

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6181747号  
(P6181747)

(45) 発行日 平成29年8月16日(2017.8.16)

(24) 登録日 平成29年7月28日(2017.7.28)

(51) Int.Cl.

F 1

CO7C 255/53	(2006.01)	CO7C 255/53	C S P
CO7C 255/54	(2006.01)	CO7C 255/54	
CO7C 255/57	(2006.01)	CO7C 255/57	
CO7C 255/59	(2006.01)	CO7C 255/59	
CO7C 311/29	(2006.01)	CO7C 311/29	

請求項の数 42 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-513234 (P2015-513234)  
 (86) (22) 出願日 平成25年5月23日 (2013.5.23)  
 (65) 公表番号 特表2015-522547 (P2015-522547A)  
 (43) 公表日 平成27年8月6日 (2015.8.6)  
 (86) 國際出願番号 PCT/FI2013/000026  
 (87) 國際公開番号 WO2013/175053  
 (87) 國際公開日 平成25年11月28日 (2013.11.28)  
 審査請求日 平成28年4月14日 (2016.4.14)  
 (31) 優先権主張番号 61/651,217  
 (32) 優先日 平成24年5月24日 (2012.5.24)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 61/777,162  
 (32) 優先日 平成25年3月12日 (2013.3.12)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 300046083  
 オリオン コーポレーション  
 フィンランド共和国、O 2 2 0 0 エスボ  
 ー、オリオニンチエ 1  
 (74) 代理人 110001896  
 特許業務法人朝日奈特許事務所  
 (72) 発明者 アールマルク、マルコ  
 フィンランド共和国、エフィーーO 2 3 3  
 O エスパー、プリンキンマルミ 7  
 (72) 発明者 ディン ベル、ダビド  
 フィンランド共和国、エフィーーO 2 1 3  
 O エスパー、ロウヘンチエ 1 3 アー  
 5

最終頁に続く

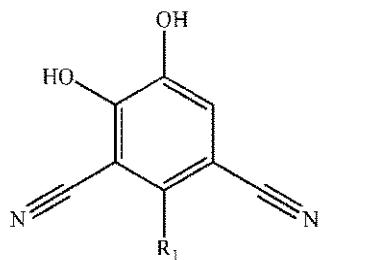
(54) 【発明の名称】カテコールO-メチルトランスフェラーゼ活性阻害化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

式中、

R<sub>1</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub>)シクロアルケニル、アリール、(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C = C -、ハロゲン、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-S-、(C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub>)シクロアルケニルオキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub>)シクロアルケニル-S-、アリールオキシ、アリール-S-、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール-S-、(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N -、(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>C = N -、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(1-アミノ-1-カルボキシメチル) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)

20

アルキル、ヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $C_1 - C_6$  )アルキル-  $S$  - (  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $R_3$  )<sub>2</sub> $N$  - (  $C_1 - C_6$  )アルキル、ヘテロシクリル(  $C_1 - C_6$  )アルキル、カルボキシ(  $C_2 - C_6$  )アルケニル、(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキル(  $C_2 - C_6$  )アルケニル、アリール(  $C_2 - C_6$  )アルケニル、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_2 - C_6$  )アルケニル、ヘテロシクリル(  $C_2 - C_6$  )アルケニル、ヘテロアリール(  $C_2 - C_6$  )アルケニル、カルボキシ(  $C_2 - C_6$  )アルキニル、(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキル(  $C_2 - C_6$  )アルキニル、アリール(  $C_2 - C_6$  )アルキニル、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_2 - C_6$  )アルキニル、ヘテロシクリル(  $C_2 - C_6$  )アルキニル、ヘテロアリール(  $C_2 - C_6$  )アルキニル、ハロ(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ、ヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ、(  $C_1 - C_6$  )アルキル- (  $C = O$  ) -  $O$  - 、  $R_5$  - (  $S = O$  ) - 、  $R_5$  - (  $O = S = O$  ) - 、ヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ- (  $C = O$  ) - (  $C_2 - C_6$  )アルケニルまたは(  $C_1 - C_6$  )アルキル- (  $C = O$  ) -  $O$  - (  $C_1 - C_6$  )アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該(  $C_4 - C_{10}$  )シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキルは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基  $R_6$  で置換されており；

$R_2$ は、各々の存在で独立してカルボキシまたはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基  $R_6$  で置換されており；

$R_3$ は、各々の存在で独立して、H、(  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキル、アリール、(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキル(  $C_1 - C_6$  )アルキル、ヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキルまたは(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキルまたはアリールは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは(  $C_1 - C_6$  )アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシまたはヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキルである1つの置換基で置換されており；

$R_4$ は、各々の存在で独立してHまたはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは(  $C_1 - C_6$  )アルキル、ハロゲンまたは(  $C_1 - C_6$  )アルコキシである1つの置換基で置換されており；

$R_5$ は、(  $C_1 - C_6$  )アルキル、アリール、ヒドロキシまたは(  $C_1 - C_6$  )アルコキシであり、該アリールは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基  $R_6$  で置換されており；

$R_6$ は、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $C_2 - C_6$  )アルケニル、カルボキシ、シアノ、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ、(  $C_1 - C_6$  )アルキル-  $S$  - 、(  $C_4 - C_{10}$  )シクロアルケニルオキシ、(  $C_4 - C_{10}$  )シクロアルケニル-  $S$  - 、アリールオキシ、アリール-  $S$  - 、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール-  $S$  - 、(  $R_7$  )<sub>2</sub> $N$  - 、ヘテロアリール、カルボキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキル、アリール(  $C_1 - C_6$  )アルキル、ハロ(  $C_1 - C_6$  )アルキル、ヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキル、ヘテロシクリル(  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $C_1 - C_6$  )アルキル- (  $C = O$  ) - 、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ- (  $C = O$  ) - 、ヘテロシクリル- (  $C = O$  ) - 、(  $R_7$  )<sub>2</sub> $N$  - (  $C = O$  ) - 、ハロ(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ、 $R_8$  - (  $S = O$  ) - 、 $R_8$  - (  $O = S = O$  ) - 、(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ- (  $C = O$  ) - (  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $R_7$  )<sub>2</sub> $N$  - (  $C = O$  ) - (  $C_1 - C_6$  )アルキルまたは(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ- (  $C = O$  ) - であり、それ自体または他の基の一部としての該アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは(  $C_1 - C_6$  )アルキルである1つの置換基で置換されており；

または、両方同じ炭素環原子に結合した  $R_6$  および  $R_6$  は、それらが結合している炭素環原子と一緒に- (  $C = O$  ) - 基を形成し；

$R_7$ は、各々の存在で独立して、H、(  $C_1 - C_6$  )アルキル、(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキ

10

20

30

40

50

ルまたはカルボキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、該 ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキルは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである 1 つの置換基で置換されており；

$R_8$  は、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシまたは ( $R_9$ )<sub>2</sub>N - であり；

$R_9$  は、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ ) アルキルである

化合物、その薬学的に許容され得る塩、その薬学的に許容され得る酯酸またはペンタン酸と形成されるヒドロキシ基のエステル、またはその薬学的に許容され得るプロパン-1-オール、ブタン-1-オールまたは 2-メチルプロパン-1-オールと形成されるカルボキシ基のエステル。

10

【請求項 2】

$R_1$  が、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、( $C_4 - C_{10}$ ) シクロアルケニル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、( $C_4 - C_{10}$ ) シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、アリール-S -、ヘテロアリール-S -、( $R_3$ )<sub>2</sub>N -、( $R_4$ )<sub>2</sub>C = N -、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $R_3$ )<sub>2</sub>N - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヘテロシクリル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、カルボキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、アリール ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ヘテロアリール ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、アリール ( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、 $R_5$  - ( $S = O$ ) -、 $R_5$  - ( $O = S = O$ ) -、または ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ - ( $C = O$ ) - ( $C_2 - C_6$ ) アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該 ( $C_4 - C_{10}$ ) シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキルは、置換されていないかまたは 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基  $R_6$  で置換されており；

$R_3$  が、各々の存在で独立して、H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、アリール、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、または ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該 ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキルまたはアリールは、置換されていないかまたは ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである 1 つの置換基で置換されており；

$R_4$  が、各々の存在で独立して H またはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲンまたは ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシである 1 つの置換基で置換されており；

$R_5$  が、アリールであり、該アリールは、1 つの置換基  $R_6$  で置換されており；

$R_6$  が、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、カルボキシ、シアノ、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル-S -、アリールオキシ、ヘテロアリール、カルボキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヘテロシクリル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキル - ( $C = O$ ) -、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ - ( $C = O$ ) -、ヘテロシクリル - ( $C = O$ ) -、( $R_7$ )<sub>2</sub>N - ( $C = O$ ) -、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 $R_8$  - ( $O = S = O$ ) -、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ - ( $C = O$ ) - ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $R_7$ )<sub>2</sub>N - ( $C = O$ ) - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルまたは ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ - ( $C = O$ ) であり、それ自体または他の基の一部としての該アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである 1 つの置換基で置換されており；

または、両方同じ炭素環原子に結合した  $R_6$  および  $R_6$  は、それらが結合している炭素環原子と一緒に - ( $C = O$ ) - 基を形成し；

$R_7$  が、各々の存在で独立して、H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキルまたはカルボキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、該 ( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキルは、置換されておらず；

20

30

40

50

$R_8$ が、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(R_9)_2N$  - であり；

$R_9$ が、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキルである

請求項1記載の化合物。

【請求項3】

$R_1$ が、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_4 - C_{10})$ シクロアルケニル、アリール、ハロゲン、 $(C_4 - C_{10})$ シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、アリール - S - 、ヘテロアリール - S - 、 $(R_3)_2N$  - 、 $(R_4)_2C = N$  - 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(R_3)_2N$  -  $(C_1 - C_6)$ アルキル、カルボキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル $(C_2 - C_6)$ アルケニルまたはアリール $(C_2 - C_6)$ アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該 $(C_4 - C_{10})$ シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_3$ が、各々の存在で独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

$R_4$ は、各々の存在で独立してHまたはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロゲンまたは $(C_1 - C_6)$ アルコキシである1つの置換基で置換されており；

$R_6$ が、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シアノ、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - S - 、カルボキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル -  $(C = O)$  - 、 $(R_7)_2N$  -  $(C = O)$  - 、 $R_8 - (O = S = O)$  - または $(C_1 - C_6)$ アルコキシ -  $(C = O)$  -  $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロシクリルは置換されておらず；

$R_7$ が、各々の存在で独立して、H、 $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルであり、該 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルは、置換されておらず；

$R_8$ が、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $(R_9)_2N$  - であり；

$R_9$ が、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキルである

請求項2記載の化合物。

【請求項4】

$R_1$ が、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、アリール、ハロゲン、アリールオキシ、アリール - S - 、 $(R_3)_2N$  - 、 $(R_4)_2C = N$  - 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル $(C_2 - C_6)$ アルケニルまたはアリール $(C_2 - C_6)$ アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは $(C_3 - C_7)$ シクロアルキルは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_3$ が、各々の存在で独立して、Hまたは $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

$R_4$ が、各々の存在で独立して、Hまたはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロゲンまたは $(C_1 - C_6)$ アルコキシである1つの置換基で置換されており；

$R_6$ が、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、シアノ、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - S - 、カルボキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヘテロシクリル -  $(C = O)$  - 、 $(R_7)_2N$  -  $(C = O)$  - 、または $R_8 - (O = S = O)$  - であり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロシクリルは置換されておらず；

$R_7$ が、各々の存在で独立して、H、または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

$R_8$ が、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキルである

請求項3記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5】

$R_1$ が、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、アリール、ハロゲン、アリールオキシ、アリール-S-、( $R_3$ )<sub>2</sub>N-、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール( $C_1 - C_6$ )アルキル、またはアリール( $C_2 - C_6$ )アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_3$ が、各々の存在で独立して、Hまたは( $C_1 - C_6$ )アルキルであり；

$R_6$ が、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、カルボキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、ハロ( $C_1 - C_6$ )アルキル、または( $R_7$ )<sub>2</sub>N-( $C = O$ )-であり；

$R_7$ が、各々の存在で独立して、H、または( $C_1 - C_6$ )アルキルである

請求項4記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R_1$ が、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、アリール、ハロゲン、アリールオキシ、アリール-S-、( $R_3$ )<sub>2</sub>N-、ヘテロアリール、アリール( $C_1 - C_6$ )アルキル、またはアリール( $C_2 - C_6$ )アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたは1つまたは2つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_3$ が、各々の存在で独立して、Hまたは( $C_1 - C_6$ )アルキルであり；

$R_6$ が、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、ハロゲン、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、カルボキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、またはハロ( $C_1 - C_6$ )アルキルである

請求項5記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R_1$ が、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、アリール、ハロゲン、アリール-S-、ヘテロアリール、またはアリール( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたは1つまたは2つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_6$ が、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、ハロゲンまたは( $C_1 - C_6$ )アルコキシである

請求項6記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R_1$ が、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、ハロゲン、アリール-S-、またはアリール( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、他の基の一部としての該アリールは、置換されていないかまたは1つまたは2つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_6$ が、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、ハロゲンまたは( $C_1 - C_6$ )アルコキシである

請求項7記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R_1$ が、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、アリール、アリール-S-、ヘテロアリールまたはアリール( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは2つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_6$ が、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、または( $C_1 - C_6$ )アルコキシである

請求項7記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R_1$ が、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、アリール-S-、またはアリール( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、他の基の一部としての該アリールは、1つまたは2つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_6$ が、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、または( $C_1 - C_6$ )アルコキシである

10

20

30

40

50

請求項 9 記載の化合物。

【請求項 1 1】

R<sub>1</sub>が(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニルである請求項 7 記載の化合物。

【請求項 1 2】

R<sub>1</sub>が、置換されていないかまたは 1 つもしくは 2 つの置換基 R<sub>6</sub>で置換されているアリールであり、R<sub>6</sub>が、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシである請求項 7 記載の化合物。

【請求項 1 3】

R<sub>1</sub>が、アリールが置換されていないかまたは 1 つもしくは 2 つの置換基 R<sub>6</sub>で置換されているアリール - S - であり、R<sub>6</sub>が、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシである請求項 7 記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

R<sub>1</sub>が、置換されていないかまたは 1 つもしくは 2 つの置換基 R<sub>6</sub>で置換されているヘテロアリールであり、R<sub>6</sub>が、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシである請求項 7 記載の化合物。

【請求項 1 5】

R<sub>1</sub>が、アリールが 1 つまたは 2 つの置換基 R<sub>6</sub>で置換されているアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり、R<sub>6</sub>が、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシである請求項 7 記載の化合物。

20

【請求項 1 6】

2 - ブロモ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (フェニルエチニル)イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (プロプ - 1 - インイル)イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル)イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (チオフェン - 2 - イル)イソフタロニトリル、

2 - (フラン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

3 ' , 4 ' , 5 ' - トリフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ナフタレン - 1 - イル)イソフタロニトリル、

30

4 ' - tert - ブチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (ヒドロキシメチル)ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ナフタレン - 2 - イル)イソフタロニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (イソプロピルチオ)ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (メチルチオ)ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロポキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

4 ' - (エチルチオ) - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロポキシ - 3 ' , 5 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

40

4 ' - ブチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 ' , 4 ' , 5 ' - トリメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 ' , 5 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

2 - シクロヘキセニル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

3 ' - エチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 4 ' , 6 - トリカルボニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (イソプロピルスルホニル)ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

50

2' , 6' - ジシアノ - 3' , 4' - ジヒドロキシ - N , N - ジメチルビフェニル - 4 -  
スルホンアミド、  
( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ペント - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
2' , 6' - ジシアノ - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 3 - カルボン酸、  
3 , 4 - ジヒドロキシ - 4' - ( 1 - メトキシエチル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニ  
トリル、  
( E ) - 2 - ( 3 , 3 - ジメチルブト - 1 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロ  
ニトリル、  
3 , 4 - ジヒドロキシ - 2' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
( E ) - 2 - ( 2 - シクロヘキシルビニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル 10  
'  
( Z ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( プロブ - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
3 - ( 2' , 6' - ジシアノ - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - イル ) プロバ  
ン酸、  
3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' - ( ヒドロキシメチル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニト  
リル、  
3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' - ( メトキシメチル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
2' , 6' - ジシアノ - 3' , 4' - ジヒドロキシ - N , N - ジプロピルビフェニル - 4 20  
- カルボキサミド、  
( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( プロブ - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
3' , 4' - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニ 30  
トリル、  
2 - ( フラン - 3 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
3 , 4 - ジヒドロキシ - 4' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニ  
トリル、  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) イソフタロニトリル、  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、 30  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、  
2 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
2 - ( ベンゾフラン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
2 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル 40  
'  
( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - スチリルイソフタロニトリル、  
4' - エチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' , 5' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( フェニルチオ ) イソフタロニトリル、 40  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルチオ ) イソフタロニトリル、  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、  
2 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシベンジル ) イソフタロニトリル、  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) イソフタロニトリル、  
4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - トリフルオロメトキシ ) ベンジル ) イソフタロニトリ  
ル、  
2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリ  
ル、  
2 - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、 50

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 5 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 3 - フルオロ - 5 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 3 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) 安息香酸、  
 2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 3 , 5 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - イソプロピルベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ナフタレン - 1 - イルメチル ) イソフタロニトリル、  
 5 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) - 2 - ヒドロキシ安息香酸、  
 2 - ( 2 , 4 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - シクロペンテニル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 ( E ) - 3 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル ) アクリル酸、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシプロブ - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - ( モルホリノメチル ) チオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 - ( 5 ' - ヘキシル - 2 , 2 ' - ビチオフェン - 5 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 5 - ヘキシルチオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 ( Z ) - 2 - ( ブト - 2 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチルブト - 2 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( ブト - 2 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メチルプロブ - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ビニルイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 - エトキシチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 2 - アリル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 ' - ( tert - ブトキシメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 3 - カルボン酸 tert -  
 ブチル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 3 ' , 6 - トリカルボニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - N , N - ジプロピルビフェニル - 3  
 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

2' , 6' - ジシアノ - N - シクロヘキシル - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 4  
 - カルボキサミド、  
 2' , 6' - ジシアノ - N - シクロヘキシル - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 3  
 - カルボキサミド、  
 2' , 6' - ジシアノ - N , N - ジエチル - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 4 -  
 カルボキサミド、  
 2' , 6' - ジシアノ - N , N - ジエチル - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 3 -  
 カルボキサミド、  
 2' , 6' - ジシアノ - N - エチル - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 3 - カルボ  
 キサミド、  
 2' , 6' - ジシアノ - 3' , 4' - ジヒドロキシ - N , N - ジメチルビフェニル - 3 -  
 カルボキサミド、  
 4' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3' , 4' - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル  
 、  
 4' - フルオロ - 3 , 3' , 4 - トリヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル  
 、  
 (E) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - フェニルプロプ - 1 - エニル) イソフタロニ  
 トリル、  
 4' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' - メトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボ  
 ニトリル、  
 5 - (2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) チオフェン - 2 - カルボン酸  
 、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4' - (メチルスルホニル) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニト  
 トリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4' - プロポキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2' , 6' - ジシアノ - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - カルボン酸、  
 4' - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニト  
 トリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル) イソフタロニトリル  
 、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4' - イソプロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4' - プロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルビニル) イソフタロニトリル、  
 2' , 6' - ジシアノ - 3' , 4' - ジヒドロキシビフェニル - 2 - カルボン酸、  
 4 - (2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル) 安息香酸、  
 (E) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシスチリル) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' , 4' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 (E) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - メチルスチリル) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) イソフタロニトリ  
 ル、  
 4' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニ  
 トリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブト - 2 - エン - 2 - イル) イソフタロニトリ  
 ル、  
 2 - (2 , 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニト  
 トリル、  
 2 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチルベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニ  
 トリル、  
 2 - (4 - (2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル) フェニル) プロパン酸  
 50

、  
 ( E ) - 2 - ( 3 - シクロペンチルプロブ - 1 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) 酢酸、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシプロブ - 1 - インイル ) イソフタロニトリル 10  
 、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) ビニル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( 2 - シクロプロピルビニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - カルボキサミド、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' , 4 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル  
 、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - イソプロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) イソフタロニトリル 20  
 、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) イソフタロニトリル  
 、  
 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニルチオ ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) フェニル ) プロパン酸メチル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルオキシ ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロスチリル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) スチリル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチルペント - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロスチリル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル 40  
 、  
 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) 酢酸、  
 2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) プロパン酸  
 、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) スチリル ) イソフタロニトリル、  
 50

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリル、  
 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸、  
 2 - ( 4 - エチルフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( o - トリルチオ ) イソフタロニトリル、  
 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 2 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸メチル、  
 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) フェニル ) 醋酸、  
 2 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸、  
 3 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) フェニル ) プロパン酸、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メトキシフェニルチオ ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) 醋酸メチル  
 、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシフェニルチオ ) イソフタロニトリル、  
 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェノキシ ) 安息香酸メチル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ピリジン - 4 - イルチオ ) イソフタロニトリル、  
 3 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸、  
 2 - ( 4 - シアノフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ナフタレン - 2 - イルチオ ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) - N , N -  
 ジエチルアセトアミド、  
 2 - ( 4 - エチルフェノキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イ  
 ルオキシ ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - イル ) 醋酸、  
 2 - ( 2 , 4 - ジメチルフェノキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) イソフタロニト  
 リル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 H - インデン - 3 - イル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( モルホリノメチル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( ( ジエチルアミノ ) メチル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル塩酸塩、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) メチル ) イソフタロ  
 ニトリル塩酸塩 ( 1 : 1 ) 、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) イソフタロニトリル、  
 2 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 6 - ジメチルモルホリノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - モルホリノイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( イソプロピルアミノ ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシプロピルアミノ ) イソフタロニトリル、  
 2 , 4 , 5 - トリヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - メトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジ  
 カルボニトリル、  
 N - プチル - 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - カルボ

10

20

30

40

50

キサミド、

- 2 - ( 3 , 3 - ジメチルブチル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( ヘキシリアルアミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( シクロヘキシリアルアミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メトキシエチルアミノ ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ペンタン - 3 - イルアミノ ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( 4 - エチルベンジリデンアミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニト 10  
 リル、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メトキシベンジリデンアミノ ) イソフタロニ  
 トリル、  
 ( E ) - 2 - ( 4 - フルオロベンジリデンアミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニ  
 トリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - トシリイソフタロニトリル、  
 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェノキシ ) 安息香酸、  
 2 - ( ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニト  
 リル、  
 2 - ( 4 - フルオロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、 20  
 2 - ( ピフェニル - 4 - イルメチル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 - エチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イルオキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイ  
 ソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリルのエナンチ  
 オマー A、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリルのエナンチ  
 オマー B、  
 2 - ( ( シクロヘキシリルメチル ) アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、 30  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - フェノキシフェニルチオ ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) ベンジル ) イソ  
 フタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) イソ  
 フタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ( 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) フェニル ) チオ )  
 イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( メチル ( p - トリル ) アミノ ) イソフタロニトリルまたは  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ( 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) メチル ) イソフタ 40  
 ロニトリル  
 である請求項 1 記載の化合物。  

【請求項 17】

( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ペント - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( 3 , 3 - ジメチルブト - 1 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロ  
 ニトリル、  
 ( Z ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( プロブ - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( プロブ - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 ( Z ) - 2 - ( ブト - 2 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチルブト - 2 - エニル ) イソフタロニトリル、 50

(E) - 2 - (ブト - 2 - エニル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - メチルプロプ - 1 - エニル) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ビニルイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) イソフタロニトリル、  
 2 - アリル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メチルブト - 2 - エン - 2 - イル) イソフタロニトリル、または  
 (E) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - メチルペント - 1 - エニル) イソフタロニトリル

である請求項 11 記載の化合物。

10

【請求項 18】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ナフタレン - 1 - イル) イソフタロニトリル、  
 4 ' - tert - ブチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロポキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 ' - ブチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 ' , 5 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 ' - エチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 ' - エチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' , 5 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 ' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 ' , 4 ' - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル  
 、  
 4 ' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - プロポキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 ' - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - プロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' , 4 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 ' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' , 4 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル  
 、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - イソプロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) イソフタロニトリル  
 、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、または  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - メトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 19】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (フェニルチオ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (p - トリルチオ) イソフタロニトリル、  
 2 - (2 , 4 - ジメチルフェニルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - (4 - エチルフェニルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

50

2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 0 - トリルチオ ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メトキシフェニルチオ ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシフェニルチオ ) イソフタロニトリル、または  
 2 - ( 4 - フルオロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 である請求項 13 記載の化合物。

## 【請求項 20】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル ) イソフタロニトリル、

10

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( チオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、

2 - ( フラン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( フラン - 3 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - メチルフラン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、

2 - ( ベンゾフラン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

、

20

2 - ( 5 - ヘキシリチオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

、

2 - ( 2 - エトキシチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

、

2 - ( 2 , 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) イソフタロニトリル、または

30

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) イソフタロニトリル

である請求項 14 記載の化合物。

## 【請求項 21】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、

2 - ( 2 , 5 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、

2 - ( 3 , 5 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - イソプロピルベンジル ) イソフタロニトリル、

40

2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 2 , 4 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 2 - エチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、または

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ( 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) メチル ) イソフタロニトリル

である請求項 15 記載の化合物。

## 【請求項 22】

( E ) - 2 - ( 3 , 3 - ジメチルブト - 1 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル である請求項 11 記載の化合物。

## 【請求項 23】

50

(E)-4,5-ジヒドロキシ-2-(プロプ-1-エニル)イソフタロニトリルである請求項11記載の化合物。

【請求項24】

4,5-ジヒドロキシ-2-(2-メチルプロプ-1-エニル)イソフタロニトリルである請求項11記載の化合物。

【請求項25】

4,5-ジヒドロキシ-2-ビニルイソフタロニトリルである請求項11記載の化合物。

【請求項26】

4,5-ジヒドロキシ-2-(プロプ-1-エン-2-イル)イソフタロニトリルである請求項11記載の化合物。

10

【請求項27】

2-アリル-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルである請求項11記載の化合物。

【請求項28】

2-(4-エチルフェニルチオ)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルである請求項13記載の化合物。

【請求項29】

4,5-ジヒドロキシ-2-(o-トリルチオ)イソフタロニトリルである請求項13記載の化合物。

20

【請求項30】

4,5-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニルチオ)イソフタロニトリルである請求項13記載の化合物。

【請求項31】

4,5-ジヒドロキシ-2-(4-メチルベンジル)イソフタロニトリルである請求項15記載の化合物。

【請求項32】

4,5-ジヒドロキシ-2-(2-メトキシベンジル)イソフタロニトリルである請求項15記載の化合物。

【請求項33】

2-(3,5-ジメチルベンジル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルである請求項15記載の化合物。

30

【請求項34】

2-(4-エチルベンジル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルである請求項15記載の化合物。

【請求項35】

2-(2-エチルベンジル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルである請求項15記載の化合物。

【請求項36】

請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬。

【請求項37】

請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物を含むパーキンソン病の治療のための医薬。

40

【請求項38】

レボドパ療法の治療効果を高めるための請求項37記載の医薬。

【請求項39】

パーキンソン病の治療のための医薬の製造のための請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項40】

活性成分として少なくとも1つの請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に許容され得る担体、希釈剤、賦形剤またはそれらの混合物とを含む医薬組成物。

【請求項41】

50

組成物が、さらに少なくとも 1 つの他の活性成分を含む請求項 4\_0 記載の医薬組成物。

【請求項 4\_2】

組成物がレボドパおよびカルビドパを含む請求項 4\_1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬理学的に活性な 2 - 置換 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルおよびその薬学的に許容され得る塩およびエステル、ならびにそれらを含む医薬組成物、およびカテコール O - メチルトランスフェラーゼ (COMT) 酵素の阻害剤としてのそれらの使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

パーキンソン病の患者の脳ではドバミンが欠乏している。レボドパは、パーキンソン病の治療に経口で用いられている。レボドパは、ドバミンの前駆体であり、脳内でドバミンに変換される。しかしながら、レボドパは COMT により、またドバデカルボキシラーゼ (DDC) により末梢系において代謝されるため、経口で投与されたレボドパのうち脳に到達するのはごく一部である。COMT は、レボドパを代謝し、治療的に不活性でレボドパと競争する場合に有害となる 3 - O - メチルドパに変換する。COMT 阻害剤は、レボドパ療法への補助としてパーキンソン病の治療のための臨床使用に有効であることが示されている。

20

【0003】

一般に、血漿中のレボドパ濃度は、脳内のレボドパレベルを反映すると考えられている。したがって、血漿中の高レボドパ濃度を達成することが望ましい。しかしながら、最適な血漿レボドパ濃度は、たとえば現在使用されている COMT 阻害剤のエンタカポンでも達成されていない。

【0004】

COMT 阻害剤はまた、たとえば、高血圧、心不全、うつ病の治療において有用であること (特許文献 1) や、糖尿病性血管不全の予防のための阻害剤として有用であること (特許文献 2) が示されている。COMT 阻害剤は、痛みの治療または制御 (特許文献 3) 、および Ek b o m ' 症候群としても知られる下肢静止不能症候群 (RLS) の治療 (特許文献 4) に有用であることも開示されている。RLS は、下肢深部の他の不快感に付隨して起こる下肢を動かしたいという抑え難い衝動によって特徴づけられる。

30

【0005】

COMT 阻害活性を有するいくつかの化合物がこの技術分野において知られている。COMT 阻害剤としてのイソフラボン誘導体が、特許文献 5 および 6 に開示されている。COMT 阻害剤としてのカテコール誘導体が、特許文献 7 ~ 29 に開示されている。COMT 阻害剤としての 3 - ヒドロキシピリジン - 4 (1H) - オン誘導体、3 - ヒドロキシピリジン - 2 (1H) - オン誘導体、および 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 (3H) - オン誘導体が、特許文献 30 ~ 32 にそれぞれ開示されている。COMT 阻害剤としてのフラボン誘導体が、特許文献 33 に開示されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】米国特許第 5 , 446 , 194 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 98 / 27973 号

【特許文献 3】国際公開第 01 / 68083 号

【特許文献 4】国際公開第 2006 / 051154 号

【特許文献 5】米国特許第 3 , 974 , 184 号明細書

【特許文献 6】中国特許出願公開第 101643465 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 5 , 236 , 952 号明細書

50

【特許文献 8】米国特許第 5,446,194 号明細書

【特許文献 9】国際公開第 96/37456 号

【特許文献 10】国際公開第 00/37423 号

【特許文献 11】国際公開第 01/98250 号

【特許文献 12】国際公開第 01/98251 号

【特許文献 13】国際公開第 02/02548 号

【特許文献 14】国際公開第 02/22551 号

【特許文献 15】国際公開第 2004/112729 号

【特許文献 16】国際公開第 2005/058228 号

【特許文献 17】国際公開第 2007/010085 号

10

【特許文献 18】国際公開第 2007/013830 号

【特許文献 19】国際公開第 2007/063789 号

【特許文献 20】国際公開第 2007/117165 号

【特許文献 21】特開 2008-308493 号公報

【特許文献 22】特開 2008-308494 号公報

【特許文献 23】特開 2008-308495 号公報

【特許文献 24】欧州特許出願公開第 2246338 号明細書

【特許文献 25】国際公開第 2009/081892 号

【特許文献 26】欧州特許出願公開第 2305633 号明細書

20

【特許文献 27】特開 2011-021010 号公報

【特許文献 28】特開 2012-051884 号公報

【特許文献 29】特開 2012-051885 号公報

【特許文献 30】国際公開第 2011/109254 号

【特許文献 31】国際公開第 2011/109261 号

【特許文献 32】国際公開第 2011/109267 号

【特許文献 33】中国特許出願公開第 102755312 号明細書

【発明の概要】

【0007】

本発明の目的は、COMT の阻害が有用であると指摘されている疾患または症状の治療に使用することができるカテコールオ-メチルトランスフェラーゼ酵素のさらなる阻害剤を提供することである。したがって、本発明の目的は、ヒトおよび動物などの哺乳類の治療において COMT 阻害剤として使用されるさらなる化合物を提供することである。さらに、本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。

30

【0008】

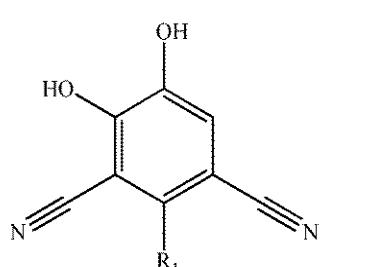
本発明の COMT 阻害剤は、レボドパ療法において改善された血漿中レボドパ濃度を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明は、一般式 I

【化 1】



式中、

R<sub>1</sub> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(

40

50

$C_3 - C_7$ ) シクロアルキル、 $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニル、アリール、 $(R_2)_2C = C -$ 、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル- $S -$ 、 $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニルオキシ、 $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニル- $S -$ 、アリールオキシ、アリール- $S -$ 、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール- $S -$ 、 $(R_3)_2N -$ 、 $(R_4)_2C = N -$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $(1 - \text{アミノ} - 1 - \text{カルボキシメチル}) - (C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルキル- $S - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $(R_3)_2N - (C_1 - C_6)$  アルキル、ヘテロシクリル( $C_1 - C_6$ ) アルキル、カルボキシ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、アリール( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ヘテロシクリル( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ヘテロアリール( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、カルボキシ( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、アリール( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、ヘテロシクリル( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_2 - C_6)$  アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル- $(C = O) - O -$ 、 $R_5 - (S = O) -$ 、 $R_5 - (O = S = O) -$ 、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ- $(C = O) - (C_2 - C_6)$  アルケニルまたは( $C_1 - C_6$ ) アルキル- $(C = O) - O - (C_1 - C_6)$  アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該( $C_4 - C_{10}$ ) シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキルは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基 $R_6$ で置換されており；  
 $R_2$ は、各々の存在で独立してカルボキシまたはアリールであり、該アリールは、各存在で独立して、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基 $R_6$ で置換されており；  
 $R_3$ は、各々の存在で独立して、H、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル、アリール、 $(C_3 - C_7)$  シクロアルキル( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、または( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該( $C_3 - C_7$ ) シクロアルキルまたはアリールは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、またはヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである1つの置換基で置換されており；  
 $R_4$ は、各々の存在で独立してHまたはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲンまたは( $C_1 - C_6$ ) アルコキシである1つの置換基で置換されており；  
 $R_5$ は、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、アリール、ヒドロキシまたは( $C_1 - C_6$ ) アルコキシであり、該アリールは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基 $R_6$ で置換されており；  
 $R_6$ は、各々の存在で独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、カルボキシ、シアノ、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル- $S -$ 、 $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニルオキシ、 $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニル- $S -$ 、アリールオキシ、アリール- $S -$ 、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール- $S -$ 、 $(R_7)_2N -$ 、ヘテロアリール、カルボキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アリール( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヘテロシクリル( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルキル- $(C = O) -$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ- $(C = O) -$ 、ヘテロシクリル- $(C = O) -$ 、 $(R_7)_2N - (C = O) -$ 、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 $R_8 - (S = O) -$ 、 $R_8 - (O = S = O) -$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ- $(C = O) - (C_1 - C_6)$  アルキル、 $(R_7)_2N - (C = O) - (C_1 - C_6)$  アルキルまたは( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ- $(C = O) -$ であり、それ自体または他の基の—

10

20

30

40

50

部としての該アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは( $C_1 - C_6$ )アルキルである1つの置換基で置換されており；

または、両方同じ炭素環原子に結合した $R_6$ および $R_6$ は、それらが結合している炭素環原子と一緒に- $(C=O)$ -基を形成し；

$R_7$ は、各々の存在で独立して、H、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルまたはカルボキシ( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、該( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは( $C_1 - C_6$ )アルキルである1つの置換基で置換されており；

$R_8$ は、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、または( $R_9$ )<sub>2</sub>N-であり；

$R_9$ は、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキルである

を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルに関する。

#### 【0010】

本発明の一実施形態において、本発明は、式Iの化合物であって、

式中、 $R_1$ は、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、( $C_2 - C_6$ )アルキニル、( $C_4 - C_{10}$ )シクロアルケニル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、( $C_4 - C_{10}$ )シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、アリール-S-、ヘテロアリール-S-、( $R_3$ )<sub>2</sub>N-、( $R_4$ )<sub>2</sub>C=N-、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $R_3$ )<sub>2</sub>N- ( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヘテロシクリル( $C_1 - C_6$ )アルキル、カルボキシ( $C_2 - C_6$ )アルケニル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル( $C_2 - C_6$ )アルケニル、アリール( $C_2 - C_6$ )アルケニル、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ( $C_2 - C_6$ )アルケニル、ヘテロアリール( $C_2 - C_6$ )アルケニル、アリール( $C_2 - C_6$ )アルキニル、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ( $C_2 - C_6$ )アルキニル、 $R_5$ - ( $S = O$ ) -、 $R_5$ - ( $O = S = O$ ) -、または( $C_1 - C_6$ )アルコキシ- $(C=O)$ - ( $C_2 - C_6$ )アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該( $C_4 - C_{10}$ )シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_3$ は、各々の存在で独立して、H、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル、アリール、( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、または( $C_1 - C_6$ )アルコキシ( $C_1 - C_6$ )アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該( $C_3 - C_7$ )シクロアルキルまたはアリールは、置換されていないかまたは( $C_1 - C_6$ )アルキルである1つの置換基で置換されており；

$R_4$ は、各々の存在で独立してHまたはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、ハロゲンまたは( $C_1 - C_6$ )アルコキシである1つの置換基で置換されており；

$R_5$ は、アリールであり、該アリールは、1つの置換基 $R_6$ で置換されており；

$R_6$ は、各々の存在で独立して、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、カルボキシ、シアノ、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、( $C_1 - C_6$ )アルキル-S-、アリールオキシ、ヘテロアリール、カルボキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、アリール( $C_1 - C_6$ )アルキル、ハロ( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヘテロシクリル( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_1 - C_6$ )アルキル- $(C=O)$ -、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ- $(C=O)$ -、ヘテロシクリル- $(C=O)$ -、( $R_7$ )<sub>2</sub>N- ( $C=O$ ) -、ハロ( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、 $R_8$ - ( $O = S = O$ ) -、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ- $(C=O)$ - ( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $R_7$ )<sub>2</sub>N- ( $C=O$ ) - ( $C_1 - C_6$ )アルキルまたは( $C_1 - C_6$ )アルコキシ( $C_1 - C_6$ )アルコキシ- $(C=O)$ -であり、それ自体または他の基の一部としての該アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、各々の存在で独立して、置換されていないかまたは( $C_1 - C_6$ )アルキルである1つの置換基で置換されており；

10

20

30

40

50

または、両方同じ炭素環原子に結合した  $R_6$  および  $R_6$  は、それらが結合している炭素環原子と一緒に - (  $C = O$  ) - 基を形成し；

$R_7$  は、各々の存在で独立して、H、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキルまたはカルボキシ(  $C_1 - C_6$  ) アルキルであり、該(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキルは、置換されておらず；

$R_8$  は、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルまたは(  $R_9$  )  $_2N$  - であり；

$R_9$  は、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルである

化合物に関する。

### 【 0 0 1 1 】

本発明の一実施形態において、本発明は、式 I の化合物であって、 10

式中、 $R_1$  は、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、(  $C_2 - C_6$  ) アルキニル、(  $C_4 - C_{10}$  ) シクロアルケニル、アリール、ハロゲン、(  $C_4 - C_{10}$  ) シクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、アリール - S - 、ヘテロアリール - S - 、(  $R_3$  )  $_2N$  - 、(  $R_4$  )  $_2C = N$  - 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $R_3$  )  $_2N$  - (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、カルボキシ(  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキル(  $C_2 - C_6$  ) アルケニルまたはアリール(  $C_2 - C_6$  ) アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該(  $C_4 - C_{10}$  ) シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキルは、置換されていないかまたは 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基  $R_6$  で置換されており；

$R_3$  は、各々の存在で独立して、H、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルまたは(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ(  $C_1 - C_6$  ) アルキルであり； 20

$R_4$  は、各々の存在で独立して H またはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ハロゲンまたは(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシである 1 つの置換基で置換されており；

$R_6$  は、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、シアノ、アリール、ハロゲン、ヒドロキシ、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル - S - 、カルボキシ(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、アリール(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ハロ(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ヘテロシクリル - (  $C = O$  ) - 、(  $R_7$  )  $_2N$  - (  $C = O$  ) - 、 $R_8$  - (  $O = S = O$  ) - または(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ - (  $C = O$  ) - (  $C_1 - C_6$  ) アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロシクリルは置換されておらず； 30

$R_7$  は、各々の存在で独立して、H、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルまたは(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキルであり、該(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキルは置換されておらず；

$R_8$  は、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルまたは(  $R_9$  )  $_2N$  - であり；

$R_9$  は、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルである

化合物に関する。

### 【 0 0 1 2 】

本発明の一実施形態において、本発明は、式 I の化合物であって、

式中、 $R_1$  は、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、アリール、ハロゲン、アリールオキシ、アリール - S - 、(  $R_3$  )  $_2N$  - 、(  $R_4$  )  $_2C = N$  - 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキル(  $C_2 - C_6$  ) アルケニルまたはアリール(  $C_2 - C_6$  ) アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは(  $C_3 - C_7$  ) シクロアルキルは、置換されていないかまたは 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基  $R_6$  で置換されており； 40

$R_3$  は、各々の存在で独立して、H または(  $C_1 - C_6$  ) アルキルであり；

$R_4$  は、各々の存在で独立して、H またはアリールであり、該アリールは、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ハロゲンまたは(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシである 1 つの置換基で置換されており；

$R_6$  は、各々の存在で独立して、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、シアノ、アリール、ハロゲン、 50

ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル-S-、カルボキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヘテロシクリル-(C=O)-、(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>N-(C=O)-、またはR<sub>8</sub>-(O=S=O)-であり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロシクリルは置換されておらず；

R<sub>7</sub>は、各々の存在で独立して、Hまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sub>8</sub>は、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルである

化合物に関する。

#### 【0013】

本発明の一実施形態において、本発明は、式Iの化合物であって、 10

式中、R<sub>1</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、アリール、ハロゲン、アリールオキシ、アリール-S-、(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、またはアリール(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたは1つ、2つまたは3つの置換基R<sub>6</sub>で置換されており；

R<sub>3</sub>は、各々の存在で独立して、Hまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sub>6</sub>は、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、カルボキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、または(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>N-(C=O)-であり；

R<sub>7</sub>は、各々の存在で独立して、Hまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルである 20

化合物に関する。

#### 【0014】

本発明の一実施形態において、本発明は、式Iの化合物であって、

式中、R<sub>1</sub>は、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、アリール、ハロゲン、アリールオキシ、アリール-S-、(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-、ヘテロアリール、アリール(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、またはアリール(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたは1つまたは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されており；

R<sub>3</sub>は、各々の存在で独立して、Hまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり；

R<sub>6</sub>は、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、カルボキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、またはハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルである 30  
化合物に関する。

#### 【0015】

本発明の一実施形態において、本発明は、式Iの化合物であって、

式中、R<sub>1</sub>は、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、アリール、ハロゲン、アリール-S-、ヘテロアリール、またはアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロアリールは、置換されていないかまたは1つまたは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されており；

R<sub>6</sub>は、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、または(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシである 40

化合物に関する。

#### 【0016】

本発明の一実施形態において、本発明は、式Iの化合物であって、

式中、R<sub>1</sub>は、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ハロゲン、アリール-S-、またはアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルであり、他の基の一部としての該アリールは、置換されていないかまたは1つまたは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されており；

R<sub>6</sub>は、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、または(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシである

化合物に関する。

#### 【0017】

本発明の一実施形態において、本発明は、式Iの化合物であって、式中、R<sub>1</sub>は、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、アリール、アリール-S-、ヘテロアリールまたはアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、それ自体または他の基の一部としての該アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されており；R<sub>6</sub>は、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシである化合物に関する。

## 【0018】

本発明の一実施形態において、本発明は、式Iの化合物であって、式中、R<sub>1</sub>は、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、アリール-S-、またはアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、他の基の一部としての該アリールは、1つまたは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されており；R<sub>6</sub>は、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシである化合物に関する。

## 【0019】

本発明の一実施形態において、本発明は、R<sub>1</sub>が(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニルである式Iの化合物に関する。

## 【0020】

本発明の一実施形態において、本発明は、R<sub>1</sub>が、置換されていないかまたは1つもしくは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されているアリールであり、R<sub>6</sub>が、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシである式Iの化合物に関する。

## 【0021】

本発明の一実施形態において、本発明は、R<sub>1</sub>が、アリールが置換されていないかまたは1つもしくは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されているアリール-S-であり、R<sub>6</sub>が、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシである式Iの化合物に関する。

## 【0022】

本発明の一実施形態において、本発明は、R<sub>1</sub>が、置換されていないかまたは1つもしくは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されているヘテロアリールであり、R<sub>6</sub>が、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシである式Iの化合物に関する。

## 【0023】

本発明の一実施形態において、本発明は、R<sub>1</sub>が、アリールが1つまたは2つの置換基R<sub>6</sub>で置換されているアリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、R<sub>6</sub>が、各々の存在で独立して、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシである式Iの化合物に関する。

## 【0024】

本発明の一実施形態において、本発明は、式Iの化合物であって、2-プロモ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル、4,5-ジヒドロキシ-2-(フェニルエチニル)イソフタロニトリル、4,5-ジヒドロキシ-2-(プロピ-1-インイル)イソフタロニトリル、4,5-ジヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)イソフタロニトリル、4,5-ジヒドロキシ-2-(チオフェン-2-イル)イソフタロニトリル、2-(フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル、3',4',5'-トリフルオロ-3,4-ジヒドロキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル、4,5-ジヒドロキシ-2-(ナフタレン-1-イル)イソフタロニトリル、4'-tert-ブチル-3,4-ジヒドロキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル、

10

20

30

40

50

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (ヒドロキシメチル) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ナフタレン - 2 - イル) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (イソプロピルチオ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (メチルチオ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロピルオキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 ' - (エチルチオ) - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロポキシ - 3 ' , 5 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 10  
 6 - ジカルボニトリル、  
 4 ' - プチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 ' , 4 ' , 5 ' - トリメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 ' , 5 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 - シクロヘキセニル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 ' - エチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 4 ' , 6 - トリカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (イソプロピルスルホニル) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - N , N - ジメチルビフェニル - 4 - 20  
 スルホンアミド、  
 (E) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ペント - 1 - エニル) イソフタロニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 3 - カルボン酸、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (1 - メトキシエチル) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 (E) - 2 - (3 , 3 - ジメチルブト - 1 - エニル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 (E) - 2 - (2 - シクロヘキシリビニル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル 30  
 、  
 (Z) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (プロブ - 1 - エニル) イソフタロニトリル、  
 3 - (2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - イル) プロパン酸、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - (ヒドロキシメチル) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - (メトキシメチル) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - N , N - ジプロピルビフェニル - 4 - 40  
 カルボキサミド、  
 (E) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (プロブ - 1 - エニル) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 ' , 4 ' - ジクロロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 - (フラン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (チオフェン - 3 - イル) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) イソフタロニトリル、 50

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( ベンゾフラン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - スチリルイソフタロニトリル、  
 4 ' - エチル - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' , 5 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( フェニルチオ ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルチオ ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシベンジル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メトキシベンジル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - トリフルオロメトキシ ) ベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 5 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 3 - フルオロ - 5 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 3 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) 安息香酸、  
 2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチルベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 3 , 5 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - イソプロピルベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - エチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ナフタレン - 1 - イルメチル ) イソフタロニトリル、  
 5 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) - 2 - ヒドロキシ安息香酸、  
 2 - ( 2 , 4 - ジメチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - シクロペンテニル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 ( E ) - 3 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル ) アクリル酸、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシプロピ - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - ( モルホリノメチル ) チオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 - ( 5 ' - ヘキシル - 2 , 2 ' - ビチオフェン - 5 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 50

2 - ( 5 - ヘキシリチオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 ( Z ) - 2 - ( プト - 2 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチルブト - 2 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( プト - 2 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチルイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メチルプロブ - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ビニルイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( プロブ - 1 - エン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、 10  
 2 - ( 2 - エトキシチアゾール - 5 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 2 - アリル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 ' - ( tert - ブトキシメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボ  
 ニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 3 - カルボン酸tert - ブ  
 チル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 3 ' , 6 - トリカルボニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - N , N - ジプロピルビフェニル - 3  
 - カルボキサミド、 20  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - N - シクロヘキシル - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4  
 - カルボキサミド、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - N - シクロヘキシル - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 3  
 - カルボキサミド、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - N , N - ジエチル - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 -  
 カルボキサミド、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - N , N - ジエチル - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 3 -  
 カルボキサミド、 30  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシ - N , N - ジメチルビフェニル - 3 -  
 カルボキサミド、  
 4 ' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 ' , 4 ' - ジフルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル  
 、  
 4 ' - フルオロ - 3 , 3 ' , 4 - トリヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル  
 、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - フェニルプロブ - 1 - エニル ) イソフタロニ  
 トリル、  
 4 ' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボ  
 ニトリル、 40  
 5 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル ) チオフェン - 2 - カルボン酸  
 、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - ( メチルスルホニル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニト  
 リル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - プロポキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - カルボン酸、  
 4 ' - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニト  
 リル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - フェニルチオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル 50

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - プロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - フェニルビニル ) イソフタロニトリル、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 2 - カルボン酸、  
 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) 安息香酸、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メトキシスチリル ) イソフタロニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' , 4 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチルスチリル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、  
 4 ' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチルブト - 2 - エン - 2 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) プロパン酸  
 10  
 、  
 ( E ) - 2 - ( 3 - シクロペンチルプロブ - 1 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) 酢酸、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシプロブ - 1 - インイル ) イソフタロニトリル  
 20  
 、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) ビニル ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( 2 - シクロプロピルビニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
 、  
 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - カルボキサミド、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' , 4 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル  
 、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - イソプロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) イソフタロニトリル  
 、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシメチル ) ベンジル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニルチオ ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 3 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) フェニル ) プロパ  
 30  
 、  
 40  
 、  
 50

ン酸メチル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルオキシ ) イソフタロニトリル、

( E ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロスチリル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) スチリル ) イソフタロニトリル、

( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチルペント - 1 - エニル ) イソフタロニトリル、

( E ) - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロスチリル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) 酢酸、

2 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、

3 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) プロパン酸、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) イソフタロニトリル、

( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) スチリル ) イソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリル、

4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸、

2 - ( 4 - エチルフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( o - トリルチオ ) イソフタロニトリル、

4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸メチル、

2 - ( 2 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸メチル、

2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) フェニル ) 酢酸、

2 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸、

3 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) フェニル ) プロパン酸、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メトキシフェニルチオ ) イソフタロニトリル、

2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) 酢酸メチル、

、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシフェニルチオ ) イソフタロニトリル、

4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェノキシ ) 安息香酸メチル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ピリジン - 4 - イルチオ ) イソフタロニトリル、

3 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸、

2 - ( 4 - シアノフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ナフタレン - 2 - イルチオ ) イソフタロニトリル、

2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) - N , N - ジエチルアセトアミド、

2 - ( 4 - エチルフェノキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 4 - アセチルフェノキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イルオキシ ) イソフタロニトリル、

2 - ( 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - イル ) 酢酸、

2 - ( 2 , 4 - ジメチルフェノキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) イソフタロニト 50

リル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 H - インデン - 3 - イル ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( モルホリノメチル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( ( ジエチルアミノ ) メチル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル塩酸塩、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) メチル ) イソフタロニトリル塩酸塩 ( 1 : 1 ) 、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) イソフタロニトリル、  
 2 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 , 6 - ジメチルモルホリノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - モルホリノイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( イソプロピルアミノ ) イソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メトキシプロピルアミノ ) イソフタロニトリル、  
 2 , 4 , 5 - トリヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - メトキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル、  
 N - プチル - 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - カルボキサミド、

2 - ( 3 , 3 - ジメチルブチル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( ヘキシルアミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - メトキシエチルアミノ ) イソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( ペンタン - 3 - イルアミノ ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( 4 - エチルベンジリデンアミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メトキシベンジリデンアミノ ) イソフタロニトリル、  
 ( E ) - 2 - ( 4 - フルオロベンジリデンアミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - トシリイソフタロニトリル、  
 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェノキシ ) 安息香酸、  
 2 - ( ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 4 - フルオロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( ピフェニル - 4 - イルメチル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 2 - ( 2 - エチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イルオキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリルのエナンチオマー A 、

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリルのエナンチオマー B 、

2 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル、  
 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - フェノキシフェニルチオ ) イソフタロニトリル、

10

20

30

40

50

4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) イソフタロニトリル、  
 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンジル) イソフタロニトリル、  
 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) イソフタロニトリル、  
 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ((4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) チオ) イソフタロニトリル、  
 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - (メチル (p - トリル) アミノ) イソフタロニトリルまたは  
 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ((6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) メチル) イソフタロニトリル  
 10 に関する。

## 【0025】

本明細書において使用される用語は、以下に示す意義を有する。以下の意義において用いられる用語「少なくとも1つ」は、1などの1つまたは数個を意味する。例えば、用語「少なくとも1つのヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ基」は、1つのヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ基などの1個または数個のヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ基を意味する。

## 【0026】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル」は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基を意味する。(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t e r t - ブチル、ペント - 3 - イル、ヘキシルおよび3, 3 - ジメチルブチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0027】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル」は、2、3、4、5または6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニルの代表的な例としては、ビニル、プロブ - 1 - エン、プロブ - 1 - エン - 2 - イル、アリル、ブト - 2 - エン - 1 - イル、2 - メチルプロブ - 1 - エン - 1 - イル、ペント - 1 - エン - 1 - イル、3 - メチルブト - 2 - エン - 1 - イル、3 - メチルブト - 2 - エン - 2 - イル、4 - メチルペント - 1 - エン - 1 - イル、および3, 3 - ジメチルブト - 1 - エン - 1 - イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0028】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル」は、2、3、4、5または6個の炭素原子と、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合とを有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニルの代表的な例としては、エチニル、プロブ - 1 - イン - 1 - イルおよび3, 3 - ジメチルブト - 1 - イン - 1 - イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0029】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキル」は、3、4、5、6または7個の炭素原子を有する飽和の環状炭化水素基を意味する。(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルの代表的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0030】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「(C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub>) シクロアルケニル」は、3、4、5、6または7個の炭素原子と、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合とを有する単環式炭化水素基、または8、9または10員の部分的に不飽和の二環式炭化水素基を意味する。(C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub>) シクロアルケニル基が8、9または1

10

20

30

40

50

0員の部分的に不飽和の二環式炭化水素基である場合、環の1つは、任意には芳香環である。 $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニルの代表的な例としては、シクロペント-1-エン-1-イル、シクロヘクス-1-エン-1-イル、および2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0031】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「アリール」は、6個の炭素原子を有する芳香族単環式炭化水素基、または10個の炭素数を有する芳香族二環式炭化水素基を意味する。アリールの代表的な例としては、フェニルおよびナフタレン-2-イルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0032】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

## 【0033】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「ヒドロキシ」は、-OH基を意味する。

## 【0034】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ」は、酸素原子によって親分子部分に結合される、本明細書において定義される $(C_1 - C_6)$  アルキル基を意味する。 $(C_1 - C_6)$  アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、およびネオペンチルオキシなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0035】

本明細書において用いられる用語「 $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニルオキシ」は、酸素原子により親分子部分に結合される、本明細書において定義される $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニル基を意味する。 $(C_4 - C_{10})$  シクロアルケニルオキシの代表的な例としては、シクロペント-1-エン-1-イルオキシおよび2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルオキシなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0036】

本明細書において用いられる用語「アリールオキシ」は、酸素原子により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるアリール基を意味する。アリールオキシの代表的な例としては、フェノキシおよびナフタレン-1-イルオキシなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0037】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「ヘテロアリール」は、N、OおよびSから各々独立して選択される1、2、3または4個の環ヘテロ原子を含む5、6または7員の芳香族単環式基、またはN、OおよびSから各々独立して選択される1、2、3または4個の環ヘテロ原子を含む8、9または10員の芳香族二環式基を意味する。ヘテロアリールの代表的な例としては、1H-ピロール-2-イル、フラン-2-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、ベンゾフラン-2-イル、ベンゾ[b]チオフェン-2-イル、およびベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0038】

本明細書において用いられる用語「ヘテロアリールオキシ」は、酸素原子により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリールオキシの代表的な例としては、ピリジン-4-イルオキシおよびベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルオキシなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0039】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「ヘテロシクリル

10

20

30

40

50

」は、N、OおよびSから各々独立して選択される1または2個の環ヘテロ原子を含む5、6または7員の飽和または部分的に不飽和の単環式基、またはN、OおよびSから各々独立して選択される1または2個の環ヘテロ原子を含む8、9または10員の飽和または部分的に不飽和の二環式基を意味する。ヘテロシクリル基が8、9または10員の部分的に不飽和の二環式基である場合、環の1つは、任意には芳香環である。ヘテロシクリルの代表的な例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル、モルホリノ、および2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0040】

本明細書において用いられる用語「アリール(  $C_1 - C_6$  )アルキル」は、本明細書において定義される(  $C_1 - C_6$  )アルキル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるアリール基を意味する。アリール(  $C_1 - C_6$  )アルキルの代表的な例としては、ベンジル、2-フェネチル、および3-フェニルプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

10

【0041】

本明細書において用いられる用語「ハロ(  $C_1 - C_6$  )アルキル」は、本明細書において定義される(  $C_1 - C_6$  )アルキル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのハロゲンを意味する。複数のハロゲン原子が存在する場合、複数のハロゲン原子は同一または異なる炭素原子に結合することができ、その複数のハロゲン原子は同一または異なっていてもよい。ハロ(  $C_1 - C_6$  )アルキルの代表的な例としては、トリフルオロメチルおよび3-ブロモプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

20

【0042】

本明細書において用いられる用語「ヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキル」は、本明細書において定義される(  $C_1 - C_6$  )アルキル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのヒドロキシ基を意味する。複数のヒドロキシル基が存在する場合、その複数のヒドロキシル基は、同一または異なる炭素原子に結合することができ。ヒドロキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキルの代表的な例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、および3-ヒドロキシプロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

【0043】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキル」は、本明細書において定義される(  $C_1 - C_6$  )アルキル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される少なくとも1つの(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ基を意味する。複数の(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ基が存在する場合、その複数の(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ基は、同一または異なる炭素原子に結合することができ、その複数の(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ基は、同一であってもまたは異なっていてもよい。(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_1 - C_6$  )アルキルの代表的な例としては、メトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、およびtert-ブトキシメチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

40

【0044】

本明細書において用いられる用語「ヘテロシクリル(  $C_1 - C_6$  )アルキル」は、本明細書において定義される(  $C_1 - C_6$  )アルキル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるヘテロシクリル基を意味する。ヘテロシクリル(  $C_1 - C_6$  )アルキルの代表的な例としては、モルホリノメチルおよび3-(ピロリジン-1-イル)プロピルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0045】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「カルボキシ」は、-COOH基を意味する。

【0046】

50

本明細書において用いられる用語「カルボキシ(  $C_2 - C_6$  )アルケニル」は、本明細書において定義される(  $C_2 - C_6$  )アルケニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるカルボキシ基を意味する。カルボキシ(  $C_2 - C_6$  )アルケニルの代表的な例としては、2-カルボキシビニルおよび2-カルボキシアリルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0047】

本明細書において用いられる用語「(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキル(  $C_2 - C_6$  )アルケニル」は、本明細書において定義される(  $C_2 - C_6$  )アルケニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキル基を意味する。(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキル(  $C_2 - C_6$  )アルケニルの代表的な例としては、2-シクロプロピルビニル、2-シクロヘキシルビニル、および3-シクロペンチルプロブ-1-エン-1-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

10

【0048】

本明細書において用いられる用語「アリール(  $C_2 - C_6$  )アルケニル」は、本明細書において定義される(  $C_2 - C_6$  )アルケニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるアリール基を意味する。アリール(  $C_2 - C_6$  )アルケニルの代表的な例としては、スチリル、1-フェニルビニル、および3-フェニルプロブ-1-エン-1-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0049】

本明細書において用いられる用語「(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_2 - C_6$  )アルケニル」は、本明細書において定義される(  $C_2 - C_6$  )アルケニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される少なくとも1つの(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ基を意味する。複数の(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ基が存在する場合、その複数の(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ基は、同一または異なる炭素原子に結合することができ、その複数の(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ基は、同一であってもまたは異なっていてもよい。(  $C_1 - C_6$  )アルコキシ(  $C_2 - C_6$  )アルケニルの代表的な例としては、3-メトキシプロブ-1-エン-1-イルおよび3-エトキシプロブ-1-エン-2-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

20

【0050】

本明細書において用いられる用語「ヘテロシクリル(  $C_2 - C_6$  )アルケニル」は、本明細書において定義される(  $C_2 - C_6$  )アルケニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるヘテロシクリル基を意味する。ヘテロシクリル(  $C_2 - C_6$  )アルケニルの代表的な例としては、4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エン-1-イルおよび3-メチル-4-モルホリノブト-2-エン-2-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

【0051】

本明細書において用いられる用語「ヘテロアリール(  $C_2 - C_6$  )アルケニル」は、本明細書において定義される(  $C_2 - C_6$  )アルケニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリール(  $C_2 - C_6$  )アルケニルの代表的な例としては、2-(チオフェン-3-イル)ビニルおよび3-メチル-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ブト-2-エン-2-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

40

【0052】

本明細書において用いられる用語「カルボキシ(  $C_2 - C_6$  )アルキニル」は、本明細書において定義される(  $C_2 - C_6$  )アルキニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるカルボキシ基を意味する。カルボキシ(  $C_2 - C_6$  )アルキニルの代表的な例としては、カルボキシエチニルおよび3-カルボキシプロブ-1-イン-1-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0053】

本明細書において用いられる用語「(  $C_3 - C_7$  )シクロアルキル(  $C_2 - C_6$  )アルキニ

50

ル」は、本明細書において定義される( $C_2 - C_6$ )アルキニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される( $C_3 - C_7$ )シクロアルキル基を意味する。 $(C_3 - C_7)$ シクロアルキル( $C_2 - C_6$ )アルキニルの代表的な例としては、シクロプロピルエチニルおよび3-シクロペンチルプロブ-1-イン-1-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

#### 【0054】

本明細書において用いられる用語「アリール( $C_2 - C_6$ )アルキニル」は、本明細書において定義される( $C_2 - C_6$ )アルキニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるアリール基を意味する。アリール( $C_2 - C_6$ )アルキニルの代表的な例としては、フェニルエチニルおよび3-(ナフタレン-1-イル)プロブ-1-イン-1-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

10

#### 【0055】

本明細書において用いられる用語「( $C_1 - C_6$ )アルコキシ( $C_2 - C_6$ )アルキニル」は、本明細書において定義される( $C_2 - C_6$ )アルキニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される少なくとも1つの( $C_1 - C_6$ )アルコキシ基を意味する。複数の( $C_1 - C_6$ )アルコキシ基が存在する場合、その複数の( $C_1 - C_6$ )アルコキシ基は、同一または異なる炭素原子に結合することができ、その複数の( $C_1 - C_6$ )アルコキシ基は、同一であってもまたは異なっていてもよい。 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ( $C_2 - C_6$ )アルキニルの代表的な例としては、tert-ブトキシエチニルおよび3-メトキシブロブ-1-イン-1-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

20

#### 【0056】

本明細書において用いられる用語「ヘテロシクリル( $C_2 - C_6$ )アルキニル」は、本明細書において定義される( $C_2 - C_6$ )アルキニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるヘテロシクリル基を意味する。ヘテロシクリル( $C_2 - C_6$ )アルキニルの代表的な例としては、モルホリノエチニルおよび3-(ピペリジン-1-イル)プロブ-1-イン-1-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

#### 【0057】

本明細書において用いられる用語「ヘテロアリール( $C_2 - C_6$ )アルキニル」は、本明細書において定義される( $C_2 - C_6$ )アルキニル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるヘテロアリール基を意味する。ヘテロアリール( $C_2 - C_6$ )アルキニルの代表的な例としては、チオフェン-3-イルエチニルおよび3-(1H-ピラゾール-4-イル)プロブ-1-イン-1-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

#### 【0058】

本明細書において用いられる用語「ハロ( $C_1 - C_6$ )アルコキシ」は、本明細書において定義される( $C_1 - C_6$ )アルコキシ基により親分子部分に結合される、少なくとも1つのハロゲンを意味する。複数のハロゲン原子が存在する場合、その複数のハロゲン原子は同一または異なる炭素原子に結合することができ、その複数のハロゲン原子は同一または異なるっていてもよい。ハロ( $C_1 - C_6$ )アルコキシの代表的な例としては、トリフルオロメトキシおよび1,1,2,2-テトラフルオロエトキシなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

40

#### 【0059】

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ )アルコキシ」は、本明細書において定義される( $C_1 - C_6$ )アルコキシ基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される少なくとも1つのヒドロキシ基を意味する。複数のヒドロキシル基が存在する場合、その複数のヒドロキシル基は、同一または異なる炭素原子に結合することができる。ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ )アルコキシの代表的な例としては、ヒドロキシメトキシおよび3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

#### 【0060】

50

本明細書においてそれ自体または他の基の一部として用いられる用語「(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ」は、本明細書において定義される(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される少なくとも1つの(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基を意味する。(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基は、同一であっても異なっていてもよい。1つの(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基により親分子部分に結合される複数の(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基が存在する場合、その複数の(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基は同一または異なる炭素原子に結合することができる。(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシの代表的な例としては、2-メトキシエトキシおよび3-メトキシ-2,2-ジメチルプロポキシなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0061】

10

本明細書において用いられる用語「ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル」は、本明細書において定義される(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基を意味する。複数のヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基が存在する場合、その複数のヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基は、同一または異なる炭素原子に結合することができ、その複数のヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ基は、同一であってもまたは異なっていてもよい。ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルの代表的な例としては、(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)メチルおよび2-(ヒドロキシメトキシ)プロピ-2-イルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0062】

20

本明細書において用いられる用語「(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル」は、本明細書において定義される(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義される(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル基を意味する。(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルの代表的な例としては、シクロヘキシリメチルおよび2-シクロペンチルエチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0063】

本明細書において用いられる用語「シアノ」は、-CN基を意味する。

## 【0064】

本明細書において用いられる用語「カルボキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル」は、本明細書において定義される(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル基により親分子部分に結合される、本明細書において定義されるカルボキシ基を意味する。カルボキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルの代表的な例としては、カルボキシメチル、1-カルボキシエチルおよび2-カルボキシエチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

30

## 【0065】

本明細書において用いられる用語「(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル」は、1、2、3、4または5個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素基を意味する。(C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>)アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ペンチルおよびネオペンチルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

## 【0066】

薬学的に許容され得る塩、例えば金属塩および酸付加塩(有機酸との塩および無機酸との塩の両方)は、製薬の分野において周知である。薬学的に許容され得る金属塩の代表的な例としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムおよび亜鉛の塩などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。薬学的に許容され得る酸付加塩の代表的な例としては、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩。マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩およびアスコルビン酸塩などが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

40

## 【0067】

薬学的に許容され得るヒドロキシ基のエステルは、薬学的に許容され得るカルボン酸を用いて既知の方法により製造することができ、製薬の分野において慣用されている。薬学

50

的に許容され得るヒドロキシ基のエステルの代表的な例としては、酪酸と形成されるエステルおよびペンタン酸と形成されるエステルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0068】

薬学的に許容され得るカルボキシ基のエステルは、薬学的に許容され得るアルコールを用いて既知の方法により製造することができ、製薬の分野において慣用されている。薬学的に許容され得るカルボキシ基のエステルの代表的な例としては、プロパン-1-オールと形成されるエステル、ブタン-1-オールと形成されるエステルおよび2-メチルプロパン-1-オールと形成されるエステルなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

10

【0069】

本発明は、本発明の化合物の可能であるすべての幾何異性体、たとえばZおよびE異性体（シスおよびトランス異性体）ならびに本発明の化合物の可能であるすべての光学異性体、たとえばジアステレオマーおよびエナンチオマーを、その範囲内に含む。さらに、本発明は、個々の異性体およびこれらの任意の混合物、たとえば、ラセミ混合物の両方をその範囲に含む。個々の異性体は、出発原料の対応する異性体を用いて得てもよく、または慣用の分離方法にしたがい最終化合物の製造後に分離してもよい。光学異性体、たとえばエナンチオマーのその混合物からの分離には、慣用の分割方法、たとえば分別結晶を用いてもよい。

20

【0070】

本発明は、本発明の化合物の可能であるすべての互変異性体またはその平衡混合物をその範囲に含む。互変異性体においては、水素がその化合物の1つの原子からその化合物の別の原子に移動する。互変異性体の代表的な例としては、ケト/エノールおよびニトロソ/オキシムなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0071】

式Iの化合物は、適切な出発物質を用いて文献に公知の方法による、または類似した様々な合成経路により製造することができる。

【0072】

シアノ基の生成のために多くの一般的な方法が利用可能であるが、それらのほとんどは、カテコール化学の分野において直接的には有効ではない。たとえば、サンドマイヤー反応は、中間体として極めて反応性の高いカテコールアミンを与え、深刻な製造上の難題をもたらす。

30

【0073】

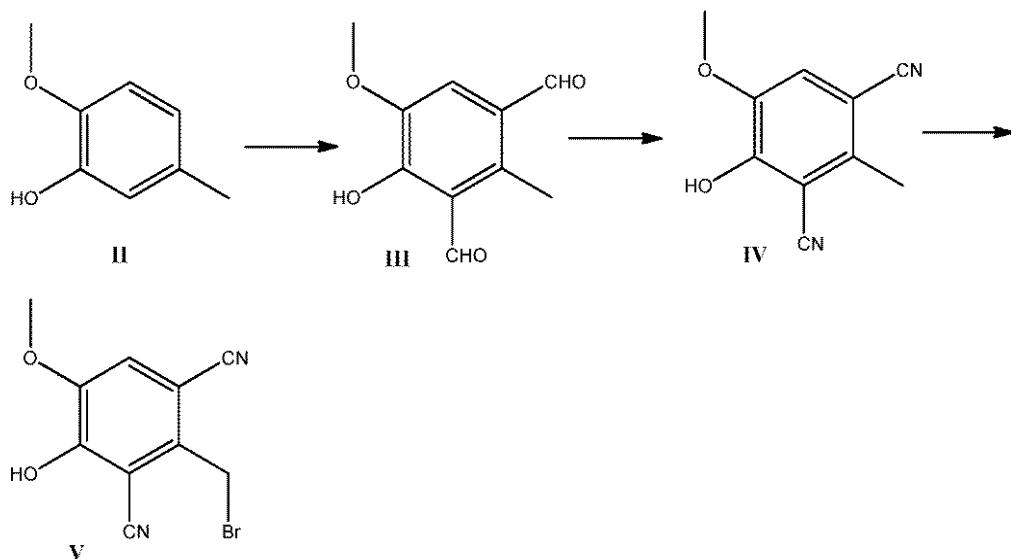
式Iの化合物の製造に有用ないくつかの方法を以下に説明する。ジシアノ基は、単純な出発物質を用いて本質的に2つの方法、2つのホルミル基を同時に合成するか、または2番目のホルミル基をベンズアルデヒド誘導体上に構築するかのいずれかの方法により効率的に構築することができる。両ケースにおいて、ホルミル基は、その後シアノ基に良好な収率で変換される。さらなる変換により、多数の最終生成物を生成することができる有用な中間体を提供する。

【0074】

40

## 【化2】

## スキーム1. 2-メトキシ-5-メチルフェノールから開始



## 【0075】

スキーム1において、2-メトキシ-5-メチルフェノールは、ヘキサメチレンテトラミンにより適切な溶媒、例えば酢酸中でホルミル化される。4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルイソフタルアルデヒドは、ヒドロキシルアミン塩酸塩により適切な溶媒、例えばギ酸中で、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルイソフタロニトリルに変換される。4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルイソフタロニトリルは、N-ブロモスクシンイミドにより適切な溶媒、例えばジクロロメタン中で臭素化され、2-(ブロモメチル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルが得られる。臭素原子は、その後所望の官能基に変換され、適切な溶媒中のルイス酸、例えばアセトニトリル中の塩化アルミニウムまたはジクロロメタン中の三臭化ホウ素を用いて脱メチル化を行うことにより、所望の生成物が得られる。

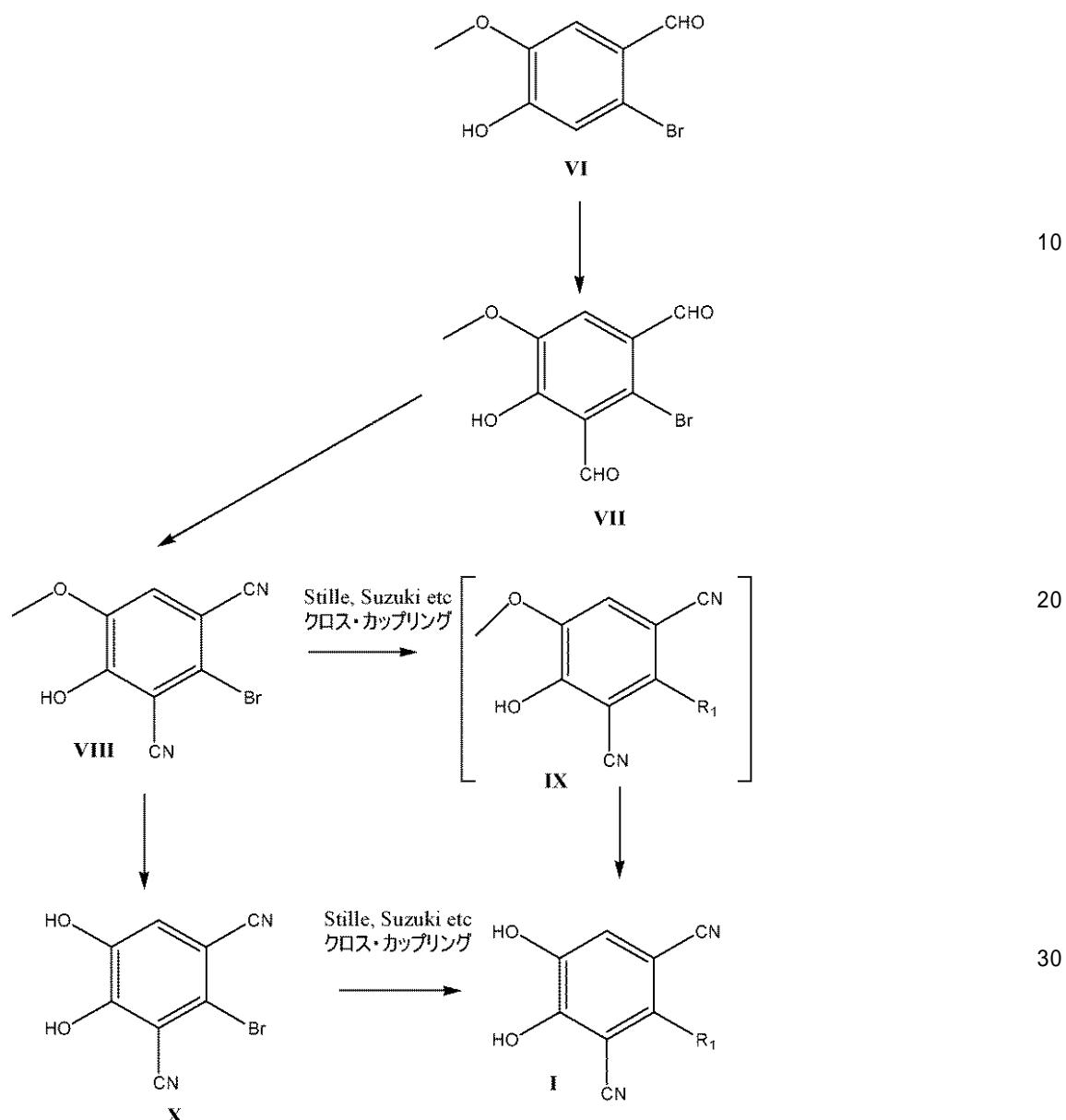
## 【0076】

20

30

## 【化3】

スキーム2. 2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒドから開始



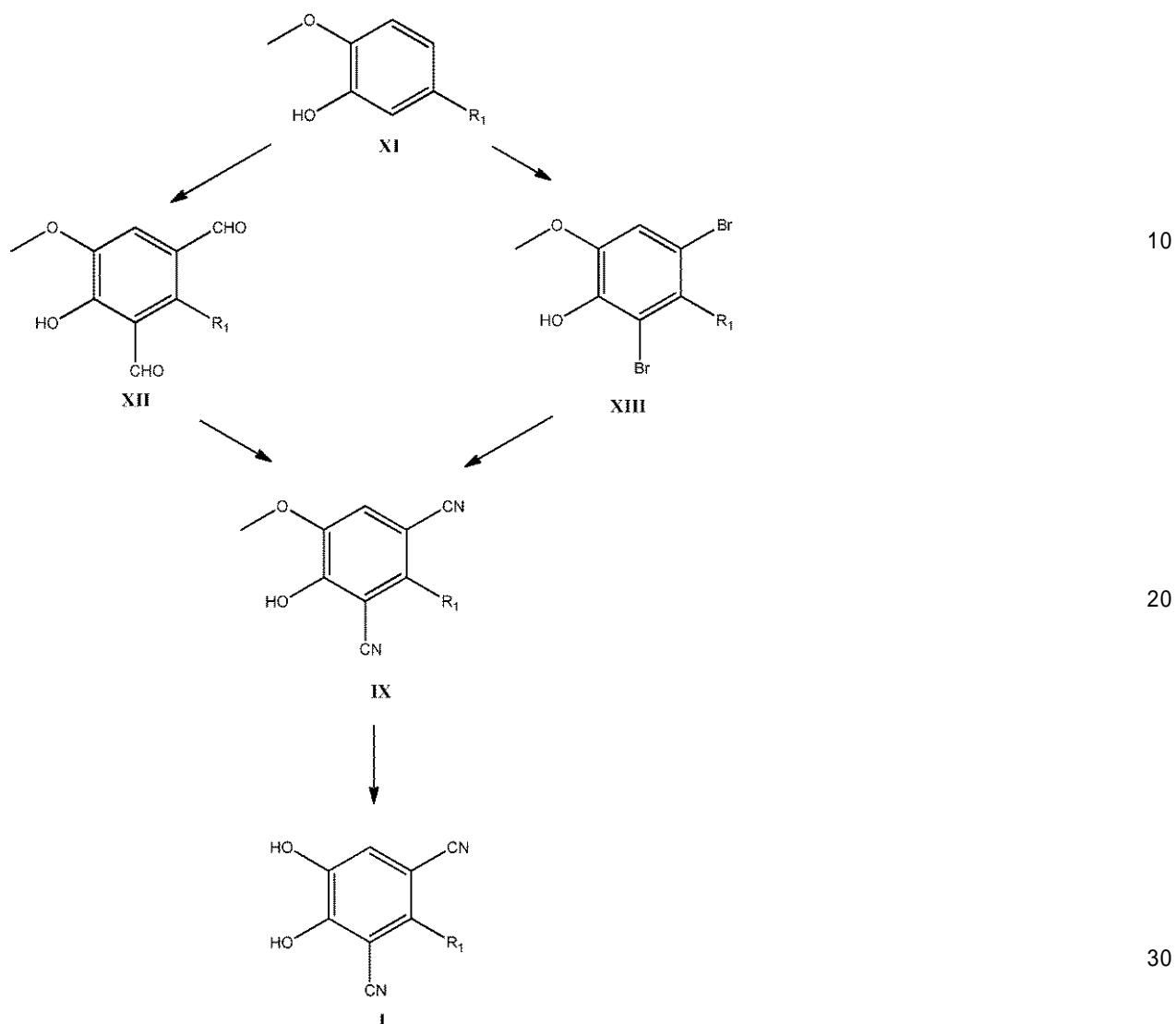
## 【0077】

スキーム2において、R<sub>1</sub>は上記に定義した通りである。2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒドは、ヘキサメチレンテトラミンにより適切な溶媒、例えば酢酸中でホルミル化される。2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタルアルデヒドは、ヒドロキシリアルアミン塩酸塩により適切な溶媒、例えばギ酸中で、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルに変換される。臭素原子は、置換基R<sub>1</sub>で、例えばスズキクロスカップリング反応により置き換えられる。2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルは、適切な溶媒、例えば1,4-ジオキサン/水中で適切なボロン酸誘導体と反応される。得られた中間体IXは、その後脱メチル化される。あるいは、脱メチル化は、置換基R<sub>1</sub>で臭素原子を置換する前に行われる。脱メチル化は、適切な溶媒中のルイス酸、例えばアセトニトリル中の塩化アルミニウムまたはジクロロメタン中の三臭化ホウ素を用いて行われる。中間体IXは、反応混合物から必ずしも単離されない。2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタルアルデヒドの生成物Iへの変換のための別の経路は、スキーム5に記載される。

## 【0078】

## 【化4】

## スキーム3. 5-置換2-メトキシフェノールから開始



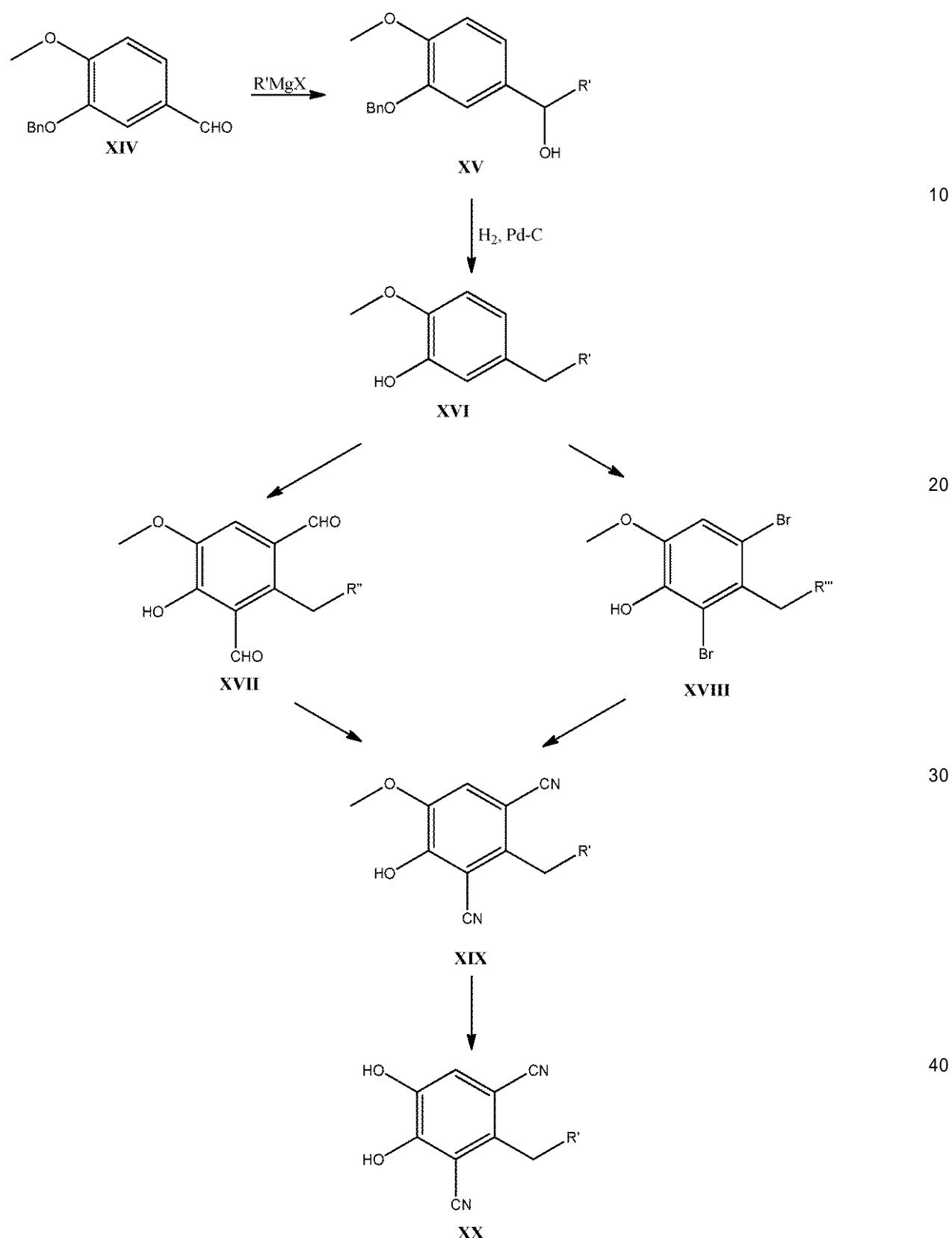
## 【0079】

スキーム3において、R<sub>1</sub>は上記に定義した通りである。化合物XIは、例えば酢酸またはトリフルオロ酢酸などの適切な溶媒中のヘキサメチレンテトラミンによりジホルミル化されるか、または例えばジクロロメタンおよび酢酸の混合物などの適切な溶媒中の臭素によりジブロモ化される。ジシアノ誘導体IXは、ジホルミル誘導体XIIをギ酸などの適切な溶媒中でヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより、またはジブロモ誘導体XIIIをN,N-ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中でシアノ化銅(I)と反応させることにより得られる。ジシアノ誘導体IXは、適切な溶媒中のルイス酸、例えばアセトニトリル中の塩化アルミニウムまたはジクロロメタン中の三臭化ホウ素により脱メチル化される。

## 【0080】

## 【化5】

## スキーム4. 3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドから開始



## 【0081】

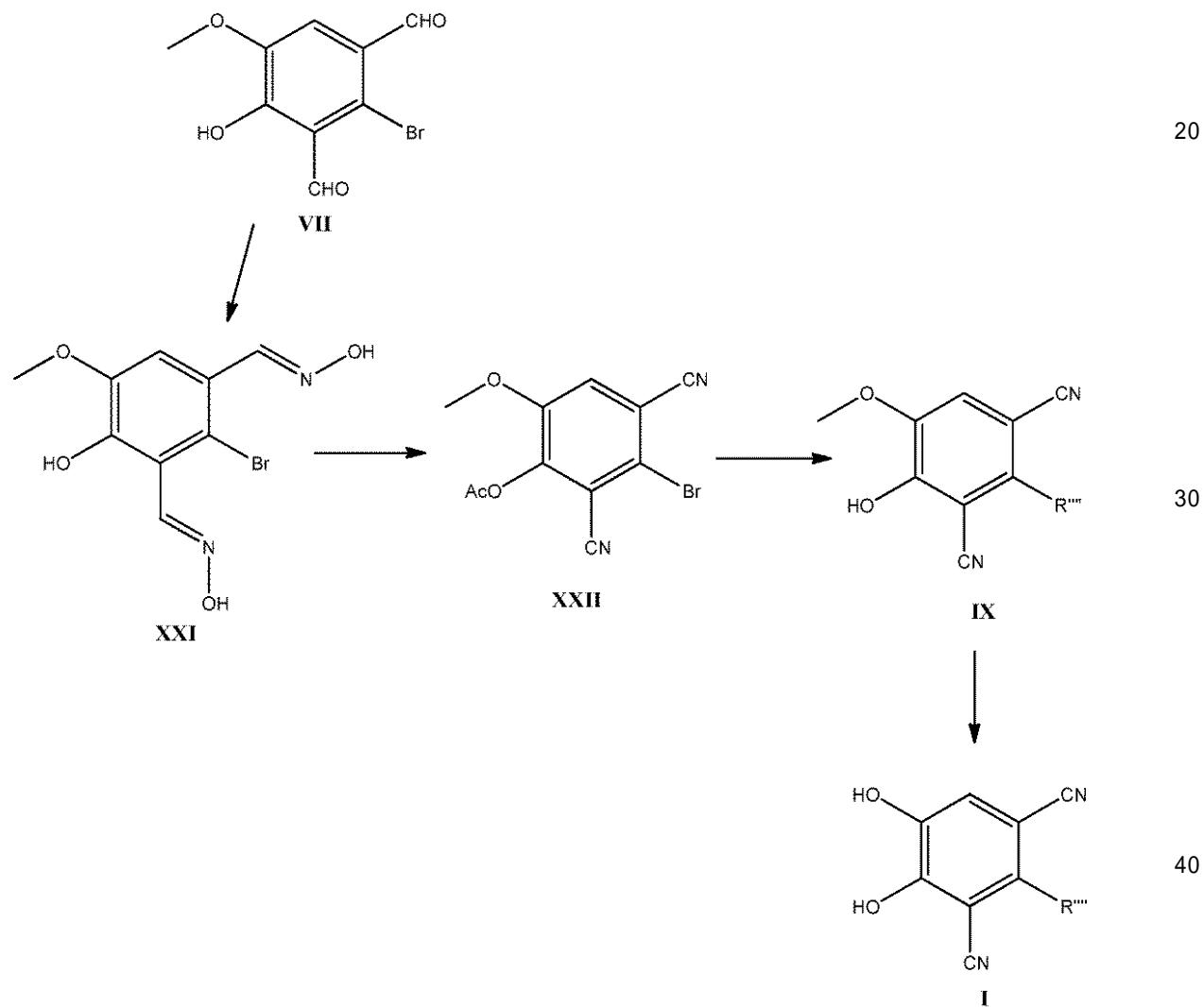
スキーム4において、Bnはベンジルであり、R'は、例えば(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルまたはアリールであり、R''は、例えば(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルであり、R'''は、例え

ば、アリールであり、Xはハロゲンである。3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドは、適切なグリニヤール試薬を用いてアルコールXVIに変換される。化合物XVIは、アルコールXVを水素化することにより得られる。R'が、たとえば(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルである場合、化合物XVIは、例えば酢酸またはトリフルオロ酢酸などの適切な溶媒中でヘキサメチレンテトラミンによりジホルミル化することができる。R'が、例えばアリールである場合、化合物XVIは、例えばジクロロメタンおよび酢酸の混合物などの適切な溶媒中で臭素によりジブロモ化される。ジシアノ誘導体XIXは、ジホルミル誘導体XVIIをギ酸などの適切な溶媒中でヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより、またはジブロモ誘導体XVIIIをN,N-ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中でシアン化銅(I)と反応させることにより得られる。ジシアノ誘導体XIXは、適切な溶媒中のルイス酸、例えばアセトニトリル中の塩化アルミニウムまたはジクロロメタン中の三臭化ホウ素により脱メチル化される。

【0082】

【化6】

## スキーム5. 2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシソフタルアルデヒドの変換



【0083】

スキーム5において、Acはアセチルであり、R'、R''、R'''は、例えばアリール-S-またはヘテロアリール-S-である。2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシソフタルアルデヒド(スキーム2で説明したように製造することができる)は、テトラヒドロフランなどの適切な溶媒中でヒドロキシルアミン塩酸塩により(1E,1'E)-2-ブロモ-6-ヒドロキシ-3-((E)-(ヒドロキシイミノ)メチル)-5-メトキシベン

50

ズアルデヒドオキシムに変換される。(1E, 1'E) - 2 - プロモ - 6 - ヒドロキシ - 3 - ((E) - (ヒドロキシイミノ) メチル) - 5 - メトキシベンズアルデヒドオキシムを無水酢酸で処理し、3 - プロモ - 2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル酢酸を得た。ジシアノ誘導体IXは、3 - プロモ - 2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル酢酸を、N, N - ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中で適切なチオールと反応させることにより得られる。ジシアノ誘導体IXは、適切な溶媒中のルイス酸、例えばアセトニトリル中の塩化アルミニウムまたはジクロロメタン中の三臭化ホウ素により脱メチル化される。

#### 【0084】

当業者は、上述した反応において任意の出発物質または中間体は、必要な場合、化学技術分野において周知の方法で保護され得ることは自明である。たとえば、エチルバニリンは、バニリンに代えて使用することができる。任意に保護された官能性は、その後その技術分野において既知の方法で脱保護され得る。

#### 【0085】

段階的な経路が使用できる。たとえば、ジシアノ標的を、適切な出発物質から以下の順番で製造することができる。1) モノプロモ化、2) モノホルミル化、3) CHOからCNへの変換、および4) BrからCNへの変換。これら別々の工程、プロモ化、ホルミル化、CHOからCNへの変換、およびBrからCNへの変換のすべての順序は、任意に変更することができる。たとえば、1つには、ホルミル化から開始することができる。同様に、所望の場合、BrからCNへの変換は、CHOからCNへの変換の前に実施することもできる。

#### 【0086】

上述した合成経路は、式Iの化合物の製造を説明することを意図しており、製造がそれらに限定されることを意味するものではない。すなわち、当業者の一般的な知識の範囲内である他の可能な合成方法も存在する。たとえば、ホルミル化は、芳香族メトキシ臭化物などの芳香族メトキシハロゲン化物または芳香族メトキシニ臭化物などの芳香族メトキシニハロゲン化物のリチオ化、メチル基の酸化、またはカルボキシ基の還元を経て達成することもできる。芳香族ホルミル基は、デーキン反応によりヒドロキシ基に変換することができる。

#### 【0087】

式Iの化合物は、所望により、本技術分野において周知の方法を用いてその薬学的に許容され得る塩またはエステルの形態に変換され得る。

#### 【0088】

本発明は、以下の実施例により、より具体的に説明される。実施例は、ただ説明を目的とするものであって、特許請求の範囲に記載した本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0089】

特に断りのない限り、全ての出発物質は、化学メーカーから得、さらに精製することなく使用した。略語は、以下に示す意義を有する。

A c O H	酢酸	
A I B N	2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル	30
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデク - 7 - エン	40
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	N, N - デイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D P E P h o s	(オキシビス (2, 1 - フェニレン) ) ビス (ジフェニルホスフィン)	
E t O A c	酢酸エチル	
m C P B A	m - クロロパーオキシ安息香酸	
N B S	N - プロモスクシンイミド	50

P d ( d p p f ) C l<sub>2</sub>

(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム二塩化物

P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub>

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

T F A

トリフルオロ酢酸

T H F

テトラヒドロフラン

## 【0090】

## 中間体の製造

中間体 A 1 : 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチルイソフタロニトリル

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチルイソフタルアルデヒド

10

A c O H ( 2 8 0 m l ) 中、2 - メトキシ - 5 - メチルフェノール ( 1 1 . 0 g ) およびヘキサメチレンテトラミン ( 2 3 . 8 g ) を 1 5 時間還流した。濃 H C l ( 2 0 m l ) を加え、混合物を 3 時間還流した。溶媒の容量を 4 0 ~ 5 0 m l まで減らした。混合物を氷浴で 1 時間冷却した。沈殿をろ別し、エタノールで洗浄した。ろ液に水を加え、混合物を D C M で三回抽出した。合わせた有機層を乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、蒸発乾固した。残渣をエタノールで粉碎し、氷浴で冷却した。固体をろ別し、エタノールで洗浄した。濃 H C l ( 4 5 m l ) を固体に加え、1 時間還流した。反応混合物を氷浴で冷却し、ろ過し、エタノール ( 5 m l ) で洗浄した。収量 2 . 9 g 。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z, D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 1 2 . 0 2 ( s, 1 H ), 1 0 . 4 8 ( s, 1 H ), 1 0 . 2 8 ( s, 1 H ), 7 . 5 6 ( s, 1 H ), 2 . 7 9 ( s, 3 H ).

20

## 【0091】

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチルイソフタロニトリル

ギ酸 ( 3 0 m l ) 中、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチルイソフタルアルデヒド ( 5 . 2 g ) 、ヒドロキシリルアミン塩酸塩 ( 5 . 5 8 g ) および無水酢酸ナトリウム ( 8 . 7 9 g ) を 5 時間還流した。反応混合物を氷浴で冷却し、沈殿をろ取し、水で洗浄した。収量 4 . 6 g 。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z, D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 1 1 . 4 7 ( br s, 1 H ), 7 . 5 5 ( s, 1 H ), 3 . 8 8 ( s, 3 H ).

## 【0092】

中間体 A 2 : 2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタルアルデヒド

30

A c O H ( 3 0 m l ) 中、2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンズアルデヒド ( 0 . 7 5 g ) およびヘキサメチレンテトラミン ( 0 . 9 1 g ) を 4 時間還流させながら加熱した。A c O H を蒸発させ、4 M H C l ( 3 0 m l ) を加えた。混合物を最初に 2 時間還流し、室温で一晩攪拌した。固体生成物をろ過し、水で洗浄し、乾燥した。収量 0 . 3 8 g 。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z, D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 1 0 . 3 7 ( s, 1 H ), 1 0 . 2 4 ( s, 1 H ), 7 . 5 0 ( s, 1 H ), 3 . 9 0 ( s, 3 H ).

## 【0093】

2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタルアルデヒド ( 1 1 . 6 g ) およびヒドロキシリルアミン塩酸塩 ( 9 . 3 g ) を熱ギ酸 ( 1 5 5 m l ) に溶解した。溶液を沸点まで加熱し、その後無水酢酸ナトリウム ( 2 2 . 0 g ) を加えた。混合物を 2 時間還流した。熱反応混合物に無水酢酸 ( 1 8 . 2 g ) を滴下し、4 時間還流した。混合物を一晩で室温まで冷却し、その後氷浴中で攪拌した。固体をろ過し、氷冷水 ( 2 0 m l ) で洗浄し、乾燥した。収量 1 0 . 6 g 。

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z, D M S O - d<sub>6</sub> ) ppm 1 2 . 1 0 ( br s, 1 H ), 7 . 7 5 ( s, 1 H ), 3 . 9 1 ( s, 3 H ).

40

## 【0094】

中間体 A 3 : 2 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルの製造は上述している。シープ乾燥アセトニトリル ( 7 5 m l ) を氷浴で冷却した。塩化アルミニウム ( 3 . 1

50

6 g)を、温度を30以下に保つようにゆっくりと溶媒に加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。ヨウ化ナトリウム(2.4 g)を加え、溶液を15分間攪拌した。2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(2.0 g)を加え、反応混合物を70で5時間加熱し、その後、室温で一晩攪拌した。4 M HCl(20 ml)および硫酸ナトリウム(1.3 g)の水(40 ml)溶液を、冷却した反応混合物に連続的に加えた。混合物をEtOAc(50 ml)で3回抽出し、合わせた有機層を2 M HCl(50 ml)、水(50 ml)およびブライン(50 ml)で洗浄した。洗浄した有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、蒸発乾固した。収量1.89 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.15(br s, 2H), 7.32(s, 2H).

【0095】

中間体A4: 4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸

2-ブロモ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルの製造は上述している。2-ブロモ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(1.80 g)、無水酢酸(10 ml)および硫酸(20 μl)を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、水混合物を同時に攪拌しながら氷水(50 ml)にゆっくりと注いだ。生成物をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した(30)。収量2.19 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.79(s, 1H), 2.43(s, 3H), 2.34(s, 3H).

【0096】

中間体A5: 2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル

2-ブロモ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルの製造は上述している。DMF(160 ml)中、2-ブロモ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(10.0 g)および炭酸カリウム(23.1 g)の温かい混合物に、2-ヨードプロパン(16.7 ml)を1時間かけて滴下した。反応混合物を85で6時間加熱し、その後、冷水に注ぎ、pHを12に調整した。沈殿をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量9.3 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.00(s, 1H), 4.85(m, 1H), 4.82(m, 1H), 1.32(s, 6H), 1.30(s, 6H).

【0097】

中間体A6: 3-ブロモ-2,4-ジシアノ-6-メトキシフェニル酢酸

(1E, 1'E)-2-ブロモ-6-ヒドロキシ-3-((E)-(ヒドロキシイミノ)メチル)-5-メトキシベンズアルデヒドオキシム

2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタルアルデヒドの製造は上述している。2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタルアルデヒド(15.9 g)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(17.0 g)をTHF(500 ml)に溶解した。ピリジン(19.9 ml)を加えた。溶液を90で3時間加熱した。元の容量の半分まで濃縮した後、氷および4 M HCl溶液(40 ml)を加えた。混合物を30分間攪拌した。固体をろ過し、1 M HClおよび氷冷水で洗浄し、乾燥した。収量17.4 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 12.10(br s, 1H), 7.75(s, 1H), 3.91(s, 3H).

【0098】

3-ブロモ-2,4-ジシアノ-6-メトキシフェニル酢酸

(1E, 1'E)-2-ブロモ-6-ヒドロキシ-3-((E)-(ヒドロキシイミノ)メチル)-5-メトキシベンズアルデヒドオキシム(15.0 g)を無水酢酸(96 ml)に溶解した。混合物を2時間還流した。混合物を一晩室温まで冷却した。トルエンおよび水を加え、溶媒を蒸発させた。氷冷水と30分攪拌した後、固体をろ過し、氷冷水で洗浄し、乾燥した。収量11.0 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.19(s, 1H), 3.92(s, 3H), 2.44(s, 3H).

【0099】

中間体A7: 3-ブロモ-2,4-ジシアノ-6-メトキシフェニルtert-ブチル炭酸塩

2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルの製造は上述している。アセトニトリル(200 ml)中の2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフ

10

20

30

40

50

タロニトリル (5.57 g) の攪拌溶液に、D M A P (1.3 g) および二炭酸ジ-tert-ブチル (33.6 g) を一度に加えた。4時間攪拌した後、混合物を氷浴で冷却し、ろ過し、蒸発乾固した。E t O A c を加え、混合物をシリカゲルを通してろ過した。ろ液を蒸発乾固した。収量 4.79 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.98(s, 1H), 3.88(s, 3H), 1.42(s, 9H).

#### 【0100】

中間体 A 8 : 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシイソフタロニトリル - 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルの製造は上述している。2 - ブロモ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル (450 mg) を D M F (7 ml) に溶解した。炭酸セシウム (1.84 g) および塩化ベンジル (0.46 ml) を加え、70 10 で 1.5 時間攪拌した。反応を氷水でクエンチし、混合物を 10 分間攪拌した。沈殿した固体をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量 520 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.31-7.40(m, 5H), 6.78(s, 1H), 4.94(s, 2H).

#### 【0101】

本発明の化合物の製造

実施例 1 : 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物の製造は上述している。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.5(br s, 2H), 7.32(s, 2H).

#### 【0102】

実施例 2 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (フェニルエチニル) イソフタロニトリル 20 2 , 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルフェノール (13.6 mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (28.6 mg) を、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二炭酸塩 (200 mg) の乾燥トルエン (18 ml) 溶液に加えた。フェニルエチニルトリ - n - ブチリチン (315 mg) の乾燥トルエン (2 ml) 溶液を、窒素雰囲気下、反応混合物に添加した。反応混合物を 6 時間還流しながら加熱した。混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を蒸発乾固した。T H F (30 ml) および 1 M N a O H (40 ml) を得られた生成物に添加し、溶液を 1 時間攪拌した。溶液をトルエン (10 ml) で 3 回洗浄した。水層を、冷却下 4 M H C l で酸性にした。生成物をろ過し、水で洗浄し、40 で真空乾燥した。収量 45 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.54-7.60(m, 2H), 7.47-7.53(m, 3H), 7.35(s, 1H).

#### 【0103】

実施例 3 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (プロピ - 1 - インイル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) から、フェニルエチニルトリ - n - ブチルスズの代わりにトリブチルプロピニルスタンナン (254 mg) を用いて、実施例 2 の方法により製造した。収量 78 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.40(br s, 2H), 7.25(s, 1H), 2.18(s, 3H).

#### 【0104】

実施例 4 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (500 mg) から、フェニルエチニルトリ - n - ブチルチスズの代わりに 1 - メチル - 2 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - ピロール (716 mg) を用いて、実施例 2 の方法により製造した。収量 280 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.39(br s, 2H), 7.33(s, 1H), 6.94-6.97(m, 1H), 6.20(m, J=3.50, 1.80 Hz, 1H), 6.12(m, J=3.50, 2.80 Hz, 1H), 3.47(s, 3H).

#### 【0105】

実施例 5 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (チオフェン - 2 - イル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) から、フェニルエチニルトリ - n - ブチルスズの代わりに 2 - (トリブチルスタンニル) チオフェン (462 mg) を用いて、実施例 2 の方法により製造した。収量 60 m 50

g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.41(br s, 2H), 7.80(dd, J=5.0, 1.3Hz, 1H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.22(dd, J=3.8 Hz, 1H).

【0106】

実施例6：2-(フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(200 mg)から、フェニルエチニルトリ-n-ブチルスズの代わりに2-(トリブチルスタンニル)フラン(442 mg)を用いて、実施例2の方法により製造した。収量100 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.43(br s, 2H), 7.94(br s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.88-7.08(m, 1H), 6.72(br s, 1H). 10

【0107】

実施例7：3',4',5'-トリフルオロ-3,4-ジヒドロキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

バイアル中、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(500 mg)のアセトニトリル(3 ml)、水(4 ml)およびエタノール(3 ml)溶液に、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸(354 mg)、塩化ビス(トリフェニルホスフイン)パラジウム(II)(61 mg)および炭酸ナトリウム(492 mg)を加えた。反応混合物に130で60分間マイクロ波を照射した。混合物をポール(pall)フィルターを通してろ過し、2 M NaOH(50 ml)で塩基性とし、トルエン(50 ml)で洗浄した。その後、水層を、冷却下4 M HClで酸性とした。生成物をろ過し、水で洗浄し、水/エタノール10/2混合物で再結晶化した。収量140 mg。 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.38(br s, 2H), 7.58-7.69(m, 2H), 7.36(s, 1H).

【0108】

実施例8：4,5-ジヒドロキシ-2-(ナフタレン-1-イル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(200 mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりにナフタレン-1-ボロン酸(149 mg)とから製造した。収量126 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.47(br s, 2H), 8.08(dd, J=1.00 Hz, 2H), 7.56-7.67(m, 2H), 7.49-7.56(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.37(d, J=1.00 Hz, 1H). 30

【0109】

実施例9：4'-tert-ブチル-3,4-ジヒドロキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(300 mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4-tert-ブチルフェニルボロン酸(248 mg)とから製造した。反応条件：150で20分間。収量115 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.67(br s, 1H), 11.06(br s, 1H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.39-7.43(m, 2H), 7.34(s, 1H), 1.34(s, 9H).

【0110】

実施例10：3,4-ジヒドロキシ-4'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(1 g)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4-(ヒドロキシメチル)ベンゼンボロン酸(564 mg)とから製造した。反応条件：130で30分間。収量639 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.34(br s, 1H), 7.44(m, J=8.10, 8.10, 8.10 Hz, 4H), 7.34(s, 1H), 5.33(br s, 1H), 4.59(s, 2H).

【0111】

実施例11：4,5-ジヒドロキシ-2-(ナフタレン-2-イル)イソフタロニトリル

40  
50

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりにナフタレン - 2 - ボロン酸 (138 mg) とから製造した。収量 160 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.77(br s, 1H), 11.06(br s, 1H), 7.98-8.11(m, 4H), 7.56-7.67(m, 3H), 7.40(s, 1H).

【 0 1 1 2 】

実施例 12 : 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (イソプロピルチオ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - イソプロピルチオフェニルボロン酸 (158 mg) とから製造した。反応条件 : 150 で 45 分間。収量 135 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.72(br s, 1H), 11.08(br s, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.40-7.44(m, 2H), 7.35(s, 1H), 3.64(m, J=13.30, 6.70, 6.70 Hz, 1H), 1.30(d, J=6.78 Hz, 6H).

【 0 1 1 3 】

実施例 13 : 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (メチルチオ) ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - (メチルチオ) フェニルボロン酸 (135 mg) とから製造した。収量 151 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.32-12.19(m, 1H), 10.74-11.28(m, 1H), 7.36-7.44(m, 4H), 7.34(s, 1H), 2.54(s, 3H).

【 0 1 1 4 】

実施例 14 : 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロポキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (600 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - イソプロポキシフェニルボロン酸 (334 mg) とから製造した。反応条件 : 150 で 15 分間。収量 365 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.25(br s, 1H), 7.25-7.44(m, 3H), 7.03(d, J=8.03 Hz, 2H), 4.65-4.76(m, 1H), 1.31(d, J=5.77 Hz, 6H).

【 0 1 1 5 】

実施例 15 : 4 ' - (エチルチオ) - 3 , 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - (エチルチオ) ベンゼンボロン酸 (146 mg) とから製造した。収量 143 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.76(br s, 1H), 11.05(br s, 1H), 7.41(s, 4H), 7.34(s, 1H), 3.07(m, J=7.30, 7.30, 7.30 Hz, 2H), 1.29(t, J=7.28 Hz, 3H).

【 0 1 1 6 】

実施例 16 : 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - イソプロポキシ - 3 ' , 5 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 3 , 5 - ジメチル - 4 - イソプロポキシフェニルボロン酸 (167 mg) とから製造した。収量 109 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.63(br s, 1H), 10.98(br s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.11

50

(s, 2H), 4.22-4.30(m, 1H), 2.26(s, 6H), 1.26(d, J=6.27 Hz, 6H).

【0117】

実施例17：4' - プチル - 3, 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2, 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸(200 mg)と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4 - n - プチルベンゼンボロン酸(143 mg)とから製造した。反応条件：150で15分間。収量88 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.28(br s, 2H), 7.29-7.41(m, 5H), 2.66(t, J=7.65 Hz, 2H), 1.61(m, J=7.70, 7.70 Hz, 2H), 1.29-1.40(m, 2H), 0.92(t, J=7.40 Hz, 3H). 10

【0118】

実施例18：3, 4 - ジヒドロキシ - 2', 4', 5' - トリメチルビフェニル - 2, 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸(200 mg)と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに2, 4, 5 - トリメチルフェニルボロン酸(132 mg)とから製造した。反応条件：150で15分間。収量122 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.37(br s, 2H), 7.33(s, 1H), 7.13(s, 1H), 6.96(s, 1H), 2.25(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.00(s, 3H). 20

【0119】

実施例19：3, 4 - ジヒドロキシ - 2', 5' - ジメチルビフェニル - 2, 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸(200 mg)と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに2, 5 - ジメチルベンゼンボロン酸(121 mg)とから製造した。反応条件：150で15分間。収量102 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.37-12.37(m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.18-7.23(m, 1H), 7.00-7.04(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.03(s, 3H). 20

【0120】

実施例20：2 - シクロヘキセニル - 4, 5 - ジヒドロキシソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸(200 mg)と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりにシクロヘキセン - 1 - イルボロン酸(94 mg)とから製造した。反応条件：150で15分間。収量112 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.57-11.63(m, 2H), 7.21(s, 1H), 5.78(br s, 1H), 2.22(br s, 2H), 2.15(br s, 2H), 1.72(m, J=4.30 Hz, 2H), 1.63(m, J=4.50 Hz, 2H). 30

【0121】

実施例21：3' - エチル - 3, 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2, 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸(250 mg)と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3 - エチルフェニルボロン酸(116 mg)とから製造した。反応条件：150で15分間。収量204 mg. 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.86-11.94(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.29-7.37(m, 3H), 7.28(s, 1H), 2.68(d, J=7.53 Hz, 2H), 1.22(t, J=7.65 Hz, 3H).

【0122】

実施例22：3, 4 - ジヒドロキシビフェニル - 2, 4', 6 - トリカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸(200 mg)と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4 - シアノフェニルボロン酸(109 mg)とから製造した。反応条件：150 50

で45分間。収量127mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.49(br s, 2H), 8.00-8.04(m, 2H), 7.69-7.74(m, 2H), 7.39(s, 1H).

【0123】

実施例23: 3, 4-ジヒドロキシ-4'-(イソプロピルスルホニル)ビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(200mg)と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4-(イソプロピルスルホニル)ボロン酸(169mg)とから製造した。反応条件: 150 で45分間。収量148mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 10.83-12.08(m, 2H), 7.95-8.07(m, 2H), 7.75-7.83(m, 2H), 7.39(s, 1H), 3.48-3.60(m, 1H), 1.19(d, J=6.78 Hz, 6H).

【0124】

実施例24: 2', 6'-ジシアノ-3', 4'-ジヒドロキシ-N, N-ジメチルビフェニル-4-スルホンアミド

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(200mg)と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりにN, N-ジメチル-4-ボロノベンゼンスルホンアミド(170mg)とから製造した。反応条件: 150 で15分間。収量159mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.51(br s, 2H), 7.88-7.93(m, 2H), 7.75-7.80(m, 2H), 7.40(s, 1H), 2.67(s, 6H).

【0125】

実施例25: (E)-4, 5-ジヒドロキシ-2-(ペント-1-エニル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(200mg)と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに1-ペンテニルボロン酸(85mg)とから製造した。反応条件: 150 で15分間。収量100mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.18(br s, 2H), 7.25(s, 1H), 6.44-6.50(m, 2H), 2.21-2.28(m, 2H), 1.49(m, 2H), 0.95(t, J=7.40 Hz, 3H).

【0126】

実施例26: 2', 6'-ジシアノ-3', 4'-ジヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(200mg)と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3-カルボキシフェニルボロン酸(308mg)とから製造した。反応条件: 130 で30分間。収量388mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 13.20(br s, 1H), 11.47(br s, 2H), 8.08(d, J=7.78 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.75(d, J=7.80 Hz, 1H), 7.67(t, J=7.65 Hz, 1H), 7.37(s, 1H).

【0127】

実施例27: 3, 4-ジヒドロキシ-4'-(1-メトキシエチル)ビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(250mg)と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに(4-(1-メトキシエチル)フェニル)ボロン酸(139mg)とから製造した。反応条件: 130 で15分間。収量63mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.21(br s, 2H), 7.45(s, 4H), 7.34(s, 1H), 3.18(s, 3H), 1.39(d, J=6.27 Hz, 3H).

【0128】

実施例28: (E)-2-(3, 3-ジメチルブト-1-エニル)-4, 5-ジヒドロキ

10

20

30

40

50

### シイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(500mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3,3-ジメチル-1-ブテニルボロン酸(297mg)とから製造した。反応条件：150で20分間。収量280mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.13(br s, 2H), 7.23(s, 1H), 6.47(d, J=16.31 Hz, 1H), 6.36(d, J=16.31 Hz, 1H), 1.11(s, 9H).

#### 【0129】

実施例29：3,4-ジヒドロキシ-2'-メチルビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

10

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(250mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりにo-トリルボロン酸(105mg)とから製造した。反応条件：150で20分間。収量17mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.00-7.87(m, 4H), 7.27(s, 1H), 2.51(s, 3H).

#### 【0130】

実施例30：(E)-2-(2-シクロヘキシルビニル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(200mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに2-シクロヘキシルエテニルボロン酸(95mg)とから製造した。反応条件：130で15分間。収量92mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.62(br s, 1H), 10.92(br s, 2H), 7.24(s, 1H), 6.43(d, J=2.26 Hz, 2H), 2.17-2.27(m, 1H), 1.68-1.81(m, 4H), 1.63(d, J=11.54 Hz, 1H), 1.13-1.37(m, 5H).

#### 【0131】

実施例31：(Z)-4,5-ジヒドロキシ-2-(プロプ-1-エニル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(2g)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに(Z)-プロプ-1-エニルボロン酸(744mg)とから製造した。反応条件：120で20分間。収量990mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.21(br s, 2H), 11.19(br s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.40-6.53(m, 1H), 6.05-6.17(m, 1H), 1.63(d, J=7.03 Hz, 3H).

#### 【0132】

実施例32：3-(2',6'-ジシアノ-3',4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)プロパン酸

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(200mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4-(2-カルボキシエチル)ベンゼンボロン酸(144mg)とから製造した。反応条件：130で30分間。収量33mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.89-12.43(m, 1H), 10.78-11.86(m, 2H), 7.38(s, 4H), 7.33(s, 1H), 2.91(t, J=7.65 Hz, 2H), 2.61(t, J=7.65 Hz, 2H).

#### 【0133】

実施例33：3,4-ジヒドロキシ-3'-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(500mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンボロン酸(282mg)とから製造した。反応条件：130で30分間。収量256mg。

40

30

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.36(br s, 2H), 7.42-7.52(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.29-7.36(m, 2H), 5.30(br s, 1H), 4.58(s, 2H).

【0134】

実施例34：3,4-ジヒドロキシ-3'-(メトキシメチル)ビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-プロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(500mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3-メトキシエチルフェニルボロン酸(308mg)とから製造した。反応条件：150で30分間。収量370mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.35(br s, 2H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.35-7.42(m, 3H), 4.49(s, 2H), 3.31(s, 3H). 10

【0135】

実施例35：2',6'-ジシアノ-3',4'-ジヒドロキシ-N,N-ジプロピルビフェニル-4-カルボキサミド

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-プロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(300mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4-(ジプロピルカルバモイル)フェニルボロン酸(301mg)とから製造した。反応条件：150で10分間。収量150mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.38(br s, 2H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.43-7.50(m, 2H), 7.36(s, 1H), 3.39(br s, 2H), 3.11(br s, 2H), 1.62(br s, 2H), 1.49(br s, 2H), 0.92(br s, 3H), 0.65(br s, 3H). 20

【0136】

実施例36：(E)-4,5-ジヒドロキシ-2-(プロプ-1-エニル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-プロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(1g)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりにトランス-プロペニルボロン酸(372mg)とから製造した。反応条件：150で20分間。生成物は、エタノール-水溶液から再結晶化した。収量564mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.24(s, 1H), 6.38-6.61(m, 2H), 1.93(d, J=4.02 Hz, 3H). 30

【0137】

実施例37：3,4-ジヒドロキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

3-ヒドロキシ-4-メトキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

エタノール(1ml)および水(5ml)中、2-プロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(0.25g)およびフェニルボロン酸(0.15g)の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.04mg)および2M炭酸ナトリウム(1.63ml)を加えた。攪拌した反応物を3時間還流した。熱反応混合物をポールフィルターでろ過した。冷却後、得られた沈殿を2M HCl(5ml)で酸性とし、ろ過し、水で洗浄し、乾燥して3-ヒドロキシ-4-メトキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリルを得た。収量0.14g. 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.49(s, 1H), 6.96-7.24(m, 4H), 3.94(s, 3H).

【0138】

3,4-ジヒドロキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

窒素雰囲気下で、DCM(5ml)中、3-ヒドロキシ-4-メトキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル(141mg)の乾燥混合物に、1M 三臭化ホウ素のDCM溶液(2.82ml)を0で加えた。反応混合物を、攪拌しながらゆっくりと3時間半で室温まで温めた。反応混合物をメタノール(5ml)/氷混合物に注いだ。溶媒を蒸発させた後、水(10ml)を加え、混合物を1時間攪拌し、ろ過し、水で洗浄し、真空乾燥して表題の化合物を得た。収量115mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.35(br s, 2H), 7.50-7.55(m, 3H), 7.44-7.49(m, 2H) 50

, 7.35(s, 1H).

【0139】

実施例38：3', 4'-ジクロロ-3, 4-ジヒドロキシビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル

実施例37に記載の手順を用いて、3', 4'-ジクロロ-3-ヒドロキシ-4-メトキシビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル(107mg)を、3, 4-ジクロロフェニルボロン酸および2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量96mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.38(br s, 2H), 7.84(d, J=2.01 Hz, 1H), 7.82(d, J=8.28 Hz, 1H), 7.51(dd, J=8.28, 2.26 Hz, 1H), 7.35(s, 1H).

【0140】

実施例39：3, 4-ジヒドロキシ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル

実施例37に記載の手順を用いて、3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル(320mg)を、3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸および2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量239mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.19(br s, 2H), 7.87-7.92(m, 2H), 7.75-7.85(m, 2H), 7.36(s, 1H).

【0141】

実施例40：2-(フラン-3-イル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例37に記載の手順を用いて、2-(フラン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(60mg)を、フラン-3-ボロン酸および2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量56mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.68(br s, 1H), 11.15(br s, 1H), 8.00-8.12(m, 1H), 7.82-7.91(m, 1H), 7.33(s, 1H), 6.75-6.84(m, 1H).

【0142】

実施例41：3, 4-ジヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル

実施例37に記載の手順を用いて、3-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル(145mg)を、4-トリ(フルオロメチル)フェニルボロン酸および2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量139mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.41(br s, 2H), 7.92(d, J=8.03 Hz, 2H), 7.74(d, J=8.03 Hz, 2H), 7.38(s, 1H).

【0143】

実施例42：4, 5-ジヒドロキシ-2-(チオフェン-3-イル)イソフタロニトリル

実施例37に記載の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(チオフェン-3-イル)イソフタロニトリル(210mg)を、チオフェン-3-ボロン酸および2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量110mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.56(br s, 1H), 11.12(br s, 1H), 7.83(dd, J=3.0, 1.2 Hz, 1H), 7.72(dd, J=5.0 Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.30(dd, 1H).

【0144】

実施例43：4, 5-ジヒドロキシ-2-(5-メチルフラン-2-イル)イソフタロニトリル

実施例37に記載の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(5-メチルフラン-2-イル)イソフタロニトリル(150mg)を、5-メチルフラン-2-ボロン酸および2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルから製造し、

10

20

30

40

50

脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 9.0 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.39(br s, 2H), 7.31(s, 1H), 6.88(d, J=3.3 Hz, 1H), 6.21-6.48(m, 1H), 2.35(s, 3H).

【 0 1 4 5 】

実施例 4 4 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル

実施例 3 7 に記載の手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) イソフタロニトリル ( 250 mg ) を、5 - メチルチオフェン - 2 - ボロン酸および 2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 130 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.41(br s, 2H), 7.31(s, 1H), 7.13(d, J=3.5 Hz, 1H), 6.88-6.95(m, 1H), 2.52(br s, 3H).

【 0 1 4 6 】

実施例 4 5 : 2 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

1 , 4 - ジオキサン ( 5 ml ) および水 ( 5 ml ) 中、2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 1.0 g ) およびベンジルボロン酸ピナコールエステル ( 0.53 ml ) の混合物に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とのPd ( dppf ) Cl<sub>2</sub>錯体 ( 1 : 1 ) ( 0.260 g ) および炭酸セシウム ( 3.8 g ) を加えた。搅拌した反応物に 120 で 30 分間、マイクロ波を照射した。熱反応混合物をポールフィルターでろ過した。冷却後、得られた沈殿を 2 M HCl ( 5 ml ) で酸性とし、ろ過し、水で洗浄し、乾燥して 2 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルを得た。収量 0.77 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.49(s, 1H), 6.96-7.24(m, 4H), 3.94(s, 3H).

【 0 1 4 7 】

2 - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 1.5 g ) を、実施例 3 7 に記載しているように三臭化ホウ素を用いて脱メチル化し、表題の化合物を得た。収量 0.77 g.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.8-11.6(br, 2H), 7.29(s, 1H), 7.15-7.35(m, 5H), 4.16(s, 2H).

【 0 1 4 8 】

実施例 4 6 : 2 - ( ベンゾフラン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 3 7 に記載の手順を用いて、2 - ( ベンゾフラン - 2 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 320 mg ) を、2 - ベンゾフランボロン酸および 2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 200 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.60(br s, 2H), 7.80(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.40-7.48(m, 3H), 7.32-7.39(m, 1H).

【 0 1 4 9 】

実施例 4 7 : 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 3 7 に記載の手順を用いて、2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 27 mg ) を、5 - クロロチオフェン - 2 - ボロン酸および 2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 20 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.35(br s, 2H), 7.34(s, 1H), 7.27(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.24(d, 1H).

【 0 1 5 0 】

10

20

30

40

50

実施例 48 : 2 - (ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 37 に記載の手順を用いて、2 - (ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(70 mg)を、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよびチアナフテン - 2 - ボロン酸から製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 50 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.43-12.58(m, 2H), 8.04-8.11(m, 1H), 7.94-8.01(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.44-7.51(m, 2H), 7.39(s, 1H).

【0151】

実施例 49 : (E)-4,5-ジヒドロキシ-2-スチリルイソフタロニトリル

10

実施例 37 に記載の手順を用いて、(E)-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-スチリルイソフタロニトリル(100 mg)を、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよびトランス - 2 - フェニルビニルボロン酸から製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 79 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.61(d, J=7.28 Hz, 2H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.21-7.41(m, 4H).

【0152】

実施例 50 : 4' - エチル - 3,4 - デヒドロキシビフェニル - 2,6 - デカルボニトリル

20

実施例 37 に記載の手順を用いて、4' - エチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシビフェニル - 2,6 - デカルボニトリル(150 mg)を、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび4 - エチルベンゼンボロン酸から製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 100 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.33-7.41(m, 5H), 2.70(m, J=7.50, 7.50, 7.50 Hz, 2H), 1.25(t, J=7.53 Hz, 3H).

【0153】

実施例 51 : 3,4 - デヒドロキシ - 3',5' - デメチルビフェニル - 2,6 - デカルボニトリル

30

実施例 37 に記載の手順を用いて、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 3',5' - デメチルビフェニル - 2,6 - デカルボニトリル(115 mg)を、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび3,5 - デメチルベンゼンボロン酸から製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 70 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.32(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.04(s, 2H), 2.33(s, 6H).

【0154】

実施例 52 : 4,5 - デヒドロキシ - 2 - (フェニルチオ)イソフタロニトリル

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (フェニルチオ)イソフタロニトリル

2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル(0.5 g)のT H F (8 ml)混合物に、フェニルジスルフィド(0.26 g)およびC H<sub>2</sub>C l<sub>2</sub>とのP d (d p p f) C l<sub>2</sub>錯体(1:1)(0.13 g)を加えた。攪拌した反応物を24時間還流した。熱反応混合物をポールフィルターでろ過した。冷却後、得られた沈殿を2 M H C l (5 ml)で酸性とし、ろ過し、水で洗浄し、乾燥して4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (フェニルチオ)イソフタロニトリルを得た。収量 0.45 g。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.29(s, 1H), 7.01-7.18(m, 4H), 3.68(s, 2H).

【0155】

4,5 - デヒドロキシ - 2 - (フェニルチオ)イソフタロニトリル

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (フェニルチオ)イソフタロニトリル(400 mg)を、実施例 37 に記載したように、三臭化ホウ素を用いて脱メチル化し、表題の化合物を得た。収量 164 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.25-7.40(m, 6H).

【0156】

50

実施例 53：4, 5-ジヒドロキシ-2-(p-トリルチオ)イソフタロニトリル  
4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(p-トリルチオ)イソフタロニトリル(400 mg)は、p-トリルジスルフィドをフェニルジスルフィドの代わりに使用した以外は実施例 52 に記載したように製造し、実施例 37 に記載したように、三臭化ホウ素を用いて脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 65 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.45(br s, 2H), 7.36(s, 1H), 7.17(d, J=8.28 Hz, 2H), 7.12(d, J=8.28 Hz, 2H), 2.27(s, 3H).

#### 【0157】

実施例 54：4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-メチルベンジル)イソフタロニトリル  
4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メチルベンジル)イソフタロニトリル  
エタノール(2.5 ml)および水(22 ml)中の2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(1.00 g)および4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4-メチルベンジル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.38 g)の混合物に、C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub>とのPd(dppf)C<sub>1</sub><sub>2</sub>錯体(1:1)(0.26 g)および炭酸水素ナトリウム(1.32 g)を加えた。攪拌した反応物を3時間還流した。熱反応混合物をポールフィルターでろ過した。冷却後、得られた沈殿を2M HCl(10 ml)で酸性とし、ろ過し、水で洗浄し、乾燥して4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メチルベンジル)イソフタロニトリルを得た。収量 0.53 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.66(s, 1H), 6.96-7.24(m, 4H), 4.13(s, 2H), 3.90(s, 3H), 2.26(s, 3H).

#### 【0158】

4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-メチルベンジル)イソフタロニトリル  
アセトニトリル(15 ml)中の4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メチルベンジル)イソフタロニトリル(1.00 g)を、塩化アルミニウム(0.95 g)およびヨウ化ナトリウム(1.07 g)のアセトニトリル(15 ml)溶液に0でゆっくりと加えた。反応混合物を50で3時間加熱した。メタノール(50 ml)を加え、溶液を蒸発乾固した。2M NaOH(10 ml)およびトルエン(20 ml)を加え、混合物を1時間攪拌した。水層をトルエン(10 ml)で2回洗浄し、0で濃HClにより酸性とした。生成物をろ過し、水で洗浄し、乾燥して表題の化合物を得た。収量 0.90 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.29(s, 1H), 6.92-7.21(m, 4H), 4.10(s, 2H), 2.25(s, 3H).

#### 【0159】

実施例 55：2-(4-フルオロベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル  
2-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル  
2-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルは、実施例 54 と同様の手順を用いて、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(1.00 g)と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4-メチルベンジル)-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに2-(4-フルオロベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.30 g)とから製造した。収量 0.53 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.68(s, 1H), 7.04-7.29(m, 4H), 4.18(s, 2H), 3.90(s, 3H).

#### 【0160】

2-(4-フルオロベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル  
2-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(200 mg)を、実施例 54 と同様の手順を用いて表題の化合物に変換した。収量 96 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.29(s, 1H), 7.12-7.23(m, 4H), 4.14(s, 2H).

#### 【0161】

10

20

30

40

50

実施例 56 : 4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシベンジル)イソフタロニトリル

実施例 54 と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メトキシベンジル)イソフタロニトリル(250 mg)を、4-メトキシベンジルボロン酸ピナコールエステルおよび2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(1.00 g)から製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 96 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.37(s, 1H), 6.96(d, J=1.00 Hz, 2H), 6.69(d, J=1.00 Hz, 2H), 4.01(s, 2H).

【0162】

実施例 57 : 4, 5-ジヒドロキシ-2-(2-メトキシベンジル)イソフタロニトリル 10

実施例 54 と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(2-メトキシベンジル)イソフタロニトリル(116 mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-(2-メトキシベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 17.6 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.28(s, 1H), 7.23(t, J=7.28 Hz, 1H), 6.99(d, J=8.28 Hz, 1H), 6.84(t, J=7.40 Hz, 1H), 6.70(d, J=7.28 Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.81(s, 3H).

【0163】

実施例 58 : 4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イソフタロニトリル 20

実施例 54 と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-トリフルオロメトキシ)ベンジル)イソフタロニトリル(260 mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルボロン酸ピナコールエステルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 130 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.25-7.36(m, 5H), 4.18(s, 2H).

【0164】

実施例 59 : 2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル 30

実施例 54 と同様の手順を用いて、2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(600 mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 175 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.36(s, 1H), 7.11(t, J=8.78 Hz, 1H), 7.01(dd, J=1.00 Hz, 1H), 6.91(br d, J=1.00 Hz, 1H), 4.09(s, 2H), 3.80(s, 3H).

【0165】

実施例 60 : 2-(2-フルオロベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 54 と同様の手順を用いて、2-(2-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(200 mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-(2-フルオロベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 86 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.27-7.34(m, 2H), 7.16-7.24(m, 1H), 7.13(t, J=7.53 Hz, 1H), 6.95(t, J=7.53 Hz, 1H), 4.17(s, 2H).

【0166】

実施例 61 : 4, 5-ジヒドロキシ-2-(2-メチルベンジル)イソフタロニトリル

実施例 54 と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(2-メチルベンジル)イソフタロニトリル(550 mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メ

トキシイソフタロニトリルおよび4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-メチルベンジル)-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。收量152mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.33(m, 1H), 7.22(d, J=7.07 Hz, 1H), 7.12(d, J=7.07 Hz, 1H), 7.07(d, J=7.58 Hz, 1H), 6.47(d, J=7.58 Hz, 1H), 4.10(s, 2H), 2.38(s, 3H).

### 【0167】

実施例62: 2-(2, 5-ジメチルベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例54と同様の手順を用いて、(2, 5-ジメチルベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(578mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-(2, 5-ジメチルベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。收量39mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.33(m, 1H), 7.10(d, J=7.28 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.03 Hz, 1H), 6.28(br s, 1H), 4.06(br s, 2H), 2.32(s, 3H), 2.13(s, 3H).

### 【0168】

実施例63: 2-(3-フルオロ-5-メチルベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例54と同様の手順を用いて、2-(3-フルオロ-5-メチルベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(600mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-(3-フルオロ-5-メチルベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。收量91mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.30(s, 1H), 6.91(d, J=9.79 Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.75(d, J=9.79 Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 2.27(s, 3H).

### 【0169】

実施例64: 3-(2, 6-ジシアノ-3, 4-ジヒドロベンジル)安息香酸

実施例54と同様の手順を用いて、3-(2, 6-ジシアノ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)安息香酸(300mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび3-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル)安息香酸メチルから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。收量43mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.75(s, 1H), 7.26-7.56(m, 4H), 4.22(s, 2H).

### 【0170】

実施例65: 2-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例54と同様の手順を用いて、2-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(600mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。收量24mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.29(s, 1H), 7.03-7.12(m, 2H), 6.99(br s, 1H), 4.10(br s, 2H), 2.19(br s, 3H).

### 【0171】

実施例66: 4, 5-ジヒドロキシ-2-(3-メチルベンジル)イソフタロニトリル

実施例54と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(3-メチルベンジル)イソフタロニトリル(600mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチルベンジル)-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た

10

20

30

40

50

。収量 4.3 m g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.57(br s, 1H), 10.93(br s, 1H), 7.29(br s, 1H), 7.19(br s, 1H), 6.79-7.09(m, 3H), 4.11(s, 2H), 2.26(s, 3H).

【0172】

実施例 67 : 2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 54 と同様の手順を用いて、2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル (400 m g) を、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび2 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 7 m g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.09(br s, 1H), 10.95(br s, 1H), 7.29(s, 1H), 6.92-7.11(m, 2H), 6.55(d, J=9.03 Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 3.79(s, 3H).

【0173】

実施例 68 : 2 - (3 , 5 - ジメチルベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 54 と同様の手順を用いて、2 - (3 , 5 - ジメチルベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル (578 m g) を、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび2 - (3 , 5 - ジメチルベンジル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 120 m g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.30(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.76(s, 2H), 4.07(s, 2H), 2.21(s, 6H).

【0174】

実施例 69 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - イソプロピルベンジル) イソフタロニトリル

実施例 54 と同様の手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - イソプロピルベンジル) - 5 - メトキシイソフタロニトリル (600 m g) を、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび2 - (4 - イソプロピルベンジル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 21 m g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.28(s, 1H), 7.18(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.10(d, J=1.00 Hz, 2H), 4.10(s, 2H), 2.79-2.88(m, 1H), 1.17(d, J=6.78 Hz, 6H).

【0175】

実施例 70 : 2 - (4 - エチルベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - (4 - エチルベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

エタノール (5 m l) および水 (40 m l) 中の2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル (2.57 g) および2 - (4 - エチルベンジル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (3.75 g) の混合物に、C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub>とのPd (dppf) C<sub>1</sub><sub>2</sub>錯体 (1:1) (0.67 g) および炭酸水素ナトリウム (3.40 g) を加えた。攪拌した反応物を3時間還流した。熱反応混合物をポールフィルターでろ過した。冷却後、得られた沈殿を2M HCl (20 m l) で酸性とし、ろ過し、水で洗浄し、乾燥して2 - (4 - エチルベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルを得た。収量 2.31 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.41(s, 1H), 7.08-7.17(m, 4H), 4.08(s, 2H), 3.82(s, 3H), 2.55(q, J=7.61 Hz, 2H), 1.14(t, J=7.53 Hz, 3H).

【0176】

2 - (4 - エチルベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 54 に記載した手順を用いて、2 - (4 - エチルベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル (2.31 g) を表題の化合物に変換した。収量 2.1

10

20

30

40

50

5 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.28(s, 1H), 7.12-7.17(m, 2H), 7.07-7.12(m, 2H), 4.11(s, 2H), 2.53-2.59(m, 2H), 1.14(t, J=7.65 Hz, 3H).

【0177】

実施例71：4, 5-ジヒドロキシ-2-(ナフタレン-1-イルメチル)イソフタロニトリル

実施例54と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(ナフタレン-1-イルメチル)イソフタロニトリル(100mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(ナフタレン-1-イルメチル)-1, 3, 2-ジオキサボロランから製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量40mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.50-6.50(m, 8H), 4.72(m, 2H).

【0178】

実施例72：5-(2, 6-ジシアノ-3, 4-ジヒドロキシベンジル)-2-ヒドロキシ安息香酸

実施例54と同様の手順を用いて、5-(2, 6-ジシアノ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)-2-ヒドロキシ安息香酸(300mg)を、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-ヒドロキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル)安息香酸から製造し、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量38mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.29-11.80(m, 1H), 10.95(br s, 1H), 7.33(s, 1H), 7.10(d, J=7.78 Hz, 1H), 6.93(d, J=7.78 Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 4.06(s, 2H).

【0179】

実施例73：2-(2, 4-ジメチルベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

2-(2, 4-ジメチルベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルエタノール(2.5ml)および水(22ml)中の2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(0.86g)および2-(2, 4-ジメチルベンジル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.13g)の混合物に、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とのPd(dppf)Cl<sub>2</sub>錯体(1:1)(0.21g)および炭酸水素ナトリウム(1.10g)を加えた。搅拌した反応物を3時間還流した。熱反応混合物をポールフィルターでろ過した。冷却後、得られた沈殿を2M HCl(10ml)で酸性とし、ろ過し、水で洗浄し、乾燥して2-(2, 4-ジメチルベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルを得た。収量0.43g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.70(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.87(d, J=7.78 Hz, 1H), 6.34(d, J=7.78 Hz, 1H), 4.08(s, 2H), 3.93(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.22(s, 3H).

【0180】

2-(2, 4-ジメチルベンジル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例54に記載した手順を用いて、2-(2, 4-ジメチルベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(0.43g)を表題の化合物に変換した。収量0.40g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.31(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.86(d, J=8.03 Hz, 1H), 6.34(d, J=7.78 Hz, 1H), 4.04(s, 2H), 2.33(s, 3H), 2.21(s, 3H).

【0181】

実施例74：2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル(156mg)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(24mg)および炭酸ナトリウム(197mg)の水溶液(2ml)を、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(200mg)、エタノール(2ml)およびアセトニトリル(2ml)の

10

20

30

40

50

溶液に加えた。反応混合物に 130 度で 15 分間マイクロ波を照射した。反応混合物を氷水に注ぎ、2M NaOH (15m1) およびトルエン (20m1) を加えた。混合物を 30 分攪拌した。水層をトルエン (20m1) で洗浄し、その後 4M HCl (10m1) を冷却下で加えて酸性とした。生成物をろ過し、水で洗浄し、乾燥して表題の化合物を得た。収量 133mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.26(s, 1H), 5.95(br s, 1H), 4.21(d, J=2.51 Hz, 2H), 3.81(t, J=5.14 Hz, 2H), 2.30-2.37(m, 2H).

【0182】

実施例 75 : 2 - シクロペンテニル - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 74 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200mg) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに 1 - シクロペンテニルボロン酸ピナコールエステル (144mg) を用いて製造した。反応条件：130 度 0 . 4 時間。収量 114mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.25(s, 1H), 6.02(br s, 1H), 2.60-2.76(m, 2H), 2.10-2.30(m, 2H), 1.92-2.08(m, 2H).

【0183】

実施例 76 : (E) - 3 - (2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) アクリル酸

表題の化合物は、実施例 74 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (500mg) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに 2 - (エトキシカルボニル) ピニルボロン酸ピナコールエステル (420mg) を用いて製造した。反応条件：150 度 0 . 4 時間。収量 260mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.65(d, J=16.31 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 6.74(d, J=16.06 Hz, 1H).

【0184】

実施例 77 : (E) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - メトキシプロプ - 1 - エニル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 74 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200mg) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりにトランス - 3 - メトキシ - 1 - プロペニルボロン酸ピナコールエステル (147mg) を用いて製造した。反応条件：130 度 30 分間。収量 70mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.26(s, 1H), 6.40-6.77(m, 2H), 4.02-4.20(m, 2H), 3.33(s, 3H).

【0185】

実施例 78 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (5 - (モルホリノメチル) チオフェン - 2 - イル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 74 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200mg) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに 5 - (モルホリノメチル) - 2 - チオフェンボロン酸ピナコールエステル (249mg) を用いて製造した。反応条件：150 度 10 分間。収量 80mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.48(d, J=3.51 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.36(d, J=3.76 Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 3.87(br s, 4H), 3.18(br s, 4H).

【0186】

実施例 79 : 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 ' - (モルホリン - 4 - カルボニル) ピフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 74 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1

, 2 - フェニレン二酢酸 ( 3 0 0 m g ) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに ( 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) フェニル ) ボロン酸ピナコールエステル ( 3 8 3 m g ) を用いて製造した。反応条件 : 1 4 0 で 1 0 分間。収量 1 2 0 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.99-8.12(m, 2H), 7.58-7.68(m, 2H), 7.37(s, 1H), 3.16-3.74(m, 4H) .

【 0 1 8 7 】

実施例 8 0 : 2 - ( 5 ' - ヘキシル - 2 , 2 ' - ピチオフェン - 5 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 7 4 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 2 0 0 m g ) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに 5 ' - ヘキシル - 2 , 2 ' - ピチオフェン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル ( 3 0 3 m g ) を用いて製造した。反応条件 : 1 4 0 で 1 0 分間。収量 2 2 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.33(s, 1H), 7.30(d, J=3.76 Hz, 1H), 7.27(d, J=1.00 Hz, 1H), 7.20(d, J=3.51 Hz, 1H), 6.84(d, J=3.26 Hz, 1H), 2.80(t, J=7.28 Hz, 2H), 1.58-1.68(m, 2H), 1.23-1.39(m, 6H), 0.81-0.91(m, 3H) .

【 0 1 8 8 】

実施例 8 1 : 2 - ( 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 7 4 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 3 0 0 m g ) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに 1 - ベンジル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール ( 3 1 7 m g ) を用いて製造した。反応条件 : 1 4 0 で 1 0 分間。収量 8 2 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.37(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.33-7.50(m, 6H), 5.54(s, 2H) .

【 0 1 8 9 】

実施例 8 2 : 2 - ( 5 - ヘキシルチオフェン - 2 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 7 4 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 3 0 0 m g ) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに 5 - ヘキシル - 2 - チオフェンボロン酸ピナコールエステル ( 3 5 5 m g ) を用いて製造した。反応条件 : 1 4 0 で 1 0 分間。収量 4 0 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.31(s, 1H), 7.14(d, J=1.00 Hz, 1H), 6.93(br s, 1H), 2.84(t, J=7.15 Hz, 2H), 1.61-1.70(m, 2H), 1.23-1.36(m, 6H), 0.86(br s, 3H) .

【 0 1 9 0 】

実施例 8 3 : ( Z ) - 2 - ( ブト - 2 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

シス - クロチルボロン酸ピナコールエステル ( 9 9 m g ) 、塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 2 9 m g ) および炭酸ナトリウム ( 1 3 3 m g ) を、溶媒としてエタノール ( 1 m l ) 、アセトニトリル ( 1 m l ) および水 ( 1 m l ) を含む 2 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル ( 1 0 0 m g ) の溶液に加えた。反応混合物を攪拌し、1 2 0 で 4 5 分間マイクロ波を照射した。反応混合物をセライトを通してろ過し、氷水に注いだ。2 M NaOH ( 1 5 m l ) およびトルエン ( 2 0 m l ) を加えた。混合物を 3 0 分間攪拌した。水層をトルエン ( 2 0 m l ) で 2 回洗浄し、0 ~ 5 で温度を維持しながら、4 M HCl を加えて酸性とした。固体生成物をろ過し、水およびトルエンで洗浄し、乾燥した。収量 3 6 . 6 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.5(s, 1H), 5.92(dd, J=10.29, 5.77 Hz, 1H), 5.54(dd

10

20

30

40

50

,  $J=10.42, 5.65$  Hz, 1H), 3.73-3.74(d,  $J=5.00$  Hz, 2H), 1.68(d,  $J=5.02$  Hz, 3H).

【0191】

実施例 84: 4, 5-ジヒドロキシ-2-(3-メチルブト-2-エニル)イソフタロニトリル

3-メチル-2-ブテニルボロン酸ピナコールエステル(392 mg)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(47 mg)および炭酸ナトリウム(426 mg)を、溶媒としてエタノール(5 ml)、アセトニトリル(5 ml)および水(5 ml)を含む2-ブロモ-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(320 mg)の溶液に加えた。反応混合物を攪拌し、120 で60分間マイクロ波を照射した。反応混合物をセライトを通して濾過し、有機溶媒を蒸発させた。0.1M NaOHを加え、混合物をトルエンおよびEtOAcで洗浄した。水層をHClを加えて酸性とした。固体生成物をろ過し、水およびトルエンで洗浄し、乾燥した。収量306 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.23(s, 1H), 5.09(t,  $J=7.03$  Hz, 1H), 3.49(d,  $J=7.03$  Hz, 2H), 1.75(s, 3H), 1.68(s, 3H).

【0192】

実施例 85: (E)-2-(ブト-2-エニル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 83 に記載したように、2-ブロモ-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(100 mg)から、シス-クロチルボロン酸ピナコールエステルの代わりにトランス-クロチルボロン酸ピナコールエステル(99 mg)を用いて製造した。反応条件: 120 で60分間。収量30 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.5(s, 1H), 5.92(dd,  $J=10.29, 5.77$  Hz, 1H), 5.56(dd,  $J=10.42, 5.65$  Hz, 1H), 3.73-3.75(d,  $J=5.00$  Hz, 2H), 1.72(d,  $J=5.02$  Hz, 3H).

【0193】

実施例 86: 4, 5-ジヒドロキシ-2-メチルイソフタロニトリル

窒素雰囲気下、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルイソフタロニトリル(565 mg)、DCM(30 ml)およびアセトニトリル(30 ml)の混合物に、1M 三臭化ホウ素のDCM溶液(6.0 ml)を-20 で加えた。反応混合物を一晩で室温まで温めた。水(0.3 ml)を反応混合物に加え、その後、メタノールを透明な反応混合物が得られるまで加えた。混合物を蒸発乾固し、残りを、EtOAc/AcOH混合溶媒を用いてシリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。収量0.27 g.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.97(br s, 2H), 7.17(s, 1H), 2.44(s, 3H).

【0194】

実施例 87: 4, 5-ジヒドロキシ-2-(2-メチルプロブ-1-エニル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 2 の方法により、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(395 mg)から、フェニルエチニルトリ-n-ブチルスズの代わりに2-メチルプロベン-1-トリブチルスタンナン(528 mg)を用いて製造した。収量198 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.20(br s, 2H), 7.27(s, 1H), 6.20-6.26(m, 1H), 1.92(d,  $J=1.25$  Hz, 3H), 1.62(d,  $J=1.00$  Hz, 3H).

【0195】

実施例 88: 3, 4-ジヒドロキシ-3'-メチルビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 2 の方法により、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(352 mg)から、フェニルエチニルトリ-n-ブチルスズの代わりにトリブチル(m-トリル)スタンナン(235 mg)を用いて製造した。収量273 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.31(br s, 2H), 7.37-7.44(m, 1H), 7.29-7.36(m, 2H), 7.21-7.29(m, 2H), 2.38(s, 3H).

10

20

30

40

50

## 【0196】

実施例89：4, 5-ジヒドロキシ-2-ビニルイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例2の方法により、4-プロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(200mg)から、フェニルエチニルトリ-n-ブチルスズの代わりにトリブチル(ビニル)スタンナン(255mg)を用いて製造した。収量50mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.30(br s, 2H), 7.28(s, 1H), 6.83(dd, J=17.57, 11.54 Hz, 1H), 6.03(d, J=17.57 Hz, 1H), 5.78(d, J=11.54 Hz, 1H).

## 【0197】

実施例90：4, 5-ジヒドロキシ-2-(プロブ-1-エン-2-イル)イソフタロニトリル

10

表題の化合物は、実施例2の方法により、4-プロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(500mg)から、フェニルエチニルトリ-n-ブチルスズの代わりに2-(トリブチルスタンニル)プロペン(641mg)を用いて製造した。収量210mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.35(br s, 1H), 7.26(s, 1H), 5.49(s, 1H), 5.09(s, 1H), 2.07(s, 3H).

## 【0198】

実施例91：2-(2-エトキシチアゾール-5-イル)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

20

表題の化合物は、実施例2の方法により、4-プロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(200mg)から、フェニルエチニルトリ-n-ブチルスズの代わりに2-エトキシ-5-(トリブチルスタンニル)チアゾール(311mg)を用いて製造した。収量60mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.36(br s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.34(s, 1H), 4.50(m, J=7.00, 7.00, 7.00 Hz, 2H), 1.40(t, J=6.90 Hz, 3H).

## 【0199】

実施例92：2-アリル-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例2の方法により、4-プロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(250mg)から、フェニルエチニルトリ-n-ブチルスズの代わりにアリルトリ-n-ブチルスズ(512mg)を用いて製造した。収量28mg。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.7-11.8(br s, 2H), 7.25(s, 1H), 5.90(m, 1H), 5.11(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.52(m, 2H).

## 【0200】

実施例93：3'-(tert-ブトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキシビフェニル-2, 6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-プロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(500mg)と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに(3-(tert-ブトキシメチル)フェニル)ボロン酸(322mg)とから製造した。反応条件：150で30分間。収量250mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.27(br s, 2H), 7.41-7.53(m, 2H), 7.29-7.41(m, 3H), 4.49(s, 2H), 1.24(s, 9H).

40

## 【0201】

実施例94：2', 6'-ジシアノ-3', 4'-ジヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸tert-ブチル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-プロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(500mg)と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3-tert-ブトキシカルボニルフェニルボロン酸(344mg)とから製造した。反応条件：150で30分間。収量67mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.43(br s, 2H), 8.03(d, J=8.03 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.74(d, J=7.28 Hz, 1H), 7.67(t, J=7.53 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 1.56(s, 9H).

50

## 【0202】

実施例95：3,4-ジヒドロキシビフェニル-2,3',6-トリカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(500mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3-シアノフェニルボロン酸(227mg)とから製造した。反応条件：150で30分間。収量141mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.39(br s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.01(d, J=7.78 Hz, 1H), 7.86(d, J=8.03 Hz, 1H), 7.76(t, J=7.91 Hz, 1H), 7.39(s, 1H).

## 【0203】

実施例96：2',6'-ジシアノ-3',4'-ジヒドロキシ-N,N-ジプロピルビフェニル-3-カルボキサミド

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(300mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3-(ジプロピルカルバモイル)フェニルボロン酸(231mg)とから製造した。反応条件：150で10分間。収量40mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.36(br s, 2H), 7.59(t, J=7.65 Hz, 1H), 7.51(d, J=7.78 Hz, 1H), 7.46(d, J=7.53 Hz, 1H), 7.34-7.40(m, 2H), 3.27-3.35(m, 2H), 3.19(br s, 2H), 1.60(br s, 2H), 1.45(br s, 2H), 0.91(br s, 3H), 0.65(br s, 3H).

## 【0204】

実施例97：2',6'-ジシアノ-N-シクロヘキシル-3',4'-ジヒドロキシビフェニル-4-カルボキサミド

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(300mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4-(シクロヘキシルアミノカルボニル)フェニルボロン酸(275mg)とから製造した。反応条件：150で5分間。収量190mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.38(br s, 2H), 8.36(d, J=7.78 Hz, 1H), 7.95(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.56(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 3.79(br s, 1H), 1.84(br s, 2H), 1.76(br s, 2H), 1.62(d, J=12.05 Hz, 1H), 1.30-1.40(m, 4H), 1.14(m, J=8.50 Hz, 1H).

## 【0205】

実施例98：2',6'-ジシアノ-N-シクロヘキシル-3',4'-ジヒドロキシビフェニル-3-カルボキサミド

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(300mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3-(シクロヘキシルアミノカルボニル)フェニルボロン酸(275mg)とから製造した。反応条件：150で5分間。収量120mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.35(br s, 2H), 8.29(d, J=7.78 Hz, 1H), 7.99(br s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.61(d, J=4.52 Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 3.78(br s, 1H), 1.83(br s, 2H), 1.74(br s, 2H), 1.61(d, J=12.05 Hz, 1H), 1.31(m, J=9.50, 9.50 Hz, 4H), 1.14(br s, 1H).

## 【0206】

実施例99：2',6'-ジシアノ-N,N-ジエチル-3',4'-ジヒドロキシビフェニル-4-カルボキサミド

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(300mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸(246mg)とから製造した。反応条件：140で10分間。収量100mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.42-7.62(m, 4H), 7.36(s, 1H), 3.44(t, J=1.00 Hz, 4H), 1.15(br q, J=1.00, 1.00, 1.00 Hz, 6H).

## 【0207】

10

20

30

40

50

実施例 100 : 2', 6' -ジシアノ-N,N-ジエチル-3', 4' -ジヒドロキシビフェニル-3-カルボキサミド

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸 (300 mg) と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 3-(N, N-ジエチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 (246 mg) とから製造した。反応条件：140 で 10 分間。収量 100 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.34(br s, 2H), 7.56-7.63(m, 1H), 7.48(d, J=7.28 Hz, 1H), 7.52(d, J=7.78 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.34(s, 1H), 3.44(br s, 4H), 1.14(br s, 3H), 1.05(br s, 3H).

【0208】

実施例 101 : 2', 6' -ジシアノ-N-エチル-3', 4' -ジヒドロキシビフェニル-3-カルボキサミド

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸 (300 mg) と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 3-(N-エチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 (215 mg) とから製造した。反応条件：140 で 10 分間。収量 100 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.40(br s, 2H), 8.56(m, J=5.00, 5.00 Hz, 1H), 7.96-8.02(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.62(d, J=4.77 Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 3.25-3.35(m, 2H), 1.14(t, J=7.15 Hz, 3H).

【0209】

実施例 102 : 2', 6' -ジシアノ-3', 4' -ジヒドロキシ-N,N-ジメチルビフェニル-3-カルボキサミド

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸 (300 mg) と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに N, N-ジメチルベンズアミド-3-ボロン酸 (215 mg) とから製造した。反応条件：140 で 10 分間。収量 60 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.57-7.63(m, 1H), 7.51-7.57(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.36(s, 1H), 3.00(br s, 3H), 2.95(br s, 3H).

【0210】

実施例 103 : 4' -フルオロ-3, 4 -ジヒドロキシビフェニル-2, 6 -ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸 (100 mg) と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4-フルオロベンゼンボロン酸 (43 mg) とから製造した。反応条件：130 で 20 分間。収量 50 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.50-7.57(m, 2H), 7.37(t, J=8.78 Hz, 2H), 7.32(s, 1H).

【0211】

実施例 104 : 3', 4' -ジフルオロ-3, 4 -ジヒドロキシビフェニル-2, 6 -ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸 (100 mg) と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 3, 4 -ジフルオロフェニルボロン酸 (49 mg) とから製造した。反応条件：130 で 20 分間。収量 34 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.66-7.73(m, 1H), 7.57-7.66(m, 1H), 7.37(br s, 1H), 7.33(s, 1H).

【0212】

実施例 105 : 4' -フルオロ-3, 3', 4 -トリヒドロキシビフェニル-2, 6 -ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-

10

20

30

40

50

- フェニレン二酢酸 (100 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (48 mg) とから製造した。反応条件：130 で 20 分間。収量 32 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.23-7.31(m, 3H), 7.00(d, J=8.28 Hz, 1H), 6.86(br s, 1H).

### 【0213】

実施例 106：(E) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - フェニルプロプ - 1 - エニル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸 (100 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに (E) - 3 - フェニルプロペニル - 1 - イル - ボロン酸 (65 mg) とから製造した。反応条件：150 で 20 分間。収量 57 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.26-7.35(m, 4H), 7.20-7.26(m, 2H), 6.54-6.69(m, 2H), 3.63(d, J=6.27 Hz, 2H).

### 【0214】

実施例 107：4' - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロキシ - 3' - メトキシビフェニル - 2, 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸 (106 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルボロン酸 (72 mg) とから製造した。反応条件：150 で 45 分間。収量 63.5 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.41(d, J=10.79 Hz, 1H), 7.24-7.35(m, 3H), 3.92(s, 3H).

### 【0215】

実施例 108：5 - (2, 6 - ジシアノ - 3, 4 - ジヒドロキシフェニル) チオフェン - 2 - カルボン酸

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸 (300 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 5 - ボロノチオフェン - 2 - カルボン酸 (208 mg) とから製造した。反応条件：150 で 45 分間。収量 127 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.79(d, J=3.76 Hz, 1H), 7.39(d, J=4.02 Hz, 1H), 7.35(s, 1H).

### 【0216】

実施例 109：3, 4 - ジヒドロキシ - 4' - (メチルスルホニル) ビフェニル - 2, 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸 (108 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - (メタンスルホニル) フェニルボロン酸 (87 mg) とから製造した。反応条件：150 で 45 分間。収量 60 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.72-12.36(m, 2H), 8.08(br d, J=8.30 Hz, 2H), 7.78(br d, J=8.50 Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 3.33(s, 3H).

### 【0217】

実施例 110：3, 4 - ジヒドロキシ - 4' - プロポキシビフェニル - 2, 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3, 5 - ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 3 - プロポキシフェニルボロン酸 (167 mg) とから製造した。反応条件：150 で 20 分間。収量 30 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.38(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 7.06(d, J=1.00 Hz, 2H), 4.00(t, J=6.53 Hz, 2H), 1.71-1.81(m, 2H), 1.01(t, J=7.40 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

## 【0218】

実施例111：2'，6' -ジシアノ-3'，4' -ジヒドロキシビフェニル-4 -カルボン酸

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (400 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4 - カルボキシフェニルボロン酸 (247 mg) とから製造した。反応条件：140 で30分間。収量270 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.07(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.61(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.38(s, 1H).

## 【0219】

実施例112：4' - クロロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) ボロン酸 (127 mg) とから製造した。反応条件：150 で45分間。収量54 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.57(d, J=8.28 Hz, 1H), 7.47(d, J=1.76 Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.33(d, J=2.26 Hz, 1H), 2.39(s, 3H).

## 【0220】

実施例113：4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 5 - フェニル - 2 - チエニルボロン酸 (164 mg) とから製造した。反応条件：150 で45分間。収量71 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.72(d, J=7.28 Hz, 2H), 7.63(d, J=3.51 Hz, 1H), 7.44-7.50(m, 2H), 7.34-7.40(m, 3H).

## 【0221】

実施例114：3 , 4 - ジヒドロキシ - 4' - イソプロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - イソプロピルフェニルボロン酸 (152 mg) とから製造した。反応条件：150 で20分間。収量66 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.39(s, 4H), 7.34(s, 1H), 2.92-3.03(m, 1H), 1.26(d, J=7.03 Hz, 6H).

## 【0222】

実施例115：3 , 4 - ジヒドロキシ - 4' - プロピルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - プロピルフェニルボロン酸 (152 mg) とから製造した。反応条件：150 で20分間。収量80 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.31-7.40(m, 5H), 2.64(t, J=7.65 Hz, 2H), 1.60-1.71(m, 2H), 0.93(t, J=7.40 Hz, 3H).

## 【0223】

実施例116：4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (1 - フェニルビニル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 (500 mg) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 1 - フェニルビニルボロン酸 (321 mg) とから製造した。反応条件：130

10

20

30

40

50

で45分間。収量370mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.32-7.40(m, 4H), 7.24-7.28(m, 2H), 6.17(s, 1H), 5.44(s, 1H).

【0224】

実施例117：2'，6' -ジシアノ-3'，4' -ジヒドロキシビフェニル-2-カルボン酸

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(200mg)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに2-カルボキシフェニルボロン酸(134mg)とから製造した。反応条件：130で45分間。収量106mg。 10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.08(d, J=7.78 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.75(d, J=7.78 Hz, 1H), 7.67(m, J=7.70, 7.70 Hz, 1H), 7.38(s, 1H).

【0225】

実施例118：4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシベンジル)安息香酸2-(4-(クロロメチル)ベンジル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(4-(クロロメチル)フェニル)メタノール(25.3g)、DCM(280ml)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(39.6ml)およびピリジン-1-イウム・4-メチルベンゼンスルホン酸塩(4.1g)の混合物を、室温で3時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(250ml)およびDCM(550ml)を混合物に加え、層を分離した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(250ml)およびブライン(250ml)で抽出し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、濃縮した。トルエン(350ml)を残渣に加え、溶液を濃縮して表題の化合物を得た。収量43.0g。 20

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.32-7.44(m, 4H), 4.75(s, 2H), 4.67-4.73(m, 1H), 4.56(dd, 2H), 3.73-3.84(m, 1H), 3.42-3.52(m, 1H), 1.47-1.79(m, 6H).

【0226】

4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ベンジル)-1,3,2-ジオキサボロラン

塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.75g)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(30.95g)および4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(17.5ml)を、窒素雰囲気下、2-(4-(クロロメチル)ベンジル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(21.2g)の1,2-ジクロロエタン(320ml)溶液に加えた。混合物を10時間還流しながら加熱した。トルエン(1000ml)を室温で加えた。反応混合物をブライン(1150ml)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をn-ヘプタン(800ml)に溶解した。形成した沈殿をろ過し、n-ヘプタンで洗浄した。合わせたn-ヘプタンろ液を濃縮し、残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(n-ヘプタン/EtOAc 9:1+0.5%トリエチルアミン)により精製した。収量13.72。 30

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.06-7.21(m, 4H), 4.64-4.68(m, 1H), 4.48(dd, 2H), 3.74-3.85(m, 1H), 3.41-3.52(m, 1H), 2.19(s, 2H), 1.41-1.80(m, 6H), 1.17(s, 12H). 40

【0227】

4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ベンジル)イソフタロニトリル

4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ベンジル)-1,3,2-ジオキサボロラン(5.03g)、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(3.06g)、CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>とのPd(dppf)Cl<sub>2</sub>錯体(1:1)(1.11g)および炭酸水素ナトリウム(5.09g)、水(84ml)およびエタノール(7.5ml)の混合物を、室温で窒素ガスを用いて通気した。混合物を窒素雰囲気下、還流しながら1.5時間加熱した。DCM(130ml)を混合物に室温で加え、混合物をセライトを通してろ過した。セライトを水(100ml)およびDCM(100ml)で洗浄し、合わせたろ液のpHを0.50

5 M HCl 溶液で 7 に調整した。層を分離し、分離は水 (200 ml) の添加により容易にした。水層を DCM (2 × 100 ml, 2 × 50 ml) で抽出し、合わせた有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM / メタノール 100 : 0 90 : 10 + 0.5% トリエチルアミン) により精製した。収量 3.68 g.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.17-7.28 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.49 (dd, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.39-3.50 (m, 1H), 1.45-1.77 (m, 6H).

【0228】

4 - (2, 6 - ジシアノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル) 安息香酸

アセトン (96 ml) 中の 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) ベンジル) イソフタロニトリル (4.70 g) の混合物を氷浴で冷却し、ジヨーンズ試薬 (24.0 ml) を少しづつ加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。イソプロパノール (5 ml) を混合物に加え、溶液をろ過しクロム塩を除去した。クロム塩をアセトン (150 ml) で洗浄し、そのアセトンをろ液と合わせた。水 (200 ml) を溶液に加え、溶液を生成物が沈殿し始めるまで濃縮した。濃縮物をろ過し、沈殿を水 (100 ml) で洗浄した。沈殿を EtOAc (50 ml) に溶解し、0.5 M HCl 溶液 (2 × 40 ml) およびブライン (20 ml) で洗浄した。水 (50 ml) を有機層に加え、溶液の pH を 15% NaOH 溶液で > 10 に調整した。層を分離し、有機層を水 (30 ml) で洗浄した。合わせた水溶液の pH を 4 M HCl 溶液で 1 ~ 2 に調整した。沈殿をろ過し、水 (30 ml) および DCM (20 ml) で洗浄し、50°で真空乾燥した。収量 1.47 g.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 12.89 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

【0229】

4 - (2, 6 - ジシアノ - 3, 4 - ジヒドロキシベンジル) 安息香酸

1 M 三臭化ホウ素溶液 (5.6 ml) を、DCM (36 ml) 中の 4 - (2, 6 - ジシアノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル) 安息香酸 (1.45 g) に窒素雰囲気下、0°でゆっくりと加えた。室温で攪拌を続け、さらに 1 M 三臭化ホウ素溶液を 6 回加えた [1.5 時間後 (5.6 ml)、2.5 時間後 (5.6 ml)、4 時間後 (5.6 ml)、5.5 時間後 (5.3 ml)、2.2 時間後 (5.3 ml)、および 25.5 時間後 (5.3 ml)]。合計 47 時間攪拌した後、反応混合物を氷水 (140 ml) に注ぎ、1.5 時間攪拌した。混合物をろ過し、沈殿を水 (100 ml) および n - ヘプタン (20 ml) で洗浄した。沈殿を 1 M NaOH 溶液 (60 ml) に溶解し、溶液を EtOAc (35 ml) で 3 回抽出した。水溶液の pH を 4 M HCl 溶液で 1 ~ 2 に調整し、溶液を EtAc (30 ml) で 2 回抽出した。合わせた有機層を水 (30 ml) およびブライン (30 ml) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、ろ過し、濃縮して表題の化合物を得た。収量 1.55 g.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 12.9 (br s, 1H), 11.4 (br s, 1H), 7.2-8.0 (m, 5H), 4.25 (s, 2H).

【0230】

実施例 119 : (E) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシスチリル) イソフタロニトリル

実施例 37 に記載の手順を用いて、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよびトランス - 2 - (4 - メトキシフェニル) ビニルボロン酸から製造した (E) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシスチリル) イソフタロニトリル (117 mg) を脱メチル化し、表題の化合物を得た。収量 56 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.29 (br s, 2H), 6.78-7.60 (m, 7H), 3.80 (s, 3H).

【0231】

実施例 120 : 3, 4 - ジヒドロキシ - 3', 4' - ジメチルビフェニル - 2, 6 - ジカ

10

20

30

40

50

## ルボニトリル

実施例 3 7 に記載の手順を用いて、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび3 , 4 - ジメチルベンゼンボロン酸から製造した3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 3 ' , 4 ' - ジメチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル ( 5 0 m g ) を脱メチル化し、表題の化合物を得た。収量 3 6 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.33(s, 1H), 7.28(d, J=7.53 Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 2.29(d, J=5.27 Hz, 6H).

## 【 0 2 3 2 】

実施例 1 2 1 : ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチルスチリル ) イソフタロニトリル

実施例 3 7 に記載の手順を用いて、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよびトランス - 2 - ( 4 - メチルフェニル ) ビニルボロン酸から製造した ( E ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ( 4 - メチルスチリル ) イソフタロニトリル ( 9 5 m g ) を脱メチル化し、表題の化合物を得た。収量 7 1 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.50(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.32(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.25(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.18(d, J=1.00 Hz, 1H), 2.34(s, 3H).

## 【 0 2 3 3 】

実施例 1 2 2 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル ) イソフタロニトリル

実施例 3 7 に記載の手順を用いて、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび6 - メトキシ - 2 - ナフタレンボロン酸から製造した4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ( 6 - メトキシナフタレン - 2 - イル ) イソフタロニトリル ( 1 0 5 m g ) を脱メチル化し、表題の化合物を得た。収量 4 5 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.88(s, 1H), 7.86(d, J=8.78 Hz, 1H), 7.81(d, J=8.53 Hz, 1H), 7.44(m, J=8.50, 1.80 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.19-7.22(m, 1H), 7.17(m, J=8.80, 2.30 Hz, 1H).

## 【 0 2 3 4 】

実施例 1 2 3 : 4 ' - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル

実施例 3 7 に記載の手順を用いて、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルボロン酸から製造した4 ' - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 3 ' - メチルビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル ( 2 1 5 m g ) を脱メチル化し、表題の化合物を得た。収量 1 4 0 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.40(d, J=7.28 Hz, 1H), 7.25-7.36(m, 3H), 2.28-2.31(m, 3H).

## 【 0 2 3 5 】

実施例 1 2 4 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - メチルブト - 2 - エン - 2 - イル ) イソフタロニトリル

窒素雰囲気下、塩化アルミニウム ( 6 6 m g ) 、ヨウ化ナトリウム ( 7 4 m g ) およびアセトニトリル ( 1 m l ) の無水混合物に、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ( 3 - メチルブト - 2 - エン - 2 - イル ) イソフタロニトリル ( 1 2 m g ) ( 3 - メチルブト - 2 - エン - 2 - イルボロン酸を 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの代わりに用いた以外は、実施例 5 4 に記載したように製造した) を加えた。混合物を 6 0 で 3 時間加熱し、室温で一晩攪拌した。2 M HCl ( 0 . 3 m l ) および亜硫酸ナトリウム ( 3 1 m g ) を混合物に加え、溶液を 5 0 で 3 0 分間加熱した。生成物を E t O A c で抽出し、溶媒を蒸発させ、残渣を乾燥した。生成物をトルエン - イソプロパノール溶液から再結晶化させた。収量 6 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.15(s, 1H), 1.95(s, 3H), 1.88(s, 3H), 1.48-1.55(m, 3H).

## 【 0 2 3 6 】

10

20

30

40

50

実施例 125 : 2 - ( 2 , 5 - ジメチルチオフェン - 3 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 , 5 - ジメチルチオフェン - 3 - トリフルオロボロン酸カリウムを 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの代わりに用いた以外は、実施例 54 に記載したように製造した 2 - ( 2 , 5 - ジメチルチオフェン - 2 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 65 mg ) を、実施例 54 と同様の手順を用いて表題の化合物に変換した。収量 36 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.26(s, 1H), 6.62(d, J=1.14 Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.28(s, 3H).

【0237】

10

実施例 126 : 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチルベンジル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 54 と同様の手順を用いて、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチルベンジル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランから製造した 2 - ( 2 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチルベンジル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 200 mg ) を脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 30 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.29(s, 1H), 7.02(t, J=7.40 Hz, 1H), 6.65(t, J=7.28 Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 2.24(s, 3H).

【0238】

20

実施例 127 : 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) プロパン酸

実施例 54 と同様の手順を用いて、2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび 2 - ( 4 - ( ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) メチル ) フェニル ) プロパン酸から製造した 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル ) フェニル ) プロパン酸 ( 600 mg ) を脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 27.5 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.26-7.31(m, 1H), 7.09-7.26(m, 4H), 4.12(s, 2H), 3.62(quin, J=7.15 Hz, 1H), 1.34(d, J=1.00 Hz, 3H).

【0239】

30

実施例 128 : ( E ) - 2 - ( 3 - シクロペンチルプロブ - 1 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 74 と同様の手順により、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 300 mg ) から、反応物としての 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりにトランス - 3 - シクロペンチルプロペン - 1 - イルボロン酸ピナコールエステル ( 285 mg ) を用いて製造した。反応条件 : 140 で 10 分間。収量 25 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.24(s, 1H), 6.47(s, 2H), 2.21-2.32(m, 2H), 1.95(m, J=14.70, 7.30, 7.30 Hz, 1H), 1.70-1.86(m, 2H), 1.56-1.66(m, 2H), 1.42-1.54(m, 2H), 1.13-1.27(m, 2H).

【0240】

40

実施例 129 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 74 と同様の手順により、4 - ブロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 300 mg ) から、反応物としての 3 , 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりに 1 - イソブチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1H - ピラゾール ( 279 mg ) を用いて製造した。反応条件 : 140 で 10 分間。収量 70 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.08(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.30(s, 1H), 4.00(d, J=7.28 Hz, 2H), 2.13(m, J=13.60, 6.90, 6.90 Hz, 1H), 0.86(d, J=6.53 Hz, 6H).

50

## 【0241】

実施例130：2-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸

表題の化合物は、実施例74と同様の手順により、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(310mg)から、反応物としての3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに(4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル)-酢酸エチルエステル(121mg)を用いて製造した。反応条件：150で20分間。反応混合物をセライトを通してろ過し、氷水に注ぎ、2M NaOHおよびトルエンを混合物に加えた。水層をトルエンで洗浄し、濃HClで酸性とした。生成物をろ過し、水およびトルエンで洗浄し、乾燥した。収量57mg。 10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.14(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.06(s, 2H).

## 【0242】

実施例131：4,5-ジヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例74と同様の手順により、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(100mg)から、反応物としての3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(90mg)を用いて製造した。反応条件：150で20分間。収量51mg。 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.08(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.30(s, 1H), 3.92(s, 3H).

## 【0243】

実施例132：4,5-ジヒドロキシ-2-(3-メトキシプロブ-1-インイル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例74と同様の手順により、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(100mg)から、反応物としての3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに3-メトキシ-1-プロピン-1-イルボロン酸ピナコールエステル(80mg)を用いて製造した。反応条件：150で20分間。収量36mg。 30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.28(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.33(br s, 3H).

## 【0244】

実施例133：(E)-4,5-ジヒドロキシ-2-(2-(チオフェン-3-イル)ビニル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例74と同様の手順により、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(100mg)から、反応物としての3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステルの代わりにトランス-2-(チオフェン-3-イル)ビニルボロン酸ピナコールエステル(95mg)を用いて製造した。反応条件：150で20分間。収量59mg。 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.74(d, J=2.26 Hz, 1H), 7.62(m, J=4.90, 2.90 Hz, 1H), 7.49(d, J=5.02 Hz, 1H), 7.26-7.37(m, 2H), 7.08(d, J=16.56 Hz, 1H).

## 【0245】

実施例134：(E)-2-(2-シクロプロピルビニル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例74と同様の手順により、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(100mg)から、反応物としての3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに(E)-2-シクロプロピルビニルボロン酸ピナコールエステル(72mg)を用いて製造した。反応条件：150で20分間。収量52mg。 50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.21(s, 1H), 6.57(dd, J=15.81, 9.54 Hz, 1H), 5.97(d d, J=15.81, 9.54 Hz, 1H), 1.58-1.79(m, 1H), 0.77-0.96(m, 2H), 0.47-0.68(m, 2H).

## 【0246】

実施例135：2'，6' -ジシアノ-3'，4' -ジヒドロキシビフェニル-4 -カルボキサミド

4 - アミノカルボニルフェニルボロン酸 (173 mg)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (73 mg)および炭酸ナトリウム (333 mg)を、アセトニトリル (2 mL)、エタノール (2 mL) および水 (1 mL) に溶解した 2 - ブロモ-4, 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル (250 mg) に加えた。反応混合物を攪拌し、130 で 60 分間マイクロ波を照射した。2 N NaOH を加え、反応混合物をトルエンで洗浄した。水層を HCl を加えることで酸性とした。固体生成物をろ過し、水で洗浄し、乾燥した。収量 166 mg。 10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.0-11.8(br s, 2H), 8.13(br s, 1H), 7.98(d, J=8.28 Hz, 1H), 7.56(d, J=8.36 Hz, 1H), 7.52(br s, 1H), 7.36(s, 1H).

## 【0247】

実施例136：3, 4 -ジヒドロキシ-3'，4' -ジメトキシビフェニル-2, 6 -ジカルボニトリル

3, 4 -ジメトキシフェニルボロン酸 (152 mg)、酢酸パラジウム(II) (7.5 mg) および DBU (166 mg) を、エタノール (1 mL) および水 (1 mL) に溶解した 2 - ブロモ-4, 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル (200 mg) に加えた。反応混合物を攪拌し、150 で 10 分間マイクロ波を照射した。反応混合物をセライトを通してろ過し、有機溶媒を蒸発させた。0.1 M NaOH を加え、混合物をトルエンおよび EtOAc で洗浄した。水層を HCl を加えることで酸性とした。固体生成物をろ過し、水で洗浄し、乾燥した。収量 100 mg。 20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.8-11.7(br s, 2H), 7.33(s, 1H), 7.09(d, J=8.36 Hz, 1H), 7.09(d, J=2.04 Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.28, 2.04 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.79(s, 3H).

## 【0248】

実施例137：3, 4 -ジヒドロキシ-3' -イソプロピルビフェニル-2, 6 -ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ-3, 5 - ジシアノ-1, 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 3 - イソプロピルフェニルボロン酸 (122 mg) とから製造した。反応条件：150 で 20 分間。収量 86 mg。 30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.00-11.63(m, 2H), 7.10-7.51(m, 5H), 2.97(dt, J=13.80, 6.90 Hz, 1H), 1.24(d, J=7.03 Hz, 6H).

## 【0249】

実施例138：2 - (2, 3 -ジヒドロベンゾフラン-5 -イル) -4, 5 -ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ-3, 5 - ジシアノ-1, 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン-5 -ボロン酸 (132 mg) とから製造した。反応条件：150 で 45 分間。収量 127 mg。 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.35(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.17(dd, J=8.16, 1.63 Hz, 1H), 6.88(d, J=8.28 Hz, 1H), 4.61-4.67(m, 2H), 3.21-3.27(m, 2H).

## 【0250】

実施例139：4, 5 -ジヒドロキシ-2 - (6 -メトキシナフタレン-2 -イル) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ-3, 5 - ジシアノ-1, 2 - フェニレン二酢酸 (200 mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 6 - メトキシ-2 -ナフタレンボロン酸 (150 mg) とから製造した。反応条件：150 で 45 分間。収量 64 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.99(s, 3H), 6.96-8.22(m, 7H).

## 【0251】

実施例140：4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)イソフタロニトリル

## 4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレンジメタンスルホネート

トリエチルアミン(17.0m1)を、窒素雰囲気下、0でDCMおよびTHFの1:1混合物(100m1)中の2-ブロモ-4, 5-ジヒドロキシソフタロニトリル(10.1g)に加えた。塩化メタンスルホニル(12.92g)を混合物にゆっくりと加え、D MAP(0.52g)を添加した。室温で攪拌を21時間続け、混合物を濃縮した。EtOAcを加え(300m1)、不溶物をろ別し、EtOAc(50m1)で洗浄した。合わせた有機層を1M HCl溶液(2×150m1)、水(150m1)およびブライン(150m1)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、濃縮した。収量15.2g。粗生成物は、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/n-ヘプタン)により精製した。合わせた画分を小容量まで濃縮し、沈殿をろ過した。沈殿をEtOAcおよびn-ヘプタンから(熱溶液に加えて)再結晶化させ、50で減圧乾燥した。 10

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.88(s, 1H), 3.46(s, 3H), 2.38(s, 3H).

## 【0252】

3, 5-ジシアノ-4-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ベンジル)-1, 2-フェニレンジメタンスルホネート

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ベンジル)-1, 3, 2-ジオキサボロランの製造は、実施例1 20 18に記載している。4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ベンジル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(8.00g)、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレンジメタンスルホネート(7.61g)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とのPd(dppf)Cl<sub>2</sub>錯体(1:1)(1.77g)および炭酸水素ナトリウム(8.09g)、水(128m1)およびエタノール(16m1)の混合物を、室温で窒素ガスで通気した。混合物を窒素雰囲気下で2時間還流しながら加熱した。DCM(240m1)を室温で混合物に加え、混合物をセライトを通してろ過した。セライトを水(120m1)およびDCM(120m1)で洗浄し、合わせたろ液の層を分離した。有機層を水(150m1)およびEtOAc(150m1)で洗浄し、15%HCl溶液でpHを7に調整する前に水層に加えた。層を分離し、水層をEtOAc(150m1)で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をエタノール(75m1、全ては溶解しない)から再結晶化した。沈殿を25で一晩真空乾燥した。収量2.74g。 30

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.10-7.40(m, 5H), 4.50-4.70(m, 2H), 4.30-4.45(d, 1H), 3.98(s, 2H), 3.70-3.85(m, 1H), 3.20-3.55(m, 5H), 1.30-1.85(m, 6H).

## 【0253】

4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)イソフタロニトリル

3, 5-ジシアノ-4-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ベンジル)-1, 2-フェニレンジメタンスルホネート(4.60g)のメタノール(100m1)溶液のpHを、25%HClのイソプロパノール溶液(2.25m1)を添加することにより約2に調整した。さらにメタノール(50m1)を加えたが、3, 5-ジシアノ-4-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)メチル)ベンジル)-1, 2-フェニレンジメタンスルホネートは完全には溶解しなかった。混合物を室温で5時間攪拌した。pHは、5M NaOH水溶液を添加することにより約1.2に調整した。混合物を35分間還流しながら加熱し、その後、pHをHCl(55m1)の添加により酸性(約pH1)に戻した。混合物を氷浴中で攪拌し、その後、沈殿をろ過し、水(10m1)で2回洗浄した。沈殿を25で一晩、40でもう一晩、真空乾燥した。収量2.19g。 40

<sup>1</sup>H NMR(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.2(br s, 1H), 6.9-7.3(m, 5H), 4.4(s, 2H), 4.1(s, 2H). 50

## 【0254】

実施例141：2-(2,6-ジフルオロ-3-メチルベンジル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例54と同様の手順を用いて、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-(2,6-ジフルオロ-3-メチルベンジル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから製造した2-(2,6-ジフルオロ-3-メチルベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(600mg)を、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量20mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.41(s, 1H), 7.12-6.85(m, 2H), 4.32(s, 2H), 2.17(s, 3H).

10

## 【0255】

実施例142：4,5-ジヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリル

4,5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリル

4-(トリフルオロメチル)チオフェノール(0.28g)を、DMF中の2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.51g)および炭酸セシウム(2当量)の混合物に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、pHを12に調整した。沈殿をろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.67g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.09(s, 1H), 7.70(d, 2H), 7.35(d, 2H), 4.86-4.95(m, 1H), 4.77-4.89(m, 1H), 1.36(d, 6H), 1.31(d, 6H).

20

## 【0256】

4,5-ジヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリル

窒素雰囲気下、DCM中の4,5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリル(0.3g)の混合物に、0で1M三臭化ホウ素のDCM溶液(2~5当量)を加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで攪拌しながら2時間温めた。反応混合物をメタノールに注いだ。溶媒を蒸発した後、2M NaOH溶液を加え、混合物を30分間攪拌し、EtOAcで洗浄し、冷却し、HClで酸性として固体生成物を得、ろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.16g.

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.68(d, 2H), 7.42(s, 1H), 7.30(d, 2H).

## 【0257】

実施例143：2-(2,4-ジメチルフェニルチオ)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

2-(2,4-ジメチルフェニルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル

2-(2,4-ジメチルフェニルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルは、実施例142に記載したように、2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.25g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに2,4-ジメチルチオフェノール(0.12ml)とから製造した。収量0.28g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.33(d, 1H), 6.92-7.13(m, 2H), 6.76(d, 1H), 4.83-4.91(m, 1H), 4.76-4.86(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.36(d, 6H), 1.30(d, 6H).

40

## 【0258】

2-(2,4-ジメチルフェニルチオ)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4,5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに2-(2,4-ジメチルフェニルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルから製造した。2-(2,4-ジメチルフェニルチオ)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量80mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.34(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.94(dd, 1H), 6.70(d, 1H), 2.34(s, 3H), 2.23(s, 3H).

50

## 【0259】

実施例144: 3 - (4 - (2, 6 -ジシアノ - 3, 4 -ジヒドロキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸メチル

3 - (4 - (2, 6 -ジシアノ - 3, 4 -ジイソプロポキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸

3 - (4 - (2, 6 -ジシアノ - 3, 4 -ジイソプロポキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸は、実施例142に記載したように、2 - プロモ - 4, 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.75g)と、4 - (トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに3 - (4 - メルカプトフェニル)プロパン酸(0.43g)とから製造した。収量0.99g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 12.12(br s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.19-7.27(m, 2H), 7.10-7.18(m, 2H), 4.82-4.86(m, 1H), 4.74-4.83(m, 1H), 2.79(t, 2H), 2.51-2.56(m, 2H), 1.32(d, 6H), 1.29(d, 6H).

## 【0260】

3 - (4 - (2, 6 -ジシアノ - 3, 4 -ジイソプロポキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸メチル

メタノール(14ml)中の3 - (4 - (2, 6 -ジシアノ - 3, 4 -ジイソプロポキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸(1.0g)の混合物に、塩化チオニル(0.2ml)を0で30分かけて加え、その後30分間攪拌した。生成物をEtOAcに抽出し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、蒸発させた。収量0.85g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.99(s, 1H), 7.15-7.25(m, 2H), 7.12-7.18(m, 2H), 4.82-4.90(m, 1H), 4.75-4.84(m, 1H), 3.57(s, 3H), 2.82(t, 2H), 2.61(t, 2H), 1.32(d, 6H), 1.29(d, 6H).

## 【0261】

3 - (4 - (2, 6 -ジシアノ - 3, 4 -ジヒドロキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸メチル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4, 5 - ジイソプロポキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに3 - (4 - (2, 6 -ジシアノ - 3, 4 -ジイソプロポキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸メチル(0.8g)から製造した。3 - (4 - (2, 6 -ジシアノ - 3, 4 -ジヒドロキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸メチルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.33g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.36(s, 1H), 7.21(m, 2H), 7.12(m, 2H), 3.57(s, 3H), 2.81(t, 2H), 2.61(t, 2H).

## 【0262】

実施例145: 4, 5 -ジヒドロキシ - 2 - (p - トリルオキシ)イソフタロニトリル

4, 5 -ジイソプロポキシ - 2 - (p - トリルオキシ)イソフタロニトリル

4, 5 -ジイソプロポキシ - 2 - (p - トリルオキシ)イソフタロニトリルは、実施例142に記載したように、2 - プロモ - 4, 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.5g)と、4 - (トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりにp - クレゾール(0.18g)とから製造した。水を添加後、4, 5 -ジイソプロポキシ - 2 - (p - トリルオキシ)イソフタロニトリルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.54g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.97(s, 1H), 7.13-7.23(m, 2H), 6.81-6.91(m, 2H), 4.88(m, 1H), 4.79(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.32(d, 6H), 1.30(d, 6H).

## 【0263】

4, 5 -ジヒドロキシ - 2 - (p - トリルオキシ)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4, 5 -ジイソプロポキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに4, 5 -ジイ

10

20

30

40

50

ソプロポキシ - 2 - ( p - トリルオキシ ) イソフタロニトリルから製造した。生成物は、  
E t O A c および水で抽出することによりさらに精製した。収量 0 . 1 6 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 10.5-11.5(br s, 2H), 7.29(s, 1H), 7.15(d, 2H), 6.82(d, 2H), 2.27(s, 3H).

【 0 2 6 4 】

実施例 1 4 6 : ( E ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロスチリル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 7 4 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 2 0 0 m g ) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりにトランス - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) ビニルボロン酸ピナコールエステル ( 2 3 1 m g ) を用いて製造した。反応条件 : 1 3 0 で 3 0 分間。収量 5 2 m g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.81-7.90(m, 1H), 7.27-7.46(m, 4H), 7.20(t, J=8.03 Hz, 1H).

【 0 2 6 5 】

実施例 1 4 7 : ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) スチリル ) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 7 4 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 2 0 0 m g ) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりにトランス - 2 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) ビニルボロン酸ピナコールエステル ( 2 4 0 m g ) を用いて製造した。反応条件 : 1 3 0 で 3 0 分間。収量 4 6 m g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.93-8.01(m, 2H), 7.65-7.77(m, 2H), 7.42(s, 2H), 7.37(s, 1H).

【 0 2 6 6 】

実施例 1 4 8 : ( E ) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - メチルペント - 1 - エニル ) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 3 0 0 m g ) と、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりにトランス - 4 - メチル - 1 - ペンテニルボロン酸 ( 1 5 4 m g ) とから製造した。反応条件 : 1 4 0 で 1 0 分間。収量 4 0 m g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.19(br s, 2H), 7.25(s, 1H), 6.44-6.49(m, 2H), 2.14-2.19(m, 2H), 1.75(dt, J=13.30, 6.65 Hz, 1H), 0.95(d, J=6.78 Hz, 6H).

【 0 2 6 7 】

実施例 1 4 9 : ( E ) - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロスチリル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 7 4 と同様の手順により、4 - プロモ - 3 , 5 - ジシアノ - 1 , 2 - フェニレン二酢酸 ( 2 0 0 m g ) から、反応物として 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルの代わりにトランス - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ビニルボロン酸ピナコールエステル ( 2 1 4 m g ) を用いて製造した。反応条件 : 1 3 0 で 3 0 分間。収量 9 1 m g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.62(s, 1H), 7.17-7.32(m, 4H), 6.51(m, 1H).

【 0 2 6 8 】

実施例 1 5 0 : 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシベンジル ) フェニル ) 酢酸

実施例 5 4 と同様の手順を用いて、2 - プロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルおよび 2 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) メチル ) フェニル ) 酢酸から製造した 2 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル ) フェニル ) 酢酸 ( 7 0 0 m g ) を、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量 4 9 0 m g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.28(s, 1H), 7.19(d, J=8.03 Hz, 2H), 7.10(d, J=8.03 Hz, 2H), 4.11(s, 2H), 3.51(s, 2H).

【0269】

実施例151：2-(4-クロロベンジル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例54と同様の手順を用いて、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび2-(4-クロロベンジル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランから製造した2-(4-クロロベンジル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(580mg)を、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量280mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.36-7.43(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.18(d, J=8.53 Hz, 2H), 4.15(s, 2H). 10

【0270】

実施例152：3,4-ジヒドロキシ-4'-メチルビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4-ブロモ-3,5-ジシアノ-1,2-フェニレン二酢酸(1.63g)と、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに4,4,5,5-テトラメチル-2-p-トリル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.10g)とから製造した。反応条件：130で120分間。収量0.21g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.13-7.32(m, 4H), 6.64(s, 1H), 2.36(s, 3H). 20

【0271】

実施例153：3-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシベンジル)フェニル)プロパン酸

実施例54と同様の手順を用いて、3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸および2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルから製造した3-(4-(2,6-ジシアノ-3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)フェニル)プロパン酸(100mg)を、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量12mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)ppm 7.10-7.24(m, 5H), 4.20(s, 2H), 2.82-2.94(m, 2H), 2.51-2.65(m, 2H). 30

【0272】

実施例154：4,5-ジヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソフタロニトリル

実施例54と同様の手順を用いて、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよび4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,3,2-ジオキサボロランから製造した4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソフタロニトリル(200mg)を、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量96mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)ppm 7.59(d, J=8.07 Hz, 2H), 7.45(d, J=8.07 Hz, 2H), 6.96(br s, 1H), 4.24(s, 2H). 40

【0273】

実施例155：(E)-4,5-ジヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)スチリル)イソフタロニトリル

実施例37と同様の手順を用いて、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルおよびトランス-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ビニルボロン酸から製造した(E)-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)スチリル)イソフタロニトリル(43mg)を、脱メチル化して表題の化合物を得た。収量10mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.50(d, J=1.00 Hz, 1H), 7.29-7.35(m, 2H), 7.25(d, J=1.00 Hz, 2H), 7.18(d, J=1.00 Hz, 2H). 50

【0274】

実施例 156 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリル

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルチオ ) イソフタロニトリルの製造は、実施例 53 に記載されている。 D C M 中の 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルチオ ) イソフタロニトリル ( 0 . 15 g ) の混合物に、 m C P B A ( 0 . 08 g ) を 0 度加えた。 2 時間後、溶媒を蒸発させた。クロマトグラフィーによる精製により表題の化合物を得た。収量 0 . 1 g

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.52(m, 2H), 7.37(m, 2H), 6.78(s, 1H), 2.35(s, 3H).

【 0275 】

実施例 157 : 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸 10  
4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニルチオ ) 安息香酸

D M F ( 20 ml ) 中の 3 - プロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル酢酸 ( 1 . 0 g ) 、亜鉛 ( 1 . 2 当量 ) および p - メルカプト安息香酸 ( 0 . 62 g ) の混合物に、 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> との P d ( d p p f ) C l<sub>2</sub> 錫体 ( 1 : 1 ) ( 0 . 9 当量 ) を加えた。攪拌した反応物に、 160 度 30 分間マイクロ波を照射し、その後、水を加え、溶媒を蒸発させた。 5 M N a O H 溶液を残渣に加え、混合物を 30 分間攪拌し、 E t O A c で抽出し、ポールフィルターでろ過し、冷却し、 H C l で酸性とし、固体を得、それをろ過し、水およびジエチルエーテルで洗浄した。収量 818 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.85(m, 2H), 7.13(m, 2H), 6.92(s, 1H), 3.71(s, 3H).

【 0276 】

4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸

窒素雰囲気下、 D C M 中の 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニルチオ ) 安息香酸 ( 0 . 7 g ) の混合物に、 1 M 三臭化ホウ素の D C M 溶液 ( 3 ~ 5 当量 ) を 0 度加えた。反応混合物を 2 時間攪拌しながらゆっくりと室温まで温めた。反応混合物をメタノールに注いだ。溶媒を蒸発させた後、 5 M N a O H 溶液を加え、混合物を 30 分間攪拌し、 E t O A c で洗浄し、冷却し、 H C l で酸性とし、固体生成物を得、ろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸をクロマトグラフィーにより精製した。収量 0 . 2 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.87(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.19(m, 2H).

【 0277 】

実施例 158 : 2 - ( 4 - エチルフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - ( 4 - エチルフェニルチオ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

2 - ( 4 - エチルフェニルチオ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルは、実施例 157 に記載したように、 3 - プロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル酢酸 ( 1 . 0 g ) と、 p - メルカプト安息香酸の代わりに 4 - エチルチオフェノール ( 0 . 5 ml ) とから製造した。収量 1 . 01 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.26-6.90(m, 5H), 3.71(s, 3H), 2.56(q, 2H), 1.15(t, 3H).

【 0278 】

2 - ( 4 - エチルフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 157 に記載したように、 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニルチオ ) 安息香酸の代わりに 2 - ( 4 - エチルフェニルチオ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 0 . 7 g ) から製造した。収量 0 . 213 g

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.35(s, 1H), 7.20(m, 2H), 7.14(m, 2H), 2.57(q, 2H), 1.15(t, 3H).

【 0279 】

実施例 159 : 2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

10

20

30

40

50

2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル  
2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル  
は、実施例 157 に記載したように、3 - プロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル酢酸 ( 1 . 0 g ) と、p - メルカプト安息香酸の代わりにビス ( p - クロロフェニル ) - ジスルフィド ( 0 . 58 g ) とから製造した。収量 0 . 99 g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.41(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.15(m, 2H), 3.68(s, 3H) .

【 0280 】

2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 157 に記載したように、4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニルチオ ) 安息香酸の代わりに 2 - ( 4 - クロロフェニルチオ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 0 . 7 g ) から製造した。収量 0 . 494 g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.34(m, 2H), 7.02(m, 2H), 6.40(s, 1H) .

【 0281 】

実施例 160 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( o - トリルチオ ) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 157 に記載したように、3 - プロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル酢酸 ( 1 . 0 g ) と、p - メルカプト安息香酸の代わりに 2 - メチルチオフェノール ( 0 . 42 g ) とから、その後実施例 157 に記載したように脱メチル化して製造した。4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( o - トリルチオ ) イソフタロニトリルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量 0 . 31 g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.39(s, 1H), 7.27(m, 1H), 7.14(m, 2H), 6.72(m, 1H), 2.39(s, 3H) .

【 0282 】

実施例 161 : 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸メチル

4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸の製造は、実施例 157 に記載している。メタノール ( 16 ml ) 中の 4 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸 ( 1 . 0 g ) に、塩化チオニル ( 0 . 28 ml ) を 0 度で 30 分かけて加え、その後 30 分間還流した。生成物を EtOAc で抽出し、ブラインおよび水で洗浄した。有機層を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、ろ過し、蒸発させた。収量 0 . 73 g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.88(m, 2H), 7.41(s, 1H), 7.21(m, 2H), 3.83(s, 3H) .

【 0283 】

実施例 162 : 2 - ( 2 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

DMF ( 20 ml ) 中の 2 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル ( 0 . 4 g ) 、亜鉛 ( 1 . 2 当量 ) および 2 - クロロチオフェノール ( 0 . 19 ml ) の混合物に、C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub>とのPd ( dppf ) C<sub>1</sub><sub>2</sub>錯体 ( 1 : 1 ) ( 0 . 9 当量 ) を加えた。攪拌した反応物に、160 度で 30 分間マイクロ波を照射し、その後、溶媒を蒸発させた。水を加え、固体をろ過し、5 M NaOH 溶液に溶解した。不溶物をろ過し、ろ液を 37 % HCl で酸性とし、固体生成物を得、それをろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。2 - ( 2 - クロロフェニルチオ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルをクロマトグラフィーにより精製した。収量 0 . 22 g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.74(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.26(m, 2H), 6.70(m, 1H) .

【 0284 】

実施例 163 : 2 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニルチオ ) 安息香酸メチル

表題の化合物は、実施例 162 に記載したように、2 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル ( 0 . 9 g ) と、2 - クロロチオフェノールの代わりにチオサリチル酸メチル ( 0 . 63 g ) とから製造した。2 - ( 2 , 6 - ジシアノ - 3 , 4 - ジヒドロキ

10

20

30

40

50

シフェニルチオ)安息香酸メチルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.43g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.96-8.07(m, 1H), 7.45-7.51(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.28-7.37(m, 1H), 6.57-6.68(m, 1H), 3.92(s, 3H).

【0285】

実施例164: 2-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェニルチオ)フェニル)酢酸

表題の化合物は、実施例162に記載したように、2-ブロモ-4,5-ジヒドロキシソフタロニトリル(0.9g)と、2-クロロチオフェノールの代わりに4-メルカプトフェニル酢酸(0.63g)とから製造した。2-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェニルチオ)フェニル)酢酸は、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.36g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.37(s, 1H), 7.24(m, 2H), 7.14(m, 2H), 3.55(s, 2H).

【0286】

実施例165: 2-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェニルチオ)安息香酸2-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェニルチオ)安息香酸メチルの製造は、実施例163に記載している。2-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロフェニルチオ)安息香酸メチル(0.3g)および2.5M NaOHの混合物を30分間攪拌し、その後、固体物をろ過した。ろ液を回収し、37% HClで酸性とし、固体生成物を得、それをろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.103g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.00(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38-7.48(m, 1H), 7.28(m, 1H), 6.57(d, 1H).

【0287】

実施例166: 3-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸

表題の化合物は、実施例162に記載したように、2-ブロモ-4,5-ジヒドロキシソフタロニトリル(0.6g)と、2-クロロチオフェノールの代わりに3-(4-メルカプトフェニル)プロパン酸(0.46g)とから製造した。3-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェニルチオ)フェニル)プロパン酸は、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.12g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.36(s, 1H), 7.22(m, 2H), 7.13(m, 2H), 2.78(t, 2H), 2.45-2.55(m, 2H).

【0288】

実施例167: 4,5-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニルチオ)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例162に記載したように、2-ブロモ-4,5-ジヒドロキシソフタロニトリル(0.9g)と、2-クロロチオフェノールの代わりに4-メトキシベンゼンチオール(0.53g)とから製造した。4,5-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニルチオ)イソフタロニトリルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.42g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.32(s, 1H), 7.30(m, 2H), 6.94(m, 2H), 3.74(s, 3H).

【0289】

実施例168: 2-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシベンジル)フェニル)酢酸メチル

2-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシベンジル)フェニル)酢酸の製造は実施例150に記載している。2-(4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシベンジル)フェニル)酢酸(100mg)を、塩化チオニルおよびメタノールを用いてエステル化し、表題の化合物を得た。収量38mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)ppm 7.18-7.25(m, 5H), 4.23(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.63(s, 3H).

10

20

30

40

50

## 【0290】

実施例169：4,5-ジヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニルチオ)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例162に記載したように、2-プロモ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(1.0g)と、2-クロロチオフェノールの代わりに3-メトキシベンゼンチオール(0.64g)とから製造した。4,5-ジヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニルチオ)イソフタロニトリルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.34g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.38(s, 1H), 7.27(m, 1H), 6.84(m, 1H), 6.74(m, 1H), 6.67(m, 1H), 3.73(s, 3H). 10

## 【0291】

実施例170：4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェノキシ)安息香酸メチル

4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジイソプロポキシフェノキシ)安息香酸メチル

4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジイソプロポキシフェノキシ)安息香酸メチルは、反応混合物を室温の代わりに80で攪拌した以外は実施例142に記載したように、2-プロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.1g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに4-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.047g)とから製造した。水を添加した後、4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジイソプロポキシフェノキシ)安息香酸メチルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.1g。 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.03(s, 1H), 7.99(m, 2H), 7.16(m, 2H), 4.86-4.97(m, 1H), 4.76-4.87(m, 1H), 3.85(s, 3H), 1.34(d, 6H), 1.32(d, 6H). 10

## 【0292】

4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェノキシ)安息香酸メチル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4,5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジイソプロポキシフェノキシ)安息香酸(0.1g)から製造した。収量0.024g。 30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.98(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.09(m, 2H), 3.84(s, 3H). 10

## 【0293】

実施例171：4,5-ジヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イルチオ)イソフタロニトリル

4,5-ジイソプロポキシ-2-(ピリジン-4-イルチオ)イソフタロニトリル

4,5-ジイソプロポキシ-2-(ピリジン-4-イルチオ)イソフタロニトリルは、実施例142に記載したように、2-プロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.25g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに4-メルカプトピリジン(0.095g)とから製造した。水を添加した後、4,5-ジイソプロポキシ-2-(ピリジン-4-イルチオ)イソフタロニトリルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.22g。 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.43(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.09(m, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 4.79-4.86(m, 1H), 1.35(d, 6H), 1.30(d, 6H). 10

## 【0294】

4,5-ジヒドロキシ-2-(ピリジン-4-イルチオ)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4,5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに4,5-ジイソプロポキシ-2-(ピリジン-4-イルチオ)イソフタロニトリル(0.21g)から製造した。収量0.06g。 50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.56(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.44(m, 2H).

## 【0295】

実施例 172 : 3 - (2, 6 -ジシアノ-3, 4 -ジヒドロキシフェニルチオ) 安息香酸  
表題の化合物は、実施例 162 に記載したように、2 - ブロモ - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリル (0.75 g) と、2 - クロロチオフェノールの代わりに m - メルカプト安息香酸 (0.48 g) とから製造した。3 - (2, 6 -ジシアノ-3, 4 -ジヒドロキシフェニルチオ) 安息香酸は、クロマトグラフィーにより精製した。収量 0.28 g。  
。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.81(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.36-7.54(m, 3H).

【0296】

実施例 173 : 2 - (4 -シアノフェニルチオ) - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリル

10

表題の化合物は、実施例 162 に記載したように、2 - ブロモ - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリル (1.0 g) と、2 - クロロチオフェノールの代わりに 4 - メルカプトベンゾニトリル (0.62 g) とから製造した。2 - (4 -シアノフェニルチオ) - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量 0.03 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.61-7.69(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.23-7.29(m, 2H).

【0297】

実施例 174 : 4, 5 - ヒドロキシ - 2 - (ナフタレン - 2 - イルチオ) イソフタロニトリル

20

表題の化合物は、実施例 162 に記載したように、2 - ブロモ - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリル (0.8 g) と、2 - クロロチオフェノールの代わりに 2 - ナフタレンチオール (0.59 g) とから製造した。4, 5 - ヒドロキシ - 2 - (ナフタレン - 2 - イルチオ) イソフタロニトリルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量 0.04 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.71-7.86(m, 5H), 7.42-7.52(m, 2H), 7.31(m, 1H).

【0298】

実施例 175 : 2 - (4 - (2, 6 -ジシアノ-3, 4 -ジヒドロキシベンジル) フェニル) - N, N - ジエチルアセトアミド

30

2 - (4 - (2, 6 -ジシアノ-3, 4 -ジヒドロキシベンジル) フェニル) 酢酸の製造は、実施例 150 に記載されている。表題の化合物は、塩化チオニルの存在下、2 - (4 - (2, 6 -ジシアノ-3, 4 -ジヒドロキシベンジル) フェニル) 酢酸 (120 mg) およびジエチルアミンから製造した。収量 36 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.12-7.29(m, 5H), 4.21(s, 2H), 3.70(s, 2H), 3.37(qd, J=7.12, 2.66 Hz, 4H), 1.09(dt, J=11.43, 7.12 Hz, 6H).

【0299】

実施例 176 : 2 - (4 -エチルフェノキシ) - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリル

2 - (4 -エチルフェノキシ) - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリル

40

2 - (4 -エチルフェノキシ) - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリルは、実施例 142 に記載したように、2 - ブロモ - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリル (0.25 g) と、4 - (トリフルオロメチル) チオフェノールの代わりに 4 - エチルフェノール (0.095 g) から製造した。水を添加した後、2 - (4 -エチルフェノキシ) - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量 0.27 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.97(s, 1H), 7.21(m, 2H), 6.89(m, 2H), 4.80-5.00(m, 1H), 4.60-4.78(m, 1H), 2.59(q, 2H), 1.33(d, 6H), 1.31(d, 6H), 1.17(t, 3H).

【0300】

2 - (4 -エチルフェノキシ) - 4, 5 - ヒドロキシイソフタロニトリル

50

表題の化合物は、実施例 142 に記載したように、4, 5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに 2-(4-エチルフェノキシ)-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.29g)から製造した。収量 0.18g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.31(s, 1H), 7.19(m, 2H), 6.85(m, 2H), 2.58(q, 2H), 1.17(t, 3H).

【0301】

実施例 177 : 2-(4-アセチルフェノキシ)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 142 に記載したように、2-ブロモ-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(250mg)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに 4'-ヒドロキシアセトフェノン(116mg)から製造し、実施例 142 に記載したように脱メチル化した。2-ブロモ-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルと 4'-ヒドロキシアセトフェノンとの反応の反応条件：室温で 1 日および 50 度 1 日。2-(4-アセチルフェノキシ)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリルを、分取逆相 HPLC で精製した。収量 23mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 8.03-8.09(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.00-7.06(m, 2H), 2.59(s, 3H).

【0302】

実施例 178 : 4, 5-ジヒドロキシ-2-(1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルオキシ)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 142 に記載したように、2-ブロモ-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(250mg)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに 5-ヒドロキシ-1-インダノン(155mg)から製造し、実施例 142 に記載したように脱メチル化した。2-ブロモ-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルと 5-ヒドロキシ-1-インダノンとの反応の反応条件：室温で 1 日および 50 度 3 日。4, 5-ジヒドロキシ-2-(1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルオキシ)イソフタロニトリルを、分取逆相 HPLC で精製した。収量 19mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.71-7.78(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 3.08-3.19(m, 2H), 2.67-2.82(m, 2H).

【0303】

実施例 179 : 2-(2', 6'-ジシアノ-3', 4'-ジヒドロキシビフェニル-4-イル)酢酸

表題の化合物は、実施例 7 に記載したように、4-ブロモ-3, 5-ジシアノ-1, 2-フェニレン二酢酸(1.63g)と、3, 4, 5-トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに 2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)酢酸エチル(2.19g)とから製造した。反応条件：130 度 120 分間。収量 1.12g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.26-7.49(m, 5H), 3.68(s, 2H).

【0304】

実施例 180 : 2-(2, 4-ジメチルフェノキシ)-4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

2-(2, 4-ジメチルフェノキシ)-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル 2-(2, 4-ジメチルフェノキシ)-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルは、反応混合物をさらに 2 時間 60 度加熱した以外は、実施例 142 に記載したように、2-ブロモ-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.50g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに 2, 4-ジメチルフェノール(0.19mL)から製造した。溶媒を蒸発させ、2M NaOH 溶液を加えた後、2-(2, 4-ジメチルフェノキシ)-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量 0.52g。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.95(s, 1H), 7.12(m, 1H), 6.94(m, 1H), 6.49(m, 1H), 4.85-4.93(m, 1H), 4.75-4.82(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.32(d, 6H), 1.31(d, 6H).

【0305】

2 - (2, 4 -ジメチルフェノキシ) - 4, 5 -ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4, 5 -ジイソプロポキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに2 - (2, 4 -ジメチルフェノキシ) - 4, 5 -ジイソプロポキシイソフタロニトリル (0.52g) から製造した。収量0.35g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.30(s, 1H), 7.10(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.42(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.24(s, 3H). 10

【0306】

実施例181: 2 - (4 -クロロフェノキシ) - 4, 5 -ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - (4 -クロロフェノキシ) - 4, 5 -ジイソプロポキシイソフタロニトリル

2 - (4 -クロロフェノキシ) - 4, 5 -ジイソプロポキシイソフタロニトリルは、反応混合物をさらに2時間60で加熱した以外は、実施例142に記載したように、2 - ブロモ - 4, 5 -ジイソプロポキシイソフタロニトリル (0.50g) と、4 - (トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに4 -クロロフェノール (0.20g) から製造した。水を添加した後、2 - (4 -クロロフェノキシ) - 4, 5 -ジイソプロポキシイソフタロニトリル (0.54g) をろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.54g。 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.00(s, 1H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.04-7.10(m, 2H), 4.85-4.93(m, 1H), 4.76-4.84(m, 1H), 1.33(d, 6H), 1.31(d, 6H).

【0307】

2 - (4 -クロロフェノキシ) - 4, 5 -ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4, 5 -ジイソプロポキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに2 - (4 -クロロフェノキシ) - 4, 5 -ジイソプロポキシイソフタロニトリル (0.25g) から製造した。収量0.070g。 30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.40-7.45(m, 2H), 7.30(s, 1H), 6.98-7.04(m, 2H).

【0308】

実施例182: 4, 5 -ジヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、2 - ブロモ - 4, 5 -ジイソプロポキシイソフタロニトリル (500mg) と、4 - (トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりにp - ヒドロキシベンゾトリフルオリド (276mg) から製造し、実施例142に記載したように脱メチル化した。2 - ブロモ - 4, 5 -ジイソプロポキシイソフタロニトリルとp - ヒドロキシベンゾトリフルオリドとの反応の反応条件：室温で4日および50で5日。4, 5 -ジヒドロキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)イソフタロニトリルは、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量196mg 40

。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.04(br s, 2H), 7.71-7.80(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.14-7.22(m, 2H).

【0309】

実施例183: 4, 5 -ジヒドロキシ - 2 - (1H - インデン - 3 - イル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例7に記載したように、4 - ブロモ - 3, 5 -ジシアノ - 1, 2 - フェニレン二酢酸 (350mg) と、3, 4, 5 - トリフルオロフェニルボロン酸の代わりに3H - インデン - 1 - ボロン酸 (220mg) から製造した。4, 5 -ジヒドロキ 50

シ - 2 - ( 1 H - インデン - 3 - イル ) イソフタロニトリルは、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 21 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 7.54-7.58(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.23-7.29(m, 2H), 7.06-7.10(m, 1H), 6.75(t, 1H), 3.64(d, 2H).

【 0 3 1 0 】

実施例 184 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( モルホリノメチル ) イソフタロニトリル  
2 - ( ブロモメチル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

DCM ( 50 ml ) 中の 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチルイソフタロニトリル ( 1.32 g ) 、 NBS ( 2.48 g ) および AIBN ( 164 mg ) を 6 時間 30 分還流した。反応を一晩で室温まで冷却した。混合物を氷浴で冷却し、不溶物をろ別した。ろ液を蒸発乾固した。 EtOAc ( 10 ml ) およびヘプタン ( 10 ml ) を残渣に加え、混合物を加熱還流した。不溶オイルを熱溶媒から除去した。混合物を室温まで冷却し、沈殿をろ過した。ろ液を蒸発乾固した。粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフにかけた ( EtOAc / ヘプタン / AcOH )。化合物をさらに精製することなく使用した。収量 646 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.05(br s, 1H), 7.74(s, 1H), 4.73(s, 2H), 3.94(s, 3H).

【 0 3 1 1 】

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ( モルホリノメチル ) イソフタロニトリル  
水素化ナトリウム ( 油中 60 %、 116 mg ) 、モルホリン ( 0.25 ml ) 、 DMF ( 1 ml ) を氷浴で冷却した。2 - ( ブロモメチル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 365 mg ) を DMF ( 9 ml ) 中に滴下した。混合物を 15 分間氷浴中で攪拌し、室温で 2 時間 30 分間攪拌した。反応を水数滴でクエンチした。混合物を蒸発乾固した。 EtOAc ( 25 ml ) を加え、不溶物をろ別した。ろ液を蒸発乾固し、得られた残渣をシリカゲルでクロマトグラフにかけた ( EtOAc / ヘプタン / AcOH )。収量 148 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.79(br s, 1H), 7.62(s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.61(s, 2H), 3.51-3.56(m, 4H), 2.40-2.46(m, 4H).

【 0 3 1 2 】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( モルホリノメチル ) イソフタロニトリル  
4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - ( モルホリノメチル ) イソフタロニトリル ( 140 mg ) およびアセトニトリル ( 5 ml ) を混合した。DCM ( 15 ml ) 中の三臭化ホウ素 ( 2.05 ml 、 DCM 中 1 M ) を、混合物に室温で滴下した。反応物を 2 時間攪拌し、その後水 ( 0.22 ml ) でクエンチした。混合物を氷浴中で攪拌した。沈殿をろ過し、少量の DCM で洗浄した。エタノール ( 4 ml ) を固体に加え、混合物を加熱還流した。不溶物を熱溶液からろ別した。溶媒の量を約 1.5 ml に減らし、混合物を加熱還流し、室温まで冷却した。沈殿が形成するまで気流によりゆっくりとエタノールを蒸発させた。混合物を氷浴中で攪拌し、ろ過し、エタノール数滴で洗浄した。収量 45 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.98(br s, 2H), 7.07(s, 1H), 4.43(s, 2H), 3.69-3.98(m, 4H), 3.39(br s, 4H).

【 0 3 1 3 】

実施例 185 : 2 - ( ( ジエチルアミノ ) メチル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル塩酸塩

2 - ( ( ジエチルアミノ ) メチル ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル塩酸塩

EtOAc ( 10 ml ) 中の 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチルイソフタロニトリル ( 188 mg ) 、 NBS ( 354 mg ) および AIBN ( 41 mg ) を 2 時間還流した。反応を氷浴で冷却し、メタノール ( 10 ml ) 中のジエチルアミン ( 0.52 ml ) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発乾固した。残渣をトルエンと混合し、蒸発乾固した。得られた物質を EtOAc に溶解し、氷浴で冷却した。 EtOAc 中の HCl

10

20

30

40

50

を滴下した。沈殿をろ過し、冷 E t O A c で洗浄した。粗生成物を E t O A c / エタノールから再結晶化した。収量 180 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.69(br s, 1H), 7.81(s, 1H), 4.39(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.21(q, 4H), 1.33(t, 6H).

【 0 3 1 4 】

2 - ((ジエチルアミノ)メチル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル塩酸塩  
2 - ((ジエチルアミノ)メチル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル塩酸塩 (170 mg) およびアセトニトリル (20 ml) を -20 に冷却した。三臭化ホウ素 (1.7 ml, DCM 中 1 M) を混合物に滴下した。反応を一晩室温まで温め、その後、氷浴において冷却した。メタノールを加え (10 ml) た後、1 時間加熱還流した。混合物を蒸発乾固した。ジエチルエーテル中 1 M HCl を滴下した。沈殿をろ過した。固体を E t O A c / エタノール、トルエン / E t O A c / A c O H および E t O A c で粉碎した。粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフにかけた (DCM / メタノール)。生成物を E t O A c に溶解し、氷浴において冷却した。E t O A c 中の 1 M HCl を滴下した。沈殿をろ過し、冷 E t O A c で洗浄した。収量 20 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.37(br s, 3H), 7.41(s, 1H), 4.36(br s, 2H), 3.20(br s, 4H), 1.31(t, 6H).

【 0 3 1 5 】

実施例 186 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (( ( 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) イソフタロニトリル塩酸塩 (1 : 1)

4 - ヒドロキシ - 2 - (( ( 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 5 - メトキシイソフタロニトリル

E t O A c (10 ml) 中の 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチルイソフタロニトリル (188 mg)、NBS (356 mg) および AIBN (41 mg) を 2 時間還流した。反応を氷浴において冷却した。エタノールアミン (0.18 ml) をメタノール (10 ml) に溶解し、混合物に加えた。反応混合物を 2 時間室温で攪拌し、蒸発乾固した。残渣を E t O A c およびメタノールで粉碎した。収量 47 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.68(br s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.04(br s, 1H), 4.63(s, 2H), 3.63(s, 3H), 3.57-3.65(m, 4H).

【 0 3 1 6 】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (( ( 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) イソフタロニトリル塩酸塩 (1 : 1)

アセトニトリル中の 4 - ヒドロキシ - 2 - (( ( 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 5 - メトキシイソフタロニトリル (47 mg)、塩化アルミニウム (76 mg) およびヨウ化ナトリウム (57 mg) を 2 時間還流した。反応を冷却し、2 N HCl (1 ml) でクエンチした。有機層を分離し、水層をアセトニトリルで洗浄した。合わせた有機層を蒸発乾固した。残渣をメタノールで処理し、その後溶媒をデカンテーションした。溶液を氷浴において E t O A c 中の 1 M HCl で処理した。生成物をろ過した。収量 18 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.21(br s, 1H), 9.94(br s, 1H), 9.29(br s, 1H), 7.86(br s, 1H), 4.95(br s, 2H), 3.82(br s, 2H), 3.72(br s, 2H).

【 0 3 1 7 】

実施例 187 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) イソフタロニトリル

4 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メトキシイソタルアルデヒド A c O H (50 ml) 中の 5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メトキシフェノール (4.51 g) およびヘキサメチレンテトラミン (7.29 g) を 8 時間還流した。濃 HCl (9.1 ml) を加え、混合物を 2 時間還流した。ブライン (50 ml) を加え、混合物を DCM (75 ml) で 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲル床を通して、トルエン / E t O A c / A c O H (8 : 1 : 50

1) 溶媒混合物を用いてろ過した。混合物を蒸発乾固した。化合物は、さらに精製することなく使用した。収量 8.86 g。

## 【0318】

4 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 5 - メトキシイソフタロニトリル  
ギ酸 ( 50 ml ) 中の 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 5 - メトキシイソフタルアルデヒド ( 8.86 g ) 、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 7.75 g ) および無水酢酸ナトリウム ( 12.20 g ) を 5 時間還流した。反応混合物を蒸発乾固した。アセトン ( 100 ml ) を残渣に加え、不溶物をろ過した。ろ液を蒸発乾固した。T H F ( 100 ml ) 、無水酢酸 ( 18.99 g ) およびトリエチルアミン ( 51.9 ml ) を加えた。反応を室温で反応が止まるまで ( T L C ) 搅拌した。混合物を蒸発乾固した。残りを氷浴において冷却した。水 ( 100 ml ) を残渣に加え、p H を濃 H C 1 で約 1 に調整した。水層を E t O A c ( 100 ml ) で 3 回抽出し、合わせた有機層をブライン ( 25 ml ) で洗浄した。有機層を 2 N N a O H ( 75 ml ) で 2 回抽出した。合わせた水層を氷浴において冷却し、p H を濃 H C 1 で約 1 に調整した。沈殿をろ過し、冷水で洗浄した。収量 8.70 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.78(br s, 1H), 7.62(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.46(t, 2H), 2.81-2.87(m, 2H), 1.68-1.77(m, 2H).

## 【0319】

4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) イソフタロニトリル  
窒素雰囲気下、4 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 570 mg ) および D C M ( 50 ml ) の混合物に、1 M 三臭化ホウ素の D C M 溶液 ( 8.1 ml ) を室温で加えた。反応混合物を 10 時間還流した。5 % 亜硫酸ナトリウムを反応混合物に色の変化が見られなくなるまで加えた。沈殿をろ別し、水で洗浄した。固体を 1 M 炭酸水素ナトリウムに溶解し、E t O A c で洗浄した。水層を氷浴において冷却し、6 N H C 1 を加えた。生成物をろ過し、水で洗浄した。収量 3.00 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.06(br s, 2H), 7.22(s, 1H), 4.57(br s, 1H), 3.45(t, J=6.32 Hz, 2H), 2.71-2.94(m, 2H), 1.55-1.80(m, 2H).

## 【0320】

実施例 188 : 2 - アミノ - 4, 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル  
3 - ( ベンジルアミノ ) - 2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル *tert* - ブチル炭酸塩

トルエン ( 50 ml ) 中の水素化ナトリウム ( 2.48 g ) およびベンジルアミン ( 11.29 ml ) を、窒素雰囲気下、70 で 15 分間加熱した。混合物を氷浴において冷却し、P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> ( 0.14 g ) 、rac - 2, 2' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) - 1, 1' - ビナフタレン ( 0.23 g ) および 3 - プロモ - 2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル *tert* - ブチル炭酸塩 ( 3.65 g ) を加えた。混合物を 85 で 3 時間加熱し、ついで氷浴において冷却した。4 N H C 1 を混合物に加え、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで 3 回洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、ろ過して蒸発乾固した。残渣を熱 75 % エタノールで粉碎し、氷浴で冷却した。生成物をろ過し、50 % エタノールで洗浄した。収量 2.96 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.47(s, 1H), 7.25-7.35(m, 4H), 7.17-7.25(m, 1H), 6.56(t, J=6.90 Hz, 1H), 4.74(d, J=7.03 Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 1.32(s, 9H).

## 【0321】

2 - ( ベンジルアミノ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル  
3 - ( ベンジルアミノ ) - 2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル *tert* - ブチル炭酸塩および D C M ( 40 ml ) を室温で搅拌した。リン酸 ( 2.1 g 、 85 % 水溶液 ) を加え、反応混合物を反応が完了するまで 40 で搅拌した。混合物を氷浴で冷却した。溶媒をデカンテーションし、残渣を冷 D C M で洗浄した。残りを 10 % エタノールで粉碎し、氷浴で冷却した。固体をろ別し、氷冷水で洗浄した。収量 1.03 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.54(br s, 1H), 7.27-7.36(m, 5H), 7.19-7.26(m, 1H), 6.48(t, J=6.90 Hz, 1H), 4.74(d, J=6.78 Hz, 2H), 3.68-3.80(m, 3H).

【0322】

2 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - (ベンジルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル (520 mg) を、アセトニトリル (15 ml) 中の塩化アルミニウム (993 mg) およびヨウ化ナトリウム (1116 mg) の溶液に 0 度ゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を蒸発乾固した。1N HCl (21 ml) を加え、ついで 1M 亜硫酸ナトリウムを色の変化が見られなくなるまで加えた。有機層を分離した。水層を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過し、蒸発乾固した。ヘプタン (9 ml) および EtOAc (1 ml) を加え、加熱還流した。粗生成物を熱溶液からろ過し、シリカゲルでクロマトグラフにかけた。収量 160 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 10.98(br s, 1H), 9.7(br s, 1H), 6.97(s, 1H), 5.85(s, 2H).

【0323】

実施例 189 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) イソフタロニトリル

2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル炭酸 tert - ブチル

実施例 188 と同様の手順を用いて、3 - ブロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル tert - ブチル炭酸塩 (1.06 g) を、2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル炭酸 tert - ブチルに変換した。粗生成物を熱エタノールで粉碎した。収量 1.03 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.53(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.68-3.73(m, 4H), 1.88-1.96(m, 4H), 1.40(s, 9H).

【0324】

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) イソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル炭酸 tert - ブチル (530 mg) を、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) イソフタロニトリルに変換した。収量 260 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.48(br s, 1H), 7.34(s, 1H), 3.80(s, 3H), 3.70(t, J=6.40 Hz, 4H), 1.88-1.93(m, 4H).

【0325】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) イソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) イソフタロニトリルを、4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) イソフタロニトリルに変換した。粗生成物を 8N NaOH に溶解し、EtOAc で 2 回洗浄した。水層を氷浴で冷却し、濃 HCl を加えた。沈殿をろ過し、水で洗浄した。収量 32 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 10.61(br s, 2H), 7.02(s, 1H), 3.64(t, J=6.30 Hz, 4H), 1.90(m, 4H).

【0326】

実施例 190 : 2 - (2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 , 4 - ジシアノ - 3 - (2 , 6 - ジメチルモルホリノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチル

実施例 188 と同様の手順を用いて、3 - ブロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル tert - ブチル炭酸塩 (706 mg) を、2 , 4 - ジシアノ - 3 - (2 , 6 - ジメ

10

20

30

40

50

チルモルホリノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 *tert* - ブチルに変換した。収量 159 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.69(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.67-3.77(m, 2H), 3.26(d, J=11.29 Hz, 2H), 2.94(dd, J=11.80, 10.04 Hz, 2H), 1.40(s, 9H), 1.11(d, J=6.27 Hz, 6H).

【0327】

2 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2, 4 - ジシアノ - 3 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 *tert* - ブチル (159 mg) を、2 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルに変換した。粗生成物を反応混合物から単離するために、ブラインを加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過し、蒸発乾固した。収量 139 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.74(br s, 1H), 7.50(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.66-3.75(m, 2H), 3.23(d, J=11.54 Hz, 2H), 2.88-2.96(m, 2H), 1.10(d, J=6.27 Hz, 6H).

【0328】

2 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 4, 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル (139 mg) を、2 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 4, 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルに変換した。粗生成物を熱トルエンで粉碎した。収量 5.7 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.41(br s, 1H), 10.63(br s, 1H), 7.14(s, 1H), 3.53-3.80(m, 2H), 3.16(d, J=11.29 Hz, 2H), 2.89(d, J=11.05 Hz, 2H), 1.09(d, J=6.27 Hz, 6H).

【0329】

実施例 191 : 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - モルホリノイソフタロニトリル

2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - モルホリノフェニル炭酸 *tert* - ブチル

実施例 188 と同様の手順を用いて、3 - プロモ - 2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル *tert* - ブチル炭酸塩 (706 mg) を、2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - モルホリノフェニル炭酸 *tert* - ブチルに変換した。粗生成物をエタノールから結晶化した。収量 312 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.70(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.69-3.77(m, 4H), 3.28-3.34(m, 4H), 1.40(s, 9H).

【0330】

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - モルホリノイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2, 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - モルホリノフェニル炭酸 *tert* - ブチル (312 mg) を、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - モルホリノイソフタロニトリルに変換した。粗生成物をジエチルエーテルで粉碎した。収量 109 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.76(br s, 1H), 7.49(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.71(t, J=4.02 Hz, 4H), 3.28(t, J=4.52 Hz, 4H).

【0331】

4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - モルホリノイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - モルホリノイソフタロニトリル (109 mg) を、4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - モルホリノイソフタロニトリルに変換した。粗生成物を 4 N NaOH (5 ml) に溶解し、EtOAc (5 ml) で 2 回洗浄した。水層を氷浴で冷却し、pH を濃 HCl で < 3 に調整した。沈殿をろ過し、冷水で 3 回洗浄した。収量 26 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.91(br s, 2H), 7.12(s, 1H), 3.56-3.83(m, 4H), 3.2

10

20

30

40

50

1-3.26(m, 4H).

【0332】

実施例192: 4, 5-ジヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)イソフタロニトリル  
2, 4-ジシアノ-3-(イソプロピルアミノ)-6-メトキシフェニル炭酸 tert-ブチル

実施例188と同様の手順を用いて、3-ブロモ-2, 4-ジシアノ-6-メトキシフェニル tert-ブチル炭酸塩(1.41g)を、2, 4-ジシアノ-3-(イソプロピルアミノ)-6-メトキシフェニル炭酸 tert-ブチルに変換した。粗生成物をシリカゲルでヘプタン/EtOAc溶媒混合物を用いてクロマトグラフにかけた。収量541mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.58(s, 1H), 5.07(d, J=9.29 Hz, 1H), 3.98-4.15(m, 1H), 3.76(s, 3H), 1.40(s, 9H), 1.21(d, J=6.27 Hz, 6H). 10

【0333】

4-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)-5-メトキシイソフタロニトリル

実施例188と同様の手順を用いて、2, 4-ジシアノ-3-(イソプロピルアミノ)-6-メトキシフェニル炭酸 tert-ブチル(535mg)を、4-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)-5-メトキシイソフタロニトリルに変換した。収量265mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.57(br s, 1H), 7.39(s, 1H), 4.94(d, J=9.29 Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 3.79(s, 3H), 1.20(d, J=6.27 Hz, 6H). 10

【0334】

4, 5-ジヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)イソフタロニトリル 20

実施例188と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)-5-メトキシイソフタロニトリル(250mg)を、4, 5-ジヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)イソフタロニトリルに変換した。粗生成物をシリカゲルで、0.05%TFAを含むヘプタン/EtOAc溶媒混合物を用いてクロマトグラフにかけた。収量175mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.29(br s, 1H), 9.98(br s, 1H), 7.04(s, 1H), 4.71(d, J=9.03 Hz, 1H), 3.94-4.06(m, 1H), 1.18(d, J=6.27 Hz, 6H). 10

【0335】

実施例193: 4, 5-ジヒドロキシ-2-(3-メトキシプロピルアミノ)イソフタロニトリル 30

2, 4-ジシアノ-6-メトキシ-3-(3-メトキシプロピルアミノ)フェニル炭酸 tert-ブチル

実施例188と同様の手順を用いて、3-ブロモ-2, 4-ジシアノ-6-メトキシフェニル tert-ブチル炭酸塩(706mg)を、2, 4-ジシアノ-6-メトキシ-3-(3-メトキシプロピルアミノ)フェニル炭酸 tert-ブチルに変換した。生成物をシリカゲルでトルエン/EtOAc溶媒混合物を用いてクロマトグラフにかけた。収量355mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.52(s, 1H), 5.98(t, J=5.90 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.58(q, J=6.53 Hz, 2H), 3.42(t, J=5.90 Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 1.82(quin, J=6.34 Hz, 2H), 1.40(s, 9H). 40

【0336】

4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(3-メトキシプロピルアミノ)イソフタロニトリル

実施例188と同様の手順を用いて、2, 4-ジシアノ-6-メトキシ-3-(3-メトキシプロピルアミノ)フェニル炭酸 tert-ブチル(320mg)を、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(3-メトキシプロピルアミノ)イソフタロニトリルに変換した。収量188mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.51(br s, 1H), 7.34(s, 1H), 5.89(t, J=5.90 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.57(q, J=6.53 Hz, 2H), 3.42(t, J=6.02 Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 1.81(m, 2H). 50

## 【0337】

4, 5-ジヒドロキシ-2-(3-メトキシプロピルアミノ)イソフタロニトリル

実施例188と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(3-メトキシプロピルアミノ)イソフタロニトリル(188mg)を、4, 5-ジヒドロキシ-2-(3-メトキシプロピルアミノ)イソフタロニトリルに変換した。生成物をトルエン/EtOAc(1:1)混合物で粉碎した。収量57mg。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.20(br s, 1H), 9.82(br s, 1H), 6.99(s, 1H), 5.68(br s, 1H), 3.53(q, J=6.02Hz, 2H), 3.41(t, J=5.90Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 1.69-1.85(m, 2H).

## 【0338】

実施例194: 2, 4, 5-トリヒドロキシイソフタロニトリル

2, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシイソフタルアルデヒド

4-メトキシベンゼン-1, 3-ジオール(2.00g)をTFA(50ml)に溶解した。ヘキサメチレンテトラミン(8.00g)を加え、反応混合物を6時間還流しながら加熱した。TFAを蒸発させ、4M HCl(60ml)を加えた。混合物を3時間還流し、次いで室温で一晩攪拌した。固体生成物をろ過し、4M HCl溶液で洗浄し、乾燥した。収量0.64g。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.98(br s, 1H), 10.30(s, 1H), 10.10(s, 1H), 7.50(s, 1H), 3.84(s, 3H).

## 【0339】

(1E, 1'E)-2, 6-ジヒドロキシ-3-((E)-(ヒドロキシイミノ)メチル)-5-メトキシベンズアルデヒドオキシム

2, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシイソフタルアルデヒド(0.60g)をTHF(25ml)に溶解した。ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.85g)およびピリジン(1.48ml)を加えた。溶液を室温で3時間半攪拌した。THFを蒸発させ、氷を加えた。固体をろ過し、氷冷水で洗浄し、乾燥した。収量0.41g。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.68(s, 1H), 11.11(s, 1H), 10.58(s, 1H), 10.43(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.14(s, 1H), 3.74(s, 3H).

## 【0340】

2, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル

(1E, 1'E)-2, 6-ジヒドロキシ-3-((E)-(ヒドロキシイミノ)メチル)-5-メトキシベンズアルデヒドオキシム(0.41g)を無水酢酸(20ml)に溶解した。混合物を4時間還流し、その後室温まで冷却した。トルエンおよび水を加え、溶媒を蒸発させた。氷と攪拌した後、固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥した。固体をメタノール(10ml)に溶解した。メチル化ナトリウム(1.68ml、21%メタノール溶液)を0で加えた。溶液を0で30分間攪拌した。メタノールを蒸発させた。氷を加え、pHを濃HClで2に調整した。混合物をEtOAcで抽出し、水およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、蒸発させた。収量0.32g。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.69(br s, 1H), 11.52(br s, 1H), 7.45(s, 1H), 3.81(s, 3H).

## 【0341】

2, 4, 5-トリヒドロキシイソフタロニトリル

シーブ乾燥アセトニトリル(20ml)を氷浴で冷却した。塩化アルミニウム(210mg)を、温度を30以下に保つように溶媒にゆっくりと加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。ヨウ化ナトリウム(158mg)を加え、溶液を15分間攪拌した。2, 4-ジヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(100mg)を加え、反応混合物を50で45分間加熱し、その後、室温に冷却した。2M HCl(10ml)および硫酸ナトリウム(50mg)を反応混合物に連続的に加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を2M HClで2回、水で2回そしてブラインで1回洗浄した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過し、蒸発乾固した。残渣をDCMで粉碎した。固体をろ過し

10

20

30

40

50

、D C Mで洗浄した。収量49m g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.22(br s, 2H), 10.15(br s, 1H), 7.08(s, 1H).

【0342】

実施例195：2-エチル-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

4,5-ジヒドロキシ-2-ビニルイソフタロニトリルの製造は、実施例89に記載している。4,5-ジヒドロキシ-2-ビニルイソフタロニトリル(70m g)をメタノール(8m l)に溶解した。H-CubeシステムにPd/C 10%カートリッジを充填した。溶液をろ過し、H-Cubeシステムにより流速1m l/分で2回ポンプで送り込んだ。回収した溶液を蒸発させた。収量30m g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.09(br s, 2H), 7.23(s, 1H), 2.78(q, 2H), 1.19(t, 3H). 10

【0343】

実施例196：3,4-ジヒドロキシ-4'-メトキシビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

エタノール(1m l)および水(1m l)中の2-プロモ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(200m g)および4-メトキシフェニルボロン酸(127m g)の混合物に、酢酸パラジウム(II)(7.5m g)およびDBU(120m g)を加えた。攪拌した反応物に150で10分間マイクロ波照射した。熱反応混合物をろ過した。冷却後、ろ液を1M HCl(1m l)で酸性とした。再結晶をエタノール(1m l)で行った。固体をろ過し、水-エタノール2:1で洗浄した。収量72m g。 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.23(br s, 2H), 7.37-7.45(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.02-7.12(m, 2H), 3.83(s, 3H).

【0344】

実施例197：3,4-ジヒドロキシ-3'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

2',6'-ジシアノ-3'-ヒドロキシ-4'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸エタノール(3m l)およびアセトニトリル(6m l)中の2-プロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(500m g)および3-カルボキシフェニルボロン酸(426m g)に、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)および2M炭酸ナトリウム(3m l)を加えた。反応混合物に150で10分間マイクロ波照射した。1M NaOH(30m l)を加え、混合物を2時間攪拌した。エタノールおよびアセトニトリルを蒸発させた。水層をトルエンで3回洗浄し、冷却下、4M HClを添加して酸性とした。生成物をろ過し、水で洗浄し、乾燥した。収量570m g。 30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.08(d, 1H), 8.01(s, 1H), 7.72-7.78(m, 2H), 7.64-7.72(m, 1H), 3.95(s, 3H).

【0345】

3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

2',6'-ジシアノ-3'-ヒドロキシ-4'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸(200m g)、モルホリン(0.12m l)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(130m g)、DIPSEA(0.30m l)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(104m g)をDMF(5m l)に溶解し、反応を室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷(50g)に注ぎ、1M HCl(5m l)を加えた。固体をろ過し、水で洗浄した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM/メタノール)で精製した。収量70m g。 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.49-7.66(m, 5H), 3.91(s, 3H), 3.50-3.77(m, 8H).

【0346】

3,4-ジヒドロキシ-3'-(モルホリン-4-カルボニル)ビフェニル-2,6-ジカルボニトリル

窒素雰囲気下、DCM(5m l)中の3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3'-(モルホ

リン - 4 - カルボニル)ビフェニル - 2 , 6 - ジカルボニトリル ( 7 0 m g ) の無水混合物に、 - 1 0 で 1 M 三臭化ホウ素の D C M 溶液 ( 0 . 9 6 m l ) を加えた。反応混合物は、 3 時間攪拌しながらゆっくりと室温まで温めた。反応混合物をメタノール ( 1 m l ) / 氷混合物に注いだ。固体をろ過し、水で洗浄した。収量 3 0 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.26(br s, 2H), 7.44-7.70(m, 4H), 7.37(s, 1H), 3.45-3.75(m, 8H).

### 【 0 3 4 7 】

実施例 1 9 8 : N - プチル - 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - カルボキサミド

2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メトキシビフェニル - 4 - カルボン酸 10  
エタノール ( 3 m l ) およびアセトニトリル ( 6 m l ) 中の 2 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 5 0 0 m g ) および 4 - カルボキシフェニルボロン酸 ( 3 2 9 m g ) の混合物に、塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 7 6 m g ) および 2 M 炭酸ナトリウム ( 3 m l ) を加えた。反応混合物に 1 5 0 で  
1 0 分間マイクロ波を照射した。1 M NaOH ( 3 0 m l ) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。エタノールおよびアセトニトリルを蒸発させた。水層をトルエンで 3 回洗浄し、  
次いで、冷却下、4 M HCl の添加により酸性とした。生成物をろ過し、水で洗浄し、  
乾燥した。収量 5 6 0 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 13.09(br s, 1H), 7.93-8.06(m, 2H), 7.41-7.54(m, 2H), 6.80(s, 1H), 3.69(s, 3H). 20

### 【 0 3 4 8 】

N - プチル - 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メトキシビフェニル - 4 - カルボキサミド

2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メトキシビフェニル - 4 - カルボン酸 ( 2 0 0 m g ) 、 プチルアミン ( 0 . 1 3 m l ) 、 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1 3 0 m g ) 、 D I P E A ( 0 . 3 0 m l ) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 1 0 4 m g ) を D M F ( 5 m l ) に溶解し、反応物を室温で 7 2 時間攪拌した。1 M NaOH を加えた ( 2 0 m l ) 。反応混合物をトルエンで 3 回洗浄し、次いで、4 M HCl の添加により酸性とした。E t O A c を 30  
加え、有機層を 1 M HCl 、 1 M 炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄した。  
。洗浄した有機層を乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、ろ過し、蒸発乾固させた。収量 1 0 0 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 8.58(m, 1H), 7.88-8.03(m, 2H), 7.75(s, 1H), 7.51-7.65(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.25-3.28(m, 2H), 1.47-1.59(m, 2H), 1.35(m, 2H), 0.91(t, 3H).

### 【 0 3 4 9 】

N - プチル - 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル - 4 - カルボキサミド

窒素雰囲気下、 D C M ( 5 m l ) 中の N - プチル - 2 ' , 6 ' - ジシアノ - 3 ' - ヒドロキシ - 4 ' - メトキシビフェニル - 4 - カルボキサミド ( 9 0 m g ) の無水混合物に、 1 M 三臭化ホウ素の D C M 溶液 ( 1 . 2 3 m l ) を - 1 0 で加えた。反応混合物を 3 時間攪拌しながらゆっくりと室温まで温めた。反応混合物をメタノール ( 1 m l ) / 氷混合物に注いだ。固体をろ過し、水で洗浄した。収量 5 8 m g 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.29(br s, 2H), 8.47-8.71(m, 1H), 7.85-8.08(m, 2H), 7.49-7.70(m, 2H), 7.37(s, 1H), 3.26-3.32(m, 2H), 1.46-1.64(m, 2H), 1.27-1.44(m, 2H), 0.92(t, 3H).

### 【 0 3 5 0 】

実施例 1 9 9 : 2 - ( 3 , 3 - ジメチルブチル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

( E ) - 2 - ( 3 , 3 - ジメチルブト - 1 - エニル ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルの製造は、実施例 2 8 に記載している。 ( E ) - 2 - ( 3 , 3 - ジメチルブト 50

- 1 - エニル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル (150 mg) をメタノール (12 ml) に溶解した。H - Cube システムに Pd / C 10% カートリッジを充填した。溶液をろ過し、H - Cube システムにより流速 1 ml / 分でポンプで送り込んだ。回収した溶液を蒸発させた。再結晶をエタノール - 水溶液から行った。収量 30 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.17(s, 1H), 2.73(dt, 2H), 1.38(dt, 2H), 0.96(s, 9H).

### 【0351】

実施例 200 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) イソフタロニトリル

2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル炭酸 tert - ブチル

実施例 188 と同様の手順を用いて、3 - ブロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル tert - ブチル炭酸塩 (353 mg) を、2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル炭酸 tert - ブチルに変換した。粗生成物を熱 90% エタノールで粉碎した。収量 145 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-クロロホルム-d) ppm 7.43(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.23-3.42(m, 4H), 1.70-1.80(m, 4H), 1.60-1.70(m, 2H), 1.43(s, 9H).

### 【0352】

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) イソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル炭酸 tert - ブチル (140 mg) を、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) イソフタロニトリルに変換した。粗生成物を反応混合物から単離するために、水を加えた。混合物を EtOAc で 3 回抽出した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過し、蒸発乾固した。収量 54 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.62(s, 1H), 7.44(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.20-3.26(m, 4H), 1.60-1.68(m, 4H), 1.52-1.59(m, 2H).

### 【0353】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) イソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) イソフタロニトリルを、4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) イソフタロニトリルに変換した。粗生成物を 2 M NaOH に溶解し、EtOAc で洗浄した。濃 HCl を加え、水層を蒸発乾固した。残渣をトルエン / EtOAc / AcOH (8 / 3 / 3) および CDCl<sub>3</sub> で粉碎した。収量 10 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.05(s, 1H), 3.25-3.30(m, 4H), 1.70-1.80(m, 4H), 1.60-1.65(m, 2H).

### 【0354】

実施例 201 : 2 - (ヘキシリルアミノ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 , 4 - ジシアノ - 3 - (ヘキシリルアミノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチル

実施例 188 と同様の手順を用いて、3 - ブロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル tert - ブチル炭酸塩 (706 mg) を、2 , 4 - ジシアノ - 3 - (ヘキシリルアミノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチルに変換した。粗生成物を熱 90% エタノールで粉碎した。収量 324 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.51(s, 1H), 5.92(t, J=6.27 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.49(q, J=6.78 Hz, 2H), 1.50-1.60(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.19-1.35(m, 6H), 0.85(t, J=6.78 Hz, 3H).

### 【0355】

2 - (ヘキシリルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2 , 4 - ジシアノ - 3 - (ヘキシリルアミノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチル (320 mg) を、2 - (ヘキシリルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルに変換した。収量 251 mg。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.49(br s, 1H), 7.33(s, 1H), 5.81(t, J=5.90 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.48(q, J=6.69 Hz, 2H), 1.49-1.59(m, 2H), 1.26(br s, 6H), 0.85(t, J=6.53 Hz, 3H).

【0356】

2 - (ヘキシルアミノ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例188と同様の手順を用いて、2 - (ヘキシルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル (251 mg) を、2 - (ヘキシルアミノ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルに変換した。粗生成物をヘプタン / EtOAc (5/2) 溶媒混合物で粉碎した。収量 36 mg.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.24(br s, 1H), 9.81(br s, 1H), 6.97(s, 1H), 5.61(t, J=6.32 Hz, 1H), 3.39-3.48(m, 2H), 1.42-1.59(m, 2H), 1.20-1.40(m, 6H), 0.78-0.90(m, 3H). 10

【0357】

実施例202 : 2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 , 4 - ジシアノ - 3 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチル

実施例188と同様の手順を用いて、3 - プロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル tert - ブチル炭酸塩 (706 mg) を、2 , 4 - ジシアノ - 3 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチルに変換した。粗生成物をシリカゲル (トルエン) でクロマトグラフにかけた。収量 257 mg. 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.56(s, 1H), 5.12(d, J=9.29 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.65-3.74(m, 1H), 1.91(d, J=10.54 Hz, 2H), 1.66-1.74(m, 2H), 1.56(d, J=12.30 Hz, 1H), 1.39(s, 9H), 1.13-1.37(m, 5H).

【0358】

2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

実施例188と同様の手順を用いて、2 , 4 - ジシアノ - 3 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチル (257 mg) を、2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルに変換した。粗生成物を反応混合物から単離するために、混合物を蒸発乾固した。水を加えた。混合物を EtOAc で3回抽出した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、ろ過し、蒸発乾固した。粗生成物をシリカゲル (トルエン / EtOAc) でクロマトグラフにかけた。収量 94 mg. 30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.58(br s, 1H), 7.37(s, 1H), 4.99(d, J=8.78 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.66-3.75(m, 1H), 1.86-1.96(m, 2H), 1.65-1.74(m, 2H), 1.56(d, J=10.29 Hz, 1H), 1.11-1.41(m, 5H).

【0359】

2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例188と同様の手順を用いて、2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル (85 mg) を、2 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルに変換した。粗生成物をヘプタン / EtOAc (3/1) 溶媒混合物で粉碎した。収量 19 mg. 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.27(br s, 1H), 9.95(br s, 1H), 7.03(s, 1H), 4.78(d, J=9.03 Hz, 1H), 3.65(br s, 1H), 1.90(m, 2H), 1.65-1.73(m, 2H), 1.56(d, J=11.80 Hz, 1H), 1.19-1.35(m, 5H).

【0360】

実施例203 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (2 - メトキシエチルアミノ) イソフタロニトリル

2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエチルアミノ) フェニル炭酸 tert - ブチル

実施例188と同様の手順を用いて、3 - プロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフ 50

エニル *tert*-ブチル炭酸塩 (706 mg) を、2,4-ジシアノ-6-メトキシ-3-(2-メトキシエチルアミノ)フェニル炭酸 *tert*-ブチルに変換した。粗生成物をトルエン / EtOAc (9/1) 溶媒混合物に溶解した。不溶物をろ別した。混合物を蒸発乾固した。収量 410 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.54(s, 1H), 5.62(t, J=6.27 Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.65(q, J=5.60 Hz, 2H), 3.51(t, J=5.63 Hz, 2H), 3.25(s, 3H), 1.39(s, 9H).

#### 【0361】

4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(2-メトキシエチルアミノ)イソフタロニトリル  
実施例 188 と同様の手順を用いて、2,4-ジシアノ-6-メトキシ-3-(2-メトキシエチルアミノ)フェニル炭酸 *tert*-ブチル (400 mg) を、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(2-メトキシエチルアミノ)イソフタロニトリルに変換した。粗生成物をヘプタンで粉碎した。収量 45 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.61(br s, 1H), 7.36(s, 1H), 5.56(t, J=6.06 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.65(q, J=6.06 Hz, 2H), 3.50(t, J=5.48 Hz, 2H), 3.26(s, 3H).

#### 【0362】

4,5-ジヒドロキシ-2-(2-メトキシエチルアミノ)イソフタロニトリル  
実施例 188 と同様の手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(2-メトキシエチルアミノ)イソフタロニトリル (40 mg) を、4,5-ジヒドロキシ-2-(2-メトキシエチルアミノ)イソフタロニトリルに変換した。粗生成物をトルエン / EtOAc (4/1) 溶媒混合物で粉碎した。収量 18 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 6.99(s, 1H), 3.71(t, J=1.00 Hz, 2H), 3.59(t, J=1.00 Hz, 2H), 3.39(s, 3H).

#### 【0363】

実施例 204 : 2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2,4-ジシアノ-6-メトキシフェニル *tert*-ブチル炭酸塩

実施例 188 と同様の手順を用いて、3-ブロモ-2,4-ジシアノ-6-メトキシフェニル *tert*-ブチル炭酸塩 (706 mg) を、3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2,4-ジシアノ-6-メトキシフェニル *tert*-ブチル炭酸塩に変換した。粗生成物をシリカゲルでトルエン / EtOAc 溶媒混合物を用いてクロマトグラフにかけた。収量 562 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.64(s, 1H), 7.11-7.34(m, 5H), 3.80(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.16(t, J=11.12 Hz, 2H), 2.57(d, J=7.07 Hz, 2H), 1.59-1.77(m, 3H), 1.29-1.46(m, 2H), 1.38(s, 9H).

#### 【0364】

2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、3-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-2,4-ジシアノ-6-メトキシフェニル *tert*-ブチル炭酸塩 (550 mg) を、2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリルに変換した。粗生成物を反応混合物から単離するために、混合物を蒸発乾固した。残りを氷浴で冷却し、水を加えた。生成物をろ過し、氷冷水で洗浄した。収量 267 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.64(br s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.18-7.23(m, 3H), 3.83(s, 3H), 3.33-3.39(m, 2H), 3.09-3.19(m, 2H), 2.57(d, J=6.78 Hz, 2H), 1.66(m, 3H), 1.34(m, 2H).

#### 【0365】

2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル (269 mg) を、2-(4-ベンジル

10

20

30

40

50

ピペリジン - 1 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルに変換した。粗生成物をヘプタン / EtOAc (10/1) から結晶化した。収量 80 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.31(br s, 1H), 10.60(br s, 1H), 7.25-7.33(m, 2H), 7.16-7.25(m, 3H), 7.08(s, 1H), 3.30(d, J=1.00 Hz, 2H), 3.12(t, J=1.00 Hz, 2H), 2.56(d, J=6.57 Hz, 2H), 1.64(d, J=10.11 Hz, 3H), 1.26-1.39(m, 2H).

### 【0366】

実施例 205 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) イソフタロニトリル

2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) フェニル炭酸 tert - ブチル

実施例 188 と同様の手順を用いて、3 - ブロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル tert - ブチル炭酸塩 (706 mg) を、2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) フェニル炭酸 tert - ブチルに変換した。粗生成物をシリカゲルでヘプタン / EtOAc 溶媒混合物を用いてクロマトグラフにかけた。収量 709 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.57(s, 1H), 5.06(d, J=9.60 Hz, 1H), 3.77-3.84(m, 1H), 3.75(s, 3H), 1.51-1.64(m, 4H), 1.39(s, 9H), 0.89(t, J=7.58 Hz, 6H).

### 【0367】

4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) イソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシ - 3 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) フェニル炭酸 tert - ブチル (780 mg) を、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) イソフタロニトリルに変換した。生成物を単離するために、混合物を蒸発乾固した。残りを氷浴で冷却し、水を加えた。生成物をろ過し、氷冷水で洗浄した。収量 551 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.61(br s, 1H), 7.37(s, 1H), 4.93(d, J=9.60 Hz, 1H), 3.81-3.87(m, 1H), 3.79(s, 3H), 1.50-1.63(m, 4H), 0.85-0.92(m, 6H).

### 【0368】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) イソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) イソフタロニトリル (540 mg) を、4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (ペンタン - 3 - イルアミノ) イソフタロニトリルに変換した。粗生成物をヘプタン / EtOAc (7/3) から結晶化し、シリカゲルでヘプタン / EtOAc 溶媒混合物を用いてクロマトグラフにかけた。収量 64 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.29(br s, 1H), 10.28(br s, 1H), 7.02(s, 1H), 4.73(d, J=10.04 Hz, 1H), 3.75(dt, J=10.16 Hz, 1H), 1.46-1.59(m, 4H), 0.88(t, J=7.40 Hz, 6H).

### 【0369】

実施例 206 : (E) - 2 - (4 - エチルベンジリデンアミノ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルの製造は、実施例 188 に記載している。2 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル (100 mg) 、4 - エチルベンズアルデヒド (306 mg) およびエタノール (4 ml) に 125 度で 15 分間マイクロ波を照射した。混合物を蒸発乾固し、残渣をヘプタンで粉碎した。生成物をろ過し、ヘプタンで洗浄した。収量 14 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.52(s, 1H), 7.88(d, J=7.78 Hz, 2H), 7.33(d, J=8.03 Hz, 2H), 7.19(s, 1H), 2.73(q, J=7.61 Hz, 2H), 1.27(t, J=7.53 Hz, 3H).

### 【0370】

実施例 207 : (E) - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - メトキシベンジリデンアミノ) イソフタロニトリル

2 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルの製造は、実施例 188 に記載

10

20

30

40

50

している。2-アミノ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(100mg)、4-メトキシベンズアルデヒド(306mg)およびエタノール(4ml)に130で30分間マイクロ波を照射した。混合物を蒸発乾固し、残りをヘプタンで洗浄した。生成物をヘプタン/EtOAc(3/1)から結晶化した。収量46mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 10.94(br s, 2H), 8.58(s, 1H), 7.92(d, J=8.78 Hz, 2H), 7.24(s, 1H), 7.13(d, J=8.53 Hz, 2H), 3.84(s, 3H).

### 【0371】

実施例208：(E)-2-(4-フルオロベンジリデンアミノ)-4,5-ジヒドロイソフタロニトリル

2-アミノ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルの製造は、実施例188に記載されている。2-アミノ-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(100mg)、4-フルオロベンズアルデヒド(283mg)およびエタノール(4ml)に、130で30分間マイクロ波を照射した。混合物を蒸発乾固し、残りをヘプタン/EtOAc(3/1)で粉碎した。生成物をヘプタン/EtOAc(3/1)から結晶化した。収量56mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 11.03(br s, 2H), 8.71(s, 1H), 8.05(dd, J=8.66, 5.65 Hz, 2H), 7.48(t, J=9.03 Hz, 2H), 7.28(s, 1H).

### 【0372】

実施例209：4,5-ジヒドロキシ-2-トシリイソフタロニトリル

4,5-ジイソプロポキシ-2-(p-トリルチオ)イソフタロニトリル

4,5-ジイソプロポキシ-2-(p-トリルチオ)イソフタロニトリルは、反応混合物をさらに2時間60で加熱した以外は実施例142に記載したように、2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.25g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに4-メチルベンゼンチオール(0.11g)から製造した。水の添加後、4,5-ジイソプロポキシ-2-(p-トリルチオ)イソフタロニトリルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.28g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.99(s, 1H), 7.08-7.24(m, 4H), 4.82-4.93(m, 1H), 4.72-4.85(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.33(d, 6H), 1.29(d, 6H).

### 【0373】

4,5-ジイソプロポキシ-2-トシリイソフタロニトリル

DCM(4ml)中の4,5-ジイソプロポキシ-2-(p-トリルチオ)イソフタロニトリル(0.27g)の混合物に、室温でmCPBA(0.66g)を加えた。8時間後、溶媒を蒸発させた。1M NaOH溶液を加え、固体物質を回収し、1M NaOHで洗浄し、真空乾燥した。収量0.29g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.99(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.06(m, 2H), 4.85-4.93(m, 1H), 4.77-4.86(m, 1H), 2.47-2.53(s, 3H, 溶媒のシグナルと重複), 1.33(d, 6H), 1.29(d, 6H).

MS-ES m/z 399(M+1)

### 【0374】

4,5-ジヒドロキシ-2-トシリイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4,5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに4,5-ジイソプロポキシ-2-トシリイソフタロニトリル(0.29g)から製造した。収量0.08g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.90(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.33(s, 1H), 2.41(s, 3H).

### 【0375】

実施例210：4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェノキシ)安息香酸

4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジイソプロポキシフェノキシ)安息香酸

4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジイソプロポキシフェノキシ)安息香酸は、3当量の炭酸セシウムを使用し、反応混合物を80で35時間加熱したこと以外は、実施例1

10

20

30

40

50

42に記載したように、2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.25g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに4-ヒドロキシ安息香酸(0.11g)から製造した。水およびpHが酸性となるまで37%HClを添加した後、4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジイソプロポキシフェノキシ)安息香酸をろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.24g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.5-13.3(br s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.93-8.02(m, 2H), 7.07-7.16(m, 2H), 4.86-4.94(m, 1H), 4.77-4.85(m, 1H), 1.34(d, 6H), 1.31(d, 6H).

【0376】

4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェノキシ)安息香酸

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4,5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジイソプロポキシフェノキシ)安息香酸(0.24g)から製造した。4-(2,6-ジシアノ-3,4-ジヒドロキシフェノキシ)安息香酸を、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.050g

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.04-8.10(m, 2H), 7.26(s, 1H), 6.98-7.04(m, 2H).

【0377】

実施例211:2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル

2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルは、反応混合物を80で33時間加熱した以外は実施例142に記載したように、2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.25g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに2-メルカプトベンゾチアゾール(0.13g)とから製造した。水および37%HClをpHが酸性になるまで添加した後、2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.27g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.19(s, 1H), 7.96-8.08(m, 1H), 7.82-7.91(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.41(m, 1H), 4.92-5.01(m, 1H), 4.83-4.89(m, 1H), 1.35(d, 6H), 1.33(d, 6H).

【0378】

2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4,5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.26g)から製造した。2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリルを、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.035g

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 7.85(m, 2H), 7.49(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.39(m, 1H).

【0379】

実施例212:2-(4-フルオロフェニルチオ)-4,5-ジヒドロキシイソフタロニトリル

2-(4-フルオロフェニルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル

2-(4-フルオロフェニルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルは、実施例142に記載したように、2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.30g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに4-フルオロベンゼンチオール(0.10ml)とから製造した。水を添加した後、2-(4-フルオロフェニルチオ)-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.33g。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.00(s, 1H), 7.29-7.39(m, 2H), 7.16-7.29(m, 2H), 4.84-4.89(m, 1H), 4.71-4.84(m, 1H), 1.32(d, 6H), 1.29(d, 6H).

【0380】

2 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例142に記載したように、4 , 5 - ジイソプロポキシ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに2 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 4 , 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.33g)から製造した。2 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルを、クロマトグラフィーにより精製した。収量0.11g

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.0-12.2(br s, 2H), 7.35(s, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.18-7.25(m, 2H). 10

【0381】

実施例213: 2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン(655mg)、C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>C<sub>1</sub><sub>2</sub>とのPd(dppf)C<sub>1</sub><sub>2</sub>錯体(1:1)(0.09当量)および炭酸水素ナトリウム(4当量)を、2 - ブロモ - 4 , 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリル(650mg)、アセトニトリル、エタノールおよび水の混合物に連続的に加えた。反応混合物に130℃で3~4時間マイクロ波を照射した。冷却後、EtOAcを加え、混合物をセライトを通してろ過した。有機層を1M NaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸発乾固した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製して2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリルを得た。窒素雰囲気下、DCM中の2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリルの混合物に、0℃で1M三臭化ホウ素DCM溶液(2.5当量)を加えた。反応混合物を0℃で1~2時間攪拌し、メタノール中に注いだ。溶媒を蒸発させた後、4M HCl溶液を加え、混合物を0℃で30分間攪拌し、固体生成物を得、ろ過し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量217mg。 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.51(br s, 1H), 11.02(br s, 1H), 7.59-7.66(m, 4H), 7.42-7.48(m, 2H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 4.20(s, 2H). 30

【0382】

実施例214: 2 - (4 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例213に記載したように、2 - ブロモ - 4 , 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリル(650mg)と、2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの代わりに2 - (4 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン(1072mg)から製造した。収量187mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.16(br s, 2H), 7.32(s, 2H), 7.13(dd, 1H), 6.50(d, 1H), 4.07(s, 2H), 2.38(s, 3H). 40

【0383】

実施例215: 2 - (2 - エチルベンジル) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例213に記載したように、2 - ブロモ - 4 , 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリル(750mg)と、2 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロランの代わりに2 - (2 - エチルベンジル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン(1028mg)から製造した。収量111mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.26(br s, 2H), 7.32(s, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.17(td, 1H), 7.06(td, 1H), 6.43(dd, 1H), 4.16(s, 2H), 2.75(q, 2H), 1.22(t, 3H). 50

【0384】

実施例 216 : 2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イルオキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 142 に記載したように、2 - プロモ - 4 , 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリル ( 400 mg ) と、4 - ( トリフルオロメチル ) チオフェノールの代わりに 5 - インダノール ( 183 mg ) とから製造し、実施例 142 に記載したように脱メチル化した。2 - プロモ - 4 , 5 - ジイソプロポキシイソフタロニトリルと 5 - インダノールとの反応の反応条件：室温で 3 日。2 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イルオキシ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルは、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 150 mg .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.97(br s, 2H), 7.27(s, 1H), 7.17(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.67(dd, 1H), 2.82(q, 4H), 1.97-2.07(m, 2H). 10

【 0385 】

実施例 217 : 4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリルのエナンチオマー A およびエナンチオマー B

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリルの製造は、実施例 156 に記載している。4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( p - トリルスルフィニル ) イソフタロニトリルのスルホキシドエナンチオマーを、分取キラルパック IC カラムを用いて、等張溶離液 n - ヘキサン ( 0 . 1 % TFA ) 中の 25 % エタノール ( 0 . 2 % TFA ) 、流速 20 ml / 分で分離した。エナンチオマー A の保持時間：9 . 99 分。エナンチオマー B の保持時間：21 . 03 分。 20

【 0386 】

実施例 218 : 2 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

2 , 4 - ジシアノ - 3 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチル

実施例 188 と同様の手順を用いて、3 - プロモ - 2 , 4 - ジシアノ - 6 - メトキシフェニル tert - ブチル炭酸塩 ( 706 mg ) を 2 , 4 - ジシアノ - 3 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチルに変換した。生成物を熱 90 % エタノールで粉碎した。収量 355 mg .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.51(s, 1H), 5.94(t, J=6.27 Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.35(t, J=6.65 Hz, 2H), 1.64-1.77(m, 4H), 1.51-1.64(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.12-1.21(m, 3H), 0.86-0.97(m, 2H). 30

【 0387 】

2 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2 , 4 - ジシアノ - 3 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 6 - メトキシフェニル炭酸 tert - ブチル ( 355 mg ) を、2 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリルに変換した。収量 156 mg .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.50(br s, 1H), 7.32(s, 1H), 5.84(t, J=6.02 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.36(t, J=6.53 Hz, 2H), 1.70(t, J=12.92 Hz, 4H), 1.51-1.64(m, 2H), 1.09-1.25(m, 3H), 0.82-0.97(m, 2H). 40

【 0388 】

2 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリル

実施例 188 と同様の手順を用いて、2 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシイソフタロニトリル ( 156 mg ) を、2 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 4 , 5 - ジヒドロキシイソフタロニトリルに変換した。粗生成物をトルエン / EtOAc ( 3 : 2 ) で粉碎した。収量 65 mg .

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.19(br s, 1H), 9.81(br s, 1H), 6.98(s, 1H), 5.60(t, J=6.06 Hz, 1H), 3.25-3.35(2H, 溶媒のシグナルと重複), 1.70(t, J=13.39 Hz, 4H), 50

1.46-1.64(m, 2H), 1.05-1.25(m, 3H), 0.82-0.98(m, 2H).  
MS-ES m/z 272(M+1)

【0389】

実施例219: 4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニルチオ)イソフタロニトリル

2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル  
2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル  
は、実施例142に記載したように、2-プロモ-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.25g)と、4-(トリフルオロメチル)チオフェノールの代わりに4-ヒドロキシチオフェノール(0.10g)とから製造した。水を添加した後、2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリルをろ過により回収し、水で洗浄し、真空乾燥した。収量0.27g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 9.81(br s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.25(m, 2H), 6.76(m, 2H), 4.80-4.87(m, 1H), 4.73-4.81(m, 1H), 1.30(d, 6H), 1.28(d, 6H).

【0390】

4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニルチオ)イソフタロニトリル

4 モレキュラーシーブ(0.1g)を含むDCM(2.5mL)中、2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.1g)、酢酸銅(I)I(0.05g)、トリエチルアミン(0.19mL)の混合物に、フェニルボロン酸(0.21g)を分割して加えた。室温で14日間攪拌した後、生成物をEtOAcで抽出し、1M HCl、1M NaOH、ブラインおよび水で洗浄した。有機層を回収し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、ろ過した。溶媒を蒸発させ、4, 5-ジイソプロポキシ-2-(4-フェノキシフェニルチオ)イソフタロニトリル(0.090g)を得た。表題の化合物は、実施例142に記載したように、4, 5-ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに4, 5-ジイソプロポキシ-2-(4-フェノキシフェニルチオ)イソフタロニトリルから製造した。4, 5-ジヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニルチオ)イソフタロニトリルをクロマトグラフィーにより精製した。収量0.11g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.36-7.43(m, 2H), 7.32(s, 1H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.12-7.20(m, 1H), 6.95-7.05(m, 4H).

【0391】

実施例220: 4, 5-ジヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)イソフタロニトリル  
4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル

フラスコに、4, 5-ジヒドロキシイソフタロニトリル(1.29g)、炭酸カリウム(3.34g)、2-ヨードプロパン(2.41mL)およびDMF(20mL)を仕込んだ。混合物を85℃で6.5時間攪拌した。混合物を室温で一晩攪拌した。別の2-ヨードプロパン(0.80mL)を加え、混合物を85℃で6時間攪拌した。混合物を室温まで冷却した。水およびEtOAcを加えた。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を1M NaOHで洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、溶媒を蒸発させた。粗生成物を無水エタノールから再結晶化した。収量1.03g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.91-7.93(m, 1H), 7.87-7.91(m, 1H), 4.72-4.86(m, 2H), 1.26-1.33(m, 12H).

【0392】

4, 5-ジイソプロポキシ-2-(ピリジン-3-イル)イソフタロニトリル

圧力管に、4, 5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル(0.244g)、炭酸カリウム(0.207g)、トリフェニルホスフィン(0.052g)、酢酸パラジウム(II)(0.011g)、2-エチルヘキサン酸(0.016mL)、キシレン(3mL)および3-ブロモピリジン(0.12mL)を仕込んだ。空気を除去し、密封した反応容器を130℃に加熱し、22時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、その後、EtOAcで希釈した。混合物をセライト床を通してろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成

10

20

30

40

50

物をカラムクロマトグラフィーにより精製した (SiO<sub>2</sub>、20~50% EtOAc / ヘプタン)。収量 0.14 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.70-8.80(m, 2H), 7.83(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.37(d, 1H), 4.95(m, 1H), 4.65(m, 1H), 1.45(d, 6H), 1.42(d, 6H).

【0393】

4, 5 -ジヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 142 に記載したように、4, 5 -ジイソプロポキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)イソフタロニトリルの代わりに 4, 5 -ジイソプロポキシ-2-(ピリジン-3-イル)イソフタロニトリル (0.14 g) から製造した。4, 5 -ジヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)イソフタロニトリルは、クロマトグラフィーにより精製した。収量 0.039 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.0-12.0(br s, 2H), 8.70(m, 2H), 7.97(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.39(s, 1H).

【0394】

実施例 221 : 4, 5 -ジヒドロキシ-2-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンジル)イソフタロニトリル

4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)安息香酸メチル

1, 1, 1 -トリフルオロ-2-ヨードエタン (5.5 ml)、キサントホス (1.6 g)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.3 g) および炭酸セシウム (36.2 g) を、アルゴン雰囲気下、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (5 g) の 1, 4 -ジオキサン (75 ml) および水 (9 ml) の溶液に加えた。反応混合物を 80 で 24 時間加熱した。反応を水でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 4.56 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.03(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38(d, J=8.4 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.42(q, J=10.8 Hz, 2H).

【0395】

(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル)メタノール

THF (40 ml) に溶解した 4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)安息香酸メチル (11.0 g) を、水素化アルミニウムリチウム (2.3 g) の THF (100 ml) 懸濁液に 0 で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、反応を硫酸ナトリウム飽和水溶液でクエンチした。反応塊をセライトを通してろ過した。ろ液を蒸発させ THF を除去し、EtOAc で抽出し、水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧下で濃縮した。収量 9.6 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.37(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.30(d, J=8.0 Hz, 2H), 4.71(d, J=5.6 Hz, 2H), 3.37(q, J=10.8 Hz, 2H), 1.67(t, J=5.6 Hz, 1H).

【0396】

1-(クロロメチル)-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゼン

五塩化リン (8.2 g) を、0 で (4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル)メタノール (5 g) のクロロホルム (100 ml) 溶液に分割して加えた。1 時間 0 で攪拌した後、反応混合物を冷水に注ぎ、DCM で抽出した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、真空濃縮した。収量 5.2 g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.39(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.30(d, J=8.0 Hz, 2H), 4.59(s, 2H), 3.37(q, J=10.4 Hz, 2H).

【0397】

4, 4, 5, 5 -テトラメチル-2-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンジル)-1, 3, 2 -ジオキサボロラン

マグネシウム (9.0 g) を含むフラスコを、真空下、250 で 30 分間加熱した。室温まで冷却した後、THF (300 ml) を加え、60 で 30 分間加熱した。フラスコを再度室温まで冷却し、4, 4, 5, 5 -テトラメチル-1, 3, 2 -ジオキサボロラン 50

ン(16.3ml)をゆっくりと加えた。1-(クロロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼン(15.6g)のTHF(60ml)溶液を、窒素雰囲気下、ゆっくりと加えた。反応混合物を室温で8時間攪拌した。反応塊を氷水に注ぎ、セライトを通してろ過した。ろ液をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量9.5g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.17(br s, 4H), 3.31(q, J=10.8 Hz, 2H), 2.29(s, 2H), 1.24(s, 12H).

【0398】

4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル)イソフタロニトリル 10

4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル)-1,3,2-ジオキサボロラン(498mg)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>とのPd(dppf)Cl<sub>2</sub>錯体(1:1)(75mg)および炭酸水素ナトリウム(350mg)を、窒素雰囲気下、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(210mg)のエタノール(1ml)および水(10ml)の溶液に加え、4時間還流した。反応混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を蒸発乾固した。粗反応塊を1N HClで酸性とし、DCMで抽出した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量88mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.35(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.21(s, 1H), 6.70(br s, 1H), 4.31(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.33(q, J=10.8 Hz, 2H). 20

【0399】

4,5-ジヒドロキシ-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル)イソフタロニトリル

三臭化ホウ素のDCM溶液(3M、2.5ml)を、0で、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル)イソフタロニトリル(88mg)のDCM(10ml)溶液に加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応をメタノールでクエンチし、混合物を蒸発乾固した。粗生成物を水で処理し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮した。収量60mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.28-7.33(m, 3H), 7.17(d, J=8.0 Hz, 2H), 4.14(s, 2H), 3.59(q, J=10.8 Hz, 2H). 30

【0400】

実施例222: 4,5-ジヒドロキシ-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソフタロニトリル

4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(25g)をメタノール(300ml)に溶解し、0に冷却した。塩化チオニル(88.8g)を加え、混合物を18時間還流した。反応混合物を真空下で濃縮した。収量25.8。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.89(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.75(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.68(d, J=8.0 Hz, 1H), 3.93(s, 3H). 40

【0401】

4-メチル-2-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル

トリメチルボロキシン(16.2g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(8.2g)および炭酸セシウム(69.0g)を、アルゴン雰囲気下、4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(20.0g)の1,4-ジオキサン(500ml)溶液に加えた。反応混合物を120で18時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、真空下、40で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量12.4g。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.71(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.40(d, 50

$J=8.0$  Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 2.45(s, 3H).

【0402】

(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール

(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノールは、実施例221に記載した手順を用いて4-メチル-2-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(24.0 g)から開始して製造した。収量17.9 g.

$^1$ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.56(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.35(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.81(s, 2H), 2.40(s, 3H), 1.82(br s, 1H).

【0403】

1-(クロロメチル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

10

1-(クロロメチル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンは、実施例221に記載した手順を用いて、(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(28.9 g)および五塩化リン(79.0 g)から開始して製造した。収量24.1 g.

$^1$ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.50(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.37(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.72(s, 2H), 2.72(s, 3H).

【0404】

4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,3,2-ジオキサボロラン

20

4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,3,2-ジオキサボロランは、実施例221に記載した手順を用いて、1-(クロロメチル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(12 g)および4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(10 g)から開始して製造した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量7.2 g.

$^1$ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.38(s, 1H), 7.21(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.15(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 2.41(s, 2H), 2.33(s, 3H), 1.17(s, 12H).

【0405】

4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソフタロニトリル

30

4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソフタロニトリルは、実施例221に記載した手順を用いて、2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシイソフタロニトリル(0.40 g)および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.71 g)から開始して製造した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量33 mg.

$^1$ H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.54(s, 1H), 7.33(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.66(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.63(s, 3H), 2.34(s, 3H).

【0406】

4,5-ジヒドロキシ-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソフタロニトリル

40

表題の化合物は、実施例221に記載した手順を用いて、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-(4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)イソフタロニトリル(33 mg)から開始して製造した。収量22 mg.

$^1$ H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.60(s, 1H), 7.34(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.56(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.27(s, 2H), 2.35(s, 3H).

【0407】

実施例223: 4,5-ジヒドロキシ-2-((4-(モルホリノ-4-カルボニル)フェニル)チオ)イソフタロニトリル

(ジスルファンジイルビス(4,1-フェニレン)ビス(モルホリノメタノン)

塩化オキサリル(0.7 ml)および触媒DMFを、0で4,4'-ジスルファンジ

50

イル二安息香酸 (0.5 g) の THF (10 ml) 溶液に加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を DCM (10 ml) に溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン (2.26 ml) およびモルホリン (0.7 ml) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水でクエンチし、混合物を DCM で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、真空下で濃縮した。収量 650 mg。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.60(d,  $J=8.4$  Hz, 4H), 7.44(d,  $J=8.4$  Hz, 4H), 3.57(br s, 16H).

【0408】

(4-メルカプトフェニル) (モルホリノ) メタノン

水素化ホウ素ナトリウム (139 mg) を、窒素雰囲気下、(ジスルファンジイルビス(4,1-フェニレン))ビス(モルホリノメタノン) (0.65 g) のエタノール (10 ml) 溶液に加え、室温で6時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチした。エタノールを蒸留により除去し、水溶液を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、真空下で濃縮した。収量 300 mg (粗生成物)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.30(br s, 5H), 3.68(br s, 8H).

【0409】

4,5-ジイソプロポキシ-2-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)チオ)イソフタロニトリル

2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル (270 mg) および (4-メルカプトフェニル) (モルホリノ) メタノン (187 mg) を無水トルエン (10 ml) に溶解した。ジイソプロピルアミン (0.23 ml)、DPEPhos (34 mg) および  $\text{Pd}_{2}(\text{dba})_3$  (38 mg) を加えた。反応混合物を 110℃ で 12 時間加熱した。水を加えて反応をクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 200 mg。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.06(s, 1H), 7.39(d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.22(d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.79-4.92(m, 2H), 3.57(br s, 8H), 1.34(d,  $J=6.4$  Hz, 6H), 1.30(d,  $J=6.9$  Hz, 6H).

【0410】

4,5-ジヒドロキシ-2-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)チオ)イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例 221 に記載したように、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-((4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンジル)イソフタロニトリルの代わりに 4,5-ジイソプロポキシ-2-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)チオ)イソフタロニトリル (160 mg) から製造した。収量 60 mg。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 7.36-7.40(m, 3H), 7.18(d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 3.56(br s, 8H).

【0411】

実施例 224 : 4,5-ジヒドロキシ-2-((メチル(p-トリル)アミノ)イソフタロニトリル)

4,5-ジイソプロポキシ-2-((メチル(p-トリル)アミノ)イソフタロニトリル N,4-ジメチルアニリン (124 mg)、酢酸パラジウム (II) (21 mg)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン (87 mg) および炭酸セシウム (911 mg) を、アルゴン雰囲気下で 2-ブロモ-4,5-ジイソプロポキシイソフタロニトリル (300 mg) の THF (15 ml) 溶液に加え、75℃ で 16 時間加熱した。反応を水でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 130 mg。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.24(s, 1H), 7.04(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.56(d, J=8.4 Hz, 2H), 4.86-4.92(m, 1H), 4.53-4.58(m, 1H), 3.39(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.34-1.41(m, 12H).

【0412】

4, 5 -ジヒドロキシ -2 - (メチル (p -トリル) アミノ) イソフタロニトリル

表題の化合物は、実施例221に記載したように、4 -ヒドロキシ -5 -メトキシ -2 - (4 - (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) ベンジル) イソフタロニトリルの代わりに4, 5 -ジイソプロポキシ -2 - (メチル (p -トリル) アミノ) イソフタロニトリル (120 mg) から製造した。4, 5 -ジヒドロキシ -2 - (メチル (p -トリル) アミノ) イソフタロニトリルは、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 35 mg 10。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.29(s, 1H), 7.00(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.46(d, J=8.4 Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 2.20(s, 3H).

【0413】

実施例225: 4, 5 -ジヒドロキシ -2 - ((6 -メトキシナフタレン -2 -イル) メチル) イソフタロニトリル

6 -メトキシ -2 -ナフトアルデヒド

n -ブチルリチウム (18.5 ml) を、-78 で 2 -ブロモ -6 -メトキシナフタレン (10.0 g) のジエチルエーテル (200 ml) 溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を -78 で 1 時間攪拌した。DMF (3.25 ml) を滴下し、混合物を再度 30 分間攪拌した。反応混合物を 0 に温めた。反応を、塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、真空下 40 で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 7.4 g. 20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.10(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.88-7.94(m, 2H), 7.81(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15-7.24(m, 2H), 3.91(s, 3H).

【0414】

(6 -メトキシナフタレン -2 -イル) メタノール

水素化ホウ素ナトリウム (1.8 g) を、0 で 6 -メトキシ -2 -ナフトアルデヒド (7.4 g) のメタノール (80 ml) 溶液に分割して加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、反応を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチした。メタノールを真空下除去し、水溶液を EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、真空下 40 で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 7.1 g. 30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.72-7.77(m, 3H), 7.45(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09-7.19(m, 2H), 4.82(d, J=6.0 Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 1.70(t, J=6.0 Hz, 1H).

【0415】

2 - (クロロメチル) -6 -メトキシナフタレン

2 - (クロロメチル) -6 -メトキシナフタレンは、実施例221に記載した手順を用いて、(6 -メトキシナフタレン -2 -イル) メタノール (6.0 g) および五塩化リン (9.95 g) から開始して製造した。収量 5.0 g. 40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.71-7.79(m, 3H), 7.47(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12-7.18(m, 2H), 4.74(s, 2H), 3.93(s, 3H).

【0416】

2 - ((6 -メトキシナフタレン -2 -イル) メチル) -4, 4, 5, 5 -テトラメチル -1, 3, 2 -ジオキサボロラン

2 - ((6 -メトキシナフタレン -2 -イル) メチル) -4, 4, 5, 5 -テトラメチル -1, 3, 2 -ジオキサボロランは、実施例221に記載した手順を用いて、2 - (クロロメチル) -6 -メトキシナフタレン (15.2 g) および 4, 4, 5, 5 -テトラメチル -1, 3, 2 -ジオキサボロラン (16.0 ml) から開始して製造した。収量 18.50

. 9 g.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.60-7.68(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.30(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.07-7.10(m, 2H), 3.90(s, 3H), 2.42(s, 2H), 1.23(s, 12H).

【0417】

5 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ( (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) メチル) イソフタロニトリル

2 - ( (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) メチル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (700 mg) 、 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> との Pd (dppf) C<sub>12</sub> 錯体 (1:1) (83 mg) および炭酸ナトリウム (493 mg) を、窒素雰囲気下 10 、 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロモ - 4 - ヒドロキシイソフタロニトリル (300 mg) のイソプロパノール (2.5 ml) および水 (10 ml) の溶液に加え、1.5 時間還流した。反応混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を蒸発乾固した。粗反応塊を 1 N HCl で酸性とし、DCM で抽出した。有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧下で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 450 mg (粗生成物)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)ppm 7.63-7.73(m, 3H), 7.37-7.48(m, 6H), 7.27(s, 1H), 7.08-7.14(m, 2H), 6.86(br s, 1H), 5.15(s, 2H), 4.43(s, 2H), 3.90(s, 3H).

【0418】

4 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - ( (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) メチル) イソフタロニトリル 20

パラジウム炭素 (10%、300 mg) を、5 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ( (6 - メトキシナフタレン) - 2 - イル) メチル) イソフタロニトリル (450 mg) のエタノール (20 ml) 溶液に加え、水素雰囲気下 (1 気圧) 、30 分間攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC により精製した。収量 75 mg。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)ppm 7.72-7.79(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.26-7.33(m, 3H), 7.13(dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 3.85(s, 3H).

【0419】

すでに上述したように、式 I の化合物は、興味深い薬理学的特性を示す。すなわち、それらは、COMT 阻害活性を示し、レボドバ療法において、改善された血漿中レボドバ濃度を提供する。この特性は、以下に示す薬理試験により証明されている。 30

【0420】

実験 1 : インビトロでの COMT 阻害活性の測定

阻害強度は、組み換えヒト可溶性 COMT (S-COMT) 活性を様々な化合物濃度で測定することにより決定した。COMT 活性測定は、Kurkela, M. et al. Analytical Biochemistry, 331(2004) 198 に公開されている方法に従い、以下のアッセイ 1 またはアッセイ 2 によるわずかな改変を伴い行った。

【0421】

アッセイ 1

組み換えヒト S-COMT (12 nM) を、5 mM MgCl<sub>2</sub> を含む pH 7.4 の 1 40 0.0 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 緩衝液中、COMT 阻害剤および 400 μM S-アデノシル-L-メチオニンと、37 °C で 60 分間プレインキュベートした。反応を、基質、エスクレチンを最終濃度 2 μM で添加することにより開始し、O-メチル化エスクレチンの生成を Flexstation 蛍光プレートリーダー (モレキュラープローブス、USA) で、355 nm の励起、460 nm の発光を用いて観察した。試験化合物の阻害剤解離定数、K<sub>i</sub> は、堅く結合する阻害を考慮に入れたモリソン方程式を用いて計算した (Copeland, R. A. Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2005, pp. 185-187) :

## 【数1】

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{(E + I + K_i) - \sqrt{(E + I + K_i)^2 - 4E \cdot I}}{2E}$$

式中、 $v_0$ および $v_i$ は、それぞれ、阻害剤の非存在下、および存在下の反応速度であり、 $E$ は、活性酵素濃度、および $I$ は、阻害剤濃度である。データは、GraphPad Prism バージョン4.00ソフトウェア（グラフパッドソフトウェア、サンディエゴ、CA、USA）。

## 【0422】

10

## アッセイ2

組み換えヒトS-COMT (0.8 nM) は、5 mM MgCl<sub>2</sub>を含むpH 7.4の100 mM NaHPO<sub>4</sub>緩衝液中、COMT阻害剤および200 μM S-アデノシル-L-メチオニンと37℃で30分間インキュベートした。反応を、エスクレチンを最終濃度0.5 μMで添加することにより開始し、全容量200 μlの反応混合物を37℃で30分間インキュベートした。反応を20 μlの4 M HClO<sub>4</sub>で停止し、沈殿したタンパク質をSiroccoタンパク質沈殿プレートにより除去した(4℃で10分間、3000 gで遠心)。O-メチル化エスクレチンを、Waters 474蛍光検出器を備えたWaters HT Alliance HPLCにより検出した(Ex 460 nm、Em 460 nm、ゲイン100)。検体を、移動相として、40%メタノール中、0.1 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、20 mM クエン酸、0.15 mM EDTA、pH 3.2を用い、Waters Spherasorb ODS2 (3 μm、4.6 mm × 100 mm)カラムを用いて等張的に分離した。O-メチル化エスクレチン濃度は、標準曲線に基いて計算し、 $K_i$ 値は、アッセイ1と同様にモリソン方程式を用いて計算した。

20

## 【0423】

インビトロでのCOMT阻害活性の測定結果を表1に示す。結果は、式Iの化合物がインビトロでCOMT活性を阻害できることを示す。

## 【0424】

【表1】

化合物	$K_i/nM$	方法
実施例 5 の化合物	0.84	10 アッセイ 1
実施例 23 の化合物	0.19	
実施例 26 の化合物	0.12	
実施例 32 の化合物	2.0	
実施例 38 の化合物	9.5	
実施例 45 の化合物	8.2	
実施例 74 の化合物	2.0	
実施例 76 の化合物	3.3	
実施例 89 の化合物	2.0	
実施例 100 の化合物	6.5	
実施例 118 の化合物	0.33	アッセイ 2
実施例 121 の化合物	18	アッセイ 1
実施例 122 の化合物	1.5	アッセイ 1
実施例 144 の化合物	0.7	アッセイ 2
実施例 152 の化合物	1.6	アッセイ 2
実施例 153 の化合物	0.4	アッセイ 2
実施例 154 の化合物	1.3	アッセイ 2
実施例 156 の化合物	0.26	アッセイ 2
実施例 158 の化合物	0.53	アッセイ 2
実施例 159 の化合物	0.94	アッセイ 2
実施例 160 の化合物	0.7	アッセイ 2
実施例 161 の化合物	0.3	アッセイ 2
実施例 164 の化合物	0.2	アッセイ 2
実施例 167 の化合物	0.3	アッセイ 2
実施例 171 の化合物	0.9	アッセイ 2
実施例 172 の化合物	0.2	アッセイ 2
実施例 174 の化合物	0.5	アッセイ 2
実施例 177 の化合物	0.8	アッセイ 2
実施例 180 の化合物	0.5	アッセイ 2
実施例 187 の化合物	3.2	アッセイ 1
実施例 191 の化合物	2.9	アッセイ 1
実施例 209 の化合物	0.1	アッセイ 2

表1. インビトロでのCOMT阻害活性

## 【0425】

実験2：ラット血漿におけるレボドバ濃度の測定

ラット血漿におけるレボドバ濃度は、実質的には、たとえば、Kim, T. K. et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 38(2009)525に記載されたように測定した。

試験は、成体の雄性ウィスターラットにおいて行った。COMT阻害剤は、用量の範囲にわたって経口で投与され、いくつかのサンプリング時点は、薬物投与（レボドパ+カルビドパおよびCOMT阻害剤）後、0分および300分の間で選択された。血液サンプルは、CO<sub>2</sub>麻醉下、心穿刺により事前冷却したK<sub>2</sub>EDTAチューブに採取され、遠心による血漿の分離まで氷上に保たれた。レボドパ分析については、75 μlの分離された血漿を、遅滞なく、事前に冷却した保存剤を含むポリプロピレンチューブにピペットで吸い上げた。すべてのサンプルを、分析するまで -80 表面で保存した。レボドパの血漿レベルを、LC-MS/MS（またはHPLC）により決定した。標準的な薬物動態法を、非コンパートメント分析モデルにより濃度-時間データを評価するために使用した。分析は、WinNonlin（登録商標）プロフェッショナルv.5.0.1.を用いて行った。

10

## 【0426】

ラット血漿におけるレボドパ濃度の測定結果を表2に示す。結果は、式Iの化合物が、改善された血漿レボドパ濃度を提供することを示す。

## 【0427】

## 【表2】

化合物	相対レボドパ濃度
実施例1の化合物	1.65
実施例6の化合物	1.64
実施例23の化合物	1.34
実施例28の化合物	2.69
実施例55の化合物	1.31
実施例60の化合物	1.13
実施例87の化合物	1.51
実施例92の化合物	1.42
エンタカポン	1.00

表2. ラット血漿中の相対レボドパ濃度（エンタカポン=1.00）

20

30

## 【0428】

式Iの化合物は、COMT阻害活性を示す。本発明は、したがって、医薬として使用するための化合物を提供する。COMT阻害剤が有用であると指摘されている疾患または症状の治療において使用するための化合物も提供される。さらに、COMT阻害剤が有用であると指摘されている疾患または症状の治療のための方法も提供される。その方法においては、少なくとも1つの式Iの化合物の治療有効量が、その治療を必要とする、ヒトなどの哺乳類に投与される。COMT阻害剤が有用であると指摘されている疾患または症状の治療のための医薬の製造のための式Iの化合物の使用も提供される。

## 【0429】

40

本発明の一実施形態においては、COMT阻害剤が有用であると指摘されている疾患は、パーキンソン病である。

## 【0430】

本発明の一実施形態においては、ドーパミン前駆体、たとえばレボドパとの治療の相乗作用が提供される。

## 【0431】

式Iの化合物は、例えば、経腸的、局所的または非経口的に、その投与に有用で、活性成分として式Iの化合物の少なくとも1つを、薬学的に許容され得、かつ有効な量で、当該技術分野において公知の薬学的に許容され得る希釈剤、担体および/または賦形剤と共に含む製剤によって投与することができる。

50

## 【0432】

その治療を必要とする患者に投与されるべき治療用量は、投与される化合物、治療される対象の年齢および性別、治療される特定の症状、ならびに投与経路や投与方法により変わるが、当業者により容易に決定される。したがって、成体哺乳類に対して、経口投与の典型的な投薬量は、1日当たり、 $5 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 100 \text{mg} / \text{kg}$ であり、非経口投与の典型的な投薬量は、 $0.5 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$ である。

## 【0433】

本発明の化合物は、そのまま、または1つもしくはそれ以上のほかの有効成分と併用して、および／または薬学的に適切な賦形剤を併用して、患者に投与される。後者は、慣例的に使用される賦形剤や処方助剤、たとえば增量剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、溶媒、ゲル形成剤、乳化剤、安定剤、着色料および／または防腐剤が含まれる。

10

## 【0434】

式Iの化合物は、一般的に既知の医薬製造法を用いて剤形に製剤化される。剤形としては、たとえば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、坐剤、エマルジョン、懸濁液、または溶液などが挙げられる。投与経路やガレン的形式により、製剤中の有効成分の量は、典型的には、 $0.01\%$ と $100\%$ (w/w)との間で変えることができる。

## 【0435】

パーキンソン病の治療のために、式Iの化合物は、レボドパまたは他のドバミン前駆体と、それ自身の組成物で、または単一の組成物に組み合わせて、一緒に投与することができる。また、ベンゼラジドまたはカルビドパなどのドバデカルボキシラーゼ(DDC)阻害剤、および／またはラザベミド、ラサジリン、サフィナミドまたはセレギリンなどのモノアミンオキシダーゼB型(MAO-B)阻害剤も存在させられる。レボドパの量は、 $50 \text{mg} \sim 400 \text{mg}$ 、たとえば $50 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ 、 $50 \text{mg} \sim 200 \text{mg}$ などである。カルビドパの量は、 $5 \text{mg} \sim 200 \text{mg}$ 、たとえば $10 \text{mg} \sim 150 \text{mg}$ 、 $20 \text{mg} \sim 110 \text{mg}$ などである。

20

## 【0436】

すべての活性成分が単一の組成物に組み合わされていない場合、活性成分の1日の投与量は変えることができる。たとえば、式Iの化合物を含む組成物は、1日1回投与され、ドーバミン前駆体およびDDC阻害剤を含む組成物は、1日3回投与することができる。

30

## 【0437】

DDC阻害剤と、レボドパなどのドバミン前駆体とは、典型的には、 $1:1 \sim 1:40$ 、たとえば、 $1:4 \sim 1:10$ の比率で投与される。

## 【0438】

ラザベミドの日用量は、典型的には、 $1 \sim 10$ の個別の用量、たとえば $1 \sim 2$ の個別の用量に分けられた、 $100 \text{mg} \sim 800 \text{mg}$ 、たとえば $100 \text{mg} \sim 200 \text{mg}$ である。ラサジリンの日用量は、典型的には、 $1 \sim 10$ の個別の用量、たとえば $1 \sim 2$ の個別の用量に分けられた、 $0.1 \text{mg} \sim 5 \text{mg}$ 、たとえば $0.5 \text{mg} \sim 2 \text{mg}$ である。サフィナミドの日用量は、典型的には、 $1 \sim 10$ の個別の用量、たとえば $1 \sim 2$ の個別の用量に分けられた、 $10 \text{mg} \sim 600 \text{mg}$ 、たとえば $50 \text{mg} \sim 150 \text{mg}$ である。セレギリンの日用量は、典型的には、 $1 \sim 10$ の個別の用量、たとえば $1 \sim 2$ の個別の用量に分けられた、 $1 \text{mg} \sim 20 \text{mg}$ 、たとえば $2 \text{mg} \sim 10 \text{mg}$ である。

40

## 【0439】

当業者は、この出願に記載された実施形態が、本発明の概念から逸脱することなく改変できることを十分理解するであろう。また、当業者は、本発明が、開示した特定の実施形態に限定されるものではなく、本発明の精神および範囲内である実施形態の改変をも包含することを意図していることを理解するであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 C	317/46	C 0 7 C 317/46
C 0 7 C	323/62	C 0 7 C 323/62
A 6 1 K	31/277	A 6 1 K 31/277
A 6 1 K	31/198	A 6 1 K 31/198
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/426	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 K	31/445	A 6 1 K 31/426
A 6 1 P	25/16	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K	31/381	A 6 1 P 25/16
A 6 1 K	31/341	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K	31/343	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K	31/351	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K	31/5377	A 6 1 K 31/351
A 6 1 K	31/5375	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/415	A 6 1 K 31/5375
A 6 1 K	31/4409	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K	31/402	A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K	31/451	A 6 1 K 31/402
A 6 1 K	31/4406	A 6 1 K 31/451
C 0 7 D	207/337	A 6 1 K 31/4406
C 0 7 D	333/24	C 0 7 D 207/337
C 0 7 D	307/54	C 0 7 D 333/24
C 0 7 D	307/81	C 0 7 D 307/54
C 0 7 D	333/28	C 0 7 D 307/81
C 0 7 D	333/60	C 0 7 D 333/28
C 0 7 D	309/22	C 0 7 D 333/60
C 0 7 D	333/40	C 0 7 D 309/22
C 0 7 D	295/192	C 0 7 D 333/40
C 0 7 D	231/12	C 0 7 D 295/192
C 0 7 D	307/78	C 0 7 D 231/12 C
C 0 7 D	213/70	C 0 7 D 231/12 D
C 0 7 D	295/155	C 0 7 D 307/78
C 0 7 D	265/30	C 0 7 D 213/70
C 0 7 D	211/14	C 0 7 D 295/155
A 6 1 K	31/428	C 0 7 D 265/30
C 0 7 D	277/34	C 0 7 D 211/14
C 0 7 D	277/74	A 6 1 K 31/428
C 0 7 D	213/57	C 0 7 D 277/34
A 6 1 K	45/00	C 0 7 D 277/74
C 0 7 C	317/22	C 0 7 D 213/57
		A 6 1 K 45/00
		C 0 7 C 317/22

(72)発明者 カウッパラ、ミカ

フィンランド共和国、エフィー - 0 0 7 6 0 ヘルシンキ、バンハ プイストランチエ 1 1 エ  
フ 2 3

(72)発明者 ルイロ、アンネ

フィンランド共和国、エフィー - 00800 ヘルシンキ、オラバチエ 14  
 (72)発明者 パユネン、タイナ  
 フィンランド共和国、エフィー - 02330 エスパー、ブオリチエ 16  
 (72)発明者 ピュスチュネン、ヤルモ  
 フィンランド共和国、エフィー - 02260 エスパー、イーピスニエメンチエ 6 アー 5  
 (72)発明者 チアイネン、エイヤ  
 フィンランド共和国、エフィー - 02650 エスパー、ルーチカツ 3 アー 17  
 (72)発明者 バイスマー、マッチ  
 フィンランド共和国、エフィー - 02600 エスパー、アルベルガネスプラナディ 2 アー 10  
 (72)発明者 メッシンガー、ヨーゼフ  
 フィンランド共和国、エフィー - 02180 エスパー、ユコラナーデ 6 アー 2

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特開昭62-240649(JP, A)  
 特表平11-505821(JP, A)  
 国際公開第2007/063789(WO, A1)  
 特開2012-051884(JP, A)  
 特表2009-508968(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 255/53  
 C07C 255/54  
 C07C 255/57  
 C07C 255/59  
 C07C 311/29  
 C07C 317/46  
 C07C 323/62  
 C07D 207/337  
 C07D 211/14  
 C07D 213/57  
 C07D 213/70  
 C07D 231/12  
 C07D 265/30  
 C07D 277/34  
 C07D 277/74  
 C07D 295/155  
 C07D 295/192  
 C07D 307/54  
 C07D 307/78  
 C07D 307/81  
 C07D 309/22  
 C07D 333/24  
 C07D 333/28  
 C07D 333/40  
 C07D 333/60  
 C07C 317/22  
 C Aplus / R E G I S T R Y ( S T N )