

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/14276 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/44,
401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 409/12, 409/14, 213/55,
A61K 31/4155, 31/4439, 31/506, A61P 1/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06843

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001)

(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2000-243003 2000 年 8 月 10 日 (10.08.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製
薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP];
〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田治民 (YA-
MADA, Harutami) [JP/JP]; 〒349-0133 埼玉県蓮田市大
字間戸2074番地の47 Saitama (JP). 安東 章 (ANDO,
Akira) [JP/JP]; 〒156-0054 東京都世田谷区桜丘 3 丁
目18番10号 Tokyo (JP). 川西博之 (KAWANISHI, Hi-
royuki) [JP/JP]; 〒350-1142 埼玉県川越市藤間35番地
4号 フローレンス川上参号館204号 Saitama (JP). 永田

晃一 (NAGATA, Koichi) [JP/JP]; 〒336-0037 埼玉県さ
いたま市田島1丁目18番5号 ランドハイツ西浦和202
号室 Saitama (JP). 安原三紀子 (YASUHARA, Mikiko)
[JP/JP]; 〒335-0012 埼玉県戸田市中町2丁目4番8号 セ
ジュールフジB-203 Saitama (JP).

(74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒
105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TS
ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ,
CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EC, EE, GD, GE, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK,
MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TT, UA, US, UZ,
VN, YU, ZA.

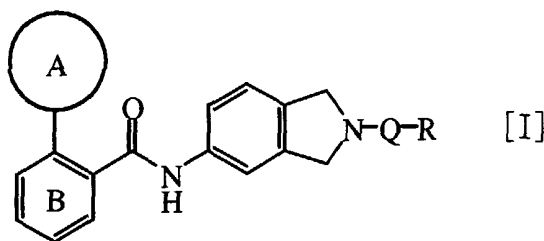
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZOYLAMINOISOINDOLINE COMPOUNDS, PROCESSES FOR THE PREPARATION OF THE SAME AND
INTERMEDIATES FOR THE SYNTHESIS THEREOF

(54) 発明の名称: ベンゾイルアミノイソインドリン化合物、その製法およびその合成中間体



substituted or unsubstituted aryl.

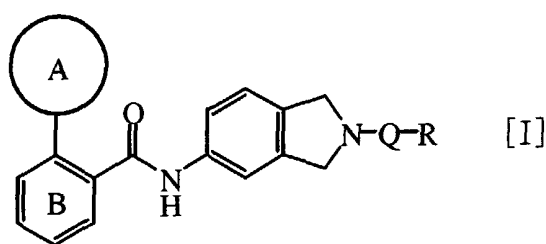
(57) Abstract: Benzoylaminoisoindoline compounds
of the general formula [I] useful as drugs, or
pharmacologically acceptable salts thereof; processes
for the preparation of the compounds or the salts; and
intermediates for the synthesis thereof; [I] wherein A is
a substituted or unsubstituted 5- or 6-membered aromatic
heterocyclic group; B is a substituted or unsubstituted
benzene ring; Q is CO- or CH₂-; and R is substituted or
unsubstituted lower alkyl, substituted or unsubstituted
lower alkenyl, substituted or unsubstituted carbamoyl,
a substituted or unsubstituted heterocyclic group, or

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、医薬として有用な、一般式 [I] :



式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環Bは置換または非置換のベンゼン環、Qは-CO-または-CH₂-、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表す、
で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容しうる塩、その製法およびその合成中間体を提供するものである。

明 細 書

ベンゾイルアミノイソインドリン化合物、その製法およびその合成中間体

5 技術分野

本発明は優れたアポリポ蛋白B（A p o B）分泌抑制作用および血清脂質低下作用を有し、医薬として有用な新規なベンゾイルアミノイソインドリン化合物、その製法およびその合成中間体に関する。

10 背景技術

国際公開特許WO 96/40640号には、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(チオフエン-2-イル-アセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(ピリジン-2-イル-アセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド等が、また、国際公開特許WO 98/23593号には、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸[2-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-アミド等が、A p o B分泌抑制作用を有し、血清脂質低下剤として用い得ることが示唆されている。

しかしながら、これらに記載されたアミド化合物はいずれも、カルボン酸部分にはビフェニル構造を、アミン部分にはテトラヒドロイソキノリン環を有する化合物であり、本願発明の化合物の如きカルボン酸部分に芳香族複素環-フェニル基を有する化合物、およびアミン部分にイソインドリン環を有する化合物は記載されていない。

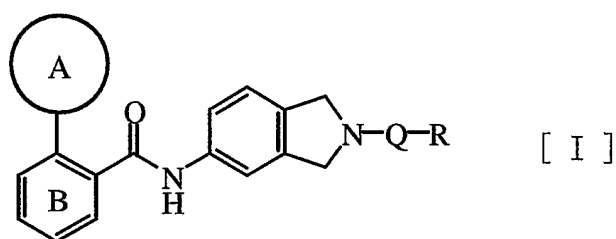
本発明は、優れたアポリポ蛋白B分泌抑制作用および血清脂質低下作用を有する、新規ベンゾイルアミノイソインドリン化合物を提供するものである。さらに、本発明は、このような新規化合物の製法およびその合成中間体をも提供

するものである。

発明の要旨

課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、アポリポ蛋白B分泌
5 抑制作用および血清脂質低下作用を有する新規なベンゾイルアミノイソインド
リン化合物を見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式 [I]



式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環
10 Bは置換または非置換のベンゼン環、Qは $-CO-$ または $-CH_2-$ 、
Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級ア
ルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換
の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表す、
で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容し
15 うる塩に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の目的化合物 [I] における環A上の置換基としては、例えば、

- (1) トリフルオロメチル基、
- 20 (2) 非置換低級アルキル基、または水酸基、オキソ基およびヒドロキシイミ
ノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換された低級アルキル基、
- (3) 非置換低級アルコキシ基、または低級アルコキシ基、水酸基およびジア
ルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換された低級
アルコキシ基、
- 25 (4) 水酸基、

- (5) ニトロ基、
(6) シアノ基、
(7) 非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基およびアリール低級アルキル基から選ばれる基で置換されたカルバモイル基、
5 (8) 非置換アミノ基、またはアミノ基の保護基、低級アルキル基および低級アルキルスルホニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、
(9) 非置換低級アルカノイルオキシ基、またはアリール基で置換された低級アルカノイルオキシ基、
10 (10) 低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。
環Aは、非置換でも、上記(1)～(10)から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されたものでもよい。
環Aとしては、例えば、窒素、酸素および硫黄原子から選ばれる同一または異なる1～4個の異項原子を含む5または6員芳香族複素環式基が挙げられる。
15 具体的には、例えば、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基等が挙げられる。
本発明の目的化合物 [I] における環B上の置換基としては、例えば、
(1) ニトロ基、
20 (2) 水酸基、
(3) 非置換低級アルコキシ基、または低級アルコキシ基、水酸基、アリール基、(低級アルキルアミノ)アリール基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニルオキシカルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルバモイル基、シアノ基、ピリジル基、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基および低級アルキルピペラジニル基から
25 選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、
(4) 低級アルコキシカルボニル基、
(5) 非置換アミノ基、または (i) 低級アルコキシ基、アミノ基、低級アル

キル基アミノ基および低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換された低級アルカノイル基、(i i) アミノ基の保護基、(i i i) 非置換低級アルキル基、またはピリジル基または低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、および(i v) ピリジルカルボニル基、
5 から選ばれる基で置換されたアミノ基、

(6) 非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基および低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたカルバモイル基、

(7) モルホリノカルボニル基、

10 (8) シアノ基、

(9) 低級アルキルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

環Bは、非置換でも、上記(1)～(9)から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されたものでもよい。

本発明の目的化合物[I]におけるRが置換または非置換の低級アルキル基
15 である場合、低級アルキル基上の置換基としては、

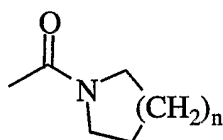
(i) 非置換複素環式基、または低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；低級アルカノイル基；低級アルコキシ基；ニトロ基；低級アルコキシカルボニル基；カルボキシル基；オキソ基；トリフルオロメチル基；非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基およびヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたカルバモイル基；非置換アミノ基、または低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルアミノアルキリデン基から選ばれる基で置換されたアミノ基；シアノ基；保護されていてもよい水酸基；ハロゲン原子；およびホルミル基から選ばれる
20 同一または異なる1～3個の基で置換された複素環式基、
25

(i i) 非置換アリール基または非置換フルオレニル基、または低級アルキル基；非置換アミノ基、または低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基、低級アルキルアミノカルボニ

ル基、ハロゲノ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルカノイル基またはハロゲノ低級アルカノイル基で置換されたアミノ基；低級アルコキシ基；アリール低級アルコキシ基；ベンジルオキシ低級アルコキシ基；低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；ニトロ基；水酸基または保護された水酸基；低級アルキルカルバモイル基；ハロゲノ低級アルキルカルバモイル基；およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換された、アリール基またはフルオレニル基、

(i i i) 水酸基または保護された水酸基、

(i v) 非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、およびベンゾチアゾリル基から選ばれる基で置換されたカルバモイル基、
(v) 式：



式中、n は 0～4 の整数を表す、
で示される基、

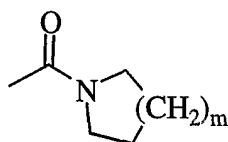
(v i) 低級アルコシカルボニル基、
(v i i) 非置換アミノ基、またはアミノ基の保護基、低級アルキル基、ピリジル基またはピリジニル基で置換されたアミノ基、
(v i i i) ハロゲン原子、
(i x) オキソ基等が挙げられる。

R における低級アルキル基は、非置換でも、上記 (i)～(i x) から選ばれる同一または異なる 1～3 個の基で置換されたものでもよい。

本発明の目的化合物 [I] における R が置換または非置換の低級アルケニル基である場合、低級アルケニル基上の置換基としては、アリール基等が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] における R が置換または非置換のカルバモイル基である場合、カルバモイル基上の置換基としては、低級アルキル基、ハロゲノ

低級アルキル基、ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。また、置換または非置換のカルバモイル基としては、式：



5 式中、 m は $0 \sim 4$ の整数を表す、
 で示される基等が挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕におけるRが置換または非置換の複素環式基である場合、複素環式基上の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、保護された水酸基、保護されたアミノ基等が挙げられる。

Rにおける複素環式基は、非置換でも、上記置換基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されたものでもよい。

本発明の目的化合物〔I〕におけるRが置換または非置換の複素環式基である場合、該複素環式基としては、例えば、ピリジル基、インドリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、ピリミジニル基、チエニル基、ベンゾ〔b〕フリル基、ベンゾ〔b〕チエニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、5，11-ジヒドロジベンゾ〔b，e〕〔1，4〕オキサゼピン-5-イル基、ジヒドロピラゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。

20 本発明の目的化合物〔I〕におけるRが置換または非置換のアリール基である場合、アリール基上の置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン低級アルキルカルバモイル基、モルホリニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、水酸基、保護された水酸基、保護されたアミノ基等が挙げられる。

25 Rにおけるアリール基は、非置換でも、上記置換基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されたものでもよい。

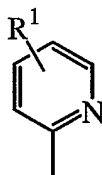
本発明の目的化合物 [I] における R が置換または非置換のアリール基である場合、該アリール基の具体例としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、フェナントレニル基等が挙げられる。

- 上記本発明の目的化合物 [I] が保護されたアミノ基を有する場合において、
- 5 当該アミノ基の保護基としては、例えば、置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニルオキシカルボニル基、アシル基、置換または非置換のアリール基置換低級アルキル基、低級アルケニル基等が挙げられ、具体的には、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基等のハロゲン原子で置換された、または非置換の低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基等の低級アルコキシ基で置換された、または非置換のアリール基置換低級アルコキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等の低級アルケニルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等のアシル基等が挙げ
- 10 られる。さらに、ベンジル基、4-メトキシベンジル基等の低級アルコキシ基で置換された、または非置換のアリール基置換低級アルキル基、アリル基等の低級アルケニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等も挙げられる。このうち好ましいものとしては、置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基及びtert-ブ
- 15 トキシカルボニル基が挙げられる。また、保護されたアミノ基としては、例えば、保護されるアミノ基とともにフタルイミド基を形成する場合も含まれる。

- また、本発明の目的化合物 [I] が保護された水酸基を有する場合において、当該水酸基の保護基としては、置換または非置換のアリール低級アルキル基、アシル基、置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基、トリアルキルシリル基等の慣用の保護基を挙げることができる。このうち好ましいものとしては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等の如き非置換アリール低級アルキル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル基、ベンゾイル基等のアシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等
- 25

の低級アルコキシカルボニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、
tert-ブチルジメチルシリル基等のトリ低級アルキルシリル基が挙げられ
る。さらに、トリフェニルメチル基、2-シアノエチル基等も挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] のうち、好ましい化合物としては、環Aが式：



5

で示される環であり、

R¹がトリフルオロメチル基または低級アルカノイル基、

環Bが非置換ベンゼン環、または低級アルコキシ基、（低級アルキルアミノ低
級アルカノイル）アミノ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、低級アル
10 キルカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換
されたベンゼン環、

Qが-CO-または-CH₂-、

Rが下記の（１）～（４）から選ばれる基で置換された低級アルキル基：

（１）非置換ピラゾリル基、または低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキ
15 シカルボニル基、シアノ基、アミノ基、およびヒドロキシ低級アルキル基から
選ばれる基で置換されたピラゾリル基、

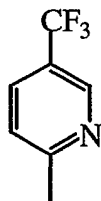
（２）ピリジル基、

（３）テトラゾリル基、または、

（４）非置換チアゾリル基、またはアミノ基で置換されたチアゾリル基、

20 である化合物が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] のうち、より好ましい化合物としては、環Aが式：



で示される環であり、

環Bがベンゼン環、

Qが-CO-

Rが非置換ピラゾリルメチル基、または低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、およびヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換

5 されたピラゾリルメチル基である化合物が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] のうち、より具体的な例としては、例えば、

2-(1H-ピラゾール-1-イル)アセチル-5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)ベンゾイルアミノ]-イソインドリン、

2-(1H-ピラゾール-1-イル)アセチル-5-[2-(5-トリフルオ
10 ロメチル-ピリジン-2-イル)-3-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ]-
イソインドリン、

2-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-5-[2-(5-トリ
フルオロメチル-ピリジン-2-イル)ベンゾイルアミノ]-イソインドリン、
またはその薬理的に許容しうる塩が挙げられる。

15 本発明の目的化合物 [I] は、環A上の置換基、環B上の置換基、および/
またはRが不斉原子を有する場合、当該不斉原子に基づく光学異性体として存
在しうるが、本発明はこれらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むも
のである。

本発明の目的化合物 [I] またはその薬理的に許容しうる塩は、アポリポ蛋
20 白B分泌抑制作用を有し、優れた血清脂質低下作用を示す。

従って、本発明の目的化合物 [I] またはその薬理的に許容し得る塩は、高
脂血症、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化、冠動脈硬化、高コレステロー
ル血症、高トリグリセリド血症、家族性高脂血症、高リポ蛋白血症、動脈硬化
症、冠動脈硬化症、冠動脈疾患症、虚血性脳疾患、卒中、循環・微小循環障害、
25 血栓症、高血糖、糖尿病、急性出血性膵炎、肥満症、脂肪症、便秘症等の予防・
治療に有用である。さらに、本発明の目的化合物 [I] は低毒性であり、医薬
として安全性が高いという特長をも有する。

本発明の目的化合物 [I] は、遊離の形でも、また、薬理的に許容し得る塩

の形でも医薬用途に使用することができる。化合物 [I] の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩または臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

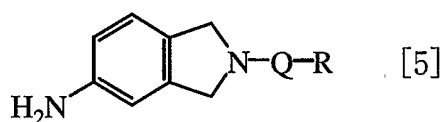
10 本発明の目的化合物 [I] またはその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

本発明の目的化合物 [I] またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、
15 1日当たり約 0.01 ~ 5 mg/kg、とりわけ約 0.1 ~ 3 mg/kg 程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約 0.1 ~ 100 mg/kg、とりわけ約 0.1 ~ 50 mg/kg 程度とするのが好ましい。

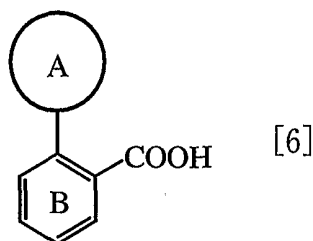
本発明によれば、目的化合物 [I] は、下記 (A法) ~ (H法) により製造することができるが、これらに限定されるものではない。

20 (A法)

本発明の目的化合物 [I] で示されるベンゾイルアミノインドリン化合物は、一般式 [5] :



但し、各記号は前記と同一意味を有する、
25 で示される化合物またはその塩と、一般式 [6] :



但し、各記号は前記と同一意味を有する、
 で示されるカルボン酸化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

- 5 本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、1，2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン等が挙げられる。
- 10 縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、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 (WSC·HCl)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジエチルシアノホスホネート (DEPC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-
- 15 トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、ヒドロキシフタルイミド (HOPht)、ペンタフルオロフェノール (Pfp-OH)
- 20 f p -OH) 等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 等が挙げられる。

縮合剤の使用量は、化合物 [5] または化合物 [6] に対し、1～10当量、好ましくは、1～2当量用いることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [5]

- 25 または化合物 [6] に対し、1～10当量、好ましくは、1～2当量用いるこ

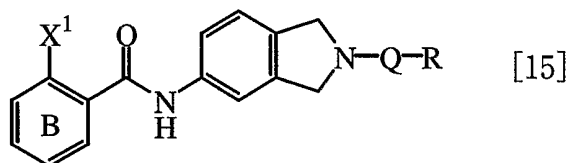
とができる。本反応は、例えば、0～100℃、好ましくは、0～50℃で実施することができる。

また、化合物〔6〕を酸クロライドまたは混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後、塩基の存在下化合物〔5〕と反応させることにより化合物〔I〕

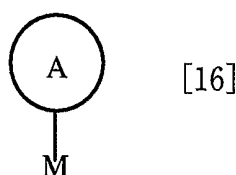
5 を得ることもできる。

(B法)

本発明の目的化合物〔I〕で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物はまた、一般式〔15〕：



10 式中、X¹は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、
で示される化合物またはその塩と、一般式〔16〕：



15 式中、Mは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、アリールオキシ基、
アリーレンジオキシ基およびアリールチオ基から選ばれる同一又は異なる置換基で配位されていてもよい金属を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とを反応させることにより製造することもできる。

20 本反応は、溶媒中、触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加剤の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、水、1-メチルピロリジノン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチルアミン、トリエチルアミン等が挙げられる。Mの金属としては、例えば、

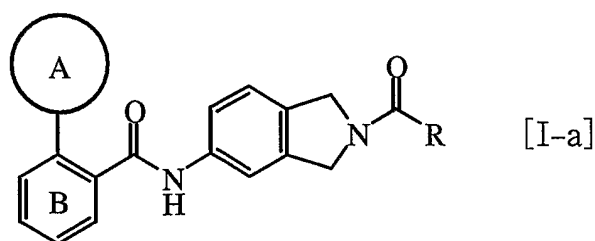
ホウ素、スズ、ケイ素、亜鉛、マグネシウム、アルミニウム、リチウム、ニッケル等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、ビスベンゾニトリルパラジウムジクロライド等が挙げられる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トルイルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）、トリフェニルアルシン、トリ（2-フリル）ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン（d p p f）、ジフェニルホスフィノブタン（d p p b）、2, 6-ジ-*tert*-ブチル-4-クレゾール等が挙げられる。

化合物 [16] の使用量は、化合物 [15] に対し、1～5当量、好ましくは、1～1.5当量用いることができる。触媒の使用量は、化合物 [15] に対し、0.001～0.5当量、好ましくは、0.05～0.2当量用いることができる。塩基の使用量は、化合物 [15] に対し、1～20当量、好ましくは、1～5当量用いることができる。添加剤の使用量は、化合物 [15] に対し、1～10当量、好ましくは、1～5当量用いることができる。本反応は、例えば、0～150℃、好ましくは、30～120℃で実施することができる。

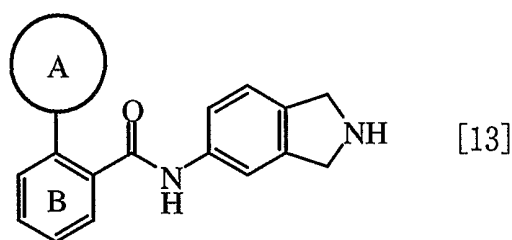
なお、脱離基 X^1 としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

(C法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I] において、Qが-CO-である化合物、すなわち、一般式 [I-a] :



で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物は、一般式 [13] :



但し、各記号は前記と同一意味を有する、
で示される化合物またはその塩と、一般式 [2] :



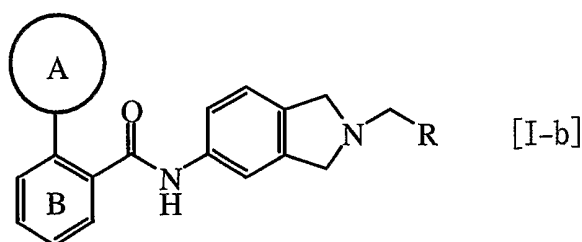
但し、記号は前記と同一意味を有する、
で示されるカルボン酸化合物またはその塩とを反応させることにより製造することもできる。

本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、前記 (A 法) の反応で用い得る溶媒として例示したものを、適宜用いることができる。また、塩基または活性化剤としても、例えば、前記 (A 法) の反応で例示したものを、適宜用いることができる。

15 また、化合物 [2] を酸クロライドまたは混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後、塩基の存在下化合物 [13] と反応させることにより化合物 [I-a] を得ることもできる。

(D 法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I] において、Q が $-CH_2-$ である化合物、すなわち、一般式 [I-b] :



但し、各記号は前記と同一意味を有する、
 で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物は、一般式 [I-a] で示される化合物またはその塩を、還元反応に付すことにより製造することができる。

- 5 還元反応は、溶媒中、適当な還元剤の存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等が挙げられる。適当な還元剤としては、例えば、ホウ素化水素ナトリウム-三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン-ジメチルスルフィド錯体、ジボラン-テトラヒドロフラン錯体等が挙げられる。
- 10 還元剤の使用量は、化合物 [I-a] に対し、1～10当量、好ましくは、1～2当量用いることができる。本反応は、例えば、-30～100℃、好ましくは、0～50℃で実施することができる。

15 (E法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-b] で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物はまた、一般式 [13] で示される化合物またはその塩と、一般式 [17] :



- 20 但し、記号は前記と同一意味を有する、
 で示されるアルデヒド化合物またはその塩とを縮合反応させた後、還元反応に付すことによっても製造することができる。

- 上記縮合反応は、溶媒中、塩基の存在下または非存在下実施することができ、続く還元反応は還元剤の存在下実施することができる。縮合反応または還元反
 25 応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、1,2-ジクロロエタン、水等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピ

ルエチルアミン、４－メチルモルホリン等が挙げられる。還元剤としては、例えば、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、水素化アルミニウムリチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素－パラジウム炭素、水素化ホウ素ナトリウム－酢酸等が挙げられる。

- 5 化合物〔１７〕の使用量は、化合物〔１３〕に対し、１～５当量、好ましくは、１～１．５当量用いることができる。塩基の使用量は、化合物〔１３〕に対し、１～２０当量、好ましくは、１～５当量用いることができる。還元剤の使用量は、化合物〔１３〕に対し、１～１０当量、好ましくは、１～５当量用いることができる。本反応は、例えば、－３０～１００℃、好ましくは、０～
- 10 ５０℃で実施することができる。

なお、上記縮合反応および還元反応は、還元的アミノ化反応としてワンポットで実施することもできる。

(Ｆ法)

- 本発明の目的化合物〔Ｉ〕のうち、一般式〔Ｉ－ｂ〕で示されるベンゾイル
- 15 アミノイソインドリン化合物はまた、一般式〔１３〕で示される化合物またはその塩と、一般式〔１８〕：



式中、 X^2 は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、
で示される化合物とを、反応させることによっても製造することができる。

- 20 本反応は、溶媒中、塩基の存在下、添加剤の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトニトリル等が挙げられる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチル
- 25 ルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられ、添加剤としては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化銅（Ⅰ）、ヨウ化銅（Ⅱ）、銅粉、ヨウ化カリウム、テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラエチルアンモニウムクロライド等のテトラ低級アルキルアンモニ

ウムハライド等が挙げられる。

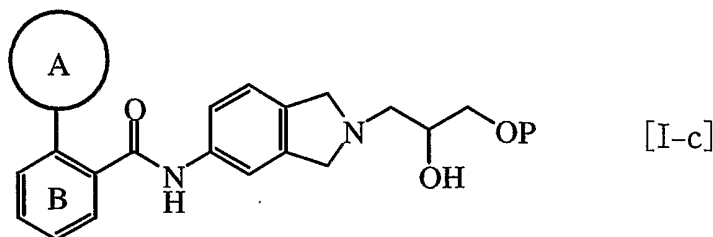
化合物 [18] の使用量は、化合物 [13] に対し、1～5当量、好ましくは、1～1.5当量用いることができる。塩基の使用量は、化合物 [13] に対し、1～20当量、好ましくは、1～5当量用いることができる。添加剤の使用量は、化合物 [13] に対し、1～10当量、好ましくは、1～5当量用いることができる。本反応は、例えば、 $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で実施することができる。

なお、脱離基 X^2 としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-
10 トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、水酸基等が挙げられる。

また、脱離基 X^2 が水酸基の場合は、トリフェニルホスフィン—ジエチルアゾジカルボキシレート、トリフェニルホスフィン—ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等の光延試薬を用いることもできる。

15 (G法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-c] :



式中、Pは水酸基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、

20 で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物は、一般式 [13] で示される化合物またはその塩と、一般式 [19] :

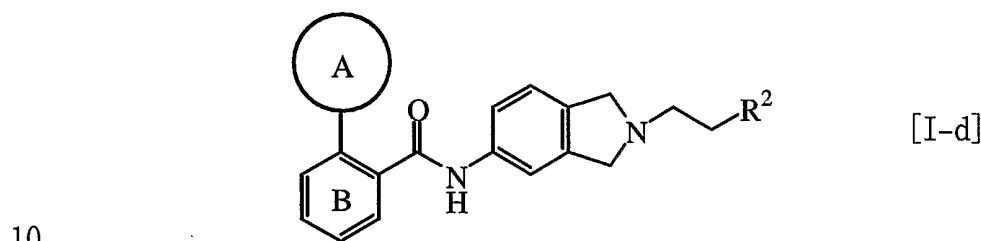


但し、記号は前記と同一意味を有する、
で示される化合物とを、反応させることにより製造することができる。

本反応は、溶媒中、塩基の存在下、添加剤の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジメチルホルムアミド、アセトニリル等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン等が挙げられる。
 5 添加剤としては、例えば、塩化アンモニウム、ヨウ化スズ (I I) 等が挙げられる。

(H法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-d] :



式中、 R^2 は置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、
 で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物は、一般式 [13] で示される化合物またはその塩と、一般式 [20] :



但し、記号は前記と同一意味を有する、
 で示される化合物とを、反応させることにより製造することができる。

本反応は、溶媒中、塩基または酸の存在下または非存在下、実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、
 20 メタノール、エタノール、プロパノール等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等が挙げられる。酸としては、例えば、酢酸、ギ酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] は、上述の如くして得られる化合物の環A上の置換基、環B上の置換基および/または基Rを、目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目
 25

的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば（a法）～（i法）の如く実施することができる。

（a法：アミノ基のアルキル化（還元的アミノ化））

- 5 一般式 [I] における基Rが置換または非置換の低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ基）を含有する置換基である目的化合物 [I] は、基Rが保護されていない1級または2級アミノ基を含有する置換基である対応化合物 [I] と対応するアルデヒド化合物（例えば、ホルムアルデヒド）から、前記（E法）と同様に処理することにより製造することができる。

（b法：カルボニル基のオキシム化）

- 10 一般式 [I] における環A上の置換基がオキシムを含有する置換基である目的化合物 [I] は、環A上の置換基がカルボニル基を含有する置換基である対応化合物 [I] とヒドロキシルアミンとを、慣用の方法で反応させることにより製造することができる。

（c法：アミド化）

- 15 一般式 [I] における環A上の置換基、環B上の置換基、および／または基Rが置換または非置換のカルバモイル基を含有する置換基である目的化合物 [I] は、環A上の置換基、環B上の置換基、および／または基Rがカルボキシル基を含有する置換基である対応化合物 [I] と対応する1級または2級アミン化合物から、（A法）と同様に処理することにより製造することができる。

- 20 （d法；N-アシル化）

- 一般式 [I] における環A上の置換基、環B上の置換基、および／または基Rがアシルアミノ基を含有する置換基である目的化合物 [I] は、環A上の置換基、環B上の置換基、および／または基Rがアミノ基を含有する置換基である対応化合物 [I] と対応するアシル化剤（例えば、ピコリン酸、ジメチルアミノグリシン）とを、前記（A法）と同様に処理することにより製造することができる。
- 25

（e法：ハロゲン化アルキルの置換反応）

一般式 [I] における基Rが置換または非置換の含窒素複素環式基置換低級

アルキル基（例えば、1-ピラゾリルメチル基）または低級アルキルアミノ低級アルキル基（例えば、ジメチルアミノメチル基）である化合物 [I] は、基 R がハロゲン原子で置換された低級アルキル基（例えば、クロロメチル基）である対応化合物 [I] と、対応する置換または非置換の含窒素複素環（例えば、
5 ピラゾール）または1級もしくは2級の低級アルキルアミン（例えば、ジメチルアミン）とを、塩基の存在下、反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、または炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、フッ化セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基
10 が挙げられる。

（f 法：ニトロ基の還元反応）

一般式 [I] における環A上の置換基、環B上の置換基、および／または基 R がアミノ基を含有する置換基である目的化合物 [I] は、環A上の置換基、環B上の置換基、および／または基 R がニトロ基を含有する置換基である対応
15 化合物 [I] を、還元剤（例えば、水素／パラジウム-炭素）の存在下反応させることにより製造することができる。

（g 法：パラジウムカップリングおよび加水分解）

一般式 [I] における基 R がアセチル基を含有する置換基である目的化合物 [I] は、基 R がハロゲン原子を含有する置換基である対応化合物 [I] とトリ低級アルキル（1-低級アルコキシビニル）スズとを、触媒（例えば、ビス
20 トリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド、酢酸パラジウム等）存在下反応させた後、加水分解することにより製造することができる。

（h 法：カルボニル基の還元）

一般式 [I] における環A上の置換基および／または基 R が水酸基を含有する置換基である目的化合物 [I] は、環A上の置換基および／または基 R がカルボニル基を含有する置換基である対応化合物 [I] を、慣用の還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム等）で処理することにより製造することができる。

(i 法：アジド化および還元反応)

一般式 [I] における基 R がアミノ低級アルキル基 (例えば、アミノメチル基) を含有する置換基である化合物 [I] は、基 R がハロゲン原子で置換された低級アルキル基 (例えば、クロロメチル基) を含有する置換基である対応化合物 [I] を、アジド化剤と反応させ、その後、還元反応に付すことにより製造することができる。アジド化剤としては、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化トリメチルシラン、アジ化トリブチルスズ等が挙げられる。還元剤としては、例えば、水素/パラジウム-炭素、トリフェニルホスフィン-水、亜鉛-酢酸、ヒドロサルファイトナトリウム等が挙げられる。

10 (j 法：O-アシル化またはO-アルキル化反応)

一般式 [I] における環 A 上の置換基、および/または環 B 上の置換基が、アシルオキシ基または置換または非置換の低級アルコキシ基を含有する置換基である目的化合物 [I] は、環 A 上の置換基、および/または環 B 上の置換基が水酸基を含有する置換基である対応化合物 [I] とアシル化剤 (例えば、フェニルアセチルクロリド) または置換または非置換の低級アルキルハライド (例えば、2-メトキシエチルクロリド) とを、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム) の存在下反応させることにより製造することができる。

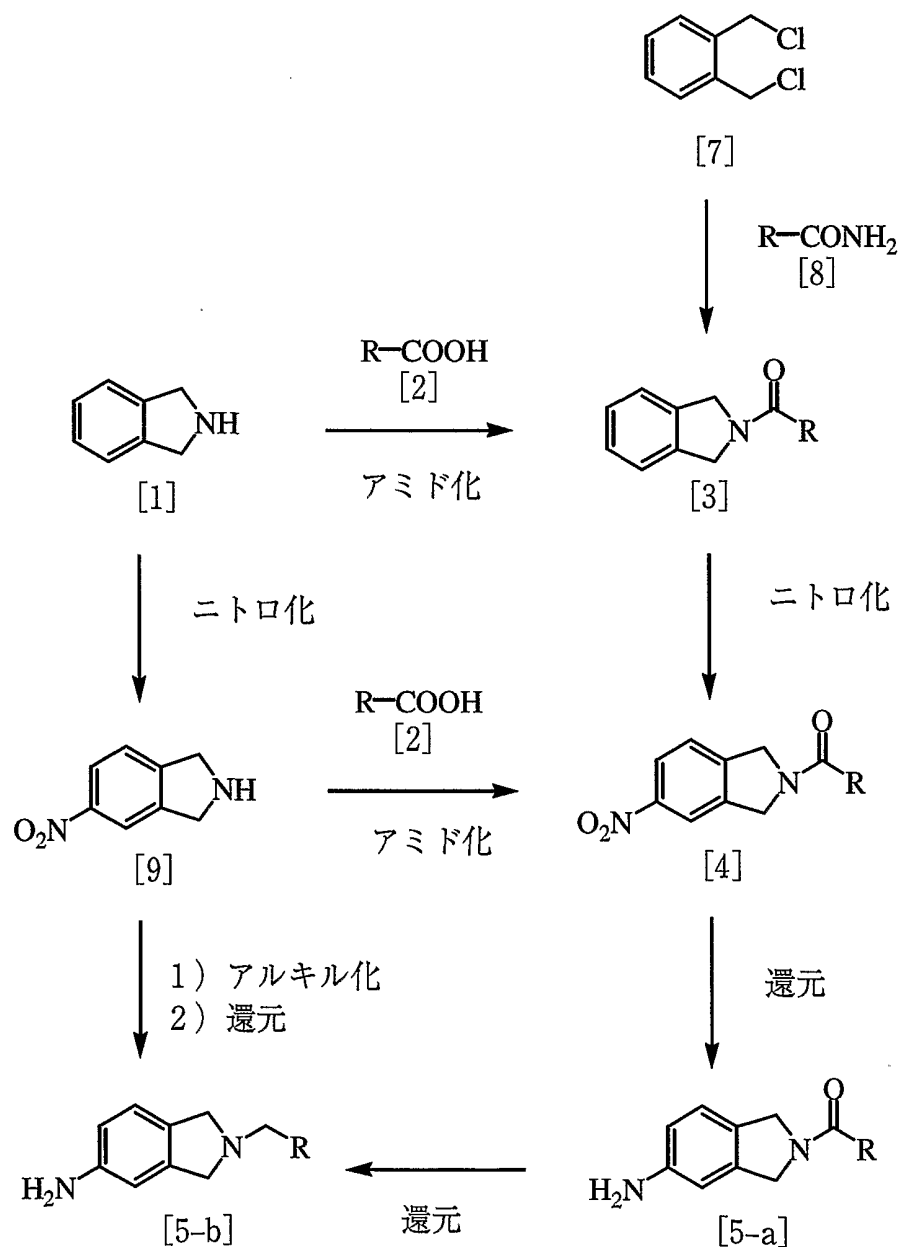
(k 法：アミドの還元反応)

一般式 [I] における環 A 上の置換基、および/または環 B 上の置換基が、置換または非置換の低級アルキルアミノ基を含有する置換基である目的化合物 [I] は、環 A 上の置換基、および/または環 B 上の置換基が置換または非置換の低級アルカノイルアミノ基を含有する置換基である対応化合物 [I] を、還元剤 (例えば、ボラン・ジメチルスルフィド錯体) の存在下反応させることにより製造することができる。

25 上述の (A 法) ~ (H 法)、あるいは (a 法) ~ (k 法) の如くして得られる本発明の目的化合物 [I] は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に知られている方法に従って行なえばよい。

次いで、上記方法に用いる原料化合物の調整方法について、以下に説明する。

原料化合物 [5] ([5-a] および [5-b]) は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



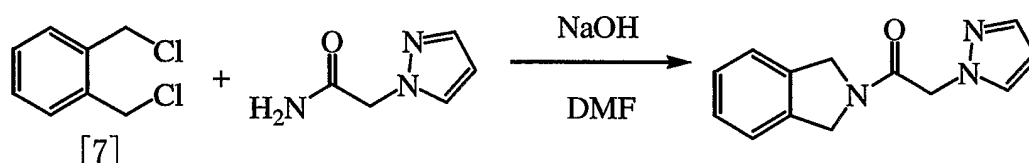
5 但し、記号は前記と同一意味を有する。

イソインドリン [1] とカルボン酸化合物 [2] から化合物 [3] を製造する反応は前記 (A 法) と同様にして実施することができる。

また、ジクロロ化合物 [7] と化合物 [8] から化合物 [3] を製造する反

応は、塩基の存在下、添加剤の存在下または非存在下実施することができる。
 塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキサイド等が挙げられる。添加剤としては、例えば、テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラエチルアンモニウムクロライド等のテトラ低級アルキルアンモニウムハライド等が挙げられる。

この工程の一例として、例えば、



が挙げられる。

化合物 [3] から化合物 [4] を製造する反応は、適当なニトロ化剤の存在下実施することができる。適当なニトロ化剤としては、例えば、濃硝酸／濃硫酸、硝酸カリウム／濃硫酸、硝酸カリウム／トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

化合物 [1] から化合物 [9] を製造する反応は、上記化合物 [3] から化合物 [4] を製造する反応と同様に実施することができる。

化合物 [9] とカルボン酸化合物 [2] から化合物 [4] を製造する反応は、前記 (A 法) と同様にして実施することができる。

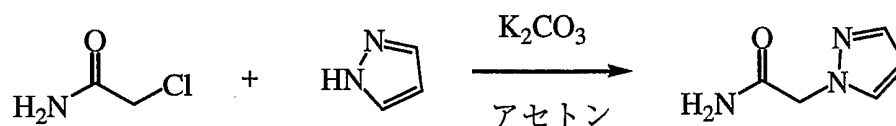
化合物 [4] から化合物 [5-a] を製造する反応は、適当な還元剤の存在下実施することができる。還元剤としては、例えば、水素／パラジウム－炭素、水素化アルミニウムリチウム、亜鉛－酢酸、塩化鉄 (II)－塩酸、塩化スズ (II)－塩酸、鉄－塩酸、鉄－塩化アンモニウム、ギ酸アンモニウム／パラジウム－炭素等が挙げられる。

化合物 [5-a] から化合物 [5-b] を製造する反応は、前記 (D 法) と同様にして実施することができる。

化合物 [9] から化合物 [5-b] を製造する反応は、前記 (F 法) と同様に処理 (N-アルキル化) した後、化合物 [4] から化合物 [5-a] を製造する反応と同様に処理 (ニトロ基の還元) することにより実施することができる。

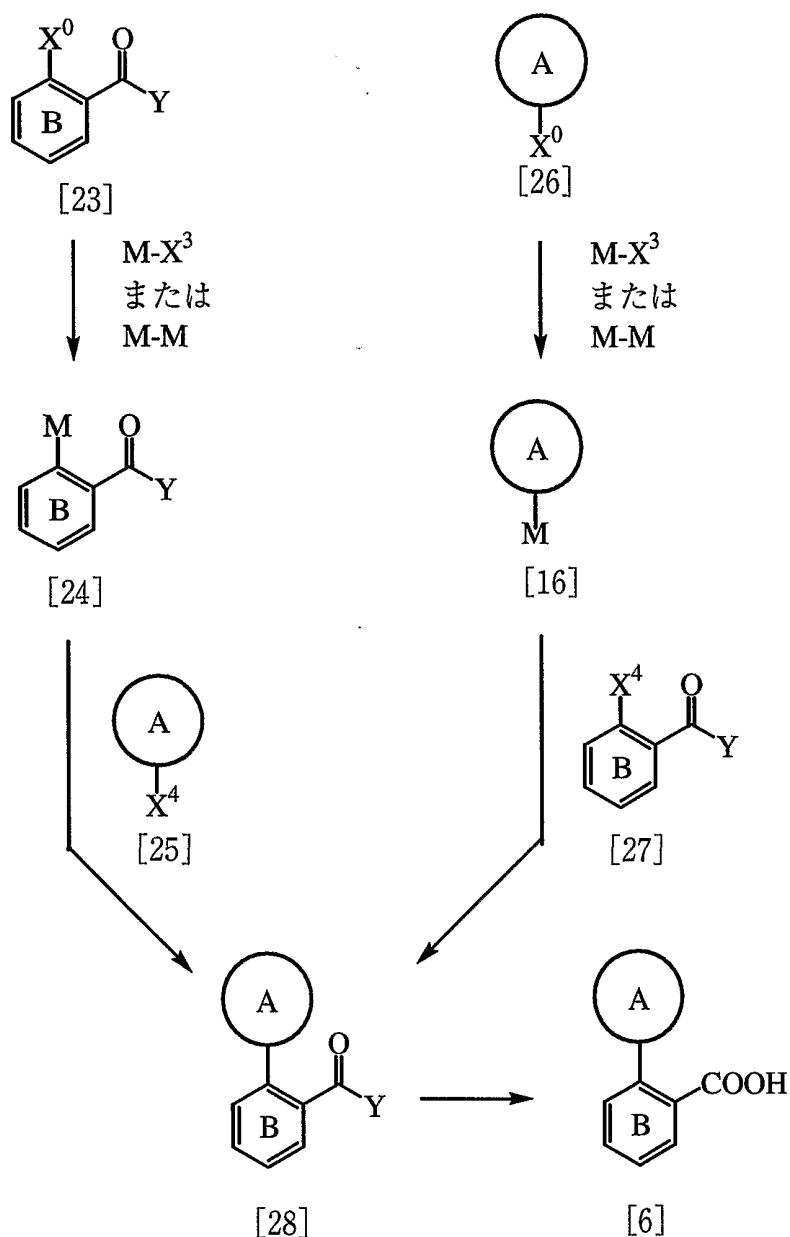
- なお、Rがハロゲン原子を有する低級アルキル基である場合、塩基の存在下もしくは非存在下、各種求核剤を反応させることにより、アルキル基上に置換基を導入することもできる。ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等が挙げられる。求核剤としては、例えば、イミダゾール、ピラゾール、ピロール、インドール、トリアゾール等の含窒素複素環式基、またはジメチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン等の1級もしくは2級の低級アルキルアミノ基等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、フッ化セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

この工程の一例として、例えば、



が挙げられる。

原料化合物〔6〕は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



式中、 X^0 は水素原子、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基、 Y は低級アルコキシカルボニル基またはモノーもしくはジ低級アルキルアミノ基、 X^3 は脱離基、 X^4 は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。

5

化合物[23]から化合物[24]を製造する反応は、次のようにして実施することができる。

X^0 が水素原子またはハロゲン原子の場合、溶媒中、塩基の存在下、添加剤の存在下または非存在下、式： $M-X^3$ または $M-M$ で示される化合物を反応

させ、必要であれば、酸で処理することにより実施することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等が挙げられる。塩基としては、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、テトラメ
 5 チルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、塩化アンモニウム等が挙げられる。

X^0 がハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合、溶媒中、触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加剤の存在下または非存在下、式： $M-X^3$ または $M-M$ で示される化合物を反応させ、必要であ
 10 れば、酸で処理することにより実施することができる。溶媒としては、例えば、ジメトキシエタン、水、エタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒等が挙げられる。触媒としては、例
 15 えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）ジクロロパラジウム等が挙げられる。塩基としては、例えば、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トル
 20 イルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン（*dppf*）、ジフェニルホスフィノブタン（*dppb*）、2, 6-ジ-*tert*-*n*-ブチル-4-クレゾール等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、塩化アンモニウム等が挙げられる。

化合物〔24〕と化合物〔25〕から化合物〔28〕を製造する反応は、溶媒中、触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加剤の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、例えば、ジメトキシエタン、水、
 25 エタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビストリフェニルホスフィ

ンパラジウムジクロライド、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、ビスベンゾニトリルパラジウムジクロライド等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、
5 トリ-*o*-トルイルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン（d p p f）、ジフェニルホスフィノブタン（d p p b）、2, 6-ジ-*tert*-ブチル-4-クレゾール等が挙げられる。

脱離基 X^3 の具体例としては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、低級アルコキシ基、シアノ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等
10 が挙げられる。

式： $M-X^3$ で示される化合物の具体例としては、トリ-*n*-ブチルスズクロライド、トリ-*n*-ブチルスズトリフルオロメタンスルホネート、トリ低級アルコキシボラン等が挙げられる。

式： $M-M$ で示される化合物の具体例としては、ビスピナコレートジボロン、
15 ビスカテコレートジボロン、ビストリ-*n*-ブチルスズ等が挙げられる。

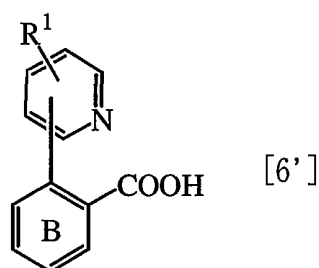
化合物〔25〕または化合物〔27〕における脱離基 X^4 の具体例としては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

化合物〔26〕から化合物〔16〕を製造する反応は、上記化合物〔23〕
20 から化合物〔24〕を製造する反応と同様に実施することができる。

化合物〔16〕から化合物〔28〕を製造する反応は、上記化合物〔24〕から化合物〔28〕を製造する反応と同様に実施することができる。

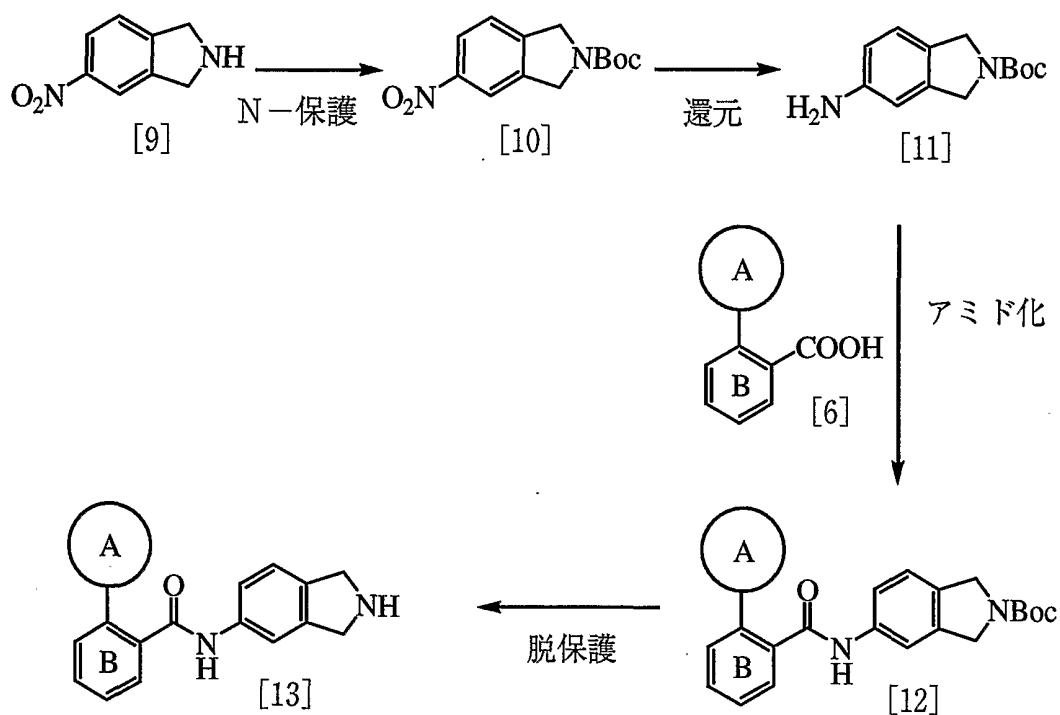
化合物〔28〕から化合物〔6〕を製造する反応は、酸あるいは塩基で処理することにより実施することができる。酸としては、例えば、濃塩酸、硫酸等
25 が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化リチウム-過酸化水素等が挙げられる。

なお、化合物〔6〕の具体例としては、一般式〔6'〕：



但し、記号は前記と同一意味を有する、
が挙げられる。

原料化合物 [13] は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



但し、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を表し、他の記号は前記と
同一意味を有する。

化合物 [9] から化合物 [10] を製造する反応は、溶媒中、ジ-tert-
ブチルジカーボネート (Boc_2O) の存在下、塩基の存在下または非存在
10 下実施することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、塩化
メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ジオキサン、酢酸エチル等が挙げられる。
塩基としては、例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、
ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、4-ジメチルアミノピリ

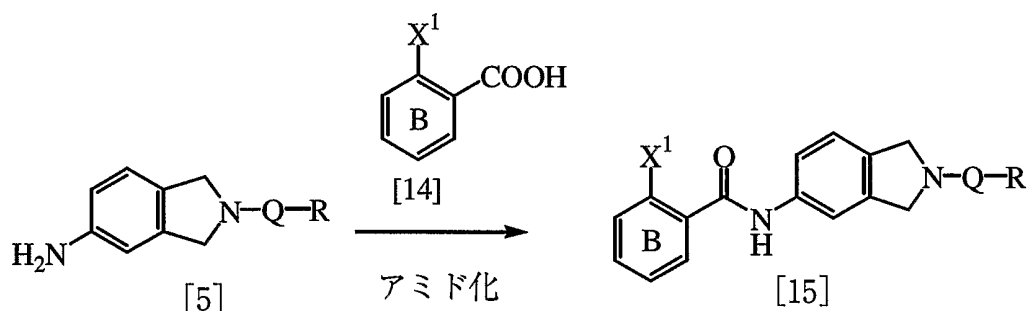
ジン等が挙げられる。

化合物 [10] から化合物 [11] を製造する反応は、化合物 [4] から化合物 [5-a] を製造する反応と同様に実施することができる。

化合物 [11] と化合物 [6] から化合物 [12] を製造する反応は、前記
5 (A法) と同様にして実施することができる。

化合物 [12] から化合物 [13] を製造する反応は、Boc基の脱保護剤の存在下実施することができる。Boc基の脱保護剤としては、例えば、塩酸-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、トリフルオロ酢酸、ヨードトリメチルシラン等が挙げられる。

10 原料化合物は [15] は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



但し、各記号は前記と同一意味を有する。

化合物 [5] と化合物 [14] から化合物 [15] を製造する反応は、前記
15 (A法) と同様にして実施することができる。

上記化合物 [I-a]、[I-b]、[I-c]、または [I-d] を製造するにあたり、各中間体化合物は前記化学反応式に示しているものだけでなく、反応に悪影響を及ぼさなければ、その塩またはその反応性誘導体も、適宜用いることができる。該塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、
20 カルシウム、マグネシウム等の金属塩、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基との塩、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸との塩が挙げら

れる。

さらに、本発明の目的化合物および原料化合物の製造に際し、原料化合物ないし各中間体が官能基を有する場合、上記で示した以外にも合成化学の常法により各官能基に適切な保護基を導入し、また、必要が無くなればそれらの保護

5 基を適宜除去してもよい。

なお、本発明において、アルキルとしては、炭素数1～16の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1～8のものが挙げられる。低級アルキルまたは低級アルコキシとは、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1～4のものが挙げられる。また、低級アル
10 カノイルとは、炭素数2～7、とりわけ炭素数2～5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、シクロアルキルとは、炭素数3～20、とりわけ炭素数3～12のものが挙げられる。シクロ低級アルキルとは、炭素数3～8、とりわけ炭素数3～6のものが挙げられる。アルケニルとは、炭素数2～16、とりわけ炭素数2～10の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、低級アルケニ
15 ルとは、炭素数2～8、とりわけ炭素数2～4のものが挙げられる。アルキレンとは、炭素数1～16、とりわけ炭素数1～10の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、低級アルキレンとは、炭素数1～8、とりわけ炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が挙げられる。複素環式基としては、例えば、窒素、
20 酸素、硫黄から選ばれる少なくとも1個の異項原子を含有する単環、2環、または3環の複素環式基が挙げられる。具体的には、ピリジル基、インドリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、プリミジニル基、チエニル基、ベンゾ [b] フリル基、ベンゾ [b] チエニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノ
25 キサリニル基、5, 11-ジヒドロ-ジベンゾ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-5-イル基、ジヒドロピラゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラニル基、フェナントリル基等が挙げられる。

実施例

上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物 [I] の具体例 (実施例) を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

実施例 1

- 5 (1) イソインドリン 699 mg、(1 H-ピラゾール-1-イル) 酢酸・塩酸塩 (参考例 1 で得られた化合物) 900 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 785 mg およびトリエチルアミン 0.81 ml のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、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 1.10 g を加えた。室温で 6 時間攪拌した後、氷水中に注ぎ、析出した粉末をろ取し、乾燥した。メタノールで再結晶することにより、2-(1 H-ピラゾール-1-イル) アセチル-イソインドリン 1.00 g を無色結晶として得た。

M. p. 215-217°C

- 15 (2) 上記 (1) で得られた化合物 11.87 g の濃硫酸 60 ml 溶液に氷冷下、濃硝酸 3.6 ml を滴下し、1 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した沈殿をろ別、水洗後、乾燥した。得られた粗生成物を酢酸-水の混合溶媒で再結晶することにより、5-ニトロ-2-(1 H-ピラゾール-1-イル) アセチル-イソインドリン 10.62 g を無色結晶として得た。

M. p. 247-248°C

- 20 (3) 上記 (2) で得られた化合物 1.005 g および 10% パラジウム-炭素 98 mg の酢酸 (15 ml) 懸濁液を、水素雰囲気下、室温、常圧で 1 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮後、残渣をクロロホルム-メタノールの混合溶液で再結晶することにより、5-アミノ-2-(1 H-ピラゾール-1-イル) アセチル-イソインドリン 759 mg を無色結晶として得た。

- 25 M. p. 218-219°C

(4) 上記 (3) で得られた化合物 245 mg、2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) 安息香酸 (参考例 5 (3) で得られた化合物) 296 mg および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 149 mg のジメチルホルム

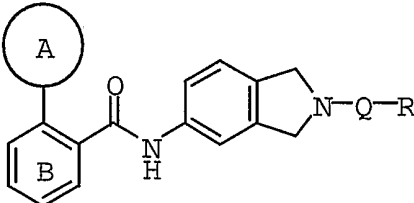
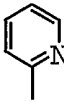
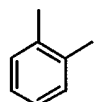
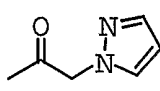
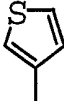
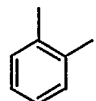
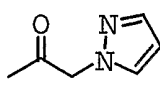
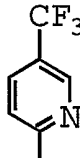
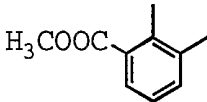
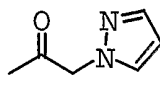
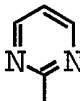
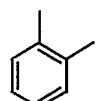
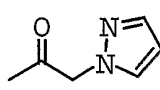
- アミド (5 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 216 mg を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を氷水 30 ml に注ぎ 30 分攪拌した後、濃アンモニア水 10 ml を加え、析出した結晶をろ取、乾燥後、酢酸エチルで再結晶することにより、
- 5 2-(1H-ピラゾール-1-イル) アセチル-5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) ベンゾイルアミノ]-イソインドリン 432 mg を無色プリズム晶として得た。

M. p. 207-209°C

実施例 2-5

- 10 対応原料化合物を実施例 1 (4) と同様に処理することにより、第1表記載の化合物を得た。

第1表

				
実施例 番号	環 A	環 B	-Q-R	物理恒数等
2				M. p. 229.5– 231.5°C
3				M. p. 231– 232.5°C
4				M. p. 141.5– 143.5°C
5				M. p. 175–179°C (分解)

実施例 6

- 5 5-アミノ-2-(1H-ピラゾール-1-イル) アセチル-イソインドリン
 (実施例 1 (3) で得られた化合物) 95 mg、2-(5-トリフルオロメチ
 ル-ピリジン-2-イル) 安息香酸 (参考例 5 (3) で得られた化合物) 12
 4 mg、トリエチルアミン 0.2 ml およびジエチルシアノホスホネート 11
 8 mg のジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液を室温で 3 日間攪拌した。反応
 10 液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄

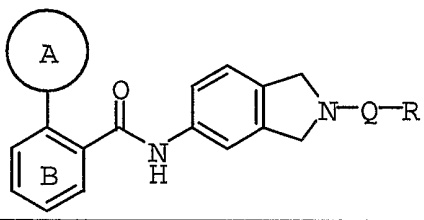
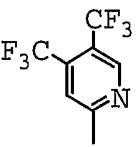
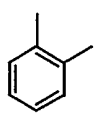
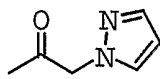
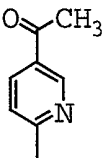
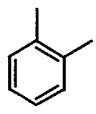
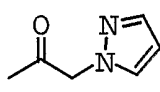
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝１００：１）で精製し、酢酸エチルで再結晶することにより、２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセチル－５－〔２－（５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－イル）ベンゾイルアミノ〕－イソインドリン（実施例１（４）で得られた化合物）１００ｍｇを得た。

実施例 ７－８

対応原料化合物を実施例６と同様に処理することにより、第２表記載の化合物を得た。

10

第２表

				
実施例 番号	環 A	環 B	－Q－R	物理恒数等
7				M. p. 211–213°C (分解)
8				M. p. 204–206°C

実施例 9

（１）イソインドリン ２２．４３ｇのメタノール（１００ｍｌ）溶液をドライアイス－アセトン浴で冷却し、これに濃硫酸 ２０．４７ｇを滴下した後、ジエチルエーテルを加え、析出した粉末をろ取した。減圧乾燥後、得られた粉末を濃硫酸 ２２０ｍｌに溶解し、氷冷下、濃硝酸 １５．８ｍｌを滴下した。２．５

時間攪拌後、氷水中に注ぎ、水酸化ナトリウム（固体のまま加えた。）を加え塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去することにより、5-ニトロイソインドリン 23.0 g を粗生成物として得た。

- 5 (2) 上記(1)で得られた化合物 494 mg および炭酸カリウム 1.24 g のトルエン (6 ml) - 水 (6 ml) の混合溶液に、2-クロロアセチルクロライド 0.36 ml を攪拌しながら滴下した。析出した粗生成物をろ別、水洗後、酢酸エチルで再結晶することにより、2-クロロアセチル-5-ニトロイソインドリン 576 mg を得た。

- 10 M. p. 158-160°C

- (3) 上記(2)で得られた化合物 76 mg のo-キシレン (3 ml) 懸濁液にピラゾール 86 mg を加え 22 時間加熱還流した。反応液をジイソプロピルエーテルに注ぎ、析出した結晶をろ取することにより、5-ニトロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)アセチルイソインドリン（実施例 1 (2) で得られた化合物） 64 mg を得た。
- 15

(4) 上記(3)で得られた化合物を、実施例 1 (3) および(4)と同様に処理することにより、実施例 1 (4) 記載の化合物を得た。

実施例 10

- (1) (1H-ピラゾール-1-イル)酢酸（参考例 2 (2) で得られた化合物） 2.56 g のテトラヒドロフラン (50 ml) 懸濁液に、-15°C でクロロ炭酸エチル 2.1 ml を加えた。反応液を 5 分間攪拌した後、トリエチルアミン 3.5 ml を加えさらに 5 分間攪拌した。反応液に濃アンモニア水 10 ml を加え 10 分間攪拌後、反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え粉末化することにより、(1H-ピラゾール-1-イル)酢酸アミド 1.17 g を粗生成物として得た。
- 20
- 25

(2) 上記(1)で得られた化合物 162 mg、 α, α' -ジクロロ-o-キシレン 187 mg、水酸化カリウム 184 mg およびテトラブチルアンモニウムクロライド 34.8 mg のアセトニトリル (5 ml) 溶液を室温で終夜攪拌

した。反応液を水に注ぎ、析出した粉末をろ別し、テトラヒドロフラン－メタノールの混合溶液で再結晶することにより、2－（1H－ピラゾール－1－イル）アセチル－イソインドリン（実施例1（1）で得られた化合物）136mgを無色結晶として得た。

- 5 （3）上記（2）で得られた化合物を、実施例1（2）～（4）と同様に処理することにより、実施例1（4）記載の化合物を得た。

実施例11

- （1）ピラゾール102gおよび2－クロロアセトアミド168gのジメチルホルムアミド（1L）溶液をドライアイス－アセトン浴で冷却した。水酸化ナトリウム72gを数回に分けて加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に、
10 o－ジクロロキシレン262gのジメチルホルムアミド（500ml）溶液を加えた後、ドライアイス－アセトン浴で冷却し、水酸化ナトリウム132gを数回に分けて加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を氷水（氷2kg、水4L）に注ぎ、10%塩酸水を加えpHを6～7とし、析出物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した後乾燥した。テトラヒドロフラン－メタノール（1：1）より再結晶することにより、2－（1H－ピラゾール－1－イル）アセチル－イソインドリン（実施例1（1）で得られた化合物）179gを無色結晶として得た。

- 15 （2）上記（1）で得られた化合物を、実施例1（2）～（4）と同様に処理することにより、実施例1（4）記載の化合物を得た。

実施例12

- 5－[2－（5－トリフルオロメチル－ピリジン－2－イル）ベンゾイルアミノ]－イソインドリン・2塩酸塩（参考例14（4）で得られた化合物）200mg、1－（2－ブロムエチル）ピラゾール（参考例4で得られた化合物）
25 115mg、ヨウ化ナトリウム72mgおよび炭酸カリウム303mgのジメチルホルムアミド懸濁液（2ml）を50℃で終夜攪拌した。反応液を希炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をプレパラ

ティブクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝１２：１）で精製した後、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル－*n*－ヘキサンの混合溶媒で再結晶することにより、２－〔２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル〕－５－〔２－（５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－イル）ベンゾイルアミノ〕－イソインドリン ５９ｍｇを無色針状晶として得た。

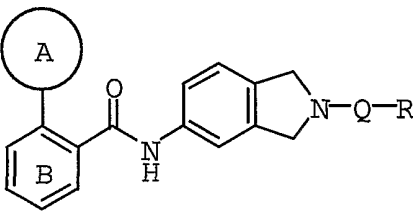
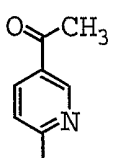
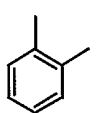
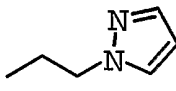
M. p. １６２．５－１６４℃

実施例 １３

対応原料化合物を実施例 １２と同様に処理することにより、第 ３表記載の化合物を得た。

10

第 ３表

				
実施例 番号	環 A	環 B	－Q－R	物理恒数等
13				M. p. 184–185℃

実施例 １４

５－〔２－（５－トリフルオロメチル－ピリジン－２－イル）ベンゾイルアミノ〕－イソインドリン・２塩酸塩（参考例 １４（４）で得られた化合物） ３６４ｍｇ、（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）酢酸・塩酸塩（参考例 １で得られた化合物） １５６ｍｇ、４－ジメチルアミノピリジン １１７ｍｇ、トリエチルアミン １７０ｍｇ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 １９９ｍｇを用い、アルゴン雰囲気下、実施例 １（４）と同様に処理することにより、２－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセチル

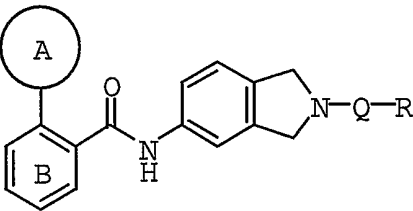
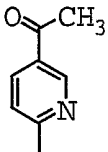
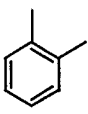
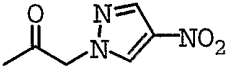
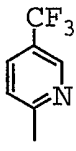
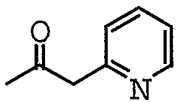
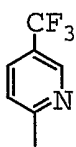
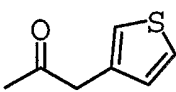
20

－5－[2－（5－トリフルオロメチル－ピリジン－2－イル）ベンゾイルアミノ]－イソインドリン（実施例1（4）記載の化合物）252mgを無色プリズム晶として得た。

実施例15－17

- 5 対応原料化合物を実施例14と同様に処理することにより、第4表記載の化合物を得た。

第4表

				
実施例 番号	環A	環B	－Q－R	物理恒数等
15				M. p. 159–161°C
16				M. p. 142–146°C
17				M. p. 201–203°C (分解)

10 実施例18

(1) アルゴン雰囲気下、5－アミノ－2－（1H－ピラゾール－1－イル）アセチル－イソインドリン（実施例1（3）で得られた化合物）800mgの無水テトラヒドロフラン（80ml）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム625mgを加えた。この混合物に、氷冷下、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体

3. 0.4 gを加え、徐々に昇温しながら1時間加熱還流した。室温まで冷却し、10%塩酸水10 mlを滴下し、1時間加熱還流した。室温まで冷却し、炭酸カリウム（固体のまま加える）を加えて反応混合物の液性を塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をプレパラティブクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝18：1）で精製した後、酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルの混合溶液で再結晶することにより、5－アミノ－2－[2－（1H－ピラゾール－1－イル）エチル]－イソインドリン395 mgを無色針状晶として得た。

10 M. p. 109－111℃

（2）上記（1）で得られた化合物259 mgおよび2－（5－トリフルオロメチル－ピリジン－2－イル）安息香酸（参考例5（3）で得られた化合物）を実施例1（4）と同様に処理することにより、2－[2－（1H－ピラゾール－1－イル）エチル]－5－[2－（5－トリフルオロメチル－ピリジン－2－イル）ベンゾイルアミノ]－イソインドリン（実施例12で得られた化合物）437 mgを得た。

実施例19

（1）5－アミノ－2－（1H－ピラゾール－1－イル）アセチル－イソインドリン（実施例1（3）で得られた化合物）533 mg、2－ヨード安息香酸610 mgおよび1－ヒドロキシベンゾトリアゾール334 mgのジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に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480 mgを加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した沈殿物をろ取し、酢酸エチル－n－ヘキサン

20 の混合溶液で再結晶することにより、2－（1H－ピラゾール－1－イル）アセチル－5－（2－ヨード－ベンゾイルアミノ）－イソインドリン800 mg

25 を無色針状晶として得た。

MS (APCI) m/z ; 473 (M+H), IR (nujol) cm⁻¹ ; 1671, 1644

- (2) 上記 (1) で得られた化合物 300 mg、3-ピリジルトリブチルスズ 468 mg、トリフェニルホスフィン 33 mg、臭化銅 (I) 18 mg、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド 45 mg および少量の 2, 6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾールのジオキサン溶液 (10 ml) を 3 日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、更に 10 % フッ化カリウム水溶液 15 ml を加え攪拌した。不溶物をセライトろ過し、ろ液の有機層を分離して水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム:メタノール=20:1) で精製した後、クロロホルム-メタノールの混合溶液で再結晶することにより、2-(1H-ピラゾール-1-イル)アセチル-5-[2-(3-ピリジル)-ベンゾイルアミノ]-イソインドリン 57 mg を得た。

M. p. 257°C (分解)

実施例 20

- (1) 5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)ベンゾイルアミノ]-イソインドリン・2 塩酸塩 (参考例 14 (4) で得られた化合物) 200 mg およびトリエチルアミン 177 mg の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、2-クロロプロピオニルクロライド 61 mg を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 5 % 塩酸水、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をプレパラティブクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム:メタノール=90:7) で精製することにより、2-(2-クロロ-1-オキソプロピル)-5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)ベンゾイルアミノ]-イソインドリン 115 mg を得た。

MS (APCI) m/z; 474 (M+H), IR (nujol) cm⁻¹; 1654, 1645, 1604

- (2) 上記 (1) で得られた化合物 107 mg、ピラゾール 46 mg、無水炭

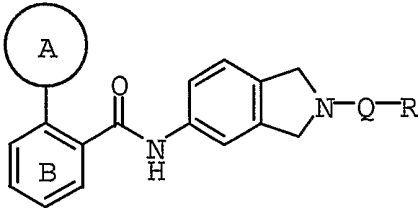
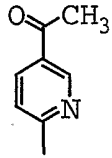
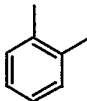
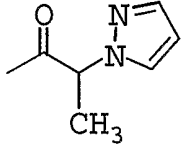
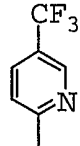
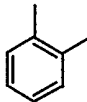
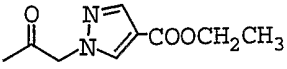
- 酸カリウム 63 mg およびヨウ化ナトリウム 37 mg のジメチルホルムアミド (12 ml) 溶液を、80℃で5時間加熱撹拌した。反応液を希炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を、プレパラティブ
- 5 クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝15：1）で精製した後、酢酸エチル－ジイソプロピルエーテル－*n*－ヘキサンの混合溶液で再結晶することにより、2-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-オキソプロピル]-5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)ベンゾイルアミノ]-イソインドリン 63 mg を無色針状晶として得た。
- 10 M. p. 155-157℃

実施例 21-22

対応原料化合物を実施例 20 と同様に処理することにより、第 5 表記載の化合物を得た。

第 5 表

15

				
実施例 番号	環 A	環 B	-Q-R	物理恒数等
21				M. p. 185.5- 186.5℃
22				M. p. 187.0- 190.0℃

実施例 23

(1) 3-ベンジルオキシ-2, 2-ジメチルプロピオン酸 417 mg の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、塩化オギザリル 385 μ l およびジメチルホルムアミド (1 滴) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレン (5 ml) に溶解した。この溶液を、氷冷下、5-[2-(5-トリフルオロメチルーピリジン-2-イル) ベンゾイルアミノ]-イソインドリン・2 塩酸塩 (参考例 14 (4) で得られた化合物) 422 mg およびトリエチルアミン 407 mg の塩化メチレン (10 ml) 溶液に滴下した。同温で 30 分間、室温で 2 時間攪拌した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン:クロロホルム=1:1) で精製することにより、2-(3-ベンジルオキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-5-[2-(5-トリフルオロメチルーピリジン-2-イル) ベンゾイルアミノ]-イソインドリン 125 mg を無色泡状物として得た。

MS (APCI) m/z ; 574 (M+H), IR (Nujol) cm^{-1} ; 1669, 1603

(2) 上記 (1) で得られた化合物 109 mg のエタノール (4 ml) 溶液に、水酸化パラジウム-炭素 19 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 28 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮後、残さにジイソプロピルエーテルを加えて析出した粉末をろ取することにより、2-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノイル)-5-[2-(5-トリフルオロメチルーピリジン-2-イル) ベンゾイルアミノ]-イソインドリン 50 mg を無色粉末として得た。

MS (APCI) m/z ; 484 (M+H), IR (Nujol) cm^{-1} ; 3405, 1659, 1605

25 参考例 1

ブromo酢酸 t e r t -ブチル 5.00 g のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、ピラゾール 2.09 g および炭酸カリウム 7.07 g を加えた。室温で 1 時間、50℃で 3.5 時間攪拌後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出

した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）で精製することにより、（1H-ピラゾール-1-イル）酢酸tert-ブチル4.23gを無色油状物質として得た。

- 5 （2）上記（1）で得られた化合物4.21gのジオキサン（10ml）溶液に、4M塩酸-ジオキサン溶液25mlを加え、室温で12時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、室温で1時間攪拌後、析出した粉末をろ取し、減圧下乾燥することにより、（1H-ピラゾール-1-イル）酢酸・塩酸塩3.50gを無色粉末として得た。

10 参考例2

（1）ピラゾール170g、ブromo酢酸メチル260mlおよび炭酸カリウム414gのアセトン懸濁液を、25時間加熱還流した。室温まで冷却後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を蒸留することにより、（1H-ピラゾール-1-イル）酢酸メチル580gを得た。

- 15 B. p. 105-120. 0°C (15 mmHg)

（2）上記（1）で得られた化合物219gを2M塩酸水溶液（1.5L）に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧下500mlまで濃縮し、氷冷下炭酸カリウムを加えpHを0.5-0.6とし、生成する析出物をろ取した後減圧乾燥した。テトラヒドロフラン2Lで再結晶することにより、（1H-ピ

- 20 ラゾール-1-イル）酢酸127.3gを得た。

M. p. 171-172°C

参考例3

（1）4-ニトロピラゾール1.0gおよび炭酸カリウム1.82gのジメチルホルムアミド（10ml）溶液に、ブromo酢酸tert-ブチル1.81g
25 を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、（4-ニトロ-

1 H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 *tert*-ブチル 1.88 g を淡黄色固体として得た。

MS (APCI) m/z ; 228 (M+H), IR (nujol) cm^{-1} ; 1749, 1705

- 5 (2) 上記 (1) で得られた化合物 1.87 g を参考例 1 (2) と同様に処理することにより、(4-ニトロ-1 H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 1.40 g を無色プリズム晶として得た。

M. p. 156.5–157.0 °C

参考例 4

- 10 ピラゾール 6.8 g のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム 4 g を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。1, 2-ジブロモエタン 93.5 g を氷冷下に加え、室温で終夜攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ別し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) で精製することにより、1-(2-ブ
15 ロムエチル) ピラゾール 2.0 g を無色油状物として得た。

MS (APCI) m/z ; 177, 175 (M+H)

参考例 5

- (1) アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルベンズアミド 150 g およびテトラメチルエチレンジアミン 121 ml のテトラヒドロフラン (750 ml) 溶液
20 をドライアイス-アセトン浴で冷却し、これに *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (552 ml) を滴下した。滴下後、氷冷下、さらに 1 時間攪拌した。反応液を再びドライアイス-アセトン浴で冷却し、ホウ酸トリイソプロピル 337 ml を加えた。10 分間攪拌後、ドライアイス-アセトン浴をはずし、1.5 時間攪拌した。氷冷下、反応液にジエチルエーテル 850 ml および 10%
25 塩酸水 850 ml を加えた後、室温で 1 時間激しく攪拌した。有機層を分取し、水層をさらにジエチルエーテル 500 ml で抽出後、有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗成生物を得た。

(2) アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた粗生成物180.5 gおよび2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン130.7 gのジメトキシエタン(2 L)溶液に、酢酸パラジウム4.04 g、トリフェニルホスフィン18.9 gおよび炭酸カリウム249 gの水溶液(700 ml)を加え、終夜加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を熱時セライトろ過した。ろ液を濃縮し、残渣を水2 L、ジイソプロピルエーテル1 Lで洗浄後、酢酸エチルで再結晶することにより、N, N-ジイソプロピル-2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)安息香酸アミド189.93 gを無色結晶として得た。

10 M. p. 191~192.5℃

(3) 上記(2)で得られた化合物189.5 gの濃塩酸(2.5 L)溶液を1.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、濃縮液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶液で再結晶することにより、2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)安息香酸115.86 gを無色結晶として得た。

M. p. 186.5~188.5℃

参考例6

(1) 2-ヨード安息香酸10.0 gのメタノール(100 ml)溶液に、氷冷下、塩化チオニル6 mlを加えた後、3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣の酢酸エチル溶液を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、2-ヨード安息香酸メチル10.53 gを無色油状物質として得た。

(2) アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた化合物7.87 gおよびビストリー-n-ブチルスズ34.83 gのトルエン(150 ml)溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム695 mgを加え、47時間加熱還流

した。反応液を室温まで冷却後、10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液から有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：n-ヘキサン=1：5）で精製することにより、2-（トリ-n-ブチルスズ）安息香酸メチル7.03gを無色油状物として得た。

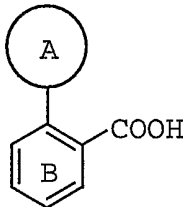
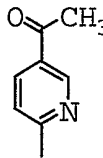
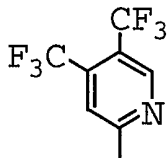
（3）アルゴン雰囲気下、上記（2）で得られた化合物639mg、2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン178mg、トリフェニルホスフィン52mg、臭化銅（I）29mg、少量の2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾールのジオキサン（5ml）溶液に、ビストリフェニルホスフィンパラジウムクロライド70mgを加え、47時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液から有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：n-ヘキサン=1：20）で精製することにより、2-（5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）安息香酸メチル159mgを無色油状物として得た。
MS（APCI）m/z；282（M+H），IR（neat）cm⁻¹；1729, 1605

（4）上記（3）で得られた化合物253mgおよび1M水酸化ナトリウム水溶液（1.35ml）のメタノール（3.0ml）溶液を50℃で4時間加熱攪拌した。メタノールを留去し、2M塩酸水で溶液をpH3に調整した後、減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮することにより、2-（5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル）安息香酸（参考例5（3）で得られた化合物）248mgを得た。

参考例7-8

対応原料化合物を参考例6（3）および（4）と同様に処理することにより、第6表記載の化合物を得た。

第6表

		
参考例番号	環 A	物理恒数等
7		M.p. 144.0–147.5°C
8		未精製

参考例 9

- 5 (1) アルゴン雰囲気下、2-ヨード安息香酸メチル 1.00 g、ビスピナコレートジボロン 1.06 g、酢酸カリウム 1.12 g のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に、ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) ジクロロパラジウム 92 mg を加え、2 時間、80 °C で加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却後、2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (9.5 ml)、ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) ジクロロパラジウム 92 mg を加え、2 時間、80 °C で加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: n-ヘキサン = 1:6) で精製することにより、2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) 安息香酸メチル (参考例 6 (3) で得られた化合物) 533 mg を無色油状物として得た。
- 10
- 15

(2) 上記 (1) で得られた化合物を参考例 6 (4) と同様に処理することに

より、2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)安息香酸(参考例5(3))で得られた化合物)を得た。

参考例10

(1) アルゴン雰囲気下、2-ヨード-安息香酸メチル1.0gのトルエン(8
5 0ml)およびエタノール(8ml)溶液に、3-チオフェンボロン酸1.2g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム220mgおよび2M炭酸ナトリウム水溶液12mlを加え、3.5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、
10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;酢酸エチル:ヘキサン=1:10)で精製することにより、2-(3-チエニル)安息香酸メチル836mgを淡赤紫色油状物として得た。

MS (EI) m/z ; 218 (M), IR (neat) cm^{-1} ; 1725

(2) 上記(1)で得られた化合物を参考例6(4)と同様に処理することにより、2-(3-チエニル)安息香酸を得た。
15

MS (ESI) m/z ; 203 (M-H), IR (nujol) cm^{-1} ; 1695, 1675

参考例11

(1) アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-安息香酸メチル500mg、2-ピリ
20 ジルトリブチルスズ1.71gのジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド164mgを加え、100℃に加熱し12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液から有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、
25 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア製)(展開溶媒;酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製することにより、2-(2-ピリジル)安息香酸メチル392mgを無色油状物として得た。

MS (APCI) m/z ; 214 (M+H), IR (neat) cm^{-1} ; 1730

(2) 上記(1)で得られた化合物を参考例6(4)と同様に処理することにより、2-(2-ピリジル)安息香酸を得た。

5 MS (ESI) m/z ; 198 (M-H), IR (nujol) cm^{-1} ; 1690

参考例12

(1) アルゴン雰囲気下、2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン6.61gおよび2, 6-ジメチルフェニルボロン酸6.55gのジメトキシエタン(100ml)溶液に、酢酸パラジウム204mg、トリフェニルホスフィン955mgおよびリン酸カリウム11.59gの水溶液(35ml)を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過した。ろ液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=100:1→40:1)で精製することにより、2-(2, 6-ジメチルフェニル)-5-トリフルオロメチルピリジン2.75gを無色油状物として得た。

15 MS (APCI) m/z ; 252 (M+H), IR (Neat) cm^{-1} ; 1607

20 (2) アルゴン雰囲気下、上記(1)で得られた化合物730mgのピリジン(9ml)および水(6ml)の混合溶液に、室温で過マンガン酸カリウム2.29gを加え、48時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、過マンガン酸カリウム1.84gを加え、24時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、10%水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、不溶物をセライトろ過した。ろ液をジエチルエーテルで洗浄後、10%塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さを酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶液で再結晶することにより、2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)イソ

フタル酸 690 mg を無色針状晶として得た。

M. p. 252.0 – 254.0 °C

(3) 上記 (2) で得られた化合物 480 mg のメタノール (12 ml) 溶液に、氷冷下塩化チオニル 1.11 g を滴下し、20 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、反応液を濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製することにより、2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) イソフタル酸ジメチル (化合物 12 (3 a)) 314 mg を無色油状物として得た。

MS (APCI) m/z; 340 (M+H), IR (Neat) cm⁻¹; 1731, 1607

また、上記飽和炭酸水素ナトリウム洗浄液を、氷冷下 10% 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをメタノール-水の混合溶液で再結晶することにより、2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) イソフタル酸メチル (化合物 12 (3 b)) 76 mg を無色針状晶として得た。

M. p. 158.0 – 159.0 °C

(4) 上記 (3) で得られた化合物 12 (3 a) 309 mg のメタノール (120 ml) 溶液に、室温で 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml) を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、残さに水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、10% クエン酸水溶液で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをメタノール-水の混合溶液で再結晶することにより、2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) イソフタル酸メチル (化合物 12 (3 b) と同じ) 264 mg を無色針状晶として得た。

参考例 13

(1) アルゴン雰囲気下、2-クロロピリミジン 579 mg および o-トリル

ボロン酸 816 mg のジメトキシエタン (15 ml) 溶液に、酢酸パラジウム 29 mg、トリフェニルホスフィン 134 mg および炭酸カリウム 1.73 g の水溶液 (6.3 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過した。ろ液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) で精製することにより、2-(2-メチルフェニル) ピリミジン 795 mg を無色油状物として得た。

MS (APCI) m/z; 171 (M+H), IR (Neat) cm^{-1} ; 15

10 69

(2) 上記 (1) で得られた化合物 340 mg を参考例 12 (2) と同様に処理することにより、2-ピリミジン-2-イル安息香酸 88 mg を粗生成物として得た。

参考例 14

- 15 (1) 5-ニトロイソインドリン粗生成物 (実施例 9 (1) で得られた化合物) 2.62 g のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、氷冷下、ジ-tert-ブチルジカルボネート 3.86 g のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し、1.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を
- 20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、n-ヘキサン-酢酸エチルの混合溶液で再結晶することにより、5-ニトロ-2-(tert-ブトキシカルボニル)-イソインドリン 3.09 g を得た。

M. p. 159-160°C

- 25 (2) 上記 (1) で得られた化合物 3.46 g および 10% パラジウム-炭素 340 mg のテトラヒドロフラン (50 ml) 懸濁液を、水素雰囲気下、常圧、室温で 1 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精

製することにより、5-アミノ-2-(tert-ブチキシルカルボニル)-イソインドリン 3.05 g を無色油状物として得た。

MS (FAB) m/z ; 235 (M+H), IR (neat) cm^{-1} ; 1687, 1632

- 5 (3) 上記(2)で得られた化合物 217 mg、2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)安息香酸(参考例5(3)で得られた化合物) 236 mg および 4-ジメチルアミノピリジン 129 mg の塩化メチレン(8 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、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 212 mg を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を
10 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム: メタノール=30:1)で精製することにより、2-(tert-ブトキシルカルボニル)-5-[2-(5-トリフルオロメチル-
15 ピリジン-2-イル)ベンゾイルアミノ]-イソインドリン 375 mg を無色泡状物として得た。

MS (APCI) m/z ; 484 (M+H), IR (nujol) cm^{-1} ; 1697, 1675, 1603

- (4) 上記(3)で得られた化合物 890 mg のジオキサン溶液(6 ml)に
20 4 M 塩酸-ジオキサン溶液 12 ml を加え、室温で1時間撹拌した。ジエチルエーテルを加え析出した沈殿をろ取することにより、5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)ベンゾイルアミノ]-イソインドリン・2 塩酸塩 846 mg を粗生成物として得た。

- MS (APCI) m/z ; 384 (M+H), IR (nujol) cm^{-1} ; 1
25 661, 1642, 1605

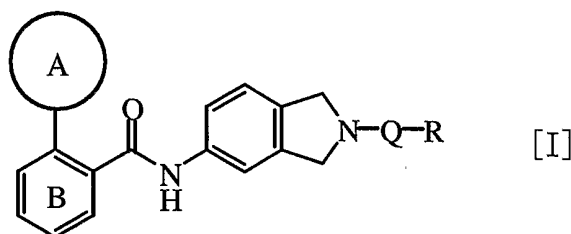
産業上の利用可能性

本発明によれば、優れたアポリポ蛋白B (Apo B) 分泌抑制作用および血

清脂質低下作用を有し医薬として有用な新規なベンゾイルアミノイソインドリン化合物、その製法およびその合成中間体が提供される。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 [I] :



- 5 式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環Bは置換または非置換のベンゼン環、Qは-CO-または-CH₂-、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表す、
- 10 で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

2. 環Aが非置換5または6員芳香族複素環式基、または下記の(1)～(10)から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換された、5または6員芳香族複素環式基：

- 15 (1) トリフルオロメチル基、
- (2) 非置換低級アルキル基、または水酸基、オキソ基およびヒドロキシイミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換された低級アルキル基、
- (3) 非置換低級アルコキシ基、または低級アルコキシ基、水酸基およびジアルキルアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換された低級
- 20 アルコキシ基、
- (4) 水酸基、
- (5) ニトロ基、
- (6) シアノ基、
- (7) 非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基およびアリール低級アルキル基から選ばれ
- 25

る基で置換されたカルバモイル基、

(8) 非置換アミノ基、またはアミノ基の保護基、低級アルキル基および低級アルキルスルホニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、

(9) 非置換低級アルカノイルオキシ基、またはアリール基で置換された低級
5 アルカノイルオキシ基、および、

(10) 低級アルコキシカルボニル基、

環Bが非置換ベンゼン環、または下記の(1)～(9)から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換されたベンゼン環：

(1) ニトロ基、

10 (2) 水酸基、

(3) 非置換低級アルコキシ基、または低級アルコキシ基、水酸基、アリール基、(低級アルキルアミノ)アリール基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニルオキシカルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルバモイル基、シアノ基、ピリジル基、ピロリジニル
15 基、モルホリニル基、ピペラジニル基および低級アルキルピペラジニル基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基、

(4) 低級アルコキシカルボニル基、

(5) 非置換アミノ基、または(i) 低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキル基アミノ基および低級アルコキシカルボニル基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置換された低級アルカノイル基、(ii) アミノ基の保護
20 基、(iii) 非置換低級アルキル基、またはピリジル基または低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基、および(iv) ピリジルカルボニル基、から選ばれる基で置換されたアミノ基、

(6) 非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基および低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたカルバモイル基、
25

(7) モルホリノカルボニル基、

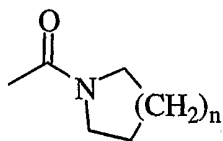
(8) シアノ基、および、

(9) 低級アルキルアミノカルボニルオキシ基、

Rが、

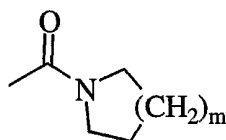
(1) 非置換低級アルキル基、または下記の (i) ~ (i x) から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換された低級アルキル基：

- 5 (i) 非置換複素環式基、または低級アルキル基；ヒドロキシ低級アルキル基；低級アルカノイル基；低級アルコキシ基；ニトロ基；低級アルコキシカルボニル基；カルボキシル基；オキソ基；トリフルオロメチル基；非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基およびヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたカルバモイル基；非置換アミノ基、または低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルアミノアルキリデン基から選ばれる基で置換されたアミノ基；シアノ基；水酸基または保護された水酸基；ハロゲン原子；およびホルミル基から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換された複素環式基、
- 15 (i i) 非置換アリール基または非置換フルオレニル基、または低級アルキル基；非置換アミノ基、または低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ハロゲン低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルカノイル基またはハロゲン低級アルカノイル基で置換されたアミノ基；低級アルコキシ基；アリール低級アルコキシ基；ベンジルオキシ低級アルコキシ基；低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；ニトロ基；水酸基または保護された水酸基；低級アルキルカルバモイル基；ハロゲン低級アルキルカルバモイル基；およびモルホリニル基から選ばれる同一または異なる 1 ~ 3 個の基で置換された、アリール基またはフルオレニル基、
- 20 (i i i) 水酸基または保護された水酸基、
- (i v) 非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基およびベンゾチアゾリル基から選ばれる基で置換されたカルバモイル基、
- (v) 式：



式中、 n は0～4の整数を表す、
で示される基、

- (v i) 低級アルコキシカルボニル基、
- 5 (v i i) 非置換アミノ基、またはアミノ基の保護基、低級アルキル基、ピリ
ジル基またはピリミジニル基で置換されたアミノ基、
- (v i i i) ハロゲン原子、および、
- (i x) オキソ基、
- (2) 非置換低級アルケニル基、またはアリール基で置換された低級アルケニ
10 ル基、
- (3) 非置換カルバモイル基、または低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル
基およびベンゾチアゾリル基から選ばれる基で置換されたカルバモイル基、
- (4) 式：



- 15 式中、 m は0～4の整数を表す、
で示される基、
- (5) 非置換複素環式基、または低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ア
ルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、保護されていても
よい水酸基および保護されていてもよいアミノ基から選ばれる同一または異なる
20 る1～3個の基で置換された複素環式基、または、
- (6) 非置換アリール基、または低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ア
ルキルカルバモイル基、ハロゲン低級アルキルカルバモイル基、モルホリニル
基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、保護されていてもよい水酸基および保
護されていてもよいアミノ基から選ばれる同一または異なる1～3個の基で置
25 換されたアリール基、

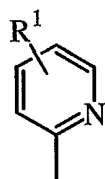
である請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 5または6員芳香族複素環式基が窒素、酸素および硫黄原子から選ばれる同一または異なる1～4個の異項原子を含む5または6員芳香族複素環式基である請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。

- 5 4. 5または6員芳香族複素環式基がピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基またはピラゾリル基である請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。

- 10 5. 複素環式基が、ピリジル基、インドリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、ピリミジニル基、チエニル基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チエニル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]オキサゼピン-5-イル基、ジヒドロピラゾリル基、またはテトラゾリル基、アリール基がフェニル基、ナフチル基、
15 アンスラニル基、またはフェナントレニル基である請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の化合物。

6. 一般式 [I] において環Aが式：



で示される環であり、

- 20 R¹がトリフルオロメチル基または低級アルカノイル基、
環Bが非置換ベンゼン環、または低級アルコキシ基、（低級アルキルアミノ低級アルカノイル）アミノ基、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されたベンゼン環、
25 Rが下記の（1）～（4）から選ばれる基で置換された低級アルキル基：
（1）非置換ピラゾリル基、または低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキ

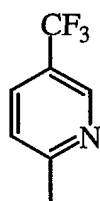
シカルボニル基、シアノ基、アミノ基およびヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたピラゾリル基、

(2) ピリジル基、

(3) テトラゾリル基、または、

- 5 (4) 非置換チアゾリル基、またはアミノ基で置換されたチアゾリル基、
である請求の範囲第5項記載の化合物。

7. 一般式 [I] において環Aが式：



で示される環であり、

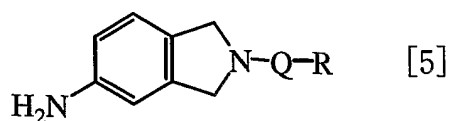
- 10 環Bがベンゼン環、

Qが-CO-

Rが非置換ピラゾリルメチル基、または低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基およびヒドロキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたピラゾリルメチル基である請求の範囲第6項記載の化合物。

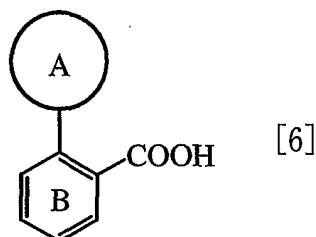
- 15 8. 2-(1H-ピラゾール-1-イル) アセチル-5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) ベンゾイルアミノ] -イソインドリン、
2-(1H-ピラゾール-1-イル) アセチル-5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) -3-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ] -イソインドリン、
20 2-[2-(1H-ピラゾール-1-イル) エチル] -5-[2-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) ベンゾイルアミノ] -イソインドリン、
またはその薬理的に許容しうる塩。

9. 一般式 [5] :



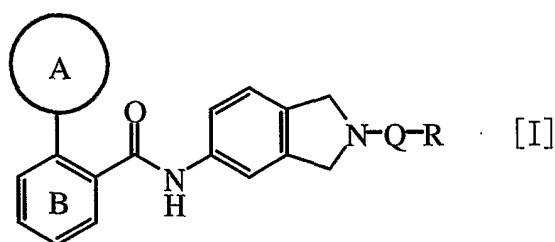
式中、Qは—CO—または—CH₂—、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表す、

- 5 示される化合物またはその塩と、一般式〔6〕：



式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環Bは置換または非置換のベンゼン環を表す、

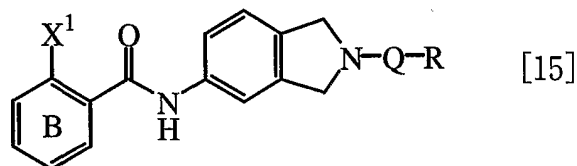
- で示されるカルボン酸化合物またはその塩とを反応させ、所望により生成物を
10 薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式〔I〕：



但し、各記号は前記と同一意味を有する、

で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容し得る塩の製法。

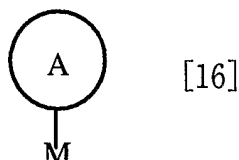
- 15 10. 一般式〔15〕：



式中、環Bは置換または非置換のベンゼン環、Qは—CO—または—CH₂—、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換また

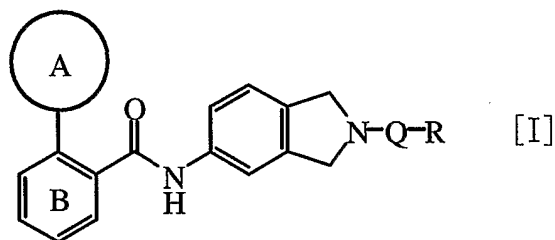
は非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基、 X^1 は脱離基を表す、

で示される化合物またはその塩と、一般式 [16] :



- 5 式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、Mは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、アリールオキシ基、アリーレンジオキシ基およびアリールチオ基から選ばれる同一又は異なる置換基で配位されていてもよい金属を表す、

- 10 で示される化合物とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I] :

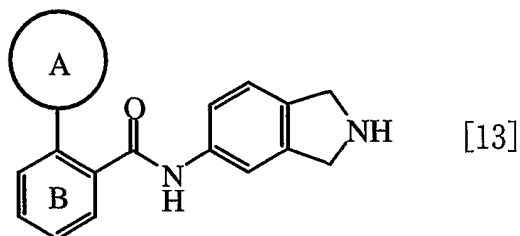


但し、各記号は前記と同一意味を有する、

で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容し

- 15 得る塩の製法。

11. 一般式 [13] :

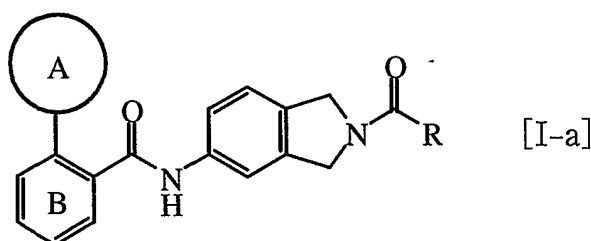


式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環Bは置換または非置換のベンゼン環を表す、

で示される化合物またはその塩と、一般式 [2] :

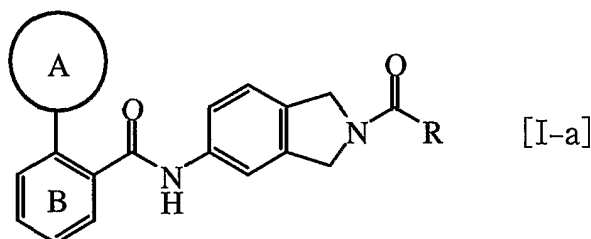


- 5 式中、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表す、
で示されるカルボン酸化合物またはその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I-a] :



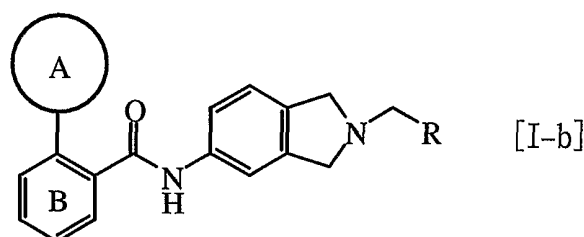
- 但し、各記号は前記と同一意味を有する、
10 で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容し得る塩の製法。

1 2. 一般式 [I-a] :



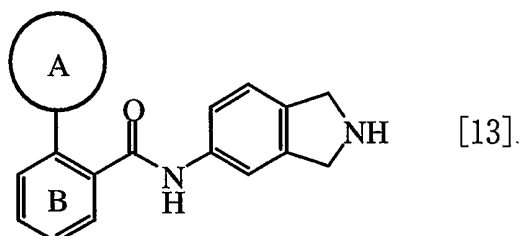
- 15 式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環Bは置換または非置換のベンゼン環、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表す、

- 20 で示される化合物またはその塩を還元反応に付し、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I-b] :



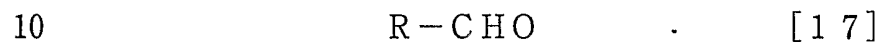
但し、各記号は前記と同一意味を有する、
 で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容し
 得る塩の製法。

5 13. 一般式 [13] :



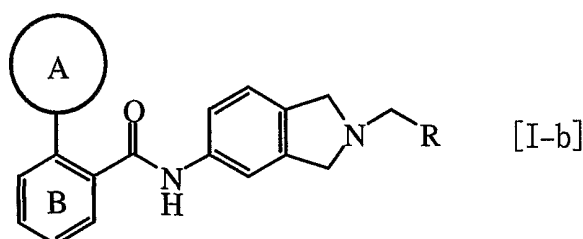
式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環
 Bは置換または非置換のベンゼン環を表す、

で示される化合物またはその塩と、一般式 [17] :



式中、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の
 低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または
 非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表す、

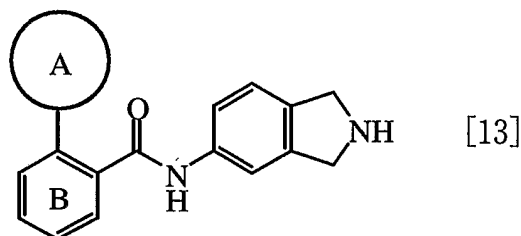
15 で示されるアルデヒド化合物またはその塩とを縮合反応させた後、還元反応に
 付し、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一
 般式 [I-b] :



但し、各記号は前記と同一意味を有する、

で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容し得る塩の製法。

14. 一般式 [13] :



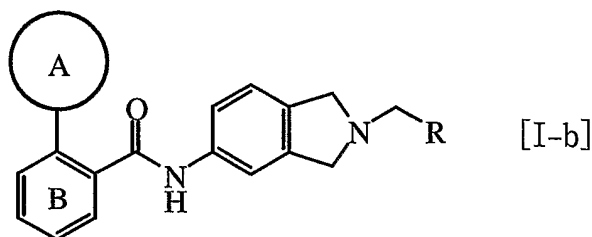
5 式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環Bは置換または非置換のベンゼン環を表す、

で示される化合物またはその塩と、一般式 [18] :



10 式中、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基、 X^2 は脱離基を表す、

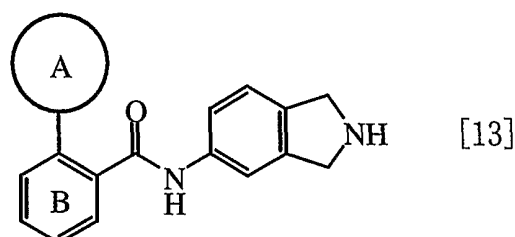
で示される化合物またはその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I-b] :



15

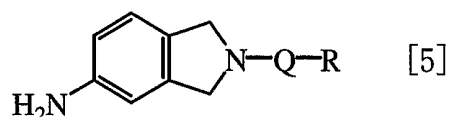
但し、各記号は前記と同一意味を有する、
で示されるベンゾイルアミノイソインドリン化合物またはその薬理的に許容し得る塩の製法。

15. 一般式 [13] :



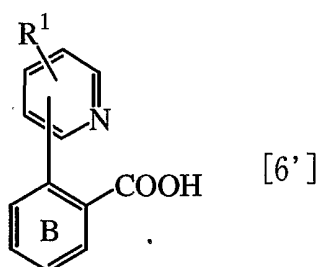
式中、環Aは置換または非置換の5または6員芳香族複素環式基、環Bは置換または非置換のベンゼン環を表す、
で示される化合物またはその塩。

5 16. 一般式 [5] :



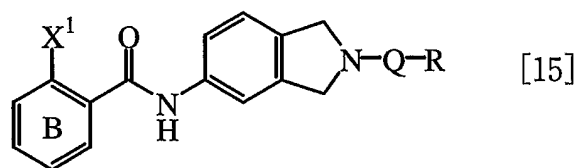
式中、Qは-CO-または-CH₂-、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基を表す、
10 で示される化合物またはその塩。

17. 一般式 [6'] :



式中、R¹はトリフルオロメチル基または低級アルカノイル基、環Bは置換または非置換のベンゼン環を表す、
15 で示される化合物またはその塩。

18. [15] :



- 5 式中、環Bは置換または非置換のベンゼン環、Qは $-CO-$ または $-CH_2-$ 、Rは置換または非置換の低級アルキル基、置換または非置換の低級アルケニル基、置換または非置換のカルバモイル基、置換または非置換の複素環式基、または置換または非置換のアリール基、 X^1 は脱離基を表す、
で示される化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06843

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D209/44, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 409/12, 409/14, 213/55 // A61K31/4155, 4439, 506, A61P3/06				
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) Int.Cl ⁷ C07D209/44, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 409/12, 409/14, 213/55, A61K31/4155, 4439, 506, A61P3/06				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS, CAOLD, REGISTRY (STN)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO 98/23593 A1 (PFIZER INC.), 04 June, 1997 (04.06.97), & AU 9746347 A & ZA 9710641 A & NO 9902525 A & EP 944602 A1 & NZ 335162 A & CN 1238764 A & HU 9903479 A & BR 9714364 A & JP 2000-505810 A & CZ 9901858 A & US 6121283 A & KR 2000057269 A & SK 9900654 A	1-18		
A	WO 97/41111 A1 (PFIZER INC.), 06 November, 1997 (06.11.97), & AU 9722266 A & ZA 9703696 A & EP 902785 A1 & CN 1216988 A & JP 11-507959 A & CZ 9803464 A & BR 9709137 A & US 5998623 A & HU 9902157 A & KR 2000065152 A	1-18		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td> * 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 document 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 </td> <td> "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 </td> </tr> </table>			* 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 document 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
* 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 document 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 25 October, 2001 (25.10.01)		Date of mailing of the international search report 06 November, 2001 (06.11.01)		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/40640 A1 (PFIZER INC.), 19 December, 1996 (19.12.96), & NO 9602385 A & AU 9654784 A & CZ 9601644 A & SK 9600726 A & KR 97003589 A & SG 44952 A & HU 9601566 A & NZ 286733 A & ZA 9604727 A & EP 832069 A1 & FI 9704440 A & BR 9602628 A & US 5919795 A & AU 9935853 A & JP 11-514964 A & CN 1141918 A & AU 200116391 A & IL 135375 A & IL 135377 A & IL 135376 A	1-18
A	WO 98/54135 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.), 03 December, 1998 (03.12.98), & AU 9875482 A & EP 999208 A1	1-18
X	Chemical Abstracts, Vol.63, abstract No.16310a	16
X	GB 989917 A (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN), 22 April, 1965 (22.04.65), & DD 36432 A	16
X	GB 984517 A (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN), 24 February, 1965 (24.02.65), & BE 634851 A	16, 18
EX	WO 01/68585 A1 (FUJIWSAWA PHARM. CO., LTD.), 20 September, 2001 (20.09.01), RN=361551-53-3 (Family: none)	16
PX	WO 01/12601 A1 (WAKUNAGA PHARM. CO., LTD.), 22 February, 2001 (22.02.01) (Family: none)	16, 18
X	WO 96/38471 A1 (PFIZER INC.), 05 December, 1996 (05.12.96), RN=185057-31-2, 185057-94-7, etc. & CA 2220055 A & EP 828754 A1 & JP 10-510511 A & NO 9602162 A & AU 9654554 A & CN 1143647 A & US 5936089 A & FI 9704368 A	16
X	WO 96/35713 A1 (PFIZER INC.), 14 November, 1996 (14.11.96), RN=185057-31-2, 185057-94-7, etc. (Family: none)	16
X	EP 587180 A2 (SQUIBB E.R., AND SONS, INC.), 16 March, 1994 (16.03.94), RN=127168-70-1, etc. & US 5374643 A & CA 2105959 A & AU 9346240 A & JP 6-293748 A	16
X	WO 94/9000 A1 (WARNER-LAMBERT CO.), 28 April, 1994 (28.04.94), RN=156694-59-6, 156695-37-3 & AU 9351715 A & EP 664807 A1 & JP 8-502483 A	16
X	GB 1165310 A (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN), 24 September, 1969 (24.09.69) (Family: none)	16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DD 65077 A (HEIDENBLUTH KARLHEINZ), 05 January, 1969 (05.01.69) (Family: none)	16
PX	EP 1099701 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 16 May, 2001 (16.05.01), RN=339538-61-3 & BR 2000005322 A & JP 2001-139555 A	17
X	WO 97/12883 A1 (BASF A.-G.), 10 April, 1997 (10.04.97), & DE 19536811 A	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06843

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest



The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06843

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Claims 1-15 and 18 relate to compounds having an isoindoline structure bearing (substituted) benzoylamino at the 5-position, but the compounds of claims 16 and 17 do not have such a structure.

Further, the compounds of claim 16 and those of claims 1-15 and 18 have in common a chemical structure of isoindoline substituted with nitrogen at the 5-position, but compounds having this chemical structure are publicly known as disclosed in the above documents. Thus, the chemical structure is not an important structural element.

Furthermore, the compounds of claim 17 and those of claims 1-15 and 18 have in common a carbonyl-substituted benzene ring structure, but this chemical structure is, needless to cite an instance, a well-known one. Thus, the chemical structure is not an important structural element.

Accordingly, this application does not comply with the requirement of unity of invention, and contains three inventions, i.e., a group of inventions of claims 1-15 and 18, the invention of claim 16 and the invention of claim 17.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/06843

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/44, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 409/12, 409/14, 213/55 //
A61K31/4155, 4439, 506, A61P3/06

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 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/44, 401/12, 401/14, 403/12, 403/14, 409/12, 409/14, 213/55,
A61K31/4155, 4439, 506, A61P3/06

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

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, CAOLD, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/23593 A1 (PFIZER INC.) 4. Jun. 1997 (04. 06. 97) & AU 9746347 A & ZA 9710641 A & NO 9902525 A & EP 944602 A1 & NZ 335162 A & CN 1238764 A & HU 9903479 A & BR 9714364 A & JP 2000-505810 A & CZ 9901858 A & US 6121283 A & KR 2000057269 A & SK 9900654 A	1-18

☒ 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

25. 10. 01

国際調査報告の発送日

06.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/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)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

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 請求の範囲の番号
A	WO 97/41111 A1(PFIZER INC.) 6. Nov. 1997(06. 11. 97) & AU 9722266 A & ZA 9703696 A & EP 902785 A1 & CN 1216988 A & JP 11-507959 A & CZ 9803464 A & BR 9709137 A & US 5998623 A & HU 9902157 A & KR 2000065152 A	1-18
A	WO 96/40640 A1(PFIZER INC.) 19. Dec. 1996(19. 12. 96) & NO 9602385 A & AU 9654784 A & CZ 9601644 A & SK 9600726 A & KR 97003589 A & SG 44952 A & HU 9601566 A & NZ 286733 A & ZA 9604727 A & EP 832069 A1 & FI 9704440 A & BR 9602628 A & US 5919795 A & AU 9935853 A & JP 11-514964 A & CN 1141918 A & AU 200116391 A & IL 135375 A & IL 135377 A & IL 135376 A	1-18
A	WO 98/54135 A1(MEIJII SEIKA KAISHA LTD.) 3. Dec. 1998(03. 12. 98) & AU 9875482 A & EP 999208 A1	1-18
X	Chemical Abstracts, vol. 63, abstract no. 16310a	16
X	GB 989917 A(VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 22. Apr. 1965(22. 04. 65) & DD 36432 A	16
X	GB 984517 A(VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 24. Feb. 1965(24. 02. 65) & BE 634851 A	16, 18
EX	WO 01/68585 A1(FUJIWSAWA PHARM. CO. LTD.) 20. Sep. 2001(20. 09. 0 1) RN=361551-53-3 (ファミリーなし)	16
PX	WO 01/12601 A1(WAKUNAGA PHARM. CO. LTD.) 22. Feb. 2001(22. 02. 01) (ファミリーなし)	16, 18
X	WO 96/38471 A1(PFIZER INC.) 5. Dec. 1996(05. 12. 96) RN=185057-3 1-2, 185057-94-7 etc. & CA 2220055 A & EP 828754 A1 & JP 10-510511 A & NO 9602162 A & AU 9654554 A & CN 1143647 A & US 5936089 A & FI 9704368 A	16
X	WO 96/35713 A1(PFIZER INC.) 14. Nov. 1996(14. 11. 96) RN=185057- 31-2, 185057-94-7 etc. (ファミリーなし)	16
X	EP 587180 A2(SQUIBB E. R., AND SONS, INC.) 16. Mar. 1994(16. 03. 9 4) RN=127168-70-1 etc. & US 5374643 A & CA 2105959 A & AU 9346240 A & JP 6-293748 A	16
X	WO 94/9000 A1(WARNER-LAMBERT CO.) 28. Apr. 1994(28. 04. 94) RN=1 56694-59-6, 156695-37-3 & AU 9351715 A & EP 664807 A1 & JP 8-502483 A	16

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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 請求の範囲の番号
X	GB 1165310 A (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 24. Sep. 1969 (24. 09. 69) (ファミリーなし)	16
X	DD 65077 A (HEIDENBLUTH KARLHEINZ) 5. Jan. 1969 (05. 01. 69) (ファミリーなし)	16
PX ア	EP 1099701 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 16. May. 2001 (16. 05. 01) RN =339538-61-3 & BR 2000005322 A & JP 2001-139555 A	17
X	WO 97/12883 A1 (BASF A. -G.) 10. Apr. 1997 (10. 04. 97) & DE 19536811 A	17

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第II欄の続き

請求の範囲1-15, 18に記載された発明は、インドリンの5位に（置換）ベンゾイルアミノ基が結合した化合物に関するものであるが、請求の範囲16, 17に記載された化合物はかかる化学構造を有しない。

そして、請求の範囲16に記載された化合物と、請求の範囲1-15, 18に関する上記化合物とは、5位が窒素で置換されたインドリンなる化学構造を共有するが、かかる化学構造を有する化合物は上記文献に記載されるように公知であり、該化学構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。

また、請求の範囲17に記載された化合物と、請求の範囲1-15, 18に記載された化合物とはカルボニルで置換されたベンゼン環である点で共通するが、かかる化学構造は例を示すまでもなく周知の化学構造であって、該構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。

したがって、本出願は単一性を有さず、請求の範囲1-15, 18と同16と同17の3の発明を包含する。