

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 5 月 30 日(30.05.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/081024 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 265/02 (2006.01) *C07C 251/60* (2006.01)
C07C 249/12 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/081588
- (22) 国際出願日: 2013 年 11 月 25 日(25.11.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-257598 2012 年 11 月 26 日(26.11.2012) JP
- (71) 出願人: 中外製薬株式会社(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 村形 政利(MURAKATA, Masatoshi); 〒1158543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 池田 拓真(IKEDA, Takuma); 〒1158543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 春名 雅夫, 外(HARUNA, Masao et al.); 〒3000847 茨城県土浦市卸町 1-1-1 関鉄つくばビル 6 階 Ibaraki (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシヤ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

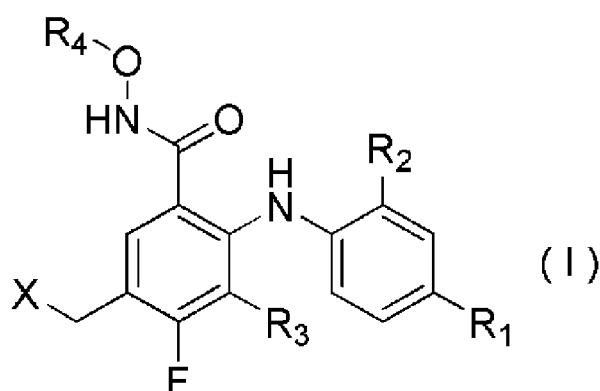
- 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則 4.17(ii))

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PREPARATION OF 5-SUBSTITUTED-2-PHENYLAMINO BENZAMIDE

(54) 発明の名称: 5-置換-2-フェニルアミノ-ベンズアミド類の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a novel method for the preparation of a compound represented by formula (I) [wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and X have the same meanings as those defined in the claims with respect to R₁, R₂, R₃, R₄ and X], a pharmacologically acceptable salt thereof, or an intermediate for the synthesis of the same. This novel method is a simple and high-yield method which does not use a reagent that necessitates troublesome handling or the like and which is composed of controllable homogeneous reactions.

(57) 要約: 本発明は、下記式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩又はその合成中間体の製造に関し取り扱いが煩雑になる試薬等を使用することなく、また反応制御可能な均一系からなる反応で構成された簡便かつ高収率な新規な方法を提供する。(式中、R₁、R₂、R₃、R₄及びXは、特許請求の範囲に記載のR₁、R₂、R₃、R₄及びXと同意義である。)



WO 2014/081024 A1

明 細 書

発明の名称：

5-置換-2-フェニルアミノ-ベンズアミド類の製造方法

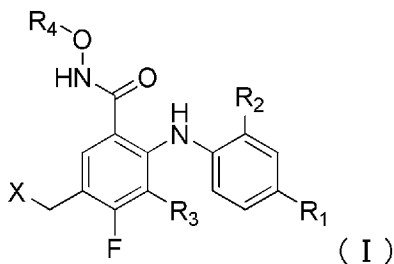
技術分野

[0001] 本発明は、5-置換-2-フェニルアミノ-ベンズアミド類の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 下記式 (I) で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩（以下、「式 (I) の 2-（N-フェニルアミノ）安息香酸誘導体」ということがある。）は、癌、再発狭窄症、乾癬、及びアテローム性動脈硬化症を含む増殖性疾患の治療のための選択的 MEK-1 阻害剤として有用であることが知られている（特許文献 1）。：

[化1]



〔式中、 R_1 はハロゲン原子、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを示し；

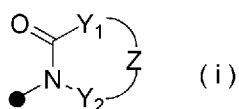
R_2 は、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを示し、該 C_{1-6} アルキルは水酸基を置換基に有していてもよく；

R_3 は、水素原子またはハロゲン原子を示し；

R_4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを示し、該 C_{1-6} アルキル、該 C_{2-6} アルケニル、該 C_{2-6} アルキニルは、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aCOR_b$ 、3-8員ヘテロ環および5-10員ヘテロアリールからなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよく、該3-8員ヘテロ環、該5-10員ヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル

、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよく；

Xは、下記式(i)で表される基；



(式中、

Y_1 または Y_2 は同一または異なって、単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR_a-$ 、または $-SO_2-$ を示し；

Zは、1～3個のWを置換基として有していてもよい炭素原子1～5個のアルキレンを示し；

Wは、同一または異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-COOCOR_a$ 、 $-CO-[ハロゲン原子]$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aCOR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、3～8員ヘテロ環または5～10員ヘテロアリールを示し、3～8員ヘテロ環、5～10員ヘテロアリールは C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく、該 C_{1-6} アルキルは水酸基、 C_{1-8} アルコキシまたはアミノを置換基に有していてもよく、

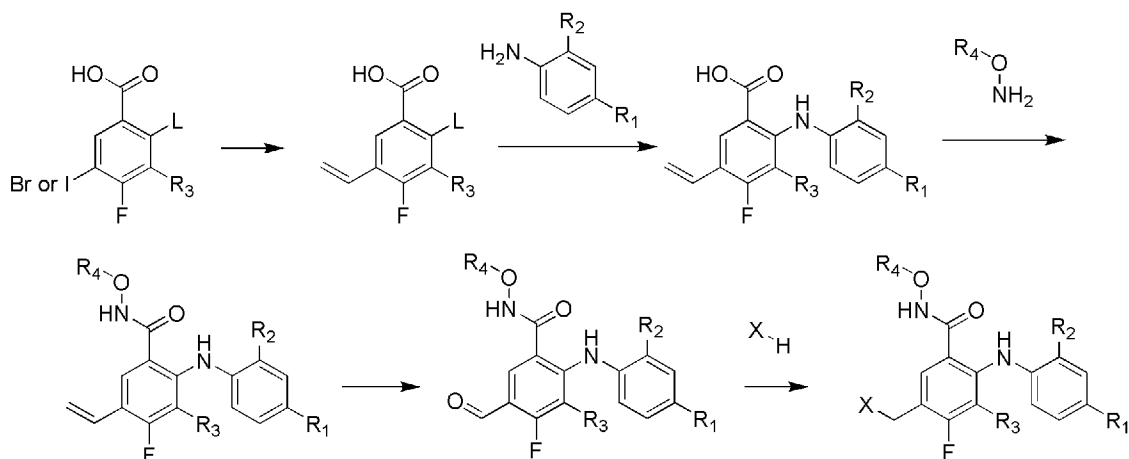
オキソおよびハロゲンを除く前記置換基はお互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または3～8員ヘテロ環を形成してもよく、該 C_{3-10} シクロアルキルまたは該3～8員ヘテロ環は、 $-OR_a$ で修飾されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく；

それぞれの R_a 、それぞれの R_b は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキルを示し、該 C_{1-6} アルキルは水酸基、 C_{1-8} アルコキシおよびアミノから選ばれる基を1～3個有していてもよい。)]。

[0003] 前記式(I)の2-(N-フェニルアミノ)安息香酸誘導体の製造方法としては、例えば、下記スキーム1に示されるような方法が知られている(特許

文献 1 の第 103～104 ページ（段落 0188）の反応工程 1）。〔下記式中、L は脱離基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、および X は前記式（I）において定義したものと同意義である。〕

スキーム 1



先行技術文献

特許文献

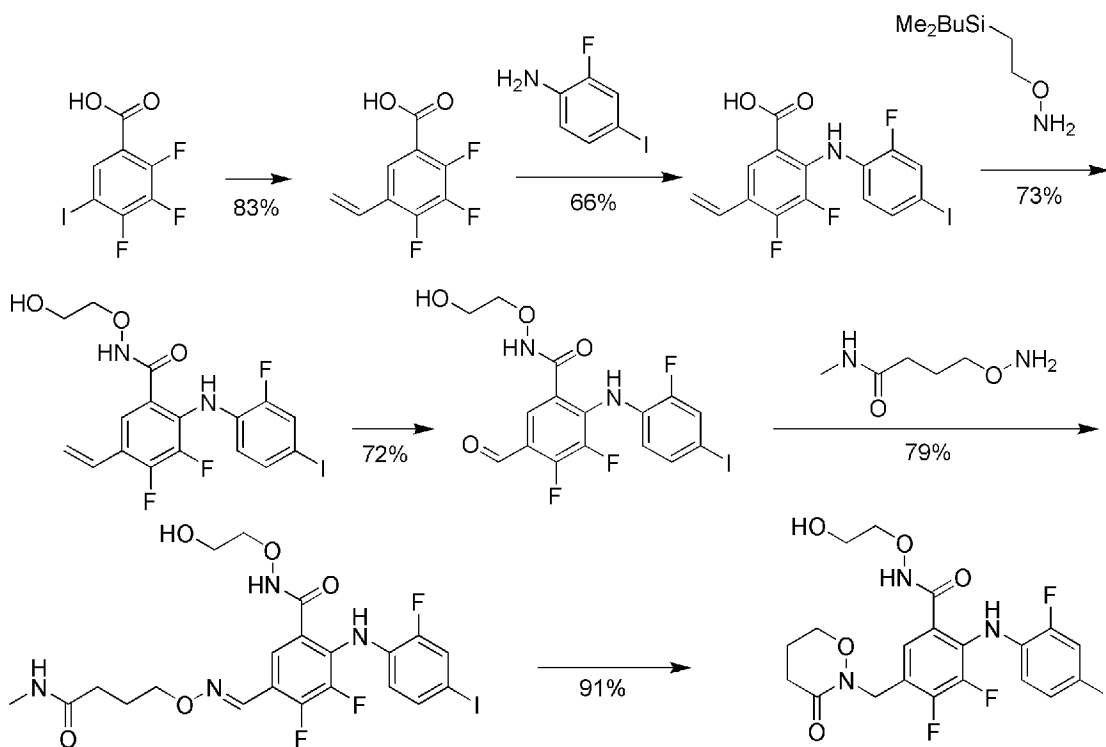
[0004] 特許文献1：国際公開第2006／011466号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献1では、前記スキーム1、さらに下記スキーム2に記載のように2, 3, 4-トリフルオロ-5-ヨード安息香酸を出発原料として、ビニル化、酸化開裂反応を経て、2, 3, 4-トリフルオロ-5-ホルミル安息香酸を合成し、それを中間体として式（I）の2-（N-フェニルアミノ）安息香酸誘導体を製造する方法が記載されている。

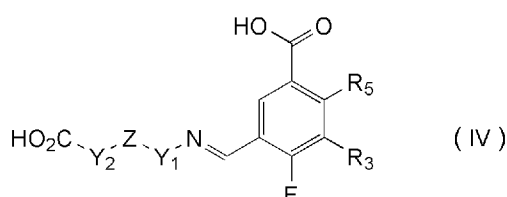
スキーム 2



[0006] しかしながら、ビニル化工程においては、有機遷移金属触媒を要し、反応後に有機遷移金属錯体および有機配位子を削除する工程が必要となり、操作が煩雑で効率的でない。また、酸化開裂反応によるホルミル基への変換工程は、酸化剤として四酸化オスミニウムなどの取り扱いが煩雑になる試薬を必要とし、工業的製造法として適していない。

[0007] また、下記(IV)の構造を有する安息香酸誘導体と、アルカリ金属ヘキサメチルジシラジドを用いたアニリン類とのカップリング反応では、反応系が不均一となり反応転化率が工業的には極めて好ましくない反応となることも本願発明の検討過程において見出された。

[化2]



〔式中、 R_3 、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記式(Ⅰ)にて定義した通りである。 R_5 は、ハロゲン原子または $O-LG$ を表わし、ここで LG は、 SO_2R_c または $P(=O)(OR_c)$ であり、 R_c は C_{1-6} アルキル、または C_{6-10} アリールであ

る。]

本発明の目的は、2-(N-フェニルアミノ)安息香酸誘導体の工業的製造に適した簡便かつ効率的な製造方法、および有用な合成中間体を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、下記の製造方法をとることにより、有機遷移金属触媒あるいはオスmium試薬などを使用することなく、簡便かつ高収率で目的化合物の製造方法が可能となることを見出した。

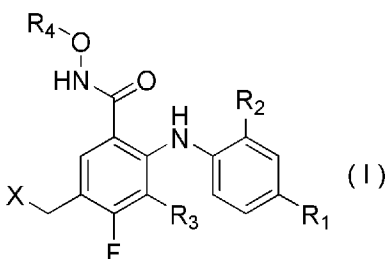
さらに安息香酸誘導体(IV)とアニリン類とのカップリング反応においては、金属塩を添加することで反応系を均一とすることができ、反応転化率が向上することおよび反応制御が容易になることを見出して、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は次の通りである。

[1]

下記式I:

[化3]



〔式中、 R_1 はハロゲン原子、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを示し；

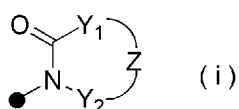
R_2 は、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを示し、該 C_{1-6} アルキルは水酸基を置換基に有していてもよく；

R_3 は、水素原子またはハロゲン原子を示し；

R_4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを示し、該 C_{1-6} アルキル、該 C_{2-6} アルケニル、該 C_{2-6} アルキニルは、

$-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aCOR_b$ 、3-8員ヘテロ環および5-10員ヘテロアリールからなる群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく、該3-8員ヘテロ環、該5-10員ヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく；

Xは、下記式(i)で表される基；



(式中、

Y_1 または Y_2 は同一または異なって、単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR_a-$ 、または $-SO_2-$ を示し；

Zは、1-3個のWを置換基として有していてもよい炭素原子1-5個のアルキレンを示し；

Wは、同一または異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-COOCOR_a$ 、 $-CO-[ハロゲン原子]$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aCOR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、3-8員ヘテロ環または5-10員ヘテロアリールを示し、3-8員ヘテロ環、5-10員ヘテロアリールは C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく、該 C_{1-6} アルキルは水酸基、 C_{1-8} アルコキシまたはアミノを置換基に有していてもよく、

オキソおよびハロゲンを除く前記置換基は、互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または3-8員ヘテロ環を形成してもよく、該 C_{3-10} シクロアルキルまたは該3-8員ヘテロ環は、 $-OR_a$ で修飾されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく；

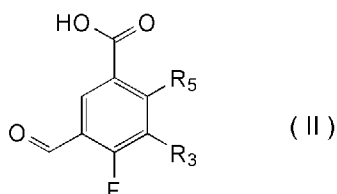
それぞれの R_a 、それぞれの R_b は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキルを示し、該 C_{1-6} アルキルは水酸基、 C_{1-8} アルコキシおよび

アミノから選ばれる基を 1 ～ 3 個有していてもよい。)]

で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩を製造する方法であって、下記工程 A、工程 B、工程 C、および工程 D を含む方法；

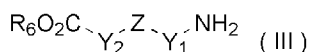
工程 A は、下記式 (II)

[化4]



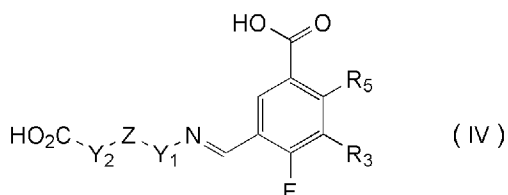
〔式中、 R_5 はハロゲン原子または $O-LG$ を表わし、ここで LG は、 SO_2 、 R_c または $P(=O)(OR_c)$ であり、 R_c は C_{1-6} アルキル、または C_{6-10} アリールであり、 R_3 は前記に定義した通りである〕で表わされる化合物を、下記式 (III)

[化5]



〔式中、 R_6 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル、または $Si(R_d)_3$ を表わし、 R_d は、同一または異なって、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10} アリールから選択され、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記にて定義した通りである〕である化合物と反応させ、 R_6 が水素原子以外の置換基の場合はさらに得られた化合物の置換基 $-CO_2R_6$ をカルボキシ基へと変換して、下記式 (IV)

[化6]

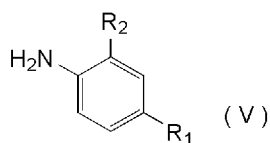


〔式中、 R_3 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物を得る工程であり；

工程 B は、塩基および金属塩の存在下、工程 A で得られた式 (IV) で表わ

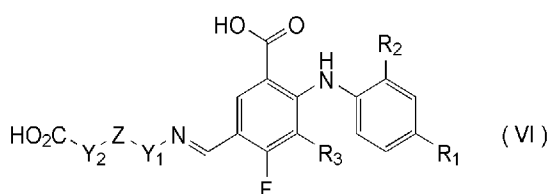
される化合物を下記式 (V)

[化7]



〔式中、 R_1 、 R_2 は前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物と反応させ、下記式 (VI)

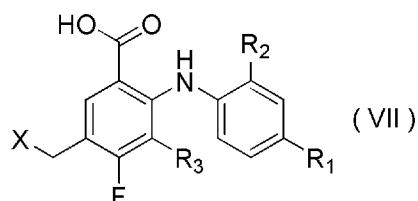
[化8]



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Y_1 、 Y_2 およびZは前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物を得る工程であり；

工程Cは、工程Bで得られた式 (VI) で表わされる化合物を還元条件に付し、下記式 (VII)

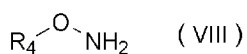
[化9]



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびXは前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物を得る工程であり；

工程Dは、前記工程Cで得られた式 (VII) で表わされる化合物を下記式 (VIII)

[化10]



〔式中、 R_4 は前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物と反応させて、前記式 (I) で表わされる化合物またはその塩を得る工程である。

[2]

工程Bにおいて、金属塩が、リチウム塩、マグネシウム塩、および／または亜鉛塩から選ばれる1種または2種以上である、〔1〕に記載の方法。

〔3〕

工程Bにおいて、塩基が、アルカリ金属ヘキサメチルジシラジドである、〔1〕または〔2〕に記載の方法。

〔4〕

R_5 がフッ素原子である、〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の方法。

〔5〕

工程Bにおいて、反応が非プロトン性極性溶媒中で $-78^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ で行われる、〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の方法。

〔6〕

R_1 、 R_2 、および R_3 はそれぞれハロゲン原子であり、 R_4 は水酸基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の方法。

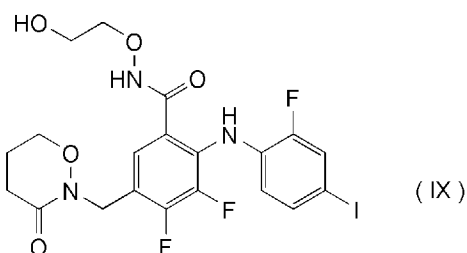
〔7〕

Y_1 は単結合、 Y_2 は $-\text{O}-$ 、および、 Z が炭素原子1～5個のアルキレンである、〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔8〕

R_1 がヨウ素原子であり、 R_2 および R_3 がそれぞれフッ素原子であり、 R_4 がヒドロキシエチル($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)であり、 Y_1 が単結合であり、 Y_2 が $-\text{O}-$ であり、 Z が炭素数3のアルキレンであり、式(I)で表される化合物が下記式(IX)

[化11]

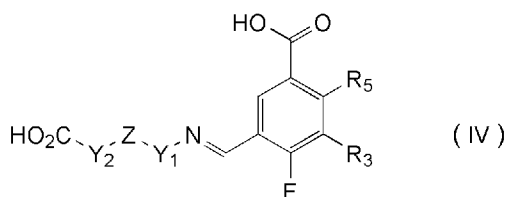


で表される化合物である、〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の方法。

〔 9 〕

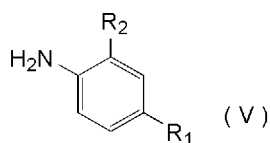
下記式 (IV)

[化12]



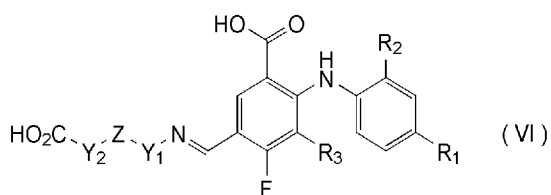
〔式中、 R_3 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記〔1〕にて定義した通りである〕で表わされる化合物を、塩基および金属塩の存在下、下記式 (V)

[化13]



〔式中、 R_1 、および R_2 は前記〔1〕にて定義した通りである〕で表わされる化合物と反応させる、下記式 (VI)

[化14]

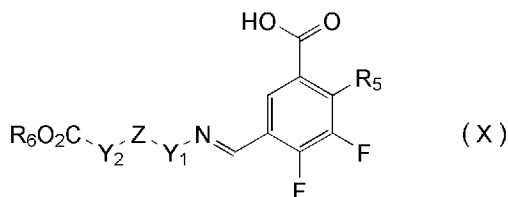


〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記〔1〕にて定義した通りである〕で表わされる中間体化合物の製造方法である。

〔 1 0 〕

下記式 (X)

[化15]



〔式中、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 および Z は〔1〕にて定義した R_5 、 R_6 、 Y_1 、

Y₂およびZとそれぞれ同意義を示す。〕で表わされる化合物又はその薬学上許容しうる塩。

発明の効果

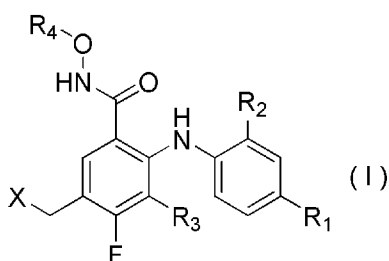
[0010] 本発明によれば、有機遷移金属触媒あるいはオスミウム試薬等を使用することなく、簡便かつ高収率な式 (I) の 2- (N-フェニルアミノ) 安息香酸誘導体の製造方法を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明の実施形態について説明する。

[0012] 本発明の方法は、下記式 (I) で表わされる化合物（以下、「化合物 I」ということがある。）、またはその医薬的に許容しうる塩を製造する方法であって、下記工程 A、工程 B、工程 C、および工程 D を含む方法を提供するものである。

[化16]



式中、R₁はハロゲン原子、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルを示し；

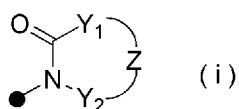
R₂は、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルキルを示し、該C₁₋₆アルキルは水酸基を置換基に有していてもよく；

R₃は、水素原子またはハロゲン原子を示し；

R₄は、水素原子、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルを示し、該C₁₋₆アルキル、該C₂₋₆アルケニル、該C₂₋₆アルキニルは、-OR_a、-NR_aR_b、-NR_aCOR_b、3-8員ヘテロ環および5-10員ヘテロアリールからなる群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく、該3-8員ヘテロ環、該5-10員ヘテロアリールは、C₁₋₆アルキル

、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される1～3個の置換基を有していてもよく；

Xは、下記式(i)で表される基である。



(式中、

Y_1 または Y_2 は同一または異なって、単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR_a-$ 、または $-SO_2-$ を示し；

Zは、1～3個のWを置換基として有していてもよい炭素原子1～5個のアルキレンを示し；

Wは、同一または異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-COOCOR_a$ 、 $-CO-[ハロゲン原子]$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aCOR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、3～8員ヘテロ環または5～10員ヘテロアリアルを示し、3～8員ヘテロ環、5～10員ヘテロアリアルは C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく、該 C_{1-6} アルキルは水酸基、 C_{1-8} アルコキシまたはアミノを置換基に有していてもよく、

オキソおよびハロゲンを除く前記置換基はお互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または3～8員ヘテロ環を形成してもよく、該 C_{3-10} シクロアルキルまたは該3～8員ヘテロ環は、 $-OR_a$ で修飾されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく；

それぞれの R_a 、それぞれの R_b は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキルを示し、該 C_{1-6} アルキルは水酸基、 C_{1-8} アルコキシおよびアミノから選ばれる基を1～3個有していてもよい。))

[0013] 本明細書における「アルキル」は、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基である。骨格中にヘテロ原子または不飽和炭

素-炭素結合を含有しない。水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキルは直鎖状および分枝鎖状の構造を含む。アルキルとしては、好ましくは炭素原子数1～6のアルキル（「C₁₋₆アルキル」という。以下「C_{p-q}」とは炭素原子数がp～q個であることを意味する。）、C₁₋₅アルキル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃アルキルなどが挙げられる。

[0014] アルキルとしては、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2,3-ジメチルプロピル、3,3-ジメチルブチル、ヘキシルなどが挙げられる。

[0015] 本明細書における「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接sp²炭素原子）を有する1価の炭化水素基である。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲゲン（E）またはツザンメン（Z）、あるいはシス配置またはトランス配置をとることができる。アルケニルとしては、直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、好ましくはC₂₋₆アルケニル、さらに好ましくはC₂₋₅アルケニルが挙げられる。

[0016] アルケニルとして、具体的には、たとえば、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル（シス、トランスを含む）、3-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどが挙げられる。

[0017] 本明細書における「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接sp炭素原子）を有する、1価の炭化水素基である。直鎖状または分枝鎖状のアルキニルが挙げられ、好ましくはC₂₋₆アルキニル、更に好ましくはC₂₋₅アルキニルが挙げられる。

[0018] アルキニルとしては具体的には、たとえば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、3-ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられ、好ましくはエチニルが挙げられる。

[0019] アルケニルまたはアルキニルには、それぞれ1個または2個以上の二重結

合または三重結合を有することができる。二重結合と三重結合とを同時に有することもできる。

[0020] 本明細書における「シクロアルキル」は、環状の脂肪族炭化水素を意味し、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキルなどが挙げられる。シクロアルキルとしては具体的には、たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

[0021] 本明細書における「アルキレン」は、 $-(CH_2)_n-$ で表わされる、2価の基を意味し、アルキレンとしては好ましくは C_{1-5} アルキレン ($n = 1 \sim 5$)、特に好ましくは C_{1-3} アルキレン ($n = 1 \sim 3$) が挙げられる。

[0022] 本明細書における「アリール」は、1価の芳香族炭化水素環を意味し、好ましくは C_{6-10} アリール基が挙げられる。アリールとしては具体的には、たとえば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

[0023] 本明細書における「ヘテロ原子」は、窒素原子 (N)、酸素原子 (O) または硫黄原子 (S) を意味する。

[0024] 本明細書における「ヘテロアリール」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の複素環基を意味する。単環でも縮合環（たとえば、ベンゼン環または単環ヘテロアリール環と縮合した2環式ヘテロアリール）でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは5～10である（5～10員ヘテロアリール）。

[0025] ヘテロアリールとしては具体的には、たとえば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基

、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾジオキサリニル基、インドリジニル基、イミダゾピリジニル基などが挙げられる。

[0026] 本明細書における「ヘテロ環」は、環を構成する原子数が好ましくは3～8（3～8員ヘテロ環）であり、環を構成する原子中に1～3個のヘテロ原子を含み、環中に二重結合を有していてもよく、非芳香族性の1価の環を意味する。

[0027] ヘテロ環としては具体的には、たとえば、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジン-1-イル基、4-置換ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-置換ピペラジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、[1, 3] ジオキサラン-2-イル基、[1, 3] ジオキサラン-2-イル基などが挙げられる。これらのうちでは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペリジン-1-イル基、4-置換ピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-置換ピペラジン-1-イル基、[1, 3] ジオキサラン-2-イル基、[1, 3] ジオキサラン-2-イル基を好ましく用いることができる。

[0028] 本明細書における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0029] 本明細書における「アルコキシ」は、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基であることを意味し、好ましくはC₁₋₈アルコキシ基、さらに好ましくはC₁₋₅アルコキシ基である。具体的には、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、

4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、1-メチル-シクロプロピルメトキシ基などがあげられる。

[0030] 本明細書における「アリールアルキル」は、前記定義の「アルキル」のいずれかの水素原子が、前記定義の「アリール」で置換された基を意味し、たとえば、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルが挙げられる。 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルとしては、具体的には、たとえば、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシルなどが挙げられる。

[0031] 本明細書における「アミノ」とは、窒素原子上に2つの水素原子を有する一価の基（ $-NH_2$ であらわされる基）を示す。

[0032] 本発明に係る化合物はフリー体であっても、医薬的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような「塩」とは、本発明に係る式(1)で表される化合物（目的化合物ということがある。）と塩を形成し、かつ医薬的に許容されるものであれば特に限定されず、たとえば、目的化合物と、酸とが反応した酸塩、塩基とが反応した塩基塩などが挙げられる。

[0033] 目的化合物の薬剤学的に許容できる酸塩を調製するために用いる酸は、目的化合物と反応し、無毒の酸塩を形成するものが好ましい。酸塩としては、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、1,1'-メチレン

ービスー（２－ヒドロキシ－３－ナフトエ酸）塩などが挙げられる。

[0034] 目的化合物の薬剤学的に許容できる塩基塩を調製するために用いる塩基は、目的化合物と反応し、無毒の塩基塩を形成するものが好ましい。塩基塩としては、たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、N－メチルグルカミン塩などの水溶性アミン付加塩、低級アルカノールアンモニウム塩、薬学的に許容することができる有機アミンの他の塩基から誘導される塩を挙げることができる。

[0035] また、目的化合物は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります、そのような塩も、化合物Ⅰの塩として本発明に包含される。

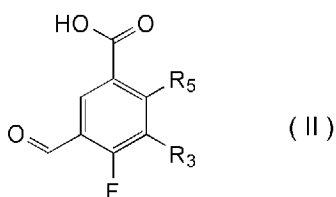
[0036] さらに、目的化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も、化合物Ⅰの塩として本発明に包含される。

[0037] 以下、本発明の方法に含まれる、工程A～工程Dについて説明する。

工程A；

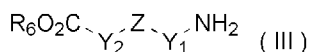
工程Aは、下記式（II）

[化17]



〔式中、 R_5 はハロゲン原子またはO-LGを表わし、ここでLGは、 SO_2 、 R_c または $P(=O)(OR_c)$ であり、 R_c は C_{1-6} アルキル、または C_{6-10} アリールであり、 R_3 は前記に定義した通りである〕で表わされる化合物を、下記式（III）

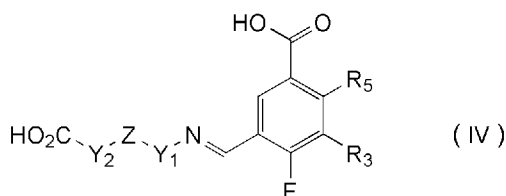
[化18]



〔式中、 R_6 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキル、 $Si(R_d)_3$ を表わし、 R_d は、同一または異なって、 C_{1-6} アルキルおよび C_{6-10}

アリールから選択され、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記にて定義した通りである〕で表される化合物と反応させ、 R_6 が水素原子以外の置換基の場合はさらに得られた化合物の置換基 $-CO_2R_6$ をカルボキシル基($-CO_2H$)へと変換して、下記式(IV)で表わされる化合物を得る工程である。

[化19]



〔式中、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記にて定義した通りである〕

[0038] R_3 は好ましくはハロゲン原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。

[0039] R_5 は好ましくはハロゲン原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。

[0040] Y_1 は好ましくは単結合である。

[0041] Y_2 は好ましくは $-O-$ である。

[0042] Z は好ましくは炭素数が3のアルキレンである。

[0043] R_6 は好ましくは C_{1-6} アルキルであり、更に好ましくは C_2 アルキルである

[0044] 式(II)の化合物としては、例えば、2, 3, 4-トリフルオロ-5-ホルミル安息香酸が挙げられる。

[0045] 式(II)の化合物は、公知文献に記載の方法に基づいて合成することができる。例えば、2, 3, 4-トリフルオロ-5-ホルミル安息香酸は、(国際公開第2007/021001号)に記載の方法により合成することができる。また、本実施例記載の方法によっても合成することができる。

[0046] 工程Aにおける、前記式(II)で表される化合物と前記式(III)で表される化合物との反応は、たとえば、溶媒中で、これらの化合物を加えて溶解させるだけで、容易に行うことができる。

[0047] 工程Aにおける溶媒の例としては、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエ

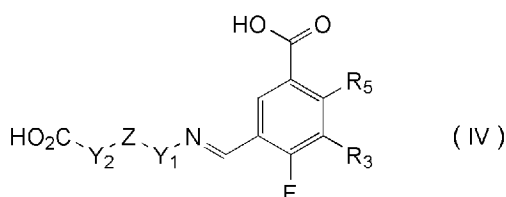
ーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど)、炭化水素系溶媒(ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノールなど)、エステル系溶媒(酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど)、アミド系溶媒(例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドンなど)、アセトニトリル、及びこれらの有機溶媒(少なくとも2種)の混合溶媒などが挙げられる。また、水を使用してもよく、水と上記有機溶媒(少なくとも2種の有機溶媒の混合溶媒であってもよい。)の混合溶媒を使用してもよい。反応促進のために酸を用いてもよい。使用される酸は、例えば、酢酸、塩酸、硫酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。

[0048] 工程Aにおける反応時間、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、当該反応は、例えば $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲で選択できる。

[0049] 工程Aにおける反応温度は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、例えば $0.1\sim 48$ 時間、好ましくは $0.2\sim 24$ 時間、より好ましくは $0.3\sim 5$ 時間の範囲で選択できる。

[0050] 式(III)で表わされる化合物の R_6 が水素以外の置換基である場合には、さらに、得られた化合物の置換基 $-CO_2R_6$ をカルボキシル基($-CO_2H$)へと変換することにより下記式(IV)で表わされる化合物を得ることができる。

[化20]



[式中、 R_3 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記にて定義した通りである]

[0051] 式(II)で表わされる化合物と式(III)で表わされる化合物を反応させた後に得られた化合物は通常、そのままカルボキシル基へと変換するのが好ま

しいが、洗浄抽出、単離（濃縮、晶析等）、精製（再結晶、カラムクロマトグラフィー等）を行ってからカルボキシル基へと変換させてもよい。

[0052] 前記の置換基 $-CO_2R_6$ をカルボキシル基へと変換する反応は、たとえば、溶媒中、得られた化合物を、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウムなど）の水酸化物、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなど）の炭酸塩、トリフルオロ酢酸、塩酸、臭素酸、ルイス酸（三塩化ホウ素、ヨウ化マグネシウム、ヨウ化ナトリウムートリメチルクロロシラン、ヨウ化ナトリウムー塩化アルミニウム、ヨウ化アルミニウム、トリメチルシリルトリフラート）、水素ーパラジウム、または蟻酸ーパラジウムなどの存在下で、これらと反応させることにより容易に実施できる。

[0053] これらの使用量は特に限定されず、通常加水分解などに用いられる適量を用いればよく、たとえば、加水分解される化合物に対して、好ましくは1000～0.001当量、さらに好ましくは100～0.01当量の範囲で適宜調整できる。

[0054] カルボキシル基へと変換する際の溶媒の例としては、上記の前記式(II)で表される化合物と前記式(III)で表される化合物との反応で用いた溶媒と同様の溶媒が挙げられ、たとえば、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、炭化水素系溶媒（ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールなど）、エステル系溶媒（酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど）、アミド系溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど）、アセトニトリル、及びこれらの有機溶媒（少なくとも2種）の混合溶媒などが挙げられる。また、水を使用してもよく、水と上記有機溶媒（少なくとも2種の有機溶媒の混合溶媒であってもよい。）の混合溶媒を使用してもよい。水を使用の場合は反応促進のために、相関移動触媒を用いてもよい。使用され

る相関移動触媒は、例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラエチルアンモニウムブロミド、N-ヘキサデシル-N, N, N-トリメチルアンモニウムブロミド、N-ベンジル-N, N, N-トリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド、15-クラウン-5などが挙げられる。

[0055] カルボン酸へと変換する際の反応時間は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、例えば0.1～48時間、好ましくは0.3～24時間、より好ましくは0.5～10時間の範囲で選択できる。

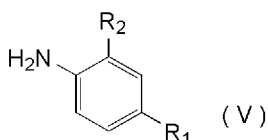
[0056] カルボン酸へと変換する際の反応温度は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、例えば-40～150℃、好ましくは-20～100℃、より好ましくは0～50℃の範囲で選択できる。

[0057] 工程Aの反応終了後の混合物は通常、そのまま工程Bに供するのが好ましいが、洗浄抽出、単離（濃縮、晶析等）、精製（再結晶、カラムクロマトグラフィー等）を行ってから工程Bに、供してもよい。

[0058] 工程B；

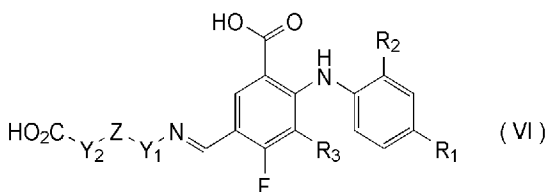
工程Bは、塩基および金属塩の存在下、式(IV)で表わされる化合物と式(V)で表わされる化合物とを反応させ、式(VI)で表わされる化合物を得る工程である。

[化21]



〔式中、R₁、R₂は前記にて定義した通りである〕

[化22]



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記にて定義した通りである〕

[0059] R_1 は好ましくはハロゲン原子であり、さらに好ましくはヨウ素原子である。

[0060] R_2 は好ましくはハロゲン原子であり、さらに好ましくはフッ素原子である。

[0061] 塩基としては、例えば、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドを包含するI族金属カチオンヘキサメチルジシラジド又はII族金属カチオンヘキサメチルジシラジド、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムおよび水素化カルシウムを包含するI族金属カチオン水素化物又はII族金属カチオン水素化物、リチウムジイソプロピルアミドを包含するI族金属カチオンジアルキルアミド又はII族金属カチオンジアルキルアミド、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドを包含するI族金属カチオンアミド又はII族金属カチオンアミド、並びにナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、マグネシウムエトキシドを包含するI族金属カチオンアルコキシド又はII族金属カチオンアルコキシドなどが挙げられる。

[0062] 塩基としては、好ましくは金属カチオンヘキサメチルジシラジドが挙げられ、さらに好ましくはアルカリ金属ヘキサメチルジシラジドが挙げられ、特に好ましくはリチウムヘキサメチルジシラジドが挙げられる。

[0063] 塩基は、式(V)の化合物に対して好ましくは2当量～10当量、さらに好ましくは4当量～8当量用いることが望ましい。

[0064] 金属塩としては、例えば、リチウム塩、マグネシウム塩、または亜鉛塩が挙げられる。

金属塩は、好ましくは上記リチウム、マグネシウムまたは亜鉛のハライドであり、より好ましくはリチウムハライドであり、さらに好ましくはリチウムブロミドである。

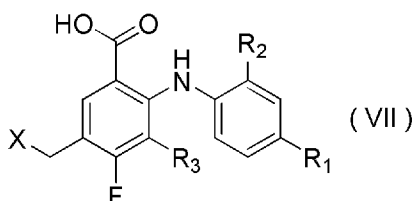
[0065] 金属塩は式(IV)の化合物に対して好ましくは2当量～10当量、さらに好ましくは4当量～8当量用いることが望ましい。

- [0066] 工程Bにおける溶媒の例としては、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、炭化水素系溶媒（ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、エステル系溶媒（酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど）、アミド系溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど）、アセトニトリル、及びこれらの有機溶媒（少なくとも2種）の混合溶媒などが挙げられる。これらのうちでは、非プロトン性極性溶媒が好ましく、たとえば、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒、アセトニトリル、及びこれらの有機溶媒（少なくとも2種）の混合溶媒が好ましい。
- [0067] 工程Bにおける反応時間は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、例えば0.1～48時間、好ましくは0.3～24時間、より好ましくは0.5～10時間の範囲で行われる。
- [0068] 工程Bにおける反応温度は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、例えば-100～100℃、好ましくは-80～50℃、より好ましくは-78～25℃、特に好ましくは-70～20℃の範囲で選択できる。
- [0069] 工程Bの反応終了後の混合物は通常、そのまま工程Cに供するのが好ましいが、洗浄抽出、単離（濃縮、晶析等）、精製（再結晶、カラムクロマトグラフィー等）を行ってから工程Cに、供してもよい。
- [0070] このような工程では、安息香酸誘導体(IV)とアニリン類(V)とのカップリング反応においては、金属塩を添加することにより反応系を均一とすることができ、反応転化率を飛躍的に向上させることができるとともに反応制御を容易に行うことができる。
- [0071] 工程C；

工程Cは、式(VI)で表わされる化合物を還元条件に付し、式(VII)で表される化合物を得る工程であり、より具体的には、たとえば、溶媒中、式(VI

) で表わされる化合物を還元剤と反応させた後、前記式 (i) で表される基 X へ環化し、式 (VII) で表わされる化合物を得る工程である。

[化23]



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 およびXは前記にて定義した通りである]

[0072] Xは好ましくは、3-オキソ[1,2]オキサジナニルである。

[0073] 工程Cにおける還元剤として、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチルシラン、トリメチルシラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、ボラン-ピリジンコンプレックス、デカボラン、ジボラン、ボラン-ジメチルスルフィドコンプレックス、ボラン-THFコンプレックス、水素、水素化ホウ素亜鉛などを用いることができる。また、水素雰囲気下での金属触媒（例えば、炭素担持パラジウム、白金、均一系パラジウム錯体、均一系ルテニウム錯体、均一系ロジウム錯体）を使用することができる。反応促進のために酸などを用いてもよい。使用される酸としては、酢酸、塩酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリフルオロボラン-ジエチルエーテルコンプレックス、トリメチルシリルトリフラート、塩化アルミニウム、トリメチルシリルクロリドなどを挙げることができる。

[0074] 工程Cにおける溶媒としては、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールなど）、エステル系溶媒（酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど）、アミド系溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど）、アセトニトリル、及びこれらの有機溶媒（少なくとも2種）の混合溶媒などが挙げられる。また、水を使用してもよく

、水と上記有機溶媒（少なくとも２種の有機溶媒の混合溶媒であってもよい。）の混合溶媒を使用してもよい。

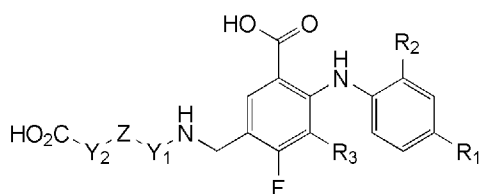
[0075] 工程Cにおける反応時間は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特には限定されないが、例えば０．１～４８時間、好ましくは０．３～２４時間、より好ましくは０．５～１０時間の範囲で行われる。

[0076] 工程Cにおける反応温度は、例えば－８０～２００℃、好ましくは－５０～１００℃、より好ましくは－３０～４０℃の範囲で選択できる。

[0077] 還元剤は、式（VI）の化合物に対して好ましくは０．２当量～２５０当量、さらに好ましくは０．５当量～１２０当量用いることが望ましい。

[0078] 工程Cで還元剤で処理することにより、式（VII）で表される化合物に加え、下記化合物が得られる。

[化24]



このようにして得られた化合物は通常、反応系中でそのまま前記式（i）で表される基Xへと環化することが好ましいが、洗浄抽出、単離（濃縮、晶析等）、精製（再結晶、カラムクロマトグラフィー等）を行ってから環化させてもよい。

[0079] このような環化反応は、たとえば、溶媒中、工程Cで還元剤で処理した後、得られた化合物を含む反応溶液を、必要に応じ昇温して攪拌等を行うことにより、容易に実施できる。

[0080] 工程Cにおける環化反応における溶媒としては、前記還元反応と同様のものを用いることができ、たとえば、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、n－プロパノール、イソプロパノールなど）、エステル系溶媒（酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど）、アミド系溶

媒（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチルピロリドンなど）、アセトニトリル、及びこれらの有機溶媒（少なくとも2種）の混合溶媒などが挙げられる。

[0081] 工程Cにおける環化の反応時間は、反応の進行状況などに基づき適宜設定可能であり、特には限定されないが、例えば0.1～48時間、好ましくは1～24時間、より好ましくは3～10時間の範囲で行われる。

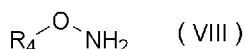
[0082] 工程Cにおける環化の反応温度は、例えば0～200℃、好ましくは20～150℃、より好ましくは30～100℃の範囲で選択できる。

[0083] 工程Cの反応終了後の混合物は通常、そのまま工程Dに供するのが好ましいが、洗浄抽出、単離（濃縮、晶析等）、精製（再結晶、カラムクロマトグラフィー等）を行ってから工程Dに、供してもよい。

[0084] 工程D；

工程Dは、式(VII)で表わされる化合物を式(VIII)で表わされる化合物と縮合反応させることにより、式(I)で表わされる化合物またはその塩を得る工程である。工程Dは、たとえば、溶媒中、縮合剤の存在下、必要に応じ添加剤を添加して、実施することができる。

[化25]



〔式中、 R_4 は前記にて定義した通りである〕

[0085] R_4 は好ましくはOHにより置換されている C_{1-6} アルキルであり、さらに好ましくはヒドロキシエチル(CH_2CH_2OH)である。

[0086] 工程Dにおける縮合剤の例としては、1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、2－エトキシ－1－エトキシカルボニル－1，2－ジヒドロキノリン(EEDQ)、ブロモートリス(ピロリジノ)－ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(PyBrOP)、1－エチル－3－(3’－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(PyBOP)、O－(7－アザベンゾトリ

アゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HATU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート (TBTU)、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリウムクロリド (DMT-MM)などを挙げるができる。

[0087] 工程Dにおける添加剤の例としては、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン (HODhBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)などを挙げるができる。

[0088] 工程Dにおける溶媒の例としては、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなど)、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールなど)、エステル系溶媒 (酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピルなど)、アミド系溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなど)、アセトニトリル、及びこれらの有機溶媒 (少なくとも2種) の混合溶媒などが挙げられる。また、水を使用してもよく、水と上記有機溶媒 (少なくとも2種の有機溶媒の混合溶媒であってもよい。) の混合溶媒を使用してもよい。

[0089] 工程Dにおける反応時間は、反応の進行状況などにに基づき適宜設定可能であり、特に限定されないが、例えば0.1~48時間、好ましくは0.3~24時間、より好ましくは0.5~10時間の範囲で行われる。

[0090] 工程Dにおける反応温度は、例えば-40~200℃、好ましくは-20~100℃、より好ましくは0~50℃の範囲で選択できる。

[0091] 縮合剤の使用量は、式(VII)の化合物に対して好ましくは1当量~20当量、さらに好ましくは1当量~10当量用いることが望ましい。

[0092] 添加剤の使用量は、式 (VII) の化合物に対して好ましくは 1 当量～20 当量、さらに好ましくは 1 当量～10 当量用いることが望ましい。

[0093] 式 (I) の化合物の薬学上許容し得る塩は、該化合物と、医薬品の製造に使用可能な塩基とを、反応させることにより製造することができる。そのような塩としては、例えば、アルカリ金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、ルビジウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）、アンモニウム塩（アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩等）が挙げられる。中でも、アルカリ金属塩が好ましく、ナトリウム塩が更に好ましい。

なお、本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

実施例

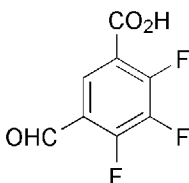
[0094] 以下、本発明の好適な実施例について詳細に説明する。

NMR は、核磁気共鳴装置 JNM-ECP-500 (JEOL 製)、または JNM-ECP-400 (JEOL 製) を用いて測定した。質量分析は、質量分析装置 LCT Premier XE (Waters 製) あるいは Agilent Technologies HP6890 を用いて測定した。ある工程の生成物を精製なしで次の工程に供する場合であっても、NMR 分析には精製したものを使用した。

[0095] [実施例 1]

工程 1 : 2, 3, 4-トリフルオロ-5-ホルミル-安息香酸の合成

[化26]



[0096] 窒素雰囲気下、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (21.2 g、150 mmol) をテトラヒドロフラン (120 ml) に溶解した。-78

℃に冷却し、この溶液にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液（2.67 M、47 ml、126 mmol）を滴下後、同温にて35分間攪拌した。-78℃で2,3,4-トリフルオロ安息香酸（10.6 g、60.2 mmol）のテトラヒドロフラン（60 ml）溶液を滴下し、同温にて50分間攪拌した。DMF（9.0 g、122 mmol）を加えた後、さらに1時間攪拌した。

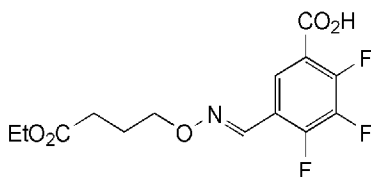
[0097] 反応液を氷冷の3 N塩酸（100 ml）に加え、室温に昇温後、酢酸エチル（100 ml）にて抽出した。水層を酢酸エチル（50 ml）で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水（20 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル（20 ml）およびn-ヘプタン（40 ml）の混合溶媒を加え、60℃に加熱し懸濁した後、さらにn-ヘプタン（60 ml）を同温にて加え、10分間攪拌した。0℃まで冷却し、同温にて30分間攪拌した。

[0098] 析出した結晶をろ過し、酢酸エチルおよびn-ヘプタン（1：10）の混合溶媒で洗浄後、減圧下にて乾燥し、標題化合物（9.0 g、73%）を得た。母液を減圧下で溶媒留去し、得られた残渣に酢酸エチル（3.0 ml）を加え、50℃に加熱して溶解した後、n-ヘプタン（15 ml）を加えた。固体析出を確認後、0℃に冷却し、同温にて1時間15分間攪拌した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルおよびn-ヘプタン（1：10）の混合溶媒で洗浄後、減圧下にて乾燥し、標題化合物（1.6 g、13%）を得た。これら標題化合物を合わせて使用した（合計収率：86%）。

[0099] ^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） δ 8.42（1H, dt, $J = 2.0, 7.5$ Hz）, 10.29（1H, s）
GC/MS（EI）：203（M-H）-

[0100] 工程2：（E）-2,3,4-トリフルオロ-5-〔（4-エトキシ-4-オキソブトキシイミノ）メチル〕安息香酸の合成

[化27]



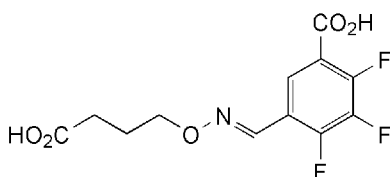
[0101] 公知文献（例えば J. Med. Chem. 1970, 13, 60、J. Med. Chem. 1996, 39, 4058）に記載の方法に基づいて合成することができる 4-（アミノオキシ）-ブタン酸エチルを含む t-ブチルメチルエーテル溶液に工程 1 で得られた 2, 3, 4-トリフルオロ-5-ホルミル-安息香酸（9.1 g、44.6 mmol）を加え、25℃にて 1 時間攪拌した。この溶液に 2M HCl（90 ml）を加え、有機層を抽出した。有機層を再度、2M HCl（90 ml）で洗浄し、有機層を抽出した。有機層に飽和重曹水（70 ml）を加えて、水層を抽出した。有機層に再度、飽和重曹水（20 ml）を加え、水層を抽出した。水層を合わせた後、t-ブチルメチルエーテル（50 ml）で洗浄し、標題化合物を含む溶液を得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

[0102] ^1H NMR（500 MHz, CDCl_3 ） δ 1.27（3H, t, 7.5 Hz）, 2.04–2.09（2H, m）, 2.45（2H, t, $J=7.5$ Hz）, 4.16（2H, q, $J=7.5$ Hz）, 4.26（2H, t, $J=6.0$ Hz）, 8.21（1H, s）, 8.29（1H, dt, $J=2.5$, 7.5 Hz）

LC/MS（ ES^+ ）：356 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0103] 工程 3：2, 3, 4-トリフルオロ-5-〔（3-カルボキシプロポキシミノ）メチル〕安息香酸の合成

[化28]



[0104] 前工程にて得られた（E）-2, 3, 4-トリフルオロ-5-〔（4-エ

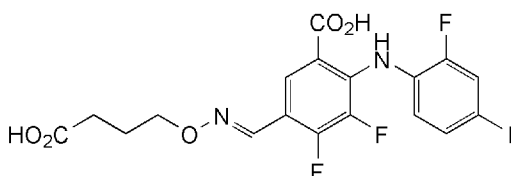
トキシ-4-オキソブトキシイミノ)メチル]安息香酸を含む溶液に2.5 N NaOH (54 ml)を加えて溶解した。この溶液を25℃で1時間攪拌した。反応液に2 N HCl (130 ml)を加えた後、35℃に昇温し、攪拌した。固体析出を確認後、析出した固体をろ過し、水で洗浄後、減圧下にて乾燥し、標題化合物(12.7 g、2,3,4-トリフルオロ-5-ホルミル-安息香酸からの通算収率93%)を得た。

[0105] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.85–1.91 (2 H, m), 2.31 (2 H, t, $J=7.0$ Hz), 4.17 (2 H, t, $J=6.0$ Hz), 8.04 (1 H, dt, $J=2.0, 7.5$ Hz), 8.33 (1 H, s)

LC/MS(ES $^+$): 328 [M+Na] $^+$

[0106] 工程4: (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(3-カルボキシプロポキシイミノ)メチル]安息香酸の合成

[化29]



[0107] 窒素雰囲気下、前工程にて得られた2,3,4-トリフルオロ-5-[(3-カルボキシプロポキシイミノ)メチル]安息香酸(1.0 g、3.3 mmol)、2-フルオロ-4-ヨードアニリン(1.1 g、4.6 mmol)、リチウムブロミド(1.9 g、21.9 mmol)にTHF(8.0 ml)を加えて溶解した。-20℃に冷却し、1.0 M リチウムヘキサメチルジシラジドのTHF溶液(14.5 ml、14.5 mmol)を滴下し、同温で3時間攪拌した。この溶液に2 N HCl(20 ml)を加え、室温に昇温後、2-メチルテトラヒドロフラン(10 ml)にて有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水(10 ml)にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル(10 ml)

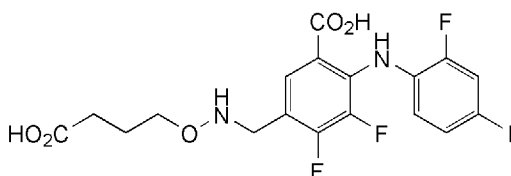
1) を加え、50℃に加熱した。0℃に冷却後、析出した固体をろ過し、酢酸エチルで洗浄後、減圧下にて乾燥し、標題化合物(1.3g、78%)を得た。

[0108] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 1.85–1.90 (2H, m), 2.31 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=4.5, 8.5\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=2.0, 10.5\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.27 (s, 1H)

LC/MS(ES $^-$): 521 [M-H] $^-$

[0109] 工程5: 5-[(3-カルボキシプロポキシアミノ)メチル]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)安息香酸の合成

[化30]



[0110] (E)-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-[(3-カルボキシプロポキシイミノ)メチル]安息香酸(15.0g、28.7mmol)をTHF(150ml)に溶解した。0℃に冷却し、ボラン-ピリジン(8.7ml、86.1mmol)および4M塩酸 酢酸エチル溶液(72ml、287mmol)を順次加え、同温にて1時間攪拌した。

[0111] 反応液に2.5N水酸化ナトリウム水溶液(150ml)を加え、室温に昇温後、t-ブチルメチルエーテル(150ml)を加え、有機層を抽出した。有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液(100ml)および飽和食塩水(75ml)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し標題化合物を含む油状物を得た。さらに水層に飽和硫酸水素カ

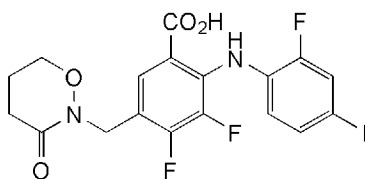
リウム水溶液（１００ｍｌ）を加え、ｔ－ブチルメチルエーテル（１５０ｍｌ）にて有機層を抽出し、飽和食塩水（７５ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し標題化合物を含む油状物を得た。得られた標題化合物を含む油状物を合わせた（１７．４ｇ）。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

[0112] ^1H NMR（５００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ １．６３－１．６８（２H，m），２．１７（２H，t， $J=7.5\text{ Hz}$ ），３．５５（２H，t， $J=6.5\text{ Hz}$ ），３．９８（２H，s），６．７７（１H，dt， $J=4.5$ ， 8.5 Hz ），７．４２（１H，dd， $J=1.5$ ， 8.5 Hz ），７．６１（１H，dd， $J=1.5$ ， 10.5 Hz ），７．８９（１H，d， $J=7.0\text{ Hz}$ ），９．０３（１H，s）

LC/MS（ ES^- ）：５２３ $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0113] 工程６：３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）－５－〔（３－オキソ－〔１，２〕オキサジナン－２－イル）メチル]
安息香酸の合成

[化31]



[0114] 前工程にて得られた５－〔（３－カルボキシプロポキシアミノ）メチル〕－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）安息香酸を含む油状物（１７．４ｇ）をシクロペンチルメチルエーテル（１５０ｍｌ）に懸濁した。６０℃に昇温した後、同温で７時間攪拌した。２５℃に冷却後、減圧下で溶媒を留去した。再度、シクロペンチルメチルエーテル（７５ｍｌ）を加え、懸濁した。６０℃に昇温後、ジイソプロピルエーテル（１５０ｍｌ）を加え、同温にて３０分間攪拌した。０℃に冷却後、２０分間攪拌した。析出した固体をろ過し、シクロペンチルメチルエーテルおよびジイソプロピルエーテル（１：５）の混合溶媒で洗浄後、減圧下にて乾燥

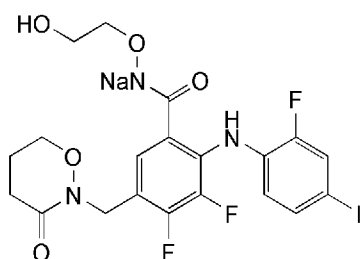
し、標題化合物（10.8g、（E）-3,4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-5-〔（3-カルボキシプロポキシイミノ）メチル〕安息香酸からの通算収率80%）を得た。

[0115] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 2.00 (2H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 2.42 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.77 (2H, s), 6.83 (1H, dt, $J=5.0, 8.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=1.5, 8.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=1.5, 10.5\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.09 (1H, s)

LC/MS (ES $^-$): 505 [M-H] $^-$

[0116] 工程7：ナトリウム（3,4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-5-〔（3-オキソ-[1,2]オキサジナン-2-イル）メチル〕ベンゾイル）（2-ヒドロキシエトキシ）アミドの合成

[化32]



[0117] 3,4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-5-〔（3-オキソ-[1,2]オキサジナン-2-イル）メチル〕安息香酸（99mg、0.20mmol）をDMF（0.10ml）とTHF（0.39ml）の混合溶媒に溶解した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物（33mg、0.22mmol）および1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（42mg、0.22mmol）を加え、室温にて3時間30分間攪拌した。

[0118] 反応液に公知文献（例えばJ. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, 2829）に記載の方法に基づいて合成することができる2-（アミノオキシ）エタノールのTHF溶液を加え、さらに1時間

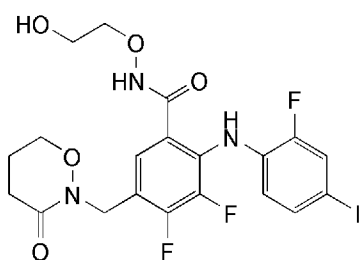
攪拌した。水（10 ml）を加え、酢酸エチル（10 ml）にて有機層を抽出した。有機層を3 wt %炭酸水素ナトリウム水溶液（5 ml）、0.1 M塩酸水溶液（5 ml）および飽和食塩水（5 ml）で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を得た。得られた残渣に酢酸エチル（1.7 ml）およびエタノール（0.3 ml）を加えて溶解した。5℃に冷却後、5 N水酸化ナトリウム水溶液（37 μ l）を加え、同温にて1時間15分攪拌した。固体析出を確認後、析出した結晶をろ過し、酢酸エチル（5 ml）で洗浄後、減圧下にて乾燥し、標題化合物（61 mg、53%）を得た。

[0119] ^1H NMR（500 MHz, DMSO- d_6 ） δ 2.00（2H, , quintet, $J=7.0$ Hz）, 2.41（2H, t, $J=7.0$ Hz）, 3.46（2H, q, $J=5.0$ Hz）, 3.69（2H, t, $J=5.0$ Hz）, 3.95（2H, t, $J=7.0$ Hz）, 4.73（2H, s）, 5.19（1H, t, $J=5.0$ Hz）, 6.49–6.54（1H, m）, 7.33（1H, dd, $J=1.5, 8.5$ Hz）, 7.53（1H, dd, $J=1.5, 11.0$ Hz）, 7.70（1H, d, $J=5.5$ Hz）, 11.32（s, 1H）

LC/MS（ES $^+$ ）：588 [M+H] $^+$

[0120] 工程8：3, 4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエトキシ）5-〔（3-オキソ-〔1, 2〕オキサジナソ-2-イル）メチル〕ベンズアミドの合成

[化33]



[0121] 前工程にて得られたナトリウム（3, 4-ジフルオロ-2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-5-〔（3-オキソ-〔1, 2〕オキサジ

ナンー２－イル)メチル]ベンゾイル)(２－ヒドロキシエトキシ)アミド(５０mg、０．０９mmol)を酢酸エチル(０．４ml)に溶解した。１M塩酸水溶液(０．２ml)および２０wt%食塩水(０．２ml)の混合溶媒を加え、室温にて８１分間攪拌した。酢酸エチル(１０ml)にて有機層を抽出した。有機層を１０wt%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を得た。得られた残渣にアセトニトリル(０．６ml)を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にさらにアセトニトリル(０．６ml)を加え、６０℃に昇温し、溶解した。室温に冷却後、１時間攪拌し、固体析出を確認した。５℃に冷却し、さらに１時間攪拌した。析出した固体をろ過し、５℃に冷却したアセトニトリル(２ml)で洗浄後、減圧下にて乾燥し、標題化合物(２１mg、４４%)を得た。

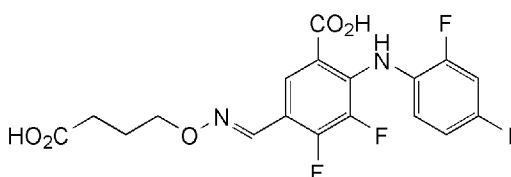
[0122] ^1H NMR (５００MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.05 (2H, quintet, $J=7.0\text{Hz}$), 2.48 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.03 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.75 (1H, s), 4.82 (2H, s), 6.69 (1H, dt, $J=4.0, 9.0\text{Hz}$), 7.39–7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=1.5, 10.5\text{Hz}$), 8.63 (1H, s), 11.9 (1H, s)

LC/MS (ES^+): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0123] [実施例２]

工程Ｂにおける金属塩の添加効果について、以下に比較を行った。

[化34]



[0124] (E)－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）－５－〔（３－カルボキシプロポキシイミノ）メチル〕安息香酸合成

における金属塩の添加効果の検討

アルゴン雰囲気下、2, 3, 4-トリフルオロ-5-[(3-カルボキシプロポキシイミノ)メチル]安息香酸(20 mg、0.066 mmol)、2-フルオロ-4-ヨードアニリン(22 mg、0.093 mmol)および塩化リチウム、ヨウ化リチウムのいずれかの金属塩(0.43 mmol)をTHF(0.15 ml)に溶解した。比較対象としての金属塩を添加しない場合については、金属塩を添加しない点を除き前記と同様の条件で、原料化合物をTHFに溶解させた。

これら3種類の溶液をそれぞれ-20℃に冷却し、1.0M リチウムヘキサメチルジシラジドのTHF溶液(290 μ l、0.29 mmol)を滴下し、同温で3.5時間攪拌した。この溶液に2N HClを加え、室温に昇温後、2-メチルテトラヒドロフランにて有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物を得た。収率は得られた残渣の¹H-NMR分析に基づいて算出した。(内部標準物質：1, 3, 5-トリメトキシベンゼン)

[0125] 金属塩の添加による収率の比較を表1に示す。

[0126] [表1]

添加物	なし	LiCl	LiI	LiBr
収率	38%	61%	72%	78% ^{*1}

^{*1}実施例1記載の単離収率

以上の結果から、添加物なしの場合と比べ金属塩（特にリチウムハライド）を添加した場合には反応効率が大きく向上することが分かった。

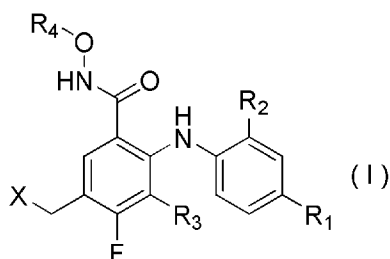
産業上の利用可能性

[0127] 本発明により、有機遷移金属触媒あるいはオスミウム試薬等を使用することなく、また反応制御可能な均一系からなる反応で構成された簡便かつ高収率な5-置換-2-フェニルアミノベンズアミド類の製造方法が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 下記式I：

[化1]



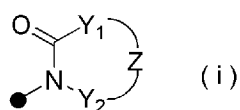
〔式中、 R_1 はハロゲン原子、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを示し；

R_2 は、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキルを示し、該 C_{1-6} アルキルは水酸基を置換基に有していてもよく；

R_3 は、水素原子またはハロゲン原子を示し；

R_4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルを示し、該 C_{1-6} アルキル、該 C_{2-6} アルケニル、該 C_{2-6} アルキニルは、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aCOR_b$ 、3-8員ヘテロ環および5-10員ヘテロアリールからなる群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく、該3-8員ヘテロ環、該5-10員ヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される1-3個の置換基を有していてもよく；

Xは、下記式(i)で表される基；



(式中、

Y_1 または Y_2 は同一または異なって、単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR_a-$ 、または $-SO_2-$ を示し；

Zは、1-3個のWを置換基として有していてもよい炭素原子1-5個のアルキレンを示し；

Wは、同一または異なって、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-COOCOR_a$ 、 $-CO-[ハロゲン原子]$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aCOR_b$ 、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、3-8員ヘテロ環または5-10員ヘテロアリールを示し、3-8員ヘテロ環、5-10員ヘテロアリールは C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく、該 C_{1-6} アルキルは水酸基、 C_{1-8} アルコキシまたはアミノを置換基に有していてもよく、

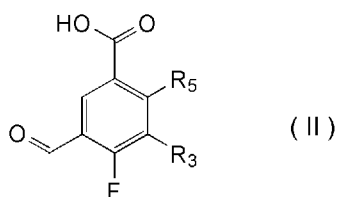
オキソおよびハロゲンを除く前記置換基は、互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または3-8員ヘテロ環を形成してもよく、該 C_{3-10} シクロアルキルまたは該3-8員ヘテロ環は、 $-OR_a$ で修飾されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-OR_a$ および $-NR_aR_b$ からなる群から選択される置換基を有していてもよく；

それぞれの R_a 、それぞれの R_b は、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキルを示し、該 C_{1-6} アルキルは水酸基、 C_{1-8} アルコキシおよびアミノから選ばれる基を1-3個有していてもよい。)]

で表わされる化合物、またはその医薬的に許容しうる塩を製造する方法であって、下記工程A、工程B、工程C、および工程Dを含む方法；

工程Aは、下記式 (II)

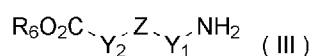
[化2]



〔式中、 R_5 はハロゲン原子または $O-LG$ を表わし、ここでLGは、 SO_2R_c または $P(=O)(OR_c)$ であり、 R_c は C_{1-6} アルキル、

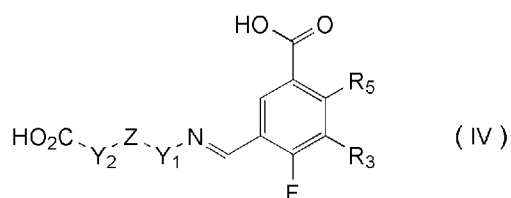
またはC₆₋₁₀アリールであり、R₃は前記に定義した通りである〕で表わされる化合物を、下記式 (III)

[化3]



〔式中、R₆は水素、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル、またはSi(R_d)₃を表わし、R_dは、同一または異なって、C₁₋₆アルキルおよびC₆₋₁₀アリールから選択され、Y₁、Y₂およびZは前記にて定義した通りである〕である化合物と反応させ、R₆が水素原子以外の置換基の場合はさらに得られた化合物の置換基-CO₂R₆をカルボキシル基へと変換して、下記式 (IV)

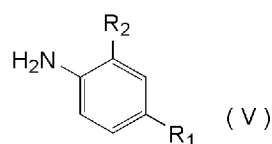
[化4]



〔式中、R₃、R₅、Y₁、Y₂およびZは前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物を得る工程であり；

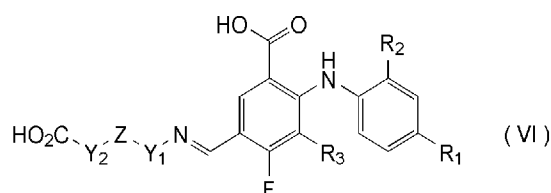
工程Bは、塩基および金属塩の存在下、工程Aで得られた式 (IV) で表わされる化合物を下記式 (V)

[化5]



〔式中、R₁、R₂は前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物と反応させ、下記式 (VI)

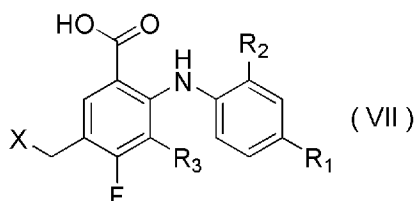
[化6]



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Y_1 、 Y_2 および Z は前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物を得る工程であり；

工程Cは、工程Bで得られた式(VI)で表わされる化合物を還元条件に付し、下記式(VII)

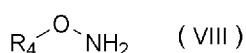
〔化7〕



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および X は前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物を得る工程であり；

工程Dは、前記工程Cで得られた式(VII)で表わされる化合物を下記式(VIII)

〔化8〕



〔式中、 R_4 は前記にて定義した通りである〕で表わされる化合物と反応させて、前記式(I)で表わされる化合物またはその塩を得る工程である。

〔請求項2〕 工程Bにおいて、金属塩が、リチウム塩、マグネシウム塩、および／または亜鉛塩から選ばれる1種または2種以上である、請求項1に記載の方法。

〔請求項3〕 工程Bにおいて、塩基が、アルカリ金属ヘキサメチルジシラジドである、請求項1または2に記載の方法。

〔請求項4〕 R_5 がフッ素原子である、請求項1－3のいずれか一項に記載の方法。

〔請求項5〕 工程Bにおいて、反応が非プロトン性極性溶媒中で $-78^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ で行われる、請求項1－4のいずれか一項に記載の方法。

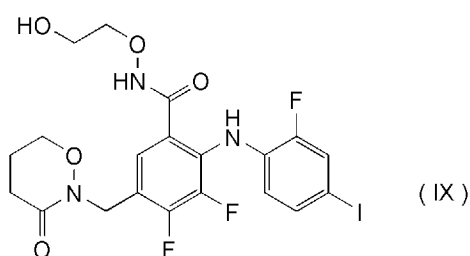
〔請求項6〕 R_1 、 R_2 、および R_3 はそれぞれハロゲン原子であり、 R_4 は水酸

基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項1-5のいずれか一項に記載の方法。

[請求項7] Y_1 は単結合、 Y_2 は $-O-$ 、および、 Z が炭素原子1~5個のアルキレンである、請求項1-6のいずれか一項に記載の方法。

[請求項8] R_1 がヨウ素原子であり、 R_2 および R_3 がそれぞれフッ素原子であり、 R_4 がヒドロキシエチル(CH_2CH_2OH)であり、 Y_1 が単結合であり、 Y_2 が $-O-$ であり、 Z が炭素数3のアルキレンであり、式(I)で表される化合物が下記式(IX)

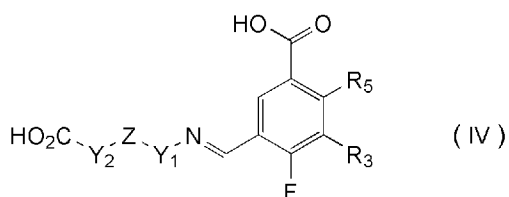
[化9]



で表される化合物である、請求項1-7のいずれか一項に記載の方法。

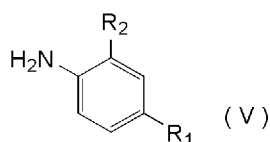
[請求項9] 下記式(IV)

[化10]



〔式中、 R_3 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 および Z は請求項1において定義した通りである〕で表わされる化合物を、塩基および金属塩の存在下、下記式(V)

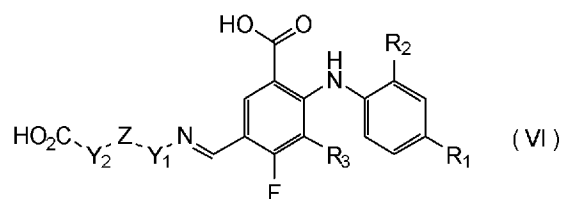
[化11]



〔式中、 R_1 、および R_2 は請求項1において定義した通りである〕

で表わされる化合物と反応させる、下記式 (VI)

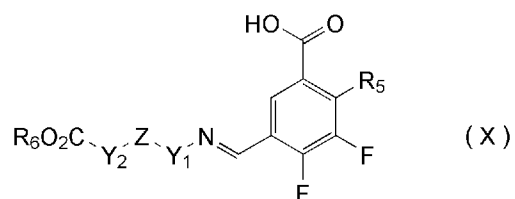
[化12]



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Y_1 、 Y_2 および Z は請求項1において定義した通りである〕で表わされる中間体化合物の製造方法。

[請求項10]

下記式 (X)



〔式中、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 および Z は請求項1において定義した R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 および Z とそれぞれ同意義を示す。〕で表わされる化合物又はその薬学上許容しうる塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/081588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D265/02(2006.01)i, C07C249/12(2006.01)i, C07C251/60(2006.01)i,
C07B61/00(2006.01)n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D265/02, C07C249/12, C07C251/60, C07B61/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS/REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/011466 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 February 2006 (02.02.2006), reaction processes 1 to 7; examples & JP 4090070 B & US 2009/0233915 A1 & US 2010/0197676 A1 & EP 1780197 A1 & DE 602005024279 D & CA 2575232 A & CN 101124199 A & BRA PI0513750 & NZ 551812 A & IL 179634 A & AU 2005265769 A & MX 2007000736 A & HK 1116766 A & KR 10-2007-0041752 A & SG 151260 A & SG 151286 A & AT 485265 T & PT 1780197 E & DK 1780197 T & SI 1780197 T & ES 2354822 T & HR 20110006 T & MY 144232 A & RS 51783 B & HRT P20110006 & TWB 00I361066	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 January, 2014 (27.01.14)

Date of mailing of the international search report
04 February, 2014 (04.02.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/081588

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& KR 10-1153556 B	
A	WO 2005/028426 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 March 2005 (31.03.2005), reaction processes 1 to 6; examples & JP 4931419 B & US 2007/0105859 A1 & EP 1674452 A1	1-10
A	JP 2002-543055 A (Warner-Lambert Co.), 17 December 2002 (17.12.2002), entire text & US 6686499 B1 & EP 1171418 A & WO 2000/064856 A1 & DE 60017109 D & DE 60017109 T & AU 3492800 A & NO 20015095 A & BR 9886 A & BG 106132 A & HU 200932 A & SK 14732001 A & HR 20010850 A & CA 2368807 A & PL 351085 A & NZ 515120 A & IL 146056 D & AU 773096 B & MA 25412 A & AT 286015 T & DK 1171418 T & ES 2235843 T & PT 1171418 E & HK 1045682 A & CN 1347403 A & EA 4209 B & AP 200102328 D & EE 200100546 A & OA 11861 A & TR 200103015 T & ZA 200107834 A & HRA P20010850 & CU 22996 A & YUA 000P73701	1-10
A	JP 2005-515251 A (Warner-Lambert Company L.L.C.), 26 May 2005 (26.05.2005), example 1; paragraph [0028] & US 2003/0232889 A1 & EP 1467965 A & WO 2003/062189 A1 & CA 2472367 A & BR 307071 A & MX PA04005528 A & UY 27618 A & PA 8563901 A & AR 38212 A & PE 9252003 A	1-10
A	Lee, Dae-Yon et al, Zinc trimethylsilylamide as a mild ammonia equivalent and base for the amination of aryl halides and triflates, Organic Letters, 2005, Vol.7, No.6, p.1169-1172, Table 4	1-10
A	Janis Louie et al, Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents, Tetrahedron Letters, 1995, Vol.36, No.21, p.3609-3612, entire text	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D265/02(2006.01)i, C07C249/12(2006.01)i, C07C251/60(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D265/02, C07C249/12, C07C251/60, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

CAplus/REGISTRY(STN), CASREACT(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2006/011466 A1（中外製薬株式会社）2006.02.02, 反応工程1～7、実施例 & JP 4090070 B & US 2009/0233915 A1 & US 2010/0197676 A1 & EP 1780197 A1 & DE 602005024279 D & CA 2575232 A & CN 101124199 A & BRA PI0513750 & NZ 551812 A & IL 179634 A & AU 2005265769 A & MX 2007000736 A & HK 1116766 A & KR 10-2007-0041752 A & SG 151260 A & SG 151286 A & AT 485265 T & PT 1780197 E & DK 1780197 T & SI 1780197 T & ES 2354822 T & HR 20110006 T & MY 144232 A & RS 51783 B & HRT P20110006 & TWB 00I361066 & KR 10-1153556 B	1-10

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

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

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

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

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

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

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

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 7 . 0 1 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 4 . 0 2 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

砂原 一公

4 P

4 7 6 3

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2005/028426 A1 (中外製薬株式会社) 2005. 03. 31, 反応工程 1 ～ 6 、実施例 & JP 4931419 B & US 2007/0105859 A1 & EP 1674452 A1	1-10
A	JP 2002-543055 A (ワーナー・ランバート・カンパニー) 2002. 12. 17, 全文 & US 6686499 B1 & EP 1171418 A & WO 2000/064856 A1 & DE 60017109 D & DE 60017109 T & AU 3492800 A & NO 20015095 A & BR 9886 A & BG 106132 A & HU 200932 A & SK 14732001 A & HR 20010850 A & CA 2368807 A & PL 351085 A & NZ 515120 A & IL 146056 D & AU 773096 B & MA 25412 A & AT 286015 T & DK 1171418 T & ES 2235843 T & PT 1171418 E & HK 1045682 A & CN 1347403 A & EA 4209 B & AP 200102328 D & EE 200100546 A & OA 11861 A & TR 200103015 T & ZA 200107834 A & HRA P20010850 & CU 22996 A & YUA 000P73701	1-10
A	JP 2005-515251 A (ワーナー・ランバート・カンパニー、リミテッ ド、ライアビリティ、カンパニー) 2005. 05. 26, 実施例 1 、段落【0028】 & US 2003/0232889 A1 & EP 1467965 A & WO 2003/062189 A1 & CA 2472367 A & BR 307071 A & MX PA04005528 A & UY 27618 A & PA 8563901 A & AR 38212 A & PE 9252003 A	1-10
A	Lee, Dae-Yon et al, Zinc trimethylsilylamide as a mild ammonia equivalent and base for the amination of aryl halides and triflates, Organic Letters, 2005, Vol.7, No.6, p.1169-1172, T a b l e 4	1-10
A	Janis Louie et al, Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents, Tetrahedron Letters, 1995, Vol.36, No.21, p.3609-3612, 全文	1-10