

博士学位論文

三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成

Synthesis of Tricyclic [5-6-5] Fused Heterocycles

福岡大学大学院 薬学研究科 薬学専攻

博士課程 薬化学専修

(指導教授 山方 健司)

2016

友池 和敬

Kazuhiro Tomoike

目次

研究業績リスト.....	2
緒言.....	3
第1章 隣接位にシアノ基を有する活性メチレン化合物を基質とした三環系[5-6-5]縮合 ヘテロ環化合物の合成	
第1節 Angular型 furo-/ thieno-[3,2- <i>c</i>][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine 類の合成.....	8
第2節 Angular型 furo-/ thieno-[3,2- <i>c</i>]imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine 類の合成.....	15
第3節 Angular型 difuro[2,3- <i>b</i> :2',3'- <i>d</i>]-/ furo[2,3- <i>b</i>]thieno[2,3- <i>d</i>]-pyridine 類の合成.....	19
第4節 Angular型 furo[2,3- <i>d</i>]pyrazolo[4,3- <i>b</i>]pyridine 類の合成.....	26
第2章 隣接位にシアノ基を有する活性メチン化合物を基質とした三環系[5-6-5]縮合 ヘテロ環化合物の合成	
第1節 Angular型 dipyrazolo[1,5- <i>c</i> :4',3'- <i>e</i>]pyrimidine 類の合成.....	31
第2節 Linear型 pyrazolo[3,4- <i>d</i>][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine の合成.....	41
結語.....	51
謝辞.....	54
実験の部.....	55
化合物一覧.....	59
引用文献.....	75

研究業績リスト

本研究の成果は、下記の学術誌に掲載済みである。

- 1 **An Efficient Synthetic Route Towards Novel Furo- and Thieno-Triazolopyridines**
K. Tomoike, H. Maruoka, F. Okabe, E. Masumoto, T. Fujioka, and K. Yamagata
Heterocycles, **2014**, 89, 1025-1034.

緒言

ヘテロ環化合物は、現在使用されている合成医薬品のおよそ 70% を占めている。また抗生物質、アルカロイド、糖、核酸などの天然有機化合物はヘテロ環化合物である。さらに、多くのヘテロ環化合物は合成中間体として利用価値が高く、理論有機化学の興味ある対象ともなっている。

ヘテロ環は、炭素以外に窒素、酸素および硫黄などを含んでいるので、その組み合わせにより様々な構造を構築することが可能である。ヘテロ環の中でも特に、窒素原子を含んだ 6 員環のピリジン、酸素原子、硫黄原子を含んだ 5 員環のフラン、チオフェン骨格は、単環系または縮合二環系ヘテロ環として、天然物や医薬品の基本骨格として以前より広く知られている¹。最近では、単環および二環系ばかりではなく、三環系縮合ヘテロ環化合物に関する研究も活発化しており、現在に至るまで多種多様な三環系縮合ヘテロ環化合物の合成や生物活性の探索など、多くの研究が精力的に行われている²。

三環系縮合環化合物の骨格の構造的特徴として、5 員環-6 員環-5 員環の縮合環において、環の縮合形式を基に linear 型、angular 型、peri 型、epi 型の 4 種類に分類することができる (Fig. 1)。Linear 型とは 3 つの環が直線状に縮合した環であり、angular 型は、3 つの環が折れ曲がった状態に縮合した環である。Peri 型は、3 つの環がそれぞれ 2 辺を共有し、3 つの環がすべて縮合した環であり、epi 型は、環の隣り合う 2 辺に 2 つの環が縮合した縮合環であるが、その隣り合った 2 つの環は縮合していないというユニークな構造である³。

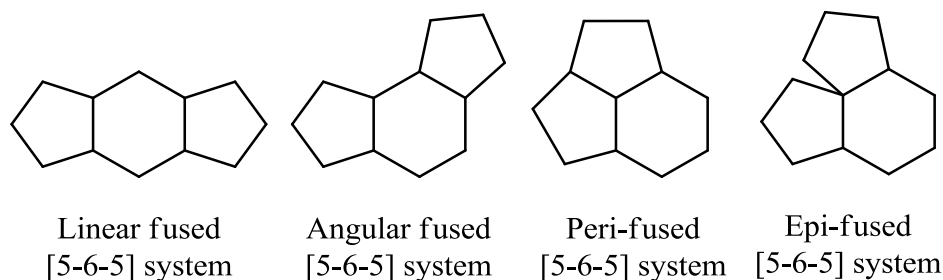


Fig. 1

このように、三環系縮合環のみでも特徴的な構造を有するが、さらにヘテロ原子を含有することで三環系縮合ヘテロ環化合物には様々な機能が期待される。

現在認可されている三環系縮合ヘテロ環骨格を有する医薬品には、次のような例がある。Angular 型の睡眠薬であるトリアゾラム ([6-7-5] 員環)、ニューキノロン系抗菌薬であるフルリフロキサシン ([6-6-4] 員環) および吸虫駆除薬であるプラジカンテル ([6-6-6] 員環) などがある。Linear 型では、統合失調症治療薬のオランザピン ([6-7-5] 員環)、抗てんかん薬のカルバマゼピン ([6-7-6] 員環)、鎮痛薬のエトドラク ([6-5-6] 員環)、高血圧治療薬の

カルベジロール ([6-5-6] 員環)、急性骨髄性白血病治療薬のキザルチニブ ([6-5-5] 員環) および本態性血小板血症治療薬のアナグレリド ([6-6-5] 員環) などがある。さらに、三環系 [5-6-5]縮合ヘテロ環骨格を有する医薬品に焦点を当てると、angular 型の抗てんかん薬のトピラマート (2007年発売) および睡眠改善薬のラメルテオン (2010年発売) が登場し、徐々に臨床現場で利用され始めている (Fig. 2)。

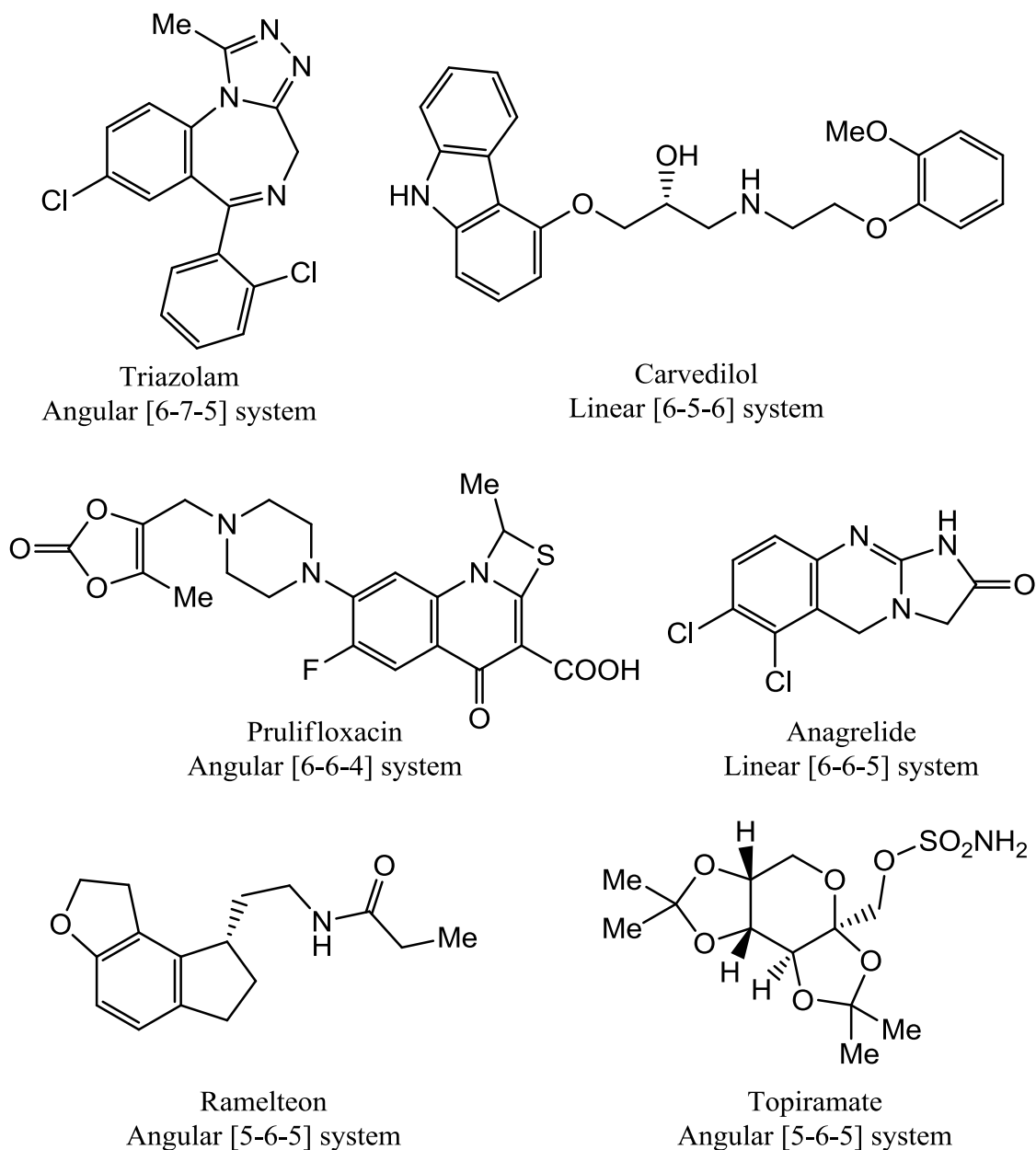


Fig. 2

さらに、最近報告されている三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物には、I κ B kinase 2 (IKK2) 阻害作用⁴、腫瘍壊死因子 α (TNF α) 阻害作用⁵、5-HT_{2c}受容体刺激作用⁶、5-HT₆受容体拮抗作用⁷、Janus kinase 1 (JAK 1) 阻害作用⁸ およびキサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害作用⁹ など生物活性を示すものがある (Fig. 3)。このように、三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の分野は、研究が活発に進められており、今後の発展が大いに期待される分野の一つであり、新たな作用機序を有する医薬品の創製につながる可能性を秘めていると言える。

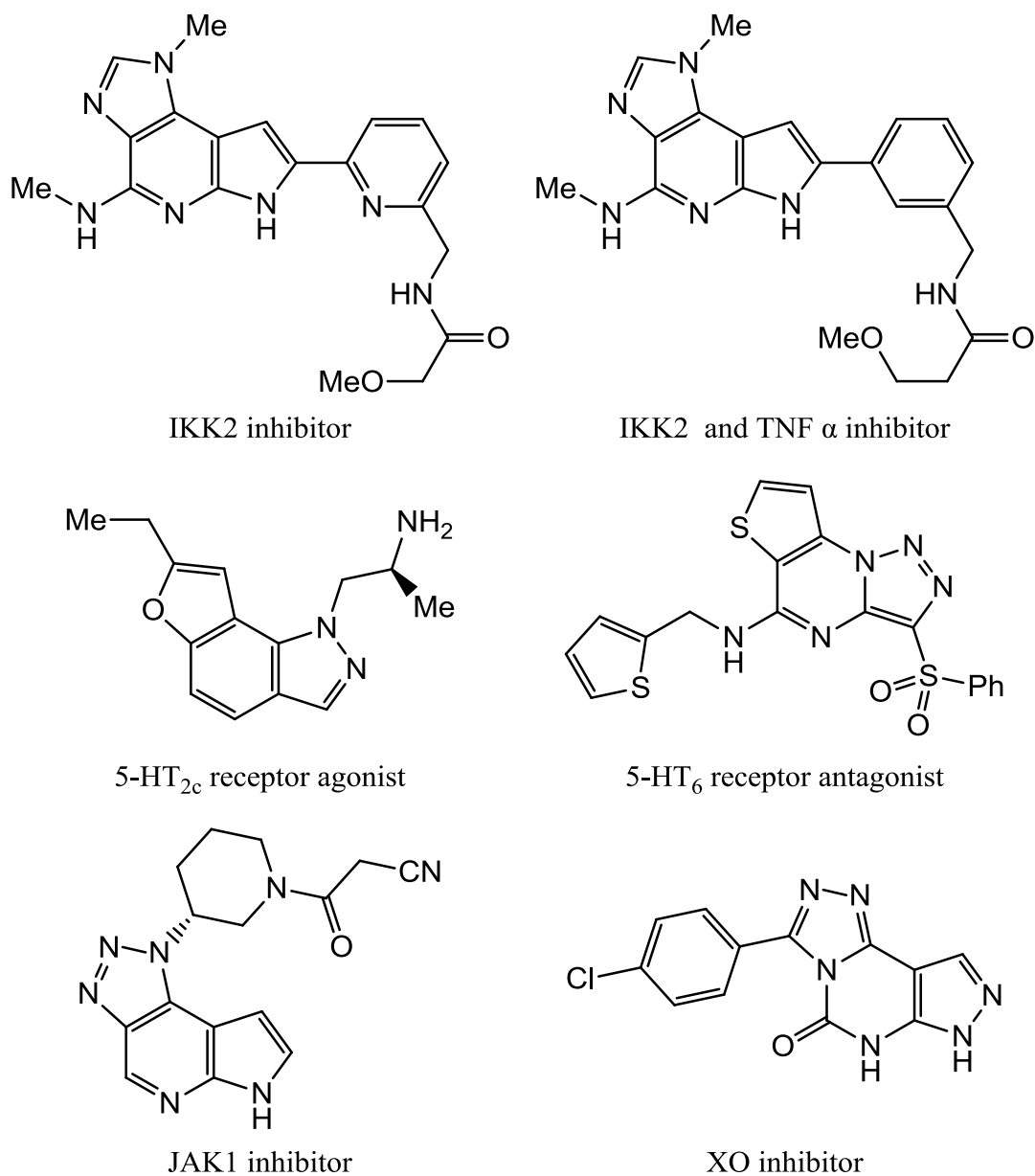


Fig. 3

これまで著者の研究室では、部分構造として β -エナミノニトリルを有するジヒドロフランおよびチオフェンを利用したヘテロ環化合物の簡便な合成法の開発を展開してきた¹⁰⁻¹¹。その過程において、隣接位にシアノ基を有する活性メチレン化合物である methyl (3-cyano-4,5-dihydrofuran-2-yl)acetate (acetonitrile) **1**^{11a,b}、methyl (3-cyano-4,5-dihydro-thiophene-2-yl)-acetate (acetonitrile) **2**^{11a,b} および活性メチン化合物である methyl (3-cyano-4,5-dihydro-furan-2-yl)cianoacetate **17**^{11b} が効率よく合成できることを明らかにしている (Fig. 4)。

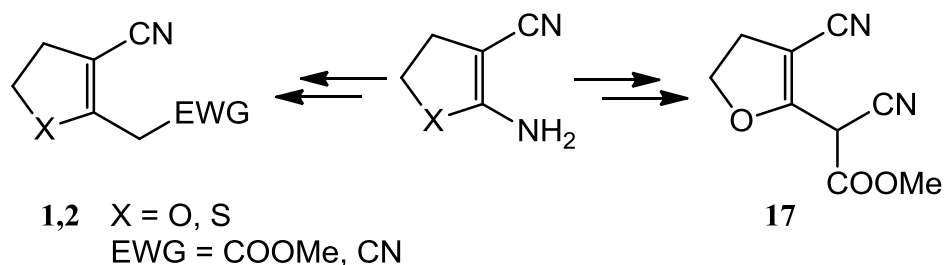
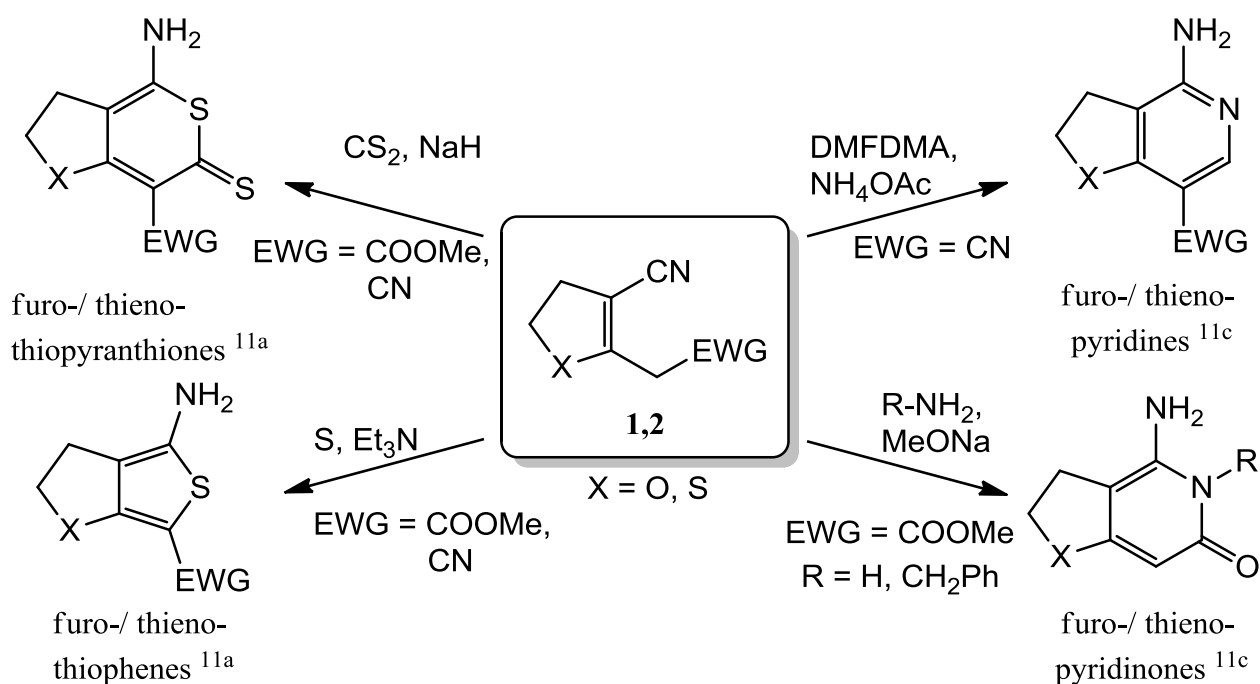


Fig. 4

化合物 **1,2** および **17** は、電子求引基に挟まれた活性メチレンおよび活性メチン基を有するため、アルドール縮合やマロン酸エステル合成に代表されるような、新たな炭素-炭素結合の形成に利用できること、さらに、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン環、メトキシカルボニル基およびシアノ基などを共有することから、様々な反応性が期待される。

最近、当研究室では活性メチレン化合物 **1,2** を基質とした、多種多様な二環系縮合ヘテロ環化合物の合成を報告してきた (Scheme 1)^{11a,c}。これらの報告において、縮合ヘテロ環を構築する鍵反応となるのが、Thorpe 型の分子内閉環反応である。



この Thorpe 型反応は、塩基存在下でシアノ基に分子内のヒドロキシ基、スルファニル基およびアミノ基などが求核攻撃して閉環反応が起こり、環状化合物が生成する反応である (Fig. 5)¹²。

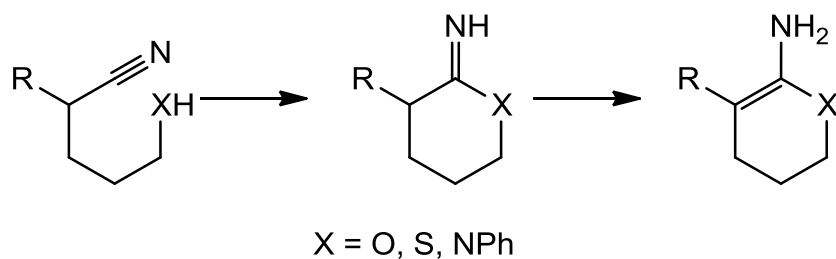


Fig. 5

そこで著者は、引き続き隣接位にシアノ基を有する活性メチレン化合物 **1,2** および活性メチン化合物 **17** を用いて Thorpe 型反応を利用する angular 型および linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成に着手した。

第 1 章では、活性メチレン化合物 **1,2** を出発物質とした angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成、第 2 章では活性メチン化合物 **17** を利用した angular 型および linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成について、以下 2 章に分けて詳述する。

第 1 章 隣接位にシアノ基を有する活性メチレン化合物を基質とした三環系

[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成

第 1 節 Angular 型 furo-/ thieno-[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine 類の合成

緒言で述べたように、angular 型および linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物には、様々な生物活性を有するものが知られている⁴⁹。そこで、著者は angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の中でも、メラトニンをリード化合物としてつくられたラメルテオンに着目した。ラメルテオンは、メラトニンの骨格にフラン環を縮合させ、インドール環の窒素原子を炭素原子に変換した構造を持つ。これによりラメルテオンは、メラトニン受容体 MT₁ および MT₂ 受容体に対して高い親和性を示し、睡眠潜時の減少と総睡眠時間の延長効果によって不眠症の改善に奏功するとされている。Koike らは、MT₁/MT₂ リガンドとしてのさらなる最適化を行うため、ラメルテオンの三環系縮合環骨格中に 2 個窒素原子を導入した furo[3,2-c]pyrazolo[1,5-a]pyridine を合成した。この化合物は、メラトニン受容体への親和性が上昇し、メラトニンと比較して代謝効率が改善された (Fig. 6)¹³⁻¹⁴。

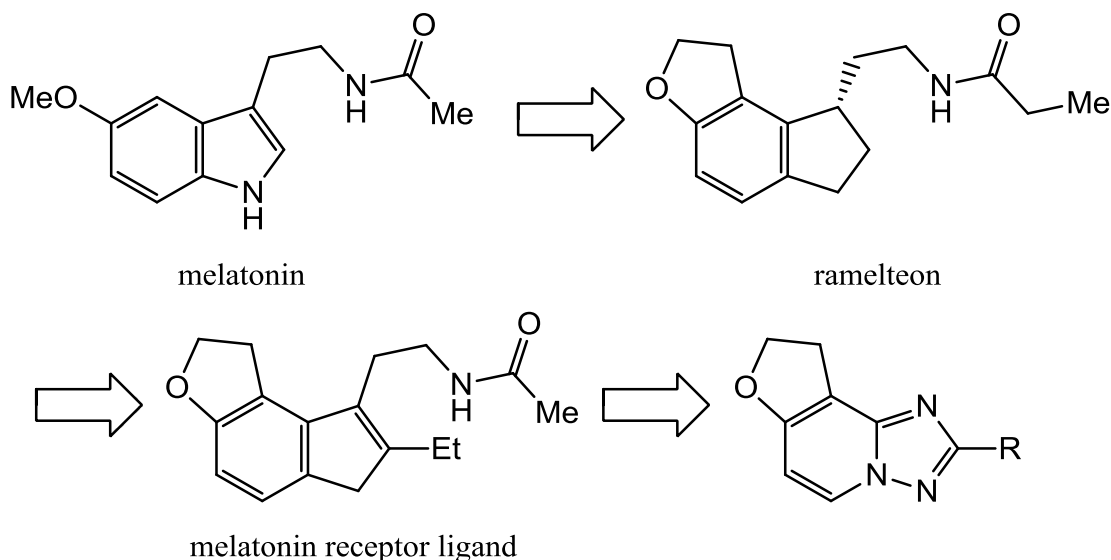


Fig. 6

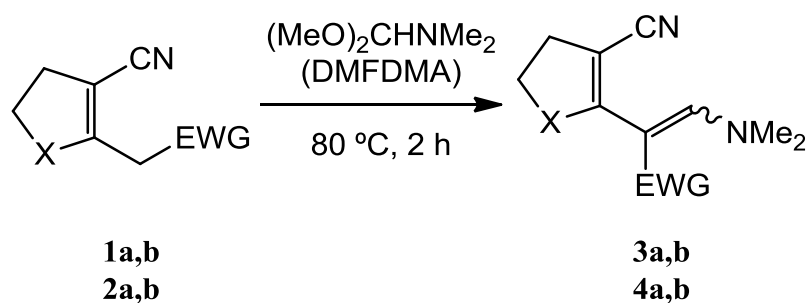
この様な背景のもと、著者は、さらなる活性の向上を目的として furo[3,2-c]pyrazolo[1,5-a]pyridine 骨格に窒素原子を 1 個導入した furo[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine 類の合成を企図した。

この際、angular 型 furo[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine 類を合成するための基質として活性メチレン化合物 **1** を選択した。すなわち、化合物 **1** の活性メチレン部分にジメチルア

ミノメチリデン基を導入したのち、アシルヒドラジド基との反応によりジメチルアミノ基とアシルヒドラジド基をアミノ交換させる。次いで、アシルヒドラジニル基とシアノ基の間での閉環反応によりピリジン環を構築し、furo-pyridine 体とする¹⁵。最後に、furo-pyridine 体のイミノ基がアシル基のカルボニル炭素原子を分子内求核攻撃して閉環すると、目的とした furo[3,2-c]triazolo[1,5-a]pyridine が合成できると考察した。また、ジヒドロフラン体 **1** の構造類似体であるジヒドロチオフエン体 **2** を出発物質とする thieno[3,2-c]triazolo[1,5-a]-pyridine 類の合成についても上記の処方で吟味した。

そこで、活性メチレン化合物と *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (DMFDMA) に続く、アシルヒドラジドとの反応を検討した。

当研究室で報告した方法^{11c}に従って、活性メチレン化合物 **1a** および **2a** と *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (DMFDMA) を 80 °C、2 時間攪拌すると、Knoevenagel 型の縮合反応が生起し、 δ -ジエナミノニトリル誘導体である methyl 3-cyano-4,5-dihydro- α -[(dimethylamino)methylene]-2-furanacetate **3a** および methyl 3-cyano-4,5-dihydro- α -[(dimethylamino)methylene]-2-thiopheneacetate **4a** が生成した (Scheme 2, Table 1)。



	X		EWG
1,3	O	a	COOMe
2,4	S	b	CN

Scheme 2

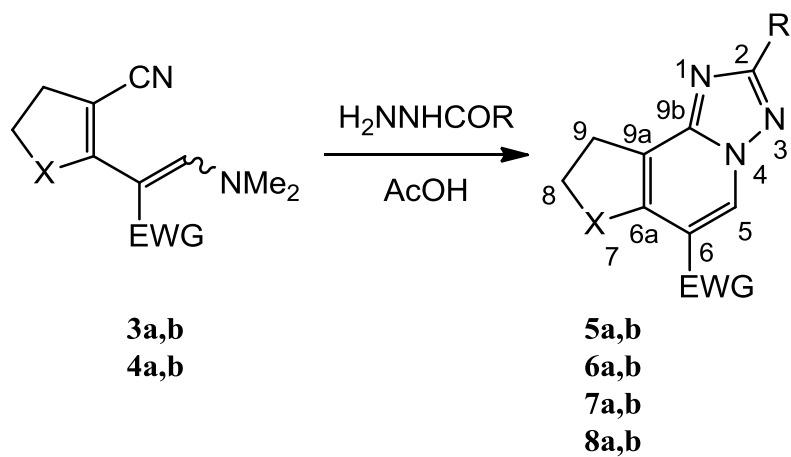
Table 1

Entry	Substrate	X	EWG	Product	Yield (%)
1	1a	O	COOMe	3a	58
2	1b	O	CN	3b	57 ^{11c}
3	2a	S	COOMe	4a	58
4	2b	S	CN	4b	48 ^{11c}

化合物 **3a** および **4a** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。IR スペクトルにおいて、シアノ基の吸収が 2200-2202 cm⁻¹、エステルカルボニル基の吸収が 1685-1686 cm⁻¹に見られた。¹H NMR スペクトルでは、ジメチルアミノ基由来の 2 つのメチルプロトンのシグナルが 3.02-3.04 ppm に singlet として、メチルエステルのメチル基のプロトンが 3.70-3.71 ppm に singlet として、オレフィンプロトンが 7.56-7.60 ppm に観察された。¹³C NMR スペクトルでは、ジメチルアミノ基のメチル炭素が 39.2-46.8 ppm、メチルエステルのメチル炭素が 51.3-51.4 ppm、ジメチルアミノメチリデン基のメチン炭素が 152.5-153.9 ppm、エステルカルボニル炭素が 167.5-167.6 ppm に認められた。

化合物 **3a**, **4a** 以外の **3b**, **4b** については既に報告した方法に準拠して合成した^{11c}。

次に、化合物 **3a,b** および **4a,b** とアシルヒドラジド類との反応を検討した。化合物 **3a,b** および **4a,b** と 2 当量のアセチルヒドラジドまたは 1 当量のベンゾイルヒドラジドを酢酸中 0.5 時間還流すると、対応する furo-または thieno-triazolo-pyridine **5b**, **6a,b**, **7a,b** および **8a,b** が得られた。しかし、**3a** とアセチルヒドラジドとの反応では、目的とした **5a** を得ることができなかった。そこで、1 当量の酢酸存在下、**3a** と 2 当量のアセチルヒドラジドをメタノール中 3 時間還流したところ、都合よく **5a** を得ることができた (Scheme 3, Table 2)。



	X		EWG		R
3,5,6	O	a	COOMe	5,7	Me
4,7,8	S	b	CN	6,8	Ph

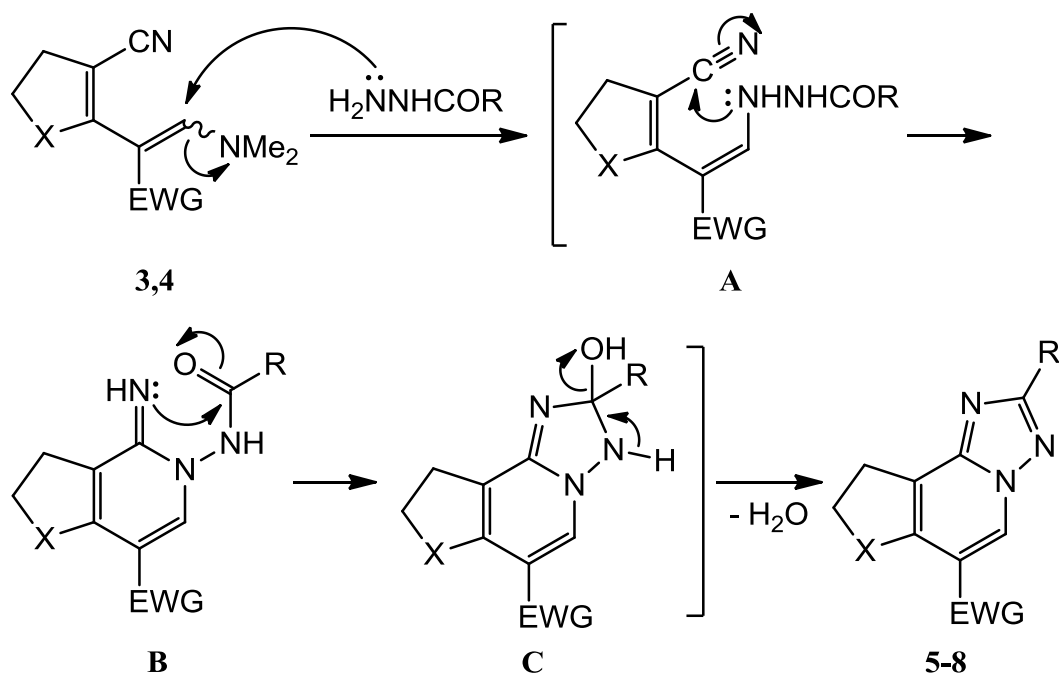
Scheme 3

Table 2

Entry	Substrate	X	R	EWG	Product	Yield (%)
1	3a	O	Me	COOMe	5a	79
2	3b	O	Me	CN	5b	36
3	3a	O	Ph	COOMe	6a	84
4	3b	O	Ph	CN	6b	52
5	4a	S	Me	COOMe	7a	45
6	4b	S	Me	CN	7b	67
7	4a	S	Ph	COOMe	8a	90
8	4b	S	Ph	CN	8b	62

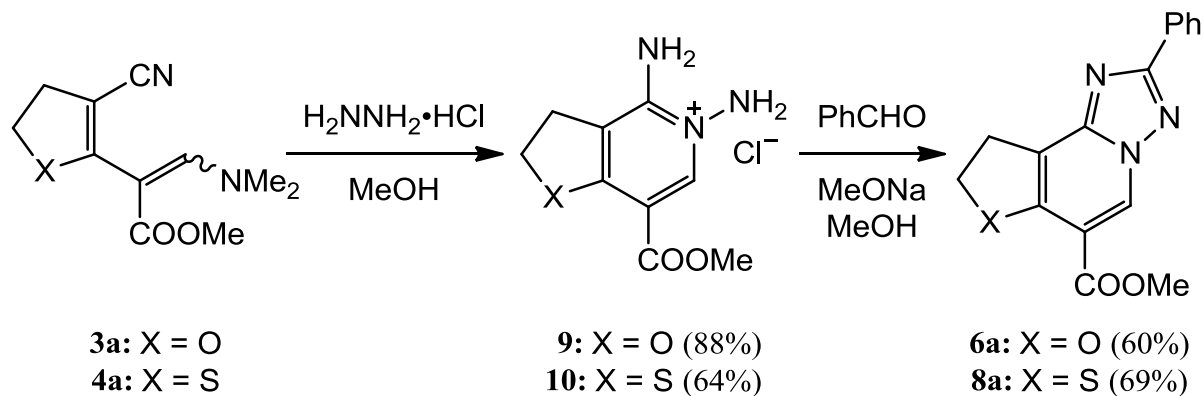
化合物 **5-8** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。IR スペクトルにおいて、エステルカルボニル基の吸収が $1710-1719\text{ cm}^{-1}$ (**5a,6a,7a,8a** の場合)、共役ニトリル基のシアノ基の吸収が $2232-2241\text{ cm}^{-1}$ (**5b,6b,7b,8b** の場合) に認められる。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは、メチルエステルのメチルプロトンのシグナルが $3.87-3.96\text{ ppm}$ (**5a,6a,7a,8a** の場合)、5位のメチンプロトンのシグナルが $8.97-9.66\text{ ppm}$ に観察された。 $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルでは、メトキシカルボニル基のメチル炭素が $52.3-52.5\text{ ppm}$ (**5a,6a,7a,8a** の場合)、シアノ基の炭素が $112.7-115.0\text{ ppm}$ (**5b,6b,7b,8b** の場合)、5位のメチン炭素が $130.1-134.7\text{ ppm}$ 、9b位の炭素が $148.9-151.0\text{ ppm}$ 、エステルカルボニル炭素が $162.5-163.7\text{ ppm}$ (**5a,6a,7a,8a** の場合)、2位の炭素が $164.9-166.7\text{ ppm}$ に認められた。

化合物 **3,4** から furo- および thieno-[3,2-*c*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine 誘導体 **5-8** の生成は、本節の初めに述べたような反応機構を推察している (Scheme 4)。まず、**3,4** はジメチルアミノ基がアシルヒドラジドとアミノ交換し、中間体 **A** となる。次いで中間体 **A** のアシルヒドラジニル基の窒素原子がシアノ基の炭素原子を求核攻撃する Thorpe 型の分子内閉環反応が進行して、ピリジン環が構築された中間体 **B** を与える。この中間体 **B** のイミノ基がカルボニル基の炭素を求核攻撃することにより、分子内閉環反応に続き脱水反応が生起し、最終的にトリアゾール環が構築された **5-8** が生成する。本反応の特徴は、中間体を単離することなく、タンデム反応によりピリジン環に続きトリアゾール環を one-pot で一挙に構築できる点である。



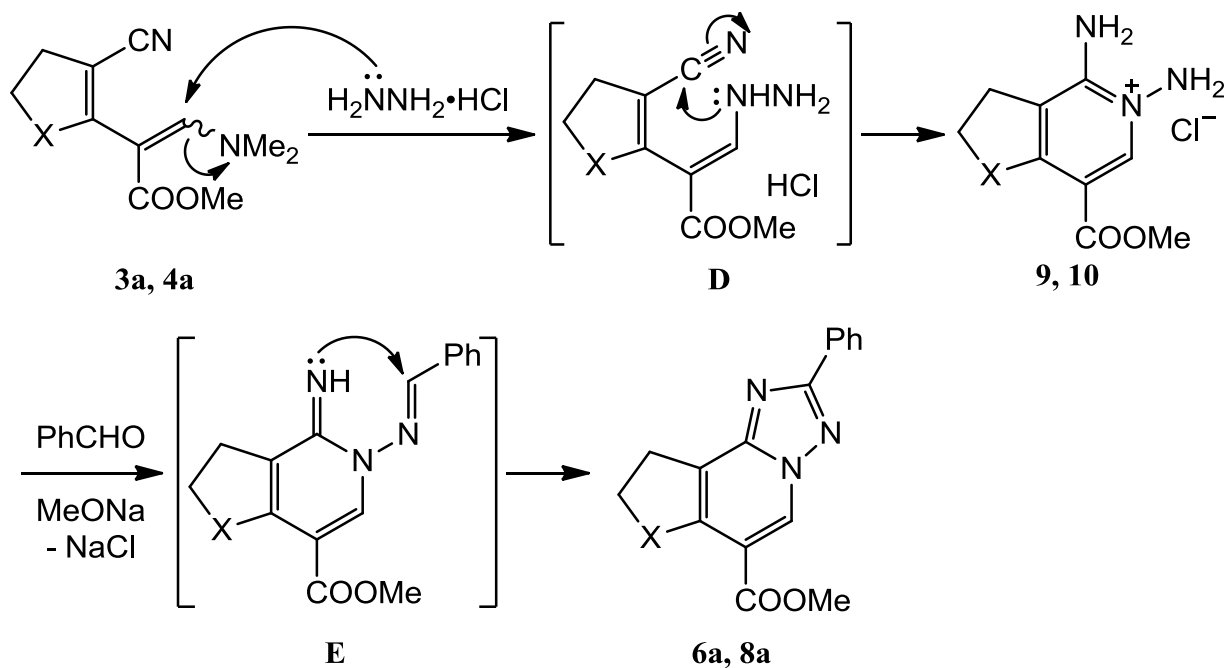
Scheme 4

次に、ここに得た **6a** および **8a** は、すでに報告されている方法¹⁶ に準拠する別途合成によってその構造を確認した。すなわち、**3a** および **4a** と 1.3 当量のヒドラジン塩酸塩をメタノール中 2 時間還流して、furo-または thieno-pyridinium chloride **9,10** とした。次に、1.5 当量のナトリウムメトキシド存在下、**9** および **10** と 2 当量のベンズアルデヒドをメタノール中、室温 1 時間攪拌し、目的とした **6a** および **8a** をそれぞれ合成した (Scheme 5)。ここに得た **6a** および **8a** は融点、IR および NMR スペクトルにおいて Scheme 3 で得られたものと完全に一致した。



Scheme 5

この別途合成による **3a** および **4a** から **6a** および **8a** の生成は、Scheme 6 に示したような中間体 **D** と **E** を経由する反応機構を考えれば理解できる。



Scheme 6

今回著者が合成した furo- および thieno-[3,2-*c*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine は、メラトニン受容体作動薬として高い作用を示した furo[3,2-*c*]pyrazolo[1,5-*a*]pyridine のピラゾール部分に窒素原子を 1 つ増やしたトリアゾール環に置き換えた構造であることから、メラトニン様作用が期待される。今後、メラトニン受容体への活性試験の検討を予定している。

第2節 Angular型 furo/ thieno-[3,2-c]imidazo[1,2-a]pyridine 類の合成

第1章第1節では、化合物 **1,2** の活性メチレン炭素にジメチルアミノメチリデン基を導入した化合物 **3,4** とアシルヒドラジドを反応させることで、側環のピリジン環とトリアゾール環を一挙に構築し、容易に angular 型 furo-/ thieno-[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine 類が合成できることを明らかにした。本節では続いて、**3,4** から imidazo[1,2-a]pyridine 骨格にフラン環およびチオフェン環が縮合した angular 型 furo-/ thieno-[3,2-c]imidazo[1,2-a]pyridine 類の合成を企図した。

Imidazo[1,2-a]pyridine の誘導体の中には、抗真菌作用、抗炎症作用、抗ウイルス作用および抗がん作用などの様々な効果が報告されている¹⁷。また、医薬品としては、GABA_A受容体の $\omega 1$ サブユニットの作動薬として睡眠薬として用いられるゾルピデム¹⁸、骨粗鬆症治療薬としてミノドロロン酸¹⁹、PDE3 阻害剤として心不全の治療薬に用いられるオルプリノン²⁰などが知られている。さらに、臨床研究段階ではあるが、胃酸分泌抑制作用が見出されたソラプラザンなど imidazo[1,2-a]pyridine 骨格を有する angular 型三環系縮合ヘテロ環化合物が開発されている (Fig. 7)。このように imidazo[1,2-a]pyridine 骨格を有する angular 型三環系縮合ヘテロ環化合物には、多様な生物活性が期待される。

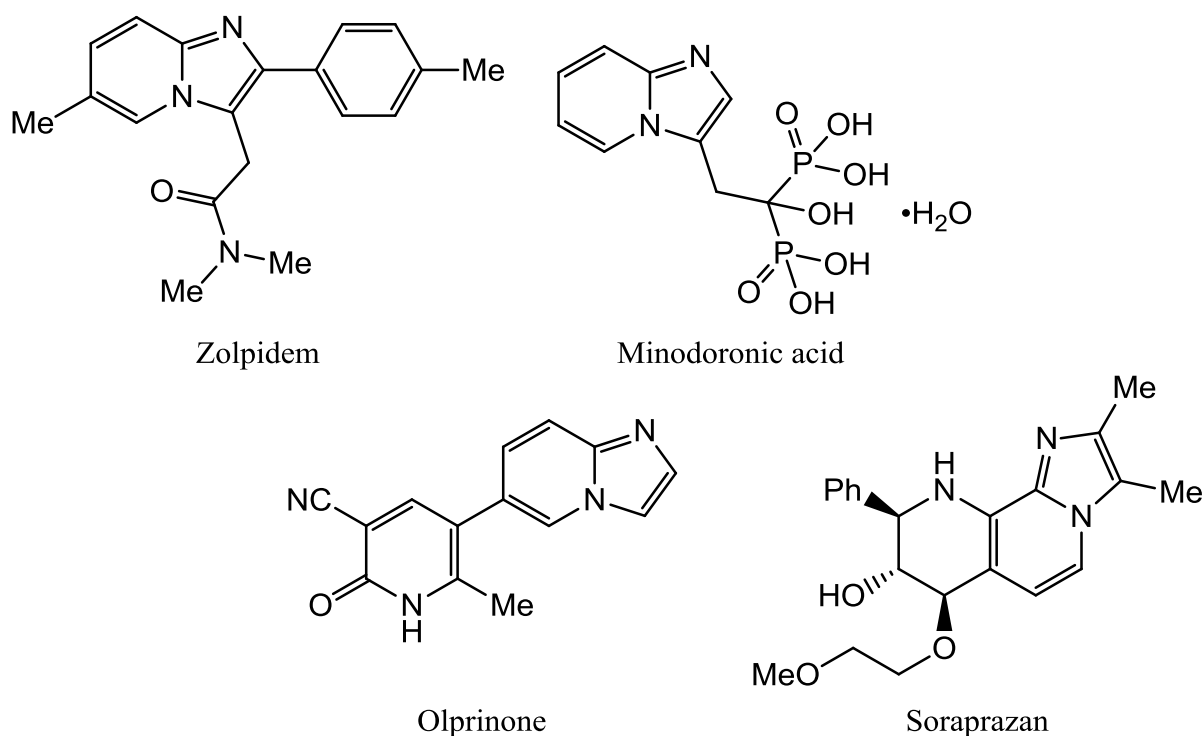
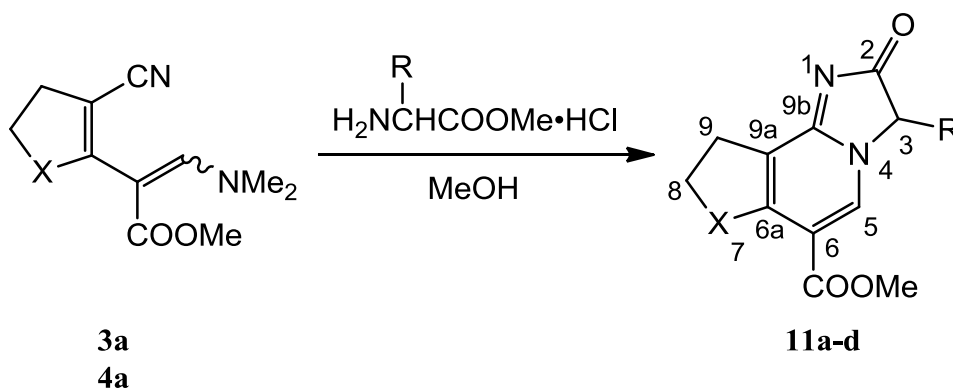


Fig. 7

化合物 **3,4** から imidazo[1,2-*a*]pyridine 骨格にフラン環およびチオフェン環が縮合した angular 型 furo-/ thieno[3,2-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridine 類の合成法は、以下に示した工程を考えた。すなわち、まず **3,4** をアミノ酸エステルと反応させ、**3,4** のジメチルアミノ基とアミノ酸エステルの第一級アミノ基との置換によるアミノ交換体とする。次に、アミノ交換体の第二級アミノ基とシアノ基による Thorpe 型の閉環反応でピリジン環を構築し、最後に生じたイミノ基とエステルカルボニル基との間での分子内脱アルコール反応によって、イミダゾール環へ閉環させる方法である²¹。

化合物 **3a** および **4a** と 1 当量のグリシンメチルエステル塩酸塩 (**11a,c** の合成の場合) または 1.5 当量のフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩および 1.5 当量の酢酸ナトリウム (**11b,d** の合成の場合) をメタノール中 4 時間還流すると、アミノ交換体で止まらず予期に反して目的とする angular 型 furo-/ thieno-[3,2-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridine **11a-d** が一挙に得られることが分かった (Scheme 7, Table 3)。この際、furo[3,2-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridine **11a,b** の収率は thieno[3,2-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridine **11c,d** に比べてかなり改善された。この原因は、硫黄原子よりも酸素原子の電気陰性度が高く、ジメチルアミノ基の根元の炭素原子のプラス性が高くなり、基質 **3a** に対するアミノ酸エステルのアミノ基による求核反応性が向上したためであると考えている。



	X		X	R
3a	O	11a	O	H
4a	S	11b	O	CH ₂ Ph
		11c	S	H
		11d	S	CH ₂ Ph

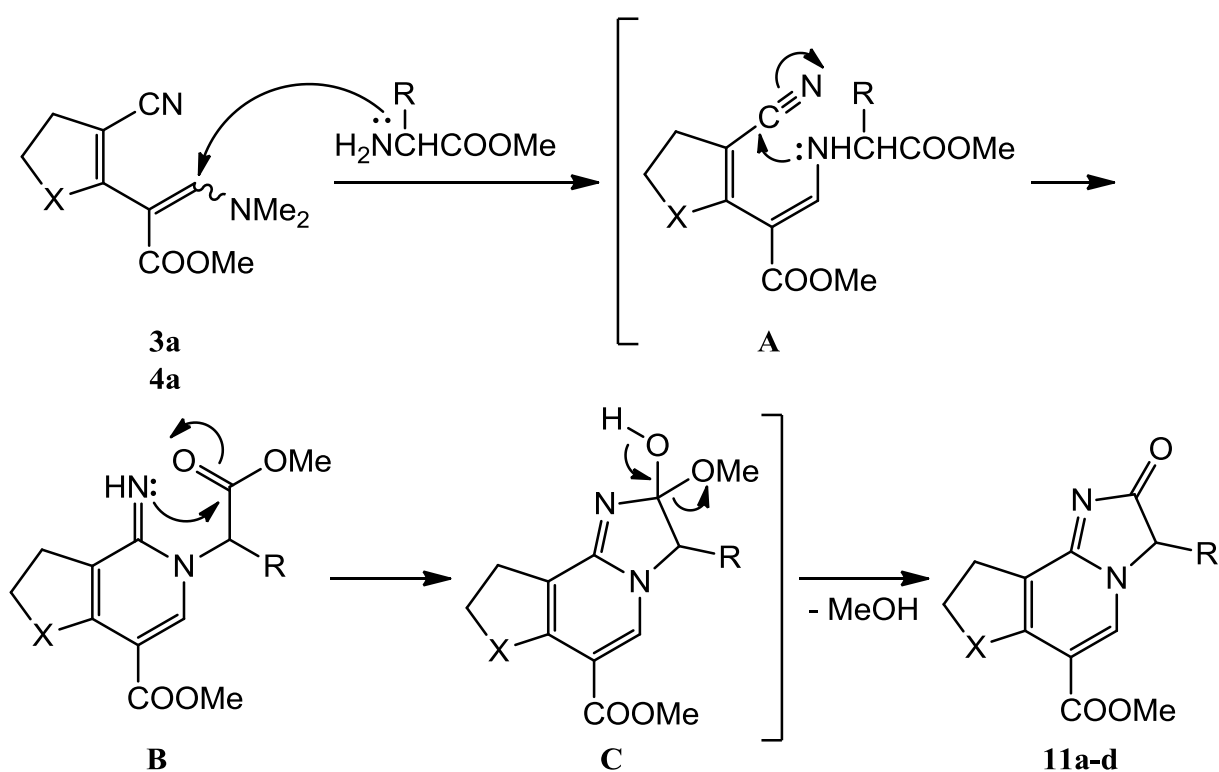
Scheme 7

Table 3

Entry	Substrate	X	R	Product	Yield (%)
1	3a	O	H	11a	80
2	3a	O	CH ₂ Ph	11b	80
3	4a	S	H	11c	17
4	4a	S	CH ₂ Ph	11d	5

化合物 **11a-d** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。IR スペクトルにおいて、エステルカルボニル基およびアミドカルボニル基の吸収が 1613-1730 cm⁻¹ に認められる。¹H NMR スペクトルでは、3位のメチレンプロトンが 4.52-4.58 ppm (**11a,c** の場合)、3位のメチンプロトンが 4.74-4.85 ppm (**11b,d** の場合)、5位のメチンプロトンが 8.45-8.68 ppm に観測された。¹³C NMR スペクトルでは、3位のメチレン炭素が 53.6 ppm (**11a,c** の場合)、3位のメチン炭素が 64.0-64.5 ppm (**11b,d** の場合)、5位の炭素が 138.9-142.2 ppm、エステルカルボニル炭素が 162.3 ppm、9b位の炭素が 165.8 ppm、2位のカルボニル炭素が 183.2-185.2 ppm に観測された。Heteronuclear Multiple Bond Coherence (HMBC, 遠隔 ¹H-¹³C 異核間の相関) スペクトルでは、6位の炭素が5位のメチンプロトン、9aの炭素が9位のメチレンプロトン、9b位の炭素が3位のプロトンと5位のメチンプロトン、6a位の炭素は5位のメチンプロトン、8位のメチレンプロトンおよび9位のメチレンプロトンとの間で相関が観測された。

化合物 **11a-d** の生成機構は、次のように推定している。まず、**3a** および **4a** のジメチルアミノ基の根元炭素原子へアミノ酸エステルの第一級アミノ基が求核攻撃し、アミノ交換反応が生起し中間体 **A** となる。次いで、アミノ基がシアノ基を求核攻撃する Thorpe 型の反応によりピリジン環が形成されて中間体 **B** となる。さらに、イミノ基がエステルカルボニル基に対して求核攻撃することにより閉環反応が進行し、イミダゾール環が形成されたヘミアセタール中間体 **C** となる。この中間体 **C** より、メタノールが脱離することで、angular 型 furo-/thieno-[2,3-*c*]imidazo[1,5-*a*]pyridine **11a-d** が生成する (Scheme 8)。本反応は、中間体を単離することなく、タンデム反応によりピリジン環に続きイミダゾール環を one-pot で一挙に構築できる特徴がある。



Scheme 8

得られた angular 型 furo-/ thieno-[2,3-c]imidazo[1,5-a]pyridine 類は、メラトニン受容体作動薬として高い作用を示した furo[3,2-c]pyrazolo[1,5-a]pyridine のピラゾール部分の窒素原子の位置を変更したイミダゾール環に置き換えた構造であることから、メラトニン様作用が期待される。今後、メラトニン受容体への活性試験の検討を予定している。

第3節 Angular 型 difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]/furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]-pyridine 類の合成

第1章第1節および第2節では、化合物 **3a,4a** とアミン類との反応による Thorpe 型の分子内閉環反応を経由して2つの環を一挙に構築する angular 型の furo-/thieno[3,2-*c*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridine 類および furo-/thieno-[3,2-*c*]imidazo[1,2-*a*]pyridine 類の合成法を見出した。

第3節では、angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]/furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]-pyridine 類の合成を企図した。

Fig. 8 に示すように、furo[2,3-*b*]pyridine 環を部分構造に持つ化合物には、メラトニン受容体刺激作用²² および気管支拡張作用²³ を示すことが報告されている。このように furo[2,3-*b*]pyridine 環のピリジン環に様々な環が縮合している化合物には、高い生物活性を示すことが期待される。

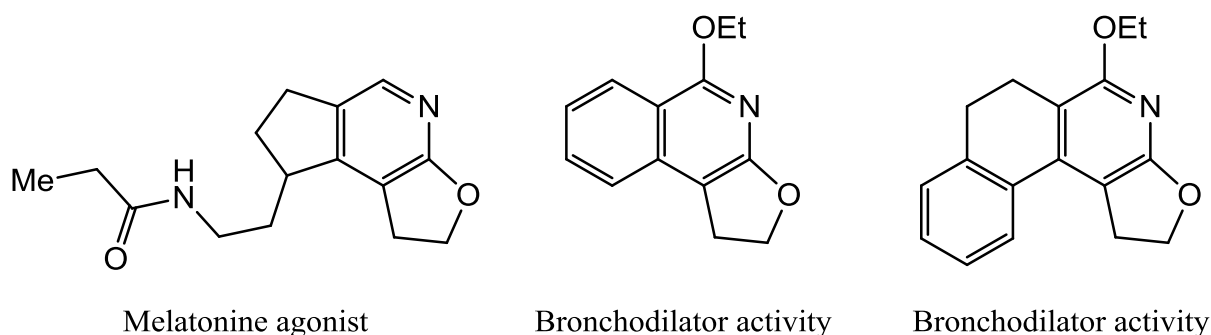
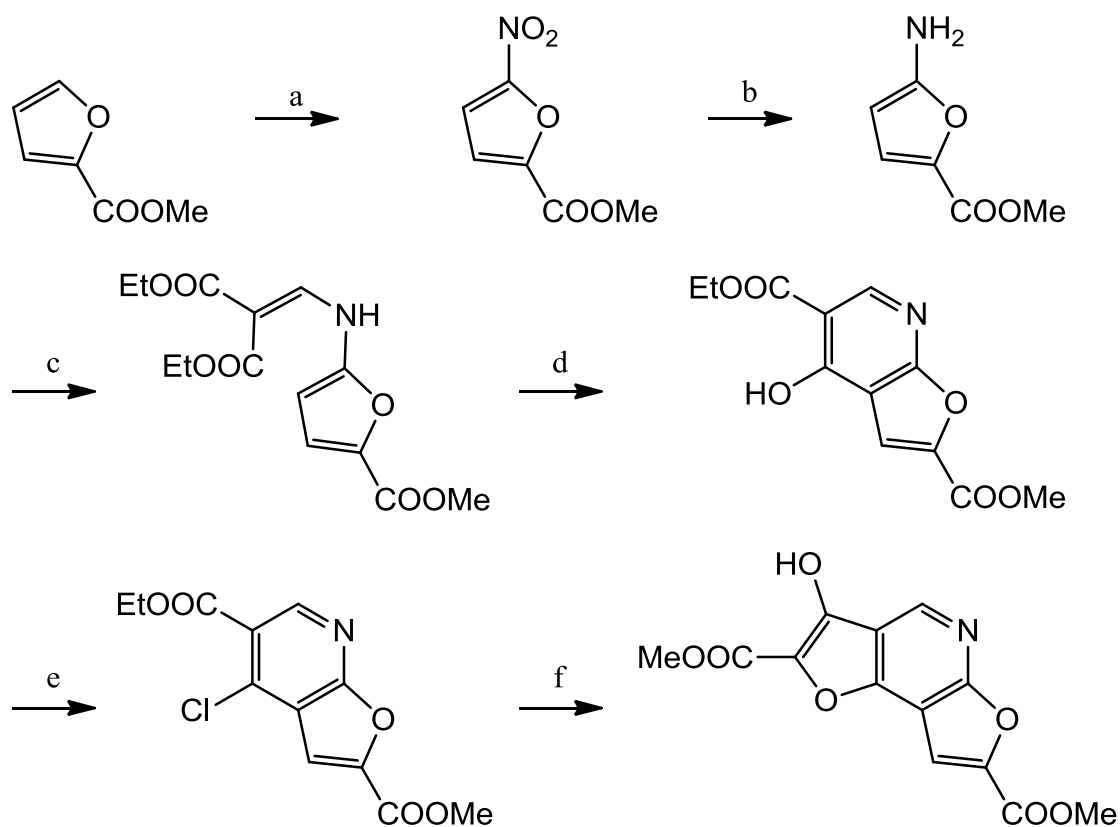


Fig. 8

縮合 furo[2,3-*b*]pyridine 類²⁴ の中でも difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]pyridine 類の合成については、著者の知る限り、Shiotani らによる methyl 2-furoate を基質として、6 工程で difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]pyridine 類を合成する方法 (Scheme 9)^{24c,d} のみである。



(a) HNO_3 , Ac_2O , *N,N*-diisopropylethylamine; (b) H_2 , Pd-C; (c) Diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate; (d) Ph_2CH_2 ; (e) POCl_3 ; (f) Methyl hydroxyacetate, NaH.

Scheme 9

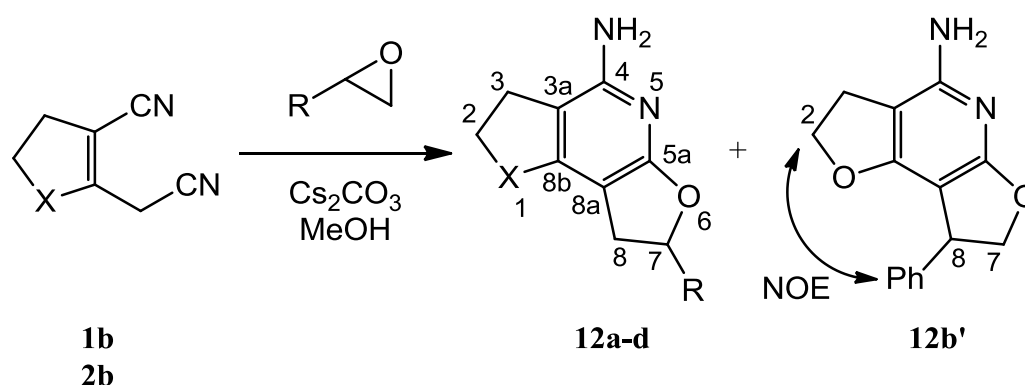
本節では、furo[2,3-*b*]pyridine のピリジン環にフラン環およびチオフェン環が縮合した angular 型 difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]-/ furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]-pyridine 誘導体の合成について吟味した。

Angular 型 difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]-/ furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]-pyridine 誘導体を合成するための基質として活性メチレン化合物 **1b,2b** を選択した。最初に、化合物 **1b,2b** の活性メチレン炭素に 2-ヒドロキシエチル基を導入する。次いで、ヒドロキシ基と一方のシアノ基間での閉環反応によりアミノ基を側鎖にもつジヒドロフラン環を構築する。最後に、側鎖のアミノ基がもう一方のシアノ基を求核攻撃することで閉環し²⁵、目的とする化合物が合成できると考察した。

まず、化合物 **1b,2b** の 2 位側鎖の活性メチレン炭素に 2-ヒドロキシエチル基を導入する試薬としてエチレンオキシドを用いた。この際、エチレンオキシドは 2-chloroethanol を塩基処理して、反応容器内で生成させた。化合物 **1b,2b** とエチレンオキシドの反応では、種々反応条件を検討したものの、好結果は得られなかった。そこで、エチレンオキシドをプロ

ピレンオキシドまたはスチレンオキシドに代えて同様の反応を行った。

炭酸セシウム存在下、**1b** および **2b** と 1.5 当量のプロピレンオキシドまたは 1 当量のスチレンオキシドをメタノール中、5 時間還流すると、タンデム反応が生起し、一挙に angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環と考えられる化合物 7 位置換体 **12a-d** および 8 位置換体 **12b'** が得られた (Scheme 10, Table 4)。この時、化合物 **1b** とスチレンオキシドとの反応でのみ、フェニル基の位置異性体である 7-フェニル体 **12b** と 8-フェニル体 **12b'** が 1:1 の混合物として収率 36% で生成することが判明した。また、炭酸セシウムに代えて炭酸カリウムを用いると、**12b** と **12b'** が 2:1 の比の混合物として 33%、水酸化ナトリウムでは 2:1 で 35%、水酸化カリウムでは 5:2 で 35%、ナトリウムメトキシドでは 2:1 で 35%、*t*-ブトキシカリウムでは 2:1 で 11% の収率でそれぞれ得られた。このように塩基を代えて検討したが、生成物の比率が若干変化するものの、反応に選択性は認められなかった。なお、有機塩基のトリエチルアミンを用いた場合では、同じ型の反応は起こらず、樹脂状物質を与えるのみであった (Scheme 11, Table 5)。ここで、7-フェニル体 **12b** と 8-フェニル体 **12b'** のフェニル基の位置は、NMR および Nuclear Overhauser Effect correlated Spectroscopy (NOESY、差スペクトル、空間を通じた ^1H - ^1H の近接度) スペクトルにおいて **12b'** だけにフェニル基のプロトンと 2 位のメチレンプロトンとの間で核オーバーハウザー効果 (NOE) が見られることにより決定した。また、**12b** と **12b'** の生成比は、 ^1H NMR シグナルの積分値の比較より決めた。

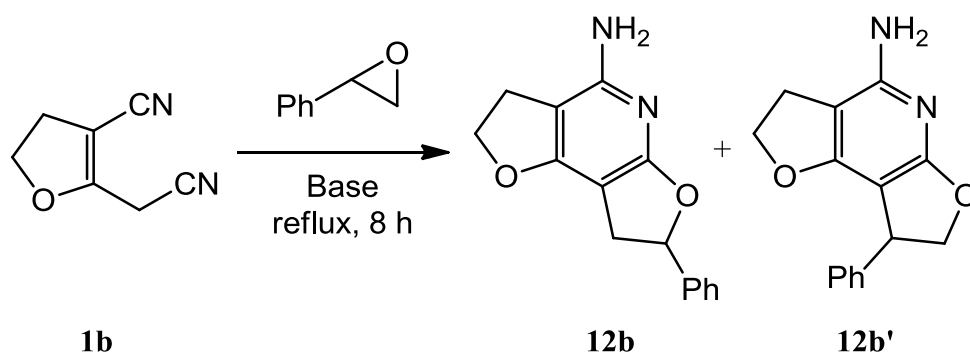


	X		X	R
1b	O	12a	O	Me
2b	S	12b,12b'	O	Ph
		12c	S	Me
		12d	S	Ph

Scheme 10

Table 4

Entry	Substrate	X	R	Product	Yield (%)
1	1b	O	Me	12a	4
2	1b	O	Ph	12b,12b'	36 (1:1)
3	2b	S	Me	12c	50
4	2b	S	Ph	12d	32

**Scheme 11****Table 5**

Entry	Base	Solvent	Yield (%) (12b:12b')
1	Cs ₂ CO ₃	MeOH	36 (1:1)
2	K ₂ CO ₃	MeOH	33 (2:1)
3	NaOH	MeOH	35 (2:1)
4	KOH	MeOH	35 (5:2)
5	NaOMe	MeOH	35 (2:1)
6	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	11 (2:1)
7	Et ₃ N	THF	-

化合物 **12a-d** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値により推定した。IR スペクトルにおいて、第 1 級アミノ基の吸収が 3417-3489、3142-3425 cm^{-1} に認められる。 ^1H NMR スペクトルでは、第 1 級アミノ基のプロトンが 4.11-4.23 ppm に broad singlet として、difuro-pyridine の 8 位のメチレンプロトンが 2.62-4.84 ppm、7 位のメチンプロトンが 4.49-4.94 ppm に観察された。 ^{13}C NMR スペクトルでは、7 位の炭素のメチン炭素が 44.6-46.6 ppm (**12b, d** の場合) および 77.8-82.2 ppm (**12a,c** の場合)、8 位のメチレン炭素が 32.6-34.9 ppm (**12a,c** の場合) および 77.5-77.6 ppm (**12b,d** の場合)、8a 位の炭素が 90.3-106.0 ppm、4 位の炭素が 152.0-153.4 ppm、5a 位の炭素が 166.7-169.5 ppm に観察された。HMBC スペクトルでは、3a 位の炭素が 2 位のメチレンプロトンと 3 位のメチレンプロトン、8a 位の炭素が 8 位のメチレンプロトン、8b 位の炭素が 2 位のメチレンプロトンと 3 位のメチレンプロトン、5a 位の炭素は 8 位のメチレンプロトンとの間で相関が見られた。

化合物 **12b'** の構造も、各種スペクトルデータ、および元素分析値により推定した。MS スペクトルおよび元素分析値は、 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ に一致する。IR スペクトルにおいて、第 1 級アミノ基の吸収が 3477、3288、3157 cm^{-1} に認められる。 ^1H NMR スペクトルでは、第 1 級アミノ基のプロトンが 3.83 ppm に broad singlet として、difuro-pyridine の 8 位のメチンプロトン (1H) および 7 位のメチレンプロトン (1H) が 4.40-4.48 ppm に multiplet として、7 位のメチレンプロトン (1H) が 4.99 ppm に triplet として認められた。 ^{13}C NMR スペクトルでは、difuro-pyridine の 8 位のメチン炭素が 45.5 ppm、7 位のメチレン炭素が 81.6 ppm、3a 位の炭素が 90.2 ppm、8a 位の炭素が 100.4 ppm、4 位の炭素が 153.3 ppm、8b 位の炭素が 165.7 ppm、5a 位の炭素が 170.2 ppm に認められた。

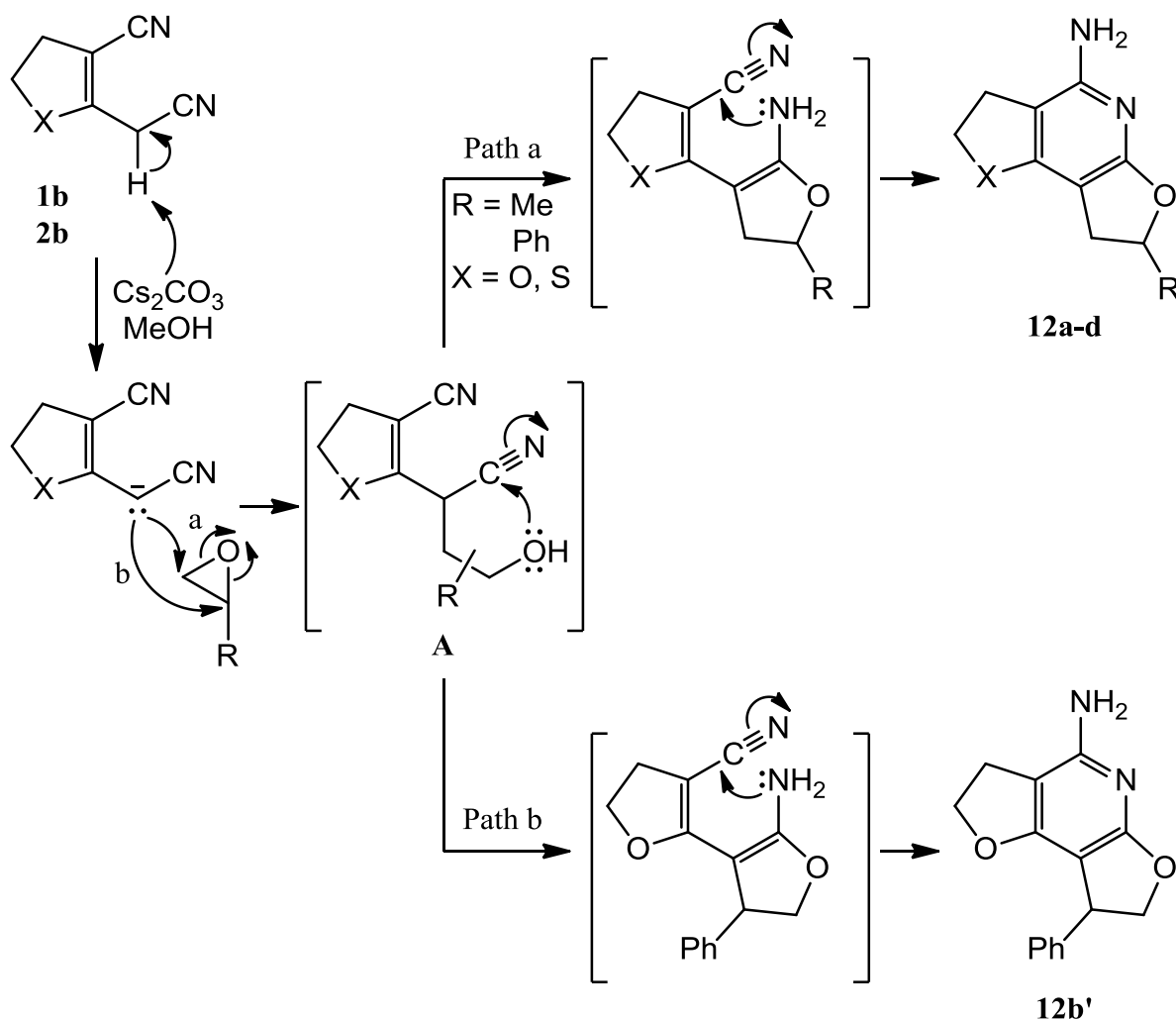
通常、置換基を有する非対称エポキシドへの求核試薬の反応では、エポキシドの立体障害の少ない炭素への求核攻撃が優先する。しかし、スチレンオキシドのようなアリール基が置換したエポキシドの場合は、アリール基の根元の炭素が活性なベンジル位であるため、ベンジル位への求核反応も進行することが知られている。実際、Reformatsky 試薬を用いた Braise 反応により、ベンジル位への求核反応が進行した例が、Ko らによって報告されている²⁶。

化合物 **12a-d** および **12b'** の生成機構を Scheme 12 に示す。塩基によって **1b** および **2b** の活性メチレンのプロトンが引き抜かれ、生じたカルボアニオンがエポキシドの立体障害の小さな側を攻撃した Path a を経由して、2-ヒドロキシエチル体 **A** が生成する。この中間体 **A** のヒドロキシ基がシアノ基を攻撃する Thorpe 型反応により、ジヒドロフラン環を形成する。さらに生じた第 1 級アミノ基とシアノ基との間で 2 度目の Thorpe 型反応が生起するタンデム反応により中心のピリジン環が形成され、7-置換体 **12a-d** が生成する。

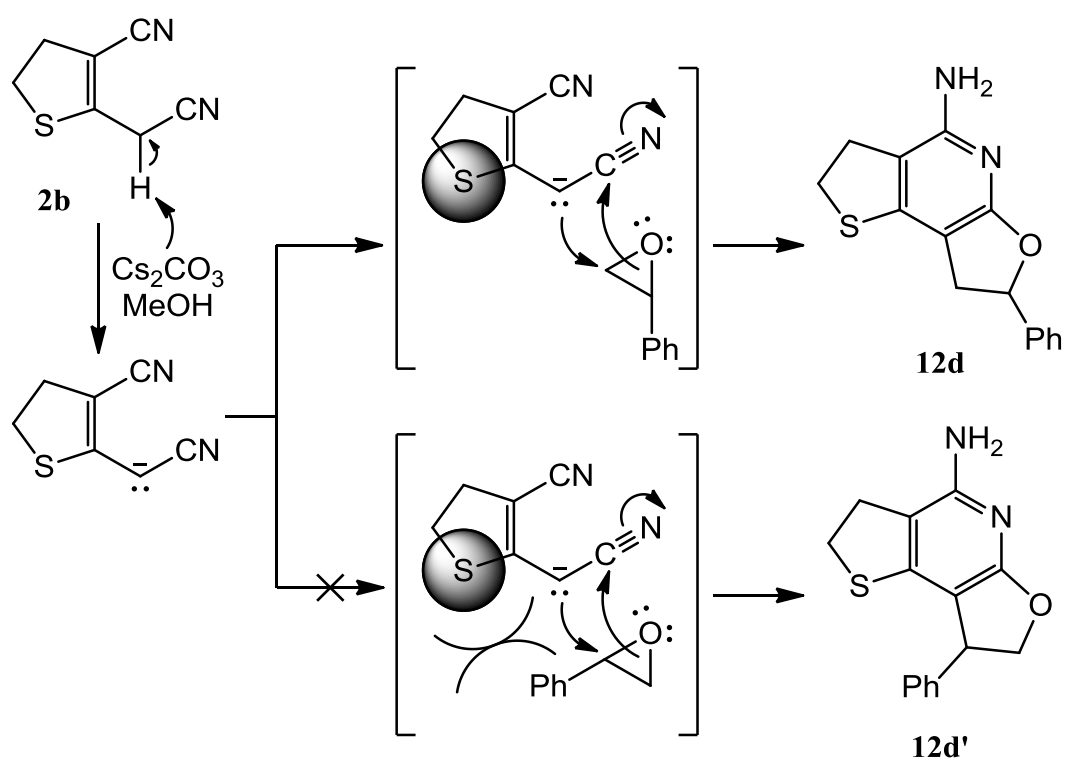
一方、フラン体 **1b** とスチレンオキシドとの反応では、ベンジル位の反応性が高いことから、カルボアニオンがスチレンオキシドのベンジル位炭素を求核攻撃することによって、Path b を経由して 2-ヒドロキシエチル体 **A** を生じる。この中間体 **A** を経由してタンデム反応によって、8-フェニル体 **12b'** を生成する。

なお、チオフェン体 **2b** とスチレンオキシドとの反応では 7-フェニル体 **12d** のみで、8-

フェニル体 **12d'**は得られなかった。この理由について著者は、**2b** のチオフェン環の硫黄原子の原子半径の方が **1b** の酸素原子の原子半径よりも大きいため、**2b** より生成したカルボアニオンがスチレンオキシドのベンジル位炭素を求核攻撃した場合、硫黄原子とフェニル基との間に立体障害が生じるため、Path b を経由する反応は不利になり、8-フェニル体 **12d'** が得られなかったものと推察している (Scheme 13)。



Scheme 12



Scheme 13

以上のように、本節では塩基存在下で **1b** および **2b** とエポキシド類を反応させると、タンデム反応が起こり、一挙に目的とした angular 型 difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]-/furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]-pyridine 誘導体を得られることが分かった。

第4節 Angular 型 furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 類の合成

Colotta らは、縮合 pyrazolo-pyridine 誘導体にアデノシン受容体遮断作用があることを見出した²⁷。アデノシン受容体には、G タンパク共役型受容体 (GPCR) であるアデノシン A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃ 受容体という4つのサブタイプが知られており、この縮合 pyrazolo-pyridine 類の中には、アデノシン受容体遮断薬であるテオフィリンよりもアデノシン A₁、A_{2A}、A₃ 受容体において強い遮断作用を示すものが見出されている²⁸。さらに、縮合 pyrazolo-pyridine 類の中でも、縮合 pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 誘導体は、特に枯草菌に対して高い抗菌活性作用を示すことも明らかにされている (Fig. 9)²⁹。

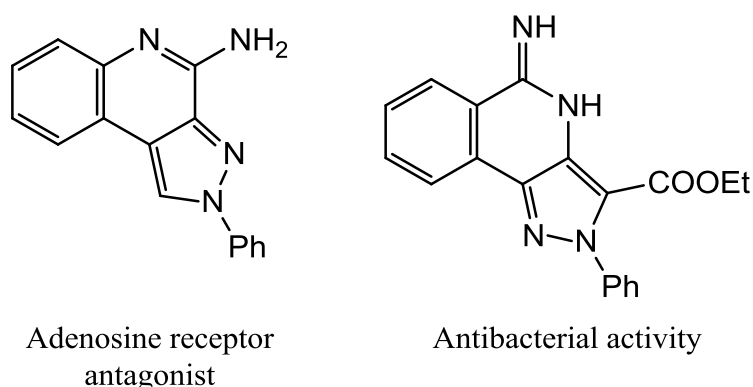


Fig. 9

前節において、活性メチレン化合物 **1b,2b** とエポキシドとの反応では、タンデム反応が進行し、angular 型 difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]-/ furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]pyridine 誘導体が合成できることを見出した。

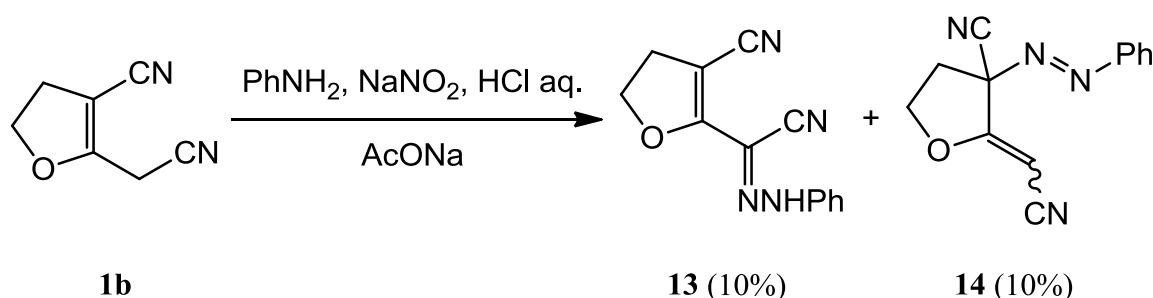
本節では、活性メチレン化合物 **1b** を基質として、pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 骨格を部分構造にもつ angular 型 furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine の合成を検討した。

活性メチレン化合物 **1b** を基質とした furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine の合成法は、まず **1b** の活性メチレン炭素に塩化ベンゼンジアゾニウムを用いてジアゾカップリングさせ、フェニルヒドラゾノ基を導入したのち、フェニルヒドラゾンのアミノ基を *N*-エトキシカルボニルメチル化する。次いで、エトキシカルボニルメチル基の活性メチレン炭素とシアノ基間での Thorpe 型反応によりピラゾール環を構築する。最後に、ピラゾール環のアミノ基と3位のシアノ基との間での閉環反応による方法²⁹を考えた。

そこでまず、活性メチレン化合物 **1b** のジアゾカップリングについて検討を行った。

酢酸ナトリウム存在下、**1b** と 1.3 当量のアニリンと 1.5 当量の亜硝酸ナトリウムおよび 5.5% 塩酸による塩化ベンゼンジアゾニウムのエタノール/水混合溶液を、室温で 3 時間攪拌すると、目的化合物であるフェニルヒドラゾン体 **13** が 10% の収率で単離できた。この際、

副生成物として、**1b** の 3 位がジアゾカップリングされた **14** も 10% の収率で得た (Scheme 14)。化合物 **13** および **14** は、比較的不安定であり、分別再結晶による分離精製の段階で一部分解を伴うことが分かった。

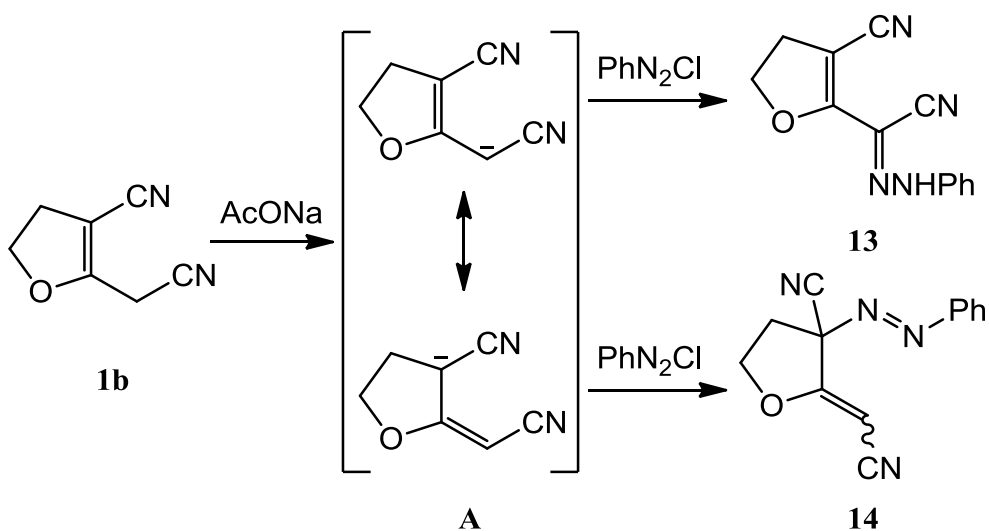


Scheme 14

ここに得た **13** と **14** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より確認した。化合物 **13** の MS スペクトルおよび元素分析値は、C₁₃H₁₀N₄O に一致する。IR スペクトルにおいて、アミノ基の吸収が 3227 cm⁻¹ に、2 つの共役ニトリルの吸収が 2219 と 2220 cm⁻¹ にそれぞれ認められる。¹H NMR スペクトルでは、フェニル基の 1H 分のプロトンのシグナルが 7.13-7.17 ppm に、4H 分のプロトンのシグナルが 7.36-7.45 ppm に、重水添加により消失するアミンプロトンのシグナルが 9.24 ppm に broad singlet として観測された。¹³C NMR スペクトルでは、フラン 3 位の炭素が 80.4 ppm、フェニルヒドラゾンのイミン炭素が 129.4 ppm、フェニル基の炭素が 115.5、125.3、129.8、140.7 ppm に観測された。

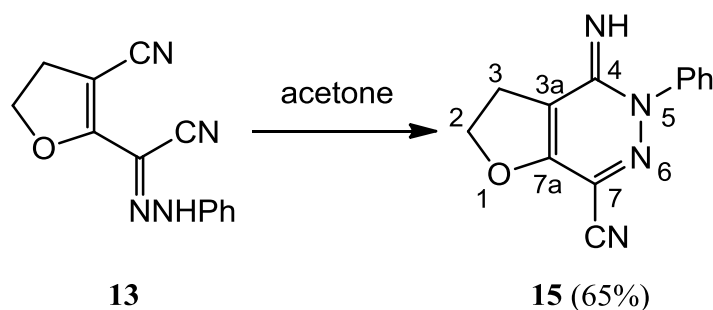
化合物 **14** の MS スペクトルおよび元素分析値は、C₁₃H₁₀N₄O に一致する。IR スペクトルにおいて、非共役ニトリルの吸収が 2244 cm⁻¹ と共役ニトリルの吸収が 2220 cm⁻¹ に認められる。¹H NMR スペクトルでは、オレフィンのプロトンのシグナルが 4.64 ppm に singlet、フェニル基の 3H 分のプロトンのシグナルが 7.51-7.59 ppm に、2H 分のシグナルが 7.79-7.82 ppm に観測された。¹³C NMR スペクトルでは、オレフィン炭素が 72.1 ppm、フラン環の 3 位の炭素が 76.5 ppm、フェニル基の炭素が 123.5、129.4、133.4、150.2 ppm、フラン環の 2 位の炭素が 168.7 ppm に観測された。

化合物 **13** および **14** の生成機構は次のように推測している (Scheme 15)。すなわち、酢酸ナトリウムによって、**1b** の活性メチレン部位より脱プロトン化が起こりカルボアニオン **A** を生じる。そこにフェニルアゾ基が導入されたのちプロトン移動が起こり、**13** となる。また、生成したカルボアニオン **A** はフラン環の 3 位への電子移動が起こり、そこにフェニルアゾ基が導入されることで **14** が得られると考えられる。



Scheme 15

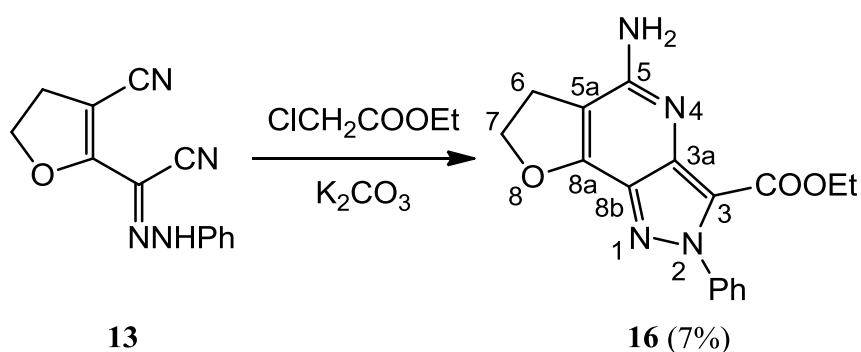
また、化合物 **13** はアセトン中で 40 °C、1 時間加熱するだけで容易に分子内環化反応³⁰ を起こして、furo[2,3-*d*]pyridazine 誘導体 **15** になることが分かった (Scheme 16)。



Scheme 16

化合物 **15** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。MS スペクトルおよび元素分析値は、C₁₃H₁₀N₄O に一致する。IR スペクトルにおいて、イミンの NH の吸収が 3216 cm⁻¹、共役ニトリルの吸収が 2232 cm⁻¹ にそれぞれ認められる。¹H NMR スペクトルでは、重水添加により消失するイミンのプロトンが 6.10 ppm に broad singlet として観測された。¹³C NMR スペクトルでは、furo-pyridazine の 7 位の炭素のシグナルが 112.7 ppm、3a 位の炭素のシグナルが 118.0 ppm、4 位の炭素のシグナルが 122.7 ppm、7a 位の炭素のシグナルが 154.0 ppm に観測された。

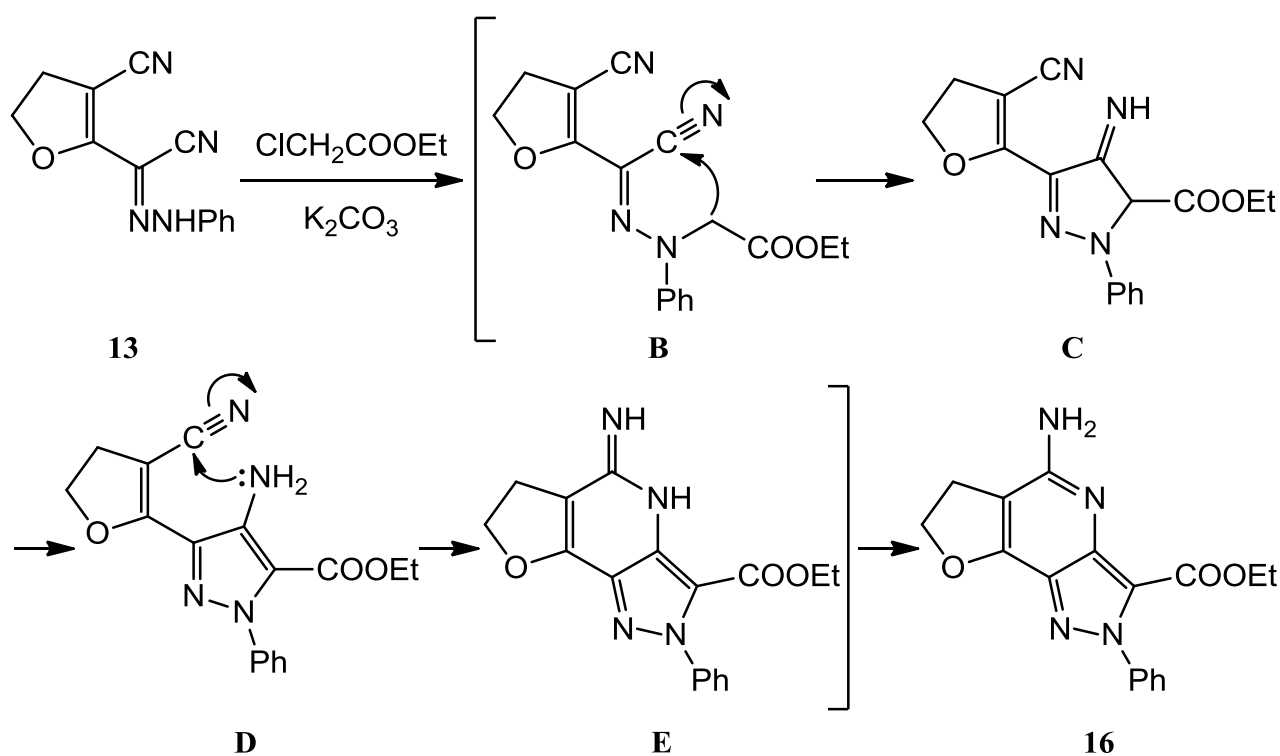
次に、**13** とクロロ酢酸エチルとの反応より furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine の合成を行った。すなわち、炭酸カリウム存在下、**13** とクロロ酢酸エチルを DMSO 中、150 °C で 2 時間反応を行ったところ、7% の低収率ながら目的とする furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine **16** を得ることができた (Scheme 17)。収率が低い原因としては、前述したように基質 **13** が熱に不安定であることおよび加熱により furo-pyridazine **15** に誘導されることが挙げられる。



Scheme 17

化合物 **16** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より決定した。MS スペクトルおよび元素分析値は、 $C_{17}H_{16}N_4O_3$ に一致する。IR スペクトルにおいて、**13** で認められた 2 つの共役ニトリルの吸収が消失し、新たに第 1 級アミノ基の吸収が 3489 、 3278 cm^{-1} 、エステルカルボニル基の吸収が 1712 cm^{-1} にそれぞれ認められる。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは、エトキシカルボニル基のメチルプロトンのシグナルが 1.10 ppm 、エトキシカルボニル基のメチレンプロトンのシグナルが 4.17 ppm 、重水添加により消失する第 1 級アミンのプロトンのシグナルが 6.40 ppm に singlet として観測された。 $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルでは、エトキシカルボニル基のメチル炭素が 13.8 ppm 、エトキシカルボニル基のメチレン炭素が 60.2 ppm 、furo-pyrazolo-pyridine の 5a 位の炭素が 106.2 ppm 、3a 位の炭素が 121.2 ppm 、3 位の炭素が 130.7 ppm 、8b 位の炭素が 141.1 ppm 、5 位の炭素が 155.6 ppm 、8a 位の炭素が 157.1 ppm 、エステルカルボニル基のカルボニル炭素が 159.1 ppm に観測された。HMBC スペクトルでは、5a 位の炭素は 6 位のメチレンプロトン、7 位のメチレンプロトンおよび 5 位のアミノ基のプロトンとの相関が見られ、5 位の炭素は 6 位のメチレンプロトンと 7 位のメチレンプロトンとの間で相関が見られたことから 5 位と 5a 位の炭素を帰属している。

化合物 **16** の生成機構は次のように推定している (Scheme 18)。化合物 **13** のフェニルヒドラゾン部分のアミノ基の *N*-エトキシカルボニルメチル化によって中間体 **B** となる。次いで、中間体 **B** の Thorpe 型の反応によりイミノピラゾール体 **C** を経て、アミノピラゾール体 **D** となる。さらにもう一度 **D** の第 1 級アミノ基がフラン環 3 位のシアノ基を求核攻撃する Thorpe 型の分子内閉環反応によって新しくピリジン環が構築されイミノ体 **E** となり、最終的にこの **E** の互変異性体 **16** となると考えられる。



Scheme 18

本節では、ジヒドロフラン体 **1b** を基質とする angular 型 furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 類を低収率ながら捕捉することが出来た。しかしながら、ジヒドロチオフェン体 **2b** を原料とする angular 型 thieno[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 類の合成については、種々検討したものの成功には至らなかった。

縮合 pyrazolo-pyridine には、アデノシン受容体遮断作用が報告されていることから、合成した furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine についても、アデノシン受容体遮断作用の活性試験を行っていく予定である。

第 2 章 隣接位にシアノ基を有する活性メチン化合物を基質とした三環系 [5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成

第 1 節 Angular 型 dipyrazolo[1,5-c:4',3'-e]pyrimidine 類の合成

第 1 章では、活性メチレン化合物を基質とした angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成について詳述してきた。第 2 章では、活性メチン化合物を利用した angular 型および linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成について詳述する。

コーヒーや茶の活性成分であるカフェインは、プリン骨格を有しアデノシン受容体に拮抗作用を示し、 A_3 受容体よりも A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 受容体に対して作用することが明らかにされている。2013 年には、カフェインをリード化合物としたパーキンソン病治療薬として初の A_{2A} 受容体拮抗薬、istradefylline が登場した。さらに、preladenant (SCH 420814) が A_{2A} 受容体拮抗薬として開発が進められている。Preladenant は、 L -DOPA を投与されているパーキンソン病患者において、ジスキネジアを悪化させることなく、OFF 時間の短縮と ON 時間の延長効果が期待されている化合物である²⁸。Preladenant は Fig. 10 に示したように、アデノシンの purine 骨格と構造異性である pyrazolo-pyrimidine 環を部分構造に持ち、さらに triazole 環が縮合した angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物である。この三環系化合物である preladenant は、二環系化合物である istradefylline よりもアデノシン受容体との親和性が高いとの報告もある³¹。

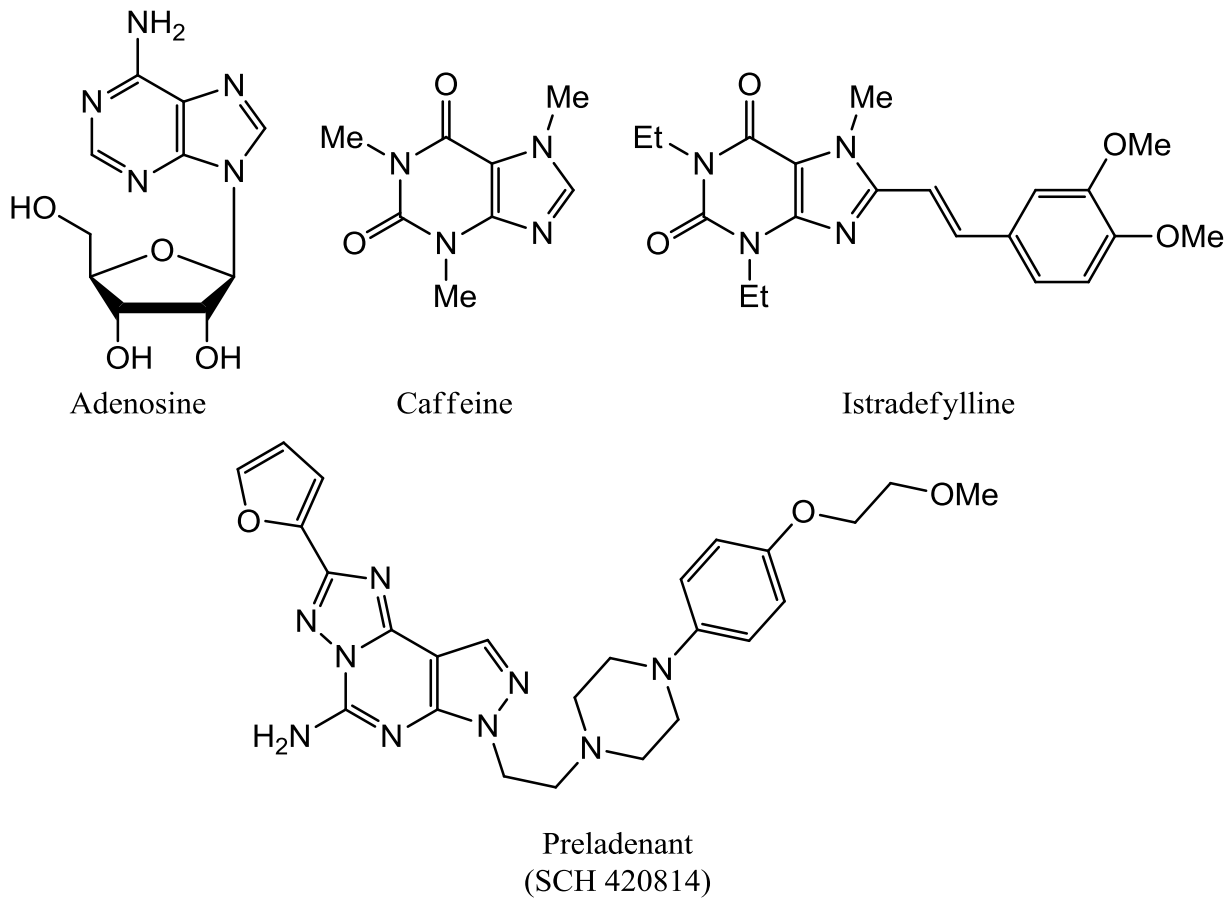
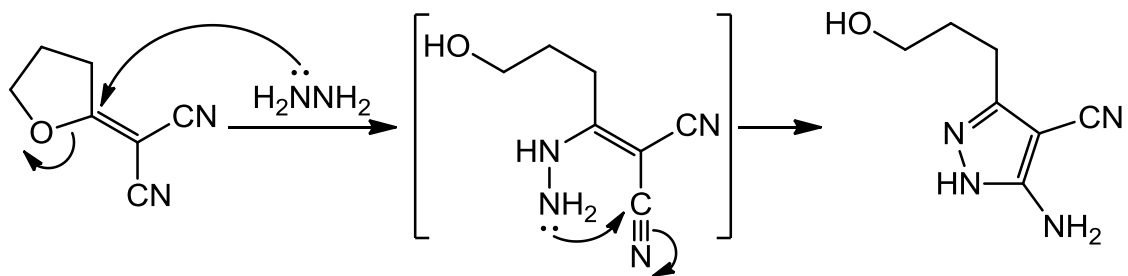


Fig. 10

そこで、著者は preladenant と類似構造を有する angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物である dipyrazolo[1,5-*c*:4',3'-*e*]pyrimidine 類の合成を計画した。

すなわち、まずピラゾール環をつくり、次いでこれにもう一つのピラゾール環を結合させてビピラゾール環を構築する。最後にビピラゾール環の間にピリミジン環を形成することで、angular 型三環系縮合ヘテロ環化合物である dipyrazolo[1,5-*c*:4',3'-*e*]pyrimidine 類を合成する方法である。

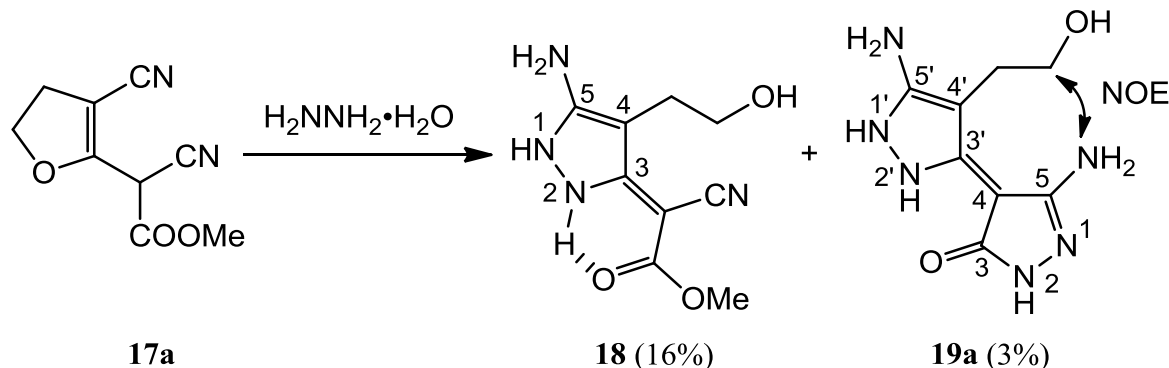
適切な位置にシアノ基を有するフラン誘導体は、ヒドラジンを作用させると、フラン環の開裂を伴いアミノピラゾール誘導体に変換されることが知られている (Scheme 19)³²。



Scheme 19

ことが示唆された (Scheme 20, Table 6)。

以上のようにして得た活性メチン体 **17a** と 1.3 当量のヒドラジン水合物をジクロロメタン中で、室温 24 時間攪拌すると、期待したピラゾール **18** と共に予想もしていなかった縮合ヘテロ環骨格形成に有用なビピラゾール誘導体 **19a** がわずかに 3% の収率ではあるが単離できた (Scheme 21)。



Scheme 21

ピラゾール **18** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。MS スペクトルおよび、元素分析値は $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ に一致する。IR スペクトルにおいて、新たにアミノ基およびヒドロキシ基の吸収が 3583 、 3543 、 3382 、 3327 、 3272 cm^{-1} 、一つの共役ニトリルのシアノ基の吸収が 2169 cm^{-1} 、エステルカルボニル基の吸収が 1644 cm^{-1} に認められる。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは、2-ヒドロキシエチル基の 1 位のメチレンプロトンの 0.5H 分のシグナルが 2.40 - 2.43 ppm 、 1.5H 分のシグナルが 2.61 ppm に、2-ヒドロキシエチル基の 2 位のメチレンプロトンの 0.5H 分のシグナルが 3.38 - 3.42 ppm に、 1.5H 分のシグナルが 3.46 ppm に、メトキシカルボニル基のメチルプロトンの 2.25H 分のシグナルが 3.52 ppm に、 0.75H 分のシグナルが 3.70 ppm に、重水添加によって消失するヒドロキシ基およびアミノ基のプロトンが 4.46 、 4.61 、 4.82 、 5.89 ppm に broad singlet として、シアノ酢酸メチル 2 位のメチンプロトンの 0.25H 分のシグナルが 5.44 ppm に観測された。 $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルでは、2-ヒドロキシエチル基の 1 位のメチレン炭素が 24.4 と 25.3 ppm 、シアノ酢酸メチルの 2 位のメチン炭素が 36.4 ppm 、シアノ酢酸メチルの 2 位のオレフィン炭素が 49.1 ppm 、2-ヒドロキシエチル基の 2 位のメチレン炭素が 61.1 と 61.2 ppm 、ピラゾール環の 3 位の炭素が 90.2 と 97.7 ppm 、共役と非共役のニトリルの炭素が 116.1 と 122.5 ppm 、ピラゾール環の 4 位の炭素が 138.9 と 148.1 ppm 、ピラゾール環の 4 位の炭素が 138.9 と 148.1 ppm 、ピラゾール環の 5 位の炭素が 147.4 と 151.6 ppm 、エステルカルボニル基の炭素が 165.5 と 169.1 ppm に観測された。IR スペクトルにおいて、エステルカルボニル基³³が低波数側にシフトした理由として、ピラゾール環の 2 位の NH の水素原子とエステルカルボニルの酸素原子間での分子内水素結合が生じていることが考えられる (Scheme 21)。また、**18** の構造は、 $\text{DMSO-}d_6$ 中でメチンプロトンを有する endo 型のピラゾール-3-イル構造と exo 型のピラゾール-3(2H)-イリデン構造が 1:3 の比の混合物であることが示された (Fig. 11)。

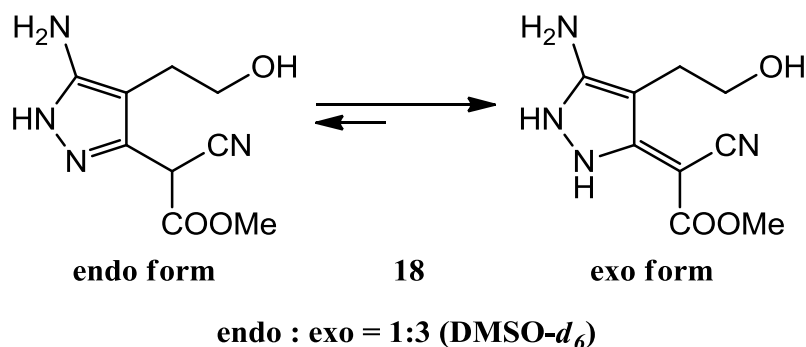
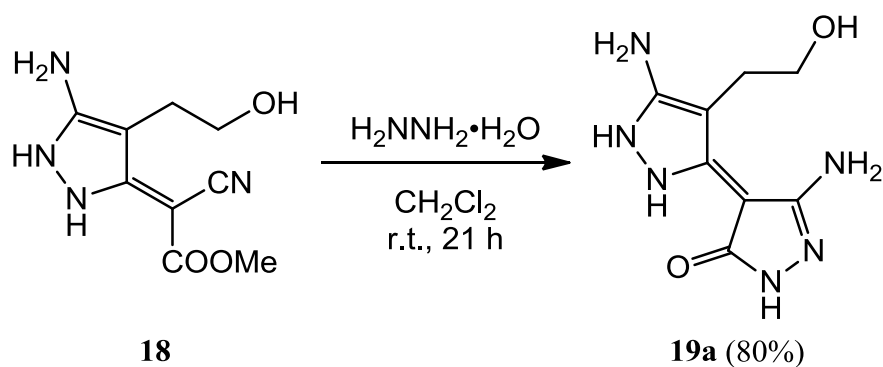


Fig. 11

ビピラゾール誘導体 **19a** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。MS スペクトルおよび、元素分析値は C₈H₁₂N₆O₂ に一致する。IR スペクトルにおいて、アミノ基およびヒドロキシ基の吸収が 3455、3415、3337、3138 cm⁻¹、アミドカルボニル基の吸収が 1637 cm⁻¹ にそれぞれ認められる。¹H NMR スペクトルでは、重水添加により消失する第 1 級アミノ基のプロトンのシグナルが 3.35 ppm に broad singlet として、第 2 級アミノ基とヒドロキシ基のプロトンの 2H 分のシグナルが 4.46 ppm に broad singlet として、ピラズロン環の第 1 級アミノ基のプロトンのシグナル³⁴ が 5.97 ppm に broad singlet として、第 2 級アミノ基の 2H 分のプロトンのシグナルが 9.36 ppm に broad singlet として観察された。¹³C NMR スペクトルでは、ピラズロン環の 4 位の炭素が 80.2 ppm、ピラゾール環の 4 位の炭素が 99.4 ppm、ピラゾール環の 5 位の炭素が 136.4 ppm、ピラゾール環の 3 位の炭素が 151.0 ppm、ピラズロン環の 5 位の炭素が 156.6 ppm、ピラズロン環のアミドカルボニル炭素が 168.2 ppm にそれぞれ認められる。また、NOESY スペクトルにおいて、ピラズロン環の 5 位のアミノ基のプロトンと 2-ヒドロキシエチル基の 2 位のメチレンプロトンとの間に相関が見られたことから、2-ヒドロキシエチル基とピラズロンの 5 位のアミノ基は 2-ヒドロキシエチル基と同じ側にある構造が示唆された (Scheme 21)。

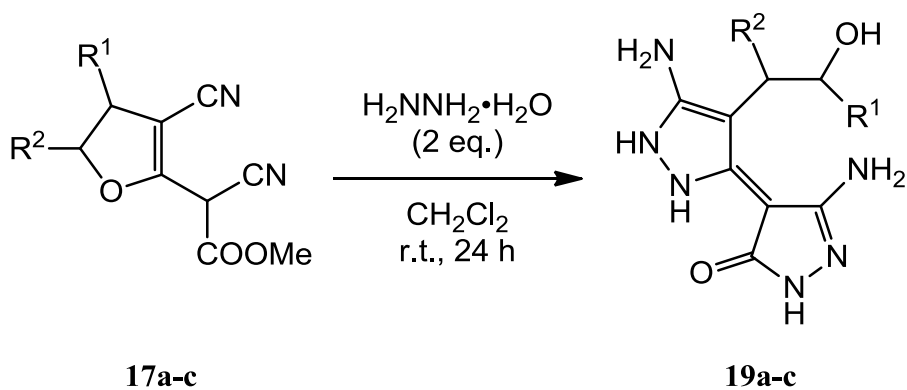
そこで次に、ビピラゾール **19a** はピラゾール **18** から誘導されていると考えられるので、ピラゾール **18** からビピラゾール **19a** の合成について吟味した。すなわち、化合物 **18** とヒドラジン-水和物をジクロロメタン中、室温 21 時間攪拌すると、予想通り 80% の高収率で化合物 **19a** が得られた。この実験結果から **19a** は、**17a** と 1 当量のヒドラジンとの反応でピラゾール **18** となり、この **18** にさらにもう 1 当量のヒドラジンが反応することで生成していることが確認できた (Scheme 22)。



Scheme 22

続いて、基質 **17a-c** から一挙にビピラゾール誘導体 **19a-c** を合成する方法について検討した。化合物 **19a** は 1 当量の **17a** に対して 2 当量のヒドラジンが反応して生成しているので、初めから過剰のヒドラジン-水和物を用いて反応すれば、中間体 **18** を経由して、一挙に合成できると考えられる。

そこで、**17a-c** と 2 当量のヒドラジン-水和物をジクロロメタン中で、室温 24 時間反応させた。その結果、対応するビピラゾール誘導体 **19a-c** のみを良好な収率で得ることができた (Scheme 23、Table 7)。

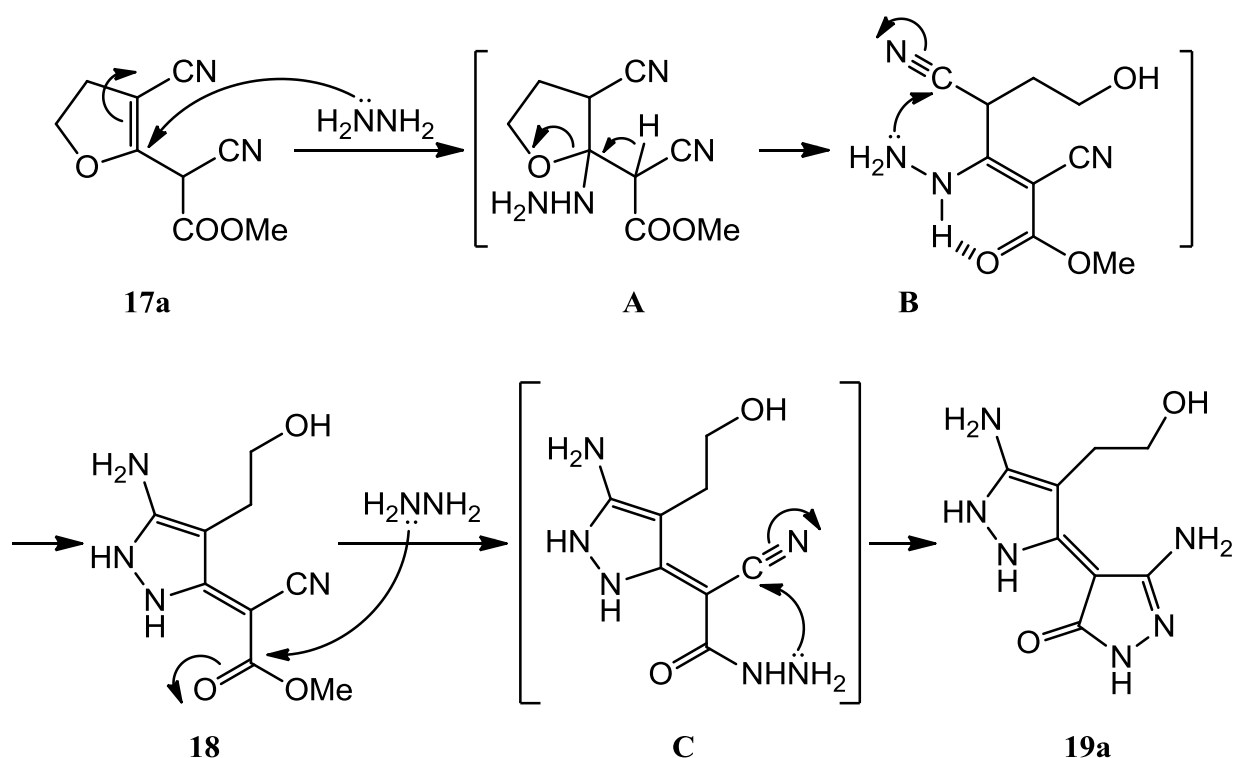


Scheme 23

Table 7

Entry	Substrate	R ¹	R ²	Product	Yield (%)
1	17a	H	H	19a	71
2	17b	H	Me	19b	63
3	17c	Ph	H	19c	66

活性メチン体 **17a** からピラゾール **18** およびビピラゾール誘導体 **19a** の生成機構は、次のように考えられる (Scheme 24)。まず、ヒドラジンが **17a** のフラン環の 2 位へ Michael 付加し、付加体 **A** が生じる。付加体 **A** はプロトン移動によるフラン環の炭素-酸素間の開裂を伴って開環体 **B** となる。ここで開環体 **B** は、ヒドラジニル基の NH とエステルカルボニル酸素に水素結合を形成することによって、立体が安定化される。これにより、ヒドラジニル基の末端アミノ基がフラン環 3 位に由来する非共役ニトリル基へ求核攻撃することによって、Thorpe 型の再開環反応が生じたピラゾール **18** へと誘導される。さらに、もう 1 分子のヒドラジンが、**18** のエステルと反応してヒドラジド中間体 **C** となり、**C** のヒドラジドの末端アミノ基がシアノ基を求核攻撃し、環化反応が生起して、ビピラゾール誘導体 **19a** が生成するものと考えられる。

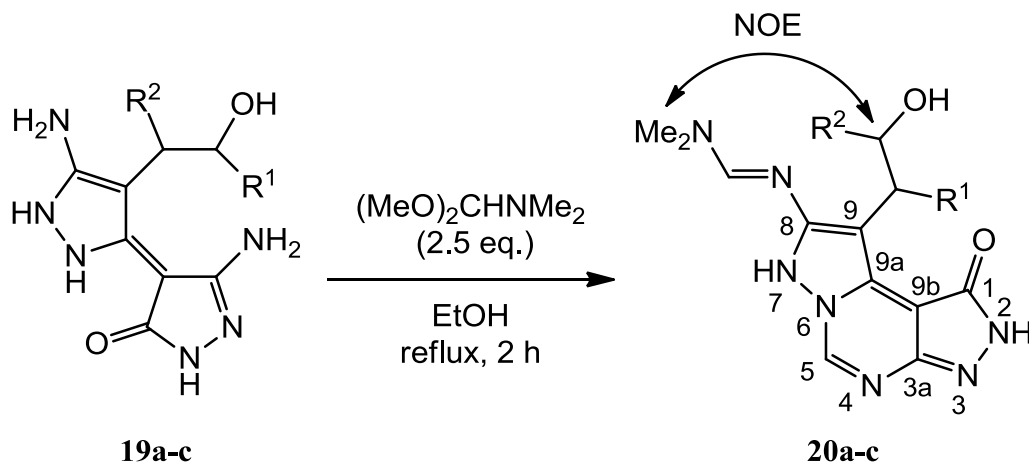


Scheme 24

最後に、得られた **19a** の 2 つのピラゾール環の間にピリミジン環を構築する方法による dipyrazolo[1,5-c;4',3'-e]pyrimidine の合成について検討した。

すなわち、化合物 **19a** に縮合ピリミジン環を構築する方法として、ピリミジン環を構成する 2 つの窒素原子は一方のピラゾール環部分の環内窒素原子と他方のピラズロン環部分に置換している第一級アミノ基の窒素原子、またピリミジン環を構成する 4 つの炭素原子のうち 3 つはピラゾール環とピラズロン環を構成している炭素原子をそれぞれ活用し、不足している 1 炭素分は、DMFDMA のアセタール炭素原子を利用する手法を考えた。

そこで、化合物 **19a** と 2.5 当量の DMFDMA をエタノール中 2 時間還流したところ、新たに閉環反応が生起し、目的とする dipyrazolo[1,5-*c*;4',3'-*e*]pyrimidine **20a** が 76% の収率で生成した。さらに、**19b,c** も DMFDMA と同様の反応に付し、対応する dipyrazolo[1,5-*c*;4',3'-*e*]pyrimidine 誘導体 **20b,c** をそれぞれ 58, 62% の収率で得た (Scheme 25, Table 8)。



Scheme 25

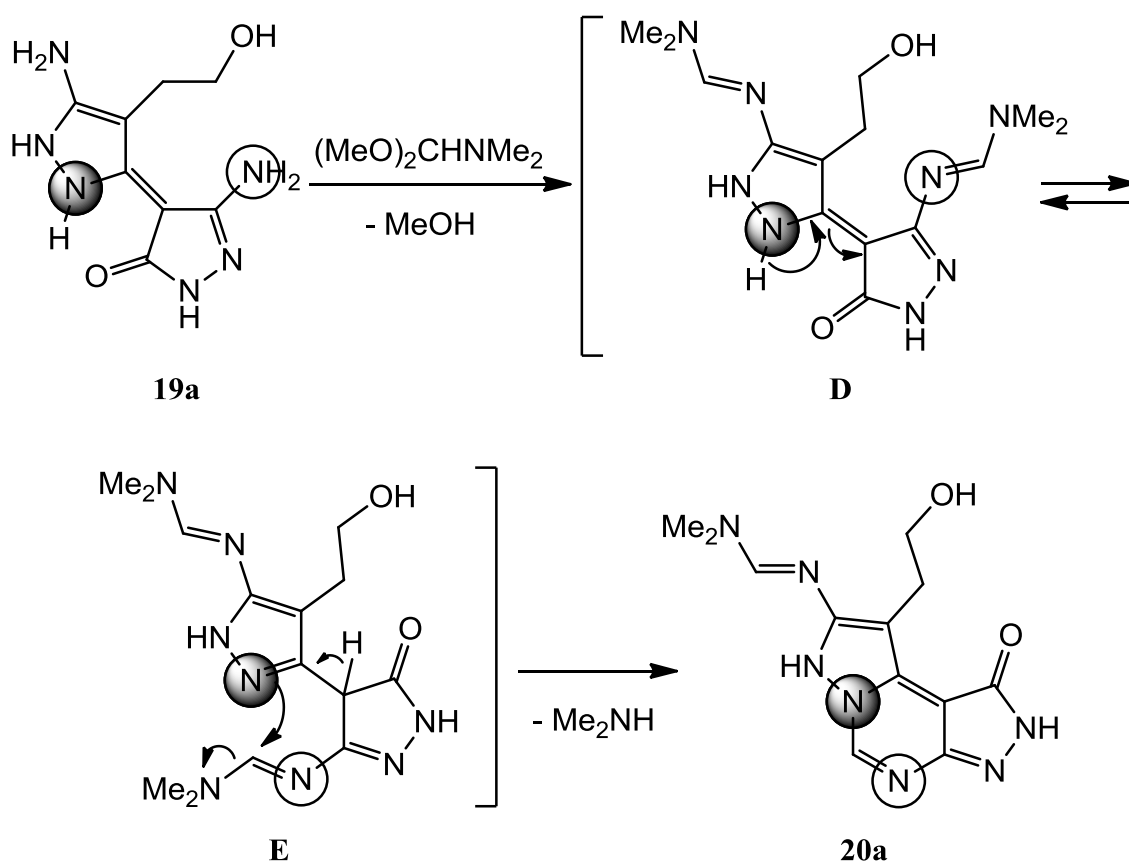
Table 8

Entry	Substrate	R ¹	R ²	Product	Yield (%)
1	19a	H	H	20a	76
2	19b	H	Me	20b	58
3	19c	Ph	H	20c	62

化合物 **20a-c** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。IR スペクトルにおいて、アミノ基とヒドロキシ基の吸収が 3410-3428、3180-3249 cm^{-1} 、アミドカルボニル基の吸収が 1625-1627 cm^{-1} に認められる。¹H NMR スペクトルでは、ジメチルアミノ基の 2 つのメチルプロトン (6H) が 2.99-3.03 と 3.09-3.10 ppm、側鎖のアミジン部分のオレフィンプロトンが 8.27-8.32 ppm、5 位のプロトン (1H) が 8.79-8.80 ppm、重水添加により消失する 2 つの環内アミノ基 (2H) のプロトンが 10.89-11.05 と 12.28-12.41 ppm にそれぞれ broad singlet として観測される。¹³C NMR スペクトルでは、dipyrazolo[1,5-*c*;4',3'-*e*]pyrimidine 骨格の 9b 位の炭素が 88.9-89.3 ppm、9 位の炭素が 100.8-105.1 ppm、9a 位の炭素が 134.6-135.0 ppm、5 位の炭素が 140.0-140.1 ppm、3a 位の炭素が 144.9-145.1 ppm、1 位のカルボニル炭素が 153.8 ppm、側鎖のアミジン部分のオレフィン炭素が 154.4-154.8 ppm、8

位の炭素が 161.4-162.4 ppm に観測された。HMBC スペクトルでは、9 位の炭素がヒドロキシエチル基の 1 位のプロトン、9a 位の炭素がヒドロキシエチル基の 1 位のプロトンと 5 位のメチンプロトン、3a の炭素が 5 位のメチンプロトン、8 位の炭素はヒドロキシエチル基の 1 位のプロトンと側鎖のアミジン部分のオレフィンプロトンとの間で相関が見られた。また、NOESY スペクトルでは、ジメチルアミノ基のメチル基とヒドロキシエチル基の 2 位のメチレンプロトン間の相関が見られたことから、イミン部分は *E* 体であると推定した。

化合物 **19a** から **20a** が生成する機構は、Scheme 26 に示した経路が考えられる。化合物 **19a** のピラゾール環の 5 位とピラズロン環の 5 位の 2 つの第 1 級アミノ基が 2 分子の DMFDMA と縮合し、中間体 **D** となる。そして、中間体 **D** のピラゾール環内 2 位の NH プロトンのピラズロン環 4 位の炭素へのプロトン移動により、ピラゾール環 3 位とピラズロン環 4 位との二重結合が単結合となることで軸が回転し中間体 **D** から中間体 **E** へと異性化する。さらに中間体 **E** のピラズロン環 4 位のメチン炭素に結合していたプロトンの移動を伴い、ピラゾール環の 2 位の窒素がピラズロン環側鎖のアミジン部分のメチリデン炭素原子を求核攻撃し、ジメチルアミンが脱離することで、ピリミジン環が構築されることで、**20a** が得られると考察した。



Scheme 26

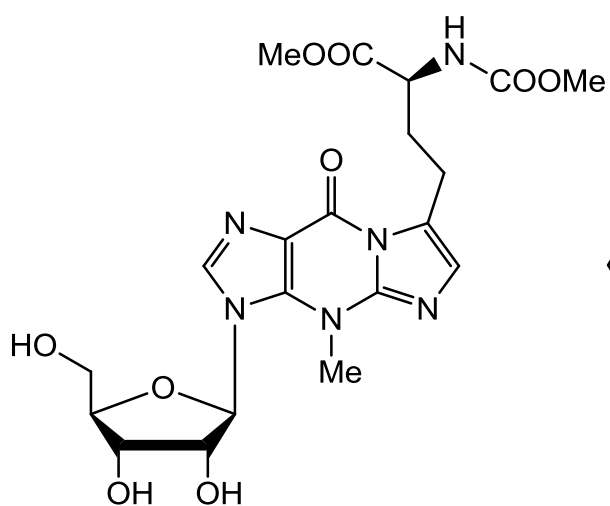
Pyrazolo-pyrimidine 誘導体などは、アデノシン受容体遮断作用が報告されており、本化合物 dipyrazolo[1,5-c:4',3'-e]pyrimidine にも同様の作用が期待される。今後、アデノシン受容体遮断作用の活性試験を行う予定である。

第2節 Linear 型 pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine の合成

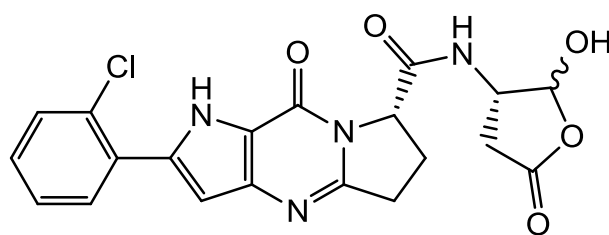
第2章第1節では、活性メチン化合物 **17** と過剰のヒドラジンを反応させ、ビピラゾールへ変換し、さらに DMFDMA との反応により、dipyrazolo[1,5-*c*:4',3'-*e*]pyrimidine 類が合成できることを明らかにした。

本節では、前節で得られた知見を参考にして、活性メチン化合物 **17a** を基質とした linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物である pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine の合成について検討した。

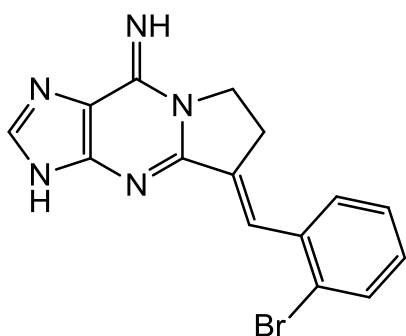
Linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物には、Y 塩基³⁵、インターロイキン 1β 変換酵素 (ICE) 阻害剤³⁶、CCR3 モジュレーター作用³⁷、および酸化ストレスを軽減する効果³⁸などを示すものが報告されている。中でも、Fig. 12 に示した pyrazolo[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine 骨格を有する化合物には抗真菌活性が認められ³⁹、imidazo[1,2-*a*]purine 骨格を有する化合物には、二環系縮合ヘテロ環化合物のアシクロビルおよびガンシクロビルよりも強い抗ウイルス活性が認められた⁴⁰。このように、linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物には、高い生物活性作用が期待される。また、骨格内の窒素の位置や数に変更されることで、さらなる機能を有する可能性が示唆される。そこで、骨格内の窒素の位置および数を変更した全く新規な骨格を有する pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine の合成を企図した。



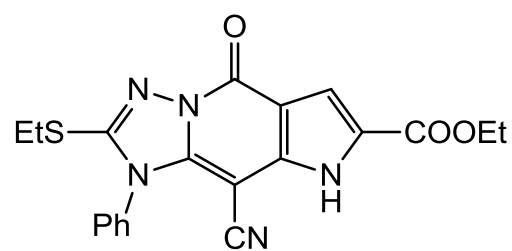
Wybutosine



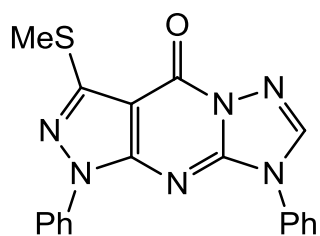
ICE inhibitor



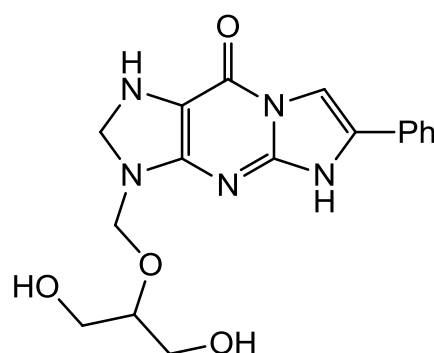
CCR-3 modulator



Attenuate Oxidative Stress and Prolong Lifespan of *Caenorhabditis elegans*



Antifungal agent



Antiviral activity

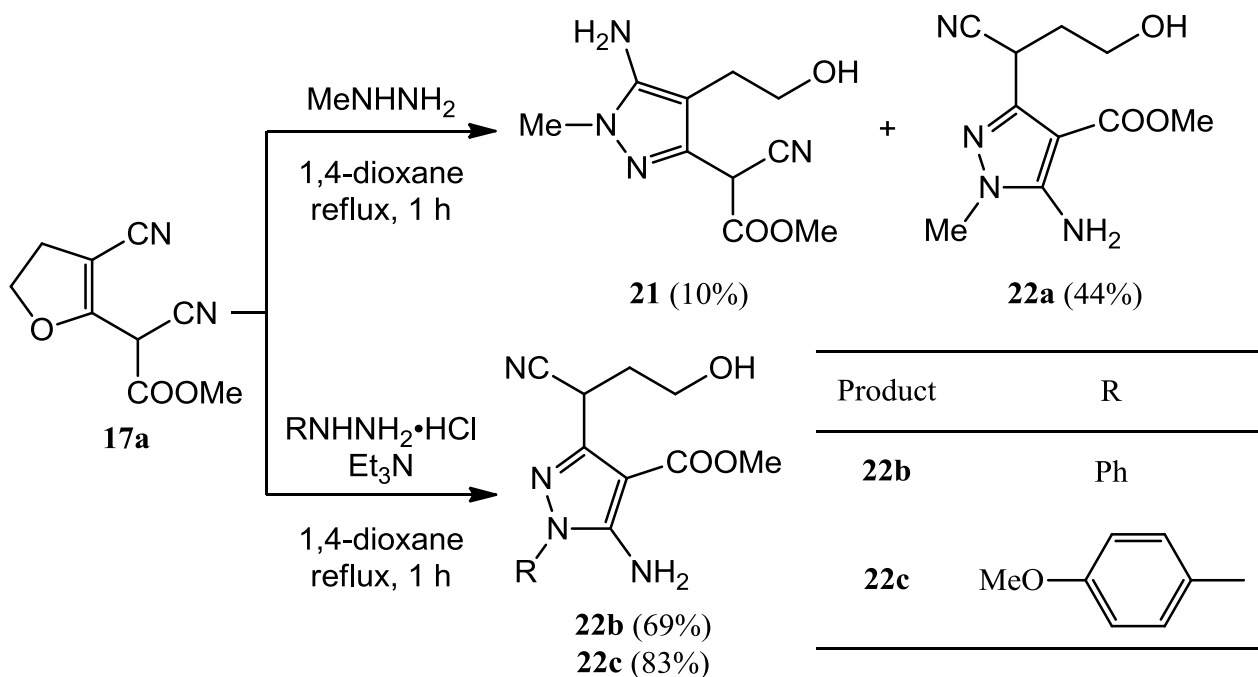
Fig. 12

著者は、前駆物質の活性メチン化合物 **17a** から linear 型三環系[5-6-5]化合物である pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine 誘導体を合成する工程を以下のように考えた。

すなわち、第2章第1節において活性メチン化合物 **17a** とヒドラジンの反応では、Scheme 29 に示したように、まずヒドラジンが **17a** の2位に Michael 付加し、付加体 **A** が開環し、エナミン型 **B** となる。次いで、エナミン **B** の末端アミノ基とフラン環3位由来のシアノ基との間で Thorpe 型反応が起これば、第2章第1節で述べた化合物 **18** タイプの生成物となる。一方、エナミン **B** の互変異性体としてエナミン型 **D** が生じた場合、フラン環2位の側鎖由来のシアノ基と末端アミノ基とで分子内閉環すれば化合物 **18** タイプとは異なるアミノピラゾール誘導体が生成する。仮にこの誘導体が収率良く合成できれば、Goya ら⁴¹ が見出した閉環反応を適用して、縮合ピリジン環が構築できる。最後に、隣接した2つのアミノ基と DMFDMA の反応で、残りの縮合トリアゾール環を形成する方法を用いれば、linear 型 pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine 誘導体が合成できると考えた。

そこで、エナミン型 **D** を経由して閉環した出発物質となるピラゾール誘導体の効率よい合成方法について、化合物 **17a** とヒドラジン誘導体の反応で検討した。

まず、**17a** とメチルヒドラジンをジクロロメタン中で3時間還流すると、エナミン型 **B** を経由して閉環した **21** (48%) とエナミン型 **D** を経由して閉環した目的とするピラゾール誘導体 **22a** (23%) が得られた。本反応をさらに詳しく吟味したところ、反応条件をジクロロメタン還流から1,4-ジオキサン中1時間還流に変えると、**21** (10%) と **22a** (44%) の生成比が逆転した。さらに、**17a** をトリエチルアミン存在下で、フェニルヒドラジン塩酸塩および *p*-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩と1,4-ジオキサン中1時間還流したところ、都合よく対応する **22b,c** のみがそれぞれ69%および83%の収率で得られた (Scheme 27)。

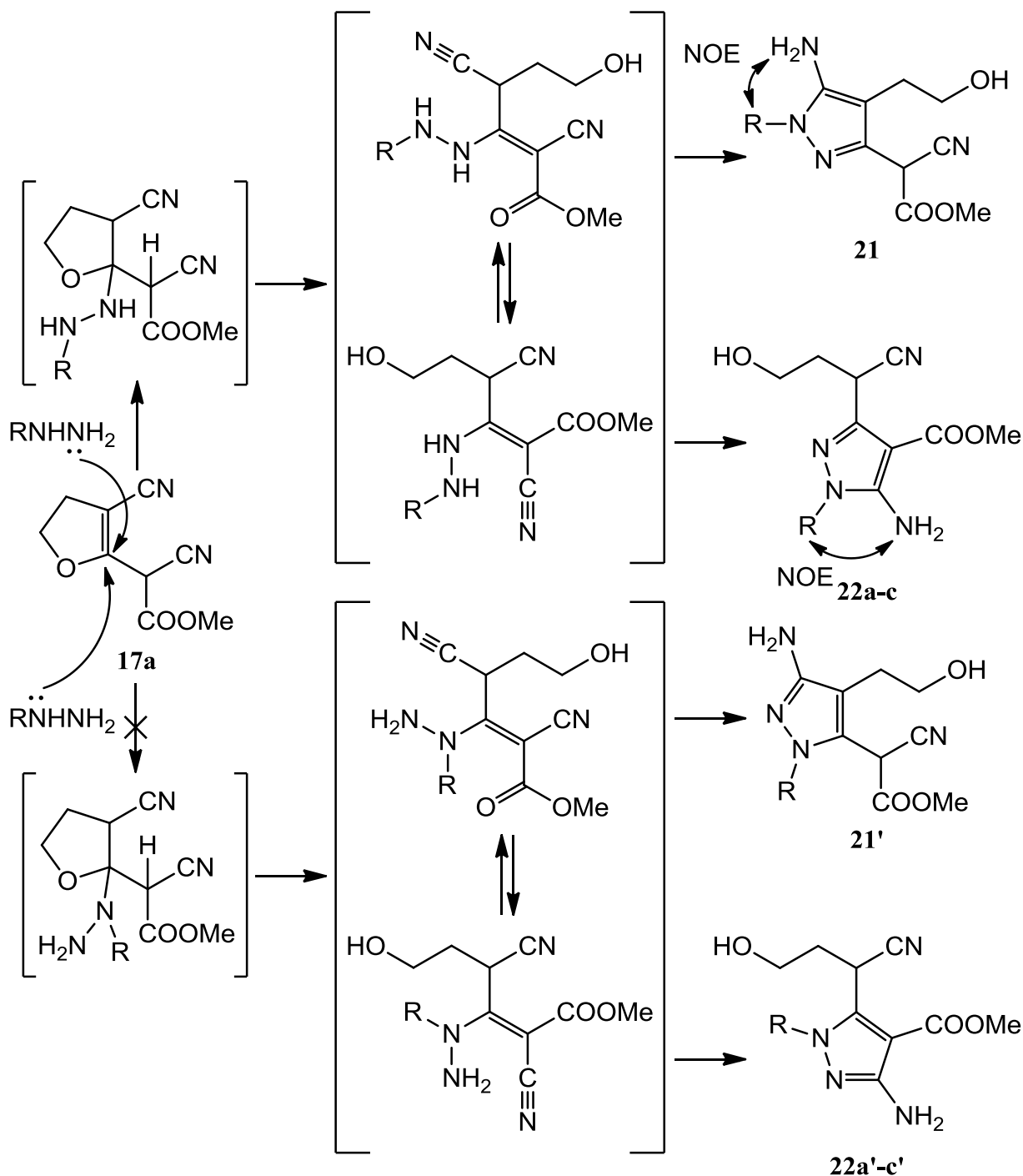


Scheme 27

化合物 **21** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。MS スペクトルおよび元素分析値は、 $C_{10}H_{14}N_4O_3 \cdot 0.15H_2O$ に一致する。IR スペクトルにおいて、アミノ基およびヒドロキシ基の吸収が 3384、3327、3274、3202 cm^{-1} に、共役ニトリルの吸収が 2183 cm^{-1} 、エステルカルボニル基の吸収が 1670 cm^{-1} にそれぞれ認められる。 1H NMR スペクトルでは、2-ヒドロキシエチル基の 1 位のメチレンプロトンのシグナルの 1.5H 分が 2.42 ppm と 0.5H 分が 2.62 ppm、2-ヒドロキシエチル基の 2 位のメチレンプロトンのシグナルの 0.5H 分が 3.37-3.41 ppm と 1.5H 分が 3.42-3.48 ppm、メチル基のメチルプロトンのシグナルの 0.75H 分が 3.46 ppm と 2.25H 分が 3.49 ppm、メチル基のメチルプロトンのシグナルの 0.75H 分が 3.46 ppm と 2.25H 分が 3.49 ppm、メトキシカルボニル基のメチルプロトンのシグナルの 0.75H 分が 3.53 ppm と 2.25H 分が 3.70 ppm、重水添加で消失するヒドロキシ基のプロトンのシグナルが 4.44 と 4.60 ppm、アミンのプロトンのシグナルが 5.04、6.26、11.47 ppm に broad singlet として観測された。 ^{13}C NMR スペクトルでは、2-ヒドロキシエチル基の 1 位のメチレン炭素が 24.6 と 25.6 ppm、メチル基のメチル炭素が 33.3 と 34.3 ppm、メチン炭素が 36.3 ppm、オレフィン炭素が 49.4 ppm、メトキシカルボニル基のメチル炭素が 49.5 と 53.2 ppm、2-ヒドロキシエチル基の 2 位のメチレン炭素が 61.0 ppm、ピラゾール環の 3 位の炭素が 90.3、97.9 ppm、シアノ基の炭素が 116.1 と 122.5 ppm、ピラゾール環の 4 位の炭素が 137.9 と 148.0 ppm、ピラゾール環の 5 位の炭素が 145.6 と 152.1 ppm、エステルカルボニル基のカルボニル炭素が 165.5 と 168.6 ppm に観測された。以上の結果から、錠剤法による IR スペクトルより、結晶状態では endo 型よりも exo 型として存在していると考えられ、DMSO- d_6 中では endo 型: exo 型 = 3:1 の互変異性体の混合物として存在していると考えられる (Scheme 29)。

化合物 **22a-c** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。IR スペクトルにおいて、アミノ基およびヒドロキシ基の吸収が 3226-3435、3443-3533 cm^{-1} に、非共役ニトリルの吸収が 2246-2250 cm^{-1} に、芳香族エステルカルボニル基の吸収が 1682-1695 cm^{-1} にそれぞれ認められる。 ^1H NMR スペクトルでは、3-ヒドロキシプロピル基の 2 位のメチレンプロトンのシグナルが 1.96-2.14 ppm に、3-ヒドロキシプロピル基の 3 位のメチレンプロトンのシグナルが 3.51-3.60 ppm、*N*-メチル基のメチルプロトンのシグナルが 3.53 ppm (**22a** の場合)、メトキシカルボニル基のメチルプロトンのシグナルが 3.72-3.78 ppm、メトキシフェニル基のメチルプロトンのシグナルが 3.82 ppm (**22c** の場合)、3-ヒドロキシプロピル基の 1 位のメチンプロトンのシグナルが 4.46-4.58 ppm、重水添加により消失するヒドロキシ基のプロトンのシグナルが 4.68-4.73 ppm に broad singlet として、第 1 級アミノ基のプロトンのシグナルが 6.28-6.43 ppm に singlet として観測された。 ^{13}C NMR スペクトルでは、3-ヒドロキシプロピル基の 1 位のメチン炭素が 26.7-26.9 ppm、*N*-メチル基のメチル炭素が 34.2 ppm (**22a** の場合)、3-ヒドロキシプロピル基の 2 位のメチレン炭素が 34.3-34.5 ppm、メトキシカルボニル基のメチル炭素が 50.3-50.6 ppm、3-ヒドロキシプロピル基の 3 位のメチレン炭素が 57.7-57.8 ppm、ピラゾール環の 4 位の炭素が 91.0-91.7 ppm、シアノ基の炭素が 119.6-119.8 ppm、ピラゾール環の 3 位の炭素が 145.0-146.9 ppm、ピラゾール環の 5 位の炭素が 150.6-150.9 ppm、エステルカルボニル基の炭素が 163.2-163.3 ppm に観測された。

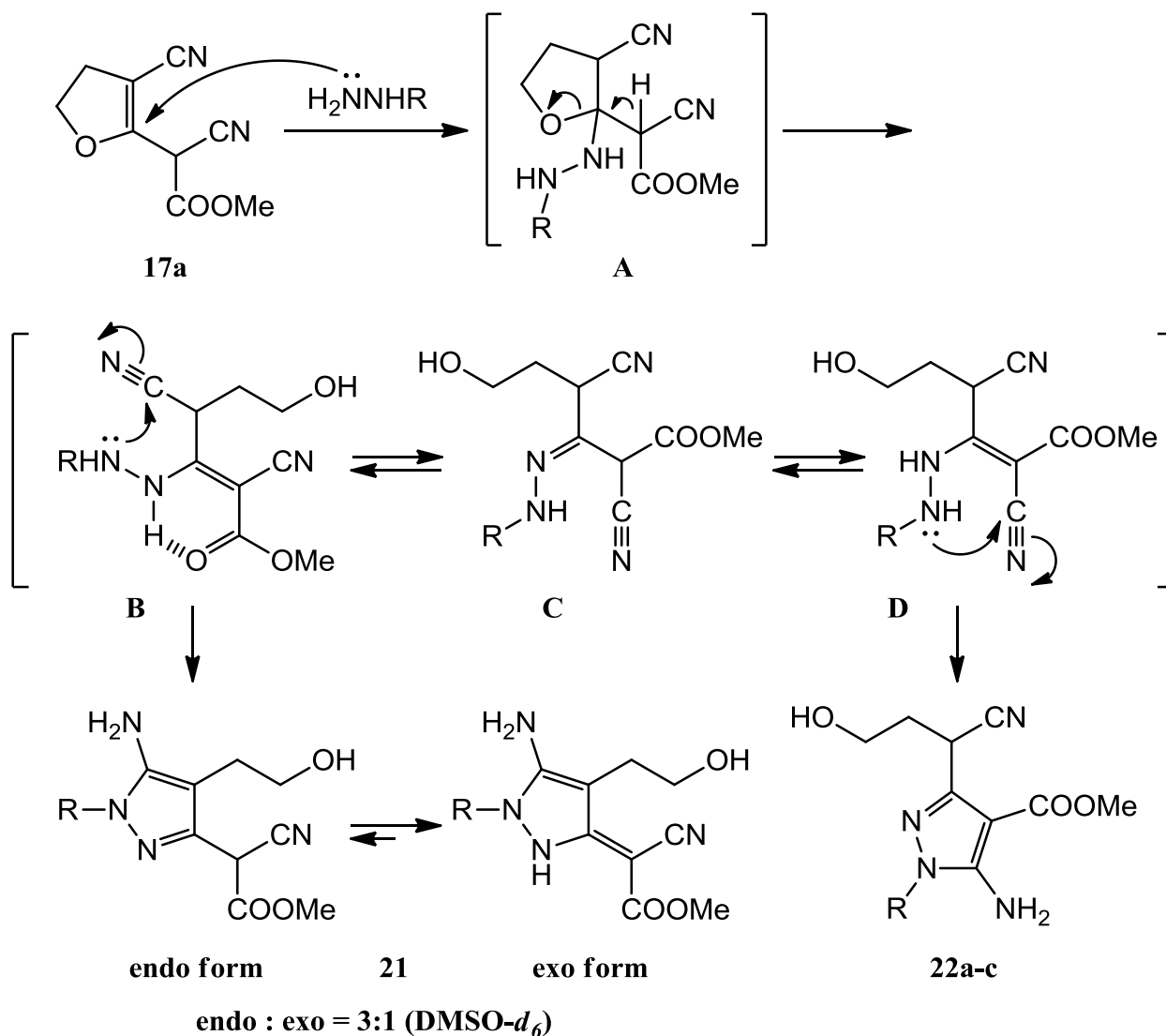
ここで、本反応における **17a** と置換ヒドラジンとの反応では、置換ヒドラジンの反応の位置が問題となってくる。これまでの報告では、置換ヒドラジンは、2 つの窒素原子の攻撃により反応することが明らかとなっている⁴²。このことから、本反応は、以下に示すように、置換ヒドラジンの無置換側の窒素原子が **17a** のフラン環の 2 位を攻撃し、開環した後再開環反応が進行し **21** および **21a-c** を生成するか、または、置換ヒドラジンの置換基側の窒素原子が **17a** のフラン環の 2 位を攻撃し、開環した後再開環反応が進行し **21'** および **22a'-c'** の生成が予想された。そこで、NOESY スペクトルで確認したところ、**17a** と置換ヒドラジンの反応における生成物は共に、*N*-置換基とアミノ基間の相関が観測されたため、**21'** および **22a'-c'** の構造ではなく、**21** および **22a-c** の構造が支持された (Scheme 28)。



Scheme 28

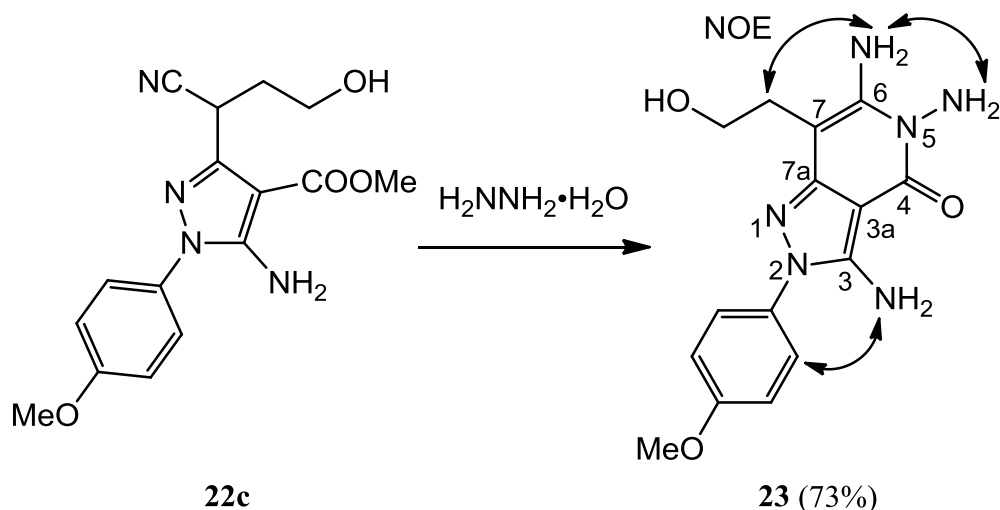
以上の知見より、本反応の機構を次のように推定した (Scheme 29)。まず、**17a** のフラン環の2位へ置換ヒドラジンの1級アミン側が Michael 付加し、付加体 **A** となる。次いで、付加体 **A** からプロトン移動を伴ってフラン環の炭素-酸素間が開裂し、開環体 **B** となる。開環体 **B** は、ヒドラジノ基の NH とエステルカルボニル酸素と水素結合を形成することで、立体が安定化される。その結果、ヒドラジノ基の末端アミノ基が非共役ニトリル基を求核

攻撃し、再開環反応が生起してピラゾール **21** が生じる。また、開環体 **B** は反応温度が高くなると、水素結合が切断されるやすくなるため、開環体 **B** からのプロトン移動を伴いイミン体 **C** を経由して水素結合していないエナミン体 **D** へ変化する。このエナミン体 **D** のヒドラジノ基の末端アミノ基と共役ニトリル基での Thorpe 型反応によって、再開環し、ピラゾール **22a-c** が生じると考察できる。



Scheme 29

続いて、Goya らの方法⁴¹ に準じて、収率良く得られた **22c** とヒドラジン-水和物との反応による pyrazolo-pyridine の合成を行った。すなわち、**22c** とヒドラジン-水和物の懸濁液を室温で 24 時間攪拌することで、期待した化合物 **23** を 73% の収率で得ることが出来た (Scheme 30)。



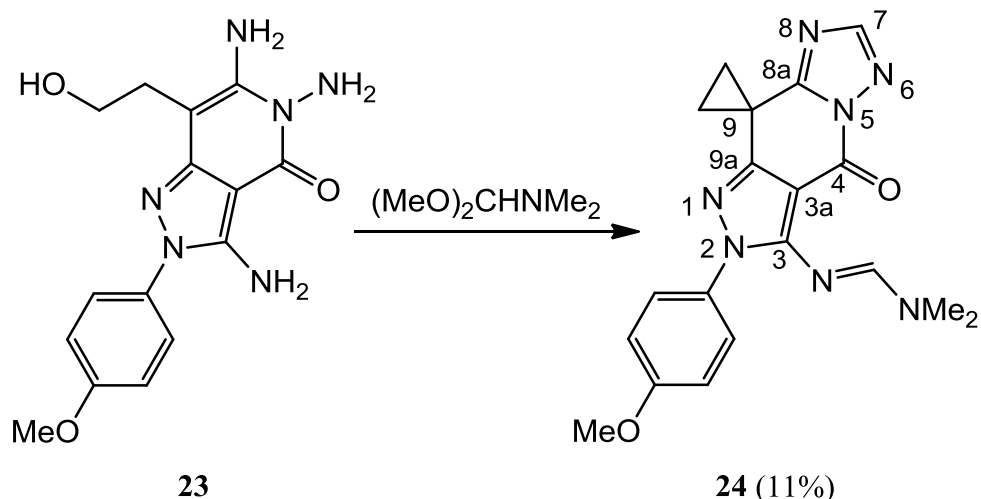
Scheme 30

なお、**22a,b** とヒドラジン-水和物の反応による pyrazolo-pyridine 類の捕捉は、種々試みたものの成功しなかった。

化合物 **23** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。MS スペクトルおよび元素分析値は、 $C_{15}H_{18}N_6O_3$ に一致する。IR スペクトルにおいて、**22c** で認められたシアノ基の吸収がアミノ基およびヒドロキシ基の吸収が 3462 、 3401 、 3360 、 3333 cm^{-1} に、エステルカルボニルよりも低波数側の 1664 cm^{-1} にアミドカルボニル基の吸収がそれぞれ認められる。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは、重水添加により消失するヒドロキシ基のプロトンが 4.62 ppm に triplet、3つのアミノ基のプロトンの $3 \times 2\text{H}$ 分のシグナルがそれぞれ 5.08 (5位)、 5.68 (6位)、 5.99 ppm (3位) に鋭い singlet として観測された。 $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルでは、pyrazolo-pyridine 骨格の7位の炭素が 80.5 ppm 、3a位の炭素が 92.0 ppm 、3位の炭素が 145.6 ppm 、6位の炭素が 145.9 ppm 、7a位の炭素が 149.9 ppm 、カルボニル炭素が 159.0 ppm に観測された。NOESY スペクトルでは、 5.08 ppm と 5.68 ppm に見られるアミノ基同士、 5.68 ppm に見られるアミノ基とヒドロキシエチル基の1位のメチレンプロトン、 5.99 ppm に見られるアミノ基とフェニル基との間でそれぞれ相関が観察されることから、アミノ基の位置を決定した。HMBC スペクトルでは、7位の炭素がヒドロキシエチル基の1位のメチレンプロトン、2位のメチレンプロトンおよび6位のアミノ基、3a位の炭素が3位のアミノ基、6位の炭素はヒドロキシエチル基の1位のメチレンプロトンと5位のアミノ基との間で相関が見られたことから、それぞれの炭素を帰属した。

最後に、pyrazolo-pyridine 体 **23** と DMFDMA との反応による linear 型 pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridine 誘導体の合成について検討した。

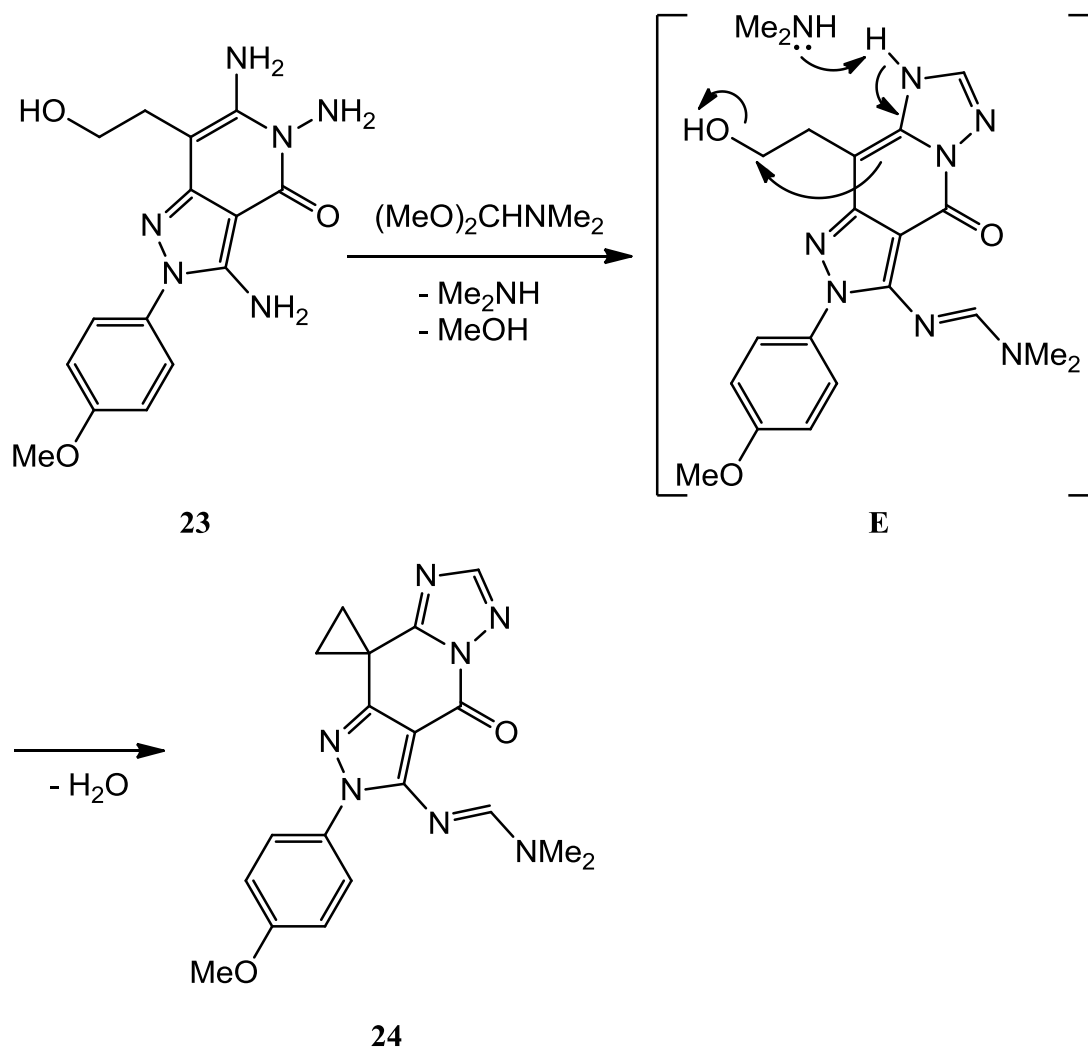
化合物 **23** と DMFDMA を DMF 溶媒中、 $80\text{ }^\circ\text{C}$ で2時間攪拌すると、中央のピリジン部分にスピロ結合したシクロプロパン環を有するユニークな化合物 **24** を 11% の低収率ながら得た (Scheme 31)。



Scheme 31

化合物 **25** の構造は、各種スペクトルデータおよび元素分析値より推定した。MS スペクトルおよび元素分析値は、 $C_{19}H_{19}N_7O_2 \cdot 0.25H_2O$ に一致する。IR スペクトルにおいて、アミドカルボニル基の吸収が 1712 cm^{-1} に認められる。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは、シクロプロパン環のメチレンプロトンの 4H 分が高磁場側の 2.11 ppm に鋭い singlet として、ジメチルアミノ基の 2 つのメチルプロトン (6H) が 3.03 と 3.17 ppm、メトキシフェニル基のメチルプロトンが 3.84 ppm、pyrazolo-triazolo-pyridine の 7 位のメチンプロトンが 7.99 ppm、側鎖のアミジン部分のオレフィンプロトンが 9.12 ppm に観測された。 $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルでは、pyrazolo-triazolo-pyridine 骨格 の 9 位の炭素⁴³ が 18.5 ppm、シクロプロパンの 2 つのメチレン炭素が 24.9 ppm、3a 位の炭素が 98.0 ppm、7 位の炭素が 152.5 ppm、3 位の炭素が 153.7 ppm、9a 位の炭素のシグナルが 153.9 ppm、カルボニル炭素が 155.6 ppm、側鎖のアミジン部分のオレフィン炭素が 159.5 ppm、8a 位の炭素が 161.2 ppm に観測された。HMBC スペクトルでは、3 位の炭素が側鎖のアミジン部分のオレフィンプロトン、9a 位の炭素がシクロプロパンのメチレンプロトン、8a 位の炭素はシクロプロパンのメチレンプロトンと 7 位のメチンプロトンとの間で相関が見られたことからそれぞれの炭素を帰属した。

反応機構は次のように推定している (Scheme 32)。化合物 **23** の 5 位と 6 位の 2 つのアミノ基と DMFDMA との間で閉環反応が生起し、5 員環のトリアゾール環が形成され、さらに 3 位のアミノ基と DMFDMA が縮合した中間体 **E** となる。この際、トリアゾール環の窒素原子上の水素が、脱離したジメチルアミンにより引き抜かれ、電子の移動により pyrazolo-triazolo-pyridine の 9 位に生じたカルボアニオンが、側鎖のヒドロキシ基の根元の炭素を分子内求核攻撃することで、脱水反応を伴ったスピロシクロプロパン化が生起して、**24** が生成すると推測される。



Scheme 32

今回合成した linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物である pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridine は様々な機能が見出されることが期待されることから、生物活性検索を行う予定である。

結語

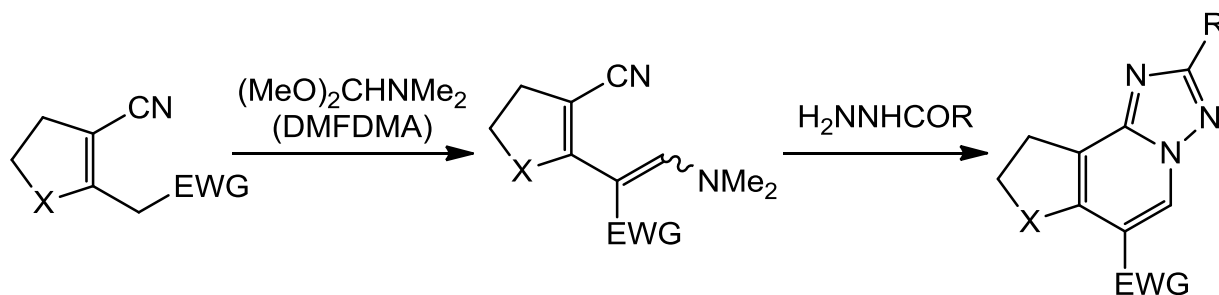
以上2章にわたって詳述した実験結果を以下に要約する。

第1章

活性メチレン化合物を利用した angular 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成について検討した。

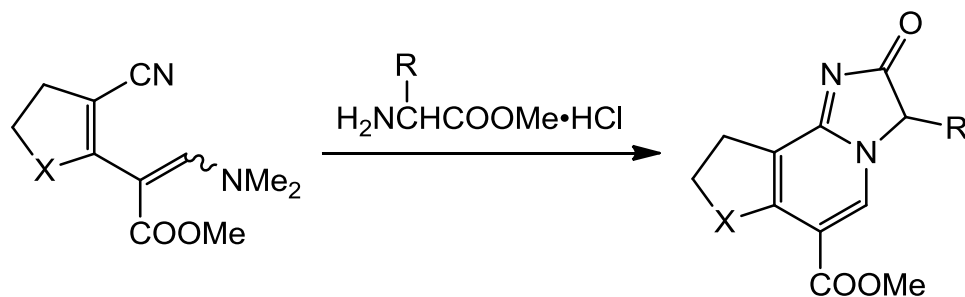
第1章第1節

活性メチレン化合物と DMFDMA を反応させ、 δ -ジエナミノニトリルとする。次いで、酢酸存在下、 δ -ジエナミノニトリルとアシルヒドラジドを反応させると、Thorpe 型の分子内環化がタンデム反応として進行し、ピリジン環および1,2,4-トリアゾール環が一举に構築された angular 型 furo-/thieno-[2,3-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine 誘導体が生成することを見出した。今後、メラトニン受容体への活性試験の検討を予定している。



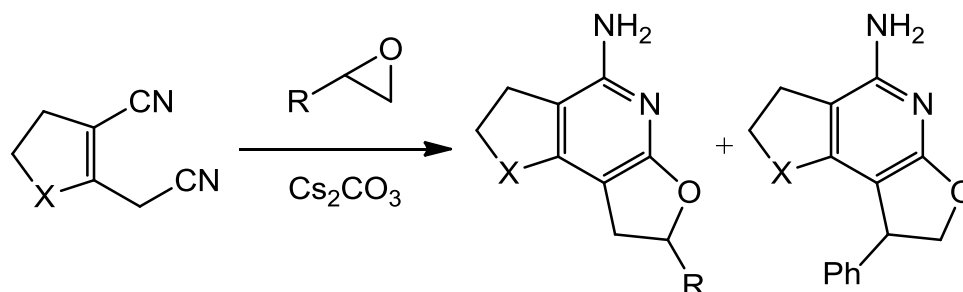
第1章第2節

δ -ジエナミノニトリルとアミノ酸エステル塩酸塩を反応させると、Thorpe 型のタンデム反応によりピリジン環およびイミダゾール環が一举に形成された angular 型 furo-/thieno-[2,3-c]-imizaolo[1,5-a]pyridine 誘導体が生成することを明らかにした。今後、メラトニン受容体への活性試験の検討を予定している。



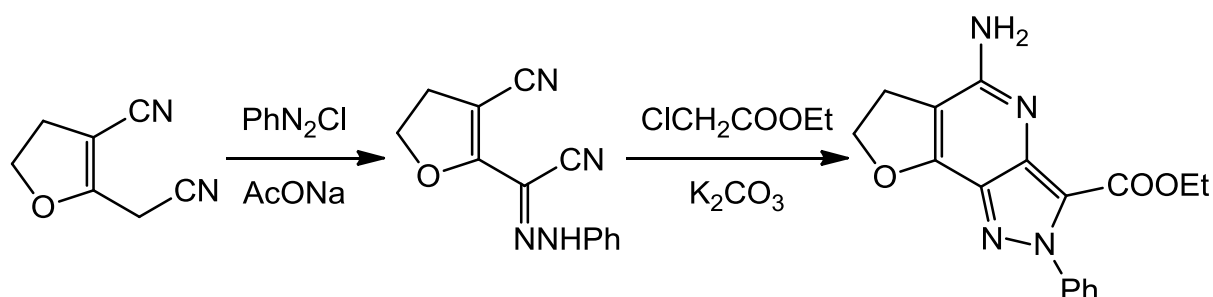
第 1 章第 3 節

炭酸セシウム存在下、活性メチレン化合物とエポキシド類を反応させると、タンデム反応により one-pot で angular 型 difuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]-/ furo[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]pyridine 誘導体が生成することを確認した。



第 1 章第 4 節

酢酸ナトリウム存在下、活性メチレン化合物と塩化ベンゼンジアゾニウムを反応させることで、ジアゾカップリング化合物が互変異性化したフェニルヒドラゾン体を得た。次いで、炭酸カリウム存在下、フェニルヒドラゾン体をクロロ酢酸エチルと反応させることで、angular 型 furo[2,3-*d*]pyrazolo[4,3-*b*]pyridine 誘導体を合成することができた。今後、アデニン受容体遮断作用の活性検索を行っていく予定である。



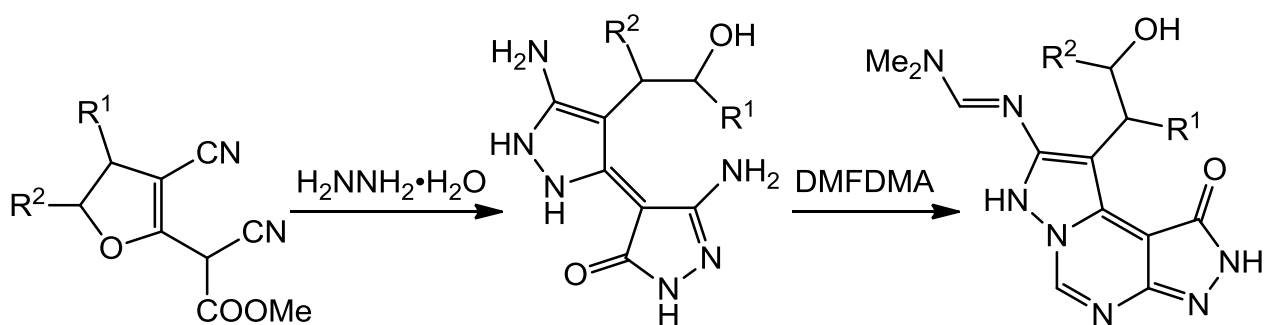
第 2 章

活性メチン化合物を利用した angular 型および linear 型三環系[5-6-5]縮合ヘテロ環化合物の合成を検討した。

第 2 章第 1 節

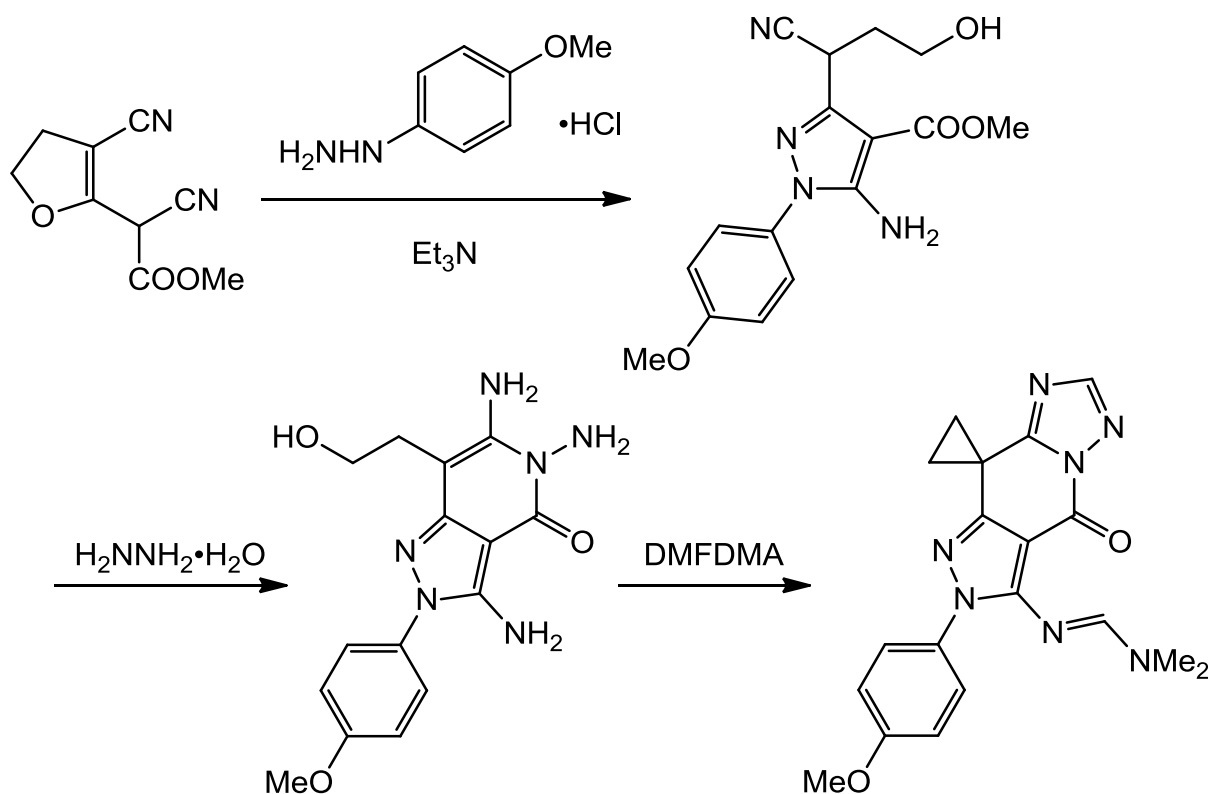
活性メチン化合物とヒドラジーン水和物を反応すると、ビピラゾールが得られた。さらに、ビピラゾールと DMFDMA をエタノール中還流することで、angular 型

dipyrzolo[1,5-*c*;4',3'-*e*]pyrimidine 誘導体が生成することを明らかにした。今後、アデノシン受容体遮断作用の活性試験を行う予定である。



第 2 章第 2 節

活性メチン化合物とアリールヒドラジンを反応させることで、第 2 章第 1 節とは異なる反応が生じた 5-アミノピラゾールを合成した。5-アミノピラゾールにヒドラジン-水和物を作用させ、pyrazolo[4,3-*c*]pyridine を得た。最後に、pyrazolo[4,3-*c*]pyridine と DMFDMA と反応を行うことで、linear 型 pyrazolo[4,3-*c*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine 誘導体が生成することを見出した。今後、生物活性検索を行う予定である。



謝辞

終わりに臨み、本研究の機会を与えられ、終始御懇篤なる御指導および御鞭撻を賜りました恩師福岡大学薬学部 山方健司教授に衷心より感謝の意を表します。

本論文を完成するにあたり、御懇篤なる御助言および御校閲を賜りました福岡大学薬学部 藤岡稔大教授そして福岡大学薬学部 丸岡博教授に深く感謝いたします。

併せて、本論文を完成するにあたり、終始御懇篤なる御指導および御鞭撻を賜りました福岡大学薬学部 富岡幸彦准教授、福岡大学薬学部 岡部史博士、福岡大学薬学部 益本英一博士ならびに高須優修士に深く感謝いたします。

本研究に際し、御激励と御助言をいただきました福岡大学薬学部 須本國弘教授、福岡大学薬学部 田川義展准教授、福岡大学薬学部 壬生伸子博士ならびに福岡大学薬学部 藤崎文子博士に深く感謝いたします。

本論文を完成するにあたり、NMR スペクトル、MS スペクトルの測定にご協力いただきました福岡大学薬学部中央機器室 岩瀬由紀子氏、花園弘志氏に深く感謝いたします。

本論文を完成するにあたり、元素分析の測定にご協力いただきました福岡大学薬学部中央機器室 本田順子氏に深く感謝いたします。

また、本研究にご協力戴いた福岡大学薬学部薬化学教室の特別実習生の方々に深く感謝いたします。

最後に、大学6年間、大学院4年間の10年間に渡り、心身ともに支えて戴いた家族に衷心より感謝の意を表します。

実験の部

以下に述べる実験のうち、融点はすべて未補正值である。IR スペクトルの測定は日本分光 FT/IR-4100 で行った。¹H NMR および ¹³C NMR スペクトルはテトラメチルシランを内部標準として、日本電子 JNM-A500 (500 MHz) を用いて測定した。MS スペクトルは日本電子 JHS-HX110 で行い、元素分析はヤナコ MT-6 を用いて測定を行った。

第1章 第1節

δ-ジエナミノニトリル誘導体の合成

Methyl 3-cyano-4,5-dihydro-2-furanacetate **1a** または methyl 3-cyano-4,5-dihydro-2-thiopheneacetate **2a** (20 mmol) と DMFDMA (2.86 g, 24 mmol) を 80 °C で 2 時間攪拌する。反応終了後、生じたメタノールを減圧留去する。残渣をアルミナカラムクロマト (ジエチルエーテル) に付して精製し、**3a**、**4a** を得た。

Furo-/ theino-[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine 誘導体の合成

(i) **3a** (1.11 g, 5 mmol)、アセトヒドラジド (0.74 g, 10 mmol) および酢酸 (0.30 g, 5 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を 3 時間還流する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に氷水を加え、結晶を濾取して水洗し、乾燥する。粗結晶を再結晶し、**5a** を得た。

(ii) **3b** および **4a,b** (5 mmol) とアセトヒドラジド (0.74 g, 10 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液を 0.5 時間還流する。反応終了後、(i) と同様の後処理を行い、**5b**、**7a,b** を得た。

(iii) **3a,b** および **4a,b** (5 mmol) とベンゾヒドラジド (0.68 g, 5 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液を 0.5 時間還流する。反応終了後、(i) と同様の後処理を行い、**6a,b**、**8a,b** を得た。

δ-ジエナミノニトリルとヒドラジン塩酸塩との反応

3a、**4a** (5 mmol) とヒドラジン塩酸塩 (**3a** の場合 0.45 g, 6.5 mmol) (**4a** の場合 0.69 g, 10 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を 2 時間 (**3a** の場合) または 4 時間 (**4a** の場合) 還流する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥する。粗結晶をメタノールより再結晶し、**9**、**10** を得た。

Furo-/ thieno-[3,2-c]pyridinium chloride とベンズアルデヒドとの反応

9、**10** (5 mmol) 、ベンズアルデヒド (1.06 g, 10 mmol) およびナトリウムメトキシド (0.41 g, 7.5 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に氷水を加え、結晶を濾取して水洗し、乾燥する。粗結晶を再結晶し **6a**、**8a** を得た。

第1章 第2節

Furo-/theino-[3,2-c]imidazo[1,2-a]pyridine 誘導体の合成

(i) **3a** および **4a** (5 mmol) とグリシンメチルエステル塩酸塩 (0.63 g, 5 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を 4 時間還流する。反応終了後、生じた沈殿物を濾取し、メタノールで洗浄して乾燥し、粗結晶を再結晶して **11a,c** を得た。

(ii) **3a** および **4a**、L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (1.62 g, 7.5 mmol) および酢酸ナトリウム (0.62 g, 7.5 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を 4 時間還流する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム (20 mL) で洗浄し、濾液を濃縮する。残渣をアルミナカラムクロマト (クロロホルム) に付して精製し、**11b,d** を得た。

第1章 第3節

Difuro[2,3-b:2',3'-d]-/furo[2,3-b]thieno[2,3-d]-pyridine の合成

1b (0.67 g, 5 mmol) または **2b** (0.75 g, 5 mmol) と、スチレンオキシド (0.6 g, 5 mmol) またはプロピレンオキシド (0.44 g, 7.5 mmol)、および炭酸セシウム (1.63 g, 5 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を 5 時間還流する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、氷水 (10 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) した後、濃縮する。残渣をアルミナカラムクロマト (ジクロロメタン) に付して精製し、**12a-d** および **12b'** を得た。

第1章 第4節

1b のジアゾカップリング反応

氷浴下、アニリン (0.61 g, 6.5 mmol) と 5.5% 塩酸 (8 mL) の溶液に、蒸留水 (4 mL) と亜硝酸ナトリウム (0.52 g, 7.5 mmol) の溶液を滴下する。ヨウ化カリウムデンプン紙で、ジアゾニウム塩の生成を確認した後、氷浴下、**1b** (0.67 g, 5 mmol) と酢酸ナトリウム (0.5 g, 6 mmol) のエタノール溶液に、ジアゾニウム塩の溶液を滴下し、室温 3 時間攪拌する。反応終了後、生じた沈殿物を濾取し、水洗後、乾燥する。粗結晶を再結晶し、**13** を得た。

さらに、再結晶終了後の濾液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト (ジクロロメタン) に付して精製し、**14** を得た。

Furo[2,3-d]pyridazine の合成

13 (0.71 g, 3 mmol) とアセトン (15 mL) の溶液を 40 °C で 1 時間攪拌する。溶媒を留去し、ジエチルエーテルを加え、沈殿物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥する。粗結晶を再結晶して、**15** を得た。

Furo[2,3-d]pyrazolo[4,3-b]pyridine 誘導体の合成

13 (0.71 g, 3 mmol)、クロロ酢酸エチル (0.37 g, 3 mmol) および炭酸カリウム (0.41 g, 3 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液を 150 °C で 2 時間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、飽和食塩水 (10 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、濃縮する。残渣をアルミナカラムクロマト [ジクロロメタン:アセトン (10:1) →アセトン] に付して精製し、**16** を得た。

第 2 章 第 1 節

シアノフラニリデンシアノ酢酸エステル誘導体の合成

氷浴下、シアノ酢酸メチル (3.96 g, 40 mmol) の DMSO (20 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.8 g, 20 mmol) を加え、ガスの発生が終了するまで室温で攪拌する。次いで、2-ベンゾイルアミノ-4,5-ジヒドロ-3-フランカルボニトリル誘導体 (20 mmol) を加え、140 °C で 15 分間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加えクロロホルムで抽出する。水層を 10% 塩酸で酸性 (pH4) とし、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を水洗し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) した後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマト (クロロホルム) に付して精製し、**17b,c** を得た。

17a とヒドラジーン-水和物との反応

17a (0.96 g, 5 mmol) とヒドラジーン-水和物 (0.33 g, 6.5 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を室温で 3 時間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣にアセトン (5 mL) を加え、析出する結晶を濾取して乾燥させる。粗結晶を再結晶し、**18** を得た。

18 とヒドラジーン-水和物との反応

18 (0.22 g, 1 mmol) とヒドラジーン-水和物 (0.08 g, 1.5 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液を室温 21 時間攪拌する。反応終了後、沈殿物を濾取し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥する。粗結晶を再結晶し、**19a** を得た。

ビピラゾール誘導体の合成

17a-c (5 mmol) とヒドラジーン-水和物 (0.50 g, 10 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を室温で 24 時間攪拌する。反応終了後、沈殿物を濾取し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥する。粗結晶を再結晶し、**19a-c** を得た。

Dipyrazolo[1,5-c:4',3'-e]pyrimidine 誘導体の合成

19a-c (1 mmol) と DMFDMA (0.30 g, 2.5 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液を 2 時間還流する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣にアセトンを加え、析出する結晶を濾取し、アセトン (**19a** の場合) またはジエチルエーテル (**19b,c** の場合) で洗浄し、乾燥する。粗結晶

を再結晶し、**20a-c**を得た。

第2章 第2節

17a とメチルヒドラジンとの反応

(i) **17a** (0.96 g, 5 mmol) とメチルヒドラジン (0.30 g, 6.5 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を 3 時間還流する。反応終了後、沈殿物を濾取し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥させる。粗結晶を再結晶し、**21**を得た。

(ii) **17a** (0.96 g, 5 mmol) とメチルヒドラジン (0.23 g, 5 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液を 1 時間還流する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をジクロロメタン (10 mL) で洗浄する。濾液を濃縮後、残渣にアセトンを加え、結晶を濾取し、アセトン (5 mL) で洗浄し、乾燥させる。粗結晶を再結晶し、**22a**を得た。

17a とフェニルヒドラジン塩酸塩との反応

17a (0.96 g, 5 mmol) とフェニルヒドラジン塩酸塩 (0.72 g, 5 mmol) およびトリエチルアミン (0.51 g, 5 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液を 1 時間還流する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水 (15 mL) を加えジクロロメタンで抽出し、水洗し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) し、濃縮する。残渣をアルミナカラムクロマト (ジクロロメタン) に付して精製し、**22b**を得た。

17a と *p*-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩との反応

17a (1.92 g, 10 mmol) と *p*-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (1.75 g, 10 mmol) およびトリエチルアミン (1.01 g, 10 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液を 1 時間還流する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水 (20 mL) を加え、結晶を濾取して水洗し、乾燥する。粗結晶を再結晶し、**22c**を得た。

Pyrazolo[4,3-*c*]pyridine の合成

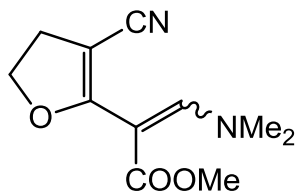
22c (1.65 g, 5 mmol) とヒドラジン-水和物 (16 mL, 330 mmol) の懸濁液を室温 24 時間攪拌する。反応終了後、水 (40 mL) を加え結晶を濾取して水洗し、乾燥する。粗結晶を再結晶し **23**を得た。

Pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine の合成

23 (0.33 g, 1 mmol) と DMFDMA (0.36 g, 3 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を 80 °C で 2 時間攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に水 (20 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗し、乾燥 (無水硫酸ナトリウム) して、濃縮する。残渣をアルミナカラムクロマト (ジクロロメタン) に付して精製し、**24**を得た。

化合物一覽

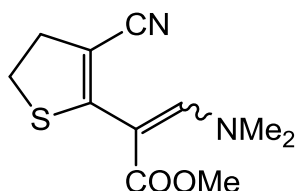
Methyl 3-cyano-4,5-dihydro- α -[(dimethylamino)methylene]-2-furanacetate (3a)



Colorless columns, (2.59 g, 58%),
mp 123-124 °C (acetone/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 2200 (CN), 1686 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3):** δ 3.02 [br s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.96 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H, 4-H), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.51 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H, 5-H), 7.60 (s, 1H, olefin H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3):** δ 30.4 (C-4), 39.2, 46.8 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 51.4 (CO_2CH_3), 70.4 (C-5), 85.6 [$\text{C}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$], 85.7 (C-3), 116.9 (CN), 153.9 [$\text{C}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$], 167.47 (CO), 167.51 (C-2) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 223 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$:** C, 59.45; H, 6.35; N, 12.60. **Found:** C, 59.26; H, 6.33; N, 12.41.

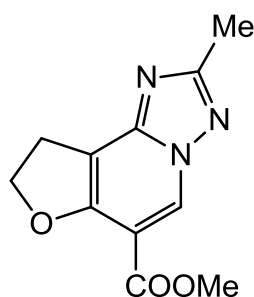
Methyl 3-cyano-4,5-dihydro- α -[(dimethylamino)methylene]-2-thiopheneacetate (4a)



Pale yellow prisms (2.76 g, 58%),
mp 95-96 °C (dec.) (Et_2O)

IR (KBr): ν 2202 (CN), 1685 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3):** δ 3.04 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.06 (br s, 2H, 4-H), 3.34 (br s, 2H, 5-H), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 7.56 (s, 1H, olefin H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3):** δ 32.5 (C-4), 36.1 (C-5), 42.4 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 51.3 (CO_2CH_3), 87.7 (C-3), 103.2 [$\text{C}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$], 116.2 (CN), 152.5 [$\text{C}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$], 159.1 (C-2), 167.6 (CO) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 239 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:** C, 55.44; H, 5.92; N, 11.76. **Found:** C, 55.38; H, 5.99; N, 11.74.

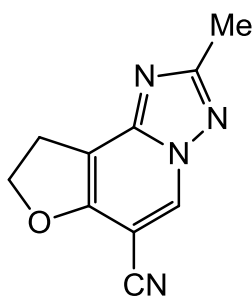
Methyl 8,9-dihydro-2-methylfuro[3,2- c][1,2,4]triazolo[1,5- a]pyridine-6-carboxylate (5a)



Colorless needles (0.93 g, 79%),
mp 198-199 °C (MeOH)

IR (KBr): ν 1713 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3):** δ 2.56 (s, 3H, CH_3), 3.46-3.51 (m, 2H, 9-H), 3.96 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.91-4.95 (m, 2H, 8-H), 8.97 (s, 1H, 5-H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3):** δ 14.5 (CH_3), 27.0 (C-9), 52.5 (CO_2CH_3), 74.0 (C-8), 105.8 (C-6), 109.4 (C-9a), 131.7 (C-5), 151.0 (C-9b), 160.0 (C-6a), 163.1 (CO), 166.7 (C-2) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 234 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$:** C, 56.65; H, 4.75; N, 18.02. **Found:** C, 56.49; H, 4.77; N, 18.05.

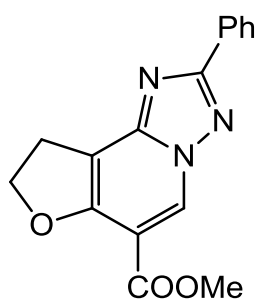
8,9-Dihydro-2-methylfuro[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile (5b)



Colorless needles (0.36 g, 36%),
mp 270-271 °C (MeOH)

IR (KBr): ν 2237 (CN) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.43 (t, J = 9.2 Hz, 2H, 9-H), 4.92 (t, J = 9.2 Hz, 2H, 8-H), 9.46 (s, 1H, 5-H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 13.8 (CH₃), 26.9 (C-9), 74.4 (C-8), 86.2 (C-6), 108.8 (C-9a), 112.8 (CN), 134.2 (C-5), 150.2 (C-9b), 159.1 (C-6a), 165.9 (C-2) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 201 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₀H₈N₄O:** C, 59.99; H, 4.03; N, 27.99. **Found:** C, 59.78; H, 4.09; N, 27.92.

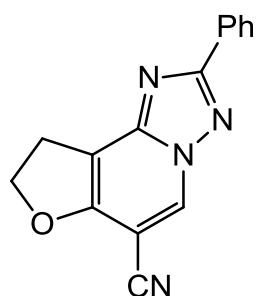
Methyl 8,9-dihydro-2-phenylfuro[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate (6a)



Colorless needles (1.24 g, 84%),
mp 206-208 °C (MeOH)

IR (KBr): ν 1710 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 3.46 (t, J = 9.2 Hz, 2H, 9-H), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.89 (t, J = 9.2 Hz, 2H, 8-H), 7.52-7.55 (m, 3H, aryl H), 8.17-8.19 (m, 2H, aryl H), 9.20 (s, 1H, 5-H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 26.6 (C-9), 52.3 (CO₂CH₃), 73.7 (C-8), 105.9 (C-6), 109.9 (C-9a), 126.9, 128.8, 130.1, 130.4 (C aryl), 131.9 (C-5), 150.9 (C-9b), 159.4 (C-6a), 162.5 (CO), 165.2 (C-2) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 296 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₃:** C, 65.08; H, 4.44; N, 14.23. **Found:** C, 64.93; H, 4.55; N, 14.24.

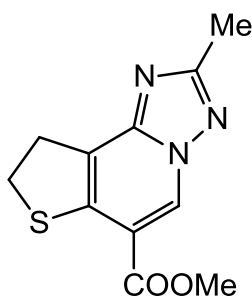
8,9-Dihydro-2-phenylfuro[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile (6b)



Colorless needles (0.68 g, 52%),
mp 239-240 °C (acetone)

IR (KBr): ν 2241 (CN) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 3.51 (t, J = 9.5 Hz, 2H, 9-H), 4.95 (t, J = 9.5 Hz, 2H, 8-H), 7.51-7.54 (m, 3H, aryl H), 8.15-8.18 (m, 2H, aryl H), 9.59 (s, 1H, 5-H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 27.0 (C-9), 74.5 (C-8), 87.0 (C-6), 109.5 (C-9a), 112.7 (CN), 126.8, 128.6, 129.6, 130.4 (C aryl), 134.7 (C-5), 150.8 (C-9b), 159.5 (C-6a), 165.4 (C-2) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 263 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₅H₁₀N₄O:** C, 68.69; H, 3.84; N, 21.36. **Found:** C, 68.56; H, 3.96; N, 21.33.

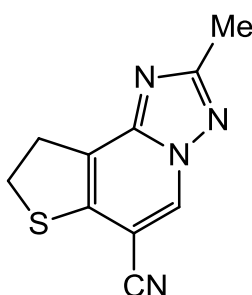
Methyl 8,9-dihydro-2-methylthieno[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate (7a)



Colorless needles (0.57 g, 45%),
mp 160-161 °C (CH₂Cl₂/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 1712 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃):** δ 2.46 (s, 3H, CH₃), 3.48 (s, 4H, 8- and 9-H), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 9.10 (s, 1H, 5-H) ppm; **¹³C NMR (CDCl₃):** δ 13.9 (CH₃), 31.98 (C-9), 32.07 (C-8), 52.3 (CO₂CH₃), 111.9 (C-6), 123.8 (C-9a), 130.1 (C-5), 144.7 (C-6a), 148.9 (C-9b), 163.7 (CO), 165.4 (C-2) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 250 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₁H₁₁N₃O₂S:** C, 53.00; H, 4.45; N, 16.86. **Found:** C, 52.84; H, 4.56; N, 16.78.

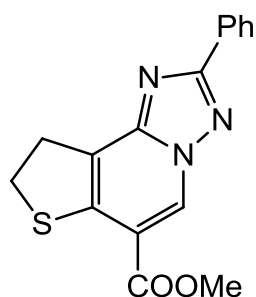
8,9-Dihydro-2-methylthieno[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile (7b)



Colorless needles (0.72 g, 67%),
mp 253-254 °C (CH₂Cl₂)

IR (KBr): ν 2232 (CN) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 2.47 (s, 3H, CH₃), 3.56-3.60 (m, 2H, 9-H), 3.71-3.75 (m, 2H, 8-H), 9.56 (s, 1H, 5-H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 14.0 (CH₃), 33.4 (C-9), 33.6 (C-8), 93.8 (C-6), 115.0 (CN), 124.4 (C-9a), 134.0 (C-5), 144.8 (C-6a), 148.9 (C-9b), 165.7 (C-2) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 217 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₀H₈N₄S:** C, 55.54; H, 3.73; N, 25.91. **Found:** C, 55.58; H, 3.71; N, 25.89.

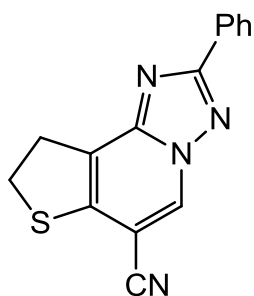
Methyl 8,9-dihydro-2-phenylthieno[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carboxylate (8a)



Colorless needles (1.40 g, 90%),
mp 169-170 °C (acetone)

IR (KBr): ν 1719 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 3.49-3.57 (m, 4H, 8- and 9-H), 3.89 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.51-7.54 (m, 3H, aryl H), 8.16-8.18 (m, 2H, aryl H), 9.20 (s, 1H, 5-H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 32.1 (C-8), 32.2 (C-9), 52.4 (CO₂CH₃), 112.5 (C-6), 124.4 (C-9a), 126.8, 128.6, 129.9, 130.3 (C aryl), 130.6 (C-5), 145.3 (C-6a), 149.4 (C-9b), 163.6 (CO), 164.9 (C-2) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 312 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₂S:** C, 61.72; H, 4.21; N, 13.50. **Found:** C, 61.62; H, 4.26; N, 13.42.

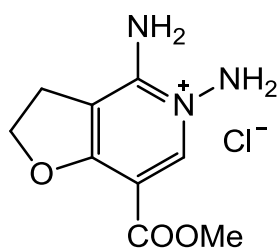
8,9-Dihydro-2-phenylthieno[3,2-c][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-6-carbonitrile (8b)



Colorless needles (0.86 g, 62%),
mp 249-250 °C (CH₂Cl₂)

IR (KBr): ν 2234 (CN) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 3.64-3.67 (m, 2H, 9-H), 3.74-3.77 (m, 2H, 8-H), 7.52-7.55 (m, 3H, aryl H), 8.14-8.17 (m, 2H, aryl H), 9.66 (s, 1H, 5-H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 33.5 (C-8), 33.7 (C-9), 94.4 (C-6), 114.9 (CN), 125.0 (C-9a), 127.0, 128.9, 129.5, 130.7 (C aryl), 134.4 (C-5), 145.4 (C-6a), 149.4 (C-9b), 165.0 (C-2) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 279 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₅H₁₀N₄S:** C, 64.73; H, 3.62; N, 20.13. **Found:** C, 64.77; H, 3.61; N, 20.05.

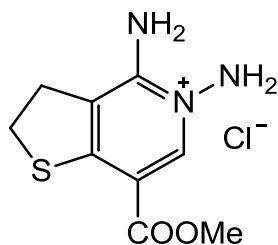
4,5-Diamino-2,3-dihydro-7-(methoxycarbonyl)furo[3,2-c]pyridinium chloride (9)



Colorless prisms (1.08 g, 88%),
mp 281-283 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 3271, 3186 (NH₂), 1732 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 3.13 (t, J = 9.3 Hz, 2H, 3-H), 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.92 (t, J = 9.3 Hz, 2H, 2-H), 6.80 (br s, 2H, NH₂), 8.46 (br s, 2H, NH₂), 8.53 (s, 1H, 6-H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 28.4 (C-3), 55.8 (CO₂CH₃), 79.2 (C-2), 106.9 (C-7), 111.3 (C-3a), 150.4 (C-6), 156.3 (C-4), 166.4 (CO), 170.0 (C-7a) ppm; **FAB(-)** MS: m/z 244 [M-H]⁻. **Anal. Calcd for C₉H₁₂ClN₃O₃:** C, 44.00; H, 4.92; N, 17.10. **Found:** C, 43.97; H, 4.90; N, 16.98.

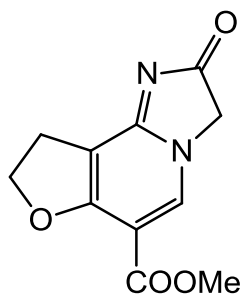
4,5-Diamino-2,3-dihydro-7-(methoxycarbonyl)thieno[3,2-c]pyridinium chloride (10)



Pale yellow prisms (0.72 g, 64%),
mp 283-285 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 3287, 3243 (NH₂), 1715 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 3.26 (t, J = 8.9 Hz, 2H, 3-H), 3.51 (t, J = 8.9 Hz, 2H, 2-H), 3.86 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.89 (br s, 2H, NH₂), 8.54 (br s, 2H, NH₂), 8.57 (s, 1H, 6-H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 31.8 (C-3), 32.1 (C-2), 52.7 (CO₂CH₃), 109.2 (C-7), 121.3 (C-3a), 143.6 (C-6), 149.6 (C-4), 158.0 (C-7a), 162.7 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 226 [M-HCl+H]⁺. **Anal. Calcd for C₉H₁₂ClN₃O₂S:** C, 41.30; H, 4.62; N, 16.05. **Found:** C, 41.18; H, 4.58; N, 16.10.

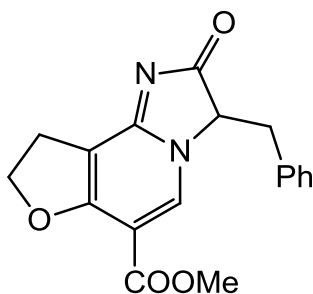
Methyl 2,3,8,9-tetrahydro-2-oxofuro[3,2-c]imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (11a)



Colorless needles (0.94 g, 80%),
mp 353-354 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 1730, 1705 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 3.09 (t, J = 9.3 Hz, 2H, 9-H), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.52 (s, 2H, 3-H), 4.87 (t, J = 9.3 Hz, 2H, 8-H), 8.67 (s, 1H, 5-H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 25.4 (C-9), 51.8 (CO_2CH_3), 53.6 (C-3), 74.8 (C-8), 101.8 (C-6), 106.9 (C-9a), 142.2 (C-5), 162.3 (CO_2CH_3), 165.8 (C-9b), 167.5 (C-6a), 183.2 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$:** C, 56.41; H, 4.30; N, 11.96. **Found:** C, 56.19; H, 4.30; N, 11.88.

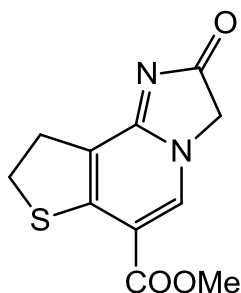
Methyl 3-benzyl-2,3,8,9-tetrahydro-2-oxofuro[3,2-c]imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (11b)



Colorless powder (1.34 g, 80%),
mp 190-191 °C (dec.) (CH_2Cl_2 /
petroleum ether)

IR (KBr): ν 1726, 1709 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 2.91-3.04 (m, 2H, 9-H), 3.19 (dd, J = 5.3, 14.3 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.54 (dd, J = 5.3, 14.3 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.78 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.76-4.85 (m, 3H, 3-H, 8-H), 7.05-7.08 (m, 2H, aryl H), 7.17-7.24 (m, 3H, aryl H), 8.47 (s, 1H, 5-H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 25.3 (C-9), 35.7 (CH_2Ph), 51.9 (CO_2CH_3), 64.0 (C-3), 74.9 (C-8), 102.0 (C-6), 107.1 (C-9a), 126.9, 128.3, 129.4, 134.6 (C aryl), 141.6 (C-5), 162.2 (CO_2CH_3), 165.0 (C-9b), 167.5 (C-6a), 184.7 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$:** C, 64.51; H, 5.17; N, 8.36. **Found:** C, 64.52; H, 5.13; N, 8.35.

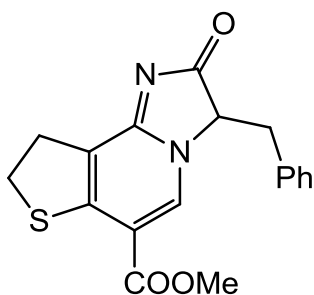
Methyl 2,3,8,9-tetrahydro-2-oxothieno[3,2-c]imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (11c)



Violaceous powder (0.22g, 17%),
mp 300 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 1696, 1613 (CO) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6):** δ 3.23 (t, J = 8.9 Hz, 2H, 9-H), 3.47 (t, J = 8.9 Hz, 2H, 8-H), 3.83 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.58 (s, 2H, 3-H), 8.68 (s, 1H, 5-H) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$:** C, 52.04; H, 4.13; N, 11.03. **Found:** C, 52.04; H, 4.13; N, 11.03.

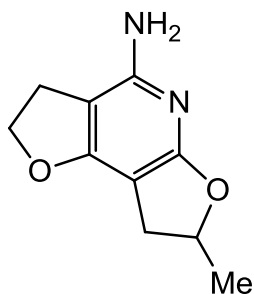
Methyl 3-benzyl-2,3,8,9-tetrahydro-2-oxothieno[3,2-c]imidazo[1,2-a]pyridine-6-carboxylate (11d)



Yellow powder (0.09 g, 5%),
mp 222-224 °C (dec.) (CH₂Cl₂/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 1714, 1613 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 3.03-3.16 (m, 2H, 9-H), 3.21 (dd, J = 5.3, 14.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.34-3.44 (m, 2H, 8-H), 3.55 (dd, J = 5.3, 14.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.84 (t, J = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 7.07-7.10 (m, 2H, aryl H), 7.19-7.23 (m, 3H, aryl H), 8.45 (s, 1H, 5-H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 31.5 (C-9), 32.2 (C-8), 35.7 (CH₂Ph), 52.3 (CO₂CH₃), 64.5 (C-3), 108.9 (C-6), 121.6 (C-9a), 127.0, 128.4, 129.4, 134.7 (C aryl), 138.9 (C-5), 159.2 (C-6a), 162.5 (C-9b), 163.6 (CO₂CH₃), 185.2 (CO) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 341 [M + H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₈H₁₆N₂O₃S:** C, 63.51; H, 4.74; N, 8.23. **Found:** C, 63.43; H, 4.86; N, 8.21.

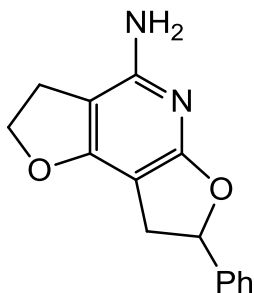
2,3,7,8-Tetrahydro-7-methyldifuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]pyridin-4-amine (12a)



Colorless prisms (0.04 g, 4%),
mp 120-121 °C (Et₂O)

IR (KBr): ν 3417, 3337, 3219 (NH₂) cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃):** δ 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.62 (dd, J = 6.7, 14.6 Hz, 1H, 8-H), 2.92 (t, J = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 3.16 (dd, J = 8.9, 14.6 Hz, 1H, 8-H), 4.12 (br s, 2H, NH₂), 4.65 (t, J = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 4.85-4.91 (m, 1H, 7-H) ppm; **¹³C NMR (CDCl₃):** δ 22.0 (CH₃), 25.8 (C-3), 32.6 (C-8), 73.1 (C-2), 78.0 (C-7), 90.3 (C-8a), 96.9 (C-3a), 152.8 (C-4), 165.4 (C-8b), 168.9 (C-5a) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 193 [M + H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₀H₁₂N₂O₂:** C, 62.49; H, 6.29; N, 14.57. **Found:** C, 62.34; H, 6.37; N, 14.49.

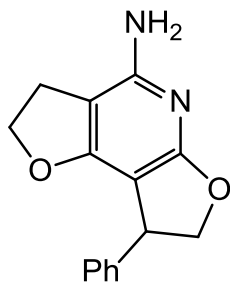
2,3,7,8-Tetrahydro-7-phenyldifuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]pyridin-4-amine (12b)



Colorless powder (0.23 g, 18%),
mp 158-159 °C (dec.) (CH₂Cl₂/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 3471, 3283, 3142 (NH₂) cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃):** δ 2.88 (t, J = 8.5 Hz, 2H, 3-H), 4.23 (br s, 2H, NH₂), 4.36 (dd, J = 5.8, 8.9 Hz, 1H, 8-H), 4.56 (t, J = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 4.57 (dd, J = 5.8, 9.6 Hz, 1H, 7-H), 4.84 (dd, J = 8.9, 9.6 Hz, 1H, 8-H), 7.19-7.37 (m, 5H, aryl H) ppm; **¹³C NMR (CDCl₃):** δ 25.6 (C-3), 44.6 (C-7), 73.4 (C-2), 77.6 (C-8), 94.1 (C-8a), 97.5 (C-3a), 126.9, 127.1, 128.7, 142.5 (C aryl), 153.4 (C-4), 165.7 (C-8b), 169.5 (C-5a) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 255 [M + H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₅H₁₄N₂O₂·0.15 H₂O:** C, 70.11; H, 5.61; N, 10.90. **Found:** C, 70.16; H, 5.52; N, 11.03.

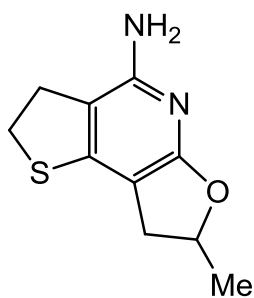
2,3,7,8-Tetrahydro-8-phenyldifuro[2,3-*b*:2',3'-*d*]pyridin-4-amine (12b')



Colorless powder (0.23 g, 17%),
mp 187-189 °C (dec.) (CH₂Cl₂/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 3477, 3288, 3157 (NH₂) cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃):** δ 3.12 (dt, J = 2.4, 8.5 Hz, 2H, 3-H), 3.83 (br s, 2H, NH₂), 4.40-4.48 (m, 2H, 7- and 8-H), 4.57 (t, J = 8.5 Hz, 2H, 2-H), 4.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H, 7-H), 7.22-7.36 (m, 5H, aryl H) ppm; **¹³C NMR (CDCl₃):** δ 25.3 (C-3), 45.5 (C-8), 69.7 (C-2), 81.6 (C-7), 90.2 (C-3a), 100.4 (C-8a), 127.6, 129.2, 140.9 (C aryl), 153.3 (C-4), 165.7 (C-8b), 170.2 (C-5a) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 255 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₅H₁₄N₂O₂·0.1 H₂O:** C, 70.35; H, 5.59; N, 10.94. **Found:** C, 70.22; H, 5.52; N, 10.96.

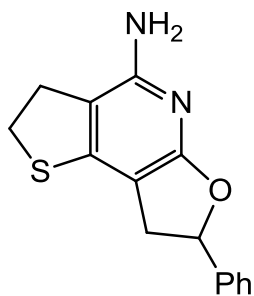
2,3,7,8-Tetrahydro-7-methylfuro[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]pyridin-4-amine (12c)



Colorless needles (0.52 g, 50%),
mp 117-118 °C (CH₂Cl₂/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 3418, 3335, 3215 (NH₂) cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃):** δ 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 2.60 (dd, J = 6.7, 14.6 Hz, 1H, 8-H), 3.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H, 3-H), 3.13 (dd, J = 9.0, 14.6 Hz, 1H, 8-H), 3.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H, 2-H), 4.11 (br s, 2H, NH₂), 4.86-4.94 (m, 1H, 7-H) ppm; **¹³C NMR (CDCl₃):** δ 22.0 (CH₃), 31.2 (C-3), 33.5 (C-2), 34.9 (C-8), 77.8 (C-7), 102.5 (C-8a), 108.9 (C-3a), 151.2 (C-8b), 151.6 (C-4), 166.7 (C-5a) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 209 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₀H₁₂N₂OS:** C, 57.67; H, 5.81; N, 13.45. **Found:** C, 57.48; H, 5.73; N, 13.36.

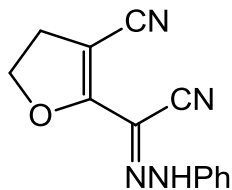
2,3,7,8-Tetrahydro-7-phenylfuro[2,3-*b*]thieno[2,3-*d*]pyridin-4-amine (12d)



Colorless needles (0.43 g, 32%),
mp 151-152 °C (CH₂Cl₂/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 3489, 3425, 3338 (NH₂) cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃):** δ 2.89-3.00 (m, 2H, 3-H), 3.25-3.36 (m, 2H, 2-H), 4.21 (br s, 2H, NH₂), 4.41 (dd, J = 6.7, 8.9 Hz, 1H, 8-H), 4.49 (dd, J = 6.7, 9.4 Hz, 1H, 7-H), 4.88 (dd, J = 8.9, 9.4 Hz, 1H, 8-H), 7.19-7.21 (m, 2H, aryl H), 7.23-7.27 (m, 1H, aryl H), 7.30-7.34 (m, 2H, aryl H) ppm; **¹³C NMR (CDCl₃):** δ 30.7 (C-3), 33.5 (C-2), 46.6 (C-7), 77.5 (C-8), 106.0 (C-8a), 109.8 (C-3a), 127.2, 127.8, 128.7, 141.3 (C aryl), 152.0 (C-4), 152.1 (C-8b), 167.3 (C-5a) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 271 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₅H₁₄N₂OS:** C, 66.64; H, 5.22; N, 10.36. **Found:** C, 66.40; H, 5.20; N, 10.27.

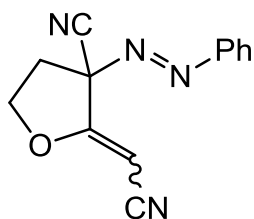
3-Cyano-4,5-dihydro- α -(2-phenylhydrazinylidene)-2-furanacetonitrile (13)



Orange prisms (0.12 g, 10%),
mp 136-137 °C (dec.) (acetone)

IR (KBr): ν 3227 (NH), 2219, 2200 (CN) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3):** δ 3.09 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H, 4-H), 4.67 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H, 5-H), 7.13-7.17 (m, 1H, aryl H), 7.36-7.45 (m, 4H, aryl H), 9.24 (br s, 1H, NH) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3):** δ 31.4 (furan C-4), 72.2 (furan C-5), 80.4 (furan C-3), 108.7 (CN), 115.5 (C aryl), 116.1 (CN), 125.3 (C aryl), 129.4 (C-2), 129.8, 140.7 (C aryl), 160.3 (furan C-2) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$:** C, 65.54; H, 4.23; N, 23.52. **Found:** C, 65.48; H, 4.23; N, 23.45.

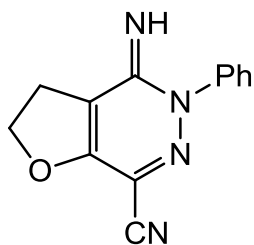
[3-Cyano-4,5-dihydro-3-(2-phenyldiazenyl)-2(3H)-furanylidene]acetonitrile (14)



Pale yellow columns (0.12 g,
10%),
mp 83-84 °C (dec.) (Et_2O)

IR (KBr): ν 2244, 2220 (CN) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3):** δ 2.95-3.05 (m, 2H, furan 4-H), 4.64 (s, 1H, olefin H), 4.75-4.83 (m, 2H, furan 5-H), 7.51-7.59 (m, 3H, aryl H), 7.79-7.82 (m, 2H, aryl H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3):** δ 36.1 (furan C-4), 72.1 (=CH(CN)), 72.4 (furan C-5), 76.5 (furan C-3), 114.1, 114.4 (CN), 123.5, 129.4, 133.4, 150.2 (C aryl), 168.7 (furan C-2) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$:** C, 65.54; H, 4.23; N, 23.52. **Found:** C, 65.53; H, 4.21; N, 23.52.

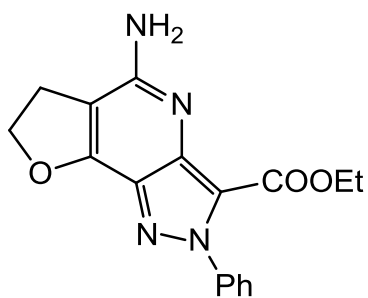
2,3,4,5-Tetrahydro-4-imino-5-phenylfuro[2,3-*d*]pyridazine-7-carbonitrile (15)



Yellow needles (0.46 g, 65%),
mp 133-136 °C (dec.) ($\text{Me}_2\text{CO}/$
petroleum ether)

IR (KBr): ν 3216 (NH), 2232 (CN) cm^{-1} ; **$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3):** δ 3.15 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H, 3-H), 4.85 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H, 2-H), 6.10 (br s, 1H, NH), 7.39-7.42 (m, 2H, aryl H), 7.46-7.56 (m, 3H, aryl H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3):** δ 28.2 (C-3), 74.1 (C-2), 111.8 (CN), 112.7 (C-7), 118.0 (C-3a), 122.7 (C-4), 126.3, 129.6, 129.9, 140.0 (C aryl), 154.0 (C-7a) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$:** C, 65.54; H, 4.23; N, 23.52. **Found:** C, 65.49; H, 4.24; N, 23.38.

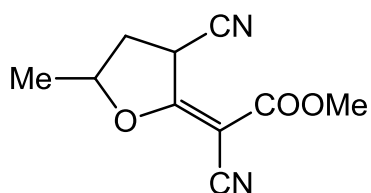
Ethyl 5-amino-6,7-dihydro-2-phenyl-2H-furo[2,3-d]pyrazolo[4,3-b]pyridine-3-carboxylate (16)



Pale orange needles (0.07 g, 7%),
mp 250-251 °C (dec.) (acetone)

IR (KBr): ν 3489, 3278 (NH₂), 1712 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.11 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H, 6-H), 4.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.82 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H, 7-H), 6.40 (s, 2H, NH₂), 7.47-7.52 (m, 5H, aryl H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 13.8 (CH₂CH₃), 27.2 (C-6), 60.2 (CH₂CH₃), 73.2 (C-7), 106.2 (C-5a), 121.2 (C-3a), 125.4, 128.4, 128.6 (C aryl), 130.7 (C-3), 141.0 (C-aryl), 141.1 (C-8b), 155.6 (C-5), 157.1 (C-8a), 159.1 (CO) ppm; **FAB(+)** **MS:** *m/z* 325 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₇H₁₆N₄O₃:** C, 62.95; H, 4.97; N, 17.27. **Found:** C, 62.98; H, 4.97; N, 17.12.

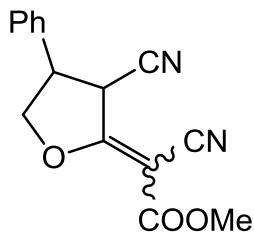
(2E)-Methyl 2-cyano[3-cyano-4,5-dihydro-5-methyl-2(3H)-furylidene]acetate (17b)



Colorless needles (3.39 g, 82%),
mp 130-131 °C (acetone/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 2251, 2224 (CN), 1719 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 1.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1.2H, CH₃), 1.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.8H, CH₃), 2.17-2.24 (m, 0.6H, furan 4-H), 2.28 (dt, *J* = 5.2, 13.1 Hz, 0.4H, furan 4-H), 2.72 (ddq, *J* = 1.8, 5.5, 13.1 Hz, 0.6H, furan 4-H), 2.78-2.84 (m, 0.4H, furan 4-H), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.95 (dd, *J* = 5.2, 10.0 Hz, 0.4H, furan 3-H), 5.03 (dd, *J* = 1.8, 9.2 Hz, 0.6H, furan 3-H), 5.11-5.18 (m, 1H, furan 5-H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 18.9, 19.9 (CH₃), 34.1 (furan C-4), 34.76 (furan C-3), 34.84 (furan C-4), 35.6 (furan C-3), 52.37, 52.44 (CO₂CH₃), 79.8 (=C-CN), 85.7, 85.9 (furan C-5), 113.4, 113.5, 115.9, 117.0 (CN), 162.4, 162.5 (CO), 179.6, 180.1 (furan C-2) ppm; **FAB(+)** **MS:** *m/z* 207 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₀H₁₀N₂O₃:** C, 58.25; H, 4.89; N, 13.59. **Found:** C, 58.21; H, 5.03; N, 13.59.

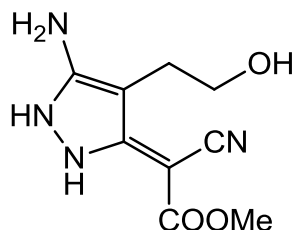
Methyl 2-cyano[3-cyano-4,5-dihydro-4-phenyl-2(3H)-furanlydene]acetate (17c)



Colorless columns (4.74 g, 88%),
mp 138-139 °C (acetone/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 2253, 2223 (CN), 1732 (CO) cm^{-1} ; **^1H NMR (DMSO- d_6):** δ 3.79 (s, 2H, CO_2CH_3), 3.80 (s, 1H, CO_2CH_3), 4.23-4.33 (m, 1H, furan 4-H), 4.70 (t, $J = 8.5$ Hz, 0.66H, furan 5-H), 4.96-5.01 (m, 1H, furan 3- and 5-H), 5.06-5.17 (m, 1H, furan 5-H), 5.49-5.51 (m, 0.34H, furan 3-H), 7.37-7.49 (m, 5H, aryl H) ppm; **^{13}C NMR (DMSO- d_6):** δ 41.0, 42.4 (furan C-3), 44.0, 47.5 (furan C-4), 52.5, 52.6 (CO_2CH_3), 77.0, 79.4 (furan C-5), 81.1, 81.2 ($=\text{C}-\text{CN}$), 113.1, 113.3, 113.4, 115.2 (CN), 127.5, 128.2, 128.3, 128.55, 128.62, 129.0, 132.9, 135.3 (C aryl), 162.1, 162.2 (CO), 179.6, 179.7 (furan C-2) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$:** C, 67.16; H, 4.51; N, 10.44. **Found:** C, 67.07; H, 4.43; N, 10.41.

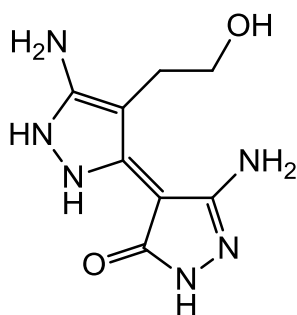
Methyl [5-amino-4-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-3(2H)-ylidene]-2-cyanoacetate (18)



Colorless prisms (0.41 g, 37%),
mp 145-147 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 3583, 3543, 3382, 3327, 3272 (NH_2 , NH, OH), 2169 (CN), 1644 (CO) cm^{-1} ; **^1H NMR (DMSO- d_6):** δ 2.40-2.43 (m, 0.5H, 2-hydroxyethyl 1-H), 2.61 (t, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, 2-hydroxyethyl 1-H), 3.38-3.42 (m, 0.5H, 2-hydroxyethyl 2-H), 3.46 (t, $J = 6.7$ Hz, 1.5H, 2-hydroxyethyl 2-H), 3.52 (s, 2.25H, CO_2CH_3), 3.70 (s, 0.75H, CO_2CH_3), 4.46 (br s, 0.75H, OH), 4.61 (br s, 0.25H, OH), 4.82 (br s, 0.5H, NH_2), 5.44 (s, 0.25H, 2-H), 5.89 (br s, 1.5H, NH_2), 11.4 (br s, 1.75H, 3NH) ppm; **^{13}C NMR (DMSO- d_6):** δ 24.4, 25.3 (2-hydroxyethyl C-1), 36.4 (CH-CN), 49.1 (C=C-CN), 49.5, 53.2 (CO_2CH_3), 61.1, 61.2 (2-hydroxyethyl C-2), 90.2, 97.7 (pyrazole C-3), 116.1, 122.5 (CN), 138.9 (pyrazole C-4), 147.4 (pyrazole C-5), 148.1 (pyrazole C-4), 151.6 (pyrazole C-5), 165.5, 169.1 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: m/z 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$. **Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$:** C, 48.21; H, 5.39; N, 24.99. **Found:** C, 48.11; H, 5.38; N, 24.96.

(4Z)-5-Amino-4-[5-amino-1,2-dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-3H-pyrazol-3-ylidene]-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (19a)



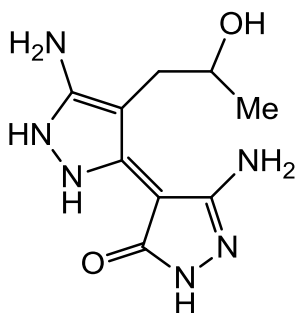
IR (KBr): ν 3455, 3415, 3138 (NH₂, NH, OH), 1637 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 2.48 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2-hydroxyethyl 1-H), 3.35 (br s, 2H, NH₂), 3.50 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2-hydroxyethyl 2-H), 4.46 (br s, 2H, NH, OH), 5.97 (br s, 2H, NH₂), 9.36 (br s, 2H, 2NH) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 25.8 (2-hydroxyethyl C-1), 60.6 (2-hydroxyethyl C-2), 80.2 (pyrazolone C-4), 99.4 (pyrazole C-4), 136.4 (pyrazole C-5), 151.0 (pyrazole C-3), 156.6 (pyrazolone C-5), 168.2 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: *m/z* 225 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for**

Colorless needles [0.80 g, 71% (17a の場合), 0.18 g, 80% (18 の場合)]

C₈H₁₂N₆O₂: C, 42.85; H, 5.39; N, 37.48. **Found:** C, 42.82; H, 5.49; N, 37.23.

mp 243-244 °C (dec.) (MeOH)

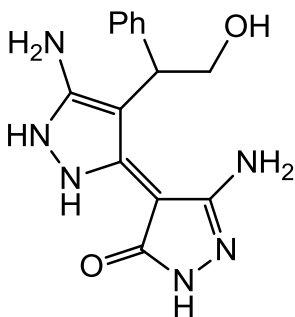
(4Z)-5-Amino-4-[5-amino-1,2-dihydro-4-(2-hydroxypropyl)-3H-pyrazol-3-ylidene]-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (19b)



IR (KBr): ν 3490, 3343, 3199 (NH₂, NH, OH), 1644 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 1.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 2-hydroxypropyl 3-H), 2.32 (dd, *J* = 8.5, 14.3 Hz, 1H, 2-hydroxypropyl 1-H), 2.42 (dd, *J* = 4.0, 14.3 Hz, 1H, 2-hydroxypropyl 1-H), 3.33 (br s, 2H, NH₂), 3.74-3.80 (m, 1H, 2-hydroxypropyl 2-H), 4.31 (br s, 1H, NH), 5.30 (br s, 1H, OH), 6.02 (br s, 2H, NH₂), 9.35 (br s, 2H, 2NH) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 24.2 (2-hydroxypropyl C-3), 32.2 (2-hydroxypropyl C-1), 65.9 (2-hydroxypropyl C-2), 80.4 (pyrazolone C-4), 99.6 (pyrazole C-4), 136.8 (pyrazole C-5), 151.0 (pyrazole C-3), 156.7 (pyrazolone C-5), 168.3 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: *m/z* 239 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for** C₉H₁₄N₆O₂·0.3 H₂O: C, 44.37; H, 6.04; N, 34.49. **Found:** C, 44.56; H, 6.33; N, 34.74.

Colorless needles (0.77 g, 63%), mp 183-184 °C (dec.) (MeOH)

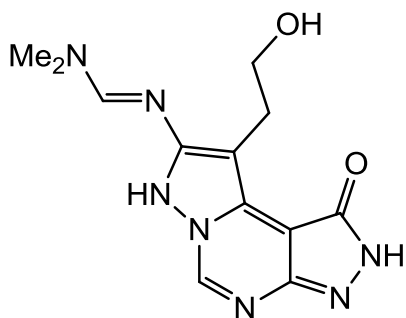
(4Z)-5-Amino-4-[5-amino-1,2-dihydro-4-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-3H-pyrazol-3-ylidene]-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (19c)



Colorless needles (1.00 g, 66%),
mp 202-204 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 3376, 3314, 3209 (NH₂, NH, OH), 1603 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 3.00 (br s, 2H, NH₂), 3.84-3.87 (m, 1H, 2-hydroxyethyl 2-H), 3.94-3.98 (m, 1H, 2-hydroxyethyl 2-H), 3.96 (br s, 1H, NH), 4.07-4.10 (m, 1H, 2-hydroxyethyl 1-H), 5.43 (br s, 1H, OH), 5.87 (br s, 2H, NH₂), 7.09-7.12 (m, 1H, aryl H), 7.18-7.22 (m, 2H, aryl H), 7.24-7.26 (m, 2H, aryl H), 9.69 (br s, 2H, 2NH) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 42.1 (2-hydroxyethyl C-1), 63.0 (2-hydroxyethyl C-2), 79.6 (pyrazolone C-4), 104.1 (pyrazole C-4), 125.4, 127.7, 127.9 (C aryl), 134.5 (pyrazole C-5), 142.6 (C aryl), 151.3 (pyrazole C-3), 157.2 (pyrazolone C-5), 168.8 (CO) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 301 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₄H₁₆N₆O₂·0.1 H₂O:** C, 55.66; H, 5.40; N, 27.82. **Found:** C, 55.56; H, 5.67; N, 27.64.

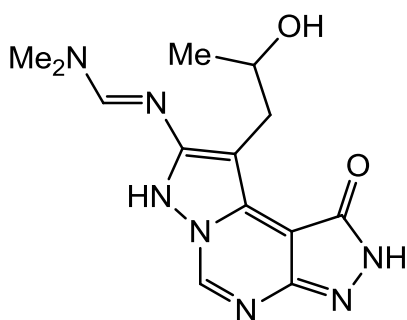
(E)-N'-[2,7-dihydro-9-(2-hydroxyethyl)-1-oxo-1H-dipyrazolo[1,5-*c*:4',3'-*e*]pyrimidin-8-yl]-N,N-dimethylmethanimidamide (20a)



Colorless powder (0.22 g, 76%),
mp >380 °C (MeOH)

IR (KBr): ν 3410, 3233 (NH, OH), 1627 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 3.00 (s, 3H, NCH₃), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 2-hydroxyethyl 1-H), 3.09 (s, 3H, NCH₃), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H, 2-hydroxyethyl 2-H), 5.15 (br s, 1H, OH), 8.27 (s, 1H, olefin H), 8.80 (s, 1H, 5-H), 10.89 (br s, 1H, NH), 12.28 (br s, 1H, NH) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 25.9 (2-hydroxyethyl C-1), 33.9, 39.8 (NCH₃), 61.5 (2-hydroxyethyl C-2), 89.2 (C-9b), 100.8 (C-9), 134.6 (C-9a), 140.1 (C-5), 144.9 (C-3a), 153.8 (CO), 154.8 (N=CHN(CH₃)₂), 162.4 (C-8) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 290 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₂H₁₅N₇O₂:** C, 49.82; H, 5.23; N, 33.89. **Found:** C, 49.72; H, 5.22; N, 33.67.

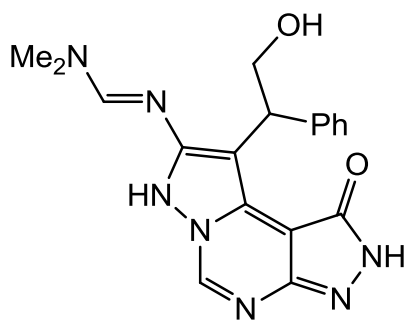
(E)-N'-[2,7-dihydro-9-(2-hydroxypropyl)-1-oxo-1H-dipyrazolo[1,5-c:4',3'-e]pyrimidin-8-yl]-N,N-dimethylmethanimidamide (20b)



Colorless needles (0.18 g, 58%),
mp 317-318 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 3419, 3180 (NH, OH), 1625 (CO) cm^{-1} ; **^1H NMR (DMSO- d_6):** δ 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 2-hydroxypropyl 3-H), 2.88 (dd, J = 6.3, 14.0 Hz, 1H, 2-hydroxypropyl 1-H), 2.99 (s, 3H, NCH₃), 3.06 (dd, J = 5.0, 14.0 Hz, 1H, 2-hydroxypropyl 1-H), 3.09 (s, 3H, NCH₃), 3.96 (m, 2H, 2-hydroxypropyl 2-H), 5.51 (br s, 1H, OH), 8.30 (s, 1H, olefin H), 8.80 (s, 1H, 5-H), 10.97 (br s, 1H, NH), 12.34 (br s, 1H, NH) ppm; **^{13}C NMR (DMSO- d_6):** δ 22.7 (2-hydroxypropyl, C-3), 31.5 (2-hydroxypropyl C-1), 33.9, 39.9 (NCH₃), 67.0 (2-hydroxypropyl C-2), 89.3 (C-9b), 100.8 (C-9), 134.9 (C-9a), 140.1 (C-5), 145.0 (C-3a), 153.8 (CO), 154.7 (N=CHN(CH₃)₂), 162.3 (C-8) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 304 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₃H₁₇N₇O₂·0.3 H₂O:** C, 50.58; H, 5.75; N, 31.76. **Found:** C, 50.51; H, 5.66; N, 31.67.

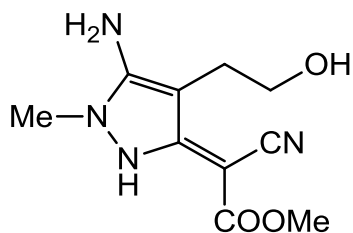
(E)-N'-[2,7-dihydro-9-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-1-oxo-1H-dipyrazolo[1,5-c:4',3'-e]pyrimidin-8-yl]-N,N-dimethylmethanimidamide (20c)



Colorless needles (0.23 g, 62%),
mp 262-263 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 3428, 3249 (NH, OH), 1625 (CO) cm^{-1} ; **^1H NMR (DMSO- d_6):** δ 3.03 (s, 3H, NCH₃), 3.10 (s, 3H, NCH₃), 4.15-4.22 (m, 2H, 2-hydroxyethyl 2-H), 5.04 (t, J = 6.4 Hz, 1H, 2-hydroxyethyl 1-H), 5.14 (br s, 1H, OH), 7.06-7.10 (m, 1H, aryl H), 7.17-7.21 (m, 2H, aryl H), 7.54-7.56 (m, 2H, aryl H), 8.32 (s, 1H, olefin H), 8.79 (s, 1H, 5-H), 11.05 (br s, 1H, NH), 12.41 (br s, 1H, NH) ppm; **^{13}C NMR (DMSO- d_6):** δ 34.0, 39.8 (NCH₃), 42.9 (2-hydroxyethyl C-1), 64.2 (2-hydroxyethyl C-2), 88.9 (C-9b), 105.1 (C-9), 125.3, 127.5, 128.4 (C aryl), 135.0 (C-9a), 140.0 (C-5), 144.1 (C aryl), 145.1 (C-3a), 153.8 (CO), 154.4 (N=CHN(CH₃)₂), 161.4 (C-8) ppm; **FAB(+)** **MS:** m/z 366 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₃H₁₇N₇O₂·0.3 H₂O:** C, 58.31; H, 5.33; N, 26.44. **Found:** C, 58.29; H, 5.26; N, 26.52.

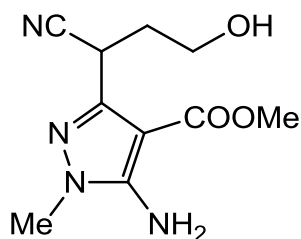
Methyl [5-amino-4-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-1H-pyrazol-3(2H)-ylidene]-2-cyanoacetate (21)



Pale yellow prisms (0.58 g, 48%),
mp 170-171 °C (dec.) (MeOH)

IR (KBr): ν 3384, 3327, 3274, 3202 (NH₂, NH, OH), 2183 (CN), 1670 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 2.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 1.5H, 2-hydroxyethyl 1-H), 2.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 0.5H, 2-hydroxyethyl 1-H), 3.37-3.41 (m, 0.5H, 2-hydroxyethyl 2-H), 3.42-3.48 (m, 1.5H, 2-hydroxyethyl 2-H), 3.46 (s, 0.75H, NCH₃), 3.49 (s, 2.25H, NCH₃), 3.53 (s, 0.75H, CO₂CH₃), 3.70 (s, 2.25H, CO₂CH₃), 4.44 (br s, 0.25H, OH), 4.60 (br s, 0.75H, OH), 5.04 (br s, 1.5H, NH₂), 5.41 (s, 0.75H, 2-H), 6.26 (br s, 0.5H, NH₂), 11.47 (br s, 0.25H, NH) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 24.6, 25.6 (2-hydroxyethyl C-1), 33.3, 34.3 (NCH₃), 36.3 (-CH-CN), 49.4 (=C-CN), 49.5, 53.2 (CO₂CH₃), 61.0 (2-hydroxyethyl C-2), 90.3, 97.9 (pyrazole C-3), 116.1, 122.5 (CN), 137.9 (pyrazole C-4), 145.6 (pyrazole C-5), 148.0 (pyrazole C-4), 152.1 (pyrazole C-5), 165.5, 168.6 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: *m/z* 239 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₀H₁₄N₄O₃·0.15 H₂O:** C, 49.85; H, 5.98; N, 23.25. **Found:** C, 49.86; H, 6.04; N, 23.25.

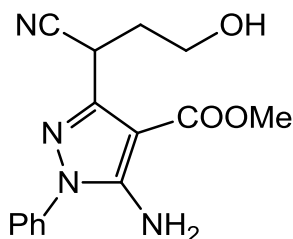
Methyl 5-amino-3-(1-cyano-3-hydroxypropyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (22a)



Colorless prisms (0.52 g, 44%),
mp 147 °C (CH₂Cl₂)

IR (KBr): ν 3488, 3428, 3312 (NH₂, OH), 2250 (CN), 1682 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 1.96-2.08 (m, 2H, 3-hydroxypropyl 2-H), 3.51-3.56 (m, 2H, 3-hydroxypropyl 3-H), 3.53 (s, 3H, NCH₃), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.46 (dd, *J* = 2.7, 6.1, Hz, 1H, 3-hydroxypropyl 1-H), 4.68 (s, 1H, OH), 6.32 (s, 2H, NH₂) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 26.7 (3-hydroxypropyl C-1), 34.2 (NCH₃), 34.5 (3-hydroxypropyl C-2), 50.3 (CO₂CH₃), 57.8 (3-hydroxypropyl C-3), 91.0 (C-4), 119.8 (CN), 145.0 (C-3), 150.9 (C-5), 163.2 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: *m/z* 239 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₀H₁₄N₄O₃:** C, 50.41; H, 5.92; N, 23.52. **Found:** C, 50.21; H, 5.98; N, 23.51.

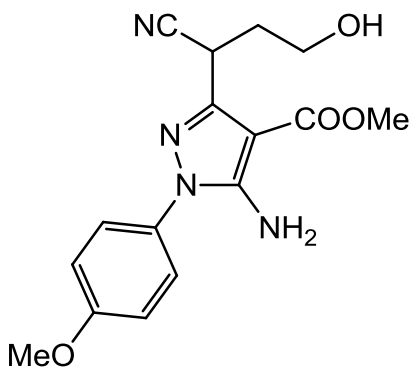
Methyl 5-amino-3-(1-cyano-3-hydroxypropan-1-yl)-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (22b)



Red oil (1.05 g, 69%)

IR (neat): ν 3443, 3351, 3226 (NH₂, OH), 2248 (CN), 1695 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 2.02-2.14 (m, 2H, 3-hydroxypropyl 2-H), 3.56-3.60 (m, 2H, 3-hydroxypropyl 3-H), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.55-4.58 (m, 1H, 3-hydroxypropyl 1-H), 4.73 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, OH), 6.43 (s, 2H, NH₂), 7.42-7.46 (m, 1H, aryl H), 7.52-7.57 (m, 4H, aryl H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 26.9 (3-hydroxypropyl C-1), 34.3 (3-hydroxypropyl C-2), 50.6 (CO₂CH₃), 57.7 (3-hydroxypropyl C-3), 91.7 (C-4), 119.6 (CN), 124.0, 127.8, 129.4, 137.3 (C aryl), 146.9 (C-3), 150.6 (C-5), 163.3 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: *m/z* 301 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₄O₄·0.25 H₂O:** C, 59.10; H, 5.46; N, 18.38. **Found:** C, 59.03; H, 5.48; N, 17.91.

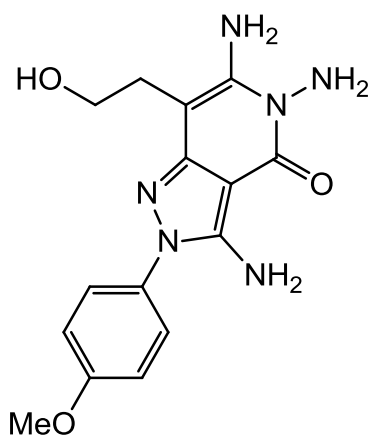
Methyl 5-amino-3-(1-cyano-3-hydroxypropan-1-yl)-1-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate (22c)



Colorless needles (1.37 g, 83%),
mp 128-129 °C (dec.) (CH₂Cl₂/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 3533, 3435, 3378 (NH₂, OH), 2246 (CN), 1691 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 2.00-2.14 (m, 2H, 3-hydroxypropyl 2-H), 3.56-3.58 (m, 2H, 3-hydroxypropyl 3-H), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.53-4.56 (m, 1H, 3-hydroxypropyl 1-H), 4.72 (t, 1H, *J* = 5.2 Hz, OH), 6.28 (s, 2H, NH₂), 7.07-7.10 (m, 2H, aryl H), 7.40-7.43 (m, 2H, aryl H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 26.9 (3-hydroxypropyl C-1), 34.3 (3-hydroxypropyl C-2), 50.5 (CO₂CH₃), 55.4 (OCH₃), 57.8 (3-hydroxypropyl C-3), 91.4 (C-4), 114.6 (C aryl), 119.6 (CN), 126.1, 130.0 (C aryl), 146.4 (C-3), 150.7 (C-5), 158.8 (C aryl), 163.3 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: *m/z* 331 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₄O₄:** C, 58.17; H, 5.49; N, 16.96. **Found:** C, 58.20; H, 5.49; N, 16.94.

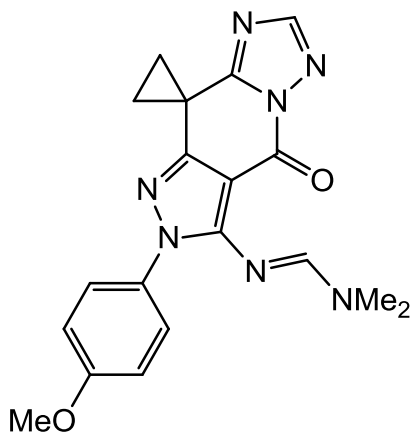
3,5,6-Triamino-7-(2-hydroxyethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4(5H)-one (23)



Colorless prisms (1.2 g, 73%),
mp 206-207 °C (dec.) (EtOH)

IR (KBr): ν 3462, 3401, 3360, 3333 (NH₂, OH), 1664 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (DMSO-*d*₆):** δ 2.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, 2-hydroxyethyl 1-H), 3.55 (dd, *J* = 7.0, 11.9 Hz, 2H, 2-hydroxyethyl 2-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, OH), 5.08 (s, 2H, NH₂), 5.68 (s, 2H, NH₂), 5.99 (s, 2H, NH₂), 7.04-7.07 (m, 2H, aryl H), 7.47-7.50 (m, 2H, aryl H) ppm; **¹³C NMR (DMSO-*d*₆):** δ 28.2 (2-hydroxyethyl C-1), 55.4 (OCH₃), 60.3 (2-hydroxyethyl C-2), 80.5 (C-7), 92.0 (C-3a), 114.4, 124.9, 131.4 (C aryl), 145.6 (C-3), 145.9 (C-6), 149.9 (C-7a), 157.9 (C aryl), 159.0 (CO) ppm; **FAB(+)** MS: *m/z* 331 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₅H₁₈N₆O₃:** C, 54.54; H, 5.49; N, 25.44. **Found:** C, 54.56; H, 5.57; N, 25.30.

***N'*-[2,4-Dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-spiro[cyclopropane-1,9-pyrazolo[3,4-*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyridin]-3-yl]-*N,N*-dimethylmethanimidamide (24)**



Pale red columns (0.043 g, 11%),
mp 205-207 °C (dec.) (CH₂Cl₂/
petroleum ether)

IR (KBr): ν 1712 (CO) cm⁻¹; **¹H NMR (CDCl₃):** δ 2.11 (s, 4H, cyclopropane 2CH₂), 3.03 (s, 3H, NCH₃), 3.17 (s, 3H, NCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.92-6.96 (m, 2H, aryl H), 7.64-7.68 (m, 2H, aryl H), 7.99 (s, 1H, 7-H), 9.12 (s, 1H, olefin H) ppm; **¹³C NMR (CDCl₃):** δ 18.5 (C-9), 24.9 (cyclopropane CH₂), 34.3, 40.7 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 98.0 (C-3a), 113.6, 125.9, 132.3 (C aryl), 152.5 (C-7), 153.7 (C-3), 153.9 (C-9a), 155.6 (CO), 158.6 (C aryl), 159.5 (N=CHN(CH₃)₂), 161.2 (C-8a) ppm; **FAB(+)** MS: *m/z* 378 [M+H]⁺. **Anal. Calcd for C₁₉H₁₉N₇O₂ · 0.25 H₂O:** C, 59.75; H, 5.15; N, 25.67. **Found:** C, 59.78; H, 5.03; N, 25.48.

引用文献

1. (a) G. W. Bemis and M. A. Murcko, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 2887; (b) R. D. Taylor, M. MacCoss, and A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 5845.
2. (a) C. G. Wermuth 編著, “最新創薬化学上巻 探索研究から開発まで 改訂第2版”, C. G. Wermuth, 長瀬 博監訳, テクノミック, (2004), p.347; (b) A. V. Ivachtchenko, D. E. Dmitriev, E. S. Golovina, M. G. Kadieva, A. G. Koryakova, V. M. Kysil, O. D. Mitkin, I. M. Okun, S. E. Tkachenko, and A. A. Vorobiev, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 5186.
3. K. Jones, ‘Comprehensive Heterocyclic Chemistry III A Review of the Literature 1995-2007,’ Vol. 12, S. Hiton, and S. Rossiter, p.711.
4. S. H. Watterson, C. M. Langevine, K. Van Kirk, J. Kempson, J. Guo, S. H. Spergel, J. Das, R. V. Moquin, A. J. Dyckman, D. Nirschl, K. Gregor, M. A. Pattoli, X. Yang, K. W. McIntyre, G. Yang, M. A. Galella, H. Booth-Lute, L. Chen, Z. Yang, D. Wang-Iverson, M. McKinnon, J. H. Dodd, J. C. Barrish, J. R. Burke, and W. J. Pitts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 7006.
5. J. Kempson, J. Guo, J. Das, R. V. Moquin, S. H. Spergel, S. H. Watterson, C. M. Langevine, A. J. Dyckman, M. Pattoli, J. R. Burke, X. Yang, K. M. Gillooly, K. W. McIntyre, L. Chen, J. H. Dodd, M. McKinnon, J. C. Barrish, and W. J. Pitts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 2646.
6. I. Shimada, K. Maeno, K. Kazuta, H. Kubota, T. Kimizuka, Y. Kimura, K. Hatanaka, Y. Naitou, F. Wanibuchi, S. Sakamoto, and S. Tsukamoto, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 1966.
7. A. V. Ivachtchenko, E. S. Golovina, M. G. Kadieva, A. G. Koryakova, S. M. Kovalenko, O. D. Mitkin, I. M. Okun, I. M. Ravnyeyko, S. E. Tkachenko, and O. V. Zaremba, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 5282.
8. (a) C. A. Hurley, W. S. Blair, R. J. Bull, C. Chang, P. H. Crackett, G. Deshmukh, H. J. Dyke, R. Fong, N. Ghilardi, P. Gibbons, P. R. Hewitt, A. Johnson, T. Johnson, J. R. Kenny, P. Bir Kohli, J. J. Kulagowski, M. Liimatta, P. J. Lupardus, R. J. Maxey, R. Mendonca, R. Narukulla, R. Pulk, S. Ubhayakar, A. van Abbema, S. I. Ward, B. Waszkowycz, and M. Zak, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 3592; (b) J. J. Kulagowski, W. Blair, R. J. Bull, C. Chang, G. Deshmukh, H. J. Dyke, C. Eigenbrot, N. Ghilardi, P. Gibbons, T. K. Harrison, P. R. Hewitt, M. Liimatta, C. A. Hurley, A. Johnson, T. Johnson, J. R. Kenny, P. Bir Kohli, R. J. Maxey, R. Mendonca, K. Mortara, J. Murray, R. Narukulla, S. Shia, M. Steffek, S. Ubhayakar, M. Ultsch, A. van Abbema, S. I. Ward, B. Waszkowycz, and M. Zak, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 5901.
9. T. Nagamatsu, T. Fujita, and K. Endo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, 2000, 33.
10. (a) K. Yamagata, Y. Tomioka, and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, **34**(2), 516; (b) H. Maruoka, K. Yamagata, and M. Yamazaki, *Liebigs Ann. Chem.*, 1993, 1269; (c) H. Maruoka, K. Yamagata, and M. Yamazaki, *J. Heterocyclic Chem.*, 2002, **39**, 217; (d) H. Maruoka, F. Okabe, and K. Yamagata, *J. Heterocyclic Chem.*, 2008, **45**, 1503; (e) H. Maruoka, F. Okabe, E.

- Masumoto, T. Fujioka, and K. Yamagata, *Heterocycles*, 2010, **80**(1), 637; (f) F. Okabe, H. Maruoka, E. Masumoto, T. Fujioka, and K. Yamagata, *Heterocycles*, 2013, **87**(11), 2361.
11. (a) H. Maruoka, F. Okabe, K. Yamasaki, E. Masumoto, T. Fujioka, and K. Yamagata, *Heterocycles*, 2010, **81**, 675; (b) K. Yamagata, Y. Hashimoto, M. Yamazaki, *Liebigs Ann. Chem.*, 1994, 791; (c) H. Maruoka, F. Okabe, K. Yamasaki, E. Masumoto, T. Fujioka, and K. Yamagata, *Heterocycles*, 2010, **82**, 867.
12. K. Ziegler, H. Eberle, and H. Ohlinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1933, **504**, 94.
13. L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman, “グッドマン・ギルマン薬理書(上) - 薬物治療の基礎と臨床 - 第12版”, 高折 修二, 橋本 敬太郎, 赤池 昭紀, 石井 邦雄監訳, 廣川書店, (2013), p.586.
14. T. Koike, T. Takai, Y. Hoashi, M. Nakayama, Y. Kosugi, M. Nakashima, S. Yoshikubo, K. Hirai, and O. Uchikawa, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 4207.
15. N. Cheikh, D. Villemin, N. Bar, J.-F. Loheier, N. Choukchou-Braham, B. Mostefa-kara, and J. Sopkova, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 1234.
16. (a) G. Hajós, G. Timári, A. Messmer, A. Zagyva, I. Miskolczi, and J. G. Schantl, *Monatsh. Chem.*, 1995, **126**, 1213; (b) C. N. Hoang, Zs. Riedl, G. Timária, G. Hajós, and J. G. Schantl, *ARKIVOC*, 2001, 42; (c) L. Filák, Z. Riedl, O. Egyed, M. Czugler, C. N. Hoang, J. G. Schantl, and G. Hajós, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1101.
17. (a) M. H. Fisher and A. Lusi, *J. Med. Chem.*, 1972, **15**(9), 982; (b) K. C. Rupert, J. R. Heney, J. H. Dodd, S. A. Wadsworth, D. E. Cavender, G. C. Olini, B. Fahmy, and J. J. Siekierka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 347; (c) C. Hamdouchi, J. de Blas, M. del Prado, J. Gruber, B. A. Heinz, and L. Vance, *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 50; (d) M. Lhassani, O. Chavignon, J. M. Chezal, J. C. Teulade, J. P. Chapat, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, E. D. Clercq, and A. Gueiffier., *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, **34**, 271; (e) J. M. Chezal, J. Paeshuyse, V. Gaumet, D. Canitrot, A. Maisonial, C. Lartigue, A. Gueiffier, E. Moreau, J. C. Teulade, O. Chavignon, and J. Neyts, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 2044; (f) E. A. M. Badawey and T. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, **30**, 327; (g) E. A. M. Badawey and T. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, **34**, 663; (h) M. Hranjec, M. Kralj, I. Piantanida, M. Sedić, L. Šuman, K. Pavelić, and G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 5696.
18. N. R. Mirza, R. J. Rodgers, and L. S. Mathiasen, *Am. Soc. Pharm. Exper. Therap.*, 2006, 1291.
19. T. Yoshioka, N. Okimoto, K. Okamoto, and A. Sakai, *J. Bone Miner. Metab.*, 2013, **31**, 153.
20. R. Murakami, K. Sano, Y. Murakami, T. Shimada, and S. Morioka, *Int. J. Cardiol.*, 1995, **51**, 57.
21. F. Al-Omran, A.-Z. A. Elassar, and A. A. El-Khair, *J. Heterocyclic Chem.*, 2003, **40**, 249.
22. T. Koike, Y. Hoashi, T. Takai, and O. Uchikawa, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 3009.
23. (a) K. Okuda, T. Matsushita, T. Hirota, and K. Sasaki, *J. Heterocyclic Chem.*, 2012, **49**, 742; (b) K. Kouda, H. Deguchi, S. Kashino, T. Hirota, and K. Sasaki, *Chem.Pharm. Bull.*, 2010, **58**, 685.
24. (a) K. Okuda, N. Watanabe, T. Hirota, and K. Sasaki, *Tetrahedron Letters*, 2010, **51**, 903; (b) K.

- Okuda, M. Yoshida, T. Hirota, and K. Sasaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 2010, **58**(3), 363; (c) M. Bhupathy, D. A. Conlon, K. M. Wells, J. R. Nelson, P. J. Reider, K. Rossen, J. W. Sager, and R. P. Volante, *J. Heterocyclic Chem.*, 1995, **32**, 1283; (d) S. Shiotani, S. Yamaguchi, M. Kurosaki, H. Yokoyama, and Y. Hirai, *J. Heterocyclic Chem.*, 1999, **36**, 403.
25. A. V. Tverdokhlebov, A. V. Zavada, A. A. Tolmachev, A. N. Kostyuk, A. N. Chernega, and E. B. Rusanov, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 9618.
26. Y. O. Ko, Y. S. Chun, Y. Kim, S. J. Kim, H. Shin, and S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 6893.
27. (a) V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, L. Cecchi, G. Filacchioni, C. Martini, L. Trincavelli, and A. Lucacchini, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3118; (b) O. Lenzi, V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, L. Squarcialupi, G. Filacchioni, K. Varani, F. Vincenzi, P. A. Borea, D. D. Ben, C. Lambertucci, and G. Cristalli, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 3757.
28. K. A. Jacobson, and J. Linden, 'Advances in Pharmacology Vol.61, Pharmacology of Purine and Pyrimidine receptors', Academic Press, Elsevier, 2011, p.1.
29. A. A. Fadda, E.-S. M. Afsah, and R. S. Awad, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **60**, 421.
30. F. M. Abdelrazek and A. M. Salah, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993, **66**, 1722.
31. P. G. Baraldi, M. A. Tabrizi, S. Gessi, and P. A. Borea, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 238.
32. (a) M. Pätzelt and J. Liebscher, *J. Heterocyclic Chem.*, 1991, **28**, 1257; (b) H. Baba, I. Hori, T. Hayashi, and H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1969, **42**, 1653; (c) Y. Tominaga, Y. Honkawa, M. Hara, and A. Hosomi, *J. Heterocyclic Chem.*, 1990, **27**, 775; (d) W. M. Al-Adiwish, M. I. M. Tahir, A. Siti-Noor-Adnalizawati, S. F. Hashim, N. Ibrahim, and W. A. Yaacob, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **64**, 464.
33. K. Nunami, M. Suzuki, and N. Yoneda, *Synthesis*, 1978, **11**, 840.
34. M. Bakavoli, B. Feizyadeh, and M. Rahimizadeh, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 8965.
35. T. Nagamatsu and H. Yamasaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 2041.
36. M. C. Laufersweiler, Y. Wang, D. L. Soper, M. K. Suchanek, A. N. Fancher, W. Liu, R. L. Wang, K. A. Oppong, C. D. Ellis, M. W. Baize, S. V. O'Neil, J. A. Vos, and T. P. Demuth, Jr., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 4322.
37. R. Anderskewitz, R. Bauer, G. Bodenbach, D. Gester, B. Gramlich, G. Morschhäuser, and F. W. Birke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 669.
38. R. A. Mekheimer, A. A. R. Sayed, and E. A. Ahmed, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 4169.
39. H.-Q. Wang, W.-P. Zhou, Y.-Y. Wang, C.-R. Lin, and Z.-J. Liu, *J. Heterocyclic Chem.*, 2009, **46**, 256.
40. B. Golankiewicz, T. Ostrowski, G. Andrei, R. Snoeck, and E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 3187.
41. S. Goya, A. Takadate, T. Tanaka, Y. Tsuruda, and H. Ogata, *Yakugakuzasshi*, 1980, **100**(8), 819.
42. (a) D. R. Fandrick, S. Sanyal, J. Kaloko, J. A. Mulder, Y. Wang, L. Wu, H. Lee, F. Roschangar, M. Hoffmann, and C. H. Senanayake, *Org. Lett.* 2015, **17**, 2964; (b) S. Peruncheralathan, A. K.

Yadav, H. Ila, and H. Junjappa, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 9644; (c) N. B. Maximov, P. K. Mykhailuk, A. I. Kisel, Z. V. Voitenko, and A. A. Tolmachev, *Synthesis*, 2011, **9**, 1465.
43. CARBON-13 NMR SPECTROSCOPY, H. O. Kalinowsky, S. Berger, S. Braun, p.195.