

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5985453号
(P5985453)

(45) 発行日 平成28年9月6日 (2016.9.6)

(24) 登録日 平成28年8月12日 (2016.8.12)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

A 6 1 K 31/472

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

請求項の数 15 外国語出願 (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-189949 (P2013-189949)
 (22) 出願日 平成25年9月13日 (2013.9.13)
 (65) 公開番号 特開2014-74021 (P2014-74021A)
 (43) 公開日 平成26年4月24日 (2014.4.24)
 審査請求日 平成27年10月2日 (2015.10.2)
 (31) 優先権主張番号 特願2012-203125 (P2012-203125)
 (32) 優先日 平成24年9月14日 (2012.9.14)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002956
 田辺三菱製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町三丁目2番10号
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (74) 代理人 100176474
 弁理士 秋山 信彦
 (72) 発明者 都築 靖之
 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
 田辺三菱製薬株式会社内
 最終頁に続く

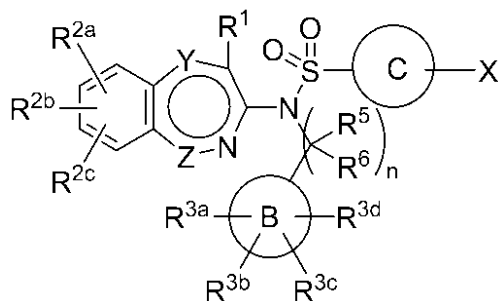
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

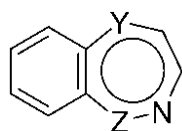
下記一般式：

【化1】



〔式中、

【化2】



は、ピリジンとベンゼンが縮合した二環式の芳香族複素環であり、YおよびZは、いずれか一方がCR^{2d}であり、他方が化学結合であり、

環Bは、(a) 単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素；(b) 単環式もしくは二環式の脂環式炭化水素；(c) 単環式もしくは二環式の芳香族複素環；または(d) 単環式もしくは二環式の非芳香族複素環であり、

環Cは、(a) ベンゼン；または(b) 単環式の芳香族複素環であり、

R^1 は、(a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；(e) 置換されていてもよいフェニル；(f) ハロゲン；または(g) ニトリルであり、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；(e) 置換されていてもよいフェニル；(f) 置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基；(g) 置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基；(h) ハロゲン；または(i) ニトリルであり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；(e) 置換されていてもよいシクロアルコキシ；(f) 置換されていてもよいフェニル；(g) 置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基；(h) 置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基；(i) 置換されていてもよいフェノキシ；(j) ハロゲン；または(k) ヒドロキシであるか、あるいは、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} から選ばれる2つの置換基が一緒になって、オキソを形成し、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) アルキル；(c) ハロゲノアルキル；(d) シクロアルキル；または(e) ハロゲノシクロアルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 が互いにそれらの末端で結合して隣接炭素原子と単環式の脂環式炭化水素を形成し、

nは、0、1または2であり、

Xは、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいアミノカルボニル、または置換されていてもよいアルカノイルである。]

で表される化合物、またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項2】

R^1 が、(a) 水素；(b) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；(c) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル；(d) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；(e) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよいフェニル；(f) ハロゲン；または(g) ニトリルであり、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} が、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；(c) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル；(d) C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；(e) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよいフェニル；(f) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル

、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい5-6員の単環式の芳香族複素環基；(g) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい4-7員の単環式の非芳香族複素環基；(h) ハロゲン；または(i) ニトリルであり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} が、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル（当該シクロアルキルおよびハロゲノシクロアルキルは、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい）、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、フェニル、5-6員の単環式の芳香族複素環基、4-7員の単環式の非芳香族複素環基（当該フェニル、芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい）、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；(c) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル；(d) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル（当該シクロアルキルおよびハロゲノシクロアルキルは、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい）、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、フェニル、5-6員の単環式の芳香族複素環基、4-7員の単環式の非芳香族複素環基（当該フェニル、芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい）、ハロゲンおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；(e) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルコキシ；(f) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよいフェニル；(g) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい5-6員の単環式の芳香族複素環基；(h) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい4-7員の単環式の非芳香族複素環基；(i) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよいフェノキシ；(j) ハロゲン；または(k) ヒドロキシであるか、あるいは、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} から選ばれる2つの置換基が一緒になって、オキソを形成し、

R^5 および R^6 が、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) C_1-C_6 アルキル；(c) C_1-C_6 ハロゲノアルキル；(d) C_3-C_7 シクロアルキル；または(e) C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 が互いにそれらの末端で

10

20

30

40

50

結合して隣接炭素原子と 3－7 員の単環式の脂環式炭化水素を形成し、

X が、(a) カルボキシ；(b) $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル；(c) ヒドロキシ－ $C_1 - C_6$ アルキル；(d) $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシおよびニトリルから選ばれる 1 個の基で窒素原子が置換されていてもよいアミノカルボニル；または (e) 1－3 個のハロゲンで置換されていてもよい $C_2 - C_7$ アルカノイルである請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

環 C がベンゼンであり、X がカルボキシであり、該カルボキシが環 C においてアミノスルホニル基の 4 位である請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

10

環 B が (a) 単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素；または (b) 単環式もしくは二環式の芳香族複素環であり、

n が 0 または 1 である請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

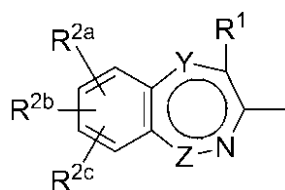
環 B が (a) 単環式の芳香族炭化水素；または (b) 単環式の芳香族複素環であり、
n が 1 である請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

部分構造

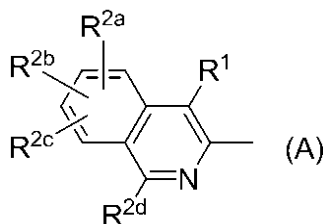
【化 3】

20



が下式 (A)

【化 4】



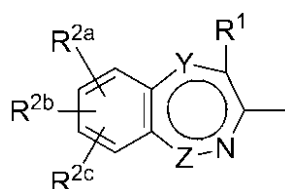
30

である請求項 4 または 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

部分構造

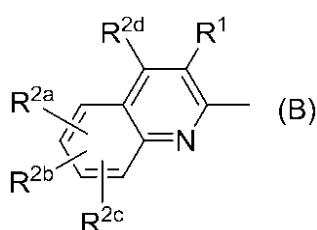
【化 5】



40

が下式 (B)

【化 6】



である請求項 4 または 5 記載の医薬組成物。

50

【請求項 8】

R^1 が (a) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル; (b) C_3-C_7 シクロアルキル; (c) C_1-C_6 アルコキシ; または (d) ハロゲンであり、

R^{2a} , R^{2b} および R^{2c} が水素であり、

R^{2d} が (a) 水素; (b) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル; (c) C_3-C_7 シクロアルキル; または (d) C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{3a} および R^{3b} が、それぞれ独立して、(a) 水素; (b) C_3-C_7 シクロアルキル (当該シクロアルキルは、 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基で置換されていてもよい)、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル; (c) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル; (d) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ; または (e) ハロゲンであり、

R^{3c} および R^{3d} が水素であり、

R^5 および R^6 が水素であり、

n が 1 である請求項 4、5、6 または 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

環 B がベンゼンまたはピリジンであり、

R^1 がメチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、シクロプロピル、またはメトキシであり、

R^{2a} , R^{2b} および R^{2c} が水素であり、

R^{2d} が (a) 水素; (b) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル; (c) C_3-C_7 シクロアルキル; または (d) C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{3a} および R^{3b} が、それぞれ独立して (a) 水素; (b) C_3-C_7 シクロアルキル (当該シクロアルキルは、 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基で置換されていてもよい)、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル; (c) C_3-C_7 シクロアルキル; (d) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ; または (e) ハロゲンであり、

R^{3c} および R^{3d} が水素であり、

R^5 および R^6 が水素であり、

n が 1 である請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

4- ({ (4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸;

4- { [[3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4- ({ (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸;

4- { [[4- (1-エトキシ-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル) ベンジル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4- ({ (3-メチルキノリン-2-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸;

4- { [[4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (3-メチルキノリン-2-イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4- { [(4-tert-ブチルベンジル) (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

10

20

30

40

50

4- { [[4- (シクロプロピルメチル) ベンジル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [[4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [(4-メチルイソキノリン-3-イル) (2-ナフチルメチル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- ({ (1-メトキシ-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；
 4- ({ (4-クロロイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；
 4- { [(4-メチルイソキノリン-3-イル) (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルメチル) (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [[(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [[(2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [[(1-ベンゾチオフェン-2-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- ({ (1, 4-ジメチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；および
 4- ({ (4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-メトキシ-1-メチルエチル) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；
 からなる群より選ばれる化合物、またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 11】

4- ({ (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；
 4- ({ (1-メトキシ-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；
 4- ({ (1-イソプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；
 4- { [{ 3-クロロ-4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] ベンジル} (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- ({ (4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；
 4- { [{ 3-クロロ-4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] ベンジル} (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [{ 4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] -3-フルオロベンジル} (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- ({ [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] [4- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸；
 4- [((4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} アミノ) スルホニル] 安息香酸；
 4- { [{ 3-クロロ-4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] ベンジル} (4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；
 4- { [{ 4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] -3-フルオロベンジル} (4

10

20

30

40

50

ーシクロプロピルイソキノリンー3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
4- ({ (4-シクロプロピルイソキノリンー3-イル) [5-(トリフルオロメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデンー1-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸;
4- ({ {3-クロロ-4-[シクロプロピル(ジフルオロ)メチル] ベンジル} [4-(トリフルオロメチル) イソキノリンー3-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸; および
4- ({ {4-[シクロプロピル(ジフルオロ)メチル] -3-フルオロベンジル} [4-(トリフルオロメチル) イソキノリンー3-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸;
からなる群より選ばれる化合物、またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

10

【請求項12】

慢性疼痛、頭痛、泌尿器疾患、癌疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、精神疾患、神経疾患、または皮膚病の予防または治療剤である請求項1～11のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項13】

慢性疼痛の予防または治療剤である請求項1～11のいずれか1項記載の医薬組成物。

【請求項14】

慢性疼痛が神経障害性疼痛である請求項13記載の医薬組成物。

【請求項15】

TRPM8遮断薬である請求項1～11のいずれか1項記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、TRPM8遮断効果を有する新規スルホンアミド化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】**【0002】**

TRP(transient receptor potential)チャネルは、様々な物理的(例えば、温度、浸透圧、機械)および化学的刺激によって活性化される非選択性陽イオンチャネルである。TRPチャネルスーパーファミリーの一部は温度応答性で、それらのチャネルは侵害性の冷熱から侵害性の温熱まで各チャネルの固有の温度域で活性化される。TRPMスタチン8(TRPM8)は、TRPチャネルスーパーファミリーのメラスタチンサブグループに属している。TRPM8は冷熱とメントールに感受性があることから、cold menthol receptor-1(CMR-1)(例えば、非特許文献1)とも呼ばれている。TRPM8は、メントールおよびイシリン等の化学物質によって活性化されること、ならびに冷温～低温(8～28℃)によって活性化されることが知られている。

30

【0003】

TRPM8は一次侵害受容ニューロン(A-δおよびC-線維)に存在し、炎症性のセカンドメッセンジャーシグナルによっても調節されている(例えば、非特許文献2および3)。A-δおよびC-線維上に存在するTRPM8は、これらのニューロンが変化した病態において、しばしば灼熱痛を呈する冷熱感受性異常の原因となり得る。後肢に冷アロディニアを発現する神経障害性疼痛モデルであるラット絞扼性神経損傷(CCI)モデルにおいて、一次求心性神経におけるTRPM8の免疫染色の増加がみられている(例えば、非特許文献4)。また、マウスのオキサリプラチン誘発冷アロディニアモデルにおいては、一次求心性神経におけるTRPM8の発現の増加がみられている(例えば、非特許文献5)。

40

【0004】

化学物質での冷却あるいは熱的な冷却による寒冷不耐症と矛盾熱感は密接に類似した症状であり臨床疾患の広範囲でみられることから、新規の抗痛覚過敏薬あるいは抗アロディニア薬としてTRPM8調節薬を開発することが期待されている。TRPM8は脳、肺、

50

膀胱、消化管、血管、前立腺および免疫細胞にも発現することから、広範囲な疾患に対して治療効果を示す可能性がある。

【0005】

TRPM8調節薬としては、N-ベンゾチオフェニルスルホンアミド化合物（例えば、特許文献1）、N-ベンズイミダゾリルスルホンアミド化合物（例えば、特許文献2）、N-フェニルスルホンアミド化合物、N-ピリジルスルホンアミド化合物（例えば、特許文献3）等が知られている。しかしながら、ピリジンとベンゼンが縮合したまたはピリジンと単環式の芳香族複素環が縮合した二環式の芳香族複素環が、スルホニルアミノ基と結合した構造を有する化合物がTRPM8の遮断効果を有することは、これまで報告されていない。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2009/012430号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2010/144680号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2010/125831号パンフレット

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】D. D. Mc Kemy、他2名、“Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation”、ネイチャー (Nature)、2002年、416巻、6876号、p.52-58

20

【非特許文献2】J. Abe、他4名、“Ca²⁺-dependent PKC activation mediates menthol-induced desensitization of transient receptor potential M8”、ニューロサイエンス レターズ (Neuroscience Letters)、2006年、397巻、1-2号、p.140-144

【非特許文献3】L. S. Premkumar、他4名、“Downregulation of Transient Receptor Potential Melastatin 8 by Protein Kinase C-Mediated Dephosphorylation”、ザ ジャーナル オブ ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience)、2005年、25巻、49号、p.11322-11329

【非特許文献4】H. Xing、他4名、“TRPM8 Mechanism of Cold Allodynia after Chronic Nerve Injury”、ザ ジャーナル オブ ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience)、2007年、27巻、50号、p.13680-13690

30

【非特許文献5】P. Gauchan、他3名、“Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice”、ニューロサイエンス レターズ (Neuroscience Letters)、2009年、458巻、2号、p.93-95

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、TRPM8遮断効果を有する新規スルホンアミド化合物を有効成分として含有する医薬組成物を提供するものである。

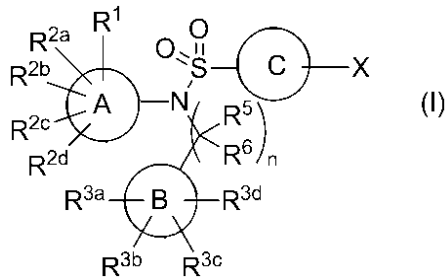
40

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、式(I)：

【化 1】



【0010】

〔式中、環Aは、(a) ピリジンとベンゼンが縮合した；または (b) ピリジンと単環式の芳香族複素環が縮合した二環式の芳香族複素環であり（当該環Aは、該環Aを構成するピリジン環の窒素原子の隣接位の炭素原子で、スルホニルアミノ基と結合している）、

環Bは、(a) 単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素；(b) 単環式もしくは二環式の脂環式炭化水素；(c) 単環式もしくは二環式の芳香族複素環；または (d) 単環式もしくは二環式 of 非芳香族複素環であり、

環Cは、(a) ベンゼン；または (b) 単環式の芳香族複素環であり、

R^1 は、(a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；(e) 置換されていてもよいフェニル；(f) ハロゲン；または (g) ニトリルであり、

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；(e) 置換されていてもよいフェニル；(f) 置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基；(g) 置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基；(h) ハロゲン；または (i) ニトリルであり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；(e) 置換されていてもよいシクロアルコキシ；(f) 置換されていてもよいフェニル；(g) 置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基；(h) 置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基；(i) 置換されていてもよいフェノキシ；(j) ハロゲン；または (k) ヒドロキシであるか、あるいは、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} から選ばれる2つの置換基が一緒になって、オキソを形成し、

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) アルキル；(c) ハロゲノアルキル；(d) シクロアルキル；または (e) ハロゲノシクロアルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 が互いにそれらの末端で結合して隣接炭素原子と単環式の脂環式炭化水素を形成し、

n は、0、1 または 2 であり、

X は、カルボキシ、アルコシカルボニル、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいアミノカルボニル、または置換されていてもよいアルカノイルである。〕

で表される化合物もしくはその薬理的に許容し得る塩、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【発明の効果】

【0011】

式 (I) で表される化合物を有効成分として含有する医薬組成物は、優れた TRPM8 遮断効果を示すとともに、TRPM8 アゴニストで誘発された行動に対する優れた抑制効果を示す。このため、式 (I) で表される化合物を含有する医薬組成物は、TRPM8 が関与する各種疾患（例えば、神経障害性疼痛（好ましくは、冷アロディニアもしくは糖尿病性神経障害による神経障害性疼痛）等の慢性疼痛）の予防・治療のための医薬として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本明細書において用いる各用語の定義は以下の通りである。

【0013】

用語「アルキル」とは、炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、およびこれらの各種分枝鎖異性体が挙げられ、好ましくは、炭素数1～4の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖を意味する。

用語「アルケニル」とは、1つの炭素-炭素二重結合を有する炭素数2～6の直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、およびこれらの各種分枝鎖異性体が挙げられ、好ましくは、炭素数2～4の直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素鎖を意味する。

10

用語「シクロアルキル」とは、炭素数3～7の脂環式飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルが挙げられ、好ましくは、炭素数3～6の脂環式飽和炭化水素基を意味する。

用語「シクロアルケニル」とは、1つの炭素-炭素二重結合を有する炭素数3～7の脂環式不飽和炭化水素を意味し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルが挙げられ、好ましくは、炭素数3～6の脂環式不飽和炭化水素を意味する。

用語「ハロゲン」または「ハロゲノ」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味し、塩素およびフッ素が好ましい。

20

【0014】

用語「アルコキシ」とは、炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに酸素原子が結合した基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、イソブトキシ、およびこれらの各種分枝鎖異性体が挙げられ、好ましくは、炭素数1～4の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖に酸素原子が結合した基を意味する。

用語「シクロアルコキシ」とは、上記炭素数3～7のシクロアルキルに酸素原子が結合した基を意味し、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシまたはシクロヘキソキシが挙げられ、好ましくは、炭素数3～6の脂環式飽和炭化水素に酸素原子が結合した基を意味する。

30

用語「アルカノイル」とは、アルキルがカルボニルに結合した基を意味し、例えば、アセチル、プロパノイル、ブチリル、ペンタノイルおよびこれらの各種分枝鎖異性体が挙げられ、好ましくは、炭素数1～4の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖がカルボニルに結合した基を意味する。

用語「ハロゲノアルキル」、「ハロゲノアルコキシ」および「ハロゲノシクロアルキル」とは、それぞれ、1～7個のハロゲン原子で置換された上記アルキル、アルコキシおよびシクロアルキルを意味する。

【0015】

用語「単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素」とは、環構成炭素数6～11の単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素を意味し、例えば、ベンゼン等の単環式の芳香族炭化水素；ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、インデン、インダンまたはアズレン等の環構成炭素数9～11の二環式の芳香族炭化水素が挙げられる。

40

用語「単環式の脂環式炭化水素」とは、環構成炭素数3～7の単環式の脂環式炭化水素を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンまたはシクロヘキセンが挙げられ、好ましくは、環構成炭素数3～6の単環式の脂環式炭化水素を意味する。

【0016】

用語「単環式もしくは二環式の脂環式炭化水素」とは、環構成炭素数3～12の単環式もしくは二環式の脂環式炭化水素を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シ

50

クロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンまたはシクロヘキセン等の環構成炭素数 3～7 の単環式の脂環式炭化水素；ビシクロオクタン、ビシクロノナン、ビシクロノネン、ビシクロデカン、ビシクロデセン、スピロオクタン、スピロノナン、スピロデカンまたはスピロウンデカン等の環構成炭素数 8～12 の二環式の脂環式炭化水素が挙げられる。

【0017】

用語「単環式の芳香族複素環」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む 5～6 員の単環式の芳香族複素環基を意味し、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジンまたはピリダジンが挙げられる。

10

【0018】

用語「単環式もしくは二環式の芳香族複素環」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む 5～11 員の単環式もしくは二環式の芳香族複素環を意味し、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジンまたはピリダジン等の 5～6 員の単環式の芳香族複素環；インドール、インドリン、イソインドリン、インダゾール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリンまたはキナゾリン等の 8～11 員の二環式の芳香族複素環が挙げられる。

20

【0019】

用語「単環式もしくは二環式の前芳香族複素環」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む 4～12 員の単環式もしくは二環式の前芳香族複素環を意味し、例えば、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロイソオキサゾールおよびモルホリン等の 4～7 員の単環式の前芳香族複素環；オクタヒドロインドリン、オクタヒドロベンゾフラン、オクタヒドロベンゾチオフェン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オキサアザスピロノネン、オキサアザスピロデセン、オキサアザスピロウンデセン等の 8～12 員の二環式の前芳香族複素環が挙げられる。

30

【0020】

用語「単環式の芳香族複素環基」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む 5～6 員の単環式の芳香族複素環基を意味し、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジルまたはピリダジルが挙げられる。

【0021】

用語「単環式の前芳香族複素環基」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む 4～7 員の単環式の前芳香族複素環基を意味し、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロイソオキサゾリルおよびモルホルルが挙げられる。

40

【0022】

以下に、式 (I) で表される化合物中の各記号の定義について詳述する。

【0023】

環 A で表される「ピリジンと単環式の芳香族複素環が縮合した二環式の芳香族複素環」における単環式の芳香族複素環としては、ピロール、チオフェンまたはピリジンが好ましい。

【0024】

50

環Aは、好ましくは(a)ピリジンとベンゼンが縮合した；(b)ピリジンとピロールが縮合した；(c)ピリジンとチオフェンが縮合した；または(d)ピリジンとピリジンが縮合した二環式の芳香族複素環であり、とりわけ好ましくはピリジンとベンゼンが縮合した二環式の芳香族複素環であり、具体的にはキノリン(とりわけ、キノリン-2-イル)またはイソキノリン(とりわけ、イソキノリン-3-イル)が好ましい。

【0025】

環Bで表される「単環式または二環式の芳香族炭化水素」としては、ベンゼン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、またはインダンが好ましい。

環Bで表される「単環式または二環式の脂環式炭化水素」としては、シクロペンタンまたはシクロヘキサンが好ましい。

10

【0026】

環Bで表される「単環式または二環式の芳香族複素環」としては、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、インドール、インダゾール、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリンまたはイソキノリンが好ましい。

環Bで表される「単環式または二環式の非芳香族複素環」としては、ピペリジンまたはオキサザスピロデセンが好ましい。

【0027】

環Bは、好ましくは(a)単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素；または(b)単環式もしくは二環式の芳香族複素環であり、具体的にはベンゼン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、インダン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、インドール、インダゾール、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリンまたはイソキノリンが好ましく、より好ましくは、ベンゼン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、インダン、チオフェン、ピリジン、インドールまたはベンゾチオフェンが挙げられ、とりわけ好ましくは、ベンゼン、ナフタレン(とりわけナフタレン-2-イル)、テトラヒドロナフタレン(とりわけ、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-6-イル)、インダン(とりわけインダン-1-イルまたはインダン-5-イル)、ピリジン(とりわけ、ピリジン-2-イル)またはベンゾチオフェン(とりわけベンゾチオフェン-2-イル)が挙げられる。

20

【0028】

環Cで表される「単環式の芳香族複素環」としては、チオフェンまたはピリジンが好ましい。

30

環Cは、好ましくはベンゼン、チオフェンまたはピリジンであり、とりわけベンゼンが好ましい。

【0029】

R¹における「置換されていてもよいアルキル」の置換基の数は1または複数(例えば、1-7個)あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシを挙げることができる。

R¹における「置換されていてもよいシクロアルキル」の置換基の数は1または複数(例えば、1-7個)あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、アルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

40

R¹における「置換されていてもよいアルコキシ」の置換基の数は1または複数(例えば、1-7個)あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、シクロアルキル、アルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシを挙げることができる。

R¹における「置換されていてもよいフェニル」の置換基の数は1または複数(例えば、1-3個)あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

50

【0030】

R^1 は、好ましくは (a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；または (e) ハロゲンである。より好ましくは、(a) 水素；(b) ハロゲン、オキソおよびヒドロキシから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；(c) C_3-C_7 シクロアルキル；(d) C_1-C_6 アルコキシ；または (e) ハロゲンであり、具体的には、水素、メチル、トリフルオロメチル、エチル、オキソエチル、ヒドロキシエチル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、クロロまたはブロモが好ましい。とりわけ、(a) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；(b) C_3-C_7 シクロアルキル；(c) C_1-C_6 アルコキシ；または (d) ハロゲンが好ましく、具体的には、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、シクロプロピル、またはメトキシが好ましい。より好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、またはシクロプロピルである。

10

【0031】

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} または R^{2d} における「置換されていてもよいアルキル」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-7 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシを挙げることができる。

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} または R^{2d} における「置換されていてもよいシクロアルキル」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-7 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、アルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

20

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} または R^{2d} における「置換されていてもよいアルコキシ」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-7 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルコキシ、シクロアルキルおよびハロゲンを挙げることができる。

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} または R^{2d} における「置換されていてもよいフェニル」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-3 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

30

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} または R^{2d} における「置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-3 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} または R^{2d} における「置換されていてもよい単環式の前芳香族複素環基」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-3 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

40

【0032】

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、好ましくは、それぞれ独立して (a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；または (d) ハロゲンである。より好ましくは、(a) 水素；(b) C_1-C_6 アルキル；(c) C_3-C_7 シクロアルキル；または (d) ハロゲン、具体的には、水素、メチル、シクロプロピルまたは塩素が好ましい。とりわけ、水素が好ましい。

R^{2d} は、好ましくは、(a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；(e) 置換されていてもよいフェニル；(f) 置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基；(

50

g) 置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基；または (h) ハロゲンである。より好ましくは、(a) 水素；(b) C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；(c) C_3-C_7 シクロアルキル；(d) C_1-C_6 アルコキシ；(e) フェニル；(f) 5-6 員の単環式の芳香族複素環基；(g) 単環式の非芳香族複素環基；または (h) ハロゲンであり、具体的には、水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エチル、ヒドロキシエチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、フェニル、ピリジル、ピロリジル、フッ素、塩素または臭素が好ましい。とりわけ、(a) 水素；(b) C_1-C_6 アルキル；(c) C_3-C_7 シクロアルキル；または (d) C_1-C_6 アルコキシが好ましく、具体的には、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、メトキシまたはエトキシが好ましい。より好ましくは、水素、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

10

【0033】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} における「置換されていてもよいアルキル」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-7 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル（当該シクロアルキルおよびハロゲノシクロアルキルは、それぞれ独立してアルキルおよびハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基によって置換されていてもよい）、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、フェニル、単環式の芳香族複素環基、単環式の非芳香族複素環基（当該フェニル、芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、それぞれ独立してアルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる 1-3 個の基によって置換されていてもよい）、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシを挙げることができる。

20

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} における「置換されていてもよいシクロアルキル」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-7 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシを挙げることができる。

【0034】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} における「置換されていてもよいアルコキシ」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-7 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル（当該シクロアルキルおよびハロゲノシクロアルキルは、それぞれ独立してアルキルおよびハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基によって置換されていてもよい）、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、フェニル、単環式の芳香族複素環基、単環式の非芳香族複素環基（当該フェニル、芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、それぞれ独立してアルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる 1-3 個の基によって置換されていてもよい）、ハロゲンおよびヒドロキシを挙げることができる。

30

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} における「置換されていてもよいシクロアルコキシ」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-7 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシを挙げることができる。

40

【0035】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} における「置換されていてもよいフェニル」の置換基の数はそれぞれ 1 または複数（例えば、1-3 個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

50

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} における「置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基」の置換基の数はそれぞれ1または複数（例えば、1－3個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} における「置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基」の置換基の数はそれぞれ1または複数（例えば、1－3個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} における「置換されていてもよいフェノキシ」の置換基の数はそれぞれ1または複数（例えば、1－3個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキル、ハロゲノシクロアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシおよびハロゲンを挙げることができる。

【0036】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} は、好ましくは、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) 置換されていてもよいアルキル；(c) 置換されていてもよいシクロアルキル；(d) 置換されていてもよいアルコキシ；(e) 置換されていてもよいシクロアルコキシ；(f) 置換されていてもよいフェニル；(g) 置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基；(h) 置換されていてもよいフェノキシ；(i) ハロゲン；または(j) ヒドロキシである。より好ましくは、(a) 水素；(b) C_3 － C_7 シクロアルキル（当該シクロアルキルは、 C_1 － C_6 アルキルおよび C_1 － C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる1－3個の基で置換されていてもよい）、 C_1 － C_6 アルコキシ、 C_1 － C_6 ハロゲノアルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから選ばれる1－7個の基で置換されていてもよい C_1 － C_6 アルキル；(c) C_1 － C_6 アルキル、 C_1 － C_6 ハロゲノアルキルおよびハロゲンから選ばれる1－7個の基で置換されていてもよい C_3 － C_7 シクロアルキル；(d) C_3 － C_7 シクロアルキル、 C_1 － C_6 アルコキシ、 C_1 － C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1－7個の基で置換されていてもよい C_1 － C_6 アルコキシ；(e) C_3 － C_7 シクロアルコキシ；(f) 1－3個のハロゲンで置換されていてもよいフェニル；(g) 5－6員の単環式の芳香族複素環基；(h) フェノキシ；(i) ハロゲン；または(j) ヒドロキシであり、とりわけ、(a) 水素；(b) C_3 － C_7 シクロアルキル（当該シクロアルキルは、 C_1 － C_6 アルキルおよび C_1 － C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる1－3個の基で置換されていてもよい）、 C_1 － C_6 アルコキシ、 C_1 － C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1－7個の基で置換されていてもよい C_1 － C_6 アルキル；(c) C_1 － C_6 アルキル、 C_1 － C_6 ハロゲノアルキルおよびハロゲンから選ばれる1－7個の基で置換されていてもよい C_3 － C_7 シクロアルキル；(d) C_3 － C_7 シクロアルキル、 C_1 － C_6 アルコキシ、 C_1 － C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1－7個の基で置換されていてもよい C_1 － C_6 アルコキシ；または(e) ハロゲンが好ましい。

【0037】

R^5 および R^6 は、好ましくは、それぞれ独立して、水素またはアルキルであり、とりわけ、水素が好ましい。

nは、0または1が好ましい。

Xにおける「置換されていてもよいアミノカルボニル」の置換基の数は、1個あってよい。そのような置換基として、例えば、アルキル、アルコキシおよびニトリルを挙げることができる。

Xにおける「置換されていてもよいアルカノイル」の置換基の数は1または複数（例えば、1－3個）あってよく、置換基は同一または異なっていてよい。そのような置換基として、例えば、ハロゲンを挙げることができる。

【0038】

Xは好ましくは、(a)カルボキシ；(b) $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニル；(c) ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ アルキル；(d) $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシおよびニトリルから選ばれる1個の基で窒素原子が置換されていてもよいアミノカルボニル；(e) 1-3個のハロゲンで置換されていてもよい $C_2 - C_7$ アルカノイルである。とりわけ(a)カルボキシまたは(b) $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシおよびニトリルから選ばれる1個の基で窒素原子が置換されていてもよいアミノカルボニルが好ましく、とりわけカルボキシが好ましい。

【0039】

式(I)で表される化合物の薬理的に許容しうる塩として、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウム等の第2族金属塩；亜鉛またはアルミニウムとの塩；アンモニア、コリン、ジエタノールアミン、リジン、エチレンジアミン、 α -ブチルアミン、 α -オクチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N-メチル-グルコサミン、トリエタノールアミン、デヒドロアビエチルアミン等のアミンとの塩；塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩；またはアスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

さらに、式(I)で表される化合物の薬理的に許容しうる塩には、それらの分子内塩、水和物、および溶媒和物を包含する。

【0040】

用語「プロドラッグ」とは、体内で、例えば血中での加水分解によって、薬理作用を有する活性形に変換される化合物を意味する。薬理的に許容しうるプロドラッグの例は文献[T. ヒグチおよびV. ステラ、新規ドラッグデリバリーシステムとしてのプロドラッグ(Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems)、“薬物設計における生体可逆的担体(Bio reversible Carriers in Drug Design)”、エドワード B. ロッシュ編、米国薬学会およびペルガモンプレス(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press)、A. C.S. Symposium Series、第14巻、(1987)；およびD. フレイシャー、R. ボンおよび B. H. スチュワート、“経口ドラッグデリバリーの改善：プロドラッグの使用による可溶性の限界の克服(Improved oral drug delivery: Solubility limitations overcome by the use of prodrugs)”、Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19 (2) :115-130]に記載されている。プロドラッグの例として、式(I)で表される化合物がカルボン酸化合物の場合、メチルエステル、エチルエステル、二重エステルなどのエステルが挙げられる。

【0041】

本発明の化合物は、場合により、置換基のいずれか1つに含まれている1以上の不斉炭素原子を有する。また、式(I)で表される化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマーの形態またはこれらの混合物で存在する。本発明の化合物は、立体異性体の混合物またはそれぞれ純粋なもしくは実質的に純粋な異性体を包含する。式(I)で表される化合物がジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態で得られる場合、これらをこの技術分野で周知の慣用の方法、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶法で分離することができる。

【0042】

本発明の好ましい実施態様において、 R^1 は、(a)水素；(b) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル；(c) $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい $C_3 - C_7$ シクロアルキル；(d) $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲンおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルコ

10

20

30

40

50

キシ；(e) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよいフェニル；(f) ハロゲン；または(g) ニトリルであり、

【0043】

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル、ハロゲン、オキソおよびヒドロキシから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；(c) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_3-C_7 シクロアルキル；(d) C_1-C_6 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから選ばれる1-7個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；(e) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよいフェニル；(f) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい5-6員の単環式の芳香族複素環基；(g) C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロゲノアルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシおよびハロゲンから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい4-7員の単環式

10

20

【0044】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 ハロゲノシクロアルキル（当該シクロアルキルおよびハロゲノシクロアルキルは、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる1-3個の基で置換されていてもよい）、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、フェニル、5-6員の単環式の芳香族複素環基、4-7員の単環式

30

40

50

10

R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立して、(a) 水素；(b) C₁ - C₆ アルキル；(c) C₁ - C₆ ハロゲンアルキル；(d) C₃ - C₇ シクロアルキル；または (e) C₃ - C₇ ハロゲンシクロアルキルであるか、あるいは R⁵ および R⁶ は互いにそれらの末端で結合して隣接炭素原子と 3 - 7 員の脂環式の単環式炭化水素を形成し、

20

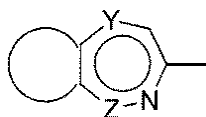
本発明の他の好ましい実施態様において、環 A は、キノリン、イソキノリンまたはピロピリジンである。

本発明のさらに他の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、以下の式（I-A）：

30

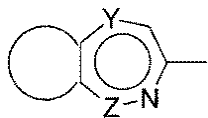


40



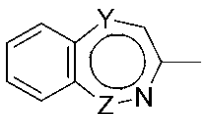
他は、上記と同義である」で表される。この実施態様において、

【化 4】



は、好ましくは

【化 5】



10

〔式中、記号は上記と同義である。〕である。

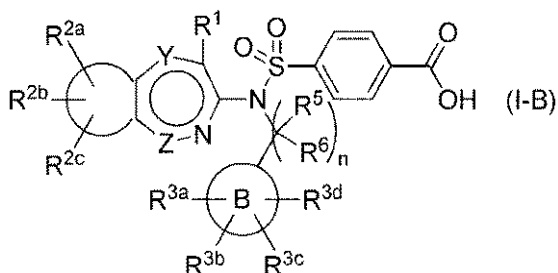
【0048】

本発明の他の実施態様において、好ましくは、環Cはベンゼンであり、Xはカルボキシであり、該カルボキシは環Cにおいてアミノスルホニル基の4位である。

【0049】

他の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、以下の式（I-B）：

【化 6】



20

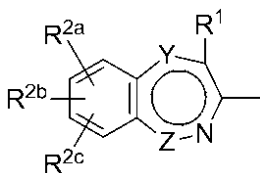
〔式中、記号は上記と同義である。〕で表される。

【0050】

本発明の他の実施態様において、好ましくは、環A、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} および R^{2d} は、下式

30

【化 7】



〔式中、記号は上記と同義である。〕で表される。

【0051】

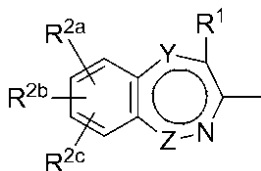
本発明のさらに他の実施態様において、好ましくは、環Bは（a）単環式もしくは二環式の芳香族炭化水素；または（b）単環式もしくは二環式の芳香族複素環であり、nは0または1である。より好ましくは、環Bは、ベンゼン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、インダン、ピリジン、インドール、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、またはベンゾチオフェンであり、とりわけ好ましくは、ベンゼン、ナフタレン（とりわけナフタレン-2-イル）、テトラヒドロナフタレン（とりわけ、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-6-イル）、インダン（とりわけインダン-1-イルまたはインダン-5-イル）、ピリジン（とりわけ、ピリジン-2-イル）またはベンゾチオフェン（とりわけベンゾチオフェン-2-イル）である。

40

【0052】

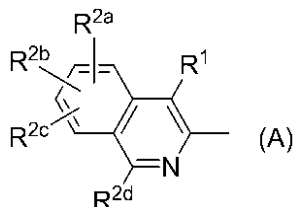
この実施態様において、好ましくは、部分構造

【化 8】



は、式 (A) :

【化 9】



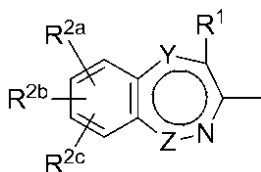
10

[式中、記号は上記と同義である。] である。

【0053】

他の実施態様において、好ましくは、部分構造

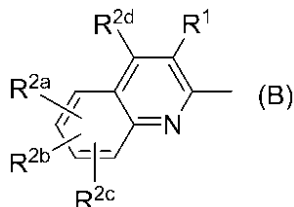
【化 10】



20

は、式 (B) :

【化 11】



30

[式中、記号は上記と同義である。] である。

【0054】

本発明の他の実施態様において、好ましくは、R¹ は (a) 1-7 個のハロゲンで置換されていても良い C₁-C₆ アルキル; (b) C₃-C₇ シクロアルキル; (c) C₁-C₆ アルコキシ; または (d) ハロゲンであり、

R^{2a}, R^{2b} および R^{2c} は水素であり、

R^{2d} は (a) 水素; (b) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C₁-C₆ アルキル; (c) C₃-C₇ シクロアルキル; または (d) C₁-C₆ アルコキシであり、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して、(a) 水素; (b) C₃-C₇ シクロアルキル (当該シクロアルキルは、C₁-C₆ アルキルおよび C₁-C₆ ハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基で置換されていてもよい)、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C₁-C₆ アルキル; (c) C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ ハロゲノアルキル、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C₃-C₇ シクロアルキル;

40

(d) C₃-C₇ シクロアルキル、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C₁-C₆ アルコキシ; または (e) ハロゲンであり、

R^{3c} および R^{3d} は水素であり、

R⁵ および R⁶ は水素であり、

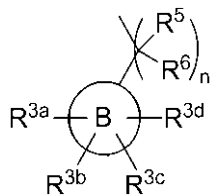
50

n は 1 である。

【0055】

本発明の他の実施態様において、好ましくは、部分構造

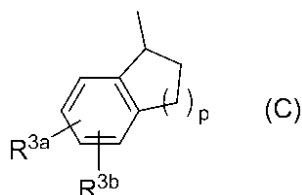
【化12】



10

は、式 (C) :

【化13】



[式中、p は 1 または 2 を意味し、その他の記号は上記と同義である。] であり、

R¹ は (a) 1-7 個のハロゲンで置換されていても良い C₁-C₆ アルキル； (b) C₃-C₇ シクロアルキル； (c) C₁-C₆ アルコキシ；または (d) ハロゲンであり、

20

R^{2a}, R^{2b} および R^{2c} は水素であり、

R^{2d} は (a) 水素； (b) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C₁-C₆ アルキル； (c) C₃-C₇ シクロアルキル；または (d) C₁-C₆ アルコキシであり、

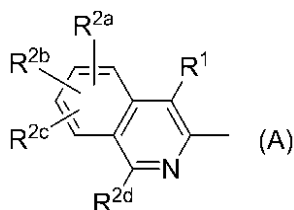
R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して、(a) 水素； (b) C₃-C₇ シクロアルキル（当該シクロアルキルは、C₁-C₆ アルキルおよび C₁-C₆ ハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基で置換されていてもよい）、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C₁-C₆ アルキル； (c) C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ ハロゲノアルキル、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C₃-C₇ シクロアルキル； (d) C₃-C₇ シクロアルキル、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C₁-C₆ アルコキシ；または (e) ハロゲンである。

30

【0056】

本発明の他の実施態様において、好ましくは、部分構造式 (A) :

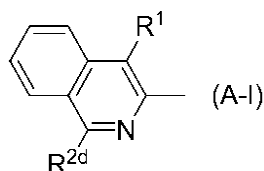
【化14】



40

は、以下の部分構造式 (A-I) :

【化15】



50

[式中、記号は上記と同義である。] であり、

環Bはベンゼンまたはピリジン（とりわけ、ピリジン-2-イル）であり、

R^1 はメチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、シクロプロピル、またはメトキシであり、

R^{2d} は (a) 水素； (b) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル； (c) C_3-C_7 シクロアルキル；または (d) C_1-C_6 アルコキシであり、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して (a) 水素； (b) C_3-C_7 シクロアルキル（当該シクロアルキルは、 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基で置換されていてもよい）、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル； (c) C_3-C_7 シクロアルキル； (d) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；または (e) ハロゲンであり、

R^{3c} および R^{3d} は水素であり、

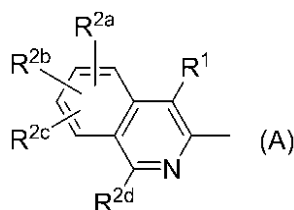
R^5 および R^6 は水素であり、

n は 1 である。

【0057】

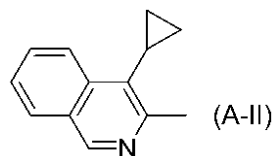
この実施態様において、好ましくは、部分構造式 (A)：

【化16】



は、以下の部分構造式 (A-I)：

【化17】



であり、

環Bはベンゼンまたはピリジン（とりわけ、ピリジン-2-イル）であり、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して (a) 水素； (b) C_3-C_7 シクロアルキル（当該シクロアルキルは、 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基で置換されていてもよい）、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル； (c) C_3-C_7 シクロアルキル； (d) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；または (e) ハロゲンであり、

R^{3c} および R^{3d} は水素であり、

R^5 および R^6 は水素であり、

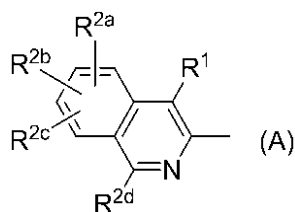
n は 1 である。

【0058】

この実施態様において、より好ましくは、 R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して (a) 水素； (b) C_3-C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル； (c) 1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；または (d) ハロゲンである。

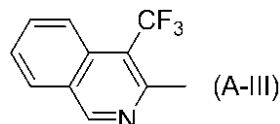
本発明の他の実施態様において、好ましくは、部分構造式 (A)：

【化 1 8】



は、以下の部分構造式（A－I I I）：

【化 1 9】



10

であり、

環 B はベンゼンであり、

R^{3 a} および R^{3 b} は、それぞれ独立して（a）水素；（b）C₃－C₇ シクロアルキル（当該シクロアルキルは、C₁－C₆ アルキルおよび C₁－C₆ ハロゲノアルキルから選ばれる 1－3 個の基で置換されているもよい）、C₁－C₆ アルコキシ、C₁－C₆ ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1－7 個の基で置換されているもよい C₁－C₆ アルキル；（c）C₃－C₇ シクロアルキル；（d）1－7 個のハロゲンで置換されているもよい C₁－C₆ アルコキシ；または（e）ハロゲンであり、

20

R^{3 c} および R^{3 d} は水素であり、

R⁵ および R⁶ は水素であり、

n は 1 である。

【0 0 5 9】

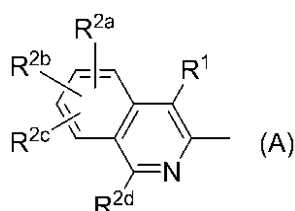
この実施態様において、より好ましくは、R^{3 a} および R^{3 b} は、それぞれ独立して（a）水素；（b）C₃－C₇ シクロアルキルおよびハロゲンから選ばれる 1－7 個の基で置換されているもよい C₁－C₆ アルキル；（c）1－7 個のハロゲンで置換されているもよい C₁－C₆ アルコキシ；または（d）ハロゲンである。

【0 0 6 0】

30

本発明の他の実施態様において、好ましくは、部分構造式（A）：

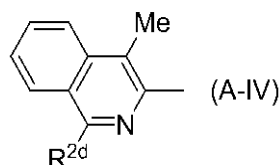
【化 2 0】



は、以下の部分構造式（A－I V）：

【化 2 1】

40



〔式中、Me はメチルであり、他の記号は上記と同義である〕であり、

環 B はベンゼンであり、

R^{2 d} は（a）水素；（b）1－7 個のハロゲンで置換されているもよい C₁－C₆ アルキル；または（c）C₃－C₇ シクロアルキルであり、

R^{3 a} および R^{3 b} は、それぞれ独立して（a）水素；（b）C₃－C₇ シクロアルキ

50

ル（当該シクロアルキルは、 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基で置換されていてもよい）、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；（c） C_3-C_7 シクロアルキル；（d）1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；または（e）ハロゲンであり、

R^{3c} および R^{3d} は水素であり、

R^5 および R^6 は水素であり、

n は 1 である。

【0061】

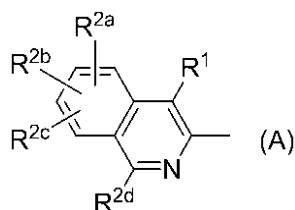
この実施態様において、より好ましくは、 R^{2d} は水素、イソプロピルまたはシクロプロピルであり、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して（a）水素；（b） C_3-C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；（c）1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；または（d）ハロゲンである。

【0062】

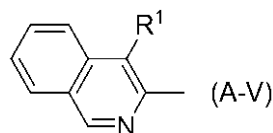
本発明の他の実施態様において、好ましくは、部分構造式（A）：

【化 2 2】



は、以下の部分構造式（A-V）：

【化 2 3】



〔式中、記号は上記と同義である。〕であり、

環 B はベンゼンであり、

R^1 はイソプロピルまたはメトキシであり、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して（a）水素；（b） C_3-C_7 シクロアルキル（当該シクロアルキルは、 C_1-C_6 アルキルおよび C_1-C_6 ハロゲノアルキルから選ばれる 1-3 個の基で置換されていてもよい）、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロゲノアルコキシ、およびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；（c） C_3-C_7 シクロアルキル；（d）1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；または（e）ハロゲンであり、

R^{3c} および R^{3d} は水素であり、

R^5 および R^6 は水素であり、

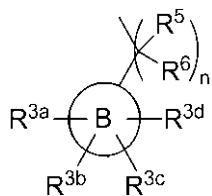
n は 1 である。

【0063】

この実施態様において、より好ましくは、 R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して（a）水素；（b） C_3-C_7 シクロアルキルおよびハロゲンから選ばれる 1-7 個の基で置換されていてもよい C_1-C_6 アルキル；（c）1-7 個のハロゲンで置換されていてもよい C_1-C_6 アルコキシ；または（d）ハロゲンである。

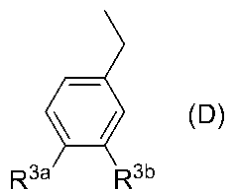
本発明の他の実施態様において、好ましくは、部分構造式：

【化 2 4】



は、式 (D) :

【化 2 5】



[式中、記号は上記と同義である。] であり、

R^{3a} および R^{3b} は、それぞれ独立して (a) 水素; (b) $C_3 - C_7$ シクロアルキルおよびハロゲンから選ばれる 1 - 7 個の基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル; (c) 1 - 7 個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルコキシ; または (d) ハロゲンである。

【0064】

本発明の有効成分は、好ましくは以下の群:

4 - ({ (4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸;

4 - { [[3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] (4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - ({ (1 - シクロプロピル - 4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸;

4 - { [[4 - (1 - エトキシ - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル) ベンジル] (4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - ({ (3 - メチルキノリン - 2 - イル) [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸;

4 - { [[4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] (3 - メチルキノリン - 2 - イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - { [(4 - テーブチルベンジル) (4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - { [[4 - (シクロプロピルメチル) ベンジル] (4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - { [[4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] (4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - { [(4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) (2 - ナフチルメチル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - ({ (1 - メトキシ - 4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸;

4 - ({ (4 - クロロイソキノリン - 3 - イル) [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸;

4 - { [(4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルメチル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - { [(2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イルメチル) (4 - メチルイソキノリン - 3 - イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸;

4 - { [[(1, 1 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) メチル

10

20

30

40

50

] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- { [[(2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) メチル
] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- { [[(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル) メチル
] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- { [[(1-ベンゾチオフェン-2-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-
 イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- ({ (1, 4-ジメチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ)
 ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸; および
 4- ({ (4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-
 メトキシ-1-メチルエチル) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸; または
 その薬理的に許容し得る塩、またはそれらのプロドラッグから選ばれる。

10

【0065】

本発明の他の好ましい有効成分は、以下の群:

4- ({ (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフル
 オロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸;
 4- ({ (1-メトキシ-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメ
 トキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸;
 4- ({ (1-イソプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオ
 ロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸;
 4- { [{3-クロロ-4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] ベンジル} (4-
 メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- ({ (4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ)
) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸;
 4- { [{3-クロロ-4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] ベンジル} (1-
 シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- { [{4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] -3-フルオロベンジル} (4-
 メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- ({ [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] [4- (トリフルオロメチル) イソ
 キノリン-3-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸;
 4- [((4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) { [5- (トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル] メチル} アミノ) スルホニル] 安息香酸;
 4- { [{3-クロロ-4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] ベンジル} (4-
 シクロプロピルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- { [{4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] -3-フルオロベンジル} (4-
 シクロプロピルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸;
 4- ({ (4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) [5- (トリフルオロメトキシ)
) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸;
 4- ({ {3-クロロ-4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] ベンジル} [4-
 (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸; およ
 び
 4- ({ {4- [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] -3-フルオロベンジル} [4-
 (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸; ま
 たは
 その薬理的に許容し得る塩、またはそれらのプロドラッグから選ばれる。

20

30

40

【0066】

本発明の有効成分は、ピリジンとベンゼンが縮合したまたはピリジンと単環式の芳香族
 複素環が縮合した二環式の芳香族複素環が、スルホニルアミノ基と結合した新規構造を有
 し、メントール誘発カルシウム流入抑制試験において優れたTRPM8遮断効果を示す。
 また本発明の有効成分は、ラットにおいて、TRPM8アゴニスト (例えば、メントール

50

やイシリン)で誘発された、例えばウェットドッグシェイク (Wet Dog Shakes) などに対する優れた抑制効果を示す。

【0067】

このため、本発明の医薬組成物は、

(a) 慢性疼痛：例えば、神経障害性疼痛（例えば冷アロディニア、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、複合性局所疼痛症候群、化学療法による末梢神経障害、三叉神経痛、脳卒中後疼痛、脊髄損傷疼痛、神経痛、もしくは神経損傷による神経障害性疼痛）、侵害受容性疼痛（例えば、関節リウマチ、変形性関節症、術後疼痛、もしくは筋筋膜痛）、もしくは混合疼痛（例えば、癌性疼痛、線維筋痛症候群、もしくは慢性腰痛）；

(b) 頭痛：例えば、片頭痛、もしくは群発性もしくは緊張性頭痛；

(c) 泌尿器疾患：例えば、排尿筋過活動、過活動膀胱、尿失禁、神経因性膀胱、排尿筋反射亢進、特発性排尿筋過活動、排尿筋不安定、間質性膀胱炎、前立腺肥大症、慢性前立腺炎、もしくは下部尿路症状；

(d) 癌疾患：例えば、前立腺癌、もしくは乳癌；

(e) 呼吸器疾患：例えば、喘息、COPD（慢性閉塞性肺疾患）、もしくは肺高血圧症；

(f) 消化器疾患：例えば、過敏性腸症候群；

(g) 精神疾患：例えば、気分障害（例えば、抑うつ、もしくは双極性障害）、もしくは不安障害（例えば不安症）；

(h) 神経疾患：例えば、神経変性疾患、もしくは脳卒中；または

(i) 皮膚病：例えば、掻痒症

の予防または治療に有用である。本発明の医薬組成物は、好ましくは、慢性疼痛または泌尿器疾患、とりわけ慢性疼痛の予防または治療に有用である。

【0068】

本発明の有効成分は、経口的にも非経口的にも投与することができ、好適な医薬製剤の形態で使用することができる。経口投与に好適な医薬製剤として、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤等の固体製剤、または溶液製剤、懸濁液製剤、乳化液製剤が挙げられる。非経口投与に好適な医薬製剤として、例えば、坐剤；注射用蒸留水、生理的食塩水またはグルコース水溶液を用いる注射剤や静脈内点滴剤；および吸入製剤が挙げられる。

【0069】

本明細書の医薬組成物は、用量単位、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、坐剤、茶匙一杯等あたり、有効成分を約0.01mg/kg～約100mg/kg（好ましくは、約0.01mg/kg～約50mg/kg、より好ましくは約0.01mg/kg～約30mg/kg）含有し、約0.01mg/kg/日～約100mg/kg/日（好ましくは、約0.01mg/kg/日～約50mg/kg/日、より好ましくは約0.01mg/kg/日～約30mg/kg/日）の用量で投与しうる。本発明で記載の疾患を処置する方法は、また、本明細書に定義された有効成分のいずれかと薬理的に許容しうる担体を含む医薬組成物を用いて行われる。投与形態は、有効成分を約0.01mg/kg～約100mg/kg（好ましくは、約0.01mg/kg～約50mg/kg、より好ましくは約0.01mg/kg～約30mg/kg）含有し、選択された投与モードに好適な任意の形態に構築しうる。しかしながら、用量は、投与経路、被験体の要求、処置される状態の重篤度および使用される有効成分によって異なる。毎日投与または周期後投与のいずれをも使用しうる。

【0070】

本発明の化合物(I)は、下記のスキーム1、2または3記載の方法で製造することができるが、化合物(I)の製造方法はこれらに限定されるものではない。

本発明の化合物のいずれの製造プロセスの間においても、関与する分子における感受性基または反応性基を保護することが、要求および/または所望される。これは、慣用の保護基を用いて達成しうる。保護基およびそれらの使用の一般的な記述については、T.W.Greenら、"Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 2

10

20

30

40

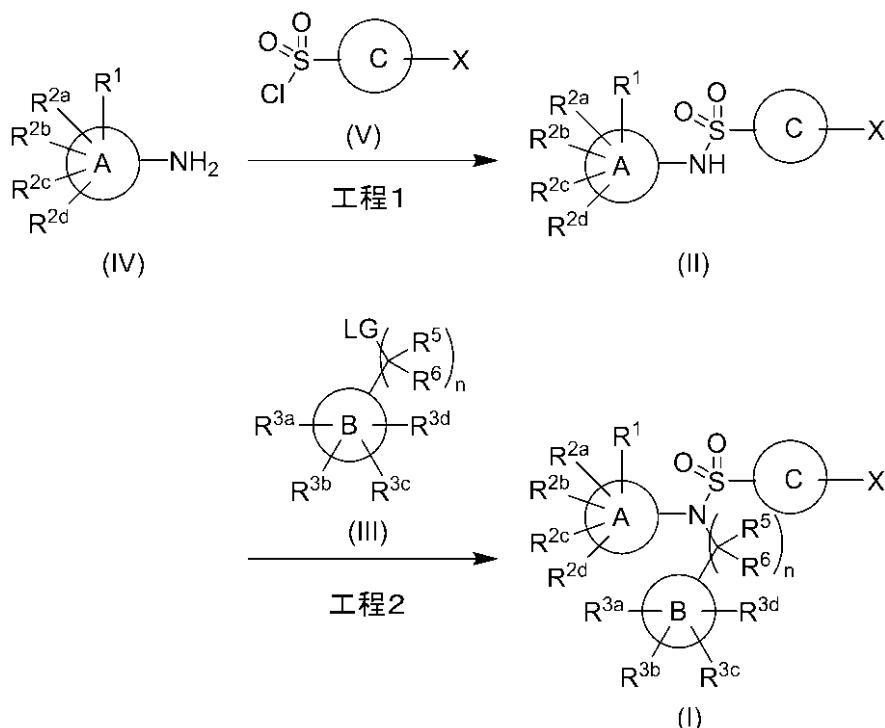
50

006を参照されたい。保護基は、当業者に慣用の方法を用いて、その後の工程で除去する。

【0071】

スキーム1：

【化26】



10

20

(上記のスキームにおいて、LGは、脱離基を意味し、例えば、塩素、臭素等のハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシおよびトリフルオロメチルスルホニルオキシ等の置換スルホニルオキシが挙げられ、その他の記号は、上記と同様である)

化合物(IV)を化合物(V)と反応させることにより、化合物(II)を得ることができる。得られた化合物を化合物(III)と反応させることにより、化合物(I)を得ることができる。

30

【0072】

工程1：

化合物(II)は、化合物(IV)と化合物(V)を、溶媒中、塩基の存在下に縮合させることにより製造することができる。

【0073】

縮合に用いる溶媒としては、反応に影響を与えなければいずれのものも好適に用いることができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル；トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル；アセトン、ブタノン等のケトン；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびN-メチルピロリドン等のアミド；ジメチルスルホキシド等のスルホキシドが挙げられ、また、下記のアミンを溶媒として用いることもできる。これらの溶媒は単独または併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、ピリジン等のアミン；またはクロロホルム等のハロゲン炭化水素である。

40

【0074】

塩基としては、慣用の塩基を用いることができ、塩基の例として、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウ

50

ム等の炭酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミンが挙げられ、好ましくは、ピリジン等のアミンである。

反応は、低温、室温、または高温、例えば、0℃～120℃で行なうことができる。

なお、当該縮合反応において、2当量の化合物(V)が1当量の化合物(IV)と縮合したスルホンイミド化合物が得られた場合は、該スルホンイミド化合物をテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することにより、対応する化合物(II)を得ることができる。

【0075】

工程2：

化合物(I)は、化合物(II)と化合物(III)を、溶媒中、塩基の存在下に縮合させることにより製造することができる。

縮合に用いる溶媒としては、反応に影響を与えなければいずれのものも好適に用いることができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル；トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル；アセトン、ブタノン等のケトン；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびN-メチルピロリドン等のアミド；ジメチルスルホキシド等のスルホキシドが挙げられ、また、下記のアミンを溶媒として用いることもできる。これらの溶媒は単独または併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミドである。

【0076】

塩基としては、慣用の塩基を用いることができ、塩基の例として、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミンが挙げられ、好ましくは、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属である。

反応は、低温、室温または高温、例えば、-20℃～80℃で行なうことができる。

【0077】

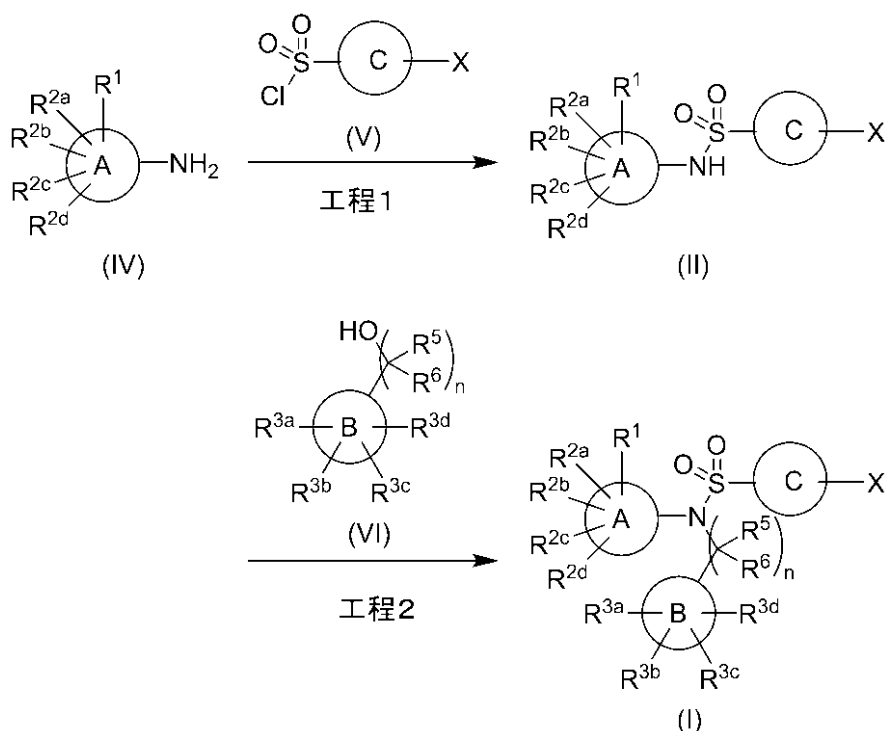
スキーム2：

10

20

30

【化 2 7】



10

(上記のスキームにおいて、記号は、上記と同様である)

【0078】

化合物 (IV) を化合物 (V) と反応させることにより、化合物 (II) を得ることができる。得られた化合物を化合物 (VI) と反応させることにより、化合物 (I) を得ることができる。

工程 1 :

化合物 (II) は、スキーム 1、工程 1 記載の方法に準じて製造することができる。

【0079】

工程 2 :

化合物 (I) は、化合物 (II) と化合物 (VI) を、溶媒中、光延反応 (Mitsunobu reaction) させることにより製造することができる。

30

光延反応は、好適な溶媒中、ホスフィンおよびアゾジカルボン酸化合物の存在下に行なうことができる。

【0080】

ホスフィンの例は、トリフェニルホスフィン、ジフェニル (2-ピリジル) ホスフィン、(4-ジメチルアミノフェニル) ジフェニルホスフィン、イソプロピルジフェニルホスフィン、ジエチルフェニルホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィンが挙げられる。アゾジカルボン酸化合物の例は、ジエチルアゾジカルボキシラート、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、ジブチルアゾジカルボキシラート、アゾジカルボニルジピペラジン、テトラメチルアゾジカルボキサミドが挙げられる。または、ホスフィンおよびアゾジカルボン酸化合物に代えてシアノメチレントリブチルホスホランの存在下に反応を行なうことができる。

40

【0081】

溶媒としては、反応に影響を与えなければいずれのものも好適に用いることができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル；トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル；アセトン、ブタノン等のケトン；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびN-メチルピロリドン等のアミド；ジメチルスルホキシド等のスルホキシドが挙げることができる。

50

。これらの溶媒は単独または併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、テトラヒドロフラン等のエーテルである。

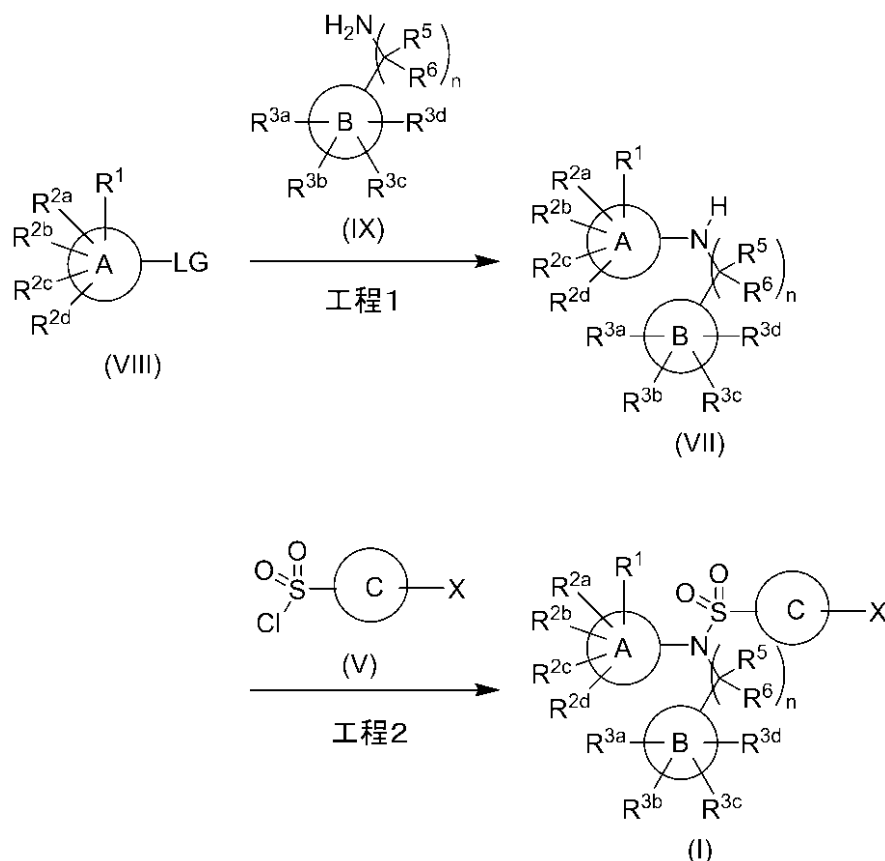
【0082】

反応は、低温、室温または高温、例えば、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

【0083】

スキーム3：

【化28】



(上記のスキームにおいて、記号は、上記と同様である)

【0084】

化合物(VII)を化合物(IX)と反応させることにより、化合物(VII)を得ることができる。得られた化合物を化合物(V)と反応させることにより、化合物(I)を得ることができる。

工程1：

化合物(VII)は、化合物(VII)と化合物(IX)を、溶媒中または無溶媒で、塩基の存在下に縮合させることにより製造することができる。

【0085】

縮合に用いる溶媒としては、反応に影響を与えなければいずれのものも好適に用いることができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル；トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル；アセトン、ブタノン等のケトン；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびN-メチルピロリドン等のアミド；ジメチルスルホキシド等のスルホキシドが挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができる。本反応においては無溶媒が好ましい。

【0086】

塩基としては、慣用の塩基を用いることができ、塩基の例として、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアル

10

20

30

40

50

カリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミンが挙げられる。過剰量の化合物（IX）を塩基として用いることもできる。本反応における好ましい塩基は、過剰量の化合物（IX）である。

【0087】

反応は、高温、例えば、100℃～250℃で行なうことができ、また、マイクロ波照射により好適に行える。

【0088】

工程2：

化合物（I）は、スキーム1、工程1記載の方法に準じて製造することができる。

【0089】

また、上記製法で製造された化合物（I）、または化合物（I）を製造する間に得られた中間体化合物について、慣用の方法により相互変換を行なってもよい。

環Bがインドールである化合物（I）およびその中間体化合物は、それぞれ対応する環Bがインドリンである化合物（I）およびその中間体化合物を酸化することにより製造することができる。

酸化反応は、好適な溶媒中、酸化剤の存在下に行なうことができる。

【0090】

酸化剤の例は、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノンが挙げられる。溶媒は、反応を妨げない任意のものから選択することができ、溶媒の例として、例えば、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンおよび1,4-ジオキサン等のエーテル；ジクロロメタン、クロロホルムおよび1,2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素が挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができる。

【0091】

置換基 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} が置換されていてもよいフェニルである化合物（I）およびその中間体化合物（以下、置換されていてもよいフェニルを有する化合物とも記す）は、それぞれ対応する置換基 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} または R^{3d} がハロゲン（とりわけ臭素、ヨウ素）である化合物（I）およびその中間体化合物（以下、ハロゲンを有する化合物とも記す）を、 $Ar^1B(OH)_2$ もしくはその環状ホウ酸エステル、 Ar^1BF_3K または $Ar^1Sn(n-Bu)_3$ （式中、 Ar^1 は置換されていてもよいフェニルを意味し、 $n-Bu$ はブチルを意味する）等とカップリングさせることにより製造することができる。

【0092】

カップリング反応は、慣用のアリールカップリング反応、例えば、スズキカップリング法（参考文献として、Suzuki et al., Synth. Commun. 11:513 (1981)；Suzuki, Pure and Appl. Chem. 57:1749-1758 (1985)；Suzuki et al., Chem. Rev. 95:2457-2483 (1995)；Shieh et al., J. Org. Chem. 57:379-381 (1992)；Martin et al., Acta Chemica Scand inavica 47:221-230 (1993)；Wallace et al., Tetrahedron Lett. 43:6987-6990 (2002) およびMolander et al., J. Org. Chem. 68:4302-4314 (2003) 参照）およびスチレ（Stille）カップリング法（参考文献として、Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25:508-524 (1986) およびLiebeskind et al., J. Org. Chem. 59:5905-5911 (1994) 参照）により行うことができる。

【0093】

カップリング反応は、好適な溶媒中、リガンド、塩基および添加剤を伴ってまたは伴わずにパラジウム触媒の存在下に行うことができる。

【0094】

パラジウム触媒の例は、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢

10

20

30

40

50

酸パラジウム (I I)、ビス (アセトニトリル) ジクロロパラジウム (I I)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) のジクロロメタンとの錯体、トリス (ジベンジリデン-アセトン) ジパラジウム (0) -クロロホルム付加体および塩化パラジウム (I I) である。塩基の例として、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウムおよびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアミン；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。リガンドの例として、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、テトラフルオロホウ酸トリt-ブチルホスホニウム、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- (N, N-ジメチルアミノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル、ジ (1-アダマンチル) ブチルホスフィンが挙げられる。添加物の例として、ヨウ化銅 (I) が挙げられる。

10

【0095】

溶媒は、カップリング反応を妨げない任意のものから選択することができ、溶媒の例として、例えば、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素；テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびN-メチルピロリドン等のアミド；メタノール、エタノールおよび2-プロパノール等のアルコール；水が挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができる。

20

【0096】

カップリング反応は、室温または高温、例えば、20℃～150℃で行うことができる。

【0097】

置換基 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基もしくは置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基である化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン (とりわけ臭素、ヨウ素) である化合物 (I) およびその中間体化合物を、 $Ar^2B(OH)_2$, Ar^2BF_3K もしくは $Ar^2Sn(n-Bu)_3$ (式中、 Ar^2 は置換されていてもよい単環式の芳香族複素環基もしくは置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基を意味し、 $n-Bu$ は上記と同義である) とカップリングさせることにより製造することができる。

30

この反応は、ハロゲンを有する化合物から置換されていてもよいフェニルを有する化合物を製造する上記のカップリング反応の方法に準じて行なうことができる。

【0098】

40

置換基 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、環構成原子に窒素原子を含む置換されていてもよい単環式の非芳香族複素環基であって、当該窒素原子で環Aまたは環Bと結合している化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン (とりわけ臭素、ヨウ素) である化合物 (I) およびその中間体化合物を、窒素原子が水素で置換された対応する単環式の非芳香族複素環基とカップリングさせることにより製造することができる。

この反応は、慣用のアミノ化法、例えば、Buchwald-Hartwigアミノ化法 (参考文献として、Yang, B. H.; Buchwald, S. L. J. Organomet. Chem. 576 (1999) 125-146.) により行なうことができる。

50

具体的には、ハロゲンを有する化合物から置換されていてもよいフェニルを有する化合物を製造する上記のカップリング反応の方法に準じて行なうことができる。

【0099】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が置換されていてもよいアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン (とりわけ臭素、ヨウ素) である化合物 (I) およびその中間体化合物をアルキル化することで製造することができる。

アルキル化反応は、好適な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル) 中、置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲンである化合物 (I) またはその中間体化合物を、アルキルリチウム (例えば、ブチルリチウム)、次いで対応するハロゲノアルキル (例えば、ヨードアルキル) で順次処理することにより行なえる。

【0100】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がメチルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン (とりわけ臭素、ヨウ素) である化合物 (I) およびその中間体化合物を、メチルホウ酸もしくはその環状ホウ酸エステル、トリメチルボロキシシランまたはメチルトリフルオロボラートカリウム塩とカップリングさせることにより製造することができる。

この反応は、ハロゲンを有する化合物から置換されていてもよいフェニルを有する化合物を製造する上記のカップリング反応の方法に準じて行なうことができる。

【0101】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が置換されていてもよい C_2-C_6 アルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン (とりわけ臭素、ヨウ素) である化合物 (I) およびその中間体化合物を、 $R^7B(OH)_2$ または R^7BF_3K (式中、 R^7 は置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニルを意味する) とカップリングさせて、置換されていてもよいアルケニル化合物を得て、これを水素添加することにより製造することができる。

置換されていてもよいアルケニル化合物の製造反応は、ハロゲンを有する化合物から置換されていてもよいフェニルを有する化合物を製造する上記のカップリング反応の方法に準じて行なうことができる。

置換されていてもよいアルケニル化合物の水素添加反応は、水素気流下、好適な溶媒中、触媒の存在下に行なうことができる。

触媒の例は、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、および酸化白金が挙げられる。

溶媒は、反応を妨げない任意のものから選択することができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル；メタノール、エタノールおよび2-プロパノール等のアルコール；酢酸エチル等のエステル；酢酸等のカルボン酸が挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができる。

反応は、室温または高温、例えば、 $20^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ で行なうことができる。

【0102】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がシクロプロピルメチルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン (とりわけ臭素、ヨウ素) である化合物 (I) およびその中間体化合物をアリルトリブチルスズとカップリングさせ、得られたアリの二重結合をシクロプロピル化することにより製造することができる。

アリル化合物の製造反応は、ハロゲンを有する化合物から置換されていてもよいフェニ

10

20

30

40

50

ルを有する化合物を製造する上記のカップリング反応の方法に準じて行なうことができる。

シクロプロピル化反応は、好適な溶媒中、ジハロゲノメタンおよびジエチル亜鉛の存在下に行うことができる。

ジハロゲノメタンの例として、例えば、クロロヨードメタンおよびジヨードメタンが挙げられる。

溶媒は、シクロプロピル化反応を妨げない任意のものから選択することができ、溶媒の例として、例えば、ジクロロメタン、クロロホルムおよび1, 2-ジクロロエタン等のハロゲノ炭化水素が挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができる。

反応は、室温または高温、例えば、20℃～80℃で行うことができる。

10

【0103】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がオキシで置換されたアルキルである化合物(I)およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、同一炭素原子がヒドロキシおよびオキシで置換されたアルキルである化合物(I)およびその中間体化合物をN-メトキシ-N-メチルアミド化し、得られたアミドを R^8Li または R^8MgLG^1 (式中、 R^8 は対応する置換されていてもよいアルキルまたは対応する置換されていてもよいシクロアルキルを意味し、 LG^1 はハロゲンを意味する)でアルキル化またはシクロアルキル化することにより製造することができる。

N-メトキシ-N-メチルアミド化反応は、好適な溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロエタン等のハロゲノ炭化水素)中、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下または非存在下、アミン(例えば、N, O-ジメチルヒドロキシアミンまたはN, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩)、縮合剤(例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等のカルボジイミド)および塩基(例えば、トリエチルアミン等のアミン)の存在下で行なうことができる。

20

アルキル化反応またはシクロアルキル化反応は、好適な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等のエーテルもしくはヘキサン等の炭化水素、またはこれらの併用)中に行なうことができる。

【0104】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、置換されていてもよいアルカノイルである化合物(I)およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン(とりわけ臭素、ヨウ素)である化合物(I)およびその中間体化合物を、 $R^9Sn(n-Bu)_3$ (式中、 R^9 は1-アルコキシ-1-アルケン-1-イルを意味し、 $n-Bu$ はブチルを意味する)とカップリングさせてアルケニルエーテル化合物を得て、これを加水分解することで製造することができる。アルケニルエーテル化合物の製造反応は、ハロゲンを有する化合物から置換されていてもよいフェニルを有する化合物を製造する上記のカップリング反応の方法に準じて行なうことができる。

30

加水分解反応は、好適な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル; 酢酸エチル等のエステル; もしくは水、またはこれらの併用)中、酸(例えば、塩化水素等の無機酸)の存在下に行なうことができる。

40

【0105】

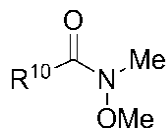
あるいは、置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、置換されていてもよいアルカノイルである化合物(I)およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン(とりわけ臭素、ヨウ素)である化合物(I)およびその中間体化合物をアルカノイル化することで製造することができる。

アルカノイル化反応は、好適な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等のエーテルもしくはヘキサン等の炭化水素、またはこれらの併用)中、置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲンである化合物(I)または

50

その中間体化合物を、アルキルリチウム（例えば、ブチルリチウム）および下記式の化合物で順次処理することで行なうことができる。

【化 2 9】



〔式中、 R^{10} は置換されていてもよいアルキルであり、Me はメチルである。〕

【0106】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が置換されていてもよいシクロアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン（とりわけ臭素、ヨウ素）である化合物 (I) およびその中間体化合物を、 $\text{R}^{11}\text{B}(\text{OH})_2$ または $\text{R}^{11}\text{BF}_3\text{K}$ （式中、 R^{11} は置換されていてもよいシクロアルキルを意味する）とカップリングさせることにより製造することができる。

この反応は、ハロゲンを有する化合物から置換されていてもよいフェニルを有する化合物を製造する上記のカップリング反応の方法に準じて行なうことができる。

【0107】

あるいは、置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が置換されていてもよいシクロアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン（とりわけ臭素、ヨウ素）である化合物 (I) およびその中間体化合物を $\text{R}^{12}\text{B}(\text{OH})_2$ または $\text{R}^{12}\text{BF}_3\text{K}$ （式中、 R^{12} は置換されていてもよいシクロアルケニルを意味する）とカップリングさせて、置換されていてもよいシクロアルケニル化合物を得て、これを水素添加することにより製造することができる。

置換されていてもよいシクロアルケニル化合物の製造反応は、ハロゲンを有する化合物から置換されていてもよいフェニルを有する化合物を製造する上記のカップリング反応の方法に準じて行なうことができる。

シクロアルケニル化合物の水素添加反応は、上記置換されていてもよい C_2-C_6 アルケニル化合物の水素添加反応の方法に準じて行なうことができる。

【0108】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が水素である化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン（とりわけ臭素、ヨウ素）である化合物 (I) およびその中間体化合物を還元することで製造することができる。

還元反応は、水素気流下、好適な溶媒中、塩基を伴ってまたは伴わずに、触媒の存在下に行なうことができる。

触媒の例は、パラジウム炭素、水酸化パラジウムおよび酸化白金が挙げられる。塩基の例は、トリエチルアミンなどのアミンが挙げられる。

溶媒は、反応を妨げない任意のものから選択することができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル；メタノール、エタノールおよび 2-プロパノール等のアルコール；酢酸エチル等のエステル；酢酸等のカルボン酸が挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができる。

反応は、室温または高温、例えば、 20°C ～ 80°C で行なうことができる。

あるいは、還元反応は、好適な溶媒（例えば、2-プロパノール等の第2級アルコール）中、リガンド（例えば、トリフェニルホスフィン）を伴ってまたは伴わずに、パラジウ

ム触媒（例えば、酢酸パラジウム（I I））および塩基（例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩）の存在下に行なうことができる。

【0109】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がフルオロアルキルである化合物（I）およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン（とりわけヨウ素）である化合物（I）およびその中間体化合物をフルオロスルホニルジフルオロ酢酸メチル、フルオロアルキルカルボン酸カリウムまたはフルオロアルキルトリメチルシランとカップリングさせることにより製造することができる。

カップリング反応は、好適な溶媒中、添加剤を伴ってまたは伴わずに銅錯体の存在下に行うことができる。

10

【0110】

銅錯体の例は、臭化第一銅、ヨウ化第一銅、またはチオフェン-2-カルボン酸第一銅であり、好ましくは、臭化第一銅およびヨウ化第一銅が挙げられる。本反応は、添加剤を加えて実施することも可能である。添加剤としては、例えばフッ化カリウム等が挙げられる。

溶媒としては、反応に影響を与えなければいずれのものも好適に用いることができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびN-メチルピロリドン等のアミド；ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができる。本反応における好ましい溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミドおよびヘキサメチルホスホリクトリアミド等の非プロトン性極性溶媒の併用である。

20

反応は、室温または高温、例えば、20℃～120℃で行なうことができる。

【0111】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、同一炭素原子がジフルオロ化されているアルキルである化合物（I）およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がオキソで置換されたアルキルである化合物（I）およびその中間体化合物をジフルオロ化することにより製造することができる。

30

ジフルオロ化反応は、好適な溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロエタン等のハロゲノ炭化水素）中または無溶媒で、触媒（例えば、メタノールまたはエタノール等のアルコール）を伴ってまたは伴わずに、フッ素化剤（例えば、ジエチルアミノサルファートリフルオリドまたはビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド）の存在下で実施することができる。

本反応は、0℃～100℃、とりわけ20℃～80℃で好適に実施できる。

【0112】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がアルコキシで置換されたアルキルである化合物（I）およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がヒドロキシで置換されたアルキルである化合物（I）およびその中間体化合物を、 $R^{13}LG^2$ （式中、 R^{13} はアルキルを意味し、 LG^2 は、脱離基を意味し、例えば、臭素、ヨウ素等のハロゲン；p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、およびアルコキシスルホニルオキシ等の置換スルホニルオキシが挙げられる）でアルキル化させることにより製造することができる。

40

アルキル化反応は、好適な溶媒中、塩基の存在下に行なうことができる。

【0113】

アルキル化反応に用いる溶媒としては、反応に影響を与えなければいずれのものも好適

50

に用いることができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル；トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンおよびN-メチルピロリドン等のアミドが挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができ、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミドである。

【0114】

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；水酸化カルシウム、水酸化バリウム等の水酸化アルカリ土類金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸アルカリ金属が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属である。

【0115】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、同一炭素原子が (a) C_1-C_3 ペルフルオロアルキル (例えば、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルもしくはヘプタフルオロプロピル) および (b) ヒドロキシで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がオキソで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、 $R^{14}SiMe_3$ (式中、 R^{14} はペルフルオロアルキルを意味し、Me はメチルを意味する) でペルフルオロアルキル化させることにより製造することができる。

ペルフルオロアルキル化反応は、好適な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル) 中、フッ化物イオン源 (例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド) の存在下に行なうことができる。

【0116】

置換基 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} および R^{3d} から選ばれる2つの置換基が、環Bを構成する同一炭素原子上の2つの置換基 (a) C_1-C_3 ペルフルオロアルキル (例えば、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルもしくはヘプタフルオロプロピル) および (b) ヒドロキシである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} および R^{3d} から選ばれる2つの置換基が一緒になって、オキソを形成している化合物 (I) およびその中間体化合物を、 $R^{15}SiMe_3$ (式中、 R^{15} はペルフルオロアルキルを意味し、Me はメチルを意味する) でペルフルオロアルキル化させることにより製造することができる。

この反応は、上記オキソで置換されたアルキルのペルフルオロアルキル化反応の方法に準じて行なうことができる。

【0117】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、同一炭素原子がシクロアルキルおよびヒドロキシで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がオキソで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、 $R^{16}Li$ もしくは $R^{16}MgLG^1$ (式中、 R^{16} はシクロアルキルを意味し、 LG^1 はハロゲンを意味する) でシクロアルキル化させることにより製造することができる。

シクロアルキル化反応は、好適な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル) 中に行なうことができる。

【0118】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d}

が、ヒドロキシで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がオキシで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、還元することにより製造することができる。

還元反応は、好適な溶媒 (例えば、メタノール、エタノール等のアルコール) 中、還元剤 (例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム) の存在下に行なうことができる。

【0119】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がヒドロキシで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、シラン還元することにより製造することができる。

10

還元反応は、好適な溶媒 (例えば、クロロホルム等のハロゲン炭化水素) 中または無溶媒で、酸 (例えば、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸) および還元剤 (例えば、トリエチルシラン等のトリアルキルシラン) の存在下に行なうことができる。

【0120】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、環 A または環 B を構成する窒素原子上の置換基であって、置換されていてもよいアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が水素である化合物 (I) およびその中間体化合物を、 $R^{17}LG^2$ (式中、 R^{17} は置換されていてもよいアルキルを意味し、 LG^2 は、脱離基を意味し、例えば、臭素、ヨウ素等のハロゲン; p-トルエンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、およびアルコキシスルホニルオキシ等の置換スルホニルオキシが挙げられる) でアルキル化させることにより製造することができる。

20

この化合物の製造反応は、上記ヒドロキシで置換されたアルキルのアルキル化反応の方法に準じて行なうことができ、好ましい塩基は、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属または水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属である。

【0121】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、環 A または環 B を構成する窒素原子上の置換基であって、置換されていてもよいシクロアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物 (以下、置換されていてもよいシクロアルキルを有する化合物とも記す) は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が水素である化合物 (I) およびその中間体化合物 (以下、窒素原子上に水素を有する化合物とも記す) を、 $R^{18}B(OH)_2$ または $R^{18}BF_3K$ (式中、 R^{18} は置換されていてもよいシクロアルキルを意味する) とカップリングさせることにより製造することができる。

30

カップリング反応は、好適な溶媒 (例えば、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素) 中、リガンド (例えば、2, 2'-ビピリジル等のジアミン) を伴ってまたは伴わずに、銅触媒 (例えば、酢酸銅 (II)) および塩基 (例えば、炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリ金属) 存在下に行なうことができる。

40

【0122】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が、置換されていてもよいアルコキシである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲン (とりわけ、臭素またはヨウ素) である化合物 (I) およびその中間体化合物を、アルコキシ化することにより製造することができる。

アルコキシ化反応は、好適な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル) 中、対応するアルコールおよび塩基 (例えば、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属) の存

50

在下に行なうことができる。

【0123】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がヨウ素である化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が臭素である化合物 (I) およびその中間体化合物をヨウ素化することにより製造することができる。

ヨウ素化反応は、好適な溶媒中、リガンドを伴ってまたは伴わずに、ヨウ素化剤および触媒の存在下に行なうことができる。

ヨウ素化剤の例は、ヨウ化ナトリウムが挙げられる。触媒としては、例えば、ヨウ化銅 (I) が挙げられる。リガンドとしては、例えば、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、および N, N'-1, 2-シクロヘキサンジアミン等のジアミンが挙げられる。

10

溶媒は、反応を妨げない任意のものから選択することができ、溶媒の例として、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル；アセトニトリル、プロピオニトリル等のアルキルニトリルが挙げられる。これらの溶媒は単独または併用することができる。

反応は、室温または高温、例えば、20℃～120℃で行なうことができる。

【0124】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がフッ素である化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が臭素またはヨウ素である化合物 (I) およびその中間体化合物をフッ素化することにより製造することができる。

20

フッ素化反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン等のエーテルもしくはヘキサン等の脂肪族炭化水素、またはこれらの併用）中、臭素またはヨウ素である化合物 (I) またはその中間体化合物を、アルキルリチウム（例えば、ブチルリチウム）およびフッ素化剤（例えば、N-フルオロベンゼンスルホンイミド）で順次処理することで行なうことができる。

【0125】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がハロゲンである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} が水素である化合物 (I) およびその中間体化合物をハロゲン化することにより製造することができる。

30

ハロゲン化反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル、N, N'-ジメチルホルムアミド等のアミド、ジクロロメタン等のハロゲン炭化水素、もしくは酢酸等のカルボン酸、またはこれらの併用）中、ハロゲン化剤（例えば、N-ハロゲンコハク酸イミド）の存在下に行なうことができる。

【0126】

置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がオキソで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物をヒドラジンで処理し、得られたヒドラゾンを還元することにより製造することができる。

40

ヒドラジンとの処理は、好適な溶媒（例えば、エタノール等のアルコール）中、ヒドラジン・一水和物の存在下に行なうことができる。

ヒドラゾンの還元反応は、好適な溶媒（例えば、エチレングリコール等のアルコール）中、塩基（例えば、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属）の存在下に行なうことができる。

【0127】

あるいは、置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} ま

50

たは R^{3d} がアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} または R^{3d} がオキソで置換されたアルキルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、シラン還元することにより製造することができる。

オキソで置換されたアルキルのシラン還元反応は、上記ヒドロキシで置換されたアルキルのシラン還元反応の方法に準じて行なうことができる。

【0128】

置換基 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} および R^{3d} から選ばれる2つの置換基が環Bを構成する同一炭素原子上の2つの水素である化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} および R^{3d} から選ばれる2つの置換基が一緒にな

10

ってオキソを形成している化合物 (I) およびその中間体化合物を、ヒドラゾン還元またはシラン還元することにより製造することができる。

【0129】

置換基Xがカルボキシである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ置換基Xがアルコキシカルボニルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、慣用の方法により加水分解することで製造することができる。

加水分解は、適切な不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノールおよび水、またはこれらの併用) 中、塩基 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシド) で、置換基Xがアルコキシカルボニルである化合物 (I) またはその中間体化合物を処理することによって行なうことができる。

20

【0130】

置換基Xがヒドロキシアリルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ置換基Xがアルコキシカルボニルまたはアルカノイルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、水素化アルミニウムリチウムまたはアルキルマグネシウムブロミドと反応させることで製造することができる。

【0131】

置換基Xが置換されていてもよいアミノカルボニルである化合物 (I) およびその中間体化合物は、それぞれ対応する置換基Xがカルボキシまたはアルコキシカルボニルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、対応するアミンを用いて慣用の方法でアミド化することで製造することができる。

30

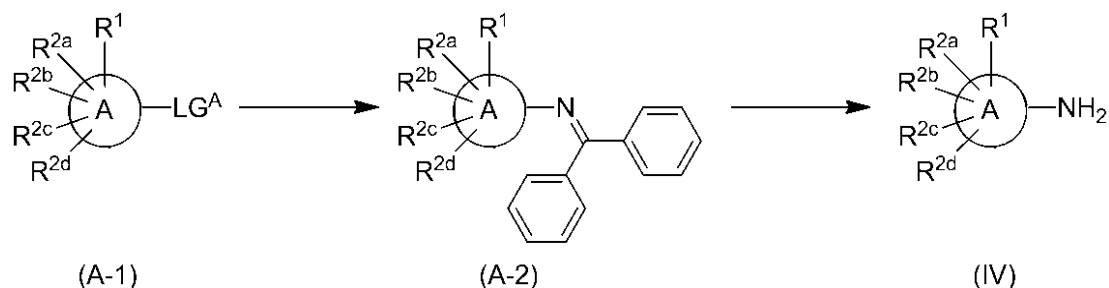
【0132】

[中間体化合物の製造]

化合物 (IV) は、下記のスキームA1に従って製造することができる。

スキームA1:

【化30】



40

(上記のスキームにおいて、 LG^A 脱離基を意味し、例えば、塩素、臭素等のハロゲン；トリフルオロメチルスルホニルオキシ等の置換スルホニルオキシが挙げられ、その他の記号は、上記と同様である)

【0133】

50

化合物（A-1）をアミノ化することで、化合物（A-2）を得る。これを加水分解することで、化合物（IV）を製造することができる。

化合物（A-1）のアミノ化反応は、好適な溶媒（例えば、トルエン等の芳香族炭化水素）中、リガンド（例えば、2，2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）1，1'-ビナフチル等のホスフィン）を伴ってまたは伴わずに、ベンゾフェノンイミン、パラジウム触媒（例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム）、および塩基（例えば、ナトリウム-tert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド）の存在下で実施することができる。反応は、高温、例えば、80℃～140℃で行なうことができる。

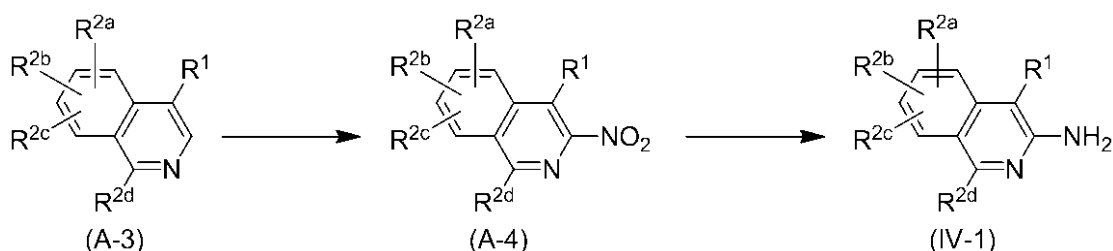
化合物（A-2）の加水分解は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル；水、またはこれらの併用）中、酸（例えば、塩化水素等の無機酸）で処理することで実施することができる。反応は、低温、室温または高温、例えば、0℃～60℃で行なうことができる。

【0134】

また、化合物（IV）のうち、式（IV-1）で表される化合物は、下記のスキームA2に従って製造することができる。

スキームA2：

【化31】



（上記のスキームにおいて、記号は、上記と同様である）

【0135】

化合物（A-3）をニトロ化することで、化合物（A-4）を得る。これを還元することで、化合物（IV-1）を製造することができる。

化合物（A-3）のニトロ化反応は、無溶媒で、ニトロ化剤（例えば、硝酸カリウム）および酸（例えば、硫酸などの無機酸）の存在下で実施することができる。反応は、室温または高温、例えば、20℃～100℃で行なうことができる。

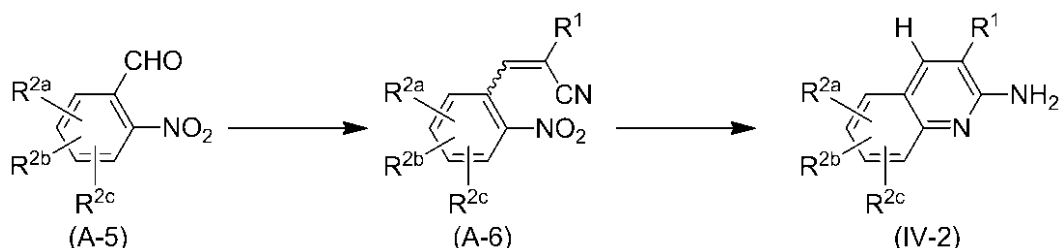
化合物（A-4）の還元反応は、好適な溶媒（例えば、エタノール等のアルコール；酢酸等のカルボン酸、またはこれらの併用）中、還元剤（例えば、鉄（0））の存在下で実施することができる。反応は、高温、例えば、60℃～120℃で行なうことができる。

【0136】

化合物（IV）のうち、式（IV-2）で表される化合物は、下記のスキームA3に従って製造することができる。

スキームA3：

【化32】



（上記のスキームにおいて、記号は、上記と同様である）

【0137】

化合物（A-5）をアルケニル化することで、化合物（A-6）を得る。このニトロを還元してアミノ化合物へと変換し、次いでこれを環化することで、化合物（IV-2）を

製造することができる。

化合物（A-5）のアルケニル化反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル）中、対応するホスホン酸エステル（例えば、置換ホスホン酸ジエチルエステル）および塩基（例えば、カリウム t -ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド）の存在下で実施することができる。反応は、室温または高温、例えば、20℃～100℃で行うことができる。

【0138】

化合物（A-6）の還元反応は、好適な溶媒（例えば、エタノール等のアルコール）中、還元剤（例えば、塩化スズ（II））の存在下で実施することができる。反応は、高温、例えば、60℃～100℃で行うことができる。

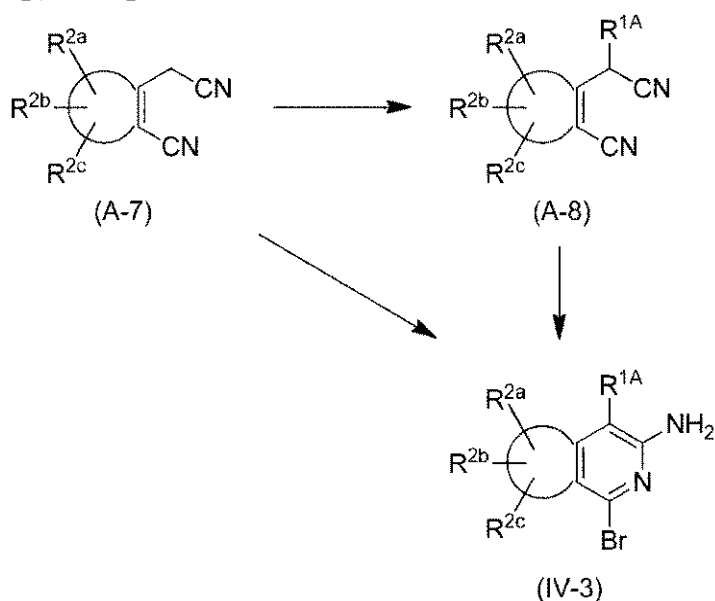
得られたアミノ化合物の環化反応は、好適な溶媒（例えば、エタノール等のアルコール）中、塩基（例えば、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド）の存在下で実施することができる。反応は、高温、例えば、60℃～100℃で行うことができる。

【0139】

化合物（IV）のうち、式（IV-3）で表される化合物は、下記のスキームA4に従って製造することができる。

スキームA4：

【化33】



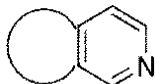
（上記のスキームにおいて、

【化34】



は、ベンゼンまたは単環式の芳香族複素環を意味し、

【化35】



は、（a）ピリジンとベンゼンが縮合した；または（b）ピリジンとベンゼンが縮合した二環式の芳香族複素環を意味し、 R^{1A} は水素または置換されていてもよいアルキルを意味し、その他の記号は、上記と同様である）

【0140】

化合物（A-7）をアルキル化することで、化合物（A-8）を得ることができる。こ

れを環化することで、 R^{1A} が置換されていてもよいアルキルである化合物（IV-3）を製造することができる。

また、化合物（A-7）を環化することで、 R^{1A} が水素である化合物（IV-3）を製造することができる。

化合物（A-7）のアルキル化反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル；エタノール等のアルコール）中、対応するハロゲノアルキル（例えば、ヨウ化アルキルまたは臭化アルキル）および塩基（例えば、ブチルリチウム等の有機リチウム；またはナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド）の存在下で実施することができる。反応は、低温または室温、例えば、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

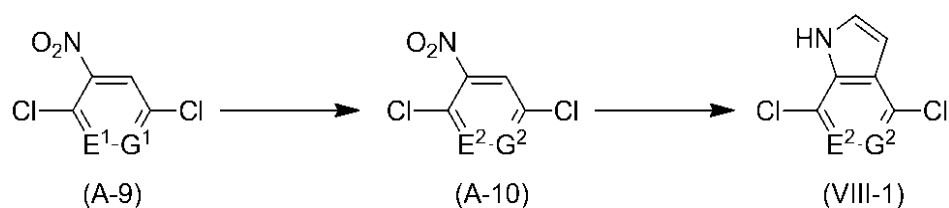
化合物（A-7）または化合物（A-8）の環化反応は、好適な溶媒（例えば、酢酸等のカルボン酸）中、臭化水素の存在下で実施することができる。反応は、低温または室温、例えば、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

【0141】

化合物（VII I）のうち、式（VII I-1）で表される化合物は、下記のスキームA5に従って製造することができる。

スキームA5：

【化36】



（上記のスキームにおいて、 E^1 、 E^2 、 G^1 および G^2 は、それぞれ、 CH 、 CH 、 N^+O^- および N を意味するか、あるいは、それぞれ、 N^+O^- 、 N 、 CH および CH を意味する）

【0142】

化合物（A-9）を還元することで、化合物（A-10）を得ることができる。これをピロロピリジン化することで式（VII I-1）化合物を製造することができる。

化合物（A-9）の還元反応は、好適な溶媒（例えば、クロロホルム等のハロゲノ炭化水素）中、還元剤（例えば、オキシ塩化リン）の存在下で実施することができる。反応は、高温、例えば、 $40^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

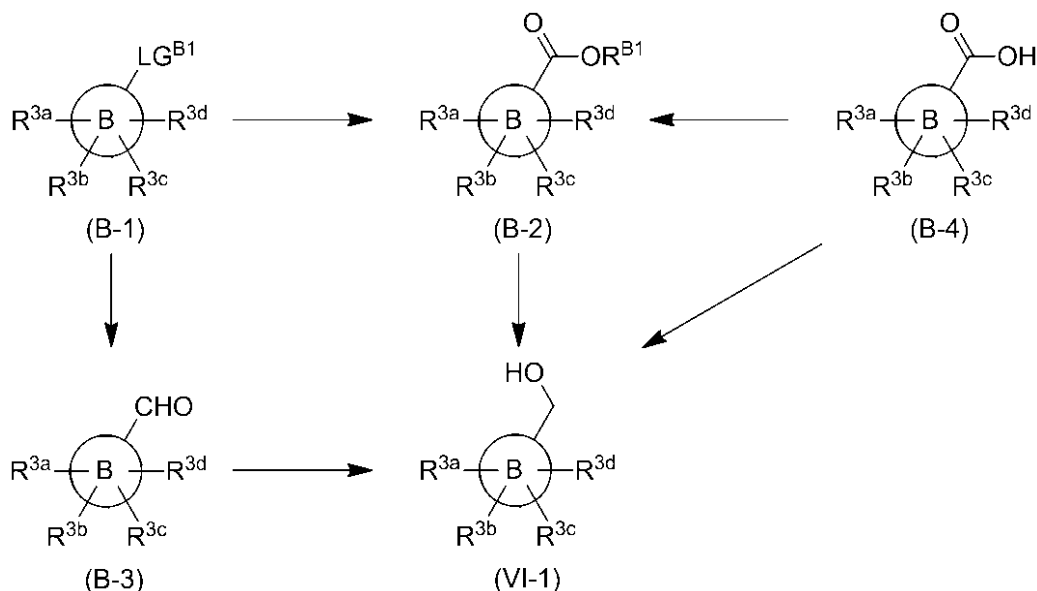
化合物（A-10）のピロロピリジン化反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル）中、ビニル化剤（例えば、ビニルマグネシウムブロミド）の存在下で実施することができる。反応は、低温または室温、例えば、 $-40^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

【0143】

化合物（VI）のうち、式（VI-1）で表される化合物は、下記のスキームB1に従って製造することができる。

スキームB1：

【化 3 7】



(上記のスキームにおいて、 LG^{B1} はハロゲン（とりわけ、臭素またはヨウ素）を意味し、 R^{B1} はアルキルを意味し、その他の記号は、上記と同様である）

【0144】

化合物（B-1）をアルコキシカルボニル化することで、化合物（B-2）を得ることができる。これを還元することで、化合物（VI-1）を製造することができる。

化合物（B-1）をホルミル化することで、化合物（B-3）を得る。これを還元することで、化合物（VI-1）を製造することができる。

化合物（B-4）をエステル化することで、化合物（B-2）を得る。これを還元することで、化合物（VI-1）を製造することができる。

また、化合物（B-4）を還元することで、化合物（VI-1）を製造することができる。

【0145】

化合物（B-1）のアルコキシカルボニル化反応は、一酸化炭素気流下、好適な溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミドまたはN, N-ジメチルアセトアミド等のアミド）中、リガンド（例えば、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）を伴ってまたは伴わずに、対応するアルコール（ $R^{B1}OH$ ）、塩基（例えば、トリエチルアミン等のアミン）およびパラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウム）の存在下で実施することができる。反応は、高温、例えば、 $60^{\circ}C \sim 120^{\circ}C$ で行うことができる。

化合物（B-2）の還元反応は、好適な溶媒（例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル；メタノール、エタノール等のアルコール、またはこれらの併用）中、還元剤（例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム）の存在下で実施することができる。反応は、低温または室温、例えば、 $-80^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$ で行うことができる。

【0146】

化合物（B-1）のホルミル化反応は、好適な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル）中、化合物（B-1）をブチルリチウムおよびN, N-ジメチルホルムアミドで順次処理することで実施することができる。反応は、低温または室温、例えば、 $-80^{\circ}C \sim 20^{\circ}C$ で行うことができる。

化合物（B-3）の還元反応は、上記化合物（B-2）の還元反応の方法に準じて行うことができる。

【0147】

化合物（B-4）のエステル化反応は、対応するアルコール（ $R^{B1}OH$ ）を溶媒に用

10

20

30

40

50

いて、チオニルクロリドの存在下で実施することができる。反応は、低温または室温、例えば、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

あるいは、化合物(B-4)のエステル化反応は、好適な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド)中、対応するヨードアルキル($\text{R}^{\text{B}1}\text{I}$)および塩基(例えば、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属)の存在下で実施することができる。反応は、室温または高温、例えば、 $20^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

化合物(B-4)の還元反応は、好適な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル)中、還元剤(例えば、ボラン-テトラヒドロフラン錯体またはボラン-ジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体)の存在下で実施することができる。反応は、低温または室温、例えば、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

10

あるいは、化合物(B-4)の還元反応は、好適な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル)中、化合物(B-4)を活性化剤(例えば、N,N'-カルボジイミダゾール)および還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム)で順次処理することで実施することができる。反応は、低温、室温または高温、例えば、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

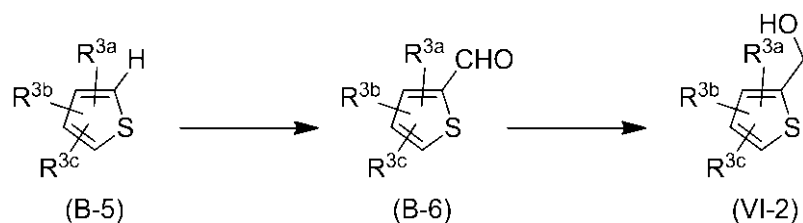
【0148】

化合物(VI)のうち、式(VI-2)で表される化合物は、下記のスキームB2に従って製造することができる。

スキームB2：

【化38】

20



(上記のスキームにおいて、記号は、上記と同様である)

【0149】

化合物(B-5)をホルミル化することで、化合物(B-6)を得る。これを還元することで、化合物(VI-2)を製造することができる。

30

化合物(B-5)のホルミル化反応は、好適な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル)中、化合物(B-5)を塩基(例えば、リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド)およびホルミル化剤(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)で順次処理することで行なうことができる。反応は、低温または室温、例えば、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

化合物(B-6)の還元反応は、上記化合物(B-2)の還元反応の方法に準じて行なうことができる。

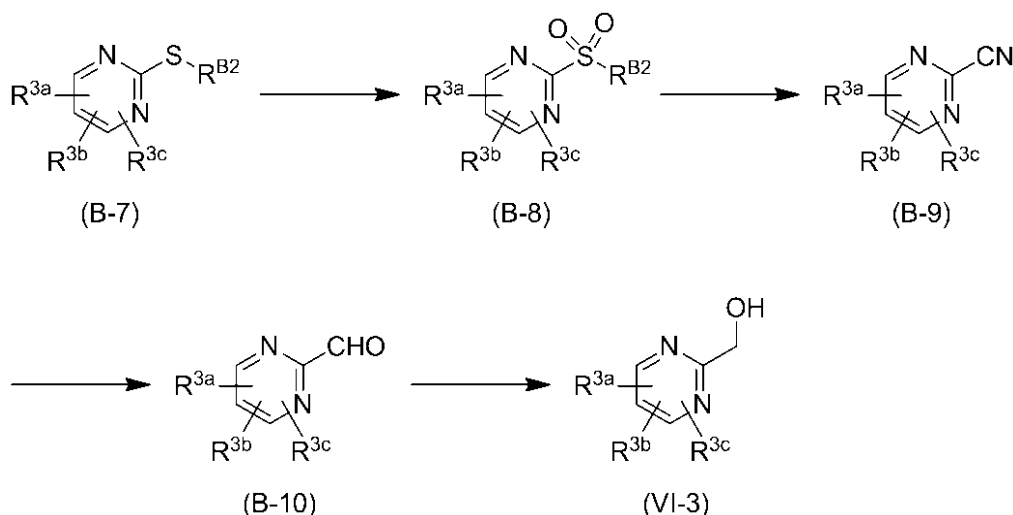
【0150】

化合物(VI)のうち、式(VI-3)で表される化合物は、下記のスキームB3に従って製造することができる。

40

スキームB3：

【化 3 9】



10

(上記のスキームにおいて、 R^{B2} はアルキルを意味し、その他の記号は上記と同様である)

【0151】

化合物 (B-7) を酸化することで、化合物 (B-8) を得ることができる。これをシアノ化することで、化合物 (B-9) を得ることができる。これを還元して、化合物 (B-10) を得ることができる。さらに、これを還元することで、化合物 (VI-3) を製造することができる。

20

化合物 (B-7) の酸化反応は、好適な溶媒 (例えば、ジクロロメタン等のハロゲン炭化水素) 中、酸化剤 (例えば、メタクロロ過安息香酸等の過カルボン酸) の存在下で実施することができる。反応は、低温、室温または高温、例えば、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

化合物 (B-8) のシアノ化反応は、好適な溶媒 (例えば、ジクロロメタン等のハロゲン炭化水素) 中、シアノ化剤 (例えば、テトラブチルアンモニウムシアニド) の存在下で実施することができる。反応は、室温または高温、例えば、 $20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

30

化合物 (B-9) の還元反応は、好適な溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル) 中、還元剤 (例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム) の存在下で実施することができる。反応は、低温、例えば、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

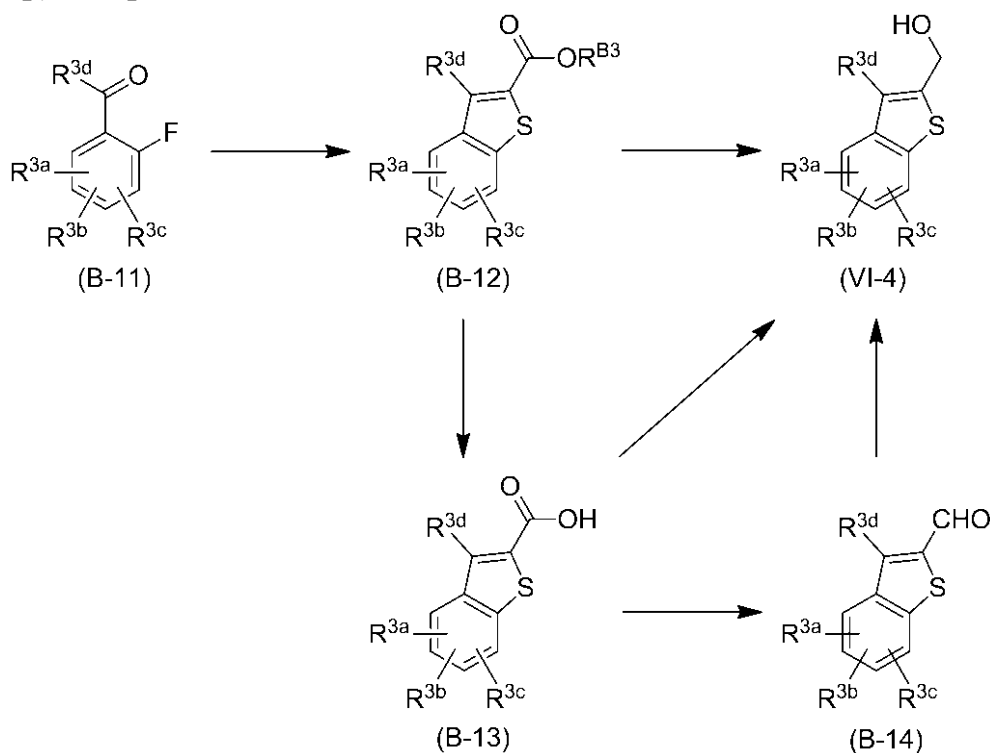
化合物 (B-10) の還元反応は、上記化合物 (B-2) の還元反応の方法に準じて行なうことができる。

【0152】

化合物 (VI) のうち、式 (VI-4) で表される化合物は、下記のスキーム B4 に従って製造することができる。

スキーム B4 :

【化 40】



(上記のスキームにおいて、 R^{B3} はアルキルを意味し、その他の記号は上記と同様である)

化合物 (B-11) をベンゾチオフェンへと変換することで、化合物 (B-12) を得る。これを還元することで、化合物 (VI-4) を製造することができる。

化合物 (B-12) を加水分解することで、化合物 (B-13) を得ることができる。このカルボン酸を N-メトキシー N-メチルアミド化し、次いで、これを還元することで、化合物 (B-14) を得る。これを還元することで、化合物 (VI-4) を製造することができる。

化合物 (B-13) を還元することで、化合物 (VI-4) を製造することができる。

化合物 (B-11) をベンゾチオフェンへと変換する反応は、好適な溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド) 中、対応するチオグリコール酸エステルおよび塩基 (例えば、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属) の存在下で実施することができる。反応は、高温、例えば、 $40^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で行なうことができる。

化合物 (B-12) の還元反応は、上記化合物 (B-2) の還元反応の方法に準じて行なうことができる。

式 (B-12) の加水分解反応は、置換基 X がアルコキシカルボニルである化合物 (I) およびその中間体化合物を、それぞれ置換基 X がカルボキシである化合物 (I) およびその中間体化合物へ変換する方法に準じて行なうことができる。

【0153】

化合物 (B-13) の N-メトキシー N-メチルアミド化反応は、好適な溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロエタン等のハロゲン炭化水素) 中、アミン (例えば、N, O-ジメチルヒドロキシアミンまたは N, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩) および塩基 (例えば、トリエチルアミン等の有機塩基) の存在下で実施することができる。次の還元反応は、上記化合物 (B-9) の還元反応の方法に準じて行なうことができる。

化合物 (B-14) の還元反応は、上記化合物 (B-2) の還元反応の方法に準じて行なうことができる。

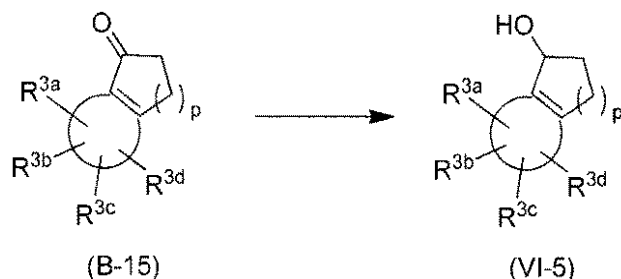
化合物 (B-13) の化合物 (VI-4) への還元反応は、上記化合物 (B-4) の還元反応の方法に準じて行なうことができる。

【0154】

化合物(VI)のうち、式(VI-5)で表される化合物は、下記のスキームB5に従って製造することができる。

スキームB5：

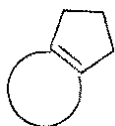
【化41】



10

(上記のスキームにおいて、pは1または2を意味し、

【化42】



は、(a)ベンゼンと単環式の脂環式炭化水素が縮合した二環式の芳香族炭化水素；または(b)単環式の芳香族複素環と単環式の脂環式炭化水素が縮合した二環式の芳香族複素環を意味し、その他の記号は上記と同様である)

20

【0155】

化合物(B-15)を還元することで、化合物(VI-5)を製造することができる。

化合物(B-15)の還元反応は、上記化合物(B-2)の還元反応の方法に準じて行なうことができる。

あるいは、化合物(B-15)の還元反応は、好適な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル)中、触媒(例えば、(2S)-1-(1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルオキシ)-3-メチル-1,1-ジフェニルブタン-2-アミン等の含ホウ素5員環化合物)の存在下または非存在下、還元剤(例えば、ボラン-テトラヒドロフラン錯体またはボラン-ジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体)の存在下で実施することができる。反応は、低温または室温、例えば、-40℃~20℃で行なうことができる。

30

【0156】

アミノ基の保護は、例えば、アミノ基をt-ブトキシカルボニル化することで行なえる。

アミノ基のt-ブトキシカルボニル化反応は、好適な溶媒(例えば、ジクロロメタン等のハロゲン炭化水素)中、二炭酸ジ-t-ブチルおよび触媒(例えば、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン)の存在下で実施することができる。

一方、t-ブチルカルボニル保護基の除去は、好適な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル)中または無溶媒で、酸(例えば、塩化水素またはトリフルオロ酢酸)で処理することで実施できる。

40

あるいは、t-ブチルカルボニル保護基の除去は、好適な溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドおよび水の混合溶媒)中、高温、例えば、100℃~150℃で処理することで実施できる。

【0157】

ヒドロキシの保護は、例えば、ヒドロキシをメトキシメチル化することで行なえる。

ヒドロキシのメトキシメチル化は、好適な溶媒(例えば、ジクロロメタン等のハロゲン炭化水素)中、クロロメチルメチルエーテルおよび塩基(例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等のアミン)の存在下で実施することができる。

一方、メトキシメチル保護基の除去は、好適な溶媒(例えば、エタノール等のアルコー

50

ルおよび水の混合溶媒)中、酸(例えば、塩化水素)で処理することで実施できる。

他の出発化合物は市販されているか、あるいは当業者に周知の慣用の方法で容易に製造しうる。

【0158】

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0159】

以下の実施例および表において、Meはメチルを意味し、Etはエチルを意味し、n-Prはプロピルを意味する。ラセミ混合物をキラルHPLCで分離することによって、光

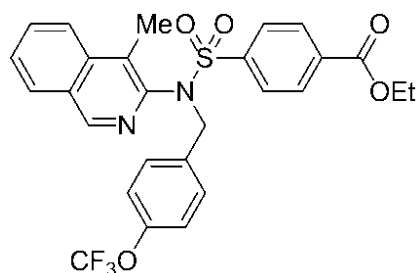
10

【0160】

実施例1:

4-({(4-メチルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチルの製造

【化43】



20

(1) 4-メチルイソキノリン-3-アミン(2.00g, 12.6mmol)のピリジン(50.6ml)溶液に、室温にて4-クロルスルホニル安息香酸エチル(3.30g, 13.3mmol)を加えた。80℃にて3時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣を2mol/L塩酸水溶液および水で希釈後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→1:1)で精製後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、4-{{(4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ}スルホニル}安息香酸エチル(4.29g, 92%)を淡黄色粉末として得た。

30

APCI-MS m/z: 371 [M+H]⁺.

(2) 上記化合物(800mg, 2.16mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(21.6ml)溶液に、室温にて炭酸カリウム(358mg, 2.59mmol)および1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(427μl, 2.59mmol)を加えた。同温にて終夜攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→3:1)で精製し、4-({(4-メチルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチル(1.12g, 95%)を無色粉末として得た。

40

APCI-MS m/z: 545 [M+H]⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.37 (3H, t, J=7.3Hz), 2.44 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=7.3Hz), 4.45-5.30 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.2Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (1H, t, J=7.3Hz), 7.81-7.88 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10-8.18 (3H, m), 9.00 (1H, s).

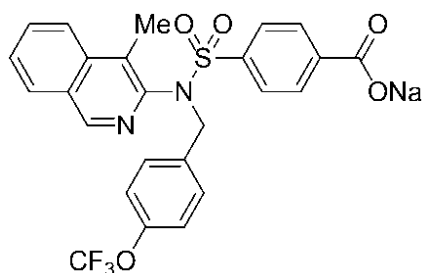
50

【0161】

実施例2：

4-（{（4-メチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸ナトリウムの製造

【化44】



10

実施例1で製造した4-（{（4-メチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（1.11g, 2.04mmol）および2mol/L水酸化ナトリウム水溶液（1.02ml, 2.04mmol）のエタノール（20.4ml）懸濁液を、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルおよびペンタンで洗浄し、4-（{（4-メチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸ナトリウム（1.07g, 94%）を無色粉末として得た。

20

ESI-MS m/z: 515 [M-Na]⁻.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.46 (3H, s), 4.40-5.20 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7Hz), 7.58 (2H, d, J=8.3Hz), 7.72 (1H, t, J=7.1Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 8.11 (1H, d, J=8.0Hz), 9.01 (1H, s).

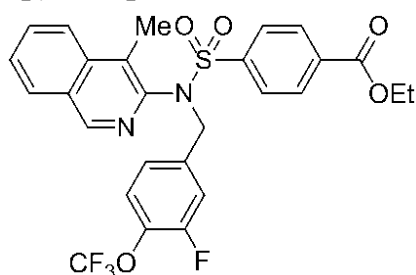
【0162】

実施例3：

4-（{[3-フルオロ-4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]（4-メチルイソキノリン-3-イル）アミノ}スルホニル）安息香酸エチルの製造

30

【化45】



40

実施例1-（1）で得られた4-（{（4-メチルイソキノリン-3-イル）アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（80mg, 0.22mmol）および参考例1で得られた[3-フルオロ-4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]メタノール（57mg, 0.27mmol）のテトラヒドロフラン（3ml）溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン（85mg, 0.32mmol）を加えた。上記溶液を0℃に冷却しジイソプロピルアゾジカルボキシラート（64μl, 0.32mmol）を加え、ゆっくりと室温まで昇温し、そのまま終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1→2：1）で精製し、4-（{[3-フルオロ-4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]（4-メチルイソキノリン-3-イル）アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（51mg, 42%）を白色固体として得た。

50

A P C I - M S m/z : 563 $[M+H]^+$.

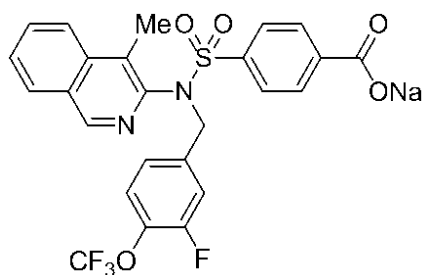
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.36 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.50 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.68–5.01 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=10.9$, 1.8 Hz), 7.43 (1H, dd, $J=8.5$, 8.5 Hz), 7.75 (1H, m), 7.83–7.88 (3H, m), 8.09 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.13–8.15 (3H, m), 9.01 (1H, s).

【0163】

実施例4：

4- { [[3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸ナトリウムの製造 10

【化46】



実施例3で製造した4- { [[3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル (47 mg, 0.084 mmol) のエタノール (1 ml) 懸濁液に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (167 μl , 0.167 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水 (2 ml) を加えた後 6 mol/L 塩酸水溶液で溶液を酸性とした。析出した固体をろ過し水で洗浄後、60℃で減圧乾燥することにより白色固体 39.7 mg を得た。この固体を再度エタノール (1 ml) に懸濁し 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (73 μl , 0.073 mmol) を加え攪拌し溶解後反応液を減圧濃縮し析出した固体を乾燥することにより4- { [[3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸ナトリウム (42 mg, 89% 30

E S I - M S m/z : 533 $[M-\text{Na}]^-$.

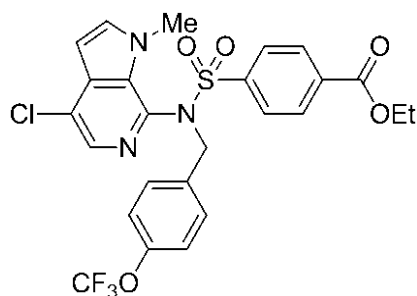
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.52 (3H, s), 4.68 (1H, brs), 4.96 (1H, brs), 7.18 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=11.2$, 1.9 Hz), 7.42 (1H, dd, $J=8.0$, 8.0 Hz), 7.73 (1H, m), 7.56 (2H, m), 7.84 (1H, m), 7.97 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 9.11 (1H, s).

【0164】

実施例5：

4- ({ (4-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸エチルの製造 40

【化 4 7】



(1) 参考例 2 で得られた 4, 7-ジクロロ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン (153 mg, 760 μmol) および 4-(トリフルオロメトキシ) ベンジルアミン (1.45 g, 7.60 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、200℃にて6時間撹拌した。冷却後、反応液に 1 mol/L クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、珪藻土カラムにてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=19:1→1:1) で精製し、4-クロロ-1-メチル-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-7-アミン (138 mg, 51%) を黄色粘体として得た。

APCI-MS m/z : 356/358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0165】

(2) 上記化合物 (136 mg, 381 μmol) のピリジン (1.91 ml) 溶液に、室温にて 4-クロロスルホニル安息香酸エチル (190 mg, 763 μmol) を加え、80℃にて6時間撹拌した。4-クロロスルホニル安息香酸エチル (379 mg, 1.53 mmol) を追加し、80℃にて終夜撹拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、1 mol/L クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=19:1→4:1) で精製し、4-({ (4-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチル (51.1 mg, 24%) を淡黄色粘体として得た。

APCI-MS m/z : 568/570 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

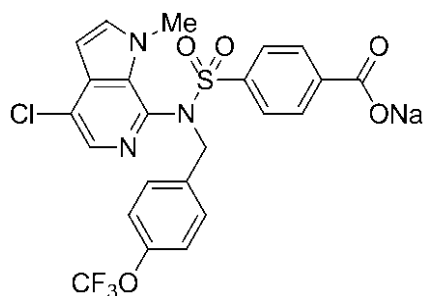
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=13.0\text{ Hz}$), 5.07 (1H, d, $J=13.0\text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

【0166】

実施例 6:

4-({ (4-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸ナトリウムの製造

【化 4 8】



実施例 5 で製造した 4- ({ (4-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチル (50.7 mg, 89.3 μmol) を、実施例 2 と同様の方法で処理することにより、4- ({ (4-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸ナトリウム (49.4 mg, 98%) を無色粉末として得た。

ESI-MS m/z : 538/540 $[\text{M}-\text{Na}]^-$.

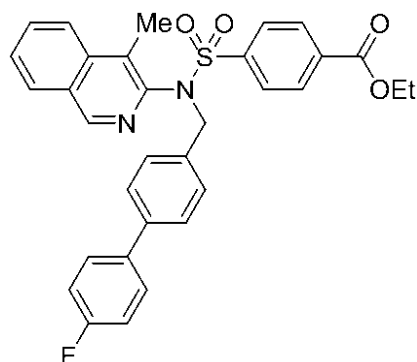
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.90 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 4.99 (1H, d, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 7.96-8.00 (3H, m).

【0167】

実施例 7:

4- { [[(4'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸エチルの製造

【化 4 9】



(1) 実施例 1-(1) で得られた 4- { [(4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸エチルおよび 1-ブロモ-4- (プロモメチル) ベンゼンを、実施例 1-(2) と同様の方法で処理して 4- { [(4-ブロモベンジル) (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル } 安息香酸エチル (469 mg, 79%) を無色粉末として得た。

APCI-MS m/z : 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0168】

(2) 上記化合物 (110 mg, 0.2 mmol)、4-フルオロフェニルホウ酸 (33 mg, 0.22 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5 mg, 0.004 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (2.0 ml)、水 (1.0 ml) 混合溶液に炭酸ナトリウム (33 mg, 0.3 mmol) を加え、6 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 $\rightarrow$ 3:1) で精製し

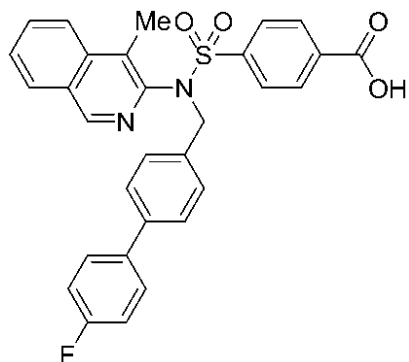
、4- { [[(4'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル (88.0 mg, 78%) を無色粉末として得た。

【0169】

実施例8:

4- { [[(4'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸の製造

【化50】



10

実施例7で製造した4- { [[(4'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル (88.0 mg, 0.16 mmol) および1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (320 μ l, 0.32 mmol) のメタノール (1.6 ml) 懸濁液を、室温にて終夜攪拌した後、反応液に2 mol/L塩酸水溶液 (400 μ l) を加え、クロロホルムで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:0 $\rightarrow$ 9:1) で精製し、4- { [[(4'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸 (62.1 mg, 74%) を無色粉末として得た。

20

APCI-MS m/z: 527 [M+H]⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.49 (3H, s), 4.50-5.15 (2H, m), 7.19-7.28 (4H, m), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 7.80-7.86 (3H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.11-8.15 (3H, m), 9.01 (1H, s).

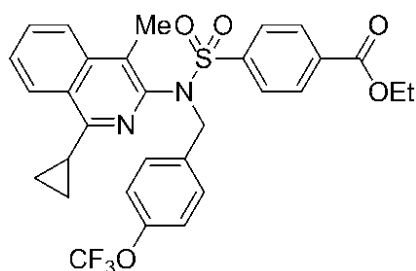
30

【0170】

実施例9:

4- ({ (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸エチルの製造

【化51】



40

(1) 1-ブロモ-4-メチルイソキノリン-3-アミン、4-クロロスルホニル安息香酸エチルおよび1- (ブロモメチル) -4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンを、実施例1- (1)、(2)と同様の方法で処理して4- ({ (1-ブロモ-4-メチルイソ

50

キノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチルを無色固体として得た。

APCI-MS m/z : 623/625 $[M+H]^+$.

【0171】

(2) 上記化合物(100mg, 160 μmol)、シクロプロピルトリフルオロボレートカリウム塩(45.9mg, 321 μmol)、酢酸パラジウム(3.7mg, 16.0 μmol)、ジ(1-アダマンチル)ブチルホスフィン(9.1mg, 24.1 μmol)、炭酸セシウム(105mg, 321 μmol)、水(80 μl)およびトルエン(802 μl)の混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、珪藻土カラムにてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカ

10

ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=19:1→17:3)で精製し、4-({ (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチル(93.0mg, 99%)を淡黄色固体として得た。

APCI-MS m/z : 585 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.25-0.95 (4H, m), 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s), 2.73-2.82 (1H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.46-5.12 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.69-7.75 (1H, m), 7.77-7.84 (3H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.14 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$).

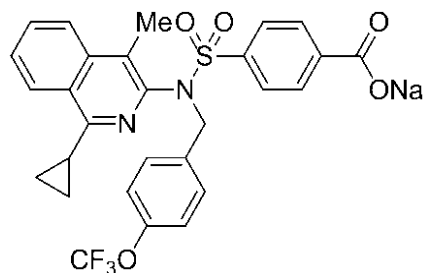
20

【0172】

実施例10:

4-({ (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸ナトリウムの製造

【化52】



30

実施例9で製造した4-({ (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチル(92.0mg, 157 μmol)、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(79 μl , 157 μmol)およびエタノール(1.57ml)の混合物を、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルおよびペンタンで洗浄し、4-({ (1-シクロプロピル-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸ナトリウム(86.6mg, 95%)を無色粉末として得た。

40

ESI-MS m/z : 555 $[M-Na]^-$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.45-0.95 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.76-2.83 (1H, m), 4.40-5.10 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.68-7.73 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.97-8.02 (3H, m), 8.49 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

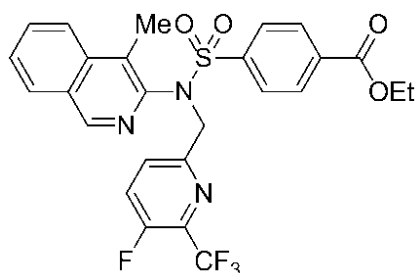
50

【0173】

実施例11:

4- { [{ [5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル} (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ]スルホンイル}安息香酸エチルの製造

【化53】



10

(1) 実施例1-(1)で得られた4- { [(4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ]スルホンイル}安息香酸エチルおよび参考例3で得られた6-(プロモメチル)-3-フルオロ-2-ヨードピリジンを、実施例1-(2)と同様の方法で処理して4- { [[(5-フルオロ-6-ヨードピリジン-2-イル)メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ]スルホンイル}安息香酸エチルを無色粘体として得た。

APCI-MS m/z : 606 $[M+H]^+$.

【0174】

20

(2) アルゴン気流下、上記化合物(68mg, 0.112mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)およびヘキサメチルホスホリクトリアミド(0.5mL)の混合溶液に、室温にて2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホンイル)酢酸メチル(104μL, 0.82mmol)およびヨウ化第一銅(156mg, 0.82mmol)を加えた。反応液を70℃にて終夜攪拌し、室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=17:3→3:2)で精製し、4- { [{ [5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル} (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ]スルホンイル}安息香酸エチル(41mg, 68%)を無色粉末として得た。

30

APCI-MS m/z : 548 $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$) 2.73 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.02 (2H, s), 7.44-7.49 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.82 (1H, s)

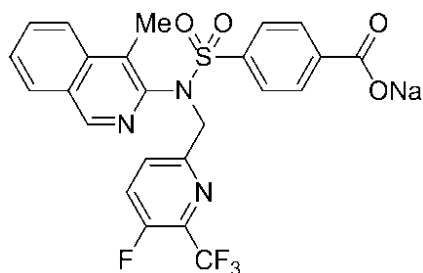
【0175】

実施例12:

40

4- { [{ [5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル} (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ]スルホンイル}安息香酸ナトリウムの製造

【化 5 4】



実施例 11 で製造した 4- { [{ [5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル (38 mg, 0.64 mmol) を、実施例 2 と同様の方法で処理して、4- { [{ [5-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] メチル} (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸ナトリウム (35 mg, 93%) を無色粉末として得た。

ESI-MS m/z : 518 $[M-Na]^+$.

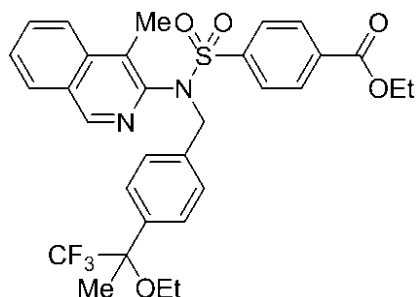
^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 2.61 (3H, s), 4.85 (1H, br s), 5.10 (1H, br s), 7.55 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.70-7.74 (1H, m), 7.77-7.79 (1H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 7.96 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.10 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.97 (1H, s).

【0176】

実施例 13:

4- { [[4-(1-エトキシ-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル) ベンジル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチルの製造

【化 5 5】



(1) 実施例 1-(1) で得られた 4- { [(4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチルおよび 4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ベンジルアルコールを、実施例 3 と同様の方法で処理して 4- { [(4-メチルイソキノリン-3-イル) [4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ベンジル] アミノ] スルホニル} 安息香酸エチルを無色粘体として得た。

APCI-MS m/z : 573 $[M+H]^+$.

【0177】

(2) 上記化合物 (100 mg, 0.18 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム (10.5 mg, 0.26 mmol) を加えた。0℃にて 30 分攪拌後、同温にてヨードエタン (42 μ l, 0.52 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:0→7:3) で精製し、4- { [[4-(1-エトキシ-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル

）ベンジル〕（４－メチルイソキノリン－３－イル）アミノ〕スルホニル}安息香酸エチル（１０３ｍｇ，９８％）を無色液体として得た。

APCI-MS m/z : 601 [M+H]⁺.

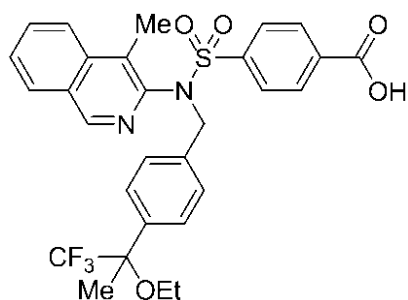
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.00-1.13 (3H, m), 1.37 (3H, t, J=7.0Hz), 1.66 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.89-3.05 (1H, m), 3.29-3.41 (1H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0Hz), 4.48-5.16 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8.5Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2Hz), 7.73 (1H, t, J=7.3Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.86 (2H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 8.12-8.15 (3H, m), 9.11 (1H, s).

【0178】

実施例 14:

４－{ [[4-（１－エトキシ－２，２，２－トリフルオロ－１－メチルエチル）ベンジル〕（４－メチルイソキノリン－３－イル）アミノ〕スルホニル}安息香酸の製造

【化 56】



実施例 13で製造した４－{ [[4-（１－エトキシ－２，２，２－トリフルオロ－１－メチルエチル）ベンジル〕（４－メチルイソキノリン－３－イル）アミノ〕スルホニル}安息香酸エチル（１０２ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）のエタノール（１ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１ｍＬ）の混合溶液に、室温にて２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（３４０μＬ，０．６８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温にて終夜攪拌した後、反応液に２ｍｏｌ／Ｌ塩酸水溶液（１ｍｌ）を加え、クロロホルムで３回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：０→１０：１）で精製し、４－{ [[4-（１－エトキシ－２，２，２－トリフルオロ－１－メチルエチル）ベンジル〕（４－メチルイソキノリン－３－イル）アミノ〕スルホニル}安息香酸（８２ｍｇ，８５％）を無色粉末として得た。

APCI-MS m/z : 573 [M+H]⁺.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.00-1.14 (3H, m), 1.66 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.89-3.05 (1H, m), 3.17-3.51 (1H, m), 4.49-5.28 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8.5Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2Hz), 7.73 (1H, t, J=7.3Hz), 7.81-7.85 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.11-8.14 (3H, m), 9.02 (1H, s), 12.71-14.59 (1H, m)

【0179】

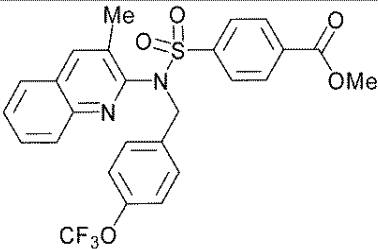
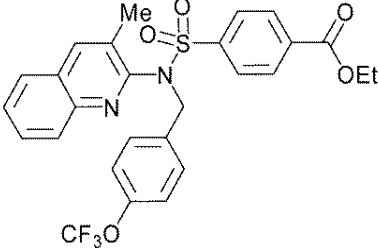
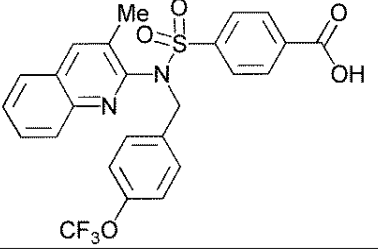
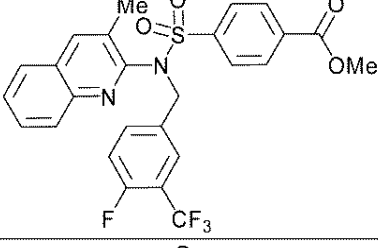
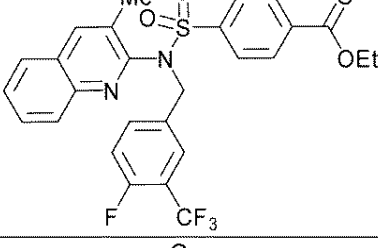
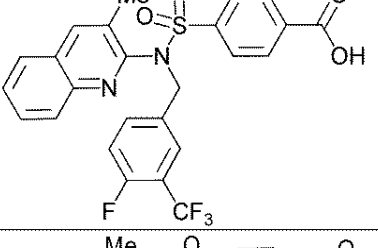
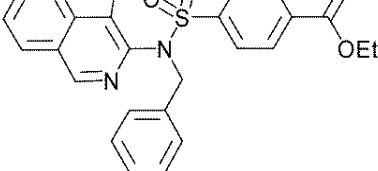
実施例 15～37

対応原料化合物を実施例 1、2 および／または 8 と同様に処理することにより、下記第 1 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0180】

【表 1】

第 1 表

実施例	構造式	物性値等
15		固体 APCI-MS m/z: 531[M+H] ⁺
16		固体 APCI-MS m/z: 545[M+H] ⁺
17		固体 ESI-MS m/z: 515[M-H] ⁻
18		粉末 APCI-MS m/z: 533[M+H] ⁺
19		粉末 APCI-MS m/z: 547[M+H] ⁺
20		粉末 ESI-MS m/z: 517[M-H] ⁻
21		粉末 APCI-MS m/z: 461[M+H] ⁺

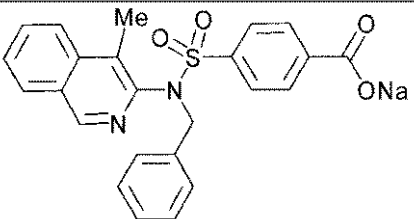
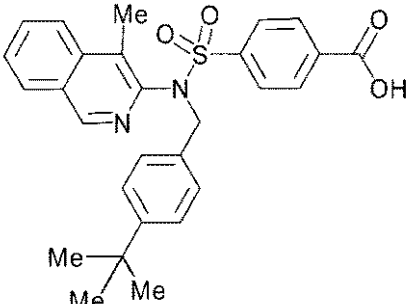
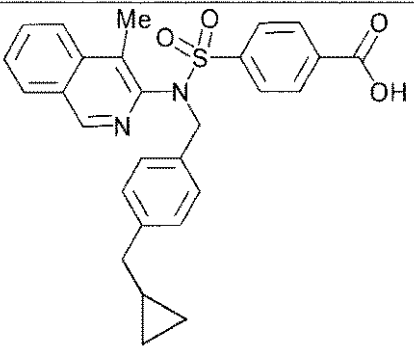
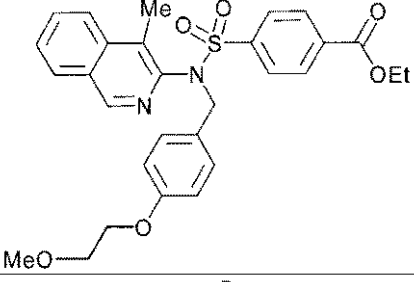
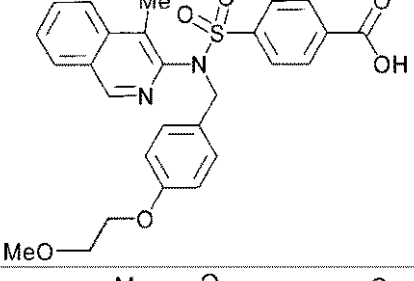
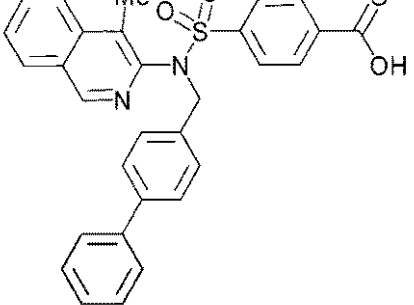
10

20

30

40

50

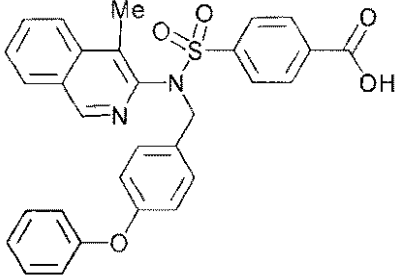
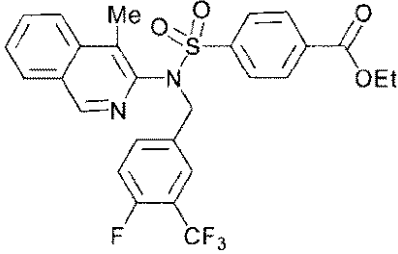
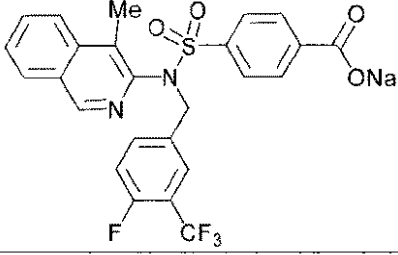
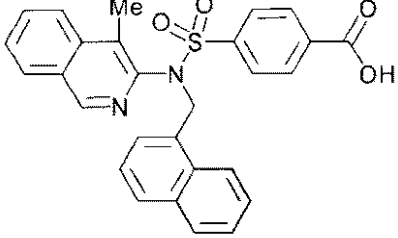
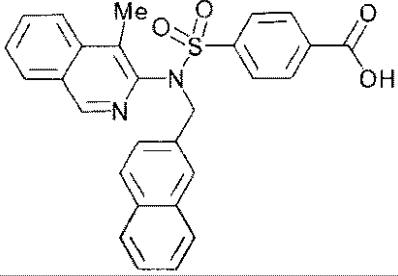
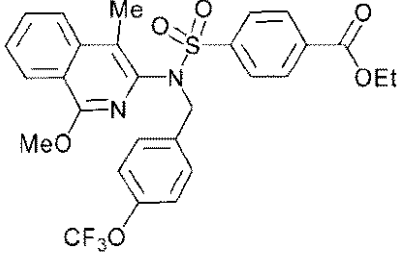
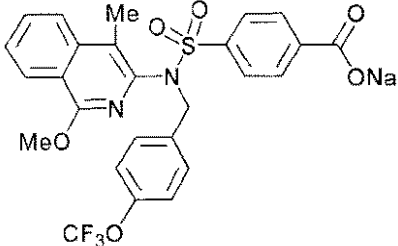
22		粉末 ESI-MS m/z: 431[M-Na] ⁻
23		粉末 APCI-MS m/z: 489[M+H] ⁺
24		粉末 APCI-MS m/z: 487[M+H] ⁺
25		粉末 APCI-MS m/z: 535[M+H] ⁺
26		粉末 APCI-MS m/z: 507[M+H] ⁺
27		粉末 APCI-MS m/z: 509[M+H] ⁺

10

20

30

40

28		粉末 APCI-MS m/z : 525[M+H] ⁺
29		粉末 APCI-MS m/z : 547[M+H] ⁺
30		粉末 ESI-MS m/z : 517[M-Na] ⁻
31		粉末 APCI-MS m/z : 483[M+H] ⁺
32		粉末 APCI-MS m/z : 483[M+H] ⁺
33		粉末 APCI-MS m/z : 575[M+H] ⁺
34		粉末 ESI-MS m/z : 545[M-Na] ⁻

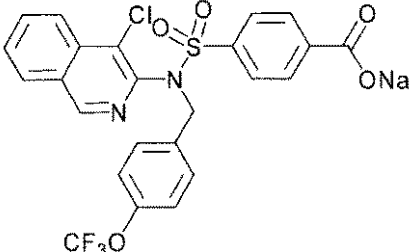
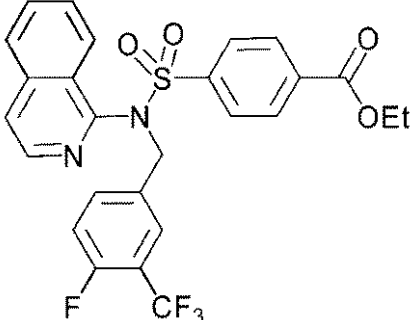
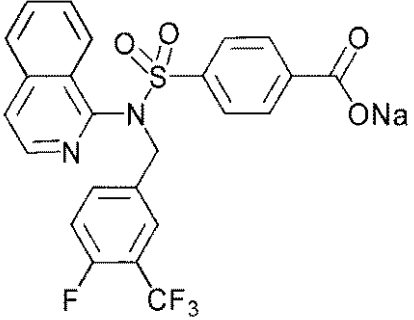
10

20

30

40

50

35		粉末 ESI-MS m/z: 535/537[M-Na]⁻
36		粉末 APCI-MS m/z: 533[M+H]⁺
37		粉末 ESI-MS m/z: 503[M-Na]⁻

10

20

【0181】

実施例 38～87

対応原料化合物を実施例 3、4 および／または 8 と同様に処理することにより、下記第 2 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

30

【0182】

【表 2】

第 2 表

実施例	構造式	物性値等
38		粉末 APCI-MS m/z: 477[M+H] ⁺
39		粉末 APCI-MS m/z: 573[M+H] ⁺
40		固体 APCI-MS m/z: 545[M+H] ⁺
41		粉末 APCI-MS m/z: 473[M+H] ⁺
42		粉末 ESI-MS m/z: 501[M-Na] ⁺
43		粉末 ESI-MS m/z: 515[M-Na] ⁻

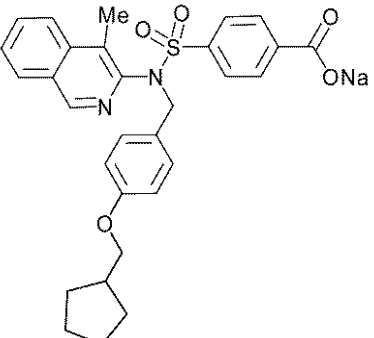
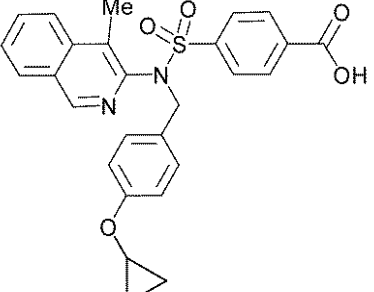
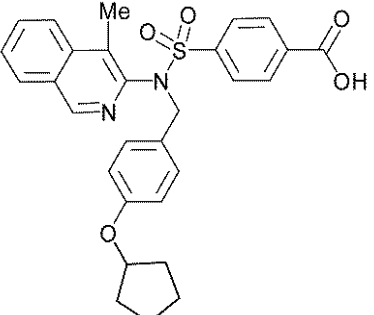
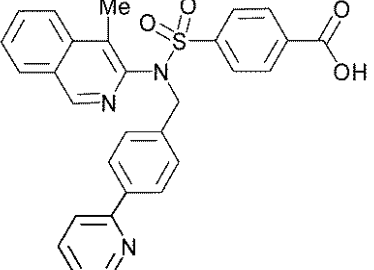
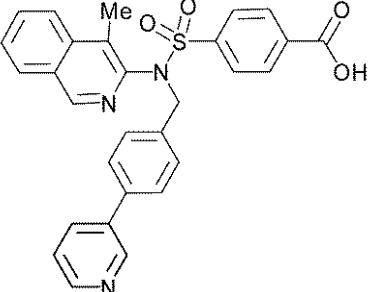
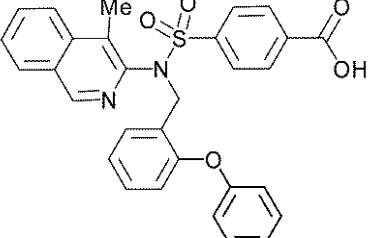
10

20

30

40

50

44		粉末 ESI-MS m/z: 529[M-Na]⁻
45		粉末 APCI-MS m/z: 489[M+H]⁺
46		粉末 APCI-MS m/z: 517[M+H]⁺
47		粉末 APCI-MS m/z: 510[M+H]⁺
48		固体 APCI-MS m/z: 510[M+H]⁺
49		粉末 APCI-MS m/z: 525[M+H]⁺

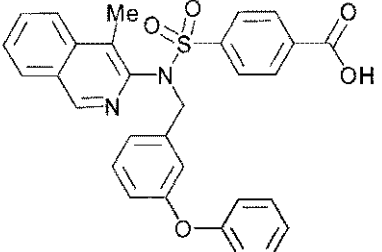
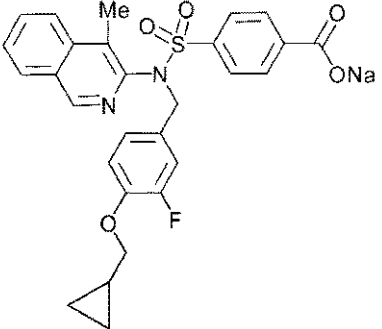
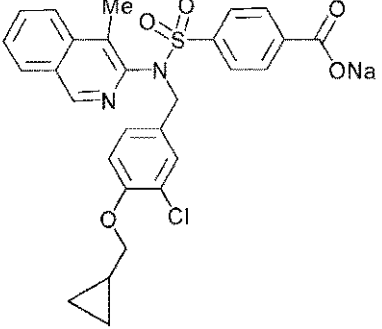
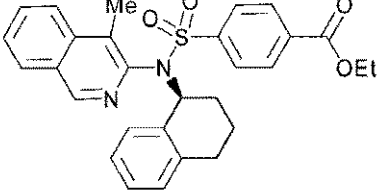
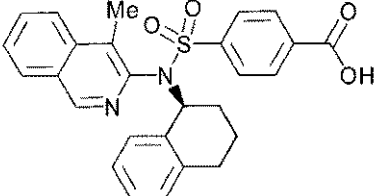
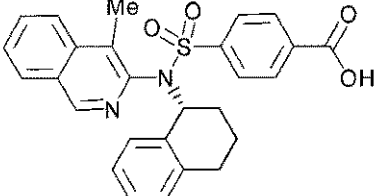
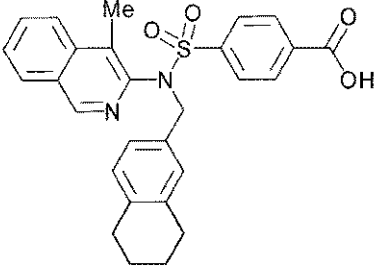
10

20

30

40

50

50		粉末 APCI-MS m/z: 525[M+H]⁺
51		粉末 ESI-MS m/z: 519[M-Na]⁻
52		粉末 ESI-MS m/z: 535/537[M-Na]⁻
53		固体 APCI-MS m/z: 501[M+H]⁺
54		固体 APCI-MS m/z: 473[M+H]⁺
55		固体 APCI-MS m/z: 473[M+H]⁺
56		粉末 APCI-MS m/z: 487[M+H]⁺

10

20

30

40

50

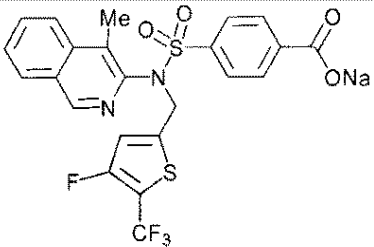
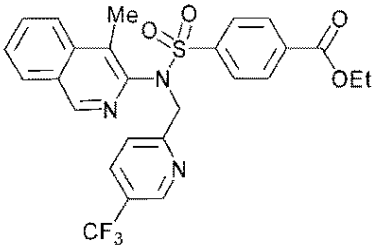
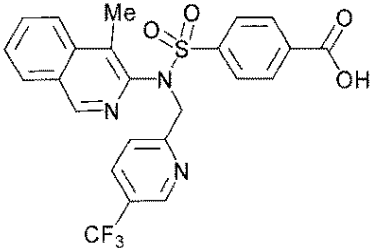
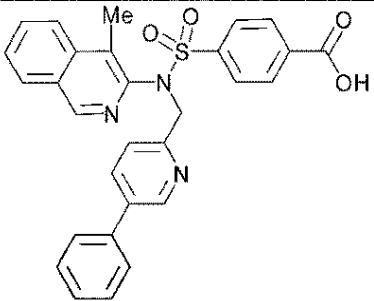
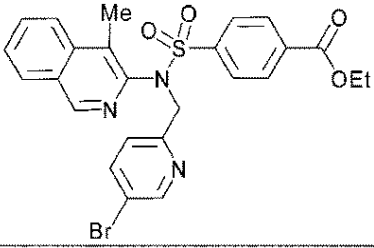
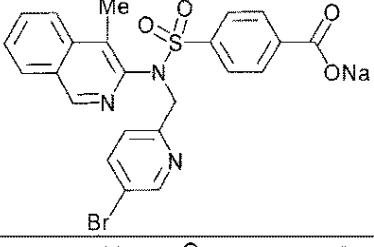
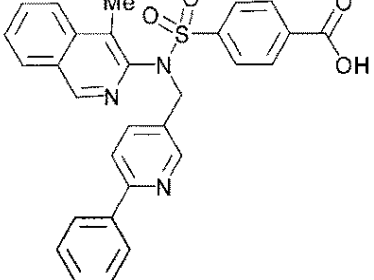
57		固体 APCI-MS m/z: 459[M+H] ⁺
58		固体 APCI-MS m/z: 459[M+H] ⁺
59		粘体 APCI-MS m/z: 501[M+H] ⁺
60		固体 APCI-MS m/z: 473[M+H] ⁺
61		粉末 APCI-MS m/z: 501[M+H] ⁺
62		粉末 APCI-MS m/z: 501[M+H] ⁺
63		粉末 APCI-MS m/z: 553[M+H] ⁺

10

20

30

40

64		粉末 ESI-MS m/z: 523[M-Na] ⁻
65		粉末 APCI-MS m/z: 530[M+H] ⁺
66		粉末 APCI-MS m/z: 502[M+H] ⁺
67		粉末 APCI-MS m/z: 510[M+H] ⁺
68		固体 APCI-MS m/z: 540/542[M+H] ⁺
69		粉末 ESI-MS m/z: 510/512[M-Na] ⁻
70		固体 APCI-MS m/z: 510[M+H] ⁺

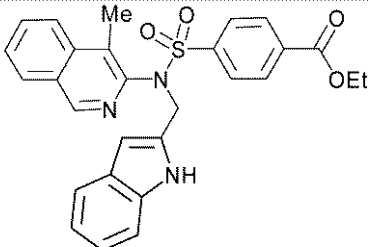
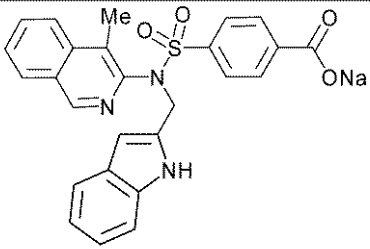
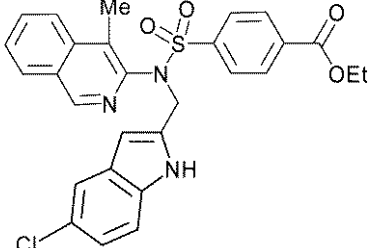
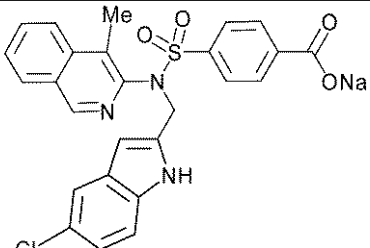
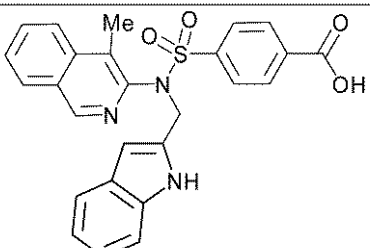
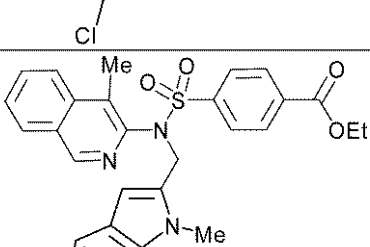
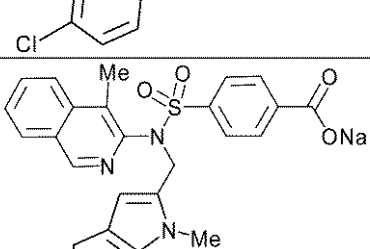
10

20

30

40

50

71		粉末 APCI-MS m/z: 500[M+H] ⁺
72		粉末 ESI-MS m/z: 470[M-Na] ⁻
73		粉末 APCI-MS m/z: 534/536[M+H] ⁺
74		粉末 ESI-MS m/z: 504/506[M-Na] ⁻
75		粉末 ESI-MS m/z: 504/506[M-Na] ⁻
76		粉末 APCI-MS m/z: 549/551[M+H] ⁺
77		粉末 ESI-MS m/z: 518/520[M-Na] ⁻

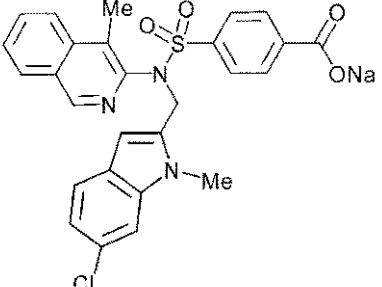
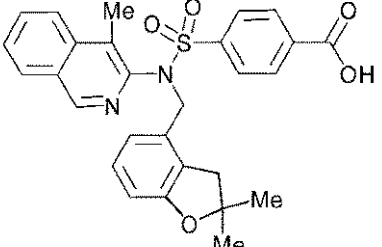
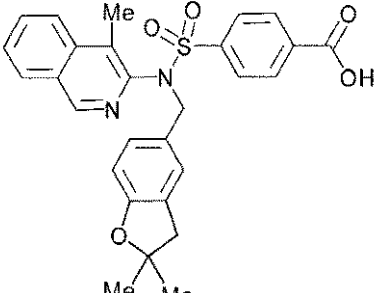
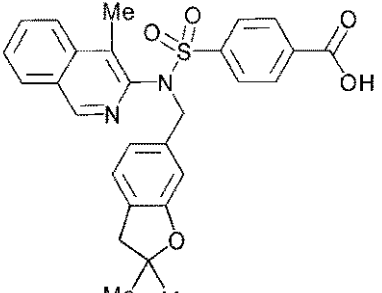
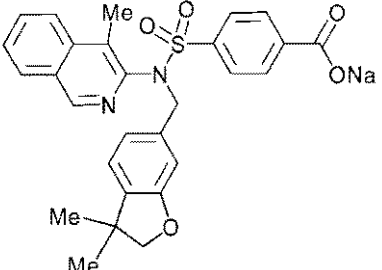
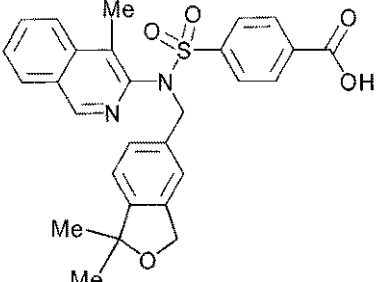
10

20

30

40

50

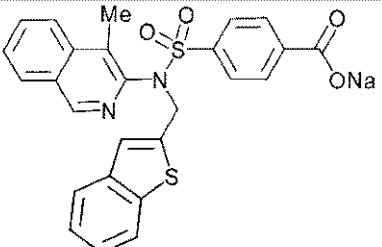
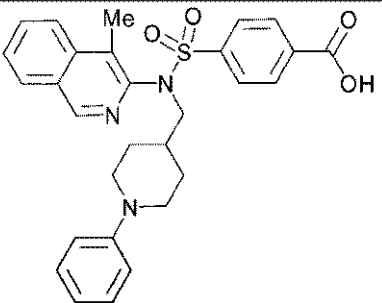
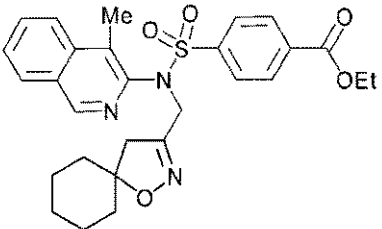
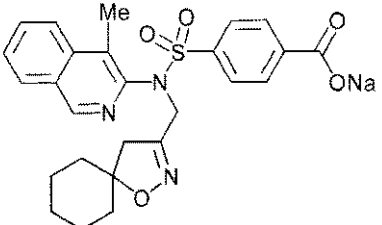
78		粉末 ESI-MS m/z: 518/520[M-Na]⁻
79		粉末 APCI-MS m/z: 503[M+H]⁺
80		粉末 APCI-MS m/z: 503[M+H]⁺
81		粉末 APCI-MS m/z: 503[M+H]⁺
82		粉末 ESI-MS m/z: 501[M-Na]⁻
83		粉末 APCI-MS m/z: 503[M+H]⁺

10

20

30

40

84		粉末 ESI-MS m/z: 487[M-Na]⁻
85		固体 APCI-MS m/z: 516[M+H]⁺
86		粉末 APCI-MS m/z: 522[M+H]⁺
87		粉末 ESI-MS m/z: 492[M-Na]⁻

【0183】

実施例 88～91

対応原料化合物を実施例 7、8 および／または 2 と同様に処理することにより、下記第 3 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0184】

10

20

30

【表 3】

第 3 表

実施例	構造式	物性値等
88		固体 APCI-MS m/z: 527[M+H] ⁺
89		固体 APCI-MS m/z: 527[M+H] ⁺
90		粉末 APCI-MS m/z: 502[M+H] ⁺
91		粉末 ESI-MS m/z: 472[M-Na] ⁺

【0185】

実施例 92～95

対応原料化合物を実施例 9 および／または 10 と同様に処理することにより、下記第 4 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0186】

10

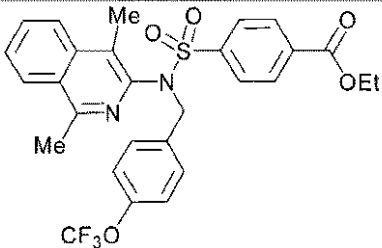
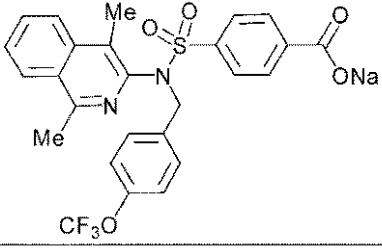
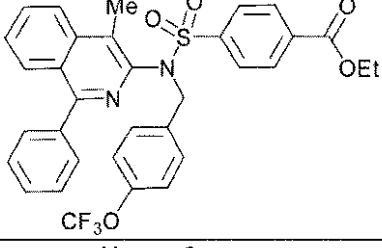
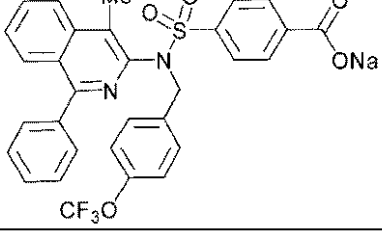
20

30

40

【表 4】

第 4 表

実施例	構造式	物性値等
92		粉末 APCI-MS m/z: 559[M+H] ⁺
93		粉末 ESI-MS m/z: 529[M-Na] ⁻
94		粉末 APCI-MS m/z: 621[M+H] ⁺
95		粉末 ESI-MS m/z: 591[M-Na] ⁻

【0187】

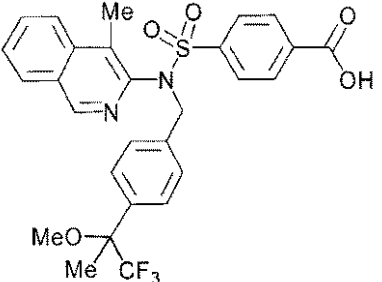
実施例 9 6

対応原料化合物を実施例 1 3 および 1 4 と同様に処理することにより、下記第 5 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0188】

【表 5】

第 5 表

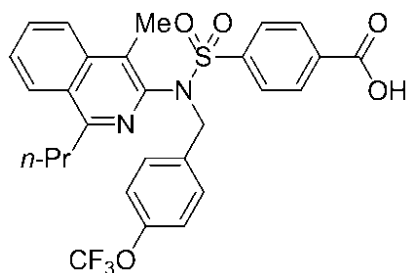
実施例	構造式	物性値等
96		固体 APCI-MS m/z: 559[M+H] ⁺

【0189】

実施例 9 7 :

4-（{（4-メチル-1-プロピルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸の製造

【化57】



10

(1) 実施例9-(1)で合成した4-（{（1-ブロモ-4-メチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（93.5mg, 0.15mmol）および1-プロペニルポロン酸を実施例7-(2)と同様の方法で処理することにより、4-（{（4-メチル-1-[(1E)-プロプ-1-エン-1-イル]イソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（86.9mg, 99%）を薄黄色の粘体として得た。

APCI-MS: m/z 585 [M+H]⁺

(2) 上記化合物（86.9mg, 0.149mmol）のテトラヒドロフラン（5mL）溶液に酸化プラチナ（3.4mg, 0.0149mmol）を加え、水素気流下、室温で3時間攪拌した。酢酸エチルを用いて珪藻土ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮することにより、粗4-（{（4-メチル-1-プロピルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチルを得た。

20

(3) 上記粗生成物を実施例14と同様の方法で処理することにより、4-（{（4-メチル-1-プロピルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸（70.3mg, 84%, 二段階収率）を白色粉末として得た。

APCI-MS: m/z 559 [M+H]⁺

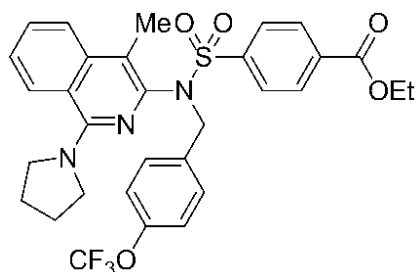
【0190】

30

実施例98:

4-（{（4-メチル-1-ピロリジン-1-イルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチルの製造

【化58】



40

アルゴン気流下、実施例9-(1)で合成した4-（{（1-ブロモ-4-メチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（93.5mg, 0.15mmol）、ピロリジン（0.015mL, 0.18mmol）、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（9.3mg, 0.015mmol）、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム（6.9mg, 0.0075mmol）およびナトリウムt-ブトキシド（20.2mg, 0.21mmol）のトルエン（2mL）混合物を、100℃にて4時間攪拌した。室温まで冷却した後、ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

50

トグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１０％→２５％）で精製し、４－（{（４－メチル－１－ピロリジン－１－イルイソキノリン－３－イル）[４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（２２．４ｍｇ，２４％）を黄色粘体として得た。

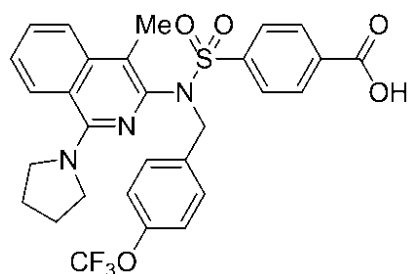
A P C I－M S：m/z 614 [M+H]⁺

【0191】

実施例 99：

４－（{（４－メチル－１－ピロリジン－１－イルイソキノリン－３－イル）[４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸の製造

【化 59】



実施例 98 で製造した 4－（{（４－メチル－１－ピロリジン－１－イルイソキノリン－３－イル）[４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（２２．４ｍｇ，０．０３６５ｍｍｏｌ）を実施例 14 と同様の方法で処理することにより、４－（{（４－メチル－１－ピロリジン－１－イルイソキノリン－３－イル）[４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸（２０．８ｍｇ，９７％）を黄色粉末として得た。

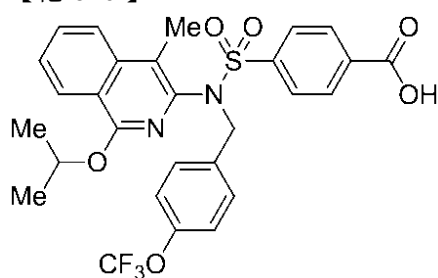
A P C I－M S：m/z 586 [M+H]⁺

【0192】

実施例 100：

４－（{（１－イソプロポキシ－４－メチルイソキノリン－３－イル）[４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸の製造

【化 60】



アルゴン気流下、実施例 9－（１）で製造した 4－（{（１－ブromo－４－メチルイソキノリン－３－イル）[４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチル（９３．５ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、水素化ナトリウム（６０．０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）懸濁液に 2－プロパノール（０．１１５ｍＬ，１．５ｍｍｏｌ）を加え、４時間加熱還流した。２ｍｍｏｌ／Ｌ塩酸により中和し、クロロホルムを加えて攪拌した後、分液し、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム＝２％→１０％）で精製し、４－（{（１－イソプロポキシ－４－メチルイソキノリン－３－イル）[４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸（５３．１ｍｇ，５８％）を茶色粉末として得た。

A P C I－M S：m/z 575 [M+H]⁺

【0193】

10

20

30

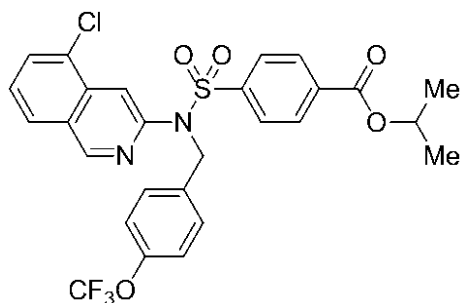
40

50

実施例 101:

4-({(5-クロロイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸イソプロピルの製造

【化 6 1】



10

(1) 参考例 21 で得られた 1-ブロモ-5-クロロイソキノリン-3-アミン (258 mg, 1 mmol)、4-クロロスルホニル安息香酸エチルおよび 1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンを実施例 1-(1) および (2) と同様の方法で処理することにより、4-({(1-ブロモ-5-クロロイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸エチルを茶色固体として得た。

APCI-MS: m/z 643/645/647 [M+H]⁺

(2) アルゴン気流下、上記化合物 (193 mg, 0.3 mmol)、酢酸パラジウム (3.4 mg, 0.015 mmol)、トリフェニルホスフィン (15.7 mg, 0.06 mmol) および炭酸カリウム (82.9 mg, 0.6 mmol) の 2-プロパノール (2 mL) 混合物を、6 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルを加えてろ過し、不溶物を除去した。ろ液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=10%→30%) で精製し、4-({(5-クロロイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸イソプロピル (81.2 mg, 47%) を薄黄色粘体として得た。

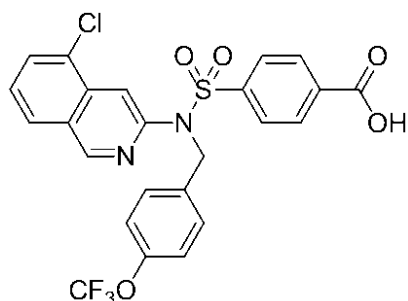
APCI-MS: m/z 579/581 [M+H]⁺

【0194】

実施例 102:

4-({(5-クロロイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸の製造

【化 6 2】



40

実施例 101 で製造した 4-({(5-クロロイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸イソプロピル (42.2 mg, 0.0729 mmol) を実施例 14 と同様の方法で処理することにより、4-({(5-クロロイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸 (35.8 mg, 91%) を白色粉末として得た。

APCI-MS: m/z 537/539 [M+H]⁺

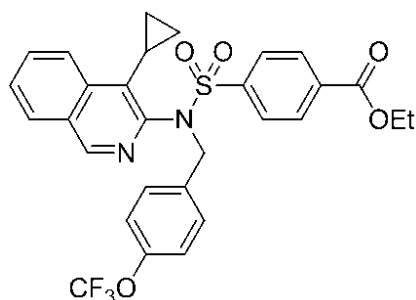
【0195】

実施例 103:

4-({(4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキ

50

シ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸エチルの製造
【化 6 3】



実施例 1 5 3 で製造した 4-((4-ブロモイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸エチル (65.0 mg, 0.107 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (27.0 mg, 0.321 mmol)、酢酸パラジウム (2.5 mg, 0.011 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (5.9 mg, 0.021 mmol) およびリン酸三カリウム (79.0 mg, 0.375 mmol) の水 (0.027 mL) およびトルエン (0.54 mL) 混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃にて5時間攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=95：5→65：35) で精製し、4-((4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸エチル (46.7 mg, 78%) を白色粉末として得た。

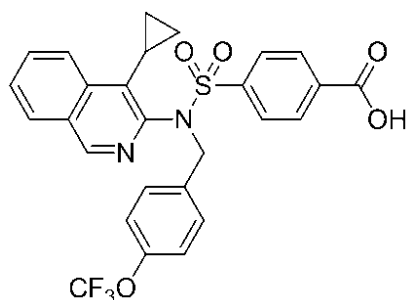
A P C I - M S m/z : 571 [M+H]⁺.

【0196】

実施例 1 0 4 :

4-((4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸の製造

【化 6 4】



実施例 1 0 3 で製造した 4-((4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸エチル (46.0 mg, 0.081 mmol) を実施例 1 4 と同様の方法で処理することにより、4-((4-シクロプロピルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) 安息香酸 (41.1 mg, 91%) を白色粉末として得た。

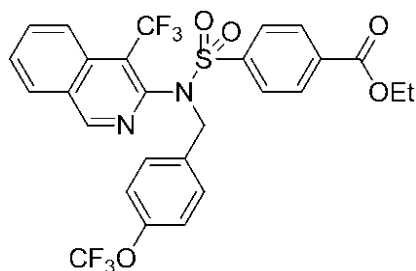
A P C I - M S m/z : 543 [M+H]⁺.

【0197】

実施例 1 0 5 :

4-([4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] [4-(トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] アミノ} スルホニル) 安息香酸エチルの製造

【化 6 5】



(1) イソキノリン-3-アミンおよび4-クロロスルホニル安息香酸エチルを実施例 1-(1)と同様の方法で処理することにより、4-[(イソキノリン-3-イルアミノ)スルホニル]安息香酸エチルを白色粉末として得た。

A P C I-M S m/z: 357 [M+H]⁺.

(2) 上記化合物(356.0mg, 1.00mmol)およびN-ヨードコハク酸イミド(337.0mg, 1.50mmol)の酢酸(5mL)混合物を、アルゴン雰囲気下、80℃にて8時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=19:1→3:2)で精製し、4-{[(4-ヨードイソキノリン-3-イル)アミノ]スルホニル}安息香酸エチル(250.0mg, 52%)を淡赤色粉末として得た。

A P C I-M S m/z: 483 [M+H]⁺.

(3) 上記化合物(96.0mg, 0.20mmol)を実施例1-(2)と同様の方法で処理することにより、4-{[(4-ヨードイソキノリン-3-イル)[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ]スルホニル}安息香酸エチル(122.0mg, 93%)を白色粉末として得た。

A P C I-M S m/z: 657 [M+H]⁺.

(4) 上記化合物(116.0mg, 0.18mmol)を実施例11-(2)と同様の方法で処理することにより、4-{[(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)[4-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-イル]アミノ]スルホニル}安息香酸エチル(95.0mg, 90%)を白色粉末として得た。

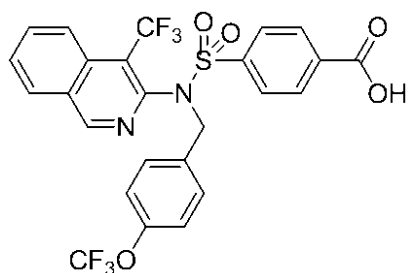
A P C I-M S m/z: 599 [M+H]⁺.

【0198】

実施例106:

4-{[(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)[4-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-イル]アミノ]スルホニル}安息香酸の製造

【化 6 6】



実施例105で製造した4-{[(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)[4-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-イル]アミノ]スルホニル}安息香酸エチル(93.0mg, 0.16mmol)を実施例14と同様の方法で処理することにより、4-{[(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)[4-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-イル]アミノ]スルホニル}安息香酸(77.7mg, 88%)を白色粉末

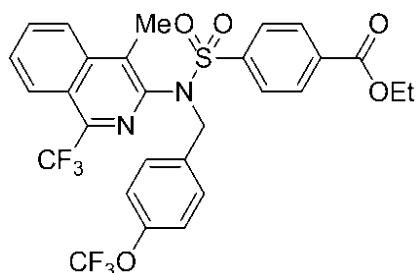
として得た。

A P C I - M S m/z : 571 [M+H]⁺.

【0199】

実施例107:

4- ({ [4-メチル-1- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチルの製造
【化67】



10

(1) 実施例9-(1)で製造した4- ({ (1-ブロモ-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチル (93.5 mg, 0.15 mmol) を参考例3-(1)と同様の方法で処理することにより、4- ({ (1-ヨード-4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチル (73.7 mg, 73%) を白色固体として得た。

20

A P C I - M S : m/z 671 [M+H]⁺

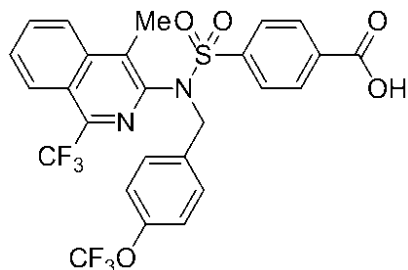
(2) 上記化合物 (73.7 mg, 0.11 mmol) を実施例11-(2)と同様の方法で処理することにより、4- ({ [4-メチル-1- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチル (52.7 mg, 78%) を白色固体として得た。

A P C I - M S : m/z 613 [M+H]⁺

【0200】

実施例108:

4- ({ [4-メチル-1- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸の製造
【化68】



40

実施例107で製造した4- ({ [4-メチル-1- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチル (52.7 mg, 0.086 mmol) を実施例14と同様の方法で処理することにより、4- ({ [4-メチル-1- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸 (47.8 mg, 95%) を白色粉末として得た。

A P C I - M S : m/z 585 [M+H]⁺

【0201】

実施例109:

4- ({ [1-イソプロピル-4- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸の製造

50

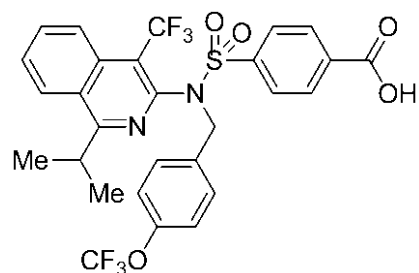
CCOC(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2C3=CC=CC=C3C(=O)C(C)=C(C)C2=CC=C(C(F)(F)F)C1=CC=CC=C1C(F)(F)F

(1) 参考例 25 で得られた 4-ヨード-1-イソプロピルイソキノリン-3-アミン、4-クロルスルホニル安息香酸エチルおよび 1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンを、実施例 1-(1) および (2) と同様の方法で処理することにより、4-({ (4-ヨード-1-イソプロピルイソキノリン-3-イル) [4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチルを白色粉末として得た。

(2) 上記化合物を実施例 11-(2)と同様の方法で処理することにより、4-({[1-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-イル][4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチルを白色粉末として得た。

【 0 2 0 2 】

4-（{ [1-イソプロピル-4-（トリフルオロメチル）イソキノリン-3-イル]
[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸の製造
【化70】

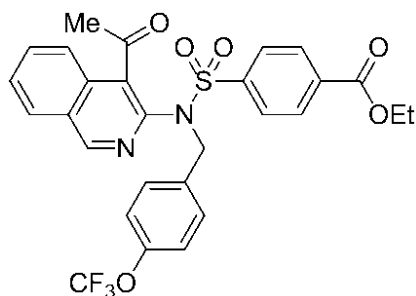


実施例 109 で製造した 4- ({ [1-イソプロピル-4- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸エチルを実施例 14 と同様の方法で処理することにより、 4- ({ [1-イソプロピル-4- (トリフルオロメチル) イソキノリン-3-イル] [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸を白色粉末として得た。

【 0 2 0 3 】

4-（{（4-アセチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル]アミノ}スルホニル）安息香酸エチルの製造

【化 7 1】



実施例 1 5 3 で製造した 4-（{（4-ブロモイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸エチル（1 2 2. 0 m g, 0. 2 0 m m o l）、トリブチル（1-エトキシビニル）スズ（9 4. 0 m g, 0. 2 6 m m o l）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）（1 4. 0 m g, 0. 0 2 m m o l）の 1, 4-ジオキサン（1 m L）混合物を、アルゴン雰囲気下、1 6 時間加熱還流した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、フッ化カリウム水溶液に注いで 6 時間攪拌した。不溶物をろ別した後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。水洗した有機層に 2 m o l / L 塩酸を加えて 3 日間攪拌後、有機層を分離して水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 1 9 : 1 → 3 : 2）で精製し、4-（{（4-アセチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸エチル（5 3. 4 m g, 4 7 %）を白色粉末として得た。

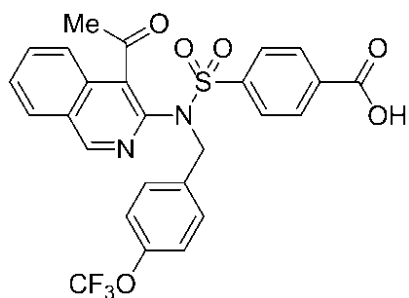
A P C I - M S m / z : 5 7 3 [M + H]⁺.

【0 2 0 4】

実施例 1 1 2 :

4-（{（4-アセチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸の製造

【化 7 2】



実施例 1 1 1 で製造した 4-（{（4-アセチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸エチル（5 1. 0 m g, 0. 0 8 9 m m o l）を実施例 1 4 と同様の方法で処理することにより、4-（{（4-アセチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸（3 6. 9 m g, 7 6 %）を白色粉末として得た。

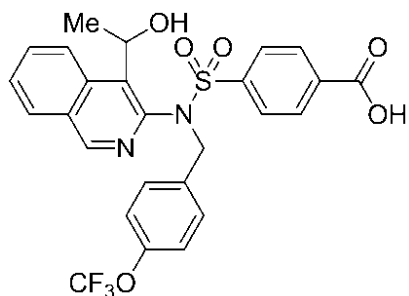
A P C I - M S m / z : 5 4 5 [M + H]⁺.

【0 2 0 5】

実施例 1 1 3 :

4-（{ [4-（1-ヒドロキシエチル）イソキノリン-3-イル] [4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸の製造

【化 7 3】



実施例 112 で製造した 4-（{（4-アセチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸（20.0 mg, 0.036 mmol）のエタノール（1 mL）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（10.0 mg, 0.264 mmol）を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加え、反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈して、水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：0→9：1）で精製し、4-（{[4-（1-ヒドロキシエチル）イソキノリン-3-イル][4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸（17.1 mg, 87%）を白色粉末として得た。

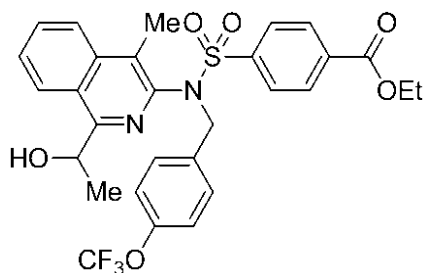
APCI-MS m/z : 547 $[M+H]^+$.

【0206】

実施例 114：

4-（{[1-（1-ヒドロキシエチル）-4-メチルイソキノリン-3-イル][4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸エチルの製造

【化 7 4】



（1） アルゴン気流下、実施例 9-（1）で合成した 4-（{（1-ブロモ-4-メチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸エチル（93.5 mg, 0.15 mmol）、トリブチル（1-エトキシビニル）スズ（0.061 mL, 0.18 mmol）およびジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（5.3 mg, 0.0075 mmol）の 1, 4-ジオキサン（2 mL）混合物を、80℃にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：9→3：7）で精製することにより、粗 4-（{[1-（1-エトキシビニル）-4-メチルイソキノリン-3-イル][4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸エチル（152 mg）を薄黄色の粘体として得た。

（2） 上記粗生成物のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液に、6 mol/L 塩酸（0.5 mL）を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層をあわせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗 4-（{（1-アセチル-4-メチルイソキノリン-3-イル）[4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル] アミノ} スルホニル）安息香酸エチルを得た。

（3） 上記粗生成物のエタノール（5 mL）溶液に、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム

(11.3 mg, 0.3 mmol)を加え、同温にて30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エタノールを減圧濃縮した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：3→1：1)で精製し、4-({[1-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチルイソキノリン-3-イル][4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチル(83.0 mg, 94%, 三段階収率)を無色の粘体として得た。

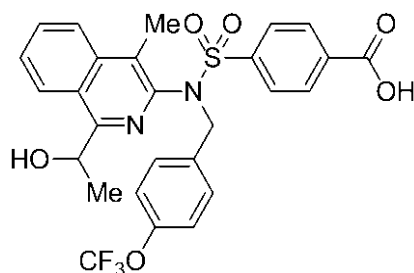
APCI-MS: m/z 589 $[M+H]^+$

【0207】

実施例115:

4-({[1-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチルイソキノリン-3-イル][4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸の製造

【化75】



実施例114で製造した4-({[1-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチルイソキノリン-3-イル][4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチル(83.0 mg, 0.141 mmol)を実施例14と同様の方法で処理することにより、4-({[1-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチルイソキノリン-3-イル][4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}スルホニル)安息香酸(76.0 mg, 96%)を白色粉末として得た。

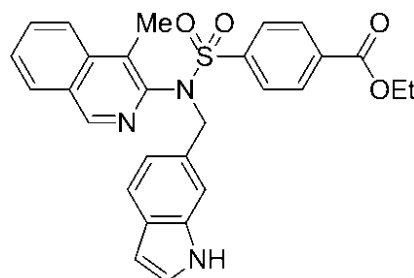
APCI-MS: m/z 561 $[M+H]^+$

【0208】

実施例116:

4-{[(1H-インドール-6-イルメチル)(4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ]スルホニル}安息香酸エチルの製造

【化76】



(1) 6-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(770 mg, 3.1 mmol)および実施例1-(1)で得られた4-({[4-メチルイソキノリン-3-イル]アミノ}スルホニル)安息香酸エチル(887 mg, 2.4 mmol)を実施例3と同様の方法で処理することにより、6-{[4-(エトキシカルボニル)フェニル]スルホニル}(4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ]メチル}-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル(789 mg, 55%)を無色の油状物として得た。

APCI-MS: m/z 600 $[M+H]^+$

(2) 上記化合物(789 mg, 1.32 mmol)のジメチルスルホキシド(5.2

10

20

30

40

50

mL) 溶液に室温にて水 (2.6 mL) を加え、120℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=19：1→2：1) で精製し、4- { [(1H-インドール-6-イルメチル) (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホンイル} 安息香酸エチル (535 mg, 81%) を白色固体として得た。

APCI-MS: m/z 500 [M+H]⁺

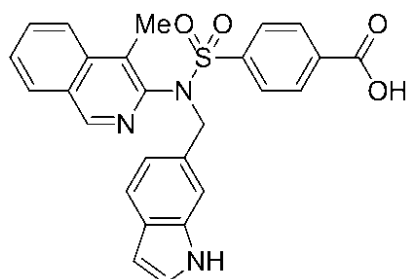
【0209】

実施例117:

4- { [(1H-インドール-6-イルメチル) (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホンイル} 安息香酸の製造

10

【化77】



20

実施例116で製造した4- { [(1H-インドール-6-イルメチル) (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホンイル} 安息香酸エチル (62 mg, 0.13 mmol) を実施例8と同様の方法で処理することにより、4- { [(1H-インドール-6-イルメチル) (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホンイル} 安息香酸 (28 mg, 48%) を白色固体として得た。

APCI-MS: m/z 472 [M+H]⁺

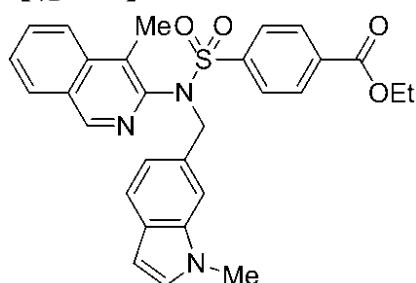
【0210】

実施例118

4- { [[(1-メチル-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホンイル} 安息香酸エチルの製造

30

【化78】



(1) 参考例52で得られた(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)メタノール (245 mg, 1.50 mmol) および実施例1-(1)で得られた4- { [(4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホンイル} 安息香酸エチル (427 mg, 1.15 mmol) を実施例3と同様の方法で処理することにより、4- { [[(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホンイル} 安息香酸エチル (127 mg, 21%) を白色固体として得た。

40

APCI-MS: m/z 516 [M+H]⁺

(2) 上記化合物 (125 mg, 0.24 mmol) の1,4-ジオキサソ (12 mL) 溶液に、室温にて2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノ (61 mg, 0.26 mmol) を加え、同温で3日間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、3時

50

間攪拌した後、珪藻土ろ過を行い、不溶物をろ別した。このろ液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→3：1）で精製することにより、4- { [[(1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル（87mg, 70%）を白色固体として得た。

APCI-MS: m/z 514 [M+H]⁺

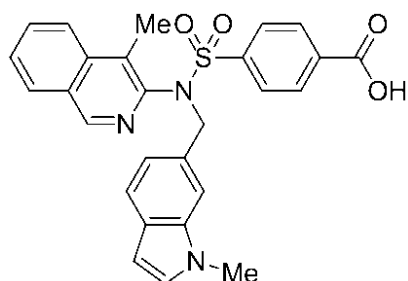
【0211】

実施例119:

4- { [[(1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ] スルホニル} 安息香酸の製造

10

【化79】



20

実施例118で製造した4- { [[(1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル（83mg, 0.16mmol）を実施例8と同様の方法で処理することにより、4- { [[(1-メチル-1H-インドール-6-イル)メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ] スルホニル} 安息香酸（65mg, 83%）を白色固体として得た。

MS: 486 [M+H]⁺, APCI

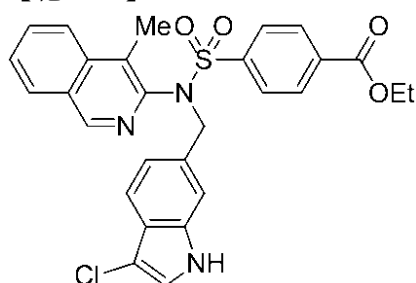
【0212】

実施例120:

4- { [[(3-クロロ-1H-インドール-6-イル)メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ] スルホニル} 安息香酸エチルの製造

30

【化80】



実施例116で製造した4- { [(1H-インドール-6-イル)メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル（177mg, 0.36mmol）のテトラヒドロフラン（1.8mL）溶液に、室温にてN-クロロコハク酸イミド（57mg, 0.43mmol）を加え17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1→1：1）で精製し、4- { [[(3-クロロ-1H-インドール-6-イル)メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル)アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル（124mg, 65%）を白色固体として得た。

40

APCI-MS: m/z 534 / 536 [M+H]⁺

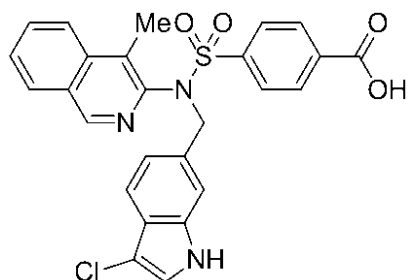
【0213】

実施例121:

50

4- { [[(3-クロロ-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸の製造

【化81】



10

実施例120で製造した4- { [[(3-クロロ-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル (32 mg, 0.06 mmol) を実施例8と同様の方法で処理することにより、4- { [[(3-クロロ-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸 (8 mg, 28%) を白色固体として得た。

APCI-MS: m/z 506/508 [M+H]⁺

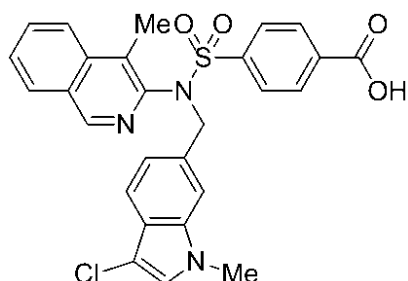
【0214】

実施例122:

4- { [[(3-クロロ-1-メチル-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸の製造

20

【化82】



30

(1) 実施例120で製造した4- { [[(3-クロロ-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル (81 mg, 0.15 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム (9 mg, 0.22 mmol) を加え、同温にて30分間撹拌した。反応液にヨウ化メチル (29 μL, 0.46 mmol) を加え、室温にて18時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 → 2:1) で精製し、粗4- { [[(3-クロロ-1-メチル-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸エチル (53.0 mg) を無色粉末として得た。

40

(2) 上記粗生成物を実施例8と同様の方法で処理することにより、4- { [[(3-クロロ-1-メチル-1H-インドール-6-イル) メチル] (4-メチルイソキノリン-3-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸 (38 mg, 48%, 二段階収率) を白色固体として得た。

APCI-MS: m/z 520/522 [M+H]⁺

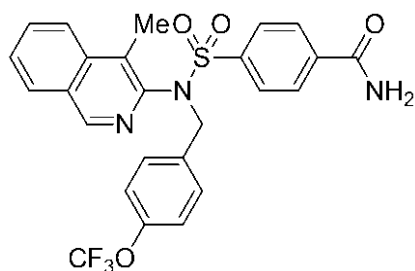
【0215】

実施例123:

4- ({ (4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} スルホニル) ベンズアミドの製造

50

【化 8 3】



実施例 2 で製造した 4- ({ (4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフル
 オロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸ナトリウム (100 mg, 0.
 186 mmol)、塩化アンモニウム (50 mg, 0.929 mmol) および N, N-
 ジイソプロピルエチルアミン (162 μ L, 0.929 mmol) の N, N-ジメチルア
 セトアミド (1.8 mL) 溶液に、0℃にて 2- (1H-7-アザベンゾトリアゾール-
 1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタ
 ンアミニウム (85 mg, 0.223 mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液
 に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を合わせ水に
 て 2 回洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク
 ロロホルム：メタノール=100：0→91：9) で精製することにより、4- ({ (4-
 メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ }
 スルホニル) ベンズアミド (26 mg, 27%) を無色粉末として得た。

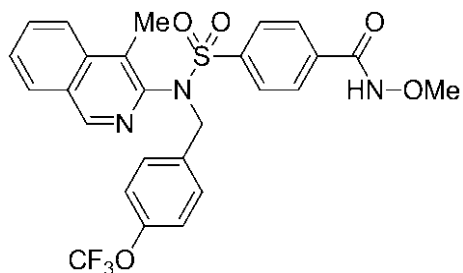
APCI-MS: m/z 516 [M+H]⁺

【0216】

実施例 124:

N-メトキシ-4- ({ (4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフルオ
 メトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) ベンズアミドの製造

【化 8 4】



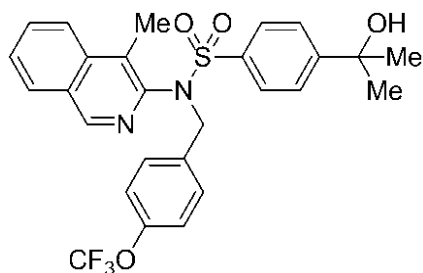
実施例 2 で製造した 4- ({ (4-メチルイソキノリン-3-イル) [4- (トリフル
 オロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) 安息香酸ナトリウム (107.7 mg,
 0.200 mmol) のクロロホルム (1 mL) 懸濁液に、二塩化オキサリル (21 μ L,
 0.240 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した後、再度、二塩化オキサリル (2
 1 μ L, 0.24 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、
 得られた残渣をクロロホルム (1 mL) に懸濁し、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩
 (50.1 mg, 0.600 mmol) およびトリエチルアミン (139 μ L, 1.00
 mmol) のクロロホルム (1 mL) 懸濁液に滴下して、室温で 1 時間撹拌した。得られ
 た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1→0：
 10) で精製し、N-メトキシ-4- ({ (4-メチルイソキノリン-3-イル) [4-
 (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } スルホニル) ベンズアミド (88.1 mg,
 81%) を白色粉末として得た。

APCI-MS m/z: 546 [M+H]⁺.

【0217】

実施例 125:

4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-N-(4-メチルイソキノリン-3-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ベンゼンスルホンアミドの製造
【化85】



10

実施例152で製造した4-アセチル-N-(4-メチルイソキノリン-3-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ベンゼンスルホンアミド(98mg, 0.190mmol)のジエチルエーテル(2mL)溶液に、0℃にてメチルマグネシウムブロミド(テトラヒドロフラン溶液、3mol/L, 0.229mmol)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に1mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせて減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=80：20→40：60)で精製することにより、(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-N-(4-メチルイソキノリン-3-イル)-N-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ベンゼンスルホンアミド(83mg, 82%)を無色粉末として得た。

20

APCI-MS m/z : 531 [M+H]⁺.

【0218】

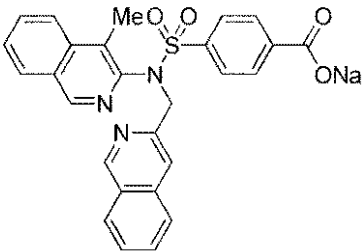
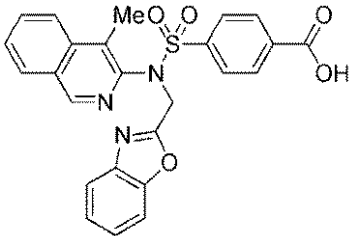
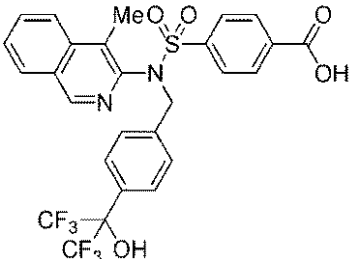
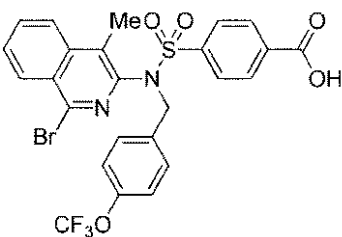
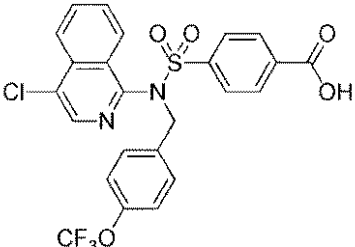
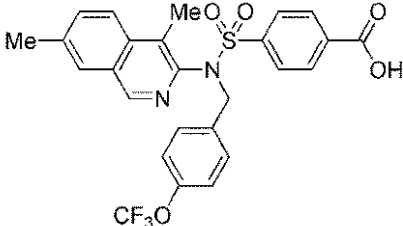
実施例126～158

対応原料化合物を実施例1、2および/または8と同様に処理することにより、下記第6表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0219】

【表 6】

第 6 表

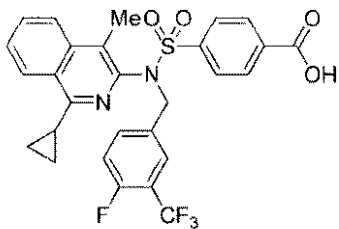
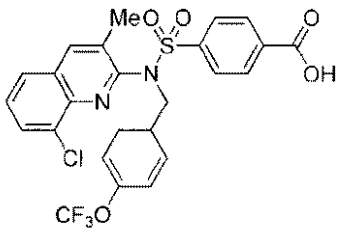
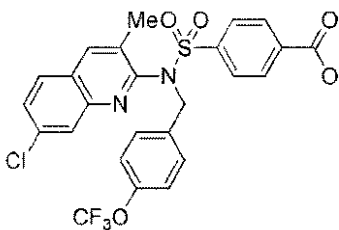
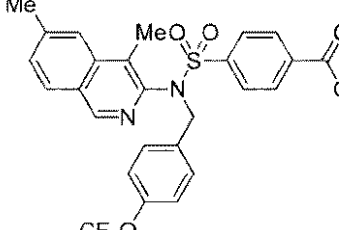
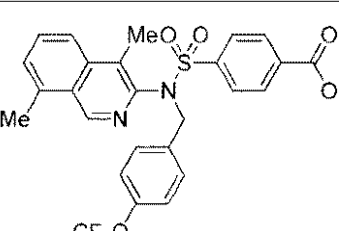
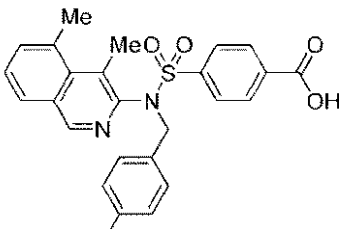
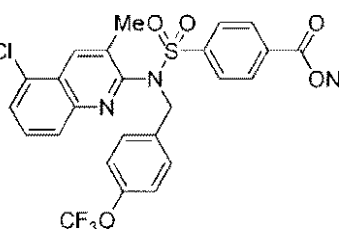
実施例	構造式	物性値等
126		ESI-MS m/z: 482[M-Na] ⁻
127		APCI-MS m/z: 474[M+H] ⁺
128		APCI-MS m/z: 599[M+H] ⁺
129		APCI-MS m/z: 595/597[M+H] ⁺
130		APCI-MS m/z: 537/539[M+H] ⁺
131		APCI-MS m/z: 531[M+H] ⁺

10

20

30

40

132		APCI-MS m/z: 559[M+H] ⁺
133		APCI-MS m/z: 551/553[M+H] ⁺
134		APCI-MS m/z: 551/553[M+H] ⁺
135		APCI-MS m/z: 531[M+H] ⁺
136		APCI-MS m/z: 531[M+H] ⁺
137		APCI-MS m/z: 531[M+H] ⁺
138		ESI-MS m/z: 549/551[M-Na] ⁻

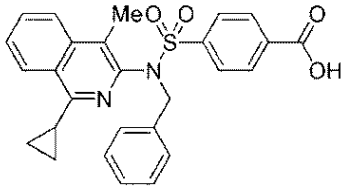
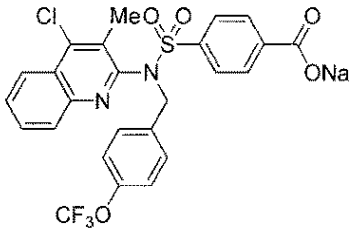
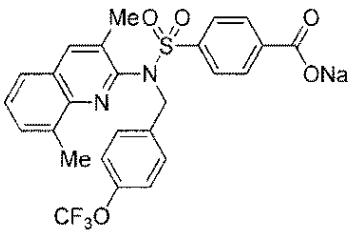
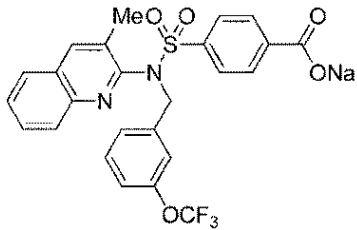
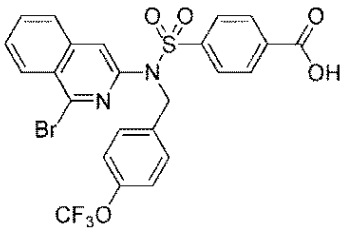
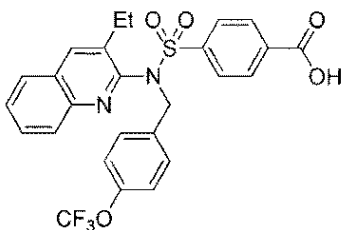
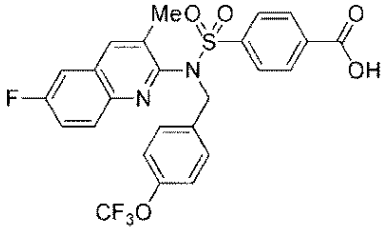
10

20

30

40

50

139		APCI-MS m/z: 473[M+H] ⁺
140		ESI-MS m/z: 549/551[M-Na] ⁻
141		ESI-MS m/z: 529[M-Na] ⁻
142		ESI-MS m/z: 515[M-Na] ⁻
143		APCI-MS m/z: 581/583[M+H] ⁺
144		APCI-MS m/z: 531[M+H] ⁺
145		APCI-MS m/z: 535[M+H] ⁺

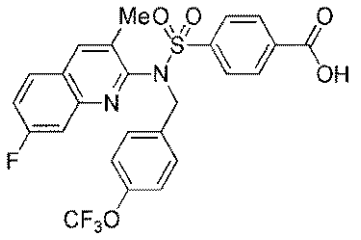
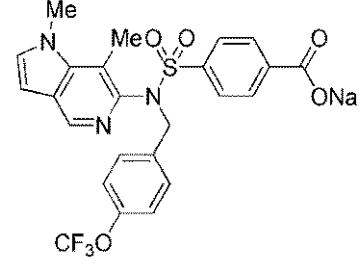
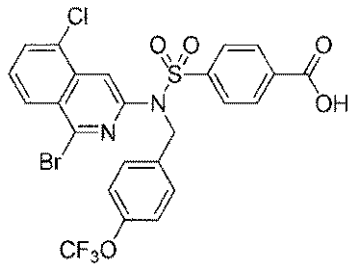
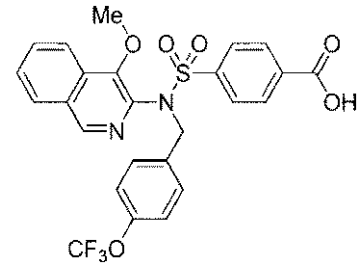
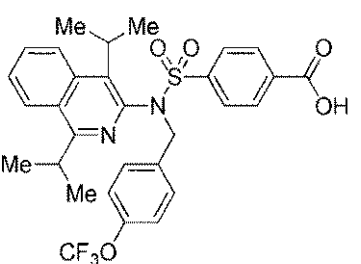
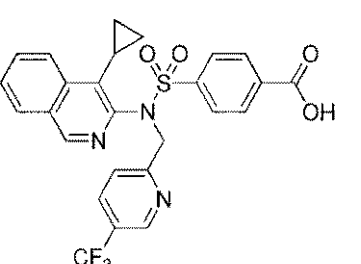
10

20

30

40

50

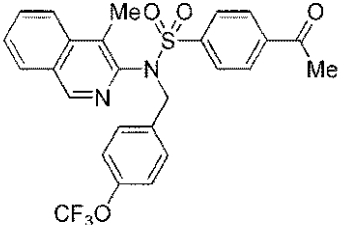
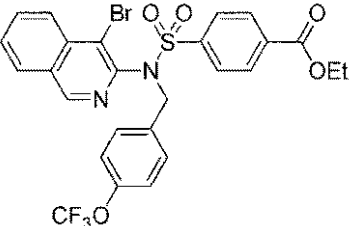
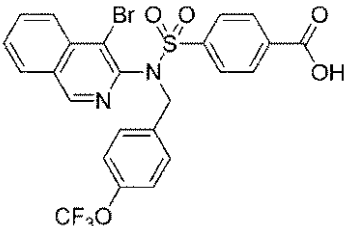
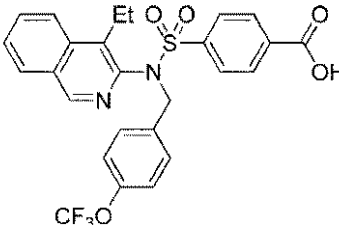
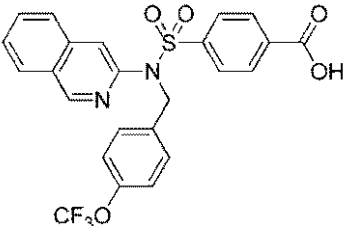
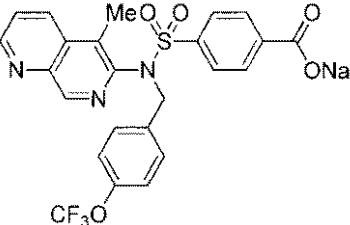
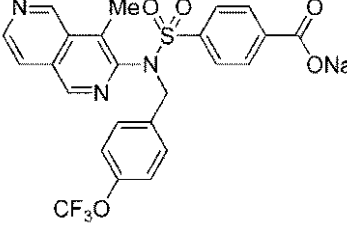
146		APCI-MS m/z: 535[M+H]⁺
147		ESI-MS m/z: 518[M-Na]⁺
148		APCI-MS m/z: 615/617/619[M+H]⁺
149		APCI-MS m/z: 533[M+H]⁺
150		APCI-MS m/z: 587[M+H]⁺
151		APCI-MS m/z: 528[M+H]⁺

10

20

30

40

152		APCI-MS m/z: 515[M+H] ⁺
153		APCI-MS m/z: 609/611[M+H] ⁺
154		APCI-MS m/z: 581/583[M+H] ⁺
155		APCI-MS m/z: 531[M+H] ⁺
156		APCI-MS m/z: 503[M+H] ⁺
157		ESI-MS m/z: 516[M-Na] ⁻
158		ESI-MS m/z: 516[M-Na] ⁻

実施例 1 5 9 ～ 2 1 0

対応原料化合物を実施例 3、4 および／または 8 と同様に処理することにより、下記第 7 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【 0 2 2 1 】

【表 7】

第 7 表

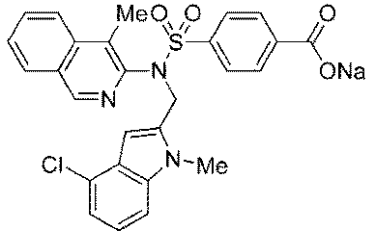
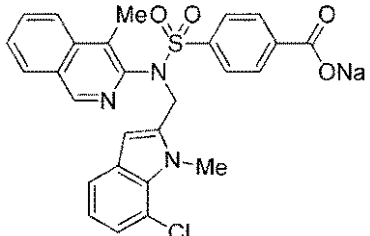
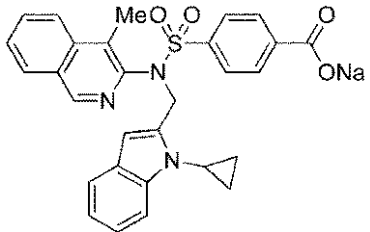
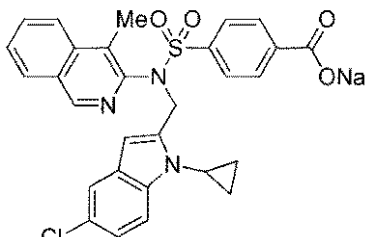
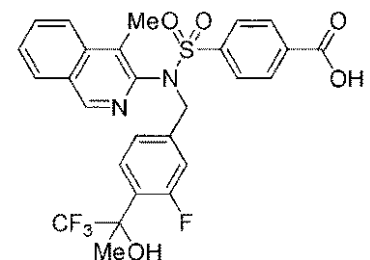
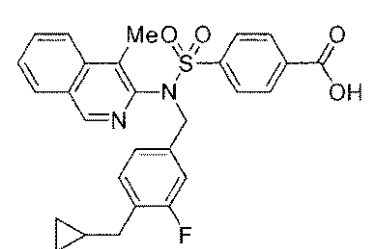
実施例	構造式	物性値等
159		ESI-MS m/z: 484[M-Na] ⁻
160		ESI-MS m/z: 498[M-Na] ⁻
161		ESI-MS m/z: 532/534[M-Na] ⁻
162		ESI-MS m/z: 532/534[M-Na] ⁻
163		ESI-MS m/z: 482[M-Na] ⁻
164		ESI-MS m/z: 487[M-Na] ⁻

10

20

30

40

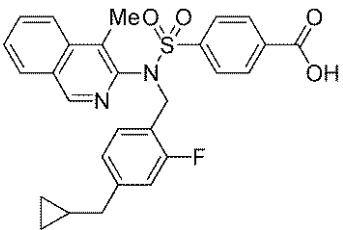
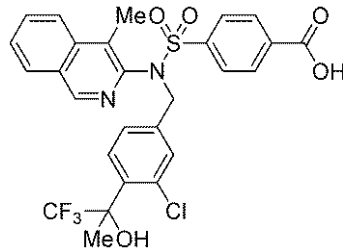
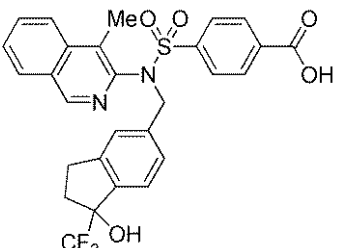
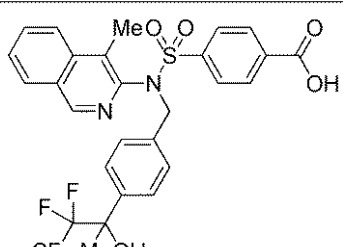
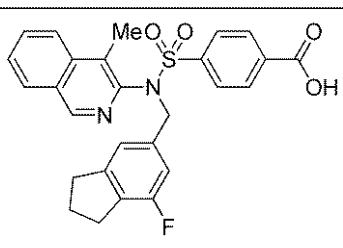
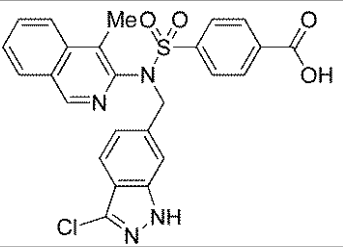
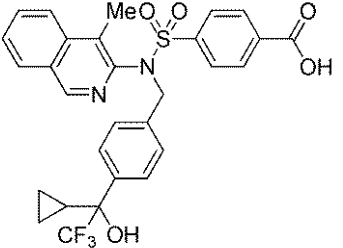
165		ESI-MS m/z: 518/520[M-Na] ⁻
166		ESI-MS m/z: 518/520[M-Na] ⁻
167		ESI-MS m/z: 510[M-Na] ⁻
168		ESI-MS m/z: 544/546[M-Na] ⁻
169		APCI-MS m/z: 563[M+H] ⁺
170		APCI-MS m/z: 505[M+H] ⁺

10

20

30

40

171		APCI-MS m/z: 505[M+H] ⁺
172		APCI-MS m/z: 579[M+H] ⁺
173		APCI-MS m/z: 557[M+H] ⁺
174		APCI-MS m/z: 595[M+H] ⁺
175		APCI-MS m/z: 491[M+H] ⁺
176		APCI-MS m/z: 507/509[M+H] ⁺
177		APCI-MS m/z: 571[M+H] ⁺

10

20

30

40

50

178		APCI-MS m/z: 473[M+H] ⁺
179		APCI-MS m/z: 543[M+H] ⁺
180		APCI-MS m/z: 487[M+H] ⁺
181		APCI-MS m/z: 597/599[M+H] ⁺
182		APCI-MS m/z: 523[M+H] ⁺
183		APCI-MS m/z: 487[M+H] ⁺
184		ESI-MS m/z: 549[M-Na] ⁻

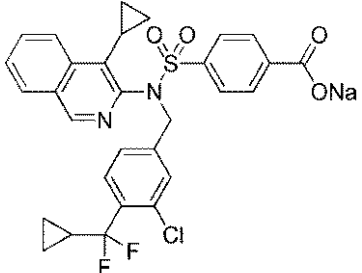
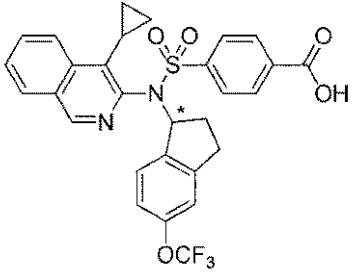
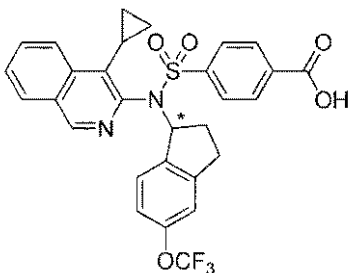
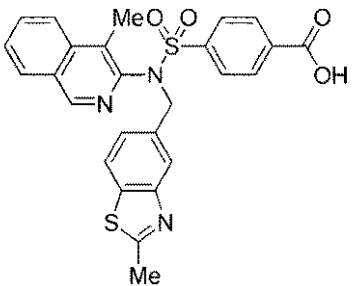
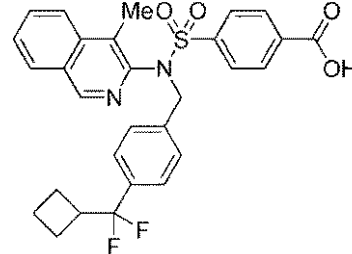
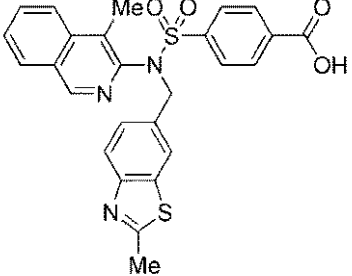
10

20

30

40

50

185		ESI-MS m/z: 581/583[M-Na] ⁻
186	 *単一エナンチオマー	APCI-MS m/z: 569[M+H] ⁺
187	 *実施例 186 と反対のもう 1 つのエナンチオマー	APCI-MS m/z: 569[M+H] ⁺
188		APCI-MS m/z: 504[M+H] ⁺
189		APCI-MS m/z: 537[M+H] ⁺
190		APCI-MS m/z: 504[M+H] ⁺

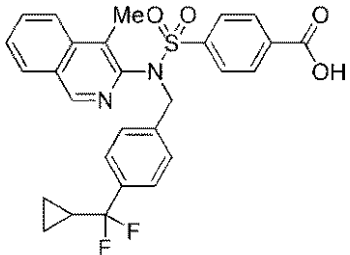
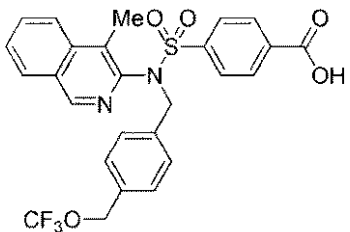
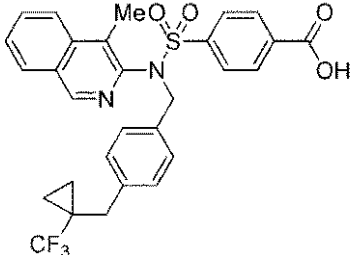
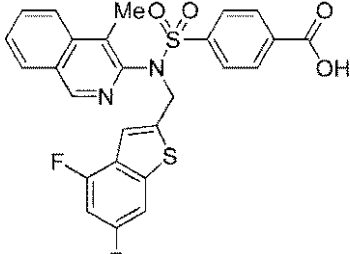
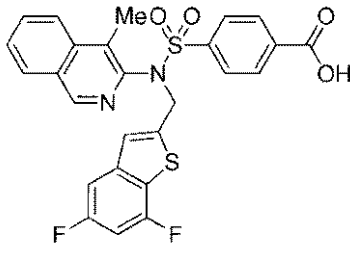
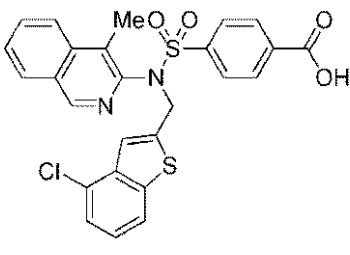
10

20

30

40

50

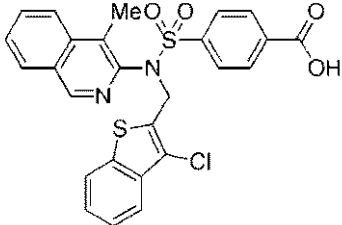
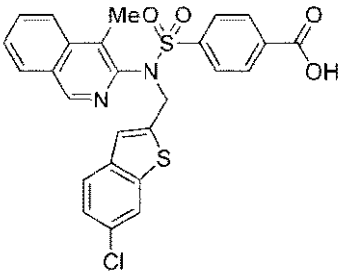
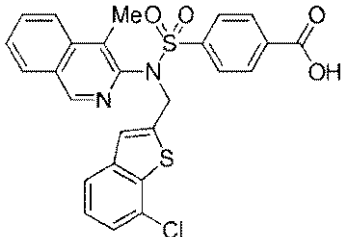
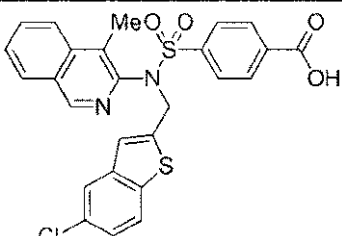
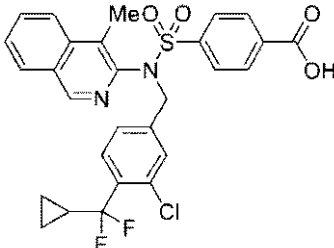
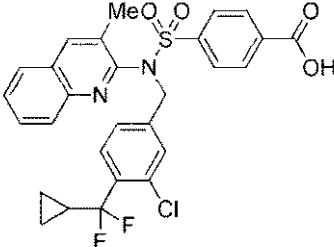
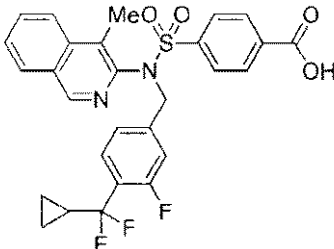
191		APCI-MS m/z: 523[M+H]⁺
192		APCI-MS m/z: 531[M+H]⁺
193		APCI-MS m/z: 555[M+H]⁺
194		APCI-MS m/z: 525[M+H]⁺
195		APCI-MS m/z: 525[M+H]⁺
196		APCI-MS m/z: 523/525[M+H]⁺

10

20

30

40

197		APCI-MS m/z: 523/525[M+H] ⁺
198		APCI-MS m/z: 523/525[M+H] ⁺
199		APCI-MS m/z: 523/525[M+H] ⁺
200		APCI-MS m/z: 523/525[M+H] ⁺
201		APCI-MS m/z: 557/559[M+H] ⁺
202		APCI-MS m/z: 557/559[M+H] ⁺
203		APCI-MS m/z: 541[M+H] ⁺

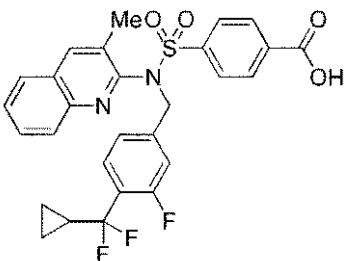
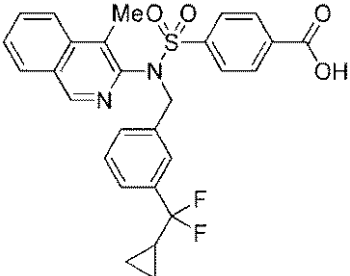
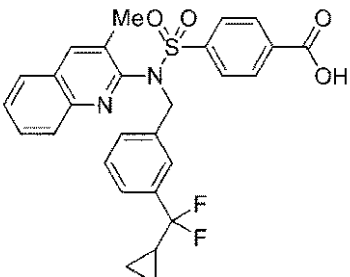
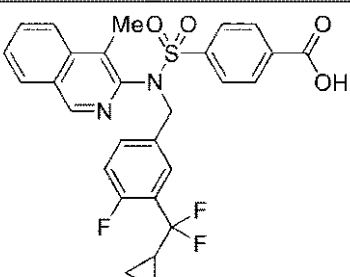
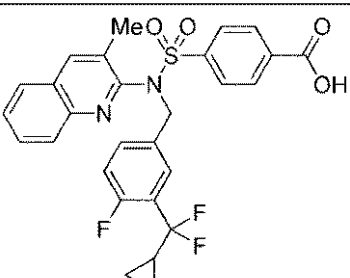
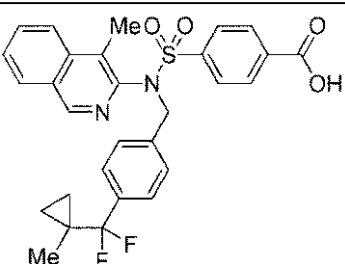
10

20

30

40

50

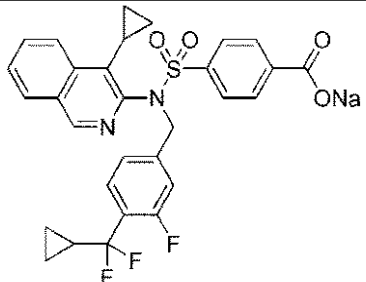
204		APCI-MS m/z: 541[M+H] ⁺
205		APCI-MS m/z: 523[M+H] ⁺
206		APCI-MS m/z: 523[M+H] ⁺
207		APCI-MS m/z: 541[M+H] ⁺
208		APCI-MS m/z: 541[M+H] ⁺
209		APCI-MS m/z: 537[M+H] ⁺

10

20

30

40

210		ESI-MS m/z: 565[M-Na]⁻
-----	---	--

【0222】

10

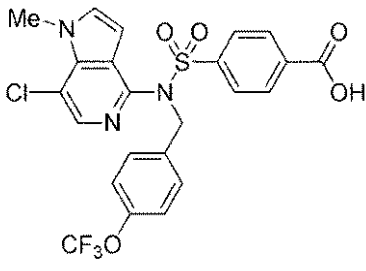
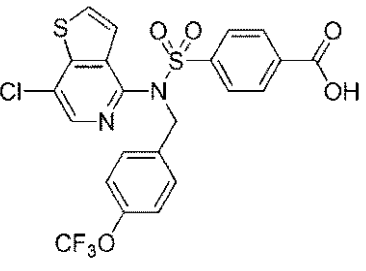
実施例 211 ~ 212

対応原料化合物を実施例 5、6 および／または 8 と同様に処理することにより、下記第 8 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0223】

【表 8】

第 8 表

実施例	構造式	物性値等
211		APCI-MS m/z: 540/542[M+H]⁺
212		APCI-MS m/z: 543/545[M+H]⁺

20

30

【0224】

実施例 213 ~ 218

対応原料化合物を実施例 8、9 および／または 10 と同様に処理することにより、下記第 9 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0225】

40

【表 9】

第 9 表

実施例	構造式	物性値等
213		APCI-MS m/z: 594[M+H] ⁺
214		APCI-MS m/z: 545[M+H] ⁺
215		APCI-MS m/z: 571[M+H] ⁺
216		APCI-MS m/z: 543[M+H] ⁺
217		APCI-MS m/z: 543[M+H] ⁺
218		APCI-MS m/z: 561[M+H] ⁺

【 0 2 2 6 】

実施例 2 1 9 ~ 2 2 4

対応原料化合物を実施例 8、1 3 および／または 1 4 と同様に処理することにより、下記第 1 0 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用

10

20

30

40

50

の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【 0 2 2 7 】

【表 10】
第 10 表

実施例	構造式	物性値等
219		APCI-MS m/z: 577[M+H] ⁺
220		APCI-MS m/z: 591[M+H] ⁺
221		ESI-MS m/z: 611[M-Na] ⁺
222		APCI-MS m/z: 593/595[M+H] ⁺
223		APCI-MS m/z: 571[M+H] ⁺
224		APCI-MS m/z: 609[M+H] ⁺

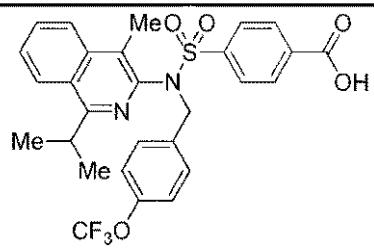
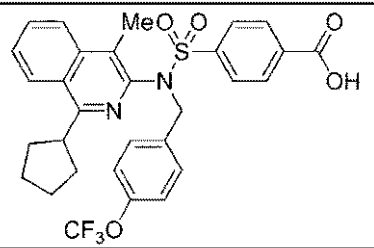
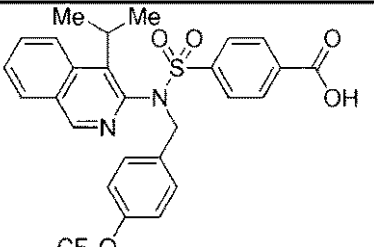
実施例 225～227

対応原料化合物を実施例 97と同様に処理することにより、下記第 11 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0229】

【表 11】

第 11 表

実施例	構造式	物性値等
225		APCI-MS m/z: 559[M+H] ⁺
226		APCI-MS m/z: 585[M+H] ⁺
227		APCI-MS m/z: 545[M+H] ⁺

【0230】

実施例 228～229

対応原料化合物を実施例 100と同様に処理することにより、下記第 12 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0231】

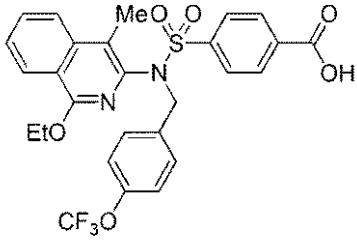
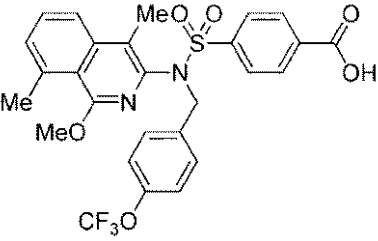
10

20

30

【表 1 2】

第 1 2 表

実施例	構造式	物性値等
228		APCI-MS m/z: 561[M+H] ⁺
229		APCI-MS m/z: 561[M+H] ⁺

10

【0 2 3 2】

実施例 2 3 0

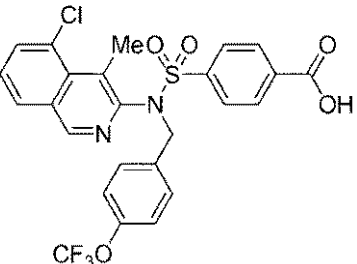
対応原料化合物を実施例 1 0 1 および 1 0 2 と同様に処理することにより、下記第 1 3 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

20

【0 2 3 3】

【表 1 3】

第 1 3 表

実施例	構造式	物性値等
230		APCI-MS m/z: 551/553[M+H] ⁺

30

【0 2 3 4】

実施例 2 3 1 ~ 2 3 2

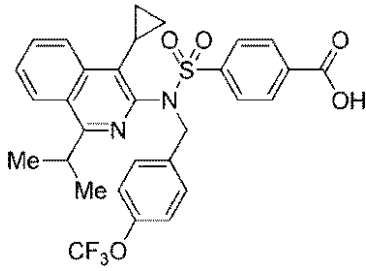
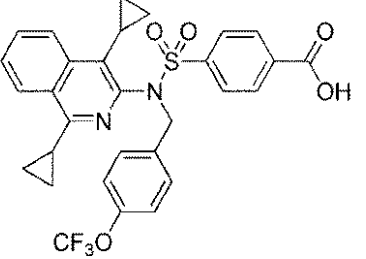
対応原料化合物を実施例 1 0 3 および 1 0 4 と同様に処理することにより、下記第 1 4 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

40

【0 2 3 5】

【表 1 4】

第 1 4 表

実施例	構造式	物性値等
231		APCI-MS m/z: 585[M+H] ⁺
232		APCI-MS m/z: 583[M+H] ⁺

10

【 0 2 3 6 】

20

実施例 2 3 3 ~ 2 3 5

対応原料化合物を実施例 1 0 5 および 1 0 6 と同様に処理することにより、下記第 1 5 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【 0 2 3 7 】

【表 15】

第 15 表

実施例	構造式	物性値等
233		ESI-MS m/z: 609/611[M-Na] ⁻
234		ESI-MS m/z: 577[M-Na] ⁻
235		APCI-MS m/z: 595[M-Na+2H] ⁺

10

20

【0238】

実施例 236 ~ 237

対応原料化合物を実施例 120、121 および／または 122 と同様に処理することにより、下記第 16 表記載の化合物を得た。なお、カルボン酸化合物またはその塩は、それぞれ慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

30

【0239】

【表 16】

第 16 表

実施例	構造式	物性値等
236		APCI-MS m/z: 506/508[M+H] ⁺
237		APCI-MS m/z: 520/522[M+H] ⁺

【0240】

実施例 238～240

対応原料化合物を実施例 123と同様に処理することにより、下記第 17 表記載の化合物を得た。

【0241】

【表 17】

第 17 表

実施例	構造式	物性値等
238		APCI-MS m/z: 530[M+H] ⁺
239		APCI-MS m/z: 541[M+H] ⁺
240		APCI-MS m/z: 560[M+H] ⁺

【0242】

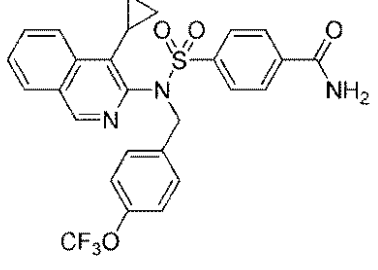
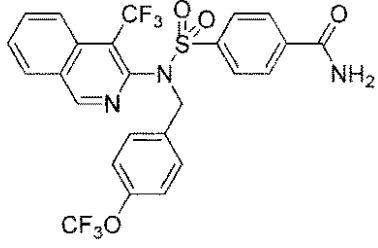
実施例 241～242

対応原料化合物を実施例 124 と同様に処理することにより、下記第 18 表記載の化合物を得た。

【0243】

【表 18】

第 18 表

実施例	構造式	物性値等
241		APCI-MS m/z: 542[M+H] ⁺
242		APCI-MS m/z: 570[M+H] ⁺

10

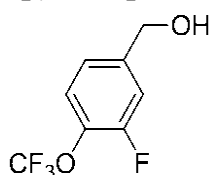
20

【0244】

参考例 1：

〔3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル〕メタノールの製造

【化 86】



30

(1) 3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (1.00 g, 4.46 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、0℃にてチオニルクロリド (1.33 g, 11.2 mmol) を加えた。反応溶液をゆっくり室温まで昇温し、そのまま終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水にあげ酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：0→9：1) で精製することにより 3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル (0.72 g, 64%) を無色透明の油状物として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.35 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.77-7.73 (1H, m), 7.92-7.90 (1H, m), 8.00 (1H, dd, J=10.6, 1.9 Hz)。

(2) 上記化合物 (698 mg, 2.77 mmol) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液に、0℃にて水素化アルミニウムリチウム (79 mg, 2.08 mmol) を加えた。同温にて 30 分攪拌後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を 0℃に冷却後ジエチルエーテル、および 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え同温で 15 分間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=6：1→2：1) で精製し、標記化合物、〔3

50

ーフルオロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］メタノール（０．５２ｇ，９０％）を無色透明の油状物として得た。

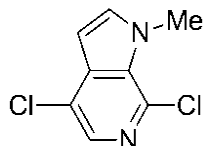
$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ４．５３（２Ｈ， d ， $J=5.4\text{Hz}$ ），５．４４（１Ｈ， t ， $J=5.7\text{Hz}$ ），７．２６（１Ｈ， m ），７．４０（１Ｈ， dd ， $J=11.5$ ， 1.5Hz ），７．５３－７．４９（１Ｈ， m ）．

【０２４５】

参考例２：

４，７－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ c 〕ピリジンの製造

【化８７】



（１） ２，５－ジクロロ－３－ニトロピリジン（５．００ｇ，２５．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１６４ｍｌ）溶液に、－７８℃にて１ｍｏｌ／Ｌビニルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液（８２．９ｍｌ，８２．９ｍｍｏｌ）を加えた。－２０℃にて終夜撹拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１９：１→７：３）で精製後、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、４，７－ジクロロ－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ c 〕ピリジン（１．１２ｇ，２３％）を淡黄色粉末として得た。

APCI-MS m/z ：１８７／１８９ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ．

（２） 上記化合物（１５０ｍｇ，８０２μｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（４．０１ｍｌ）溶液に、室温にて炭酸カリウム（２２８ｍｇ，１．６０ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１００μｌ，１．６０ｍｍｏｌ）を加えた。同温にて終夜撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、珪藻土カラムにてろ過後、減圧濃縮し、標記化合物、４，７－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ c 〕ピリジン（１５６ｍｇ，９７％）を黄色固体として得た。

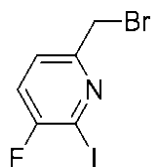
APCI-MS m/z ：２０１／２０３ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ．

【０２４６】

参考例３：

６－（ブロモメチル）－３－フルオロ－２－ヨードピリジンの製造

【化８８】



（１） アルゴン気流下、２－ブロモ－３－フルオロ－６－メチルピリジン（１０００ｍｇ，５．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキササン（１６ｍｌ）溶液に、ヨウ化ナトリウム（１５８０ｍｇ，１０．５２ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（１５０ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）、 N,N' －ジメチルエチレンジアミン（６２μｌ，０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を４時間加熱還流し、室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより３－フルオロ－２－ヨード－６－メチルピリジン（１１６９ｍｇ，９４％）を白色粉末として得た。

APCI-MS m/z ：２３８ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ．

（２） 上記化合物（１００ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（２ｍｌ）溶液に、 N －ブロモコハク酸イミド（８６ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）および２，２’

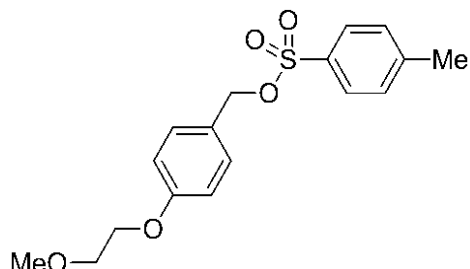
ーアゾビスイソブチロニトリル (3 mg, 0.015 mmol) を加え、75℃にて終夜撹拌した。室温まで冷却後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=97：3→9：1) で精製し、標記化合物、6-(ブロモメチル)-3-フルオロ-2-ヨードピリジンを得た。これを次の工程に更に精製せずに使用した。

【0247】

参考例4：

4-メチルベンゼンスルホン酸 4-(2-メトキシエトキシ)ベンジルの製造

【化89】



(1) 4-(2-メトキシエトキシ)安息香酸 (100 mg, 0.51 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、室温にて炭酸カリウム (282 mg, 2.04 mmol) およびヨードメタン (79 μL, 1.27 mmol) を加えた。同温にて終夜撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、テトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、0℃にて水素化ホウ素リチウム (53 mg, 2.45 mmol) を加えた。反応溶液をゆっくり室温まで昇温し、3日間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより [4-(2-メトキシエトキシ)フェニル] メタノール (61 mg, 68%) を無色透明の油状物として得た。

APCI-MS m/z: 200 [M+NH₄]⁺.

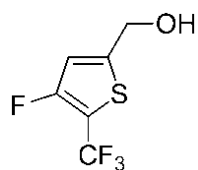
(2) 上記化合物 (58 mg, 0.32 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、0℃にて塩化 p-トルエンスルホン (79 mg, 0.41 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (162 μL, 0.95 mmol)、および N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (8 mg, 0.064 mmol) を加えた。反応溶液をゆっくり室温まで昇温し、7時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、標記化合物、4-メチルベンゼンスルホン酸 4-(2-メトキシエトキシ)ベンジルを得た。これを次の工程に更に精製せずに使用した。

【0248】

参考例5：

[4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル] メタノールの製造

【化90】



(1) アルゴン気流下、N, N-ジイソプロピルアミン (680 μL, 5.19 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、-78℃にて 1.67 mol/L n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (3.11 mL, 5.19 mmol) を滴下し、同温にて15分撹拌した。反応溶液を0℃までゆっくり昇温し、20分撹拌した後に-40℃に冷却し

10

20

30

40

50

、3-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)チオフェン(1000mg, 4.33mmol)のテトラヒドロフラン溶液(15ml)を滴下した。同温にて20分攪拌し、反応溶液を-10℃までゆっくり昇温した後に5分攪拌した。反応溶液を-40℃に冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)を滴下した後に、0℃までゆっくり昇温し、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：0→9：1)で精製し、4-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-カルバルデヒド(527mg, 47%)を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 7.71 (1H, m), 9.93 (1H, s).

10

(2) 上記化合物(520mg, 2.01mmol)のエタノール(10mL)溶液に、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(152mg, 4.02mmol)を加えた。同温にて1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより[4-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メタノール(432mg, 82%)を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.01 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.84 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, s).

【0249】

(3) 上記化合物(427mg, 1.64mmol)のジクロロメタン(6mL)溶液に、室温にてクロロメチルメチルエーテル(311 μL , 4.09mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1289 μL , 7.38mmol)を加えた。同温にて3日間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：0→9：1)で精製し、3-ブロモ-5-[(メトキシメトキシ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)チオフェン(363mg, 73%)を無色透明の油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 3.41 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.97 (1H, s).

【0250】

30

(4) アルゴン気流下、上記化合物(358mg, 1.17mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に、-78℃にて1.67mol/L *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液(0.84ml, 1.41mmol)を滴下した。同温にて90分攪拌した後、N-フルオロベンゼンスルホンイミド(553mg, 1.76mmol)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液を加えた。反応液をゆっくり室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：0→19：1)で精製し、3-フルオロ-5-[(メトキシメトキシ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)チオフェンおよび2-[(メトキシメトキシ)メチル]-5-(トリフルオロメチル)チオフェンの約1：1混合物を得た。これをエタノール(2mL)に溶解し、室温にて6mol/L塩酸水溶液(1mL)を加えた。同温にて終夜攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えアルカリ性とした後に、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1→3：2)で精製し、標記化合物、[4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-チエニル]メタノール(34mg, 15%)を無色透明の油状物として得た。

40

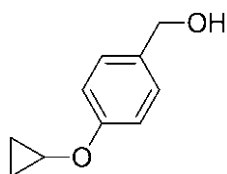
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ 2.01 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.81 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, s).

【0251】

50

参考例 6 :

[4-(シクロプロポキシ)フェニル]メタノールの製造
【化 9 1】



(1) アルゴン気流下、1-ブロモ-4-(シクロプロポキシ)ベンゼン (492 mg, 2.31 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に -78℃ にて 2.66 mmol/L n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.955 ml, 2.54 mmol) を滴下し、2.5 時間攪拌した。同温にて N,N-ジメチルホルムアミド (0.358 ml, 4.62 mmol) を滴下し、室温までゆっくりと昇温しながら 3.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗 4-(シクロプロポキシ)ベンズアルデヒドを薄黄色の液体として得た。これを次の工程に更に精製せずに使用した。

【0252】

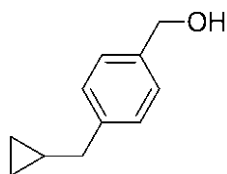
(2) 上記粗生成物のメタノール (5 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (175 mg, 4.62 mmol) を加え、1 時間攪拌した。飽和食塩水を加えた後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 → 3 : 2) で精製し、標記化合物、[4-(シクロプロポキシ)フェニル]メタノール (216 mg, 57%, 2 段階収率) を白色固体として得た。

APCI-MS m/z : 182 [M+NH₄]⁺.

【0253】

参考例 7 :

[4-(シクロプロピルメチル)フェニル]メタノールの製造
【化 9 2】



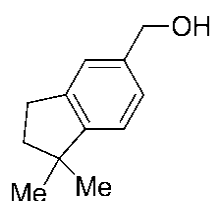
1-ブロモ-4-(シクロプロピルメチル)ベンゼンを参考例 6-(1) および (2) に記載の方法と同様に処理することにより、標記化合物を得た。

APCI-MS m/z : 180 [M+NH₄]⁺.

【0254】

参考例 8 :

(1, 1-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メタノールの製造
【化 9 3】



WO 2006/013048 A1 記載の方法により製造した 1, 1-ジメチルインダン

ー 5 -カルバルデヒドを、参考例 6 - (2) と同様の方法で処理することにより、標記化合物を得た。

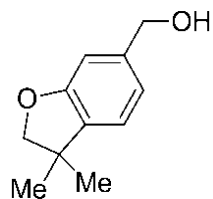
A P C I - M S m/z : 194 $[M + NH_4]^+$.

【0255】

参考例 9 :

(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル) メタノールの製造

【化 9 4】



10

US 2009/105209 記載の方法により製造した 3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-カルボン酸メチル (44 mg, 0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に 0℃にて水素化ホウ素リチウム (23 mg, 1.07 mmol)、およびメタノール (43 μL, 1.07 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物 (38 mg, 100%) を無色透明の油状物として得た。

20

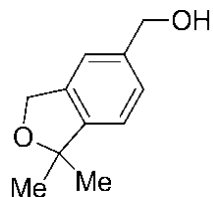
A P C I - M S m/z : 196 $[M + NH_4]^+$.

【0256】

参考例 10 :

(1, 1-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) メタノールの製造

【化 9 5】



30

US 2010/197591 A1 記載の方法により製造した 5-ブロモ-1, 1-ジメチル-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフランを、参考例 6 - (1) および (2) と同様の方法で処理することにより、標記化合物を得た。

A P C I - M S m/z : 196 $[M + NH_4]^+$.

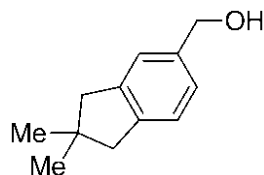
【0257】

参考例 11 :

(2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) メタノールの製造

40

【化 9 6】



US 4952722 記載の方法により製造した 2, 2-ジメチルインデン-5-カルバルデヒドを、参考例 6 - (2) と同様の方法で処理することにより、標記化合物を得た。

A P C I - M S m/z : 194 $[M + NH_4]^+$.

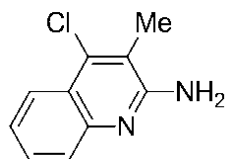
50

【0258】

参考例12:

4-クロロ-3-メチルキノリン-2-アミンの製造

【化97】



(1) 2, 4-ジクロロ-3-メチルキノリン (1.08 g, 5.1 mmol)、トリ
ス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (12 mg, 0.0025 mmol)、2,
2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (32 mg, 0.01 mm
ol)、及びナトリウム-t-ブトキシド (735 mg, 7.6 mmol) のトルエン (51 mL) 溶液を室温にて5分間攪拌した。上記溶液にベンゾフェノイミン (852 μ L, 5.1 mmol) を加え、100℃にて4時間攪拌した。上記反応液を室温まで冷却した後、ジエチルエーテル (10 mL) を加え10分間攪拌した。この溶液を珪藻土ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、粗4-クロロ-N-(ジフェニルメチレン)-3-メチルキノリン-2-アミン (910 mg, 50%) を黄色固体として得た。

(2) 上記粗化合物 (910 mg, 2.6 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、1 mol/L 塩酸水溶液 (2 mL) を加え室温にて1時間攪拌した。更に1 mol/L 塩酸水溶液 (1 mL) を追加した後、30分間攪拌した。この溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1) で精製し、4-クロロ-3-メチルキノリン-2-アミン (261 mg, 53%) を白色固体として得た。

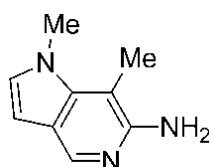
APCI-MS m/z: 193/195 [M+H]⁺.

【0259】

参考例13:

1, 7-ジメチル-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-アミンの製造

【化98】



(1) アルゴン気流下、6-クロロ-7-ヨード-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン (600 mg, 2.15 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に60%水素化ナトリウム (130 mg, 3.25 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、硫酸ジメチル (250 μ L, 2.64 mmol) を滴下した後、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=97:3→75:25) で精製し、6-クロロ-7-ヨード-1-メチル-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン (540 mg, 86%) を無色粉末として得た。

APCI-MS m/z: 293/295 [M+H]⁺.

(2) アルゴン気流下、上記化合物 (650 mg, 2.22 mmol) のテトラヒドロフラン (13 mL) 溶液に、-78℃にて1.65 mol/L n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.75 mL, 2.89 mmol) を滴下した。同温にて2時間攪拌後、ヨードメタン (180 μ L, 2.89 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液を滴下

し、同温にて1時間攪拌した。反応液を10℃までゆっくり昇温した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→65：35）で精製し、6-クロロ-1, 7-ジメチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン（204mg, 51%）を無色粉末として得た。

APCI-MS m/z : 181/183 $[M+H]^+$.

(3) 上記化合物（200mg, 1.11mmol）、ベンゾフェノンイミン（560μL, 3.35mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（100mg, 0.11mmol）、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（140mg, 0.22mmol）、ナトリウムt-ブトキシド（320mg, 3.33mmol）のトルエン（10mL）懸濁液を、マイクロ波照射下、110℃にて15時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝98：2→40：60）で精製し、N-（ジフェニルメチレン）-1, 7-ジメチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-アミン（244mg, 68%）を黄色粉末として得た。

APCI-MS m/z : 326 $[M+H]^+$.

(4) 上記化合物（240mg, 0.74mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液に1mol/L塩酸水溶液（3.70mL, 3.70mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え溶液をアルカリ性とした後、塩化ナトリウムを加えて酢酸エチルで6回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH-シリカゲル, クロロホルム：メタノール＝100：0→95：5）で精製し、1, 7-ジメチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-6-アミン（106mg, 90%）を薄黄色粉末として得た。

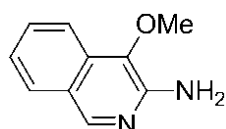
APCI-MS m/z : 162 $[M+H]^+$.

【0260】

参考例14：

4-メトキシイソキノリン-3-アミンの製造

【化99】



(1) 4-メトキシイソキノリン（130mg, 0.82mmol）の98%硫酸（0.61mL）溶液に、硝酸カリウム（91mg, 0.90mmol）を加え、60℃に加熱して2時間攪拌した。反応液を冷却後、氷に加えて粉末をろ取し、酢酸エチルに溶解した。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→2：8）で精製し、4-メトキシ-3-ニトロイソキノリン（58.3mg, 35%）を淡黄色粉末として得た。

APCI-MS m/z : 205 $[M+H]^+$.

(2) 上記化合物（67.0mg, 0.33mmol）の酢酸（3.3mL）およびエタノール（3.3mL）の混合溶液に還元鉄（183.0mg, 3.28mmol）を加え、アルゴン雰囲気下、2時間加熱還流した。反応液を冷却後、酢酸エチルで希釈して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、不溶をろ別した。ろ液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→1：3）で精製し、4-メトキシイソキノリン-3-アミン（48.1mg, 84%）を白色粉末として得た。

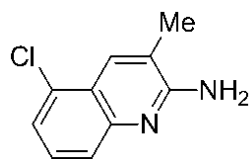
A P C I - M S m/z : 175 $[M+H]^+$.

【0261】

参考例15:

5-クロロ-3-メチルキノリン-2-アミンの製造

【化100】



(1) ジエチル (1-シアノエチル) ホスホン酸エステル (1.26 g, 8.5 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、カリウム-*t*-ブトキシド (744 mg, 8.5 mmol) を加え同温にて 10 分間攪拌した。2-クロロ-6-ニトロベンズアルデヒド (948 mg, 6.6 mmol) を加えた後、60℃ で 5 時間攪拌した。上記反応液を室温まで冷却した後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、3-(2-クロロ-6-ニトロフェニル)-2-メチルアクリロニトリル (0.98 g, 86%) を黄色の油状物として得た。

A P C I - M S m/z : 240 / 242 $[M+NH_4]^+$.

(2) 上記化合物 (2.0 g, 9 mmol) のエタノール (180 mL) 溶液に、室温にて塩化スズ (II) 2水和物 (12.2 g, 54 mmol) を加え、45 分間加熱還流した。上記溶液を室温まで冷却し、飽和塩酸水 (15 mL) を加え、6 時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却し、飽和重曹水にゆっくりと滴下した。この懸濁液を珪藻土ろ過し、得られた溶液をクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣のエタノール (50 mL) 溶液に、室温にてナトリウムエトキシド (535 mg, 13.5 mmol) を加えた後、4 時間加熱還流した。ナトリウムエトキシド (357 mg, 9 mmol) を追加した後、更に 17 時間加熱還流した。上記反応液を室温まで冷却した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1) で精製し、5-クロロ-3-メチルキノリン-2-アミン (457 mg, 26%) を淡茶色固体として得た。

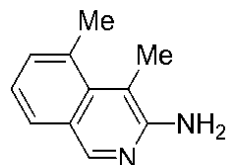
A P C I - M S m/z : 193 / 195 $[M+H]^+$.

【0262】

参考例16:

4,5-ジメチルイソキノリン-3-アミンの製造

【化101】



(1) アルゴン気流下、ナトリウムエトキシド (8.76 mL, 23.5 mmol、21 wt % エタノール溶液) のエタノール (10 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、3-ブロモ-2-(シアノメチル)ベンズニトリル (4.33 g, 19.6 mmol) およびヨードメタン (1.46 mL, 23.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) を 30 分かけて滴下、その後室温で 6.5 時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を 2 mol/L 塩酸で中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１０％→４０％）で精製し、３－ブロモ－２－（１－シアノエチル）ベンゾニトリル（３．１１ｇ，６７％）を黄色粘体として得た。

A P C I－M S：m/z 252／254 [M+NH₄]⁺

（２） アルゴン気流下、上記化合物（３．１１ｇ，１３．２mmol）、トリメチルボロキシシ（１．８５mL，１３．２mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３０６mg，０．２６５mmol）、炭酸カリウム（５．４９ｇ，３９．７mmol）をN，N－ジメチルホルムアミド（１０mL）中、１２０℃で６時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加えて攪拌し、酢酸エチルで３回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１０％→４０％）で精製し、２－（１－シアノエチル）－３－メチルベンゾニトリル（１．９９ｇ，８９％）を褐色固体として得た。

A P C I－M S：m/z 188 [M+NH₄]⁺

（３） 上記化合物（１．９９ｇ，１１．７mmol）の酢酸（１mL）懸濁液を０℃に冷却し、臭化水素（５mL、２５％酢酸溶液）を加え、室温まで昇温しながら２時間攪拌した。ジイソプロピルエーテルで希釈し、生成する固体をろ別した。得られた固体に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌し、固体をろ別、乾燥することにより粗生成物を得た。ジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄し、固体をろ別、その後乾燥することにより、１－ブロモ－４，５－ジメチルイソキノリン－３－アミン（８４３mg，２９％）を黄色粉末として得た。

A P C I－M S：m/z 251／253 [M+H]⁺

（４） 上記化合物（８４３mg，３．３６mmol）のメタノール－テトラヒドロフラン（１：１、１０mL）溶液に１０％パラジウム炭素（４２．２mg）、トリエチルアミン（０．５６１mL，４．０３mmol）を加え、水素気流下、室温で２時間攪拌した。酢酸エチルを用いて珪藻土ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝２５％→５０％）で精製し、４，５－ジメチルイソキノリン－３－アミン（４５６mg，７９％）を黄色粉末として得た。

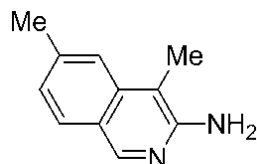
A P C I－M S：m/z 173 [M+H]⁺

【０２６３】

参考例１７：

４，６－ジメチルイソキノリン－３－アミンの製造

【化１０２】



４－ブロモ－２－（シアノメチル）ベンゾニトリルを、参考例１６－（１）～（４）と同様の方法で処理することにより、４，６－ジメチルイソキノリン－３－アミンを薄黄色固体として得た。

A P C I－M S：m/z 173 [M+H]⁺

【０２６４】

参考例１８：

４，６－ジメチルイソキノリン－３－アミンの製造

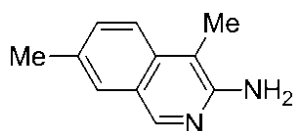
10

20

30

40

【化 1 0 3】



2-(シアノメチル)-5-メチルベンゾニトリルを、参考例 16-(1)、(3) および (4) と同様の方法で処理することにより、4,7-ジメチルイソキノリン-3-アミンを黄色粉末として得た。

A P C I-M S : m/z 173 $[M+H]^+$

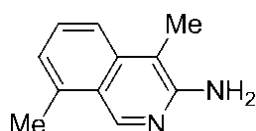
【0 2 6 5】

10

参考例 19:

4,8-ジメチルイソキノリン-3-アミンの製造

【化 1 0 4】



2-(シアノメチル)-6-メチルベンゾニトリルを参考例 16-(1)、(3) および (4) と同様の方法で処理することにより、4,8-ジメチルイソキノリン-3-アミンを黄色粉末として得た。

20

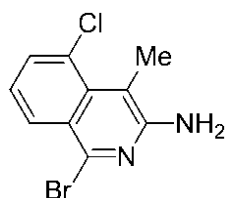
A P C I-M S : m/z 173 $[M+H]^+$

【0 2 6 6】

参考例 20:

1-ブロモ-5-クロロ-4-メチルイソキノリン-3-アミンの製造

【化 1 0 5】



30

3-クロロ-2-(シアノメチル)ベンゾニトリルを、参考例 16-(1) および (3) と同様の方法で処理することにより、1-ブロモ-5-クロロ-4-メチルイソキノリン-3-アミンを得た。

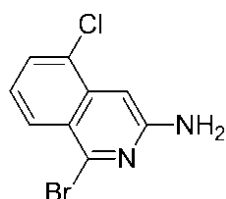
A P C I-M S : m/z 271 / 273 $[M+H]^+$

【0 2 6 7】

参考例 21:

1-ブロモ-5-クロロイソキノリン-3-アミンの製造

【化 1 0 6】



40

3-クロロ-2-(シアノメチル)ベンゾニトリル (883 g, 5 mmol) を、参考例 16-(3) と同様の方法で処理することにより、1-ブロモ-5-クロロイソキノリン-3-アミン (717 mg, 56%) を黄色粉末として得た。

A P C I-M S : m/z 257 / 259 $[M+H]^+$

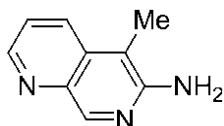
【0 2 6 8】

50

参考例 22 :

5-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-アミンの製造

【化107】



(1) アルゴン気流下、3-(シアノメチル)ピリジン-2-カルボニトリル (Synthesis 1973, 47記載の方法により合成、530mg, 3.70mmol) のテトラヒドロフラン (14mL) 溶液に、-78℃にて1.65mol/L n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (2.60mL, 4.29mmol) を滴下した。同温にて30分攪拌後、ヨードメタン (300μL, 4.81mmol) のテトラヒドロフラン (7mL) 溶液を滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液を室温までゆっくり昇温した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで4回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=95：5→50：50) で精製し、3-(1-シアノエチル)ピリジン-2-カルボニトリル (514mg, 88%) を黄色の油状物として得た。

APCI-MS m/z : 175 [M+NH₄]⁺.

(2) 上記化合物を参考例16-(3)および(4)と同様の方法で処理することにより、5-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-アミンを得た。

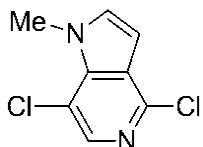
APCI-MS m/z : 160 [M+H]⁺.

【0269】

参考例 23 :

4, 7-ジクロロ-1-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジンの製造

【化108】



(1) オキシ塩化リン (6.40μL, 73.21mmol) のクロロホルム (61.2mL) 溶液に2, 5-ジクロロ-4-ニトロピリジン 1-オキシド (3.06g, 14.64mmol) を加え、還流条件にて終夜攪拌した。反応液を氷に加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて溶液をpH7~8に調節し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせPhase-separator (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮し、粗2, 5-ジクロロ-4-ニトロピリジン (2.98g, quant.) を黄色の油状物として得た。

(2) ビニルマグネシウムブロミド (54.04mmol) のテトラヒドロフラン (104mL) 溶液に上記粗化合物 (2.98g, 15.44mmol) のテトラヒドロフラン (100mL) 溶液を0℃にて40分かけて加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせPhase-separator (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=80：20→50：50) で精製することにより、4, 7-ジクロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン (0.74g, 27%) を薄黄色粉末として得た。

APCI-MS m/z : 187/189 [M+H]⁺.

(3) 上記化合物 (300mg, 1.60mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3mL) 溶液に炭酸カリウム (443mg, 3.21mmol) およびヨードメタン (150μL, 2.41mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせ水にて2回洗浄した。有機層をPhase-separator (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→７０：３０）で精製することにより、４，７－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－ピロロ〔３，２－ｃ〕ピリジン（２４０ｍｇ，７５％）を無色粉末として得た。

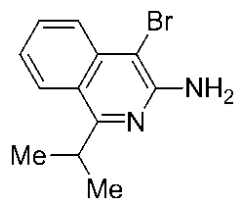
A P C I－M S m/z：２０１／２０３〔M+H〕⁺．

【０２７０】

参考例２４：

４－ブロモ－１－イソプロピルイソキノリン－３－アミンの製造

【化１０９】



10

（１） １－ブロモイソキノリン－３－アミンおよびイソプロペニルボロン酸ピナコールエステルを実施例９７－（１）および（２）と同様の方法で処理することにより、１－イソプロピルイソキノリン－３－アミンを白色粉末として得た。

A P C I－M S m/z：１８７〔M+H〕⁺．

（２）上記化合物（１８６．０ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）およびＮ－ブロモコハク酸イミド（２１４．０ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）のメタノール溶液を室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：０→３：１）で精製し、４－ブロモ－１－イソプロピルイソキノリン－３－アミン（１５５．１ｍｇ，５８％）を白色粉末として得た。

20

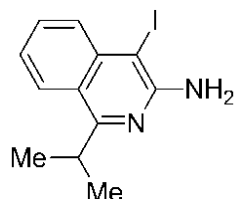
A P C I－M S m/z：２６５／２６７〔M+H〕⁺．

【０２７１】

参考例２５：

４－ヨード－１－イソプロピルイソキノリン－３－アミンの製造

【化１１０】



30

（１） １－ブロモイソキノリン－３－アミンをおよびイソプロペニルボロン酸ピナコールエステルを実施例９７－（１）および（２）と同様の方法で処理することにより、１－イソプロピルイソキノリン－３－アミンを白色粉末として得た。

A P C I－M S m/z：１８７〔M+H〕⁺．

（２）上記化合物（１４６．０ｍｇ，０．７８４ｍｍｏｌ）のエタノール溶液に、ヨウ素（２１９．０ｍｇ，０．８６２ｍｍｏｌ）および硫酸銀（２６９．０ｍｇ，０．８６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ別した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：０→１７：３）で精製し、４－ヨード－１－イソプロピルイソキノリン－３－アミン（７８．７ｍｇ，３２％）を淡黄色粉末として得た。

40

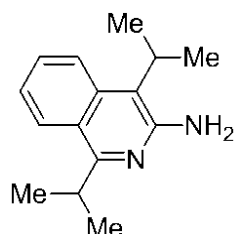
A P C I－M S m/z：３１３〔M+H〕⁺．

【０２７２】

参考例２６：

１，４－ジイソプロピルイソキノリン－３－アミンの製造

【化 1 1 1】



参考例 24 で得られた 4-ブロモ-1-イソプロピルイソキノリン-3-アミンおよびイソプロペニルボロン酸ピナコールエステルを実施例 97-(1) および (2) と同様の方法で処理することにより、1,4-ジイソプロピルイソキノリン-3-アミンを白色粉末として得た。

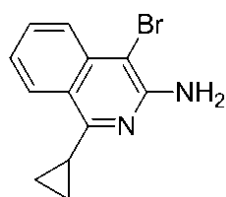
A P C I-M S m/z : 229 $[M+H]^+$.

【0 2 7 3】

参考例 27:

4-ブロモ-1-シクロプロピルイソキノリン-3-アミンの製造

【化 1 1 2】



(1) 1-ブロモイソキノリン-3-アミンを実施例 9-(2) と同様の方法で処理することにより、1-シクロプロピルイソキノリン-3-アミンを白色粉末として得た。

A P C I-M S m/z : 185 $[M+H]^+$

(2) 上記化合物を参考例 24-(2) と同様の方法で処理することにより、4-ブロモ-1-シクロプロピルイソキノリン-3-アミンを白色粉末として得た。

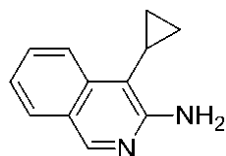
A P C I-M S m/z : 263/265 $[M+H]^+$.

【0 2 7 4】

参考例 28:

4-シクロプロピルイソキノリン-3-アミンの製造

【化 1 1 3】



4-ブロモイソキノリン-3-アミンを実施例 103 と同様の方法で処理することにより、4-シクロプロピルイソキノリン-3-アミンを淡黄色粉末として得た。

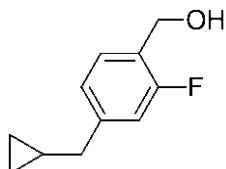
A P C I-M S m/z : 185 $[M+H]^+$.

【0 2 7 5】

参考例 29:

[4-(シクロプロピルメチル)-2-フルオロフェニル] メタノールの製造

【化 1 1 4】



10

20

30

40

50

(1) アルゴン気流下、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸メチル (424 mg, 1.82 mmol)、アリルトリブチルスズ (0.846 mL, 2.73 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (105 mg, 0.091 mmol)、フッ化セシウム (415 mg, 2.73 mmol) を1,4-ジオキサン (10 mL) 中で7時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸エチルを用いて珪藻土ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2%→10%) で精製し、4-アリル-2-フルオロ安息香酸メチル (333 mg, 94%) を薄黄色粘体として得た。

APCI-MS: m/z 195 $[M+H]^+$

(2) アルゴン気流下、上記化合物 (333 mg, 1.71 mmol) の1,2-ジクロロエタン (10 mL) 溶液にクロロヨードメタン (1.25 mL, 17.1 mmol) を加え、続いてジエチル亜鉛 (8.57 mL, 8.57 mmol、ヘキサン溶液) をゆっくり滴下し、室温で16時間、50℃で7時間攪拌した。室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣は、マイクロカプセル化四酸化オスミウム (219 mg, 0.0865 mmol)、N-メチルモルホリン-N-オキシド (260 mg, 2.22 mmol)、アセトン-アセトニトリル-水 (1:1:1, 6 mL) 中室温で21時間攪拌した。ろ過、濃縮することにより粗生成物を得た後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2%→15%) で精製し、4-(シクロプロピルメチル)-2-フルオロ安息香酸メチル (155 mg, 44%) を無色液体として得た。

APCI-MS: m/z 209 $[M+H]^+$

(3) アルゴン気流下、上記化合物 (155 mg, 0.744 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に水素化ホウ素リチウム (81.1 mg, 3.72 mmol) 及びメタノール (0.151 mL, 3.72 mmol) を0℃にて加え、室温で3日間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=15%→40%) で精製し、[4-(シクロプロピルメチル)-2-フルオロフェニル]メタノール (126 mg, 94%) を無色液体として得た。

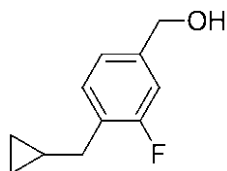
APCI-MS: m/z 198 $[M+NH_4]^+$

【0276】

参考例30:

[4-(シクロプロピルメチル)-3-フルオロフェニル]メタノールの製造

【化115】



4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸メチルを参考例29-(1)~(3)と同様の方法で処理することにより、[4-(シクロプロピルメチル)-3-フルオロフェニル]メタノールを無色液体として得た。

APCI-MS: m/z 198 $[M+NH_4]^+$

【0277】

参考例31:

(4-{[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル}フェニル)メタノールの製造

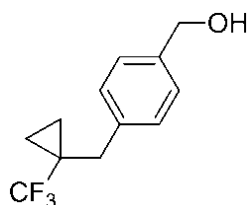
10

20

30

40

【化 1 1 6】



(1) アルゴン気流下、4-ブロモヨードベンゼン (2150mg, 7.60mmol) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液に、 -78°C にて 1.67mol/L n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (4.50mL, 7.52mmol) を滴下した。同温にて 1 時間攪拌後、N-メトキシ-N-メチル-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド (Organic Process Research and Development 2009, 13, 576 記載の方法により合成、1000mg, 5.07mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液を滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。反応液に -78°C で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温まで昇温し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 $\rightarrow$ 95 : 5) で精製し、(4-ブロモフェニル) [1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メタノン (783mg, 76%) を薄茶色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36–1.50 (4H, m), 7.61 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

(2) 上記化合物 (780mg, 3.26mmol) のエタノール (10mL) 溶液に 78% ヒドラジン-水和物 (1000 μL , 16.1mmol) を加えた。反応液を終夜加熱還流し、室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗 (4-ブロモフェニル) [1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メタノンヒドラゾン (784mg) を薄茶色の油状物として得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

APCI-MS m/z : 307/309 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^{+}$.

(3) 上記粗生成物 (775mg) のエチレングリコール (8mL) 溶液に水酸化カリウム (580mg, 10.3mmol) を加え、 180°C にて 2 時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、2mol/L 塩酸水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、1-ブロモ-4-{[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル}ベンゼン (148mg, 21%、二段階収率) を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.48–0.53 (2H, m), 0.92–0.97 (2H, m), 2.95 (2H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$).

(4) 上記化合物 (145mg, 0.52mmol)、酢酸パラジウム (15mg, 0.07mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (75mg, 0.14mmol)、の N,N-ジメチルホルムアミド (5mL) およびメタノール (1.1mL) 混合溶液に、トリエチルアミン (200 μL , 1.43mmol) を加えた。反応液を一酸化炭素雰囲気下、 90°C にて終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 98 : 2 $\rightarrow$ 90 : 10) で精製し、4-{[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル}安息香酸メチル (129mg, 96%) を無色の油状物として得た。

A P C I - M S m/z : 259 $[M+H]^+$.

(5) 上記化合物 (110 mg, 0.43 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (110 μ L, 2.71 mmol) 溶液に 0℃にて水素化ホウ素リチウム (60 mg, 2.75 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌後、0℃にて反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗 (4 - { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル} フェニル) メタノール (103 mg) を無色の油状物として得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

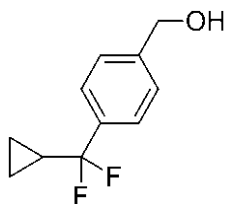
A P C I - M S m/z : 248 $[M+NH_4]^+$.

【0278】

参考例32:

{4 - [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] フェニル} メタノールの製造

【化117】



(1) (4-ブロモフェニル) (シクロプロピル) メタノン (Pesticide Science 1980, 11, 513記載の方法により合成、5.00 g, 22.0 mmol)、酢酸パラジウム (0.52 g, 2.3 mmol)、および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン (2.50 g, 4.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (150 mL) およびメタノール (40 mL) 混合溶液に、トリエチルアミン (6.7 mL, 48.1 mmol) を加えた。反応液を一酸化炭素雰囲気下、90℃にて終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 98:2 → 80:20) で精製し、4 - (シクロプロピルカルボニル) 安息香酸メチル (4.28 g, 94%) を無色粉末として得た。

A P C I - M S m/z : 205 $[M+H]^+$.

(2) フッ素樹脂製試験管を用いて上記化合物 (1000 mg, 4.90 mmol) をビス(2-メトキシエチル) アミノ硫酸トリフルオリド (8.0 mL, 43.4 mmol) に溶解した。0℃においてメタノール (60 μ L, 1.48 mmol) を滴下した後、80℃で8日間加熱攪拌した。反応液を冷却後、0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 98:2 → 90:10) で精製し、4 - [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] 安息香酸メチル (924 mg, 84%) を薄黄色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.64 - 0.74 (4H, m), 1.66 - 1.79 (1H, m) 3.88 (3H, s), 7.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

(3) 上記化合物 (920 mg, 4.07 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に0℃にて水素化ホウ素リチウム (340 mg, 15.6 mmol) およびメタノール (630 μ L, 15.5 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌後、0℃にて反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 → 65:35) で精製し、{4 - [シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] フェニル} メタノール (905 mg, 98%) を無色

10

20

30

40

50

の油状物として得た。

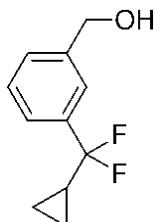
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.58–0.71 (4H, m), 1.61–1.75 (1H, m) 4.54 (2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 5.29 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

【0279】

参考例33：

{3-[シクロプロピル(ジフルオロ)メチル]フェニル}メタノールの製造

【化118】



10

3-(シクロプロピルカルボニル)安息香酸エチル(WO2006/067445記載の方法により合成)を参考例32-(2)および(3)に記載の方法と同様に処理することにより、{3-[シクロプロピル(ジフルオロ)メチル]フェニル}メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.60–0.72 (4H, m), 1.61–1.75 (1H, m), 4.55 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.32 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$) 7.39–7.45 (3H, m), 7.50 (1H, s).

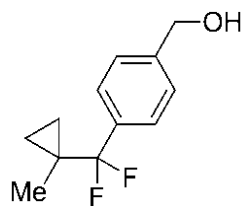
20

【0280】

参考例34：

{4-[ジフルオロ(1-メチルシクロプロピル)メチル]フェニル}メタノールの製造

【化119】



30

(1) アルゴン気流下、4-(シクロプロピルカルボニル)安息香酸メチル(500mg, 2.45mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液に、 -78°C にて1mol/Lヘキサメチルジシラザンリチウムテトラヒドロフラン溶液(3.0mL, 3.00mmol)を滴下し、15分間攪拌した。同温にてヨードメタン(200 μL , 3.21mmol)を滴下し、反応液をゆっくり室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100：0 $\rightarrow$ 97：3)で精製し、4-[(1-メチルシクロプロピル)カルボニル]安息香酸メチル(45mg, 8%)を無色の油状物として得た。

40

APCI-MS m/z : 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(2) 4-[(1-メチルシクロプロピル)カルボニル]安息香酸メチルを参考例32-(2)および(3)に記載の方法と同様に処理することにより、{4-[ジフルオロ(1-メチルシクロプロピル)メチル]フェニル}メタノールを得た。

APCI-MS m/z : 230 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

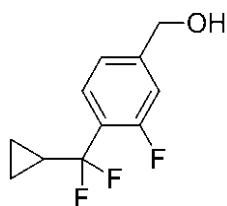
【0281】

参考例35：

50

{4-[シクロプロピル(ジフルオロ)メチル]-3-フルオロフェニル}メタノールの製造

【化120】



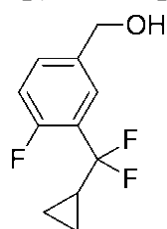
(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)シクロプロピルケトンを参考例32-(1)、(2)および(3)に記載の方法と同様に処理することにより、{4-[シクロプロピル(ジフルオロ)メチル]-3-フルオロフェニル}メタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.60-0.74 (4H, m), 1.69-1.84 (1H, m), 4.55 (2H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 5.43 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$).

【0282】

参考例36:

【化121】



の製造

(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)(シクロプロピル)メタノン (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010, 20, 1652 記載の方法により合成)を参考例32-(1)、(2)および(3)に記載の方法と同様に処理することにより、{3-[シクロプロピル(ジフルオロ)メチル]-4-フルオロフェニル}メタノールを得た。

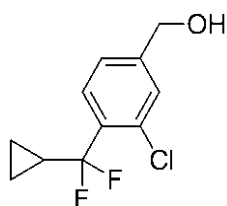
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.61-0.74 (4H, m), 1.69-1.84 (1H, m), 4.51 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 5.35 (1H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=11.2, 8.5\text{ Hz}$), 7.45-7.52 (2H, m).

【0283】

参考例37:

{3-クロロ-4-[シクロプロピル(ジフルオロ)メチル]フェニル}メタノールの製造

【化122】



(1) 4-ブロモ-2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2003, 13, 3983 記載の方法により合成、5.90g, 21.0mmol) のテトラヒドロフラン (180mL) 溶液に、0℃にて0.7mol/Lシクロプロピルマグネシウム

10

20

30

40

50

ブロミドテトラヒドロフラン溶液（65.0 mL, 45.5 mmol）を滴下した。同温にて4時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝100：0→93：7）で精製し、（4-ブロモ-2-クロロフェニル）（シクロプロピル）メタノン（3.75 g, 68%）を薄黄色の油状物として得た。

APCI-MS m/z : 259/261/263 $[M+H]^+$.

(2) (4-ブロモ-2-クロロフェニル) (シクロプロピル) メタノンを参考例32-(1)、(2) および (3) に記載の方法と同様に処理することにより、{3-クロロ-4-[シクロプロピル (ジフルオロ) メチル] フェニル} メタノールを得た。

10

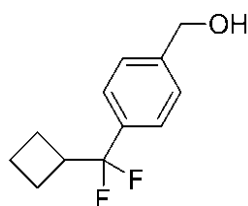
^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.62-0.74 (4H, m) 1.84-1.98 (1H, m) 4.54 (2H, d, $J=4.5$ Hz) 5.42 (1H, t, $J=5.4$ Hz) 7.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz) 7.50 (1H, s) 7.58 (1H, d, $J=7.9$ Hz).

【0284】

参考例38:

{4-[シクロブチル (ジフルオロ) メチル] フェニル} メタノールの製造

【化123】



20

4-[シクロブチル (ジフルオロ) メチル] 安息香酸エチル (WO2005/032465 記載の方法により合成、140 mg, 0.55 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (112 μ L, 2.76 mmol) 溶液に0℃にて水素化ホウ素リチウム (60 mg, 2.75 mmol) を加えた。室温にて3時間攪拌後、0℃にて反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗 {4-[シクロブチル (ジフルオロ) メチル] フェニル} メタノール (111 mg) を無色の油状物として得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

30

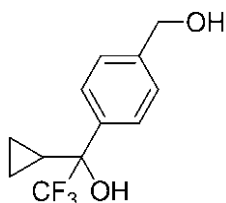
APCI-MS m/z : 230 $[M+NH_4]^+$.

【0285】

参考例39:

1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル] エタノールの製造

【化124】



40

(1) (4-ブロモフェニル) (シクロプロピル) メタノン (587 mg, 2.60 mmol) のテトラヒドロフラン (5.2 mL) 溶液に、0℃にてモレキュラーシーブス4Å (500 mg)、トリメチルシリルトリフルオロメタン (772 μ L, 5.20 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン溶液, 1 mol/L, 3.9 mL, 3.90 mmol) を加え、室温にて18時間攪拌した。上記溶液を珪藻土ろ過後、1 mol/L 塩酸水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機

50

層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1→5：1）で精製することにより、1-（4-ブロモフェニル）-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタノール（747mg, 97%）を無色の油状物として得た。

APCI-MS m/z : 353 / 355 $[M+CH_3COO]^-$.

(2) 上記化合物（747mg, 2.53mmol）を参考例6-（1）および（2）と同様の方法で処理することにより、1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロ-1-〔4-（ヒドロキシメチル）フェニル〕エタノール（112mg, 18%）を無色の油状物として得た。

ESI-MS m/z : 353 / 355 $[M-H]^-$.

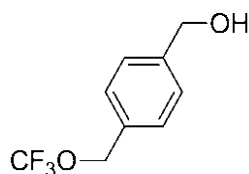
10

【0286】

参考例40：

{4-〔（トリフルオロメトキシ）メチル〕フェニル}メタノールの製造

【化125】



(1) 4-〔（トリフルオロメトキシ）メチル〕安息香酸（500mg, 2.27mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（25mL）溶液に、ヨードメタン（300μL, 4.82mmol）および炭酸カリウム（1000mg, 7.24mmol）を加えた。室温にて終夜撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝99：1→80：20）で精製し、4-〔（トリフルオロメトキシ）メチル〕安息香酸メチル（453mg, 85%）を薄茶色の油状物として得た。

20

APCI-MS m/z : 235 $[M+H]^+$.

(2) 上記化合物（450mg, 1.92mmol）のテトラヒドロフラン（5mL）およびメタノール（130μL, 3.20mmol）溶液に0℃にて水素化ホウ素リチウム（70mg, 3.20mmol）を加えた。室温にて終夜撹拌後、0℃にて反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝85：15）で精製し、{4-〔（トリフルオロメトキシ）メチル〕フェニル}メタノール（239mg, 60%）を無色固体として得た。

30

APCI-MS m/z : 224 $[M+NH_4]^+$.

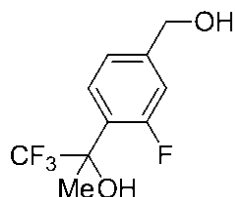
【0287】

参考例41：

1,1,1-トリフルオロ-2-〔2-フルオロ-4-（ヒドロキシメチル）フェニル〕プロパン-2-オール

40

【化126】



(1) 1-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）エタノン（1.00g, 4.5mmol）、酢酸パラジウム（0.12g, 0.54mmol）、および1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（0.50g, 0.90mmol）のN,N-ジメチル

50

アセトアミド (22 mL) およびメタノール (7 mL) 混合溶液に、トリエチルアミン (1.3 mL, 9.2 mmol) を加えた。反応液を一酸化炭素雰囲気下、90℃にて終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応液を珪藻土およびシリカゲルにてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=100：0→60：40) で精製し、4-アセチル-3-フルオロ安息香酸メチル (0.83 g, 93%) を薄黄色の粉末として得た。

APCI-MS m/z : 194 $[M+H]^+$.

(2) 上記化合物 (825 mg, 4.21 mmol) のテトラヒドロフラン (8.4 mL) 溶液に、0℃にてトリメチルシリルトリフルオロメタン (1240 μ L, 8.41 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン溶液, 1 mol/L, 6.3 mL, 6.31 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。上記溶液に1 mol/L塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせPhase-separater (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=100：0→60：40) で精製することにより、3-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)安息香酸メチル (650 mg, 58%) を薄黄色の油状物として得た。

ESI-MS m/z : 324 $[M-H]^-$.

(3) 上記化合物 (648 mg, 2.43 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、0℃にて水素化アルミニウムリチウム (110 mg, 2.92 mmol) を加えた。室温にて5時間攪拌後、0℃にて反応液に水および2 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、珪藻土ろ過した。ろ液を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせPhase-separater (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=80：20→40：60) で精製することにより、1,1,1-トリフルオロ-2-[2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-2-オール (494 mg, 85%) を無色粉末として得た。

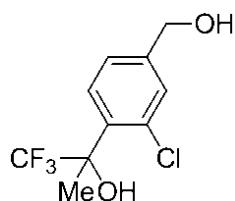
APCI-MS m/z : 256 $[M+NH_4]^+$.

【0288】

参考例42:

2-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールの製造

【化127】



(1) 4-アセチル-3-クロロ安息香酸 (Tetrahedron 1988, 44, 1631 記載の方法により合成、700 mg, 3.52 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に室温にて炭酸カリウム (974 mg, 7.05 mmol) およびヨードメタン (658 μ L, 10.57 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせ、Phase-separator (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=100：0→75：25) で精製することにより、4-アセチル-3-クロロ安息香酸メチル (707 mg, 94%) を薄黄色粉末として得た。

APCI-MS m/z : 213/215 $[M+H]^+$.

(2) 4-アセチル-3-クロロ安息香酸メチルを参考例41-(2) および(3)に記載の方法と同様に処理することにより、2-[2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールを得た。

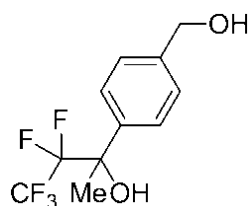
APCI-MS m/z : 272/274 $[M+NH_4]^+$.

【0289】

参考例43:

3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロ-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ブタン-2-オール

【化128】



10

(1) 4-アセチル安息香酸メチル (700 mg, 3.85 mmol) のテトラヒドロフラン (7.7 mL) 溶液に、0℃にてペンタフルオロエチルトリメチルシラン (1370 mg, 6.93 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン溶液, 1 mol/L, 5.7 μL, 5.78 mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。上記溶液に 1 mol/L 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせPhase-separator (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 → 70:30) で精製することにより、4-(2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル) 安息香酸メチル (765 mg, 67%) を薄黄色の粘体として得た。

20

(2) 上記化合物 (760 mg, 2.55 mmol) のテトラヒドロフラン (13 mL) 溶液に0℃にて水素化ホウ素リチウム (278 mg, 12.7 mmol) およびメタノール (6516 μL, 12.7 mmol) を加えた。室温にて終夜撹拌後、0℃にて反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせPhase-separator (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0 → 60:40) で精製することにより、3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロ-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ブタン-2-オール (580 mg, 84%) を無色粉末として得た。

APCI-MS m/z: 288 [M+NH₄]⁺.

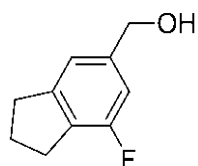
30

【0290】

参考例44:

(7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) メタノールの製造

【化129】



(1) 6-ブロモ-4-フルオロインダン-1-オン (57 mg, 0.26 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1.1 mL) 溶液にトリエチルシラン (103 μL, 0.65 mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層をPhase-separator (Varian Inc.) にてろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0) で精製し、粗6-ブロモ-4-フルオロインダン (61 mg) を黄色の油状物として得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

40

(2) 上記粗生成物を参考例41-(1)に記載の方法と同様に処理することにより、粗7-フルオロインダン-5-カルボン酸メチルを得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

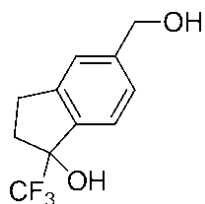
50

(3) 上記粗生成物を参考例43-(2)に記載の方法と同様に処理することにより、粗(7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メタノールを得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

【0291】

参考例45:

5-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)インダン-1-オールの製造
【化130】



10

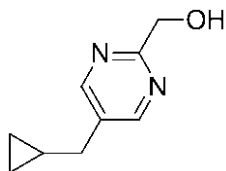
5-ブロモインダン-1-オンを参考例41-(1)、(2)および(3)に記載の方法と同様に処理することにより、5-(ヒドロキシメチル)-1-(トリフルオロメチル)インダン-1-オールを得た。

APCI-MS m/z : 250 $[M+NH_4]^+$.

【0292】

参考例46:

[5-(シクロプロピルメチル)ピリミジン-2-イル]メタノールの製造
【化131】



20

(1) アルゴン気流下、2-(メチルチオ)ピリジン-5-カルバルデヒド(2000 mg, 12.97 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に、-40℃にて0.5 mol/Lシクロプロピルマグネシウムブロマイドテトラヒドロフラン溶液(28.6 mL)を加えた。反応液を同温にて10分間攪拌後、0℃までゆっくり昇温し、1時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=70:30→30:70)で精製し、シクロプロピル[2-(メチルチオ)ピリジン-5-イル]メタノール(822 mg, 32%)を無色油状物として得た。

30

APCI-MS m/z : 197 $[M+H]^+$

(2) 上記化合物(815 mg, 4.15 mmol)のクロロホルム(12 mL)溶液に、室温にてトリエチルシラン(1.99 mL, 12.46 mmol)を加えた。氷冷下、反応液にトリフルオロ酢酸(1.54 mL, 20.15 mmol)を滴下後、室温までゆっくり昇温し、4日間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5→75:25)で精製し、5-(シクロプロピルメチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン(229 mg, 31%)を無色油状物として得た。

40

APCI-MS m/z : 181 $[M+H]^+$

(3) 上記化合物(225 mg, 1.25 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、0℃にてメタクロロ過安息香酸(624 mg, 2.50 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液を滴下した。反応液を室温までゆっくり昇温し、1時間30分攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えさらに30分攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

50

減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝70：30→35：65）で精製し、5-（シクロプロピルメチル）-2-（メチルスルホニル）ピリミジン（173mg, 65%）を無色油状物として得た。

APCI-MS m/z : 213 [M+H]⁺

(4) 上記化合物（169mg, 0.796mmol）のジクロロメタン（4mL）溶液に、室温にてテトラブチルアンモニウムシアニド（235mg, 0.876mmol）を加え、同温にて終夜撹拌した。反応液にテトラブチルアンモニウムシアニド（85mg）を加えさらに3時間撹拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→80：20）で精製し、粗5-（シクロプロピルメチル）ピリミジン-2-カルボニトリル（130mg）を無色油状物として得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

APCI-MS m/z : 160 [M+H]⁺

(5) アルゴン気流下、上記粗生成物（125mg）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液に-78℃にて1.0mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液（0.82mL）を加えた。同温にて2時間撹拌後、反応液にメタノールを加え、室温までゆっくり昇温した。反応液に6.0mol/L塩酸水溶液を加え室温にて2時間撹拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝65：35→35：65）で精製し、粗5-（シクロプロピルメチル）ピリミジン-2-カルバルデヒド（94mg）を無色油状物として得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

APCI-MS m/z : 163 [M+H]⁺

(6) 上記粗生成物（88mg）のエタノール（1mL）およびテトラヒドロフラン（1mL）混合溶液に、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム（24mg, 0.643mmol）を加えた。同温にて30分撹拌後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50→0：100）で精製し、[5-（シクロプロピルメチル）ピリミジン-2-イル]メタノール（24mg）を無色油状物として得た。

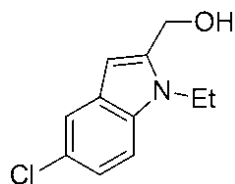
APCI-MS m/z : 165 [M+H]⁺

【0293】

参考例47：

（5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-イル）メタノールの製造

【化132】



(1) 5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（500mg, 2.17mmol）、炭酸カリウム（450mg, 3.25mmol）、ヨードエタン（260μL, 3.25mmol）およびN,N-ジメチルホルムアミド（10.8mL）の混合物を室温で3日間撹拌した。反応液に水を加え、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水で3回洗浄し、有機層を珪藻土、続いてシリカゲルを用いてろ過後、ろ液を減圧濃縮し、5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（566mg, 100%）を油状物として得た。

APCI-MS m/z : 252 / 254 [M+H]⁺.

(2) 上記化合物（561mg, 2.23mmol）のジエチルエーテル（11.1mL）溶液に、0℃にて水素化アルミニウムリチウム（127mg, 3.34mmol）を

数回に分けて加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に水(127 μ L)、15%水酸化ナトリウム水溶液(127 μ L)、水(381 μ L)を順次加えた後、珪藻土を用いてろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→3:2)で精製し、標記化合物(5-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)メタノール(429 mg, 92%)を粉末として得た。

APCI-MS m/z : 210/212 $[M+H]^+$.

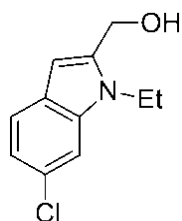
【0294】

参考例48:

(6-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)メタノールの製造

10

【化133】



6-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルを参考例47-(1)および(2)に記載の方法と同様に処理することにより、標記化合物(6-クロロ-1-エチル-1H-インドール-2-イル)メタノールを得た。

20

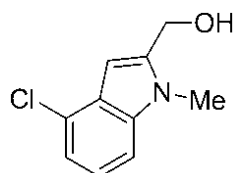
APCI-MS m/z : 210/212 $[M+H]^+$.

【0295】

参考例49:

(4-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノールの製造

【化134】



30

4-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸およびヨードメタンを参考例47-(1)および(2)に記載の方法と同様に処理することにより、標記化合物(4-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メタノールを得た。

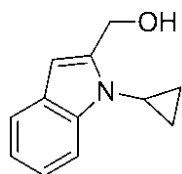
APCI-MS m/z : 196/198 $[M+H]^+$.

【0296】

参考例50:

(1-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)メタノールの製造

【化135】



40

(1) 1H-インドール-2-カルボン酸メチル(1.00 g, 5.71 mmol)、シクロプロピルボロン酸(981 mg, 11.4 mmol)、酢酸銅(II)(1.04 g, 5.71 mmol)、2,2-ビピリジル(892 mg, 5.71 mmol)、炭酸ナトリウム(1.21 g, 11.4 mmol)および1,2-ジクロロエタン(15.0 mL)の混合物を70℃で19時間攪拌した。シクロプロピルボロン酸(981 mg, 11.4 mmol)および炭酸ナトリウム(1.21 g, 11.4 mmol)を加えて70℃で8時間攪拌した後、さらにシクロプロピルボロン酸(981 mg, 11.4 mmol

50

)、炭酸ナトリウム (1.21 g, 11.4 mmol) 酢酸銅 (II) (1.04 g, 5.71 mmol) および 2, 2-ビピリジル (892 mg, 5.71 mmol) を加えて 70 °C で 16 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、珪藻土を用いてろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 19 : 1 → 17 : 3) で精製し、1-シクロプロピル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (882 mg, 72 %) を粉末として得た。

APCI-MS m/z : 216 $[M+H]^+$.

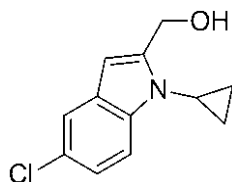
(2) 上記化合物 (865 mg, 4.02 mmol) のトルエン (20.1 mL) 溶液に、-78 °C にて 1.01 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (9.94 mL, 10.0 mmol) を加え、-78 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、1 mol/L 塩酸を加えて酸性にし、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 → 7 : 3) で精製し、(1-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) メタノール (708 mg, 94 %) を粉末として得た。

APCI-MS m/z : 188 $[M+H]^+$.

【0297】

参考例 51 :

(5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) メタノールの製造
【化 136】



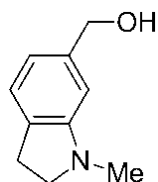
5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルを参考例 50-(1) および (2) に記載の方法と同様に処理することにより、標記化合物 (5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル) メタノールを得た。

APCI-MS m/z : 222 / 224 $[M+H]^+$.

【0298】

参考例 52 :

(1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル) メタノールの製造
【化 137】



1-メチルインドリン-6-カルボン酸 (321 mg, 1.80 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、室温にて N, N'-カルボジイミダゾール (309 mg, 1.89 mmol) を加えた。50 °C にて 15 分間攪拌後、0 °C に冷却し、水 (1 mL) およびヒドロホウ素化ナトリウム (204 mg, 5.40 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 → 1 : 1) で精製することにより、(1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル) メタノール (245 mg, 83 %) を淡黄色の油状物として得た。

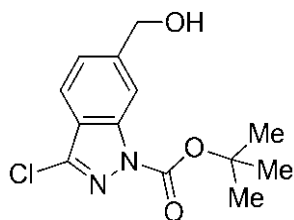
APCI-MS m/z : 164 $[M+H]^+$.

【0299】

参考例53：

3-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

【化138】



10

(1) 3-クロロ-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(891mg, 4.2mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を-78℃に冷却し、同温にて水素化ジイソブチルアルミニウム(テトラヒドロフラン溶液, 1mol/L, 12.7mL, 12.6mmol)を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)メタノール(344mg, 45%)を黄色固体として得た。

APCI-MS m/z: 183/185 [M+H]⁺.

20

(2) 上記化合物(270mg, 1.50mmol)のジクロロメタン(15mL)溶液に、室温にて二炭酸ジ-tert-ブチル(323mg, 1.50mmol)を加え、同温にて18時間攪拌した。上記反応液にN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(5mg, 触媒量)を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、3-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル(356mg, 85%)を淡黄色の油状物として得た。

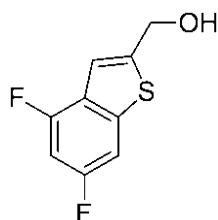
APCI-MS m/z: 283/285 [M+H]⁺.

【0300】

参考例54：

(4,6-ジフルオロ-1-ベンゾチエン-2-イル)メタノールの製造

【化139】



30

(1) 2,4,6-トリフルオロベンズアルデヒド(5.00g, 31.2mmol)、炭酸カリウム(5.61g, 40.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(63mL)懸濁液に0℃にてチオグリコール酸エチル(3.40g, 28.3mmol)を加えた。室温にて終夜攪拌後、60℃にて6時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=97:3→93:7)で精製し、4,6-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル(1.95g, 29%)を薄黄色固体として得た。

40

APCI-MS m/z: 243 [M+H]⁺.

(2) アルゴン気流下、上記化合物(1000mg, 4.13mmol)のジエチルエーテル(21mL)溶液に0℃で水素化アルミニウムリチウム(235mg, 6.19m

50

mol) を少量ずつ加え、室温にて40分撹拌した。反応液に氷冷下、水(0.24 mL) および15%水酸化ナトリウム水溶液(0.24 mL)を加え、さらに水(0.72 mL)を加えた後、室温で撹拌した。不溶物をろ別し、ジエチルエーテルで洗浄後、ろ液と洗液をあわせて減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサジイソプロピルエーテルで洗浄し、(4, 6-ジフルオロ-1-ベンゾチエン-2-イル)メタノール(731 mg, 88%)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.74 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 5.75 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 7.26 (1H, dt, $J=10.1, 2.1$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.77 (1H, dd, $J=8.8, 2.1$ Hz)。

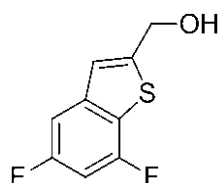
【0301】

10

参考例55:

(5, 7-ジフルオロ-1-ベンゾチエン-2-イル)メタノールの製造

【化140】



(1) 5, 7-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(WO2003/055878記載の方法により合成、1.95 g, 9.10 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(977 mg, 10.0 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.92 g, 10.0 mmol)、およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.35 g, 10.0 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に室温にてトリエチルアミン(1.90 mL, 13.7 mmol)を加えた。室温にて終夜撹拌後、反応液に10%塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗5, 7-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキサミド(2.48 g)を無色固体として得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

20

APCI-MS m/z : 258 $[M+H]^+$ 。

30

(2) アルゴン気流下、上記粗生成物(2.45 g)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に、 -70°C にて1 mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(14.3 mL, 14.3 mmol)を滴下した。反応液をゆっくり -40°C まで昇温した後、反応液に10%塩酸水溶液(50 mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、5, 7-ジフルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルバルデヒド(1.67 g, 92%、二段階収率)を無色固体として得た。

APCI-MS m/z : 213 $[M+H+MeOH-H_2O]^+$ 。

(3) 上記化合物(1000 mg, 5.05 mmol)のメタノール(25 mL)溶液に、 0°C にて水素化ホウ素ナトリウム(383 mg, 10.1 mmol)を加えた。室温にて40分間撹拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ:酢酸エチル=90:10 $\rightarrow$ 70:30)で精製し、(5, 7-ジフルオロ-1-ベンゾチエン-2-イル)メタノール(933 mg, 92%)を無色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.77 (2H, dd, $J=5.7, 0.9$ Hz), 5.84 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 7.28 (1H, dt, $J=9.9, 2.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=9.4, 2.1$ Hz)。

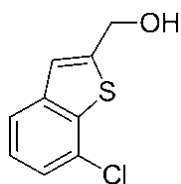
【0302】

50

参考例 56:

(7-クロロ-1-ベンゾチエン-2-イル)メタノールの製造

【化141】



7-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸 (Journal of Chemical Society Perkin Trans. 1, 1984, 385 記載の方法により合成、1.00 g, 4.70 mmol) のテトラヒドロフラン (17 mL) 溶液に、0℃にて 0.95 mol/L ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (9.90 mL, 9.41 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液に水を加え、減圧濃縮で溶媒を留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンジイソプロピルエーテルで洗浄し、(7-クロロ-1-ベンゾチエン-2-イル)メタノール (842 mg, 90%) を無色粉末として得た。

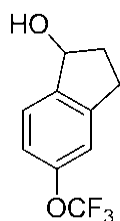
APCI-MS m/z: 216 / 218 [M+NH₄]⁺.

【0303】

参考例 57:

5-(トリフルオロメトキシ)インダン-1-オールの製造

【化142】



ヨーロッパ ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 1999 年、1775 ページ (Eur. J. Org. Chem. 1999, 1775) 記載と同様の方法で得た (2S)-1-(1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルオキシ)-3-メチル-1,1-ジフェニルブタン-2-アミン (33 mg, 0.1 mmol) をテトラヒドロフラン 5 mL に懸濁し、ボラン・ジメチルスルフィド錯体 (10 mol/L, 0.1 mL, 1 mmol) を室温に加えた。その温度で 20 分攪拌後、米国特許第 6159996 号記載と同様の方法で得た 5-トリフルオロメトキシインダン-1-オン (0.217 g, 1 mmol) を 1 時間かけて少しずつ加え、室温で一晩攪拌した。5℃に冷却後メタノール 2 mL を加え、その温度で 1 時間攪拌後反応液を濃縮後、クロロホルムを加えた。このクロロホルム溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎクロロホルムで 3 回抽出し、有機層は飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し得られた残渣にジエチルエーテルとヘキサンを加え、生じた白色固体をろ過で除き、ろ液部を濃縮し、粗 5-(トリフルオロメトキシ)インダン-1-オール (62.5 mg) を得た。これを更に精製せずに次の工程に使用した。

【0304】

薬理学的実験

1. TRPM8 阻害試験

試験化合物:

上記実施例に記載の化合物を、TRPM8 阻害試験に用いた。

方法:

化合物の機能活性は、カルシウム感受性蛍光色素を用いて細胞内カルシウム濃度変化を

10

20

30

40

50

測定することによって評価した。蛍光シグナルの変化は、浜松フォトニクス of Functional Drug Screening System (FDSS) による細胞イメージング技術を用いて測定した細胞内カルシウム濃度の上昇はメントールによって活性化させることで容易に検出可能であった。

ヒト型 TRPM8 を安定発現させた HEK293 細胞をフラスコで培養した。アッセイ当日、培地を除き、細胞をリン酸緩衝食塩液 (phosphate-buffered saline: PBS) で洗浄後、2 mM エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩 (EDTA・2Na) 含有 PBS で回収した。次いで細胞を、3 μ M Fura-2 AM および 0.01% Pluronic F-127 を含む測定溶液で 60 分間インキュベートした。引き続き、ウェルあたり 20,000~50,000 個の懸濁細胞を、各種濃度の試験化合物と各ウェル内にて 20 分間 37℃ でインキュベートした。100 μ M メントールによって惹起される細胞内カルシウム濃度変化は、FDSS を用いて 2 分間測定した。IC₅₀ 値は 4 点での濃度反応試験から算出した。曲線は各データポイントあたり 4 ウェルの平均値を用いて作成した。

10

結果：

各試験化合物の IC₅₀ 値を下記第 19 表に示す。

【0305】

【表 19】

第 19 表

試験化合物 (実施例番号)	TRPM8 遮断試験 (IC ₅₀ , nmol/L)
2	2.7
4	3.6
6	22
8	26
10	1.9
12	43
14	4.7
17	5.0
20	12
22	93
23	1.8
24	4.6
27	26
28	16
30	4.9
31	65
32	8.6
34	2.5
35	3.1
41	12
42	30
43	37
44	91
45	35
46	17
51	26
52	20
56	4.7
60	8.1
61	1.3
62	8.3
64	11
66	38
67	67
70	95
77	44
80	18

10

20

30

40

50

81	58
82	5.3
83	10
84	3.1
85	79
88	10
89	15
93	7.6
95	91
96	4.7
97	11
99	29
100	21
102	115
104	0.9
106	2.0
108	21
110	7.4
112	14
113	25
115	97
117	54
119	92
121	15
122	57
123	21
124	13
125	62
126	52
127	195
128	40
129	15
130	94
131	109
132	3.8
133	4.3
134	695
135	136
136	31

10

20

30

40

50

137	3.1
138	11
139	12
140	81
141	16
142	17
143	131
144	54
145	91
146	70
147	870
148	287
149	3.9
150	48
151	2.2
152	95
154	2.3
155	6.2
156	23
157	339
158	301
159	32
160	38
161	105
162	71
163	166
164	563
165	21
166	12
167	83
168	133
169	55
170	2.9
171	7.1
172	15
173	78
174	35
175	4.4
176	21

10

20

30

40

50

177	30
178	601
179	2.1
180	6.9
181	1.0
182	4.0
183	7.7
184	1.1
185	1.2
186	4.3
187	128
188	155
189	1.7
190	148
191	4.6
192	8.8
193	3.9
194	1.3
195	6.0
196	2.2
197	4.6
198	11
199	3.9
200	5.4
201	0.6
202	1.4
203	1.5
204	3.1
205	31
206	21
207	11
208	9.6
209	1.0
210	0.8
211	987
212	75
213	116
214	8.1
215	8.2

10

20

30

40

50

216	66
217	239
218	21
219	2.6
220	5.0
221	1.7
222	1.6
223	3.5
224	5.9
225	2.8
226	9.2
227	5.6
228	7.2
229	44
230	44
231	6.9
232	10
233	0.9
234	5.0
235	1.6
236	522
237	12
238	103
239	14
240	18
241	8.5
242	10

10

20

30

【0306】

2. ラットにおける *in vivo* TRPM8 拮抗作用試験

試験化合物：

実施例の化合物をラットにおける TRPM8 拮抗作用試験に用いた。

方法：

化合物の拮抗活性をラット *wet-dog shakes* (WDS) モデルで評価した。ラットは、TRPM8 作動薬であるメントールに反応して身震い行動を示す。メントール投与の前に TRPM8 遮断薬でラットを前処置すると、観察される身震い行動が抑制される。

40

Sprague Dawley (SD) 系雄性ラットにおける TRPM8 遮断薬のメントール誘発性身震い行動に対する抑制活性を評価するために、メントール負荷 (50 mg/kg, 腹腔内投与、10% マクロゴール 15 ヒドロキシステアレート/生理食塩水溶液) の1時間前に試験化合物 (3 mg/kg, 経口投与、0.5% メチルセルロース溶液; N=3~4/群) を投与した。メントール投与後、自発的 WDS を5分間数えた。ビヒクル前処置と比較した自発的 WDS 行動の抑制を抑制率として表し、以下のように計算する

50

:

抑制率 (%) = [1 - (処置WDS回数 / ビヒクルWDS回数)] x 100

結果:

下記第20表は、各試験化合物の3mg/kgでの抑制率を示すものである。

【0307】

【表20】

第20表

試験化合物 (実施例番号)	TRPM8拮抗作用アッセイ (3mg/kgでの抑制率(%))
10	74.8%
106	92.7%
149	98.8%
184	67.0%
185	93.8%
186	83.5%
210	83.3%
227	72.5%

10

20

【産業上の利用可能性】

【0308】

本発明の式(I)で表される化合物を含有する医薬組成物は、TRPM8が関与する各種疾患(例えば、神経障害性疼痛(好ましくは、冷アロディニアもしくは糖尿病性神経障害による神経障害性疼痛)等の慢性疼痛)の予防・治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4375 (2006.01)	A 6 1 K	31/4375
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/00
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 澤本 大輔
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内
- (72)発明者 坂本 敏昭
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内
- (72)発明者 加藤 拓
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内
- (72)発明者 丹羽 靖哉
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内
- (72)発明者 淡井 信将
大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 国際公開第2010/125831 (WO, A1)
国際公開第2010/144680 (WO, A1)
国際公開第2010/10435 (WO, A1)
特表2010-533734 (JP, A)
特許第5684401 (JP, B1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/00 - 33/44
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (STN)