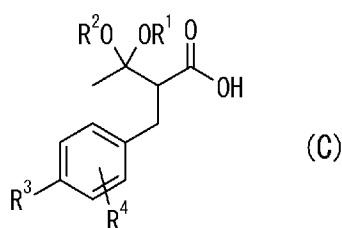
(4) R^1 および R^2 が互いに結合して、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$
 $_2$ 基を形成する、(3) 記載の化合物またはその塩；

(5) R^6 がヒドロキシ基または $i-PrNHNH-$ 基である、(4) 記載の
 化合物またはその塩；

(6) R^6 が $i-PrNHNH-$ 基である、(5) 記載の化合物またはその塩
 ；

(7) 一般式 (C)：

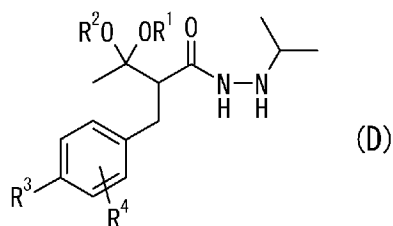
[0014] [化6]



(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なってもよく、それぞれ C_{1-6} アル
 キル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、
 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアル
 キル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ
) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基で
 あり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル
 基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキ
 ル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ

C₁₋₆アルコキシ基である)で表される化合物またはその塩をイソプロピルヒド
ラジンまたはその塩と反応することによる一般式 (D) :

[0015] [化7]



(式中のR¹およびR²は同一あるいは異なってもよく、それぞれC₁₋₆アル
キル基を示すか、またはそれらが結合しC₁₋₆アルキレン基を形成してもよく、
R³は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアル
キル基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル (C₁₋₆アルコキシ
) 基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基またはハロC₁₋₆アルコキシ基で
あり、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル
基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキ
ル (C₁₋₆アルコキシ) 基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基またはハロ
C₁₋₆アルコキシ基である)で表される化合物またはその塩の製造方法 ;

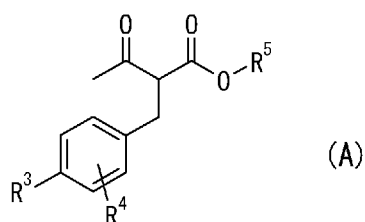
(8) R³がC₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、R⁴が水素原子ま
たはハロゲン原子である (7) 記載の製造方法 ;

(9) R¹およびR²が互いに結合して、-CH₂CH₂-または-CH₂CH₂CH
₂-基を形成し、R³がイソプロピルオキシ基であり、R⁴が水素原子である (8
) 記載の製造方法 ;

(10) 工程1 :

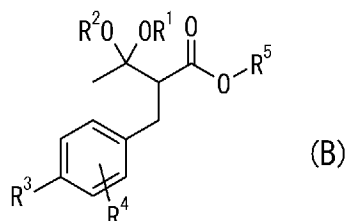
一般式 (A) :

[0016] [化8]



(式中の R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^5 は C_{1-6} アルキル基または置換可 C_{7-11} アラルキル基である)で表される化合物のカルボニル基を保護することにより、一般式(B)：

[0017] [化9]



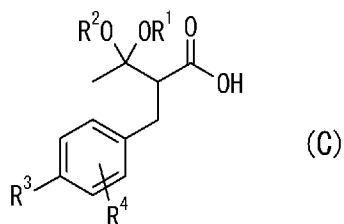
(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なっていてもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^5 は C_{1-6} アルキル基または置換可 C_{7-11} アラルキル基である)で表される化合物を調製する工程；

工程2：

一般式(B)で表される化合物を、脱保護反応に付すことにより一般式(C)：

[0018]

[化10]



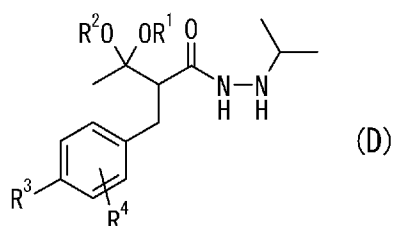
(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なっていてもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基である)で表される化合物またはその塩を調製する工程；を包含する、(7)記載の製造方法；

(11) R^3 が C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 が水素原子またはハロゲン原子である(10)記載の製造方法；

(12) R^1 および R^2 が互いに結合して、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 基を形成し、 R^3 がイソプロピルオキシ基であり、 R^4 が水素原子であり、 R^5 がメチル基である(11)記載の製造方法；

(13) 一般式(D)：

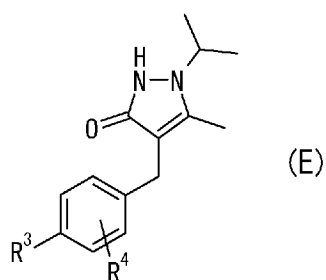
[0019] [化11]



(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なっていてもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、

R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基である) で表される化合物またはその塩を環化させることによる一般式 (E) :

[0020] [化12]



(式中の R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基である) で表される化合物またはその塩の製造方法 ;

(14) R^3 が C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 が水素原子またはハロゲン原子である、(13) 記載の製造方法 ; および

(15) R^1 および R^2 が互いに結合して、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2-$ 基を形成し、 R^3 がイソプロピルオキシ基であり、 R^4 が水素原子である、

(14) 記載の製造方法 ; 等を提供するものである。

[0021] 本発明において以下の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

[0022] ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいう。

[0023] C_{1-6} アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。

[0024] ハロ C_{1-6} アルキル基とは、異種または同種の上記ハロゲン原子で置換された、上記 C_{1-6} アルキル基をいい、例えば、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2, 1, 1-ペンタフルオロエチル基、2-フルオロエチル基などが挙げられる。

[0025] C_{3-6} シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基およびシクロヘキシル基をいう。

[0026] C_{1-6} アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。

[0027] ハロ C_{1-6} アルコキシ基とは、異種または同種の上記ハロゲン原子で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基をいい、例えば、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2, 2, 1, 1-ペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

[0028] C_{3-6} シクロアルキルオキシ基とは、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基およびシクロヘキシルオキシ基をいう。

C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基とは、上記 C_{3-6} シクロアルキル基で置換された上記 C_{1-6} アルコキシ基を意味する。

[0029] C_{1-6} アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、

ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数 1 ～ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。

[0030] 置換可 C_{7-11} アラルキル基とは、異種又は同種の置換基を 1 ～ 3 個有していてもよい C_{7-11} アラルキル基を意味し、置換可 C_{7-11} アラルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等が挙げられる。置換可 C_{7-11} アラルキル基としては、例えば、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

[0031] 置換可 C_{7-11} アラルキルオキシ基とは、異種又は同種の置換基を 1 ～ 3 個有していてもよい C_{7-11} アラルキルオキシ基を意味し、置換可 C_{7-11} アラルキルオキシ基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等が挙げられる。置換可 C_{7-11} アラルキルオキシ基としては、例えば、ベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基等が挙げられる。

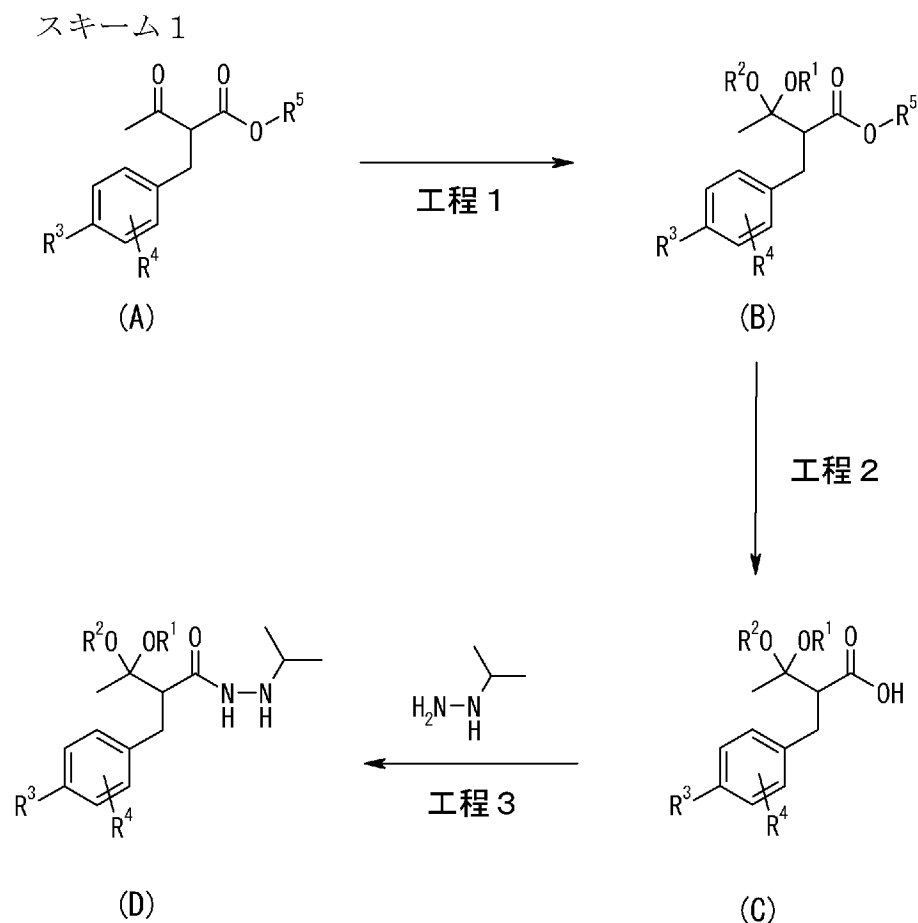
[0032] C_{1-6} アルキレン基とは、炭素数 1 ～ 6 を有する 2 価の直鎖状または枝分かれ状の飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ などの基が挙げられる。

[0033] 本発明において塩とは、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。有機塩基との塩の例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シ

ユウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

[0034] 以下、本発明の具体的製造方法を例示する。

[0035] [化13]



(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味をもつ)

[0036] (工程 1)

化合物 (A) を、Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene et al., John Wiley & Sons, Inc., 1991年, Second Edition) に記載の方法若しくはそれに準ずる方法に従い、カルボニル基の保護反応に付すことにより、化合物 (B) を得ることができる。例えば、化合物 (A) を無溶媒また

は不活性溶媒中、酸の存在下、アルコールと脱水反応することにより、化合物（B）を得ることができる。不活性溶媒としては、例えば、シクロヘキサン、トルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒が挙げられる。好ましくは、トルエン、キシレンが挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸、p-tert-ブチルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリメチルクロロシラン等のルイス酸、アンバーリスト（登録商標）等の酸性イオン交換樹脂が挙げられる。好ましくは、硫酸、p-tert-ブチルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸が挙げられ、さらに好ましくはp-tert-ブチルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸が挙げられる。溶媒量は、前記化合物（A）に対して5～10倍量用いることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常0.5～20時間である。

[0037]（工程2）

前記化合物（B）を、不活性溶媒中、塩基存在下、エステルの加水分解反応に付すことにより、前記化合物（C）を得ることができる。不活性溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、水またはそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。塩基の量は、前記化合物（B）に対して1～3当量用いるのが好ましい。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常0.5時間～3日間である。

また、R⁵が置換可C₇₋₁₁アラルキル基である場合は、公知の方法若しくはそれに準ずる方法に従い、前記化合物（B）を脱保護反応に付すことにより、前記化合物（C）を得ることもできる。

[0038]（工程3）

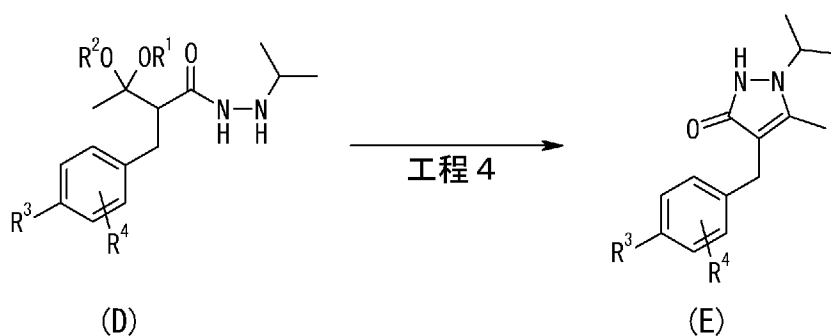
前記化合物（C）を、不活性溶媒中、塩基及び縮合剤の存在下、イソプロピルヒドラジンまたはその塩とのアミド化反応に付すことにより、前記化合物（D）を得ることができる。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロ

フラン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒またはそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としてはトリエチルアミンまたはピリジン等が挙げられる。縮合剤としては、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールまたはチオニルジイミダゾール等が挙げられ、カルボニルジイミダゾール、チオニルジイミダゾールが好ましい。これらの縮合剤は、市販品を用いてもよく、反応時に調製して用いてもよい。塩基および縮合剤の量は、前記化合物（C）に対して1～2当量用いるのが好ましい。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常0.5～20時間である。

[0039] 前記スキーム1で得られた化合物（D）を用いて、下記スキーム3に示す方法により糖尿病の治療薬等として有用な化合物の製造中間体（E）を製造することができる。

[0040] [化14]

スキーム2



（式中のR¹、R²、R³およびR⁴は前記と同じ意味をもつ）

[0041] （工程4）

前記化合物（D）を不活性溶媒中、酸の存在下、環化反応に付すことにより、化合物（E）を得ることができる。不活性溶媒としては、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、水、またはそれらの混合溶媒が挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフラン、ジメチルホルム

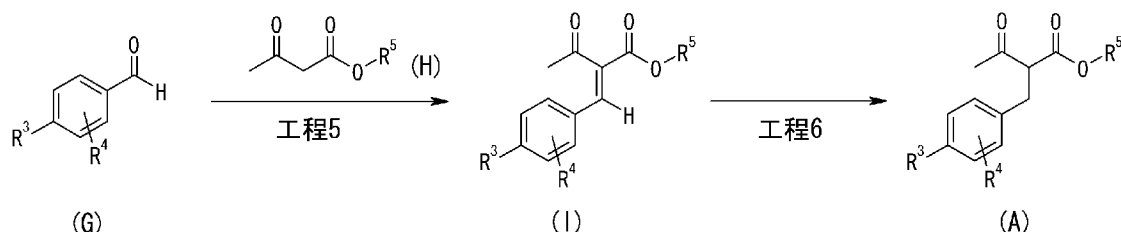
ムアミド、水の混合溶媒が挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸等が挙げられ、塩酸が好ましい。溶媒量は、前記化合物（D）に対して5～20倍量用いることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常0.5～35時間である。

[0042] 前記スキーム2で得られた化合物（E）を、特許文献1記載の方法若しくはそれに準ずる方法に従い、糖尿病の治療薬等として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。

[0043] 前記スキーム1で出発原料として用いられる化合物（A）は、下記スキーム3に示す方法または特許文献4に記載された方法若しくはそれに準じた方法により製造することができる。

[0044] [化15]

スキーム3



[0045] (工程5)

化合物（G）を無溶媒または不活性溶媒中、塩基または酸および塩基の存在下、必要に応じ脱水剤を用いて、化合物（H）との縮合反応に付すことにより、化合物（I）を得ることができる。不活性溶媒としては、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、エタノール等のアルコール系溶媒、またはそれらの混合溶媒が挙げられ、無溶媒で反応することが好ましい。酸としては酢酸、プロピオン酸、安息香酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、塩化チタン等が挙げられ、酢酸が好ましい。塩基としては、ピペリジン、ピロリジン、ピリジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン等の有機アミン等が挙げられ、ピペリジ

ンが好ましい。脱水剤としては、モレキュラシーブス等が挙げられる。溶媒量は、前記化合物（G）に対して0～10倍量用いることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常0.5時間～5日間である。

[0046] （工程6）

化合物（I）を、還元反応に付すことにより、化合物（A）を得ることができる。例えば、化合物（I）を、メタノールまたはエタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはそれらの混合溶媒中、酢酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム等の金属触媒を用いて、0.1～0.5 MPaの水素雰囲気下で、通常室温～還流温度で還元することにより、化合物（A）を得ることができる。反応時間は使用する原料物質や溶媒、触媒、反応温度などにより異なるが、通常2～24時間である。

[0047] 本発明のベンジルピラゾール誘導体（E）の製造中間体の中、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス（Z）体の化合物及びトランス（E）体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよく、それらの混合物であっても構わない。

[0048] 本発明のベンジルピラゾール誘導体（E）の製造中間体の中、不斉炭素原子を有する化合物には、1つの不斉炭素につきそれぞれR配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

[0049] 本発明のベンジルピラゾール誘導体（E）の製造中間体には、種々の互変異性体が存在することがあるが、本発明の化合物にはそれらの互変異性体も含まれる。

発明の効果

[0050] 本発明の製造方法により、イソプロピル基の導入を高位置選択的に行うことができ、医薬品の製造中間体である前記化合物（E）を高収率および高純度で得ることができる。さらに、前記化合物（E）を用いて、糖尿病の治療

薬等として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。

発明を実施するための形態

[0051] 本発明の内容を以下の実施例により更に詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

実施例

[0052] 参考例 1

2-[(4-イソプロポキシフェニル)メチリデン]-3-オキソブタン酸メチル

4-イソプロポキシベンズアルデヒド (10.0 g)、アセト酢酸メチル (14 g)、酢酸 (5.0 g) の溶液にピペリジン (1.6 g) を加え、その混合物を室温で 115 時間攪拌した。この反応混合物は精製する事なく次工程に用いた (溶液 A)。

[0053] 参考例 2

2-(4-イソプロポキシベンジル)-3-オキソブタン酸メチル

参考例1記載の溶液Aに2-プロパノール (80 g)、及び10%パラジウム炭素末 (3.2 g) を加え、この混合物を水素雰囲気下室温にて6時間攪拌した。不溶物をろ去し、不溶物をtert-ブチルメチルエーテル (80 g) で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (60 g) に溶解させた後、その混合物に、水 (60 g) を加えた。分離した有機層を5%重曹水 (60 g)、10%塩水 (60 g) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、2-(4-イソプロポキシベンジル)-3-オキソブタン酸メチル (19.1 g) を得た。

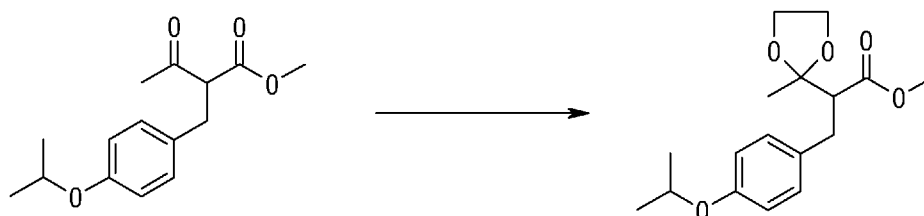
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.31 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.17 (3H, s), 3.09 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 3.75 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.44-4.56 (1H, m), 6.75-6.83 (2H, m), 7.02-7.10 (2H, m)

[0054] 実施例 1

3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プロパン酸メチル

[化17]



2-(4-イソプロポキシベンジル)-3-オキソブタン酸メチル (16.1 g) のトルエン (160 g) 溶液にエチレングリコール (18 g)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.46 g) を加えた。この混合物を水の除去をしながら8時間加熱還流した。この反応混合物を室温まで冷却し、5%重曹水 (80 g) を加えた。分離した有機層を水 (40 g) で洗浄した後、溶媒を減圧下留去し、3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プロパン酸メチル (23.0 g) を得た。

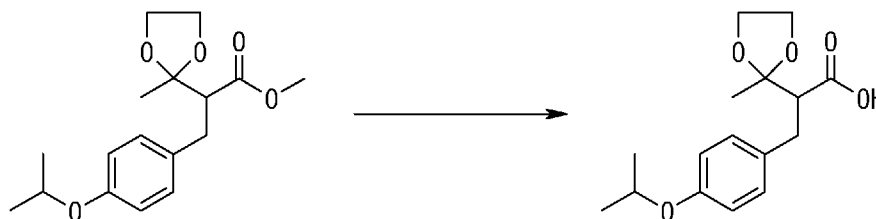
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.31 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.46 (3H, s), 2.84-3.03 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.95-4.07 (4H, m), 4.42-4.58 (1H, m), 6.73-6.83 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

[0055] 実施例 2

3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プロパン酸

[化18]



3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プロパン酸メチル(18.8g)のメタノール(19g)溶液に25g/L水酸化ナトリウム水溶液(14mL)を加えた。この混合物を80℃で7時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水(57g)、tert-ブチルメチルエーテル(95g)に溶解させ、水層を分離した。水層をtert-ブチルメチルエーテル(95g)で洗浄した。水層にtert-ブチルメチルエーテル(95g)及び2mol/L塩酸(37mL)を加え、有機層を分離した。得られた有機層を10%塩水(57g)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ去した後、溶媒を減圧下留去し、3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プロパン酸(15.2g)を得た。

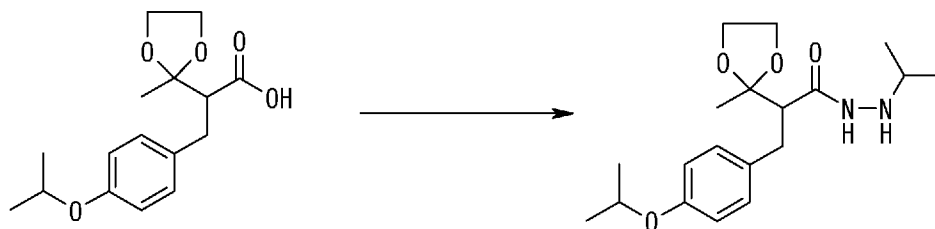
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.31 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.47 (3H, s), 2.85-3.02 (3H, m), 3.93-4.13 (4H, m), 4.42-4.56 (1H, m), 6.74-6.84 (2H, m), 7.04-7.12 (2H, m), 8.00-12.00 (1H, br)

[0056] 実施例3

N'-イソプロピル-3-(p-イソプロポキシフェニル)-2-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)プロパン酸ヒドラジド

[化19]



イミダゾール(7.76g)のテトラヒドロフラン(150g)溶液にピリジン(9.02g)を加えた。得られた溶液に、氷冷下、塩化チオニル(6.79g)を滴下した後、この混合物を1時間攪拌した。反応混合物を室温まで加熱し、3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-(2-メチル-

1, 3-ジオキソラン-2-イル) プロパン酸 (15.2 g) のテトラヒドロフラン (60 g) 溶液を加え、この混合物を1時間攪拌した。更に、この混合物にN, N-ジメチルホルムアミド (31 g)、トリエチルアミン (10.5 g)、イソプロピルヒドラジン塩酸塩 (8.61 g) を順次加え、この混合物を80℃で6時間攪拌した。この反応混合物は精製する事なく次工程に用いた (溶液B)。

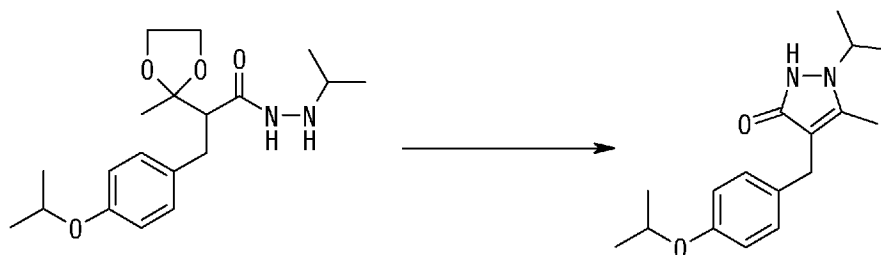
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

0.86 (3H, d, J=6.4Hz), 0.96 (3H, d, J=6.4Hz), 1.30 (6H, d, J=6.0Hz), 1.42 (3H, s), 2.54 (1H, dd, J=3.2, 11.2Hz), 2.84-3.07 (3H, m), 3.90-4.10 (4H, m), 4.40-4.70 (1H, br), 4.40-4.54 (1H, m), 6.72-6.82 (2H, m), 7.02-7.15 (3H, m)

[0057] 実施例4

1-イソプロピル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-5-メチル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

[化20]



実施例3記載の溶液Bに6mol/L塩酸 (65 mL) を加え、この混合物を80℃で17時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、重曹 (35 g) を加え、有機層を分離した。水層をトルエン (72 g) で抽出し、先の有機層と合わせた後、その有機層を減圧下濃縮した。残渣を80℃でアセトニトリル (36 g) に溶解させた。この混合物を60℃まで冷却した後、水 (36 g) を滴下し、結晶を析出させた。得られた懸濁液を室温まで冷却し、水 (18 g) を滴下した後、この懸濁液を3時間攪拌した。析出物をろ取り、アセトニトリル (9 g)、水 (9 g) の混合溶液で2回洗浄した後、減圧乾燥し、1-イソプロピル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-5-

メチルー 1, 2-ジヒドロ-3 H-ピラゾール-3-オン (11.3 g、純度: 99.3%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.30 (6H, d, J=6.0Hz), 1.39 (6H, d, J=6.8Hz), 2.05 (3H, s), 3.62 (1H, s), 4.18-4.32 (1H, m), 4.40-4.54 (1H, m), 6.72-6.82 (2H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 10.00-13.00 (1H, br)

[0058] 比較例

1-イソプロピル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-5-メチルー 1, 2-ジヒドロ-3 H-ピラゾール-3-オン

イソプロピルヒドラジン塩酸塩 (1.67 g) のエタノール (3 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (2.68 g) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に2-(4-イソプロポキシベンジル)-3-オキソブタン酸メチル (1.05 g) のトルエン溶液を室温に加え、この混合物を40℃で1時間攪拌した。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 (溶出溶媒: *tert*-ブチルメチルエーテル/*n*-ヘキサン=1/3) にて精製し、1-イソプロピル-4-(4-イソプロポキシベンジル)-5-メチルー 1, 2-ジヒドロ-3 H-ピラゾール-3-オン (0.08 g) を得た。

[0059] 本発明の前記化合物 (D) は医薬品の製造中間体として極めて有用であり、また、化合物 (D) を経由する一連の製造方法は、ピラゾール環上のイソプロピル基を位置選択的に製造でき、更に高収率および高純度であるため、工業的製造方法として極めて有用であることがわかる。

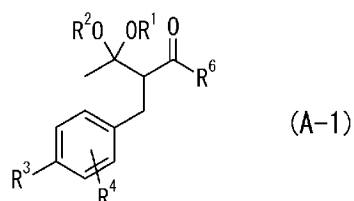
産業上の利用可能性

[0060] 本発明により、糖尿病の治療薬等として有用なグルコピラノシルオキシピラゾール誘導体を高収率かつ高純度で製造することができる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (A-1) :

[化1]



(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なっていてもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^6 は、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、置換可 C_{7-11} アルキルオキシ基または $i-P r N H N H$ -基である) で表される化合物またはその塩。

[請求項2] R^3 が C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 が水素原子またはハロゲン原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R^3 がイソプロピルオキシ基であり、 R^4 が水素原子である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^1 および R^2 が互いに結合して、 $-C H_2 C H_2-$ または $-C H_2 C H_2 C H_2-$ 基を形成する、請求項3記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^6 がヒドロキシ基または $i-P r N H N H$ -基である、請求項4記載の化合物またはその塩。

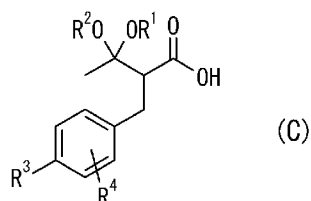
[請求項6] R^6 が $i-P r N H N H$ -基である、請求項5記載の化合物またはその

の塩。

[請求項7]

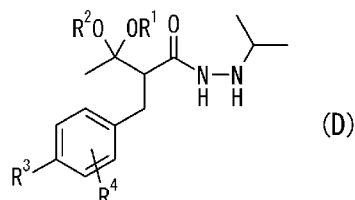
一般式 (C) :

[化2]



(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なってもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基である) で表される化合物またはその塩をイソプロピルヒドラジンまたはその塩と反応することによる一般式 (D) :

[化3]



(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なってもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子

、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基である) で表される化合物またはその塩の製造方法。

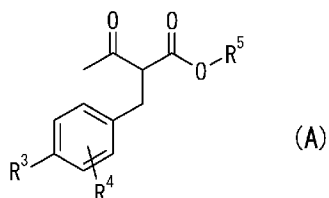
[請求項8] R^3 が C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 が水素原子またはハロゲン原子である請求項7記載の製造方法。

[請求項9] R^1 および R^2 が互いに結合して、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 基を形成し、 R^3 がイソプロピルオキシ基であり、 R^4 が水素原子である請求項8記載の製造方法。

[請求項10] 工程1：

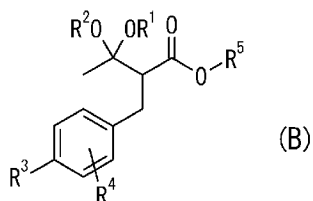
一般式 (A)：

[化4]



(式中の R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^5 は C_{1-6} アルキル基または置換可 C_{7-11} アルキル基である) で表される化合物のカルボニル基を保護することにより、一般式 (B)：

[化5]

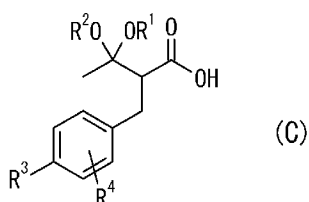


(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なってもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^5 は C_{1-6} アルキル基または置換可 C_{7-11} アルキル基である) で表される化合物を調製する工程；

工程 2：

一般式 (B) で表される化合物を、脱保護反応に付すことにより一般式 (C)：

[化6]



(式中の R^1 および R^2 は同一あるいは異なってもよく、それぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、またはそれらが結合し C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、 R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル (C_{1-6} アルコキシ) 基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^5 は C_{1-6} アルキル基または置換可 C_{7-11} アルキル基である) で表される化合物を調製する工程；

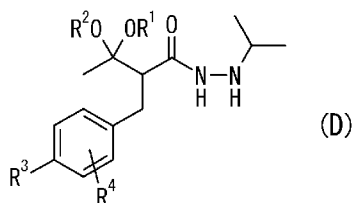
ルキルチオ基またはハロC₁₋₆アルコキシ基であり、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル(C₁₋₆アルコキシ)基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基またはハロC₁₋₆アルコキシ基である)で表される化合物またはその塩を調製する工程；を包含する、請求項7記載の製造方法。

[請求項11] R³がC₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、R⁴が水素原子またはハロゲン原子である請求項10記載の製造方法。

[請求項12] R¹およびR²が互いに結合して、-CH₂CH₂-または-CH₂CH₂CH₂-基を形成し、R³がイソプロピルオキシ基であり、R⁴が水素原子であり、R⁵がメチル基である請求項11記載の製造方法。

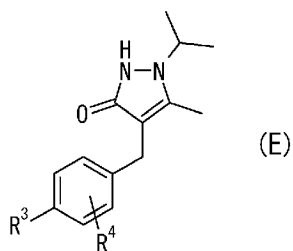
[請求項13] 一般式(D)：

[化7]



(式中のR¹およびR²は同一あるいは異なっていてもよく、それぞれC₁₋₆アルキル基を示すか、またはそれらが結合しC₁₋₆アルキレン基を形成してもよく、R³は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル(C₁₋₆アルコキシ)基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基またはハロC₁₋₆アルコキシ基であり、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキルオキシ基、C₃₋₆シクロアルキル(C₁₋₆アルコキシ)基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基またはハロC₁₋₆アルコキシ基である)で表される化合物またはその塩を環化させることにより一般式(E)：

[化8]



(式中の R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル(C_{1-6} アルコキシ)基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基またはハロ C_{1-6} アルコキシ基である)で表される化合物またはその塩の製造方法。

[請求項14] R^3 が C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^4 が水素原子またはハロゲン原子である、請求項13記載の製造方法。

[請求項15] R^1 および R^2 が互いに結合して、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 基を形成し、 R^3 がイソプロピルオキシ基であり、 R^4 が水素原子である、請求項14記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/058604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D317/30(2006.01) i, C07D231/20(2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D317/00-325/00, C07D229/00-231/56, C07C1/00-409/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2012

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUILLOU, S. et al, N-arylation of 3-alkoxy pyrazoles, the case of the pyridines, Tetrahedron, 2010, Vol.66, No.14, p.2654-2663	1-15
A	MARTIN, V.A. et al, Chemistry of aldolate dianions. Effects of β -heteroatom substituents on ketone enolization, Journal of the American Chemical Society, 1990, Vol.112, No.19, p.6965-6978	1-15
A	JP 2009-502763 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 29 January 2009 (29.01.2009), & WO 2007/010015 A1	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 April, 2012 (12.04.12)Date of mailing of the international search report
24 April, 2012 (24.04.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/058604

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/076524 A2 (SANOFI-AVENTIS) , 08 July 2010 (08.07.2010) , & FR 2940651 A1	1-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D317/30(2006.01)i, C07D231/20(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D317/00-325/00, C07D229/00-231/56, C07C1/00-409/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	GUILLOU, S. et al, N-arylation of 3-alkoxypyrazoles, the case of the pyridines, Tetrahedron, 2010, Vol.66, No.14, p.2654-2663	1-15
A	MARTIN, V. A. et al, Chemistry of aldolate dianions. Effects of β -heteroatom substituents on ketone enolization, Journal of the American Chemical Society, 1990, Vol.112, No.19, p.6965-6978	1-15

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 2 . 0 4 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 4 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中西 聡

4 P

3 6 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2009-502763 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2009.01.29, & WO 2007/010015 A1	1-15
A	WO 2010/076524 A2 (SANOFI-AVENTIS) 2010.07.08, & FR 2940651 A1	1-15