

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02015/152117

発行日 平成29年4月13日(2017.4.13)

(43) 国際公開日 平成27年10月8日(2015.10.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>C07D 231/56 (2006.01)</b>	C07D 231/56 C S P B	4 C O 6 3
<b>C07D 401/06 (2006.01)</b>	C07D 401/06	4 C O 8 6
<b>A61K 31/416 (2006.01)</b>	A61K 31/416	
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A61K 31/4439	
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 109 頁) 最終頁に続く

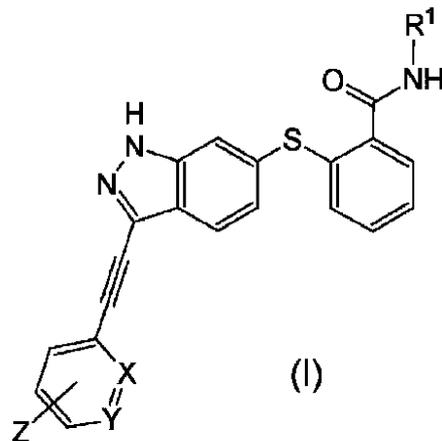
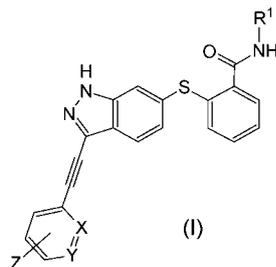
出願番号 特願2016-511863 (P2016-511863)	(71) 出願人 000199175 千寿製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2015/059846	(74) 代理人 100104802 弁理士 清水 尚人
(22) 国際出願日 平成27年3月30日(2015.3.30)	(72) 発明者 武田 紀彦 兵庫県神戸市中央区御幸通2丁目2番23-604号
(31) 優先権主張番号 特願2014-70893 (P2014-70893)	(72) 発明者 宮辺 知世 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 千寿製薬株式会社内
(32) 優先日 平成26年3月31日(2014.3.31)	(72) 発明者 町田 慎之介 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 千寿製薬株式会社内
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルキニルインダゾール誘導体及びその用途

## (57) 【要約】

本発明は、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有し、例えば加齢性黄斑変性症等の血管新生又は浮腫を伴う疾患の治療剤として有用な新規化合物を提供することを主な課題とする。

本発明として、例えば、下記一般式(I)で表されるアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩、及びこれらを含む医薬を挙げることができる。



(式中、各記号は明細書に記載の通りである。)

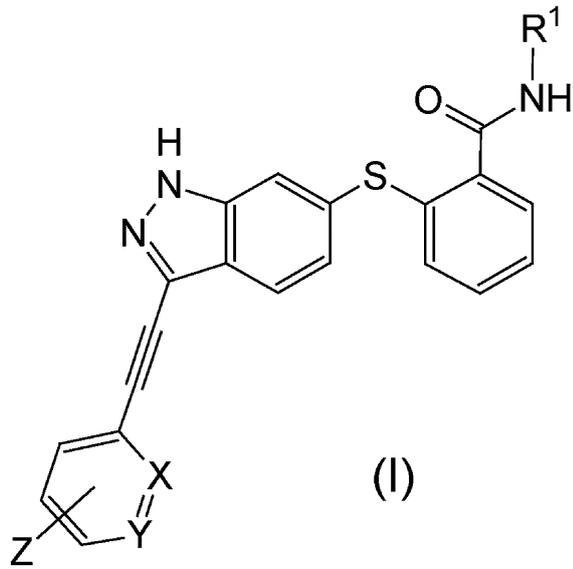
上記アルキニルインダゾール誘導体等は、例えば、点眼剤、注射剤等の液剤の形態で使用することができるも

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) :

【化 1】

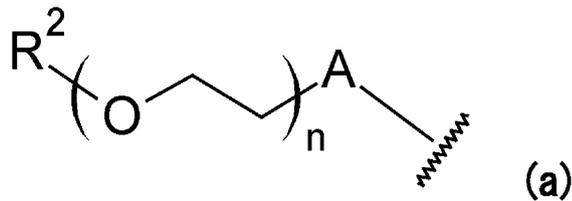


10

20

(式中、 $R^1$  は低級アルキルを表し、 $X$  及び  $Y$  は、同一又は異なって、 $CH$  又は  $N$  を表すが、但し  $X$  及び  $Y$  がともに  $N$  ではなく、 $Z$  は、下記一般式 (a) :

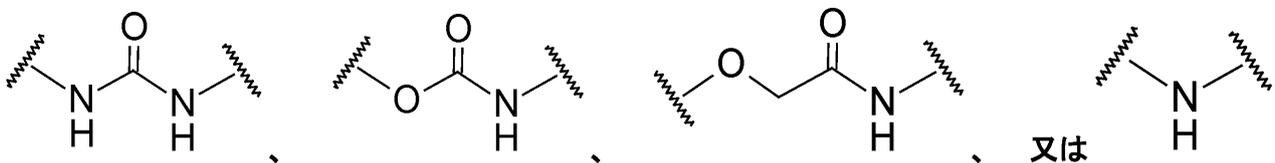
【化 2】



30

(式中、 $R^2$  は置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 $n$  は 1 ~ 7 の整数であり、 $A$  は、下記式 :

【化 3】



で表される部分構造である) で表される基である) で表されるアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

40

【請求項 2】

$X$  及び  $Y$  がともに  $CH$  である、請求項 1 に記載のアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

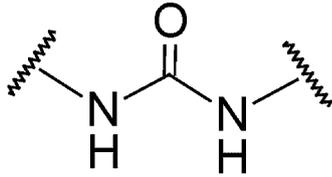
【請求項 3】

$Z$  がパラ位に結合している、請求項 1 又は 2 に記載のアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

【請求項 4】

$A$  が、下記式 :

## 【化 4】



で表される部分構造である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

## 【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩を含むことを特徴とする医薬。

10

## 【請求項 6】

血管内皮細胞増殖因子 ( V E G F ) 受容体チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項 5 に記載の医薬。

## 【請求項 7】

血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患の予防又は治療用医薬である、請求項 5 又は 6 に記載の医薬。

## 【請求項 8】

血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患が、加齢性黄斑変性症、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、後発白内障、近視性脈絡膜新生血管、又は緑内障である、請求項 7 に記載の医薬。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、血管内皮細胞増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害作用を有するアルキニルインダゾール誘導体、その医薬上許容される塩、及びこれらの用途に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0002】

細胞及び組織における血管新生 ( 血管形成 ) は、発生、創傷治癒等の過程で重要な役割を果たすが、病的な血管新生は、加齢性黄斑変性症、糖尿病網膜症等の網膜疾患、腫瘍の形成、増殖又は転移、慢性炎症、関節リウマチ等の様々な疾患又は症状に関係することが知られている。

30

## 【0003】

血管新生に関与する受容体として血管内皮細胞増殖因子 ( 血管内皮細胞成長因子とも呼ばれる。以下、「 V E G F 」ともいう ) 受容体 2 等の V E G F 受容体が知られている。 V E G F 受容体は受容体型チロシンキナーゼの 1 種であり、リガンドである V E G F が V E G F 受容体に結合すると、受容体のチロシンキナーゼが活性化して細胞内にシグナルが伝達される。その結果、例えば、血管透過性の亢進や、血管内皮細胞の増殖及び遊走が促され、血管新生が誘導される。

40

## 【0004】

V E G F 受容体 2 は、正常な体の血管新生に関わるだけでなく、前記の疾患又は症状で生じる病的な血管新生にも関与している。従って、例えば V E G F 受容体 2 チロシンキナーゼ活性を阻害することにより、該キナーゼが要因となって引き起こされる血管新生を抑制することが可能であり、血管新生を伴う前記疾患又は症状の治療に有効である。このため、血管新生を伴う疾患又は症状の予防又は治療を目的として、種々の V E G F 受容体 2 チロシンキナーゼ阻害剤が開発されている。

## 【0005】

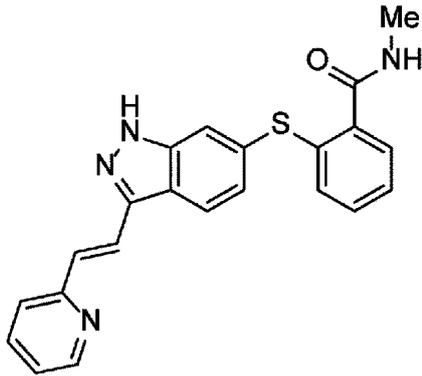
特許文献 1 には、 V E G F 受容体のプロテインキナーゼ活性を阻害するインダゾール化

50

化合物が開示されている。例えば特許文献 1 の実施例 33 (a) には、下記式：

【0006】

【化1】



10

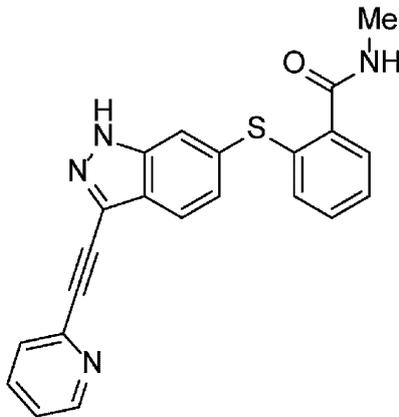
【0007】

で表される化合物 (6 - [2 - (メチルカルバモイル)フェニルスルファニル] - 3 - E - [2 - (ピリジン - 2 - イル)エチニル]インダゾール) (一般名: アキシチニブ) が開示されている。特許文献 2 には、プロテインキナーゼのモジュレーター及び/又は阻害剤として有用であるインダゾール化合物、及びその中間体を調製するための方法が開示されている。例えば実施例 20 には下記式：

20

【0008】

【化2】



30

【0009】

で表される化合物 (6 - [2 - (メチルカルバモイル)フェニルスルファニル] - 3 - [2 - (ピリジン - 2 - イル)エチニル]インダゾール) が開示されている。特許文献 3 には、VEGF 受容体 2 の活性を変調又は阻害するインダゾール化合物が開示されている。非特許文献 1 には、VEGF 受容体キナーゼ阻害剤を含有する抗がん剤 (例えば、パゾパニブ、アキシチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ) が開示されている。

40

【0010】

また、後眼部疾患である加齢性黄斑変性症の治療のための医薬として、VEGF 阻害剤であるルセンチス (登録商標)、マクジェン (登録商標)、アイリーア (登録商標) が使用されている。これらの医薬は、VEGF に特異的に結合する高分子化合物 (VEGF に対する抗体又はアプタマー) を含有するものであるが、硝子体内投与する必要がある。従って、例えば眼科分野においては、より非侵襲的に投与することができる血管新生阻害剤の開発が望まれている。しかしながら、点眼投与可能な血管新生阻害剤は未だ上市されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 1 1 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 1 / 0 0 2 3 6 9 号

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 0 6 / 0 4 8 7 4 5 号

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 6 8 0 6 号

【 非特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 非特許文献 1 】 Current Pharmaceutical Design, 2012, 18, 2921-2935

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 3 】

10

本発明は、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有し、例えば加齢性黄斑変性症等の血管新生又は浮腫を伴う疾患の治療剤として有用な新規化合物を提供することを主な目的とする。

本発明はまた、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有し、かつ水溶液に対する溶解度が高く、安定性に優れる化合物を提供することも課題とする。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

20

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、下記一般式(I)で表されるアルキニルインダゾール誘導体及びその塩が、優れたVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明に到達した。下記一般式(I)で表されるアルキニルインダゾール誘導体及びその塩は、水溶液に対する溶解度が高く、しかも溶液中での光安定性に優れるものであった。

【 0 0 1 5 】

経口抗悪性腫瘍剤として販売されているアキシチニブは、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有する優れたVEGF受容体阻害剤である。本発明者らがアキシチニブを点眼剤等の液剤に適用できるか試験したところ、水溶液に対する溶解度が低く、後眼部への移行性が十分ではないと予測された。また、アキシチニブは水溶液中において光安定性が悪いことが分かった。これらの観点から、アキシチニブを点眼剤等の液剤へ適用することは困難であった。

下記一般式(I)で表されるアルキニルインダゾール誘導体及びその塩は、上述したようにVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有し、かつ水溶液に対する溶解度が向上したものであり、さらに溶液中での光安定性に優れるため、点眼剤等の液剤に好適に使用することができるものである。

30

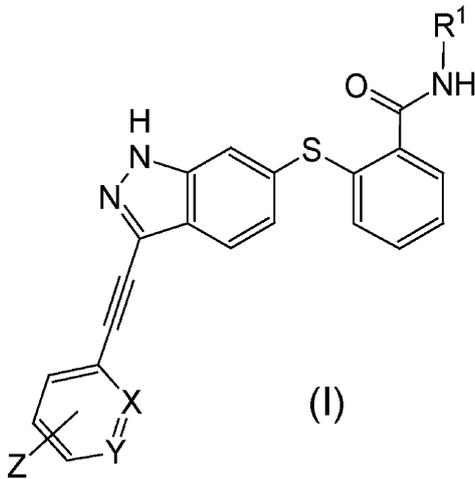
【 0 0 1 6 】

本発明として、以下のアルキニルインダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩、及びこれを含む医薬等を挙げることができる。

(1) 下記一般式(I)：

【 0 0 1 7 】

## 【化3】



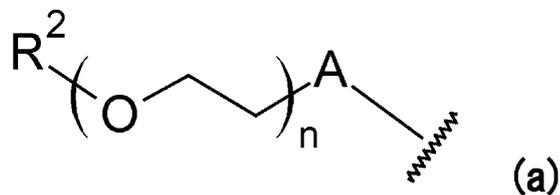
10

## 【0018】

(式中、 $R^1$  は低級アルキルを表し、 $X$  及び  $Y$  は、同一又は異なって、 $CH$  又は  $N$  を表すが、但し  $X$  及び  $Y$  がともに  $N$  ではなく、 $Z$  は、下記一般式 (a) :

## 【0019】

## 【化4】

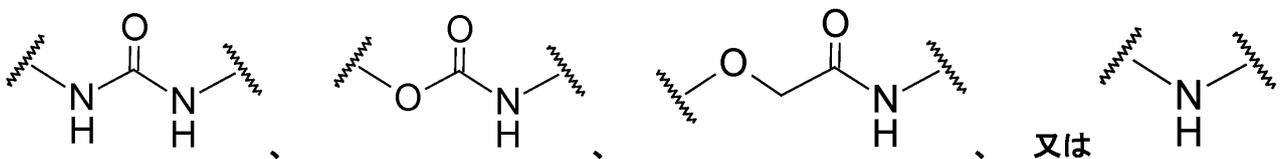


20

(式中、 $R^2$  は置換基を有していてもよい低級アルキルを表し、 $n$  は 1 ~ 7 の整数であり、 $A$  は、下記式 :

## 【0020】

## 【化5】



30

## 【0021】

で表される部分構造である) で表される基である) で表されるアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

40

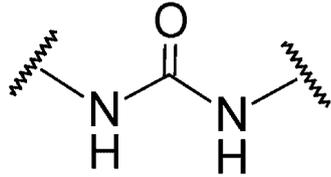
(2)  $X$  及び  $Y$  がともに  $CH$  である、前記 (1) に記載のアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

(3)  $Z$  がパラ位に結合している、前記 (1) 又は (2) に記載のアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

(4)  $A$  が、下記式 :

## 【0022】

## 【化6】



## 【0023】

で表される部分構造である、前記(1)～(3)のいずれか一項に記載のアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩。

10

(5) 前記(1)～(4)のいずれか一項に記載のアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩を含むことを特徴とする医薬。

(6) 血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体チロシンキナーゼ阻害剤である、前記(5)に記載の医薬。

(7) 血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患の予防又は治療用医薬である、前記(5)又は(6)に記載の医薬。

(8) 血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患が、加齢性黄斑変性症、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、後発白内障、近視性脈絡膜新生血管、又は緑内障である、前記(7)に記載の医薬。

## 【発明の効果】

20

## 【0024】

本発明によれば、上記一般式(I)で表わされるアルキニルインダゾール誘導体、その医薬上許容しうる塩、及び該アルキニルインダゾール誘導体又はその医薬上許容しうる塩を含む医薬を提供することができる。本発明のアルキニルインダゾール誘導体及びその医薬上許容しうる塩は、優れたVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害作用を有することから、VEGF受容体チロシンキナーゼが関与する疾患又は症状、例えば、血管新生又は浮腫を伴う疾患又は症状の予防又は治療に有効なものである。また、上記アルキニルインダゾール誘導体及びその医薬上許容しうる塩は、水溶液に対する溶解度が高いのみならず、後述する試験例5の結果から明らかな通り、網膜ないし脈絡膜への移行性にも優れる。また安定性にも優れるものであり、特に、溶液中での光安定性に優れる。このため、例えば、

30

## 【発明を実施するための形態】

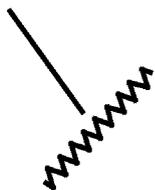
## 【0025】

本発明の化合物は、上記一般式(I)で表されるアルキニルインダゾール誘導体、又はその医薬上許容される塩である。本明細書中、一般式(I)で表されるアルキニルインダゾール誘導体を、「本発明化合物(I)」ともいう。

本発明において、

## 【0026】

## 【化7】



40

## 【0027】

は、置換基又は部分構造が骨格構造又は他の部分構造に結合するポイントである結合を示すために構造式中で使用されている。

## 【0028】

50

一般式 ( I ) 中、 $R^1$  で表される低級アルキルとしては、例えば、炭素数 1 ~ 4 の直鎖状、分枝鎖状又は環状アルキルを挙げることができる。このような低級アルキルとして、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチルが挙げられる。 $R^1$  は、好ましくは、炭素数 1 ~ 3 の直鎖状又は分枝鎖状アルキルであり、より好ましくは、炭素数 1 又は 2 のアルキル (メチル又はエチル) であり、特に好ましくはメチルである。

## 【 0 0 2 9 】

X 及び Y は、同一又は異なって、CH 又は N を表す。但し X 及び Y がともに N ではない。X 及び Y の組み合わせとして、( i ) X 及び Y が CH である、( i i ) X が N であり、Y が CH である、( i i i ) X が CH であり、Y が N である、を挙げることができる。好ましくは、X 及び Y が CH である。

10

## 【 0 0 3 0 】

Z で表される基の六員環における結合位置は特に限定されず、オルト位、メタ位、パラ位のいずれでもよい。なお、前記結合位置は、エチニル基に対する位置である。Z は、メタ位又はパラ位に結合していることが好ましく、パラ位に結合していることがより好ましい。

## 【 0 0 3 1 】

Z は、上記一般式 ( a ) で表される基である。一般式 ( a ) 中、 $R^2$  で表される置換基を有していてもよい低級アルキルの低級アルキルとしては、例えば、炭素数 1 ~ 4 の直鎖状、分枝鎖状又は環状アルキルを挙げることができる。このような低級アルキルとして、前述の  $R^1$  で表される低級アルキルと同様のものが挙げられる。 $R^2$  は、好ましくは、炭素数 1 ~ 3 の直鎖状又は分枝鎖状アルキルであり、より好ましくは、炭素数 1 又は 2 のアルキル (メチル又はエチル) である。 $R^2$  で表される置換基を有していてもよい低級アルキルの置換基としては、例えば、ヒドロキシ、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、モルホリノが挙げられる。 $R^2$  で表される置換基を有していてもよい好ましい低級アルキルとしては、例えば、メチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - アミノエチル、2 - (ジメチルアミノ) エチル、2 - アセチルアミノエチル、2 - ( N - モルホリノ ) エチルを挙げることができ、より好ましいものとしてメチルが挙げられる。

20

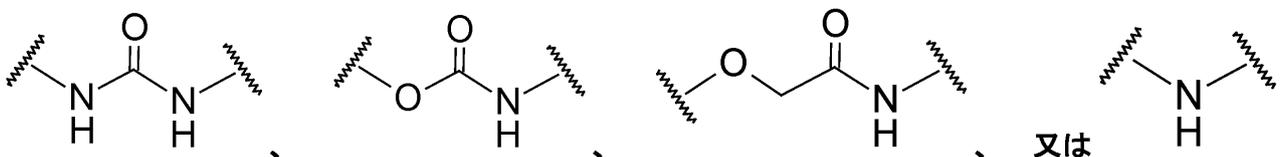
## 【 0 0 3 2 】

一般式 ( a ) にかかる A は、下記式：

30

## 【 0 0 3 3 】

## 【 化 8 】



## 【 0 0 3 4 】

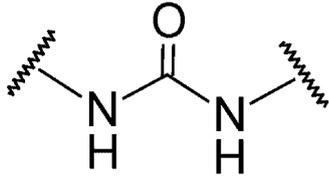
で表される部分構造である。上記各式で表される部分構造は、それぞれ、ウレア、カルバメート、 $\text{-O-}$  アルコキシアミド、アミンと称する。上記各式で表される部分構造は、その左側が、一般式 ( a ) における ( ポリ ) エチレングリコール部分 (  $\text{- ( O - CH}_2\text{CH}_2\text{) }_n\text{-}$ 、 $n$  は前記と同義である ) に結合し、右側が六員環に結合している。例えば、A がカルバメート又は  $\text{-O-}$  アルコキシアミドの場合には、上記式中の酸素が ( ポリ ) エチレングリコール部分に、窒素が六員環にそれぞれ結合している。

40

一般式 ( a ) において、A は、好ましくは、下記式：

## 【 0 0 3 5 】

## 【化 9】



## 【0036】

で表される部分構造（ウレア）である。

## 【0037】

一般式（a）において、 $n$ は1～7の整数であり、好ましくは1～5の整数であり、より好ましくは2～5の整数であり、更に好ましくは2～4であり、特に好ましくは3である。

## 【0038】

本発明化合物（I）の特に好ましい態様の1つとして、一般式（I）における $R^1$ がメチルであり、 $X$ 及び $Y$ が $CH$ であり、一般式（a）における $R^2$ がメチルであり、 $A$ がウレアであり、 $n$ が3であり、 $Z$ がパラ位に結合している化合物が挙げられる。

## 【0039】

本発明化合物（I）の医薬上許容される塩として、例えば、医薬上許容される酸付加塩、アンモニウム塩、アミノ酸付加塩が挙げられる。塩は、1種を選択して単独で使用することもでき、また、2種以上を組み合わせることもできる。

## 【0040】

酸付加塩として、無機酸との塩、有機酸との塩が挙げられる。無機酸との塩として、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩等の無機酸塩が挙げられる。無機酸との塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩等であり、より好ましくは、塩酸塩である。

## 【0041】

有機酸との塩として、例えば、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、 $p$ -トルエンサルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸、パントテン酸との塩が挙げられる。有機酸との塩は、好ましくは、クエン酸、フマル酸、酒石酸等との塩である。

## 【0042】

アンモニウム塩として、例えば、メチルピリジニウム塩、アセチルピリジニウム塩が挙げられる。アミノ酸付加塩として、例えば、リジン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、アルギニン等の付加塩が挙げられる。

## 【0043】

医薬上許容される塩は、好ましくは、無機酸との塩、又は有機酸との塩であり、より好ましくは、無機酸との塩である。医薬上許容される塩には、水和物等の溶媒和物も含まれる。

## 【0044】

本発明化合物（I）及びその医薬上許容される塩は、チロシンキナーゼを阻害する作用を有するものである。より具体的には、本発明化合物（I）及びその医薬上許容される塩は、VEGF受容体2チロシンキナーゼ等のVEGF受容体チロシンキナーゼを阻害する作用を有するものである。

## 【0045】

本発明化合物（I）及びその医薬上許容される塩は、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤の有効成分として好適に使用される。中でも、VEGF受容体2チロシンキナーゼの阻害剤の有効成分として特に好適である。

## 【0046】

10

20

30

40

50

VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤は、血管新生を阻害する作用を有することから、血管新生又は浮腫を伴う各種疾患又は症状の治療に使用されている。本発明化合物(I)及びその医薬上許容される塩が適用される疾患又は症状としては、例えば、VEGF受容体チロシンキナーゼの阻害が有効な疾患又は症状が挙げられ、例えば、血管新生又は浮腫を伴う疾患又は症状等が好適である。

【0047】

血管新生又は浮腫を伴う疾患又は症状として、具体的には、例えば、癌(腫瘍)(例えば、胃癌、腎癌、大腸癌、肺癌等)、血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患、血管新生又は浮腫を伴う角結膜疾患(角結膜炎、コンタクトレンズ障害等)、慢性炎症、関節リウマチ、炎症性皮膚疾患、乾癬、粥状動脈硬化症、心筋梗塞が挙げられる。本発明化合物(I)及びその医薬上許容される塩は、このような疾患又は症状の予防又は治療に使用される医薬の有効成分として有用なものである。中でも、本発明化合物(I)及びその医薬上許容される塩は、血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患の予防又は治療に好適に使用される。血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患として、例えば、加齢性黄斑変性症、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、後発白内障、近視性脈絡膜新生血管、緑内障が挙げられる。

10

【0048】

なお、「予防」とは、症状又は疾病及びその付随する症候の発症を遅延し、又は防止すること、又は、対象が症状若しくは疾病を発症するリスクを低減することを意味する。また、「治療」とは、疾患又は症状及び/又はその付随する症候を緩和すること、又は治癒することを意味するものとする。

20

【0049】

本発明は、本発明化合物(I)、又はその医薬上許容される塩を含む医薬も包含する。

本発明化合物(I)及びその医薬上許容される塩は、投与目的等に応じ、そのまま、あるいは各種の製剤形態で使用することができる。本発明の医薬は、通常、本発明化合物(I)又はその医薬上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物として提供される。

【0050】

本発明の医薬は、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤として使用することができ、特にVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤として好適に使用される。また、本発明の医薬は、上記の血管新生又は浮腫を伴う疾患又は症状の予防又は治療のために好適に使用される。

30

【0051】

本発明の医薬の投与対象として、上記血管新生又は浮腫を伴う疾患又は症状を持つ患者が好適である。中でも、血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患を持つ患者に投与することが好ましい。また、上記疾患又は症状の発症を予防するために、本発明化合物(I)又はその医薬上許容される塩を、該疾患又は症状を発症する可能性がある哺乳類に投与することもできる。

【0052】

本発明は、本発明化合物(I)、又はその医薬上許容される塩を哺乳類に投与するVEGF受容体チロシンキナーゼを阻害する方法も包含する。本発明はまた、本発明化合物(I)、又はその医薬上許容される塩を哺乳類に投与する血管新生又は浮腫を伴う疾患又は症状(好ましくは、血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患)を予防又は治療する方法も包含する。

40

【0053】

本発明の医薬は、ヒト又はヒト以外の哺乳動物に対して、経口的又は非経口的に投与することができる。ヒト以外の哺乳動物として、例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サルが挙げられる。

【0054】

本発明の医薬を血管新生又は浮腫を伴う疾患又は症状の予防又は治療目的で用いるには

50

、通常、全身的又は局所的に、経口又は非経口の形態で投与することができる。投与経路は、治療に最も効果的な経路を選択することが好ましい。全身的に投与する場合は、経口投与の他、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射等の非経口投与により投与される。局所的に投与する場合は、例えば、皮膚、粘膜、肺、気管支、鼻腔、鼻粘膜、眼表面、又は眼内に投与される。経口投与のための製剤としては、例えば、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤が挙げられる。非経口投与のための製剤として、例えば、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、座薬、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤（点眼液）、点鼻剤が挙げられる。例えば、本発明の医薬を網膜疾患等の眼疾患に適用する場合には、非経口投与することが好ましく、特に、点眼剤として投与することが好ましい。

10

**【0055】**

本発明化合物（I）及びその医薬上許容される塩は、水溶液への溶解度が高いものである。さらに、本発明化合物（I）及びその医薬上許容される塩は、溶液中での安定性に優れるものであり、特に光安定性に優れるものである。このため本発明化合物（I）及びその医薬上許容される塩は、水溶液を含む製剤、好ましくは水溶液を基剤として含み液状を呈する製剤に好適に使用することができる。本発明化合物又はその医薬上許容される塩は、例えば、特に上記したシロップ剤、注射剤、点眼剤、点鼻剤などの製剤に好適に使用することができ、中でも、点眼剤として特に好適である。

**【0056】**

本発明の医薬は、本発明化合物（I）又はその医薬上許容される塩を、通常少なくとも1種の医薬上許容される担体等と一緒に混合して、医薬製剤の技術分野において自体公知の方法に従って製造することができる。担体は、投与に対して好ましい製剤の形態に応じて適宜選択することができる。医薬中の本発明化合物（I）又はその医薬上許容される塩の含有量は、剤形、投与量などにより異なり、適宜選択することができる。例えば、通常医薬全体の0.01～99.9質量%とすることができ、好ましくは0.1～80質量%とすることができる。

20

**【0057】**

医薬上許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質を用いることができ、例えば、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、安定化剤、等張化剤、緩衝剤、増粘剤、pH調整剤、無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を用いることもできる。固形製剤は、コーティング剤でコーティングされていてよい。担体及び添加剤は、1種のみ用いてもよく、2種以上を組み合わせることもできる。

30

**【0058】**

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、デキストリン、微結晶セルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アラビアゴムが挙げられる。

**【0059】**

崩壊剤としては、例えば、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロースが挙げられる。

40

**【0060】**

結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、結晶セルロース、白糖、デキストリン、デンプン、ゼラチン、カルメロースナトリウム、アラビアゴムが挙げられる。

**【0061】**

流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムが挙げられる

50

。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクが挙げられる。

コーティング剤としては、例えば、ゼラチン、白糖が挙げられる。

【0062】

溶剤としては、例えば、精製水、注射用蒸留水、生理食塩水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80が挙げられる。

10

【0063】

懸濁化剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリンが挙げられる。

【0064】

安定化剤としては、例えば、エドト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシルエンが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ホウ砂、ブドウ糖、プロピレングリコールが挙げられる。

20

【0065】

緩衝剤としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂が挙げられる。

増粘剤としては、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0066】

pH調整剤としては、例えば、塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸、ホウ酸が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールが挙げられる。

保存剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸が挙げられる。

30

【0067】

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸が挙げられる。

着色剤としては、例えば、食用色素（例えば、食用赤色2号又は3号）、 $\beta$ -カロテンが挙げられる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテームが挙げられる。

【0068】

本発明の医薬は、本発明の効果を損なわない限り、任意の他の薬効成分1種又は2種以上を含有することができる。

40

【0069】

本発明化合物(I)又はその医薬上許容される塩の投与量は、対象となる疾患又は症状、投与対象、投与方法などにより異なるが、例えば、成人に投与する場合、1回あたりの投与量は、経口投与では通常1ng~1000mg、好ましくは1~200mgである。この量を、通常1日1~4回投与することができる。非経口投与の場合には、例えば、通常1ng~1000mg、好ましくは1~200mgである。この量を、通常1日1~4回投与することができる。また、例えば眼に局所投与する場合には、本発明化合物(I)又はその医薬上許容される塩を通常0.001~10w/v%、好ましくは0.01~1w/v%含有する点眼剤を、1回5~100 $\mu$ L、好ましくは30~60 $\mu$ Lを1日1~

50

6回程度点眼することが好ましい。

【0070】

次に、本発明化合物(I)の製造方法について説明する。以下に示す製造方法は、本発明化合物(I)の製造方法の一例であるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

以下に示す製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し、後工程で脱保護を行う；官能基を前駆体として各工程に処し、適当な段階で所望の官能基に変換する；各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よい製造を実施することもできる。

また、各工程又は反応において、反応後の処理は、通常行われる方法で行うことができる。各工程又は反応で得られた化合物は、反応液の状態又は粗生成物として次の反応に用いることができる。生成物を、常法に従って反応混合物から単離することもできる。生成物の単離又は精製は、必要に応じて結晶化、再結晶、蒸留、分液、クロマトグラフィー等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行うことができる。

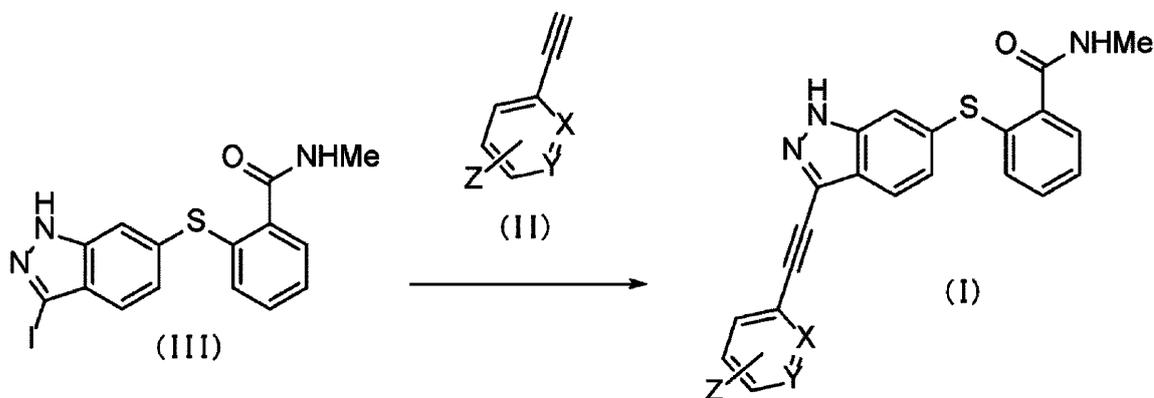
【0071】

本発明化合物(I)は、例えば、下記の反応式1で示される方法又はこれに準じた方法により製造することができる。

【0072】

【化10】

(反応式1)



【0073】

式中の記号は、一般式(I)におけるものと同義である。Meはメチルを表す。

【0074】

本発明化合物(I)は、塩基及び触媒存在下、一般式(II)で表される化合物(以下、「化合物(II)」という)及び式(III)で表される化合物(以下、「化合物(III)」という)を反応させることにより製造することができる。化合物(III)に対して化合物(II)を通常0.5~3当量、好ましくは0.8~2当量用いる。

【0075】

塩基としては、例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン等が挙げられ、好ましくはN,N-ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミンを挙げることができる。かかる塩基は、化合物(II)に対し、通常1~50当量、好ましくは3~30当量用いられる。

【0076】

触媒としては、例えば、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、ヨウ化銅、臭化銅等が挙げられ、好ましくはPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及びヨウ化銅を挙げることができる。かかる触媒はそれぞれ、化合物(III)に対し、通常0.01~0.5当量、好ましくは0.03~0.1当量用いられる。

## 【0077】

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、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、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルを挙げることができる。

反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは2時間～4時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25～160、好ましくは60～100である。

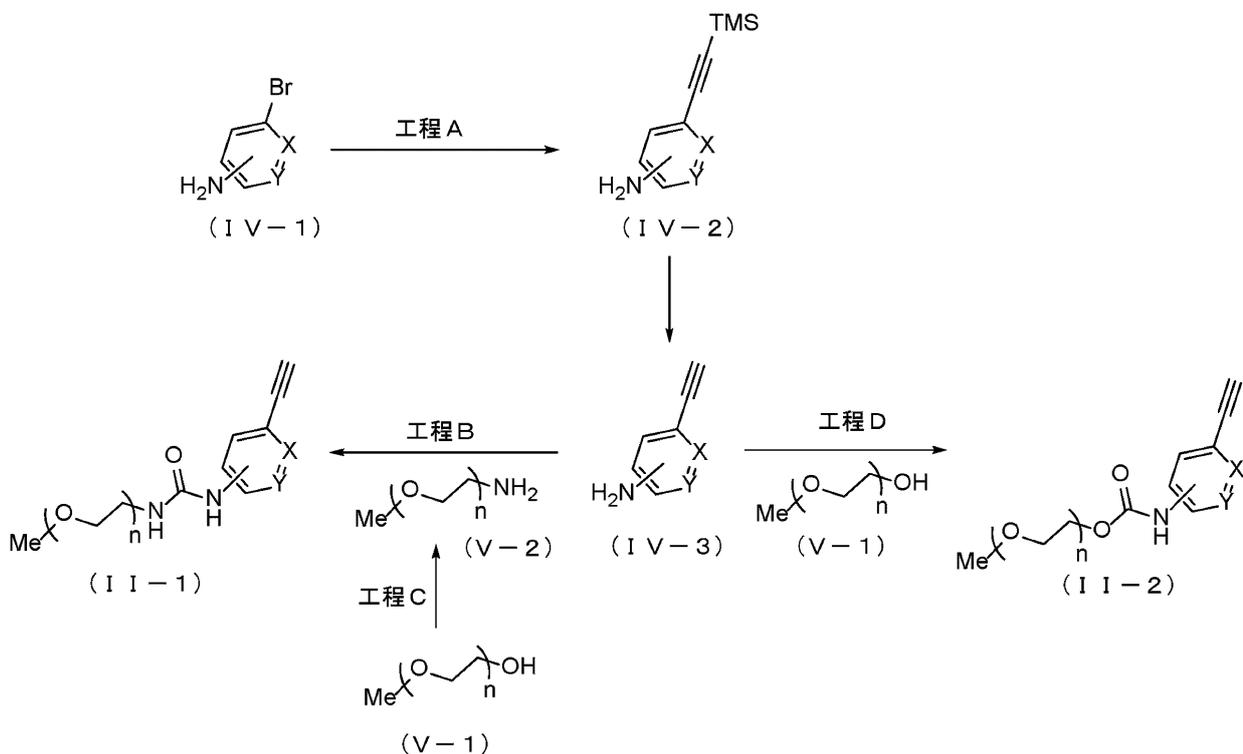
## 【0078】

上記化合物(II)は、Zで表される基において、一般式(a)中のAがウレア又はカルバメートである場合、以下の反応式2で示される方法によって製造することができる。一般式(II-1)で表される化合物(以下、「化合物(II-1)」という)、及び一般式(II-2)で表される化合物(以下、「化合物(II-2)」という)は、化合物(II)に包含される。

## 【0079】

## 【化11】

## (反応式2)



## 【0080】

式中の記号は、一般式(I)におけるものと同義である。TMSは、トリメチルシリル基を示す。Meはメチルを表す。

## 【0081】

一般式(IV-3)で表される化合物(以下、「化合物(IV-3)」という)は、市販されており、市販品を使用することができる。また、化合物(IV-3)は、自体公知の方法、例えばW02013/101184又はW02011/092197等に記載の方法、又はこれらに準じた方法、例えば後述する工程Aに従って製造することができる。

## 【0082】

工程Aでは、一般式(IV-1)で表される化合物(以下、「化合物(IV-1)」と

10

20

30

40

50

いう)を塩基及び触媒存在下、溶媒中でトリメチルシリルアセチレンと反応させることにより、一般式(IV-2)で表される化合物(以下、「化合物(IV-2)」という)を製造し、次いで化合物(IV-2)のトリメチルシリル基を脱保護して化合物(IV-3)を製造する。工程Aにかかる反応においては、化合物(IV-1)に対して、トリメチルシリルアセチレンを通常1~3当量、好ましくは1.2~1.5当量用いる。塩基としては、反応式1で例示した塩基と同様のものが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンを挙げることができる。かかる塩基は、化合物(IV-1)に対して、通常1~30当量、好ましくは10~20当量用いられる。触媒としては、反応式1で例示した触媒と同様のものが挙げられ、好ましくはPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及びヨウ化銅を用いる。かかる触媒はそれぞれ、化合物(IV-1)に対して、通常0.01~0.2当量、好ましくは0.02~0.05当量用いられる。溶媒としては、反応式1で例示した溶媒と同様のものが挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間~24時間、好ましくは3時間~4時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25~120、好ましくは60~90である。さらに、得られた化合物(IV-2)のトリメチルシリル基を、塩基を加えたメタノール溶液で脱保護することにより、化合物(IV-3)を製造することができる。メタノール溶液中における塩基の濃度としては、通常5~50w/v%、好ましくは10~15w/v%である。かかる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウムを挙げることができる。脱保護の反応温度及び反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、反応温度は、通常1~30、好ましくは15~25であり、反応時間は、通常1時間~24時間、好ましくは2時間~4時間である。

10

20

30

40

50

#### 【0083】

工程Bでは、溶媒中で化合物(IV-3)を4-ニトロフェニルクロロホルメートと反応させカルバメート体とした後、このカルバメート体と一般式(V-2)で表される化合物(以下、「化合物(V-2)」という)を反応させて化合物(II-1)を製造する。化合物(IV-3)に対して、4-ニトロフェニルクロロホルメートを通常0.8~10当量、好ましくは1~1.3当量用いる。4-ニトロフェニルクロロホルメートの代わりに、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート、ビス(トリクロロメチル)カルボナート、1,1'-カルボニルジイミダゾール、フェニルクロロホルメート、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナート等を用いてもよい。また、必要に応じて塩基を用いてもよい。かかる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミン又はピリジンを挙げることができる。塩基は、化合物(IV-3)に対して、通常1~30当量、好ましくは1~5当量用いられる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等が挙げられ、好ましくはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、又は1,4-ジオキサソランを挙げることができる。化合物(V-2)は、化合物(IV-3)に対して、通常1~5当量、好ましくは1~3当量用いられる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間~48時間、好ましくは2時間~24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0~120、好ましくは25~110である。化合物(V-2)は、市販されており、市販品を使用することができる。また、化合物(V-2)は、自体公知の方法、例えばW02009/109035(特開2011-105735号公報)に記載の方法、又はこれらに準じた方法、例えば後述する工程Cに従って製造することができる。

#### 【0084】

工程Cでは、一般式(V-1)で表される化合物(以下、「化合物(V-1)」という)から化合物(V-2)を製造する。まず、化合物(V-1)と、フタルイミド、トリフェニルホスフィン及びジエチルアゾジカルボキシラートとを溶媒中で反応させる(第一工

程)。次いで、溶媒中で得られた生成物とヒドラジン-水和物を反応させることにより化合物(V-2)を得ることができる(第二工程)。

【0085】

第一工程においては、化合物(V-1)に対して、フタルイミドを通常0.5~2当量、好ましくは1~1.2当量、トリフェニルホスフィンを通常0.5~2当量、好ましくは1~1.2当量、さらにジエチルアゾジカルボキシラートを通常0.5~2当量、好ましくは1~1.2当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシラートの代わりに、ビス(2-メトキシエチル)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、シアノメチレントリブチルホスホラン等を用いてもよい。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常5時間~20時間、好ましくは12時間~18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0~40、好ましくは0~25である。

10

【0086】

第二工程においては、第一工程で得られた生成物に、使用した化合物(V-1)に対して、ヒドラジン-水和物を通常0.5~3当量、好ましくは1~2.2当量用いる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等が挙げられ、好ましくはエタノールを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常2時間~20時間、好ましくは4時間~18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25~120、好ましくは80~100である。

20

【0087】

工程Dでは、溶媒中で、化合物(V-1)を塩基存在下、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナートと反応させカルボナート体とした後、このカルボナート体と化合物(IV-3)を縮合させて化合物(II-2)を製造する。化合物(V-1)に対して、塩基を通常0.5~5当量、好ましくは2~3.5当量用い、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナートを通常0.5~5当量、好ましくは1~2当量用いる。ジ(N-スクシンイミジル)カルボナートの代わりに、ビス(トリクロロメチル)カルボナート、1,1'-カルボニルジイミダゾール、4-ニトロフェニルクロロホルメート、フェニルクロロホルメート等を用いてもよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンを挙げることができる。また、必要に応じて反応促進剤を用いてもよい。かかる反応促進剤としては、例えば、4-ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジン等が挙げられ、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンを挙げることができる。反応促進剤は、化合物(V-1)に対して、通常0.05~0.5当量、好ましくは0.1~0.2当量用いられる。さらに、化合物(V-1)は、化合物(IV-3)に対して、通常0.5~5当量、好ましくは1~2当量用いられる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくは酢酸エチルを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間~48時間、好ましくは10時間~24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0~100、好ましくは60~80である。

30

40

【0088】

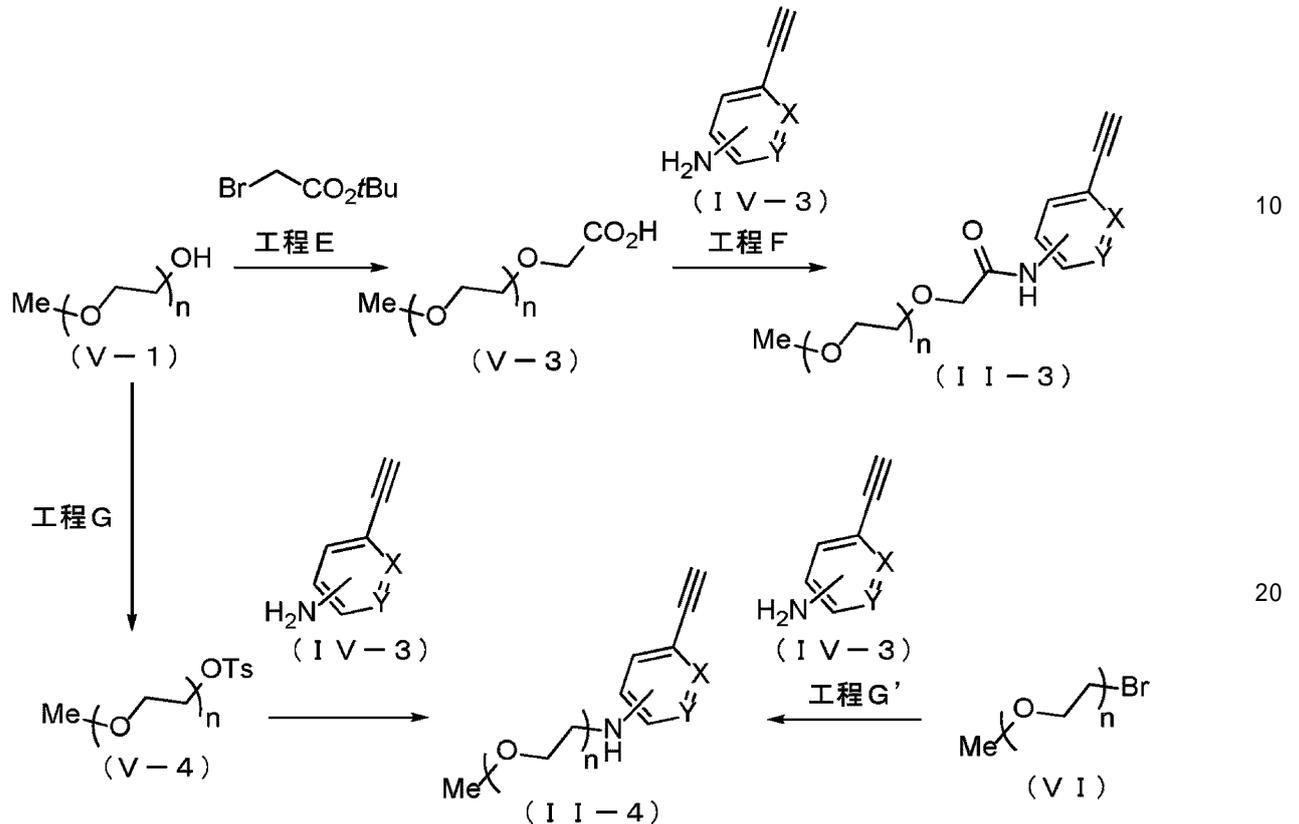
上記化合物(II)は、Zで表される基において、一般式(a)中のAが-アルコキシアミド又はアミンである場合、例えば、以下の反応式3で示される方法によって製造することができる。一般式(II-3)で表される化合物(以下、「化合物(II-3)」という)、及び一般式(II-4)で表される化合物(以下、「化合物(II-4)」という)は、化合物(II)に包含される化合物である。

50

【 0 0 8 9 】

【 化 1 2 】

(反応式 3)



【 0 0 9 0 】

式中の記号は、一般式 (I) におけるものと同義である。Ts は、p-トルエンシルホニル基 (トシル基) を表す。Me はメチルを、tBu は tert-ブチルを、それぞれ表す。

【 0 0 9 1 】

工程 E では、通常溶媒中で、塩基存在下、化合物 (V-1) と tert-ブチルプロモアセテートとを反応させた後、エステル加水分解により一般式 (V-3) で表される化合物 (以下、「化合物 (V-3)」という) を製造する。化合物 (V-1) に対して、塩基を通常 1 ~ 5 当量、好ましくは 2 ~ 3 当量用い、tert-ブチルプロモアセテートを通常 1 ~ 3 当量、好ましくは 1 ~ 1.2 当量用いる。かかる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、リチウム ジイソプロピルアミド、リチウム ヘキサメチルジシラジド、n-ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムを挙げることができる。

tert-ブチルプロモアセテートの代わりに、メチルクロロアセテート、エチルクロロアセテート、メチルプロモアセテート、エチルプロモアセテート等を用いてもよい。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 10 時間 ~ 17 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ~ 100、好ましくは 0 ~ 25 である。

【 0 0 9 2 】

上記エステルの加水分解は、通常溶媒中で塩基の存在下行われる。エステルの加水分解

においては、エステルに対して、塩基を通常 1 ~ 5 当量、好ましくは 2 ~ 4 当量用いる。かかる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化リチウムを挙げることができる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、有機溶媒（例えばアセトニトリル、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン等）と水との混合溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン及び水の混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 3 時間 ~ 5 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ~ 100、好ましくは 60 ~ 100 である。

#### 【0093】

工程 F では、化合物 (V - 3) 及び化合物 (IV - 3) を塩基及び縮合剤存在下、通常溶媒中で反応させて、化合物 (II - 3) を製造する。化合物 (IV - 3) に対して、化合物 (V - 3) を通常 0.1 ~ 3 当量、好ましくは 0.5 ~ 1.2 当量を用いる。また、化合物 (IV - 3) に対して、縮合剤を通常 1 ~ 3 当量、好ましくは 1 ~ 2 当量、塩基を通常 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 2 ~ 4 当量用いる。縮合剤としては、例えば、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1' - カルボニルジイミダゾール、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、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロリン酸塩、O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩、シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリル、トリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニルエステル、イソプロピルクロロホルメート等が挙げられ、好ましくは 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又は O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩を挙げることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、又は 4 - ジメチルアミノピリジンを挙げることができる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、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、ジエチルエーテル、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはジクロロメタン又は N, N - ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 3 時間 ~ 24 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ~ 100、好ましくは 25 ~ 40 である。

#### 【0094】

工程 G では、まず、通常溶媒中で、化合物 (V - 1) を塩基存在下、p - トルエンスルホニルクロリドと反応させ一般式 (V - 4) で表される化合物 (以下、「化合物 (V - 4)」という) を製造する。次いで、通常溶媒中で、化合物 (V - 4) を化合物 (IV - 3) と塩基存在下、反応させて化合物 (II - 4) を製造する。

p - トルエンスルホニルクロリドは、化合物 (V - 1) に対して通常 1 ~ 2.2 当量、好ましくは 1.2 ~ 1.5 当量用いられる。塩基は、化合物 (V - 1) に対して、通常 1 ~ 5 当量、好ましくは 1.5 ~ 3 当量用いられる。かかる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、4 - ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンを挙げることができる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、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が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 1 時間 ~ 24 時間、好ましくは 14 時間 ~ 21 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ~ 100、好ましくは 25 ~ 50 で

10

20

30

40

50

ある。

【0095】

化合物(V-4)及び化合物(IV-3)の反応においては、化合物(V-4)を、化合物(IV-3)に対して、通常0.3~5当量、好ましくは0.5~4.5当量用いる。塩基は、化合物(IV-3)に対して、通常1~5当量、好ましくは1.5~3当量用いられる。かかる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸セシウム又は炭酸カリウムを挙げることができる。化合物(V-4)及び化合物(IV-3)の反応においては、反応促進剤を用いることが好ましい。かかる反応促進剤は、化合物(IV-3)に対して、通常0.1~3当量、好ましくは0.2~1当量用いられる。反応促進剤としては、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等が挙げられ、好ましくはヨウ化カリウムを挙げることができる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、好ましくはアセトニトリル又はN,N-ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常9時間~60時間、好ましくは18時間~24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25~120、好ましくは80~120である。

10

【0096】

化合物(II-4)は、化合物(V-4)及び化合物(IV-3)の反応において、化合物(V-4)の代わりに、反応式3中に工程G'で示される一般式(VI)で表される化合物(以下、「化合物(VI)」という)を用いて製造することもできる。工程G'にかかる化合物(VI)及び化合物(IV-3)の反応の好ましい条件等は、上述した工程Gにかかる化合物(V-4)及び化合物(IV-3)の反応と同様である。

20

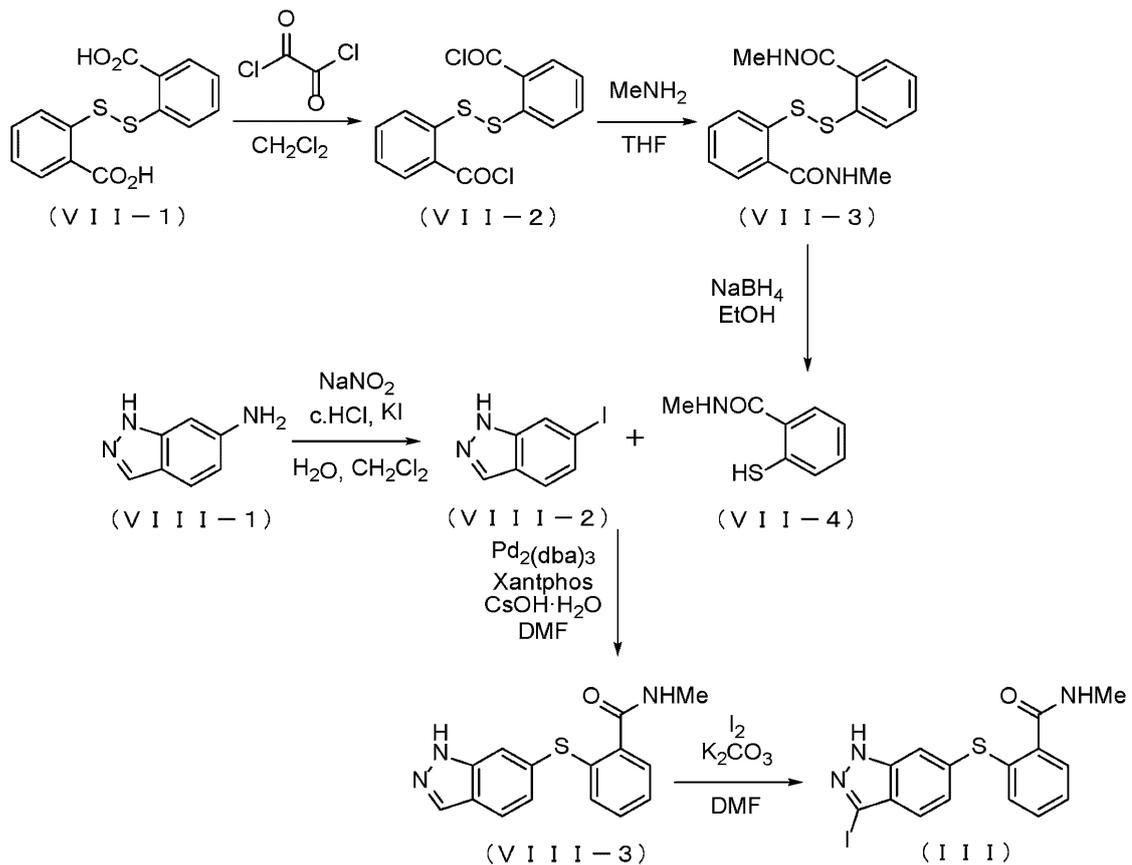
【0097】

化合物(III)は、公知の方法、例えばWO2006/048745(特表2008-518901号公報)、WO2001/002369(特許第3878849)等に記載の方法、又はそれに準じた方法、例えば下記反応式4に従い製造することができる。

【0098】

## 【化 1 3】

## (反応式 4)



10

20

## 【0099】

式中、Me はメチルを表す。

反応式 4 の方法では、通常溶媒中で、式 (VII-1) で表される化合物 (以下、「化合物 (VII-1)」) という) をオキサリルクロリドと反応させて式 (VII-2) で表される酸クロリド (以下、「酸クロリド (VII-2)」) という) とし、次いでこれをメチルアミンと反応させることにより、式 (VII-3) で表されるアミド体 (以下、「アミド体 (VII-3)」) という) を得ることができる。式 (VII-3) で表されるアミド体を、水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより、式 (VII-4) で表されるチオール体 (以下、「チオール体 (VII-4)」) という) を得ることができる。

30

## 【0100】

オキサリルクロリドは、化合物 (VII-1) に対して、通常 1 ~ 5 当量、好ましくは 2 ~ 4 当量使用される。溶媒は反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。化合物 (VII-1) 及びオキサリルクロリドの反応においては、反応促進剤を用いることが好ましい。かかる反応促進剤は、化合物 (VII-1) に対して、通常 0.01 ~ 0.5 当量、好ましくは 0.01 ~ 0.1 当量用いられる。反応促進剤としては、N, N - ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる溶媒により異なるが、通常 10 時間 ~ 60 時間、好ましくは 15 時間 ~ 40 時間である。反応温度は、溶媒により異なるが、通常 15 ~ 100、好ましくは 20 ~ 80 である。

40

## 【0101】

酸クロリド (VII-2) とメチルアミンとの反応は、例えば、テトラヒドロフラン中で行うことができる。メチルアミンは、酸クロリド (VII-2) に対して、通常 1 ~ 5

50

当量、好ましくは2～5当量使用される。反応時間は、通常6時間～24時間、好ましくは12時間～24時間である。反応温度は、通常0～100、好ましくは0～30である。

【0102】

アミド体(VII-3)の還元において、水素化ホウ素ナトリウムは、アミド体(VII-3)に対して、通常1～5当量、好ましくは1～3当量使用される。反応は、例えば、エタノール中で行うことができる。反応時間は、通常6時間～24時間、好ましくは12時間～20時間である。反応温度は、通常0～50、好ましくは0～30である。

【0103】

一方、式(VIII-1)で表される化合物(以下、「化合物(VIII-1)」という)を酸性水溶液中、亜硝酸ナトリウム、次いでヨウ化カリウムと反応させることで、式(VIII-2)で表される化合物(以下、「化合物(VIII-2)」という)を得ることができる。かかる化合物(VIII-2)をチオール体(VII-4)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン及び水酸化セシウム一水和物存在下で反応させることにより、式(VIII-3)で表される化合物(以下、「化合物(VIII-3)」という)を得ることができる。続いて、かかる化合物(VIII-3)を炭酸カリウム存在下、ヨウ素化することで、化合物(II)を製造することができる。

【0104】

化合物(VIII-1)から化合物(VIII-2)を得る反応においては、化合物(VIII-1)に対して、亜硝酸ナトリウムを通常1～5当量、好ましくは1～3当量使用し、ヨウ化カリウムを通常1～5当量、好ましくは1～3当量使用する。化合物(VIII-1)及び亜硝酸ナトリウムとの反応時間は、通常10分～6時間、好ましくは0.5時間～2時間である。反応温度は、通常0～50、好ましくは0～30である。ヨウ化カリウムとの反応時間は、通常10分～6時間、好ましくは0.5時間～3時間である。反応温度は、通常0～50、好ましくは0～40である。

【0105】

化合物(VIII-2)及びチオール体(VII-4)から化合物(VIII-3)を得る反応は、アルゴンガス雰囲気下、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中に行うことができる。チオール体(VII-4)は、化合物(VIII-2)に対して、通常1～5当量、好ましくは1～3当量使用される。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>は、化合物(VIII-2)に対して、通常0.01～3当量、好ましくは0.03～1当量使用される。4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンは、化合物(VIII-2)に対して、通常0.05～3当量、好ましくは0.1～2当量使用される。水酸化セシウム一水和物は、化合物(VIII-2)に対して、通常1～5当量、好ましくは1～3当量使用される。反応時間は、通常1時間～24時間、好ましくは2時間～10時間である。反応温度は、通常25～150、好ましくは80～120である。

【0106】

化合物(VIII-3)のヨウ素化は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中に行うことができる。炭酸カリウムは、化合物(VIII-3)に対して、通常1～5当量、好ましくは1～3当量使用される。ヨウ素は、化合物(VIII-3)に対して、通常1～5当量、好ましくは1～3当量使用される。反応時間は、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～6時間である。通常0～50、好ましくは0～30である。

【0107】

上記化合物(II)は、Zで表される基において、一般式(a)中のAがウレアであり、R<sup>2</sup>が置換されていてもよい低級アルキルである場合、以下の反応式5で示される方法によって製造することができる。式(II-5)で表される化合物(以下、「化合物(II-5)」という)、式(II-6)で表される化合物(以下、「化合物(II-6)」という)、式(II-7)で表される化合物(以下、「化合物(II-7)」という)、

10

20

30

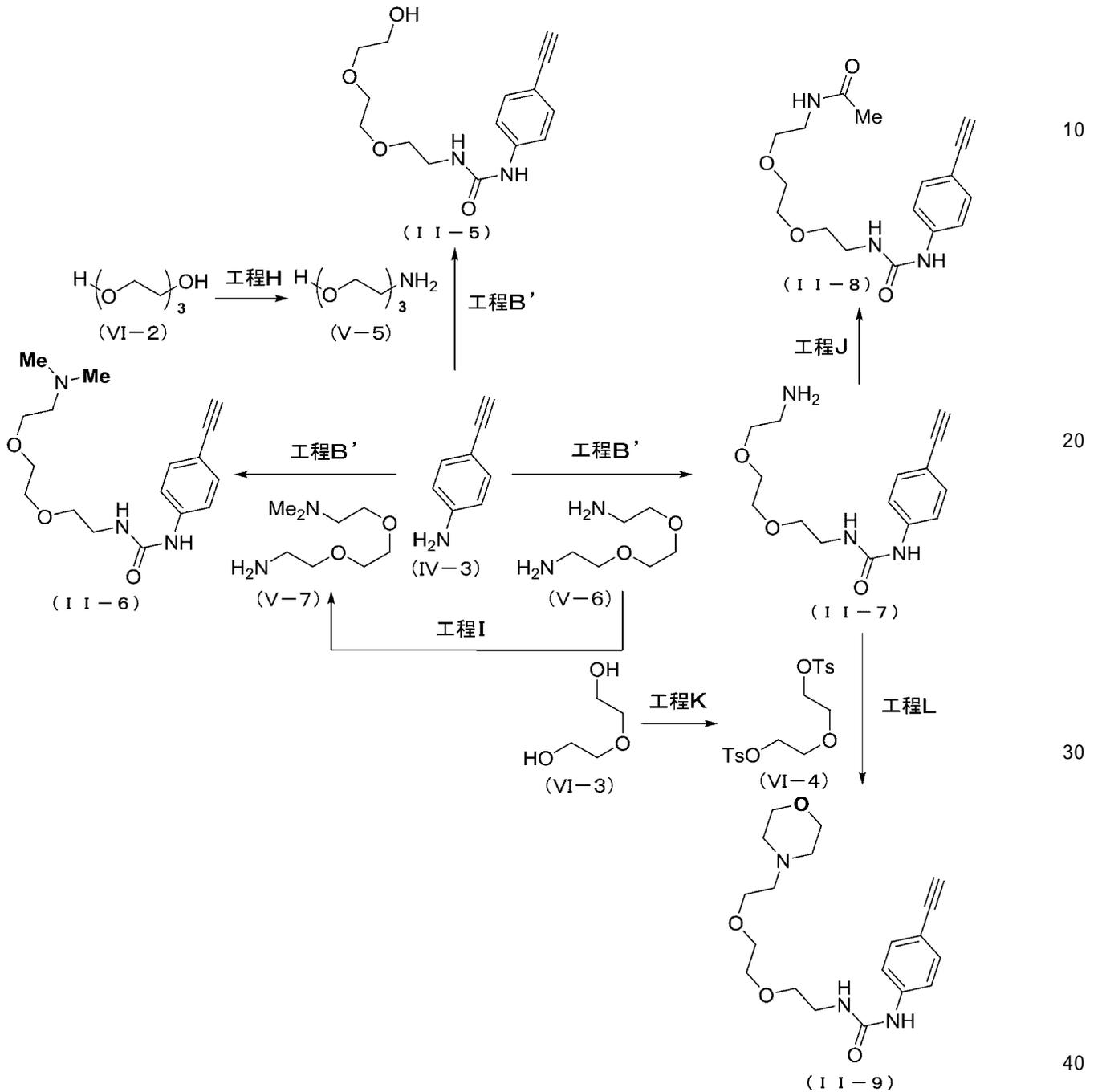
40

50

式 ( I I - 8 ) で表される化合物 ( 以下、「化合物 ( I I - 8 ) 」という )、及び式 ( I I - 9 ) で表される化合物 ( 以下、「化合物 ( I I - 9 ) 」という ) は、化合物 ( I I ) に包含される。

【化 1 4】

( 反応式 5 )



【 0 1 0 8 】

式中、Tsはp-トルエンシルホニル基(トシル基)を、Meはメチルを、それぞれ表す。

工程Hでは、式(VI-2)で表される化合物(以下、「化合物(VI-2)」という)から式(V-5)で表される化合物(以下、「化合物(V-5)」という)を製造する。まず、化合物(VI-2)と、塩基存在下、tert-ブチルジメチルクロロシランを溶媒中で反応させる(第一工程)。次いで、溶媒中で得られた生成物と、フタルイミド、トリフェニルホスフィン、及びジエチルアゾジカルボキシラートを反応させる(第二工程

)。さらに得られた生成物とヒドラジン-水和物、次いで塩酸と反応させることにより化合物(V-5)を得ることができる(第三工程)。

【0109】

第一工程においては、化合物(VI-2)に対して塩基を通常0.8~1.2当量、好ましくは1~1.1当量、及びtert-ブチルジメチルクロロシランを0.8~2当量、好ましくは1~1.2当量用いる。かかる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、n-ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウムを挙げることができる。溶媒としては、特に限定されず、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間~48時間、好ましくは15時間~24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0~100、好ましくは0~25である。

10

【0110】

第二工程においては、第一工程で得られた生成物に対して、フタルイミドを通常0.5~2当量、好ましくは1~1.6当量、トリフェニルホスフィンを通常1~2当量、好ましくは1~1.6当量、さらにジエチルアゾジカルボキシラートを通常1~2当量、好ましくは1~1.2当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシラートの代わりに、ビス(2-メトキシエチル)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、シアノメチレントリブチルホスホラン等を用いてもよい。溶媒としては特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常5時間~20時間、好ましくは12時間~18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0~40、好ましくは0~25である。

20

【0111】

第三工程においては、第二工程で得られた生成物に対して、ヒドラジン-水和物を通常1~5当量、好ましくは1~4.4当量用いる。溶媒としては特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等が挙げられ、好ましくはエタノールを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常2時間~20時間、好ましくは4時間~18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25~120、好ましくは80~100である。続いて濃塩酸を5~10当量、好ましくは8~10当量加える。反応時間は、用いる溶媒により異なるが、通常2時間~20時間、好ましくは2時間~4時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0~120、好ましくは90~110である。

30

【0112】

工程Iでは、式(V-6)で表される化合物(以下、「化合物(V-6)」という)から式(V-7)で表される化合物(以下、「化合物(V-7)」という)を製造する。まず、化合物(V-6)を二炭酸ジ-tert-ブチルと溶液中で反応させる(第一工程)。次いで、溶媒中で得られた生成物とホルムアルデヒド、酢酸、及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを反応させる(第二工程)。さらに得られた生成物を、溶液中でトリフルオロ酢酸と反応させることにより化合物(V-7)を得ることができる(第三工程)。

40

【0113】

第一工程では、化合物(V-6)に対して、二炭酸ジ-tert-ブチル(30%テトラヒドロフラン溶液)を通常0.4~0.6当量、好ましくは0.5~0.6当量、及びジイソプロピルエチルアミンを0.8~1.1当量、好ましくは0.9~1.0当量用いる。溶媒としては特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、1,4-ジオキサン等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常2時間

50

～ 10 時間、好ましくは 2 時間～ 4 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ～ 40 、好ましくは 0 ～ 25 である。

【 0 1 1 4 】

第二工程においては、第一工程で得られた生成物に対して、ホルムアルデヒド（37% 水溶液）を通常 10 ～ 40 当量、好ましくは 20 ～ 30 当量、酢酸を通常 10 ～ 40 当量、好ましくは 20 ～ 30 当量、及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを 1.5 ～ 5 当量、好ましくは 1.5 ～ 2 当量用いる。溶媒としては特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等が挙げられ、好ましくはメタノールを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 2 時間～ 10 時間、好ましくは 2 時間～ 3 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ～ 40 、好ましくは 0 ～ 25 である。

10

【 0 1 1 5 】

第三工程においては、第二工程で得られた生成物に対して、トリフルオロ酢酸を 5 ～ 20 当量、好ましくは 5 ～ 17 当量用いる。溶媒としては特に限定されず、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、1, 4 - ジオキサン等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 30 分間～ 2 時間、好ましくは 30 分間～ 1 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ～ 40 、好ましくは 0 ～ 25 である。

20

【 0 1 1 6 】

工程 J では、通常溶媒中で、化合物（II - 7）を無水酢酸と反応させることにより化合物（II - 8）を製造する。化合物（II - 7）に対して、無水酢酸を 1 ～ 5 当量、好ましくは 1.5 ～ 3 当量、及び 4 - ジメチルアミノピリジンを 0.1 ～ 0.5 当量、好ましくは 0.1 ～ 0.3 当量用いる。溶媒としては特に限定されず、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、1, 4 - ジオキサン等が挙げられ、好ましくはアセトニトリルを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 6 時間～ 10 時間、好ましくは 6 時間～ 8 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ～ 40 、好ましくは 0 ～ 25 である。

30

【 0 1 1 7 】

工程 K では、通常溶媒中で塩基存在下、式（VI - 3）で表される化合物（以下、「化合物（VI - 3）」という）を p - トルエンスルホニルクロリドと反応させることにより式（VI - 4）で表される化合物（以下、「化合物（VI - 4）」という）を製造する。化合物（VI - 3）に対して、p - トルエンスルホニルクロリドを通常 2 ～ 3 当量、好ましくは 2 ～ 2.2 当量用いる。塩基は、化合物（VI - 3）に対して、通常 2 ～ 8 当量、好ましくは 5 ～ 8 当量用いられる。かかる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムを挙げることができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、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が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 1 時間～ 24 時間、好ましくは 3 時間～ 10 時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常 0 ～ 40 、好ましくは 0 ～ 25 である。

40

【 0 1 1 8 】

工程 L では、通常溶媒中で塩基存在下、化合物（II - 7）を化合物（VI - 4）と反応させることにより化合物（II - 9）を製造する。化合物（II - 7）に対して、化合物（VI - 4）を通常 1 ～ 3 当量、好ましくは 1 ～ 1.5 当量、及び塩基は 1 ～ 3 当量、好ましくは 1.5 ～ 2 当量用いる。かかる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウム又は炭酸ナトリウムを挙げることができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキ

50

シエタン等が挙げられ、好ましくはアセトニトリルを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常10時間～24時間、好ましくは10時間～18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25～120、好ましくは80～100である。

#### 【0119】

工程B'では、工程Bと同様の方法で、化合物(V-2)の代わりに化合物(V-5)、(V-6)、あるいは(V-7)を用いることで化合物(II-5)、(II-6)、又は(II-7)を製造することができる。

#### 【0120】

製造された本発明化合物(I)は、遊離体として、または常法による塩形成処理を施し、その塩として単離又は精製することができる。単離又は精製方法は特に限定されず、例えば、結晶化、再結晶、蒸留、分液、クロマトグラフィー等の通常使用される方法を適宜選択し、また組み合わせを行うことができる。本発明化合物(I)の溶媒和物は、自公知の方法に従って、得ることができる。

10

#### 【実施例】

#### 【0121】

以下に参考例、実施例、製剤例、及び試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 【0122】

参考例、実施例、及び試験例において、他に特定しなければ、温度はいずれも摂氏( )で指定した。他に特定しなければ、分量及びパーセンテージはすべて重量による。試薬は、シグマアルドリッチコーポレーション、東京化成工業株式会社、又はナカライテスク株式会社等の試薬供給業者より購入し、記載のない限りは精製をせずに使用した。

20

#### 【0123】

参考例、及び実施例における操作は、通常、アルゴン雰囲気下、無水溶媒中で行った。反応はTLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)で分析し、出発物質の消費により判断して終了した。TLCは、シリカゲル60F254(Merck)を用い、適当な溶媒により展開し、適当な位置で表示した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲルSilicaFlash(登録商標)F60(230-600mesh、Silicycle)を用いて行った。

30

#### 【0124】

参考例、及び実施例で述べる化合物の分析値について、融点は、Yanaco社製MP-500V型(補正なし)を用いて測定した。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは400MHzで作動するBruker機器で記録した。NMRスペクトルは、参照標準(7.26ppm)としてのクロロホルム、又は内部にテトラメチルシラン(0.00ppm)を適宜使用して、CDCl<sub>3</sub>溶液として取得した。他のNMR溶媒も必要に応じて使用した。ピーク多重度を報告する場合、以下の略語を使用する：s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、br(幅の広い)、dd(二重項の二重項)、dt(三重項の二重項)、td(二重項の三重項)。カップリング定数(J値)を示す場合には、ヘルツ(Hz)で報告する。

40

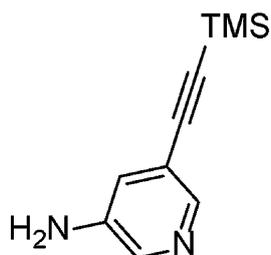
#### 【0125】

参考例1

5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-3-アミンの製造

#### 【0126】

## 【化 1 5】



10

## 【 0 1 2 7】

3-アミノ-5-プロモピリジン (3.46 g, 20 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (561.5 mg, 0.80 mmol)、及び  $\text{CuI}$  (76.2 mg, 0.40 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (20 mL) 及びトリメチルシリルアセチレン (3.32 mL, 24 mmol) を室温下で加え5分間攪拌した後、加熱還流下で21時間攪拌した。得られた溶液をろ過した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 50/50 0/100) で精製し、標題化合物 (2.36 g, 62%) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.10 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J = 2.8, 1.6$  Hz), 3.68 (2H, br s), 0.25 (9H, s).

20

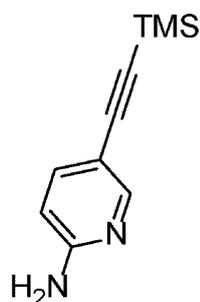
## 【 0 1 2 8】

参考例 2

5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-2-アミンの製造

## 【 0 1 2 9】

## 【化 1 6】



30

## 【 0 1 3 0】

2-アミノ-5-プロモピリジン (5.2 g, 30 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (842.3 mg, 1.2 mmol)、 $\text{CuI}$  (114.3 mg, 0.60 mmol)、テトラヒドロフラン (15 mL)、トリエチルアミン (30 mL)、及びトリメチルシリルアセチレン (4.98 mL, 36 mmol) を原料として用い、参考例 1 と同様に操作して、標題化合物 (5.17 g, 91%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.21 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 6.41 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 4.56 (2H, br s), 0.24 (9H, s).

40

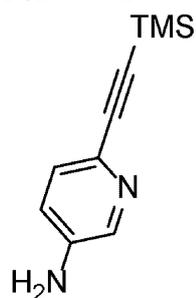
## 【 0 1 3 1】

参考例 3

6-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-3-アミンの製造

## 【 0 1 3 2】

## 【化 1 7】



10

## 【 0 1 3 3】

3-アミノ-6-ブromoピリジン (6.50 g, 37.6 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (1.05 g, 1.5 mmol)、 $\text{CuI}$  (142.8 mg, 0.75 mmol)、テトラヒドロフラン (19 mL)、トリエチルアミン (38 mL)、及びトリメチルシリルアセチレン (6.24 mL, 45.1 mmol) を原料として用い、参考例 1 と同様に操作して、標題化合物 (6.28 g, 88%) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.03 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.88 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz), 3.84 (2H, br s), 0.24 (9H, s).

## 【 0 1 3 4】

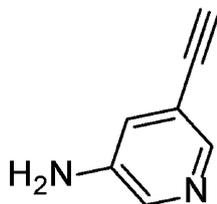
参考例 4

5-エチニルピリジン-3-アミンの製造

20

## 【 0 1 3 5】

## 【化 1 8】



30

## 【 0 1 3 6】

5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-3-アミン (1.90 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (1.00 g) のメタノール (10 mL) 溶液を室温下で加え4時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、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した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 50/50 25/75) で精製し、標題化合物 (800.1 mg, 68%) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.13 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J = 2.4, 1.6$  Hz), 3.72 (2H, br s), 3.14 (1H, s).

## 【 0 1 3 7】

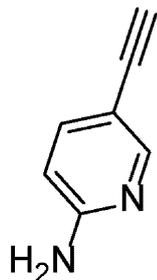
参考例 5

5-エチニルピリジン-2-アミンの製造

40

## 【 0 1 3 8】

## 【化19】



10

## 【0139】

5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-2-アミン (4.40 g, 23.2 mmol)、テトラヒドロフラン (23 mL)、水酸化ナトリウム (2.30 g)、及びメタノール (23 mL) を原料として用い、参考例4と同様に操作して、標題化合物 (2.71 g, 99%) を茶色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.23 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 6.43 (1H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 4.59 (2H, br s), 3.05 (1H, s).

## 【0140】

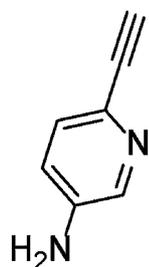
参考例6

6-エチニルピリジン-3-アミンの製造

20

## 【0141】

## 【化20】



30

## 【0142】

6-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-3-アミン (6.28 g, 33.0 mmol)、テトラヒドロフラン (33 mL)、水酸化ナトリウム (3.30 g)、及びメタノール (33 mL) を原料として用い、参考例4と同様に操作して、標題化合物 (3.60 g, 92%) を黒色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.05 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.89 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz), 3.89 (2H, br s), 3.01 (1H, s).

## 【0143】

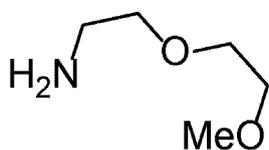
参考例7

2-(2-メトキシエトキシ)エタン-1-アミンの製造

40

## 【0144】

## 【化21】



## 【0145】

50

フタルイミド (4.90 g, 34.2 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (9.00 g, 34.2 mmol) のテトラヒドロフラン (180 mL) 溶液に、ジエチレングリコールモノメチルエーテル (3.9 mL, 33.3 mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシラート (2.2 mol/Lトルエン溶液) (15.5 mL, 34.1 mmol) を室温下に加え、終夜撹拌した。得られた溶液に、さらにエタノール (60 mL) を加え、室温で30分間撹拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル (50 mL) 及びヘキサン (50 mL) を加え、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下で濃縮した後、エタノール (120 mL) 及びヒドラジーン水和物 (2.4 mL, 68.6 mmol) を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。この溶液を室温まで冷却した後、濃塩酸 (15 mL) を加え、加熱還流下で1時間撹拌した。この溶液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を3N水酸化ナトリウム水溶液でpH = 13に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (1.74 g, 44%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.64-3.61 (2H, m), 3.57-3.55 (2H, m), 3.51 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.39 (3H, s), 2.89-2.87 (2H, m).

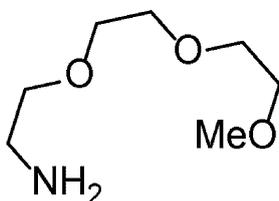
【0146】

参考例 8

2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エタン-1-アミンの製造

【0147】

【化22】



【0148】

フタルイミド (5.59 g, 38 mmol)、トリフェニルホスフィン (10.3 g, 39.2 mmol)、トリエチレングリコールモノメチルエーテル (6 mL, 38.4 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシラート (2.2 mol/Lトルエン溶液) (18.2 mL, 40 mmol)、テトラヒドロフラン (150 mL)、エタノール (220 mL)、及びヒドラジーン水和物 (3 mL, 84.5 mmol) を原料として用い、参考例 7 と同様に操作して、標題化合物 (4.48 g, 72%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.67-3.64 (6H, m), 3.57-3.55 (2H, m), 3.51 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.38 (3H, s), 2.87 (2H, br t,  $J = 5.2$  Hz).

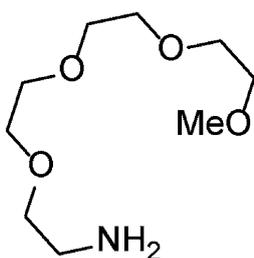
【0149】

参考例 9

2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミンの製造

【0150】

【化23】



【0151】

フタルイミド (2.28 g, 15.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (4.06 g, 15.5 mmol)、

10

20

30

40

50

テトラエチレングリコールモノメチルエーテル (3 mL, 15 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシラート (2.2 mol/Lトルエン溶液) (7.2 mL, 15.9 mmol)、テトラヒドロフラン (60 mL)、エタノール (50 mL)、及びヒドラジーン水和物 (1.2 mL, 33 mmol) を原料として用い、参考例 7 と同様に操作して、標題化合物 (2.94 g, 95%) を黄色油状物として得た。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.67-3.62 (10H, m), 3.56-3.54 (2H, m), 3.51-3.49 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.88-2.83 (2H, m).

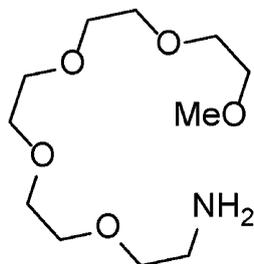
【 0 1 5 2 】

参考例 1 0

2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミンの製造

【 0 1 5 3 】

【化 2 4】



10

20

【 0 1 5 4 】

フタルイミド (1.34 g, 9.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.47 g, 9.4 mmol)、ペンタエチレングリコールモノメチルエーテル (2 mL, 8.6 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシラート (2.2 mol/Lトルエン溶液) (4.3 mL, 9.4 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL)、エタノール (100 mL)、及びヒドラジーン水和物 (660  $\mu\text{L}$ , 18.8 mmol) を原料として用い、参考例 7 と同様に操作して、標題化合物 (1.34 g, 62%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.66-3.64 (14H, m), 3.56-3.54 (2H, m), 3.51 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 3.38 (3H, s), 2.86 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz).

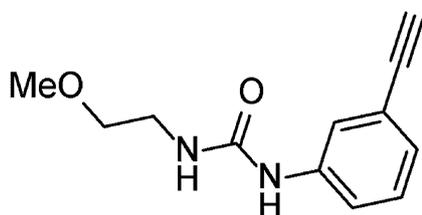
【 0 1 5 5 】

参考例 1 1

1-(3-エチルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)ウレアの製造

【 0 1 5 6 】

【化 2 5】



40

【 0 1 5 7 】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (1.00 g, 5.0 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に3-エチルアニリン (585.8 mg, 5.0 mmol) 及びピリジン (0.44 mL, 5.5 mmol) を加え、室温下終夜攪拌した。得られた溶液に、さらに2-メトキシエチルアミン (0.94 mL, 11 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 50/50 0/100) で精製し、標題化合物 (1.05 g, 96%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.42 (1H, br s), 7.37 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.23 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.17 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.03 (1H, br s), 5.31 (1H, br s)

50

, 3.52 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.46-3.42 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.04 (1H, s).

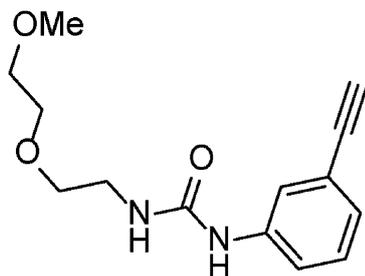
【0158】

参考例 1 2

1-(3-エチニルフェニル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ウレアの製造

【0159】

【化26】



10

【0160】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (907.0 mg, 4.5 mmol)、ジクロロメタン (45 mL)、3-エチニルアニリン (527.1 mg, 4.5 mmol)、ピリジン (0.58 mL, 7.2 mmol)、及び2-(2-メトキシエトキシ)エタン-1-アミン (1.43 g, 12 mmol) を原料として用い、参考例 1 1と同様に操作して、標題化合物 (620.0 mg, 53%) を茶色油状物として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.45-7.44 (1H, m), 7.42 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.23 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.15 (1H, br dt,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 6.98 (1H, br s), 5.31 (1H, br s), 3.67-3.65 (2H, m), 3.62 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.58-3.56 (2H, m), 3.47-3.43 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.04 (1H, s).

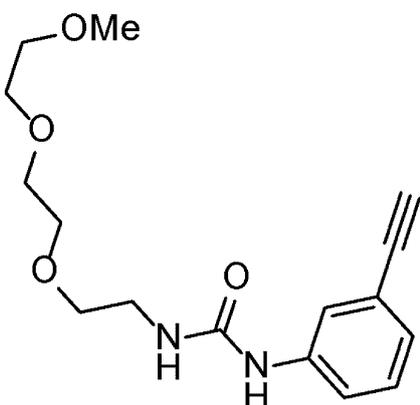
【0161】

参考例 1 3

1-(3-エチニルフェニル)-3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレアの製造

【0162】

【化27】



30

40

【0163】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (907.0 mg, 4.5 mmol)、ジクロロメタン (45 mL)、3-エチニルアニリン (527.1 mg, 4.5 mmol)、ピリジン (0.58 mL, 7.2 mmol)、及び2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エタン-1-アミン (1.96 g, 12 mmol) を原料として用い、参考例 1 1と同様に操作して、標題化合物 (819.5 mg, 59%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.58 (1H, br s), 7.51 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.48 (1H, t,  $J = 1.2$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.10 (1H, br dt,  $J = 7.6, 1.2$  Hz),

50

5.82 (1H, br s), 3.70-3.67 (6H, m), 3.64-3.61 (4H, m), 3.47-3.43 (5H, m), 3.02 (1H, s).

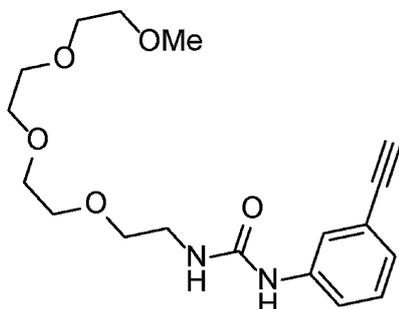
【0164】

参考例 14

1-(3-エチルフェニル)-3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレアの製造

【0165】

【化28】



10

【0166】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (516.0 mg, 2.6 mmol)、ジクロロメタン (25 mL)、3-エチルアニリン (288  $\mu$ L, 2.6 mmol)、ピリジン (228  $\mu$ L, 2.8 mmol)、及び2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミン (884.5 mg, 4.3 mmol) を原料として用い、参考例 11と同様に操作して、標題化合物 (393.0 mg, 44%) を淡黄色油状物として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.73 (1H, br s), 7.54-7.52 (2H, m), 7.19 (1H, br t,  $J = 7.1$  Hz), 7.09 (1H, br d,  $J = 7.1$  Hz), 5.95 (1H, br s), 3.74-3.72 (4H, m), 3.68-3.65 (4H, m), 3.62-3.58 (6H, m), 3.45-3.41 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.01 (1H, s).

【0167】

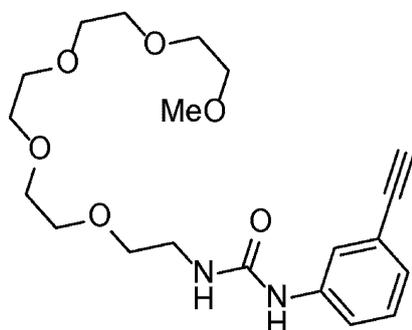
参考例 15

1-(3-エチルフェニル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレアの製造

30

【0168】

【化29】



40

【0169】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (516.0 mg, 2.6 mmol)、ジクロロメタン (25 mL)、3-エチルアニリン (288  $\mu$ L, 2.6 mmol)、ピリジン (228  $\mu$ L, 2.8 mmol)、及び2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミン (1.00 g, 4.3 mmol) を原料として用い、参考例 11と同様に操作して、標題化合物 (965.0 mg, 96%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.80 (1H, br s), 7.55 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.19 (1H, br t,  $J = 7.7$  Hz), 7.08 (1H, br d,  $J = 7.7$  Hz), 6.05 (1H, br s), 3

50

.75-3.72 (4H, m), 3.70-3.64 (6H, m), 3.62-3.59 (6H, m), 3.48-3.43 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.01 (1H, s).

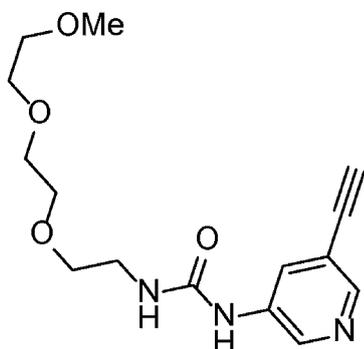
【0170】

参考例 16

1-(5-エチニルピリジン-3-イル)-3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレアの製造

【0171】

【化30】



10

【0172】

20

4-ニトロフェニルクロロホルメート (403.1 mg, 2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に5-エチニルピリジン-3-アミン (236.3 mg, 2.0 mmol) を加え、室温下1時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗成生物の1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液に、2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エタン-1-アミン (359.1 mg, 2.2 mmol) 及びトリエチルアミン (0.62 mL, 4.4 mmol) を加え、加熱還流下、終夜攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v) = 91/9) で精製し、標題化合物 (447.7 mg, 73%) を茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.22 (1H, br dd, J = 2.8, 2.0 Hz), 7.96 (1H, br s), 6.01 (1H, br s), 3.72-3.62 (10H, m), 3.46-3.43 (5H, m), 3.15 (1H, s).

30

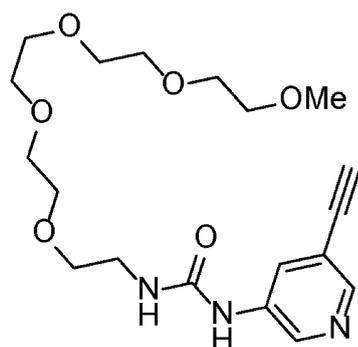
【0173】

参考例 17

1-(5-エチニルピリジン-3-イル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレアの製造

【0174】

【化31】



40

【0175】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (201.6 mg, 1.0 mmol)、テトラヒドロフラン (10

50

mL)、5-エチニルピリジン-3-アミン (118.2 mg, 1.0 mmol)、1,4-ジオキサン (10 mL)、2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミン (276.5 mg, 1.1 mmol)、及びトリエチルアミン (0.31 mL, 2.2 mmol) を原料として用い、参考例 16 と同様に操作して、標題化合物 (249.5 mg, 63%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.48 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.23 (1H, br dd,  $J = 2.8, 1.6$  Hz), 8.06 (1H, br s), 6.02 (1H, br s), 3.78-3.75 (4H, m), 3.72-3.59 (12H, m), 3.45-3.43 (4H, m), 3.27 (s, 3H), 3.14 (1H, s).

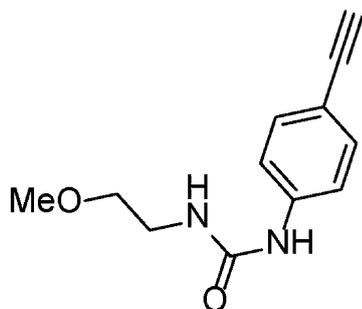
【0176】

参考例 18

1-(4-エチニルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)ウレアの製造

【0177】

【化32】



10

20

【0178】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (873.4 mg, 4.3 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液にピリジン (0.42 mL, 5.2 mmol) 及び4-エチニルアニリン (502.3 mg, 4.3 mmol) を加え、室温下45分間攪拌した。この溶液に2-メトキシエチルアミン (664.4 mg, 8.8 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、10%クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 1/2) で精製し、標題化合物 (759.7 mg, 81%) を淡橙色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.41 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.14 (1H, br s), 5.31 (1H, br s), 3.52 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.46-3.42 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.02 (1H, s).

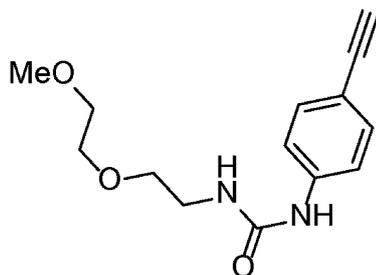
【0179】

参考例 19

1-(4-エチニルフェニル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ウレアの製造

【0180】

【化33】



40

【0181】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (622.2 mg, 3.1 mmol)、ジクロロメタン (12 mL)

50

、ピリジン (0.25 mL, 3.1 mmol)、4-エチルアニリン (300 mg, 2.6 mmol)、及び2-(2-メトキシエトキシ)エタン-1-アミン (613.2 mg, 5.1 mmol) を原料として用い、参考例 18 と同様に操作して、標題化合物 (485.3 mg, 72%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.38-7.31 (5H, m), 5.54 (1H, br s), 3.65-3.64 (2H, m), 3.61 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.57-3.54 (2H, m), 3.46-3.42 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.00 (1H, s).

【0182】

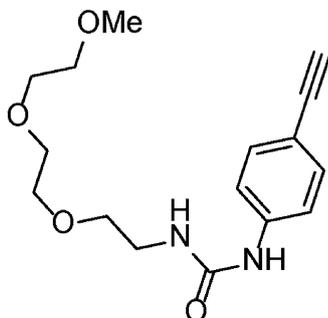
参考例 20

1-(4-エチルフェニル)-3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレアの製造

【0183】

10

【化34】



20

【0184】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (3.43 g, 17.0 mmol)、ジクロロメタン (130 mL)、ピリジン (1.54 mL, 19.0 mmol)、4-エチルアニリン (2.0 g, 17.0 mmol)、及び2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エタン-1-アミン (3.60 g, 22.1 mmol) を原料として用い、参考例 18 と同様に操作して、標題化合物 (3.87 g, 74%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.73 (1H, br s), 7.38 (4H, m), 5.87 (1H, br s), 3.69 (6H, br m), 3.63-3.61 (4H, m), 3.46-3.45 (5H, m), 2.99 (1H, s).

【0185】

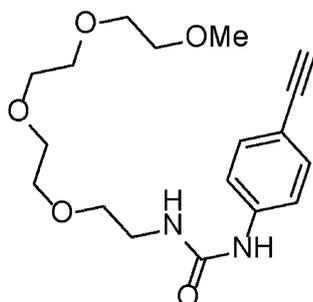
30

参考例 21

1-(4-エチルフェニル)-3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレアの製造

【0186】

【化35】



40

【0187】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (253.9 mg, 1.3 mmol)、ジクロロメタン (4 mL)、ピリジン (0.12 mL, 1.5 mmol)、4-エチルアニリン (120.5 mg, 1.0 mmol)、及び2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミン (417.9 mg, 2.0 mmol) を原料として用い、参考例 18 と同様に操作して、標題化合物 (348.5 mg, 97%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.82 (1H, br s), 7.43 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 5.90 (1H, br t,  $J = 5.2$  Hz), 3.77-3.74 (4H, m), 3.68-3.65

50

(4H, m), 3.63-3.58 (6H, m), 3.45-3.41 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.99 (1H, s).

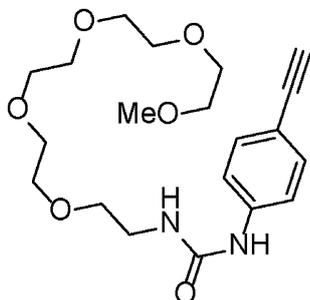
【 0 1 8 8 】

参考例 2 2

1-(4-エチニルフェニル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレアの製造

【 0 1 8 9 】

【 化 3 6 】



10

【 0 1 9 0 】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (216.0 mg, 1.1 mmol)、ジクロロメタン (4 mL)、ピリジン (0.10 mL, 1.2 mmol)、4-エチルアニリン (103.5 mg, 0.88 mmol)、及び2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミン (431.5 mg, 1.7 mmol) を原料として用い、参考例 1 8 と同様に操作して、標題化合物 (335.2 mg, 96%) を橙色油状物として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.93 (1H, br s), 7.44 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.38 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 5.99 (1H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.78-3.73 (4H, m), 3.71-3.68 (2H, m), 3.67-3.64 (4H, m), 3.63-3.58 (6H, m), 3.45-3.41 (4H, m), 3.27 (3H, s), 2.98 (1H, s).

【 0 1 9 1 】

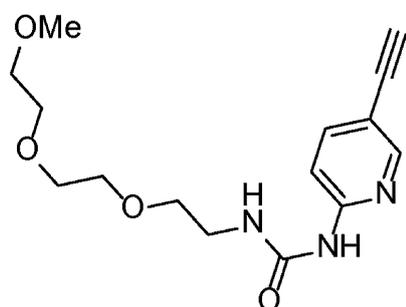
参考例 2 3

1-(5-エチルピリジン-2-イル)-3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレアの製造

30

【 0 1 9 2 】

【 化 3 7 】



40

【 0 1 9 3 】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (341.0 mg, 1.7 mmol)、ジクロロメタン (18 mL)、5-エチルピリジン-2-アミン (200.0 mg, 1.7 mmol)、1,4-ジオキサン (15 mL)、トリエチルアミン (1.2 mL, 8.5 mmol)、及び2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エタン-1-アミン (408.0 mg, 2.5 mmol) を原料として用い、参考例 1 6 と同様に操作して、標題化合物 (168.0 mg, 32%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.31 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.65-3.59 (8H, m), 3.52-3.47 (4H, m), 3.34 (4H, b

50

r s).

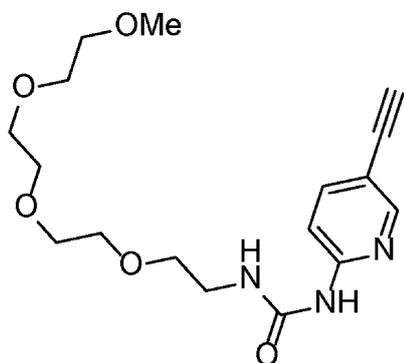
【 0 1 9 4 】

参考例 2 4

1-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレア  
の製造

【 0 1 9 5 】

【 化 3 8 】



10

【 0 1 9 6 】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (341.0 mg, 1.7 mmol)、ジクロロメタン (18 mL)、5-エチニルピリジン-2-アミン (200.0 mg, 1.7 mmol)、1,4-ジオキサン (15 mL)、トリエチルアミン (520  $\mu$ L, 1.9 mmol)、及び2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミン (526.0 mg, 2.5 mmol) を原料として用い、参考例 1 6 と同様に操作して、標題化合物 (284.0 mg, 48%) を淡黄色油状物として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.31 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.67-3.59 (12H, m), 3.52-3.46 (4H, m), 3.35 (1H, s), 3.34 (3H, s).

【 0 1 9 7 】

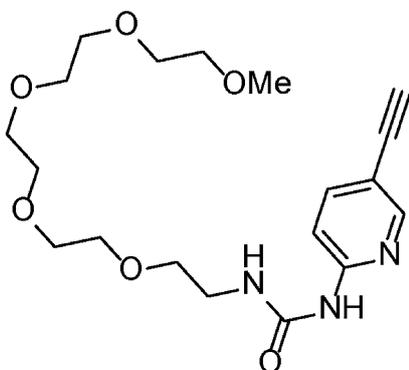
参考例 2 5

1-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレアの製造

30

【 0 1 9 8 】

【 化 3 9 】



40

【 0 1 9 9 】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (341.0 mg, 1.7 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)、5-エチニルピリジン-2-アミン (200.0 mg, 1.7 mmol)、1,4-ジオキサン (15 mL)、トリエチルアミン (260  $\mu$ L, 1.9 mmol)、及び2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミン (850.0 mg, 3.4 mmol) を原料として用い、参考例 1 6 と同様に操作して、標題化合物 (553.0 mg, 83%) を黄色油状物として得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.31 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.66-3.59 (16H, m), 3.53-3.46 (4H, m), 3.35 (1H, s), 3.34 (3H, s).

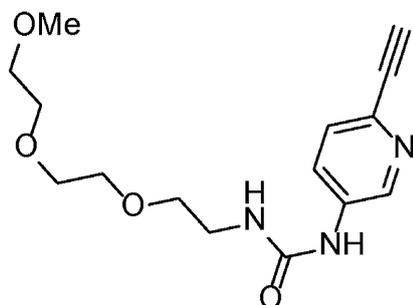
【0200】

参考例 2 6

1-(6-エチニルピリジン-3-イル)-3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレアの製造

【0201】

【化40】



10

【0202】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (341.0 mg, 1.7 mmol)、テトラヒドロフラン (18 mL)、6-エチニルピリジン-3-アミン (200.0 mg, 1.7 mmol)、1,4-ジオキサン (15 mL)、トリエチルアミン (260  $\mu\text{L}$ , 1.9 mmol)、及び2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エタン-1-アミン (552.0 mg, 3.4 mmol) を原料として用い、参考例 1 6 と同様に操作して、標題化合物 (319.7 mg, 62%) を淡橙色油状物として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.37 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.17 (1H, br s), 3.67-3.58 (10H, m), 3.44-3.43 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.13 (1H, s).

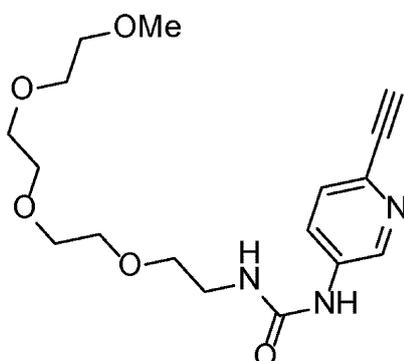
【0203】

参考例 2 7

1-(6-エチニルピリジン-3-イル)-3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレアの製造

【0204】

【化41】



40

【0205】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (273.0 mg, 1.4 mmol)、テトラヒドロフラン (15 mL)、6-エチニルピリジン-3-アミン (160.0 mg, 1.4 mmol)、1,4-ジオキサン (15 mL)、トリエチルアミン (260  $\mu\text{L}$ , 1.9 mmol)、及び2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミン (560.0 mg, 2.7 mmol) を原料として用い、参考例 1 6 と同様に操作して、標題化合

50

物 (417.3 mg, 88%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 8.11 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.13 (1H, br s), 3.76-3.74 (4H, m), 3.68-3.66 (6H, m), 3.62-3.59 (4H, m), 3.46-3.42 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.05 (1H, s).

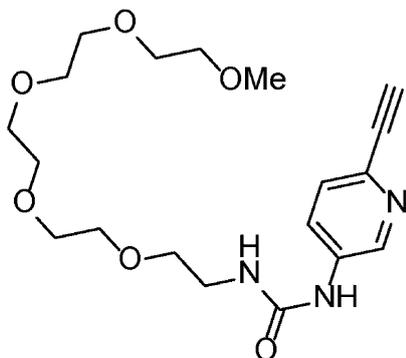
【0206】

参考例 28

1-(6-エチニルピリジン-3-イル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレアの製造

【0207】

【化42】



10

20

【0208】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (341.0 mg, 1.7 mmol)、テトラヒドロフラン (18 mL)、6-エチニルピリジン-3-アミン (200.0 mg, 1.7 mmol)、1,4-ジオキサン (15 mL)、トリエチルアミン (260  $\mu\text{L}$ , 1.9 mmol)、及び2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミン (850.0 mg, 3.4 mmol) を原料として用い、参考例 16 と同様に操作して、標題化合物 (585.0 mg, 88%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.43 (1H, br d,  $J = 2.4$  Hz), 8.17-8.16 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.13 (1H, br s), 3.77-3.58 (18H, m), 3.45-3.44 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.06 (1H, s).

30

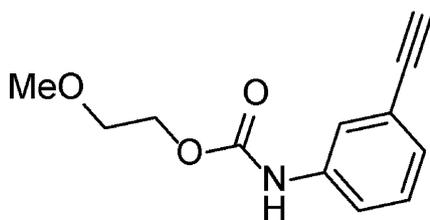
【0209】

参考例 29

2-メトキシエチル (3-エチニルフェニル)カルバメートの製造

【0210】

【化43】



40

【0211】

2-メトキシエタノール (0.39 mL, 5.0 mmol) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に氷冷下でジ(N-スクシンイミジル)カルボナート (1.34 g, 5.3 mmol) 及びトリエチルアミン (1.39 mL, 10 mmol) を加え、30分間攪拌した後、室温下終夜攪拌した。得られた溶液に、さらに3-エチニルアニリン (0.62 mL, 5.5 mmol) を加え、加熱還流下で5時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/

50

v) = 80/20 50/50) で精製し、標題化合物 (771.0 mg, 70%) を無色油状物として得た。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.50 (1H, br s), 7.39 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.25 (1H, br t,  $J = 7.6$  Hz), 7.19 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 6.74 (1H, br s), 4.33 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.64 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.42 (3H, s), 3.06 (1H, s).

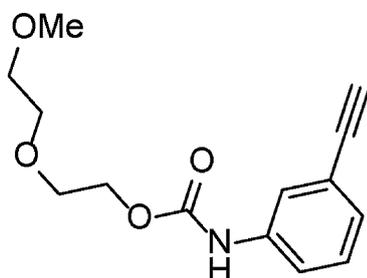
【0212】

参考例 30

2-(2-メトキシエトキシ)エチル (3-エチニルフェニル)カルバメートの製造

【0213】

【化44】



10

【0214】

ジエチレングリコールモノメチルエーテル (0.59 mL, 5.0 mmol)、酢酸エチル (15 mL)、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナート (1.34 g, 5.3 mmol)、トリエチルアミン (1.39 mL, 10 mmol)、及び3-エチニルアニリン (0.62 mL, 5.5 mmol) を原料として用い、参考例 29 と同様に操作して、標題化合物 (757.5 mg, 57%) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.50 (1H, br s), 7.39 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.25 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.18 (1H, br dt,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 6.75 (1H, br s), 4.34 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.75 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.68-3.66 (2H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.05 (1H, s).

【0215】

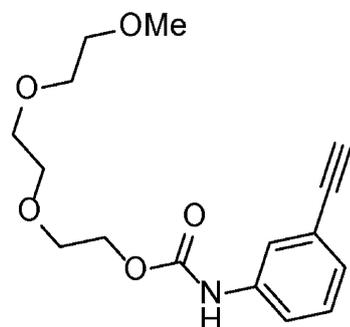
参考例 31

2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル (3-エチニルフェニル)カルバメートの製造

30

【0216】

【化45】



40

【0217】

トリエチレングリコールモノメチルエーテル (0.78 mL, 5.0 mmol)、酢酸エチル (15 mL)、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナート (1.34 g, 5.3 mmol)、トリエチルアミン (1.39 mL, 10 mmol)、及び3-エチニルアニリン (0.62 mL, 5.5 mmol) を原料として用い、参考例 29 と同様に操作して、標題化合物 (1.00 g, 68%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.51 (1H, br s), 7.40 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.25 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.18 (1H, br dt,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 6.91 (1H, br s), 4.33 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.75 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.70-3.65 (6H, m), 3.57-3.55 (2

50

H, m), 3.38 (3H, s), 3.05 (1H, s).

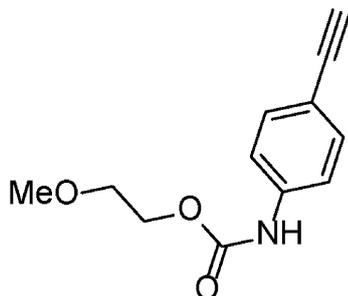
【 0 2 1 8 】

参考例 3 2

2-メトキシエチル (4-エチニルフェニル)カルバメートの製造

【 0 2 1 9 】

【 化 4 6 】



10

【 0 2 2 0 】

2-メトキシエタノール (385.9 mg, 5.1 mmol)、酢酸エチル (4 mL)、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナート (1.35 g, 5.3 mmol)、トリエチルアミン (2.0 mL, 14 mmol)、及び4-エチニルアニリン (704.2 mg, 6.0 mmol) を原料として用い、参考例 2 9 と同様に操作して、標題化合物 (913.7 mg, 82%) を橙色油状物として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.43 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.34 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 6.79 (1H, br s), 4.34-4.32 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.65-3.62 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.41 (3H, s), 3.02 (1H, s).

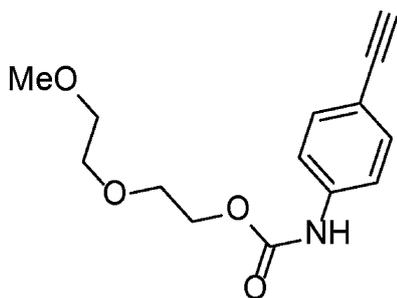
【 0 2 2 1 】

参考例 3 3

2-(2-メトキシエトキシ)エチル (4-エチニルフェニル)カルバメートの製造

【 0 2 2 2 】

【 化 4 7 】



30

【 0 2 2 3 】

ジエチレングリコールモノメチルエーテル (600.6 mg, 5.0 mmol)、酢酸エチル (4 mL)、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナート (1.35 g, 5.3 mmol)、トリエチルアミン (2 mL, 14 mmol)、及び4-エチニルアニリン (709.7 mg, 6.1 mmol) を原料として用い、参考例 2 9 と同様に操作して、標題化合物 (1.06 g, 80%) を橙色油状物として得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.44 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.77 (1H, br s), 4.34 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.74 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.68-3.66 (2H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.02 (1H, s).

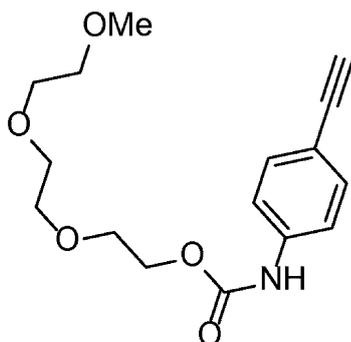
【 0 2 2 4 】

参考例 3 4

2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル (4-エチニルフェニル)カルバメートの製造

【 0 2 2 5 】

## 【化 4 8】



10

## 【 0 2 2 6】

トリエチレングリコールモノメチルエーテル (824.3 mg, 5.0 mmol)、酢酸エチル (4 mL)、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナート (1.37 g, 5.3 mmol)、トリエチルアミン (2.0 mL, 14 mmol)、及び4-エチニルアニリン (744.2 mg, 6.4 mmol) を原料として用い、参考例 29 と同様に操作して、標題化合物 (1.21 g, 79%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.43 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.35 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 6.93 (1H, br s), 4.33 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.74 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.71-3.69 (6H, m), 3.57-3.55 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.02 (1H, s).

20

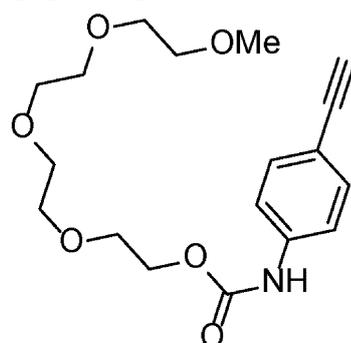
## 【 0 2 2 7】

参考例 35

2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル (4-エチニルフェニル)カルバメートの製造

## 【 0 2 2 8】

## 【化 4 9】



30

## 【 0 2 2 9】

テトラエチレングリコールモノメチルエーテル (1.53 g, 7.4 mmol)、酢酸エチル (10 mL)、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナート (2.11 g, 8.2 mmol)、トリエチルアミン (3.0 mL, 22 mmol)、及び4-エチニルアニリン (1.12 g, 9.5 mmol) を原料として用い、参考例 29 と同様に操作して、標題化合物 (1.54 g, 60%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.43 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.36 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.10 (1H, br s), 4.33 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.74 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.68-3.64 (10H, m), 3.57-3.54 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.02 (1H, s).

40

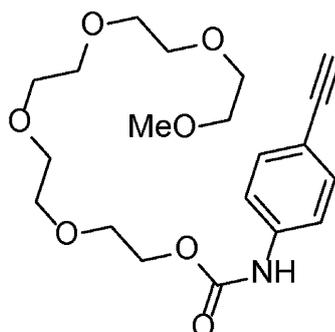
## 【 0 2 3 0】

参考例 36

2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル (4-エチニルフェニル)カルバメートの製造

## 【 0 2 3 1】

## 【化50】



10

## 【0232】

ペンタエチレングリコールモノメチルエーテル (1.54 g, 6.1 mmol)、酢酸エチル (10 mL)、ジ(N-スクシンイミジル)カルボナート (1.77 g, 6.9 mmol)、トリエチルアミン (2.6 mL, 19 mmol)、4-エチルアニン (962.2 mg, 8.2 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン (78.5 mg, 0.64 mmol) を原料として用い、参考例29と同様に操作して、標題化合物 (1.20 g, 50%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.43 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.14 (1H, br s), 4.33 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.74 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.67-3.63 (14H, m), 3.55-3.52 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.02 (1H, s).

20

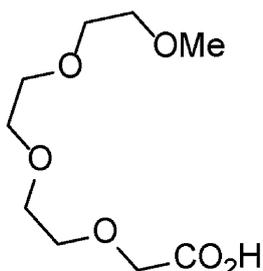
## 【0233】

参考例37

3,6,9,12-テトラオキサトリデカン酸の製造

## 【0234】

## 【化51】



30

## 【0235】

60% 水素化ナトリウム (1.37 g, 34 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に氷冷下でテトラエチレングリコールモノメチルエーテル (3.04 g, 19 mmol) を加え、20分間攪拌した。この溶液に氷冷下でtert-ブチルプロモアセテート (4.31 g, 22 mmol) を滴下し、室温下13時間攪拌した。この溶液に、さらに水酸化リチウム (1.73 g, 72 mmol) 及び水 (15 mL) を加え、加熱還流下で4時間攪拌した。溶液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を6N塩酸でpH = 1に調整し、ジクロロメタン/メタノール(v/v) = 10/1で抽出した。有機層を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (2.13 g, 52%) を橙色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.16 (2H, s), 3.78-3.75 (2H, m), 3.70-3.63 (8H, m), 3.59-3.57 (2H, m), 3.39 (3H, s).

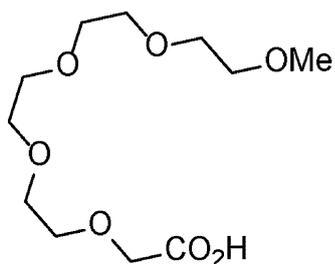
## 【0236】

参考例38

3,6,9,12,15-ペンタオキサヘキサデカン酸の製造

## 【0237】

## 【化 5 2】



10

## 【 0 2 3 8】

60% 水素化ナトリウム (2.20 g, 54.6 mmol)、テトラヒドロフラン (29 mL)、テトラエチレングリコールモノメチルエーテル (3.80 g, 18.2 mmol)、*tert*-ブチルプロモアセテート (2.93 mL, 20.0 mmol)、水酸化リチウム (1.30 g, 54.6 mmol)、及び水 (3.6 mL) を原料として用い、参考例 3 7 と同様に操作して、標題化合物 (2.79 g, 58%) を茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.16 (2H, s), 3.77-3.56 (16H, m), 3.39 (3H, s).

## 【 0 2 3 9】

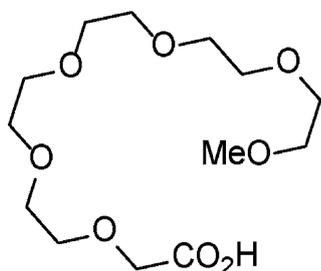
参考例 3 9

3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサノナデカン酸の製造

20

## 【 0 2 4 0】

## 【化 5 3】



30

## 【 0 2 4 1】

60% 水素化ナトリウム (600 mg, 15 mmol)、テトラヒドロフラン (8 mL)、ペンタエチレングリコールモノメチルエーテル (1.26 g, 5.0 mmol)、*tert*-ブチルプロモアセテート (0.81 mL, 5.5 mmol)、水酸化リチウム (359.3 mg, 15 mmol)、及び水 (1 mL) を原料として用い、参考例 3 7 と同様に操作して、標題化合物 (1.38 g, 89%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.17 (2H, s), 3.75-3.55 (20H, m), 3.38 (3H, s).

## 【 0 2 4 2】

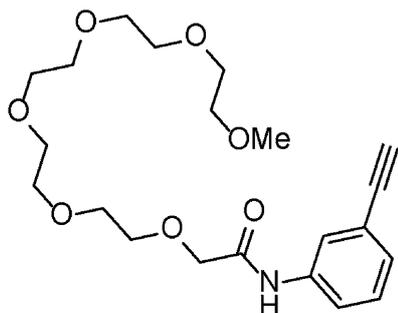
参考例 4 0

N-(3-エチルフェニル)-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミドの製造

40

## 【 0 2 4 3】

## 【化54】



10

## 【0244】

3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサノデカン酸 (214.4 mg, 0.70 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 (238.5 mg, 1.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (161.1 mg, 1.3 mmol)、及び3-エチニルアニリン (116.3 mg, 0.99 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (218.2 mg, 77%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.89 (1H, s), 7.74 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz), 7.67 (1H, dt,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 7.28 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.24 (1H, dt,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 4.10 (2H, s), 3.77-3.75 (2H, m), 3.72-3.71 (4H, m), 3.69-3.67 (2H, m), 3.63-3.59 (10H, m), 3.53-3.51 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.10 (1H, s).

20

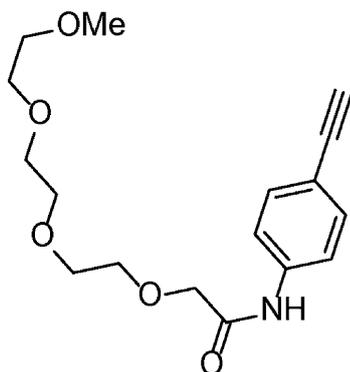
## 【0245】

参考例41

N-(4-エチニルフェニル)-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミドの製造

## 【0246】

## 【化55】



30

## 【0247】

3,6,9,12-テトラオキサトリデカン酸 (488.9 mg, 2.2 mmol)、ジクロロメタン (3 mL)、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 (766.8 mg, 4.0 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (366.4 mg, 6.0 mmol)、及び4-エチニルアニリン (234.3 mg, 2.0 mmol) を原料として用い、参考例40と同様に操作して、標題化合物 (257.8 mg, 40%) を茶色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.88 (1H, br s), 7.61 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.45 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 4.11 (2H, s), 3.77-3.60 (10H, m), 3.52-3.49 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.04 (1H, s).

## 【0248】

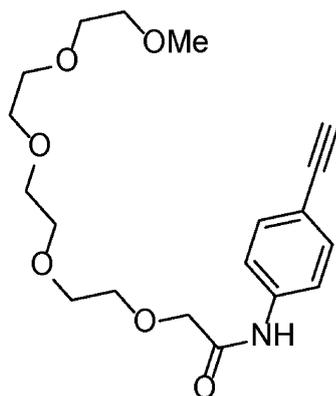
参考例42

50

## N-(4-エチニルフェニル)-2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミドの製造

【0249】

【化56】



10

【0250】

3,6,9,12,15-ペンタオキサヘキサデカン酸 (878.8 mg, 3.3 mmol)、ジクロロメタン (5 mL)、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 (1.15 g, 6.0 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (1.47 g, 12 mmol)、及び4-エチニルアニリン (351.5 mg, 3.0 mmol) を原料として用い、参考例40と同様に操作して、標題化合物 (408.3 mg, 37%) を茶色油状物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.88 (1H, br s), 7.61 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.45 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 4.11 (2H, s), 3.77-3.59 (14H, m), 3.52-3.50 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.04 (1H, s).

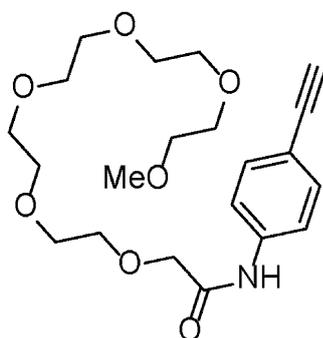
【0251】

参考例43

## N-(4-エチニルフェニル)-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミドの製造

【0252】

【化57】



30

【0253】

3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサノナデカン酸 (220.3 mg, 0.71 mmol)、ジクロロメタン (3 mL)、4-エチニルアニリン (109.8 mg, 0.94 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 (284.4 mg, 1.5 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン (173.5 mg, 1.4 mmol) を原料として用い、参考例40と同様に操作して、標題化合物 (199.6 mg, 69%) を赤色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.02 (1H, br s), 7.64 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.44 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 4.10 (2H, s), 3.77-3.74 (2H, m), 3.72-3.70 (4H, m), 3.68-3.66 (2H, m), 3.62-3.59 (10H, m), 3.52-3.50 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.11 (1H, s).

【0254】

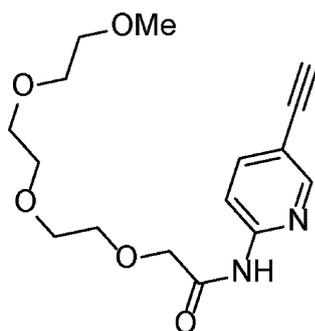
参考例44

50

## N-(5-エチニルピリジン-2-イル)-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミドの製造

【0255】

【化58】



10

【0256】

3,6,9,12-テトラオキサトリデカン酸 (320.1 mg, 1.4 mmol) に、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩 (526.1 mg, 2.7 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (664.6 mg, 5.4 mmol)、ジクロロメタン (5 mL)、及び5-エチニルピリジン-2-アミン (239.6 mg, 2.0 mmol) を加え、室温下終夜撹拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 1/4) で精製し、標題化合物 (199.4 mg, 43%) を茶色油状物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.24 (1H, br s), 8.42 (1H, br d,  $J = 2.4$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 4.16 (2H, s), 3.79-3.77 (2H, m), 3.74-3.72 (6H, m), 3.66-3.63 (2H, m), 3.55-3.52 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.16 (1H, s).

【0257】

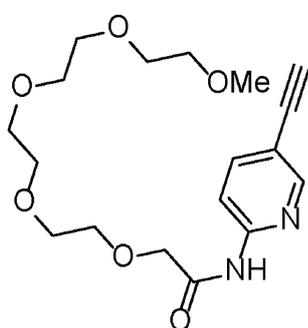
参考例 4 5

N-(5-エチニルピリジン-2-イル)-2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミドの製造

【0258】

30

【化59】



40

【0259】

3,6,9,12,15-ペンタオキサヘキサデカン酸 (427.8 mg, 1.6 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (1.24 g, 3.3 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL, 6.9 mmol)、及び5-エチニルピリジン-2-アミン (181 mg, 1.5 mmol) を原料として用い、参考例 4 4 と同様に操作して、標題化合物 (140.2 mg, 25%) を赤色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.28 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 4.18 (2H, s), 3.79-3.77 (2H, m), 3.74-3.71 (6H, m), 3.55-3.52 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.16 (1H, s).

50

m), 3.66-3.63 (6H, m), 3.55-3.53 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.22 (1H, s).

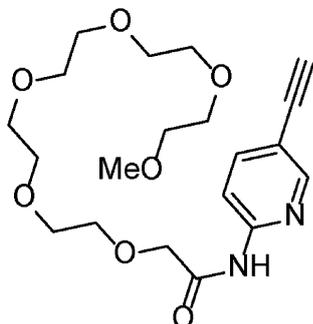
【 0 2 6 0 】

参考例 4 6

N-(5-エチニルピリジン-2-イル)-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミドの製造

【 0 2 6 1 】

【化 6 0】



10

【 0 2 6 2 】

3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサノナデカン酸 (315.0 mg, 1.0 mmol)、ジクロロメタン(1 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL)、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 (413.0 mg, 2.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (497.0 mg, 4.1 mmol)、及び5-エチニルピリジン-2-アミン (239.0 mg, 2.0 mmol) を原料として用い、参考例 4 4 と同様に操作して、標題化合物 (266.6 mg, 64%) を橙色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.27 (1H, br s), 8.41 (1H, br d,  $J = 2.0$  Hz), 8.23 (1H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz), 4.16 (2H, s), 3.78-3.63 (18H, m), 3.55-3.54 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.16 (1H, s).

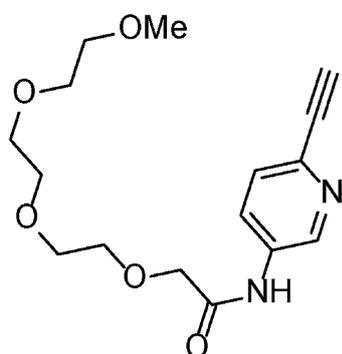
【 0 2 6 3 】

参考例 4 7

N-(6-エチニルピリジン-3-イル)-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミドの製造

【 0 2 6 4 】

【化 6 1】



30

40

【 0 2 6 5 】

3,6,9,12-テトラオキサトリデカン酸 (446.5 mg, 2.0 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 (776.0 mg, 4.0 mmol)、ジクロロメタン (10 mL)、トリエチルアミン (1.1 mL, 7.9 mmol)、6-エチニルピリジン-3-アミン (255.2 mg, 2.2 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン (30.5 mg, 0.25 mmol) を原料として用い、参考例 4 4 と同様に操作して、標題化合物 (96.7 mg, 15%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.16 (1H, br s), 8.66 (1H, br s), 8.28 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 7.47 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 4.14 (2H, s), 3.77-3.63 (10H, m), 3.51

50

-3.49 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.14 (1H, s).

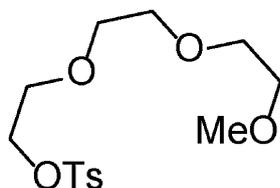
【 0 2 6 6 】

参考例 4 8

2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホナートの製造

【 0 2 6 7 】

【 化 6 2 】



10

【 0 2 6 8 】

p-トルエンスルホニルクロリド (872.2 mg, 4.58 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.27 mL, 9.15 mmol) 及びトリエチレングリコールモノメチルエーテル (525  $\mu$ L, 3.05 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。この溶液に、さらにメタノール (0.5 mL) を加え、室温下1時間撹拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ去し、ジエチルエーテル及びイソプロパノールで不溶物を洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (796.9 mg, 82%) を茶色油状物として得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.80 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.16 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.70-3.68 (2H, m), 3.62-3.59 (6H, m), 3.54-3.52 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.45 (3H, s).

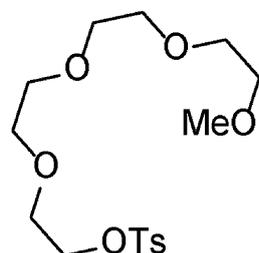
【 0 2 6 9 】

参考例 4 9

2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル 4-メチルベンゼンスルホナートの製造

【 0 2 7 0 】

【 化 6 3 】



30

【 0 2 7 1 】

p-トルエンスルホニルクロリド (7.19 g, 37.7 mmol)、ジクロロメタン (25 mL)、トリエチルアミン (10.5 mL, 75.3 mmol)、及びテトラエチレングリコールモノメチルエーテル (5 mL, 25.1 mmol) を原料として用い、参考例 4 8 と同様に操作して、標題化合物 (8.24 g, 90%) を茶色油状物として得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.80 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.16 (2H, br t,  $J = 5.0$  Hz), 3.70-3.68 (2H, m), 3.65-3.62 (6H, m), 3.59-3.57 (4H, m), 3.55-3.53 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.45 (3H, s).

【 0 2 7 2 】

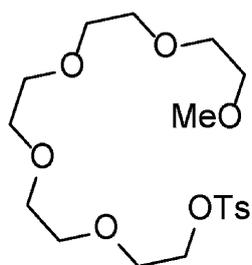
参考例 5 0

2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル 4-メチルベンゼンスルホナートの製造

【 0 2 7 3 】

50

## 【化 6 4】



10

## 【 0 2 7 4】

p-トルエンシルホニルクロリド (3.06 g, 16.1 mmol)、ジクロロメタン (12 mL)、トリエチルアミン (4.5 mL, 32.1 mmol)、及びペンタエチレングリコールモノメチルエーテル (2.5 mL, 10.7 mmol) を原料として用い、参考例 4 8 と同様に操作して、標題化合物 (3.14 g, 72%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.80 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.16 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.70-3.58 (16H, m), 3.55-3.54 (2H, m), 3.37 (3H, br s), 2.45 (3H, s).

## 【 0 2 7 5】

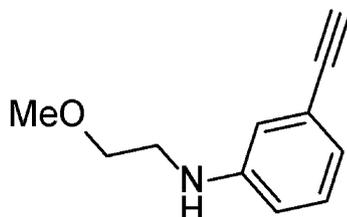
参考例 5 1

3-エチニル-N-(2-メトキシエチル)アニリンの製造

20

## 【 0 2 7 6】

## 【化 6 5】



30

## 【 0 2 7 7】

炭酸セシウム (1.37 g, 4.2 mmol) 及びヨウ化カリウム (84.0 mg, 0.52 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、3-エチニルアニリン (288  $\mu\text{L}$ , 2.6 mmol) 及び1-ブロモ-2-メトキシエタン (360  $\mu\text{L}$ , 3.8 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 96/4) で精製し、標題化合物 (132.2 mg, 29%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.11 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.85 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 6.74 (1H, t,  $J = 2.2$  Hz), 6.62 (1H, br dd,  $J = 7.5, 2.2$  Hz), 4.06 (1H, br s), 3.59 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.38 (3H, s), 3.27 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.00 (1H, s).

40

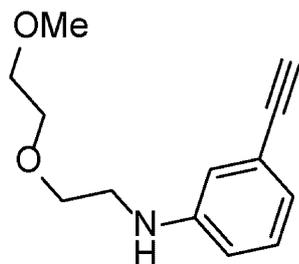
## 【 0 2 7 8】

参考例 5 2

3-エチニル-N-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アニリンの製造

## 【 0 2 7 9】

## 【化 6 6】



10

## 【 0 2 8 0】

炭酸セシウム (1.37 g, 4.2 mmol)、ヨウ化カリウム (84.0 mg, 0.52 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL)、3-エチニルアニリン (288  $\mu$ L, 2.6 mmol)、及び1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン (517  $\mu$ L, 3.8 mmol) を原料として用い、参考例 5 1 と同様に操作して、標題化合物 (155.0 mg, 28%) を茶色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.10 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.84 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 6.74 (1H, t,  $J = 2.2$  Hz), 6.62 (1H, br dd,  $J = 7.6, 2.2$  Hz), 4.16 (1H, br s), 3.70 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.65-3.63 (2H, m), 3.57-3.54 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.31-3.27 (2H, m), 3.00 (1H, s).

20

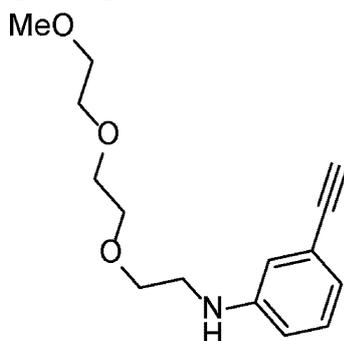
## 【 0 2 8 1】

参考例 5 3

3-エチニル-N-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}アニリンの製造

## 【 0 2 8 2】

## 【化 6 7】



30

## 【 0 2 8 3】

2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホナート (223.0 mg, 0.7 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (194.0 mg, 1.4 mmol)、ヨウ化カリウム (29.0 mg, 0.18 mmol)、及び3-エチニルアニリン (96  $\mu$ L, 0.85 mmol) を加え、加熱還流下で終夜攪拌した。得られた溶液から不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下で濃縮した。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(v/v) = 60/40 40/60) で精製し、標題化合物 (100.2 mg, 54%) を淡黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.10 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.84 (1H, br d,  $J = 7.9$  Hz), 6.74 (1H, t,  $J = 2.2$  Hz), 6.62 (1H, br dd,  $J = 7.9, 2.2$  Hz), 4.20 (1H, br s), 3.70 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.67-3.64 (6H, m), 3.57-3.55 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.28 (2H, br m), 3.00 (1H, s).

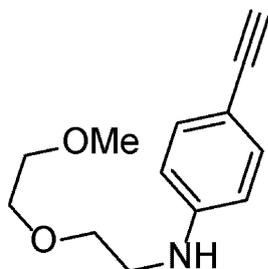
## 【 0 2 8 4】

参考例 5 4

4-エチニル-N-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アニリンの製造

## 【 0 2 8 5】

## 【化68】



10

## 【0286】

炭酸セシウム (1.37 g, 4.2 mmol)、ヨウ化カリウム (84.0 mg, 0.52 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL)、4-エチルアニリン (300.0 mg, 2.6 mmol)、及び1-ブromo-2-(2-メトキシエトキシ)エタン (777 μL, 5.8 mmol) を原料として用い、参考例 5 1 と同様に操作して、標題化合物 (100.0 mg, 18%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.33 (1H, br s), 3.69 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.64-3.62 (2H, m), 3.56-3.54 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.30-3.29 (2H, m), 2.95 (1H, s).

## 【0287】

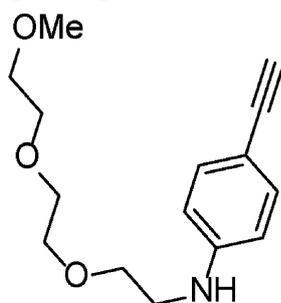
参考例 5 5

20

4-エチル-N-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}アニリンの製造

## 【0288】

## 【化69】



30

## 【0289】

2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホナート (669.0 mg, 2.1 mmol)、アセトニトリル (12 mL)、炭酸カリウム (582.0 mg, 4.2 mmol)、ヨウ化カリウム (87.0 mg, 0.52 mmol)、及び4-エチルアニリン (300.0 mg, 2.6 mmol) を原料として用い、参考例 5 3 と同様に操作して、標題化合物 (224.9 mg, 40%) を茶色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.53 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.36 (1H, br s), 3.70 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.65-3.64 (6H, m), 3.57-3.54 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.32-3.28 (2H, m), 2.95 (1H, s).

40

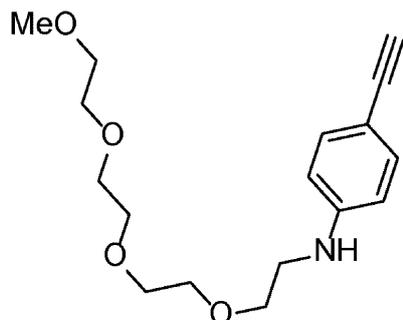
## 【0290】

参考例 5 6

N-(4-エチルフェニル)-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミンの製造

## 【0291】

【化70】



10

【0292】

2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル4-メチルベンゼンスルホナート (1.00 g, 2.8 mmol)、アセトニトリル (20 mL)、炭酸カリウム (1.40 g, 10 mmol)、ヨウ化カリウム (227 mg, 1.4 mmol)、及び4-エチニルアニリン (800.0 mg, 6.8 mmol) を原料として用い、参考例53と同様に操作して、標題化合物 (446.0 mg, 53%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.30 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.53 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.36 (1H, br s), 3.70 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.66-3.63 (10H, m), 3.55-3.53 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.32-3.28 (2H, m), 2.95 (1H, s).

20

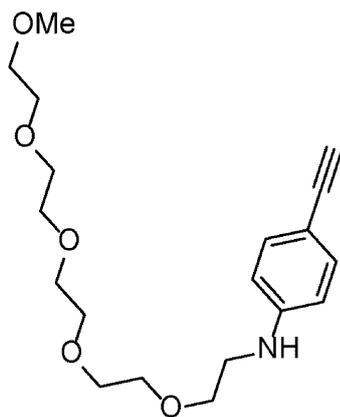
【0293】

参考例57

N-(4-エチニルフェニル)-2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミンの製造

【0294】

【化71】



30

【0295】

2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル4-メチルベンゼンスルホナート (694.3 mg, 1.7 mmol)、アセトニトリル (12 mL)、炭酸カリウム (885.0 mg, 6.4 mmol)、ヨウ化カリウム (141.8 mg, 0.85 mmol)、及び4-エチニルアニリン (500.0 mg, 4.3 mmol) を原料として用い、参考例53と同様に操作して、標題化合物 (104.0 mg, 17%) を黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.30 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.53 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.39 (1H, br s), 3.70 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.66-3.62 (14H, m), 3.55-3.52 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.31-3.28 (2H, m), 2.95 (1H, s).

【0296】

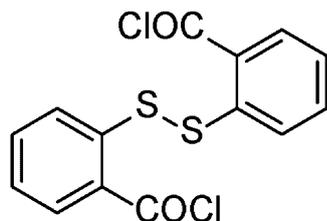
参考例58

2,2'-ジチオサリチル酸ジクロリドの製造

【0297】

50

## 【化72】



## 【0298】

10

2,2'-ジチオサリチル酸 (25.0 g, 81.6 mmol) のジクロロメタン (220 mL) 溶液に、オキサリルクロリド (25 mL, 291.5 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (150  $\mu$ L, 1.94 mmol) を加え、室温で18時間撹拌した。得られた溶液を、さらに50 で24時間撹拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた固体を0 のヘキサンで洗浄し、乾燥した後、標題化合物 (24.9 g, 89%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.40 (2H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 7.77 (2H, dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz), 7.55 (2H, td,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 7.24 (2H, td,  $J = 8.0, 1.1$  Hz).

## 【0299】

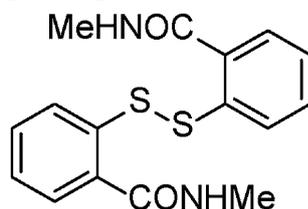
参考例59

2,2'-ジチオビス(N-メチルベンズアミド)の製造

20

## 【0300】

## 【化73】



## 【0301】

30

2,2'-ジチオサリチル酸ジクロリド (12.5 g, 36.4 mmol) のテトラヒドロフラン (56 mL) 溶液に、メチルアミン (2M テトラヒドロフラン溶液) (80 mL, 160.2 mmol) を0 で加え、室温で16時間撹拌した。この溶液に水を加え、30分間撹拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた固体を水で洗浄し、乾燥した後、標題化合物 (11.7 g, 96%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.75 (2H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.47 (2H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.36 (2H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.24 (2H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 6.13 (2H, br m), 2.97 (6H, d,  $J = 4.8$  Hz).

## 【0302】

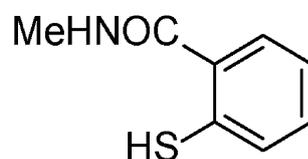
参考例60

2-メルカプト-N-メチルベンズアミドの製造

40

## 【0303】

## 【化74】



## 【0304】

50

2,2'-ジチオビス(N-メチルベンズアミド) (11.7 g, 35.1 mmol) のエタノール (110 mL) 溶液に、0 で水素化ホウ素ナトリウム (3.05 g, 80.7 mmol) を加え、室温下16時間攪拌した。溶液を水で希釈し、2N塩酸でpH = 1に調整した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (7.72 g, 66%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.42 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz), 7.25 (1H, td,  $J = 7.8, 1.5$  Hz), 7.13 (1H, td,  $J = 7.8, 1.3$  Hz), 6.12 (1H, br m), 4.77 (1H, s), 2.99 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz).

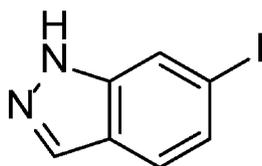
【0305】

参考例 6 1

6-ヨード-1H-インダゾールの製造

【0306】

【化75】



【0307】

6-アミノインダゾール (10.4 g, 78 mmol) に水 (30 mL) を加えた懸濁液に、濃塩酸 (35 mL, 420 mmol) 及び亜硝酸ナトリウム (6.64 g, 96 mmol) の水溶液 (30 mL) を0 で加え、0 で30分間攪拌した。続いて、この溶液にヨウ化カリウム (15.91 g, 96 mmol) の水溶液 (30 mL) を0 で加え、室温で30分間攪拌した後、ジクロロメタン (80 mL) を加えて、40 で2時間攪拌した。反応液を0 に冷却した後、3N水酸化ナトリウム水溶液でpH = 14に調整し、沈殿物をろ取した。得られた沈殿物を10%チオ硫酸ナトリウムで洗浄し、テトラヒドロフランに溶解した後、シリカゲルを加えた。室温で1時間攪拌した後、ヘキサン (600 mL) を加え、ろ過した。残渣をTHF/ヘキサン (1/3 (v/v)) 溶液で2回洗浄した後、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (15.23 g, 80%) を橙色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.24 (1H, br s), 8.04 (1H, br s), 7.92 (1H, br s), 7.51 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz).

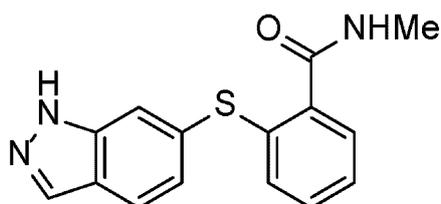
【0308】

参考例 6 2

2-{(1H-インダゾール-6-イル)チオ}-N-メチルベンズアミドの製造

【0309】

【化76】



【0310】

6-ヨード-1H-インダゾール (5.51 g, 22 mmol)、2-メルカプト-N-メチルベンズアミド (5.16 g, 31 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.02 g, 1.1 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (1.46 g, 2.5 mmol)、及び水酸化セシウム-水和物 (5.67 g, 3 mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) を加えて、アルゴン雰囲気下100 で4.5時間攪拌した。反応液から溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。

10

20

30

40

50

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(v/v) = 1/3）で精製し、標題化合物（6.14 g, 96%）を淡橙色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.13 (1H, br s), 8.36 (1H, br q, J = 4.4 Hz), 8.10 (1H, s), 7.78 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.48-7.46 (1H, m), 7.29 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.25 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 6.99-6.97 (1H, m), 2.76 (3H, d, J = 4.4 Hz).

【0311】

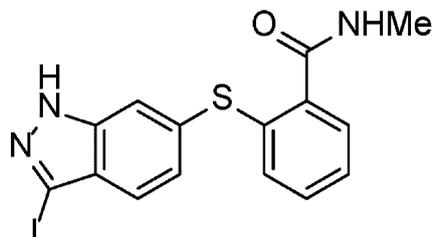
参考例 6 3

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミドの製造

【0312】

10

【化77】



【0313】

20

2-((1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド（7.32 g, 26 mmol）及び炭酸カリウム（7.36 g, 53 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（30 mL）溶液に、ヨウ素（11.09 g, 46 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液を0 で30分間かけて加え、室温で3.5時間撹拌した。反応液から溶媒を減圧下で留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル（1/1（v/v））溶液で洗浄し、乾燥した後、標題化合物（7.60 g, 72%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.55 (1H, br s), 8.37 (1H, br q, J = 4.4 Hz), 7.56 (1H, br s), 7.49-7.47 (1H, m), 7.44 (1H, br d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.28 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.8, 1.6 Hz), 7.04-7.02 (1H, m), 2.76 (3H, d, J = 4.4 Hz).

30

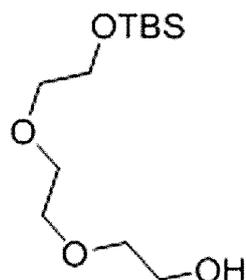
【0314】

参考例 6 4

トリエチレングリコールモノtert-ブチルジメチルシリルエーテルの製造

【0315】

【化78】



40

【0316】

60% 水素化ナトリウム（713 mg, 17.8 mmol）のテトラヒドロフラン（88 mL）溶液に0 でトリエチレングリコール（2.2 mL, 16.5 mmol）を加え、室温下40分間撹拌した。この溶液にtert-ブチルジメチルクロロシラン（2.74g, 18.2 mmol）を加え室温下23時間撹

50

拌した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (4.19 g, quant.) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.79-3.72 (4H, m), 3.67-3.54 (8H, m), 0.90 (9H, s), 0.07 (6H, s).

【0317】

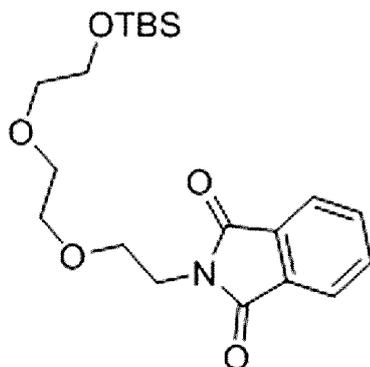
参考例 6 5

2-(2,2,3,3-テトラメチル-4,7,10-トリオキサ-3-シラドデカン-12-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの製造

【0318】

10

【化79】



20

【0319】

フタルイミド (1.15 g, 7.82 mmol) とトリフェニルホスフィン (2.06 g, 7.85 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、トリエチレングリコールモノtert-ブチルジメチルシリルエーテル (1.3 g, 4.92 mmol) とジエチルアゾジカルボキシレート (2.2 mol/L トルエン溶液) (2.4 mL, 5.3 mmol) を室温下に加え、終夜撹拌した。さらにエタノール (20 mL) を加え、室温で30分間撹拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル (12.5 mL) とヘキサン (12.5 mL) を加え、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下で濃縮した後、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 (v/v) = 5/95 0/100) で精製し、標題化合物 (822 mg, 42%) を無色油状物として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.84 (2H, dd,  $J = 5.2, 3.2$  Hz), 7.71 (2H, dd,  $J = 5.2, 3.2$  Hz), 3.90 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.74 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.70 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.65-3.59 (4H, m), 3.50 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

【0320】

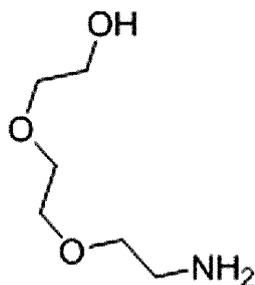
参考例 6 6

2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エタノールの製造

【0321】

【化80】

40



【0322】

50

2-(2,2,3,3-テトラメチル-4,7,10-トリオキサ-3-シラドデカン-12-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (822 mg, 2.09 mmol) のエタノール (120 mL) にヒドラジーン水和物 (32.6  $\mu$ L, 9.2 mmol) を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。室温まで冷却した後、濃塩酸 (2 mL) を加え、加熱還流下で2時間撹拌した。この溶液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を3N水酸化ナトリウム水溶液でpH = 9に調整し、ジクロロメタン/メタノール (v/v) = 10/1 で洗浄した。水層を減圧下で溶媒を留去した後、残渣にジクロロメタンを加えた。不溶物をろ去した後、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (239.1 mg, 77%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.73 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.69-3.64 (6H, m), 3.59 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.03 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz). 10

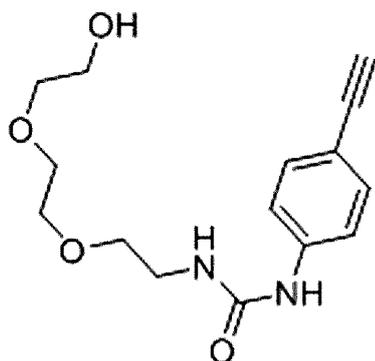
【0323】

参考例 67

1-(4-エチルフェニル)-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレアの製造

【0324】

【化81】



20

【0325】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (289.3 mg, 1.4 mmol) のテトラヒドロフラン (6.8 mL) 溶液に4-エチルアニリン (170.4 mg, 1.5 mmol) を加え、室温下3時間撹拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エタノール (239 mg, 1.6 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液及びトリエチルアミン (303  $\mu$ L, 2.2 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール (v/v) = 100/0 90/10) で精製し、標題化合物 (325.4 mg, 77%) を淡黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.30 (1H, br s), 7.32 (4H, m), 6.22 (1H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 4.37 (1H, br s), 3.72 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.55-3.53 (6H, m), 3.49 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.36-3.34 (2H, m), 3.05 (1H, s). 40

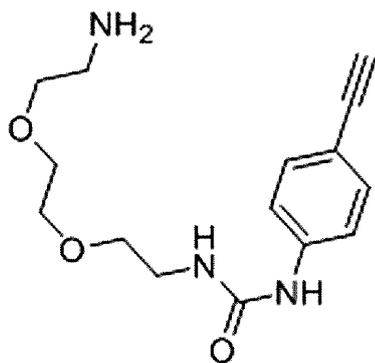
【0326】

参考例 68

1-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル}-3-(4-エチルフェニル)ウレアの製造

【0327】

## 【化 8 2】



10

## 【 0 3 2 8】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (341 mg, 1.7 mmol) のテトラヒドロフラン (7.5 mL) 溶液に4-エチルアニリン (200 mg, 1.7 mmol) を加え、室温下3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物のジクロロメタン (10 mL) 溶液を、0 で2, 2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシ)]ビスエタンアミン (496  $\mu$ L, 3.4 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に滴下し、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (v/v) = 99/1

20

90/10) で精製し、標題化合物(417 mg, 84%) を淡黄色油状物として得た。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.71 (1H, br s), 7.37 (4H, m), 5.85 (1H, br s), 3.68-3.58 (8H, m), 3.49-3.46 (2H, m), 3.00-2.98 (3H, m), 1.73 (2H, br s).

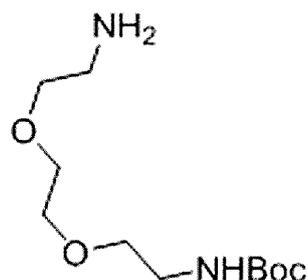
## 【 0 3 2 9】

参考例 6 9

tert-ブチル N-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル}カルバメートの製造

## 【 0 3 3 0】

## 【化 8 3】



30

## 【 0 3 3 1】

二炭酸ジ-tert-ブチル (30%テトラヒドロフラン溶液) (5.1 mL, 6.2 mmol) のジクロロメタン (29 mL) 溶液に、2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシ)]ビスエタンアミン (2 mL, 13.6 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL, 13.8 mmol) を加え、室温下4時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン (v/v/v) =18/1/1) で精製し、標題化合物(810 mg, 53%) を淡黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.13 (1H, br s), 3.62-3.49 (10H, m), 3.33 (2H, br s), 2.88 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 1.45 (9H, s).

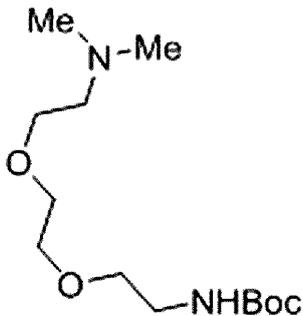
## 【 0 3 3 2】

参考例 7 0

tert-ブチル (2-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エトキシ}エチル)カルバメートの製造

## 【 0 3 3 3】

## 【化 8 4】



10

## 【 0 3 3 4】

tert-ブチル {2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル}カルバメート (810 mg, 3.3 mmol)、ホルムアルデヒド (37%水溶液) (8 mL, 98.6 mmol)、及び酢酸 (5.6 mL, 97.9 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、0 で水素化トリアセトキシホウ素化ナトリウム (1.04 g, 4.9 mmol) を加え、室温下3時間攪拌した後、飽和炭酸カリウム水溶液を加えた。この溶液をジクロロメタン/メタノール (v/v) = 10/1で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (v/v) = 4/1) で精製し、標題化合物 (277.5 mg, 31%) を淡黄色油状物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.22 (1H, br s), 3.63-3.61 (6H, m), 3.54 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.32-3.29 (2H, m), 2.60 (2H, br t,  $J = 5.6$  Hz), 2.33 (6H, s), 1.44 (9H, 9s).

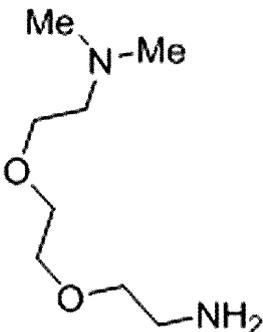
## 【 0 3 3 5】

参考例 7 1

2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]-N,N-ジメチルエタンアミンの製造

## 【 0 3 3 6】

## 【化 8 5】



30

## 【 0 3 3 7】

tert-ブチル (2-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エトキシ}エチル)カルバメート (236 mg, 0.85 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.5 mL, 14.7 mmol) を加え、室温下1時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をメタノールに溶かし、3N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性に調製した。この溶液をジクロロメタン/メタノール (v/v) = 10/1で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (137.2 mg, 91%) を淡黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.63-3.60 (4H, m), 3.58 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.51 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 2.87-2.86 (2H, m), 2.52 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.26 (s, 6H).

## 【 0 3 3 8】

参考例 7 2

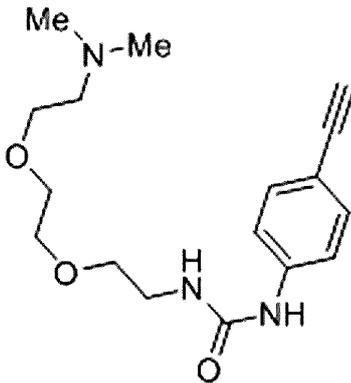
1-(2-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エトキシ}エチル)-3-(4-エチニルフェニル)ウレ

50

アの製造

【0339】

【化86】



10

【0340】

4-ニトロフェニルクロロホルメート (516 mg, 2.6 mmol)、ジクロロメタン (25 mL)、4-エチルアニリン (300 mg, 2.6 mmol)、及びピリジン (206  $\mu$ L, 2.6 mmol) を加え、室温下3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン (600 mg, 3.4 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液及びトリエチルアミン (356.8  $\mu$ L, 2.6 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール (v/v) = 99/1 90/10) で精製し、標題化合物 (201 mg, 26%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.17 (1H, br s), 7.55 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.35 (2H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 6.70 (1H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 4.01-3.99 (2H, m), 3.68-3.66 (2H, m), 3.63-3.61 (2H, m), 3.58 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.47-3.43 (2H, m), 3.27-3.25 (2H, m), 2.99 (1H, s), 2.88 (6H, s).

【0341】

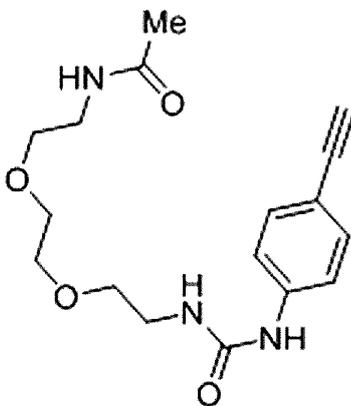
参考例 73

N-[2-(2-{2-[3-(4-エチルフェニル)ウレイド]エトキシ}エトキシ)エチル]アセトアミドの製造

30

【0342】

【化87】



40

【0343】

1-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル}-3-(4-エチルフェニル)ウレア (100 mg, 0.34 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に無水酢酸 (48.2  $\mu$ L, 0.51 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (8.3 mg, 0.068 mmol) を加え、室温下8時間攪拌した後、減圧

50

下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール (v/v) = 98/2 90/10) で精製し、標題化合物 (75.2 mg, 66%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.51 (1H, br s), 7.43 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.38 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 5.94 (1H, br s), 5.69 (1H, br s), 3.68-3.55 (8H, m), 3.49-3.46 (4H, m), 2.99 (1H, s), 2.04 (3H, s).

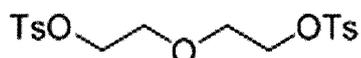
【 0 3 4 4 】

参考例 7 4

オキシビス(エタン-2,1-ジイル) ビス(4-メチルベンゼンスルホナート) の製造

【 0 3 4 5 】

【 化 8 8 】



10

【 0 3 4 6 】

水酸化カリウム (4.23 g, 75.4 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、0 でジエチレングリコール (980  $\mu\text{L}$ , 9.4 mmol) 及びp-トルエンスルホニルクロリド (3.58 g, 18.8 mmol) を加え、0 で3時間攪拌した。溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (3.38 g, 87%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.78 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.35 (4H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.09 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 3.61 (4H, t,  $J = 4.8$  Hz), 2.45 (6H, s).

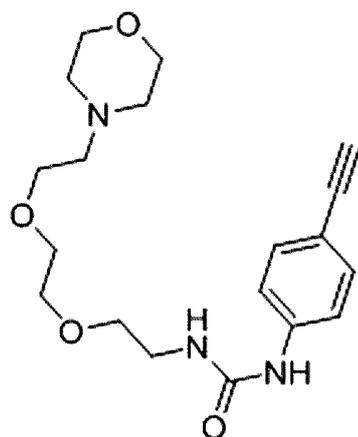
【 0 3 4 7 】

参考例 7 5

1-(4-エチルフェニル)-3-{2-[2-(2-モルホリノエトキシ)エトキシ]エチル}ウレアの製造

【 0 3 4 8 】

【 化 8 9 】



30

40

【 0 3 4 9 】

1-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル}-3-(4-エチルフェニル)ウレア (136 mg, 0.47 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、オキシビス(エタン-2,1-ジイル) ビス(4-メチルベンゼンスルホナート) (233.8 mg, 0.56 mmol) 及び炭酸カリウム (97.4 mg, 0.71 mmol) を加え、加熱還流下16時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に水を加え、ジクロロメタン/メタノール (v/v) = 10/1 溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール (v/v) = 99/1 90/10) で精製し、標題化合物 (116.1 mg, 68%) を無色油状物として得た。

50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.89 (1H, br s), 7.38 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.90 (1H, br s), 3.71-3.69 (4H, m), 3.62-3.60 (6H, m), 3.55 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 3.42-3.41 (2H, m), 3.01 (1H, s), 2.62-2.60 (2H, m), 2.53-2.52 (4H, m).

【 0 3 5 0 】

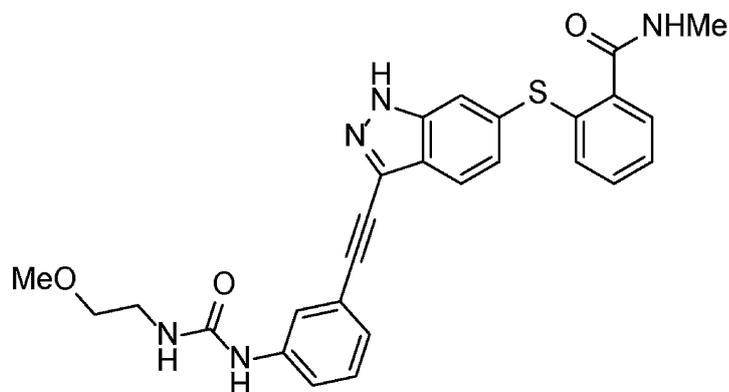
実施例 1

2-{{3-({3-[3-(2-メトキシエチル)ウレイド]フェニル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 1) の製造

【 0 3 5 1 】

【 化 9 0 】

10



20

【 0 3 5 2 】

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(3-エチニルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)ウレア (63.3 mg, 0.29 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8.4 mg, 0.012 mmol)、及び  $\text{CuI}$  (4.6 mg, 0.024 mmol) の  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に  $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を室温下で加え5分間攪拌した後、80 で2時間攪拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v) = 95/5 90/10) で精製し、標題化合物 (74.3 mg, 61%) を茶色粉末として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.78 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.69 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz), 7.59 (1H, br s), 7.48-7.46 (1H, m), 7.40-7.19 (7H, m), 3.49 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.40-3.37 (5H, m), 2.85 (3H, s).

【 0 3 5 3 】

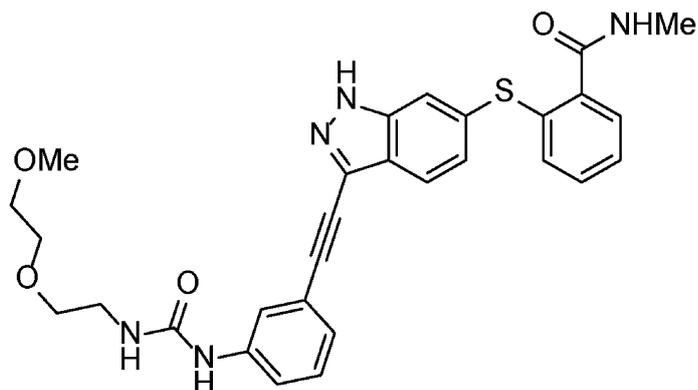
実施例 2

2-{{3-[[3-[3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ウレイド]フェニル]エチニル]-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 2) の製造

【 0 3 5 4 】

40

## 【化 9 1】



10

## 【 0 3 5 5】

2-((3-(3-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)ureidyl)phenyl)ethyl)ureidyl)phenyl)-N-methylbenzamide (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(3-エチルフェニル)-3-[2-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)ウレア (76.1 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (72.6 mg, 55%) を淡橙色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.55 (1H, br s), 8.73 (1H, br s), 8.36 (1H, br q, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, br s), 7.61 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.37-7.27 (4H, m), 7.21-7.17 (2H, m), 7.05 (1H, br d, J = 7.6, 2.0 Hz), 6.25 (1H, br t, J = 5.2 Hz), 3.56-3.53 (2H, m), 3.48-3.45 (4H, m), 3.28-3.24 (5H, m), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

## 【 0 3 5 6】

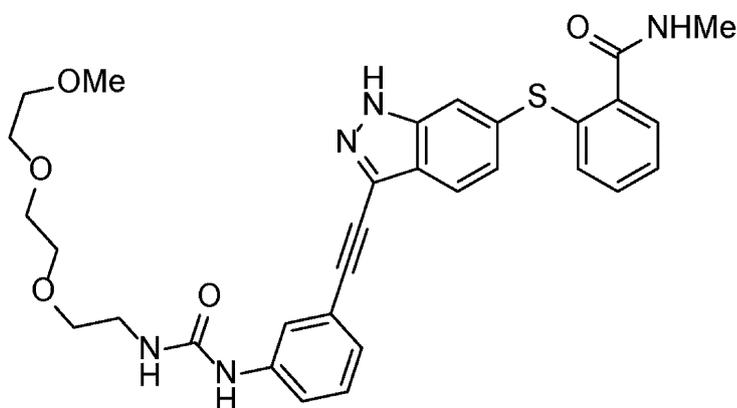
## 実施例 3

2-((3-((3-((3-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)ureidyl)phenyl)ethyl)ureidyl)phenyl)ethyl)ureidyl)phenyl)-N-methylbenzamide (化合物 3) の製造

## 【 0 3 5 7】

30

## 【化 9 2】



40

## 【 0 3 5 8】

2-((3-((3-((3-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)ureidyl)phenyl)ethyl)ureidyl)phenyl)ethyl)ureidyl)phenyl)-N-methylbenzamide (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(3-エチルフェニル)-3-((3-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)ureidyl)phenyl)ethyl)ウレア (88.8 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (58.5 mg, 41%) を白色粉末として得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.55 (1H, br s), 8.72 (1H, br s), 8.35 (1H, br q,  $J = 4.8$  Hz), 7.81 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (1H, br s), 7.61 (1H, br s), 7.49 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 7.37-7.27 (4H, m), 7.21-7.17 (2H, m), 7.05 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 6.25 (1H, br t,  $J = 5.2$  Hz), 3.54-3.51 (6H, m), 3.47-3.43 (4H, m), 3.29-3.24 (5H, m), 2.76 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz).

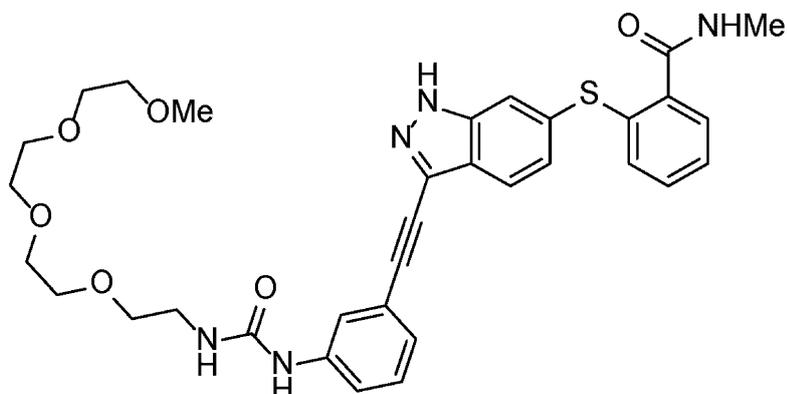
【0359】

実施例 4

2-{{3-({3-[3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレイド]フェニル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 4) の製造

【0360】

【化93】



10

20

【0361】

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(3-エチニルフェニル)-3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレア (102.6 mg, 0.29 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (29.5 mg, 19%) を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.78 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.70 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.47 (1H, br d,  $J = 7.2$  Hz), 7.40 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 7.35-7.23 (6H, m), 3.65-3.58 (12H, m), 3.54-3.51 (2H, m), 3.39 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.33 (3H, s), 2.85 (3H, s).

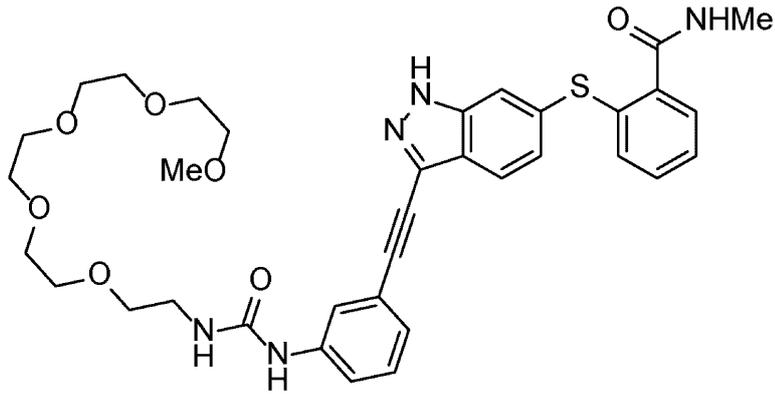
【0362】

実施例 5

2-{{3-({3-[3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレイド]フェニル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 5) の製造

【0363】

## 【化94】



10

## 【0364】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}}-N-メチルベンズアミド (150.0 mg, 0.37 mmol)、1-(3-エチニルフェニル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレア (173.0 mg, 0.44 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (13.0 mg, 0.019 mmol)、CuI (6.9 mg, 0.036 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL, 1.1 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して、標題化合物 (43.6 mg, 18%) を淡黄色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.48 (1H, br s), 7.83 (1H, br s), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.65-7.63 (1H, m), 7.56 (1H, dt, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.51 (1H, br s), 7.32-7.19 (6H, m), 6.34 (1H, br m), 6.02 (1H, br s), 3.77-3.74 (4H, m), 3.70-3.63 (6H, m), 3.61-3.59 (6H, m), 3.50-3.44 (4H, m), 3.27 (3H, s), 2.95 (3H, d, J = 4.8 Hz).

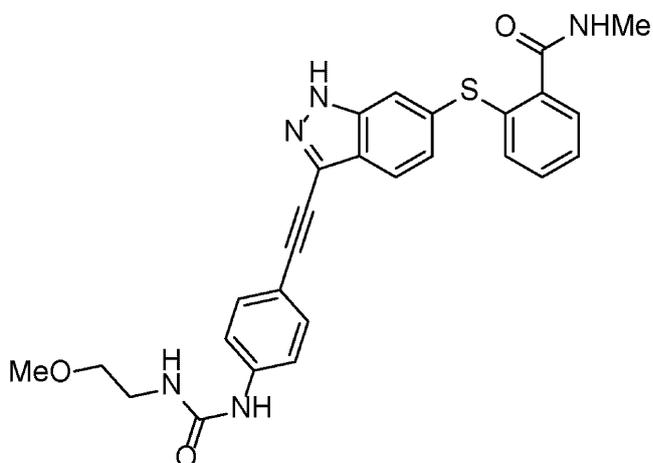
## 【0365】

## 実施例6

2-[[3-{{(4-[3-(2-メトキシエチル)ウレイド]フェニル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}}-N-メチルベンズアミド (化合物6) の製造

## 【0366】

## 【化95】



40

## 【0367】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}}-N-メチルベンズアミド (104.6 mg, 0.26 mmol)、1-(4-エチニルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)ウレア (108.5 mg, 0.50 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.8 mg, 0.0083 mmol)、CuI (2.7 mg, 0.014 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料

50

として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (77.8 mg, 61%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.46 (1H, br s), 8.82 (1H, s), 8.36 (1H, q,  $J = 4.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.60 (1H, br s), 7.51 (2H, br d,  $J = 8.8$  Hz), 7.49-7.46 (3H, m), 7.32 (1H, td,  $J = 7.2, 1.6$  Hz), 7.29 (1H, td,  $J = 7.2, 1.6$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz), 6.30 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.39 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.29 (3H, s), 3.26 (2H, m), 2.76 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz).

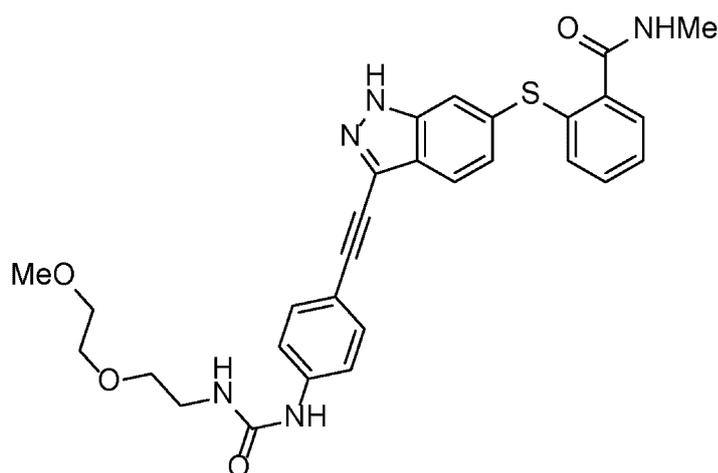
【 0 3 6 8 】

実施例 7

2-((3-((4-((3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ウレイド)フェニル)エチニル]-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (化合物 7) の製造

【 0 3 6 9 】

【 化 9 6 】



10

20

【 0 3 7 0 】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (102.5 mg, 0.25 mmol)、1-(4-エチニルフェニル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ウレア (132.5 mg, 0.51 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (5.3 mg, 0.0076 mmol)、CuI (3.1 mg, 0.016 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (51.2 mg, 38%) を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.47 (1H, br s), 8.86 (1H, s), 8.36 (1H, q,  $J = 4.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.60 (1H, br s), 7.53-7.44 (5H, m), 7.32 (1H, t,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.29 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 6.29 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.56-3.54 (2H, m), 3.48-3.45 (4H, m), 3.27 (2H, m), 3.26 (3H, s), 2.76 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz).

40

【 0 3 7 1 】

実施例 8

2-(((3-((4-((3-((2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル)ウレイド)フェニル)エチニル)-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド (化合物 8) の製造

【 0 3 7 2 】



mmol)、1-(4-エチルフェニル)-3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレア (125.3 mg, 0.32 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.6 mg, 0.0080 mmol)、CuI (2.8 mg, 0.015 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (54.8 mg, 34%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.46 (1H, br s), 8.83 (1H, s), 8.36 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.53-7.47 (5H, m), 7.32 (1H, t d, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.27 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.28 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.55-3.50 (10H, m), 3.47 (2H, br t, J = 5.6 Hz), 3.43-3.41 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.4 Hz).

10

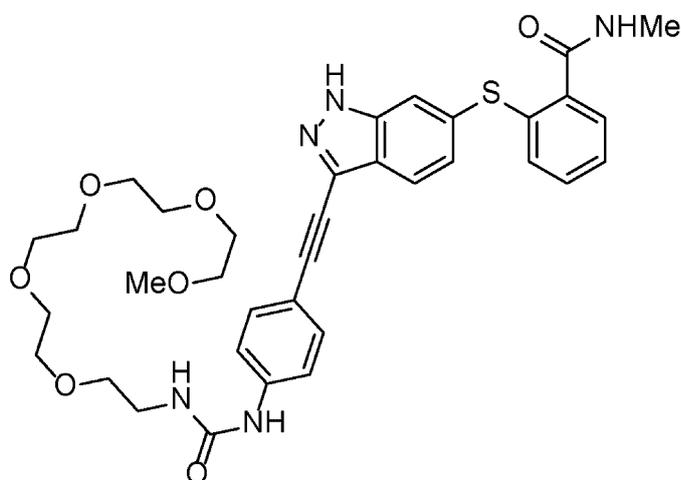
【0377】

実施例 10

2-{{3-{{4-{{3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレイド}フェニル}エチニル}-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 10) の製造

【0378】

【化99】



20

30

【0379】

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (101.7 mg, 0.25 mmol)、1-(4-エチルフェニル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレア (114.4 mg, 0.33 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.8 mg, 0.0083 mmol)、CuI (2.8 mg, 0.015 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (48.2 mg, 29%) を橙色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.46 (1H, br s), 8.83 (1H, s), 8.36 (1H, q, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.52-7.47 (5H, m), 7.31 (1H, t d, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.28 (1H, t, J = 5.6 Hz), 3.55-3.45 (16H, m), 3.43-3.41 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

40

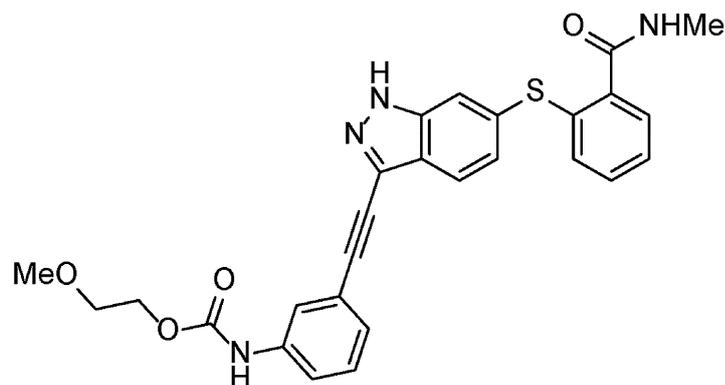
【0380】

実施例 11

2-メトキシエチル {3-[[6-{{2-(メチルカルバモイル)フェニル}チオ}-1H-インダゾール-3-イル]エチニル]フェニル}カルバメート (化合物 11) の製造

【0381】

【化 1 0 0】



10

【 0 3 8 2】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、2-メトキシエチル (3-エチニルフェニル)カルバメート (63.6 mg, 0.29 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (72.8 mg, 60%) を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 11.39 (1H, br s), 7.85 (1H, br s), 7.78 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.69-7.53 (5H, m), 7.48-7.46 (1H, m), 7.31-7.25 (2H, m), 7.21-7.17 (2H, m), 6.35 (1H, br q,  $J = 4.8$  Hz), 4.36 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.69 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.44 (3H, s), 2.96 (3H, br d,  $J = 4.8$  Hz).

【 0 3 8 3】

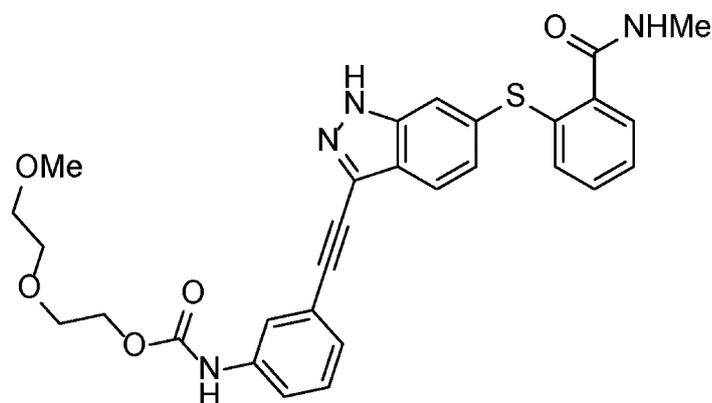
実施例 1 2

2-(2-メトキシエトキシ)エチル {3-[(6-{[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ}-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}カルバメート (化合物 1 2) の製造

【 0 3 8 4】

【化 1 0 1】

30



40

【 0 3 8 5】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、2-(2-メトキシエトキシ)エチル (3-エチニルフェニル)カルバメート (76.4 mg, 0.29 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (70.1 mg, 53%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 10.97 (1H, br s), 7.78 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.64-7.52

50

(5H, m), 7.31-7.18 (6H, m), 6.33 (1H, br m), 4.34 (2H, br t, J = 4.4 Hz), 3.78 (2H, br t, J = 4.4 Hz), 3.72-3.69 (2H, m), 3.59-3.57 (2H, m), 3.36 (3H, s), 2.96 (3H, br d, J = 4.8 Hz).

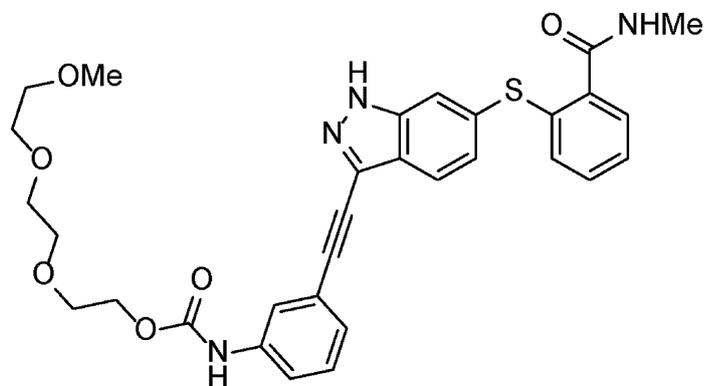
【 0 3 8 6 】

実施例 1 3

2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル {3-[(6-{[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ}-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}カルバメート (化合物 1 3) の製造

【 0 3 8 7 】

【 化 1 0 2 】



10

20

【 0 3 8 8 】

2-[(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル (3-エチニルフェニル)カルバメート (89.1 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (57.7 mg, 40%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.62 (1H, br s), 7.97 (1H, br s), 7.75 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.62-7.59 (4H, m), 7.28-7.16 (6H, m), 6.43 (1H, br m), 4.31 (2H, br t, J = 4.4 Hz), 3.76 (2H, br t, J = 4.4 Hz), 3.72-3.70 (2H, m), 3.68-3.66 (2H, m), 3.62-3.60 (2H, m), 3.49-3.47 (2H, m), 3.29 (3H, s), 2.96 (3H, br d, J = 4.8 Hz).

30

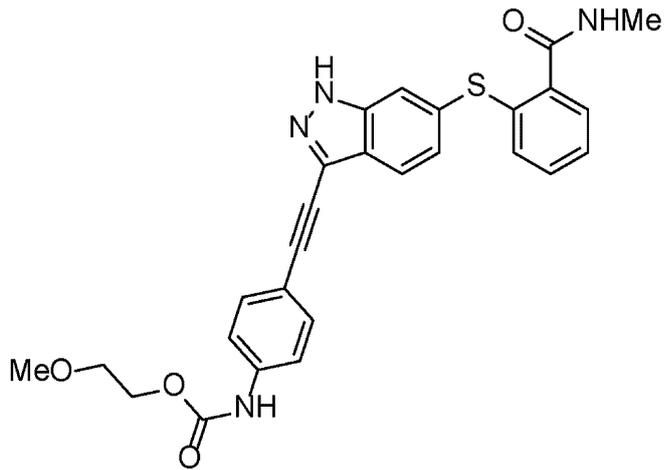
【 0 3 8 9 】

実施例 1 4

2-メトキシエチル {4-[(6-{[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ}-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}カルバメート (化合物 1 4) の製造

【 0 3 9 0 】

## 【化 1 0 3】



10

## 【 0 3 9 1】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (101.2 mg, 0.25 mmol)、2-メトキシエチル (4-エチニルフェニル)カルバメート (88.8 mg, 0.41 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.9 mg, 0.0084 mmol)、CuI (2.7 mg, 0.014 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (69.8 mg, 56%) を淡黄色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.49 (1H, br s), 10.02 (1H, s), 8.36 (1H, q, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.60-7.55 (5H, m), 7.49-7.48 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 4.23 (2H, br t, J = 4.8 Hz), 3.58 (2H, br t, J = 4.8 Hz), 3.29 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

## 【 0 3 9 2】

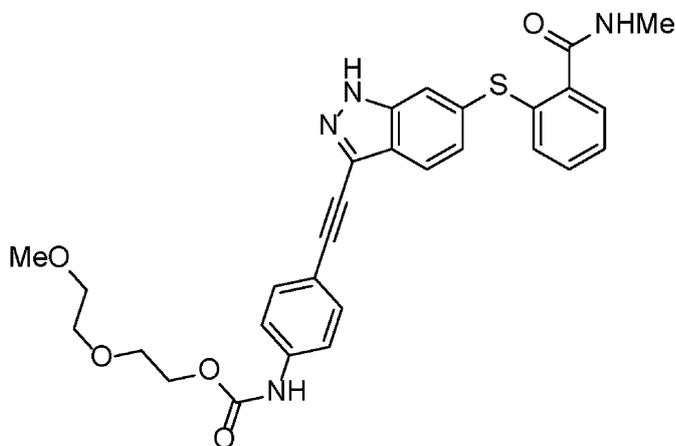
実施例 1 5

2-(2-メトキシエトキシ)エチル {4-[[6-[[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ]-1H-インダゾール-3-イル]エチニル]フェニル}カルバメート (化合物 1 5) の製造

30

## 【 0 3 9 3】

## 【化 1 0 4】



40

## 【 0 3 9 4】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (101.2 mg, 0.25 mmol)、2-(2-メトキシエトキシ)エチル (4-エチニルフェニル)カルバメート (102.4 mg, 0.39 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.3 mg, 0.0076 mmol)、CuI (2.8 mg, 0.015 mmol)、N,N-

50

ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (79.4 mg, 59%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 13.48 (1H, br s), 10.01 (1H, s), 8.35 (1H, q,  $J = 4.4$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.59-7.54 (5H, m), 7.49-7.46 (1H, m), 7.32 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.27 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 4.22 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.65 (2H, br t,  $J = 4.8$  Hz), 3.57-3.54 (2H, m), 3.46-3.43 (2H, m), 3.24 (3H, s), 2.75 (3H, d,  $J = 4.4$  Hz).

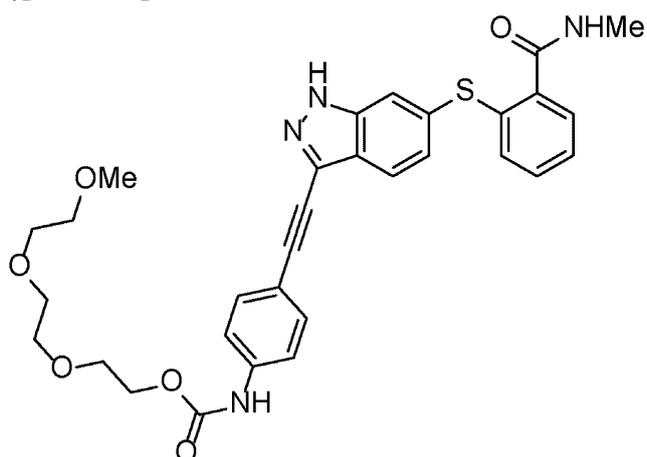
【 0 3 9 5 】

実施例 1 6

2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル {4-[6-{[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ}-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}カルバメート (化合物 1 6) の製造

【 0 3 9 6 】

【 化 1 0 5 】



20

【 0 3 9 7 】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}-N-メチルベンズアミド (101.5 mg, 0.25 mmol)、2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル (4-エチニルフェニル)カルバメート (122.7 mg, 0.40 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (5.7 mg, 0.0081 mmol)、 $\text{CuI}$  (2.9 mg, 0.015 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (90.9 mg, 62%) を白色粉末として得た。

30

融点: 103-104

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 13.48 (1H, br s), 10.02 (1H, s), 8.35 (1H, q,  $J = 4.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.59 (1H, br s), 7.56 (4H, br m), 7.48 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.31 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.27 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 7.04 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 4.22 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.65 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.57-3.49 (6H, m), 3.42-3.39 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.75 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz).

40

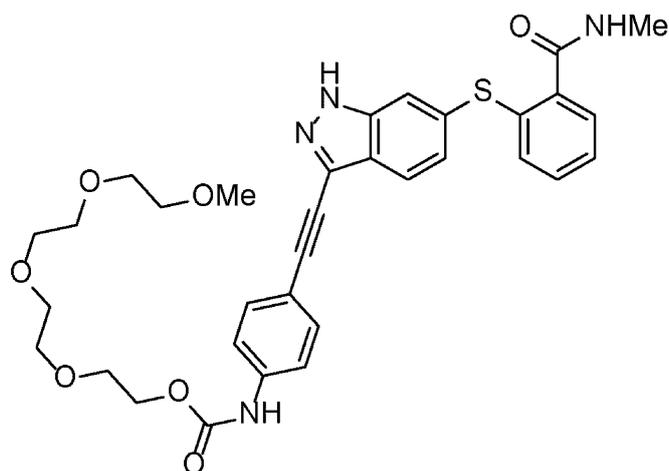
【 0 3 9 8 】

実施例 1 7

2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル {4-[6-{[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ}-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}カルバメート (化合物 1 7) の製造

【 0 3 9 9 】

## 【化106】



10

## 【0400】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (103.1 mg, 0.25 mmol)、2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル (4-エチニルフェニル)カルバメート (129.8 mg, 0.37 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.6 mg, 0.0080 mmol)、CuI (3.1 mg, 0.016 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して、標題化合物 (77.6 mg, 48%) を橙色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.49 (1H, br s), 10.04 (1H, s), 8.36 (1H, q, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.57 (4H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 4.24-4.22 (2H, m), 3.68-3.66 (2H, m), 3.57-3.49 (10H, m), 3.43-3.40 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

## 【0401】

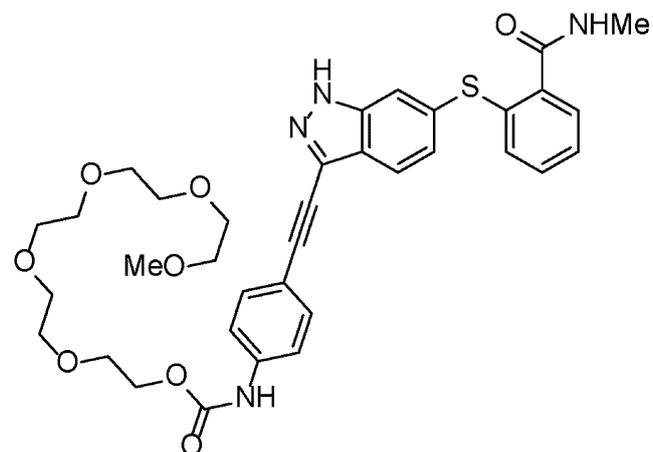
## 実施例18

2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル {4-[(6-[[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ]-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}カルバメート (化合物18) の製造

30

## 【0402】

## 【化107】



40

## 【0403】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (107.0 mg, 0.26

50

mmol)、2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル(4-エチニルフェニル)カルバメート(160.4 mg, 0.41 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.2 mg, 0.0074 mmol)、CuI(3.1 mg, 0.016 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL, 0.86 mmol)を原料として用い、実施例1と同様に操作して、標題化合物(77.9 mg, 44%)を橙色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 13.49 (1H, br s), 10.04 (1H, s), 8.36 (1H, q,  $J = 4.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.60 (1H, br s), 7.57 (4H, m), 7.49-7.48 (1H, m), 7.32 (1H, td,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 7.29 (1H, td,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.0$  Hz), 4.23 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.67 (2H, br t,  $J = 4.4$  Hz), 3.58-3.48 (14H, m), 3.43-3.40 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.76 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz).

10

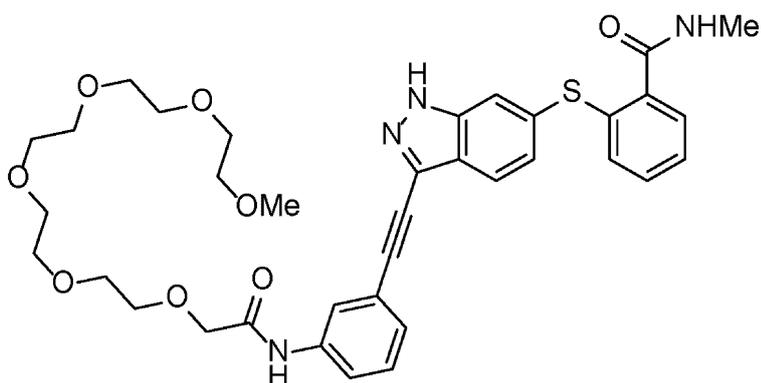
【0404】

実施例19

N-{3-[(6-{2-(メチルカルバモイル)フェニル}チオ)-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミド(化合物19)の製造

【0405】

【化108】



20

【0406】

2-[(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド(100.5 mg, 0.25 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.2 mg, 0.0074 mmol)、CuI(2.6 mg, 0.014 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.7 mL)、N-(3-エチニルフェニル)-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミド(140.1 mg, 0.34 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL, 0.86 mmol)を原料として用い、実施例1と同様に操作して、標題化合物(33.0 mg, 19%)を橙色固体として得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 13.58 (1H, br s), 9.77 (1H, s), 8.37 (1H, q,  $J = 4.4$  Hz), 7.99 (1H, br t,  $J = 1.6$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.62 (1H, br s), 7.50-7.48 (1H, m), 7.42 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.38 (1H, dt,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.33 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.29 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 7.07-7.05 (1H, m), 4.11 (2H, s), 3.70-3.68 (2H, m), 3.64-3.62 (2H, m), 3.58-3.54 (4H, m), 3.51-3.47 (10H, m), 3.41-3.39 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.76 (3H, d,  $J = 4.4$  Hz).

40

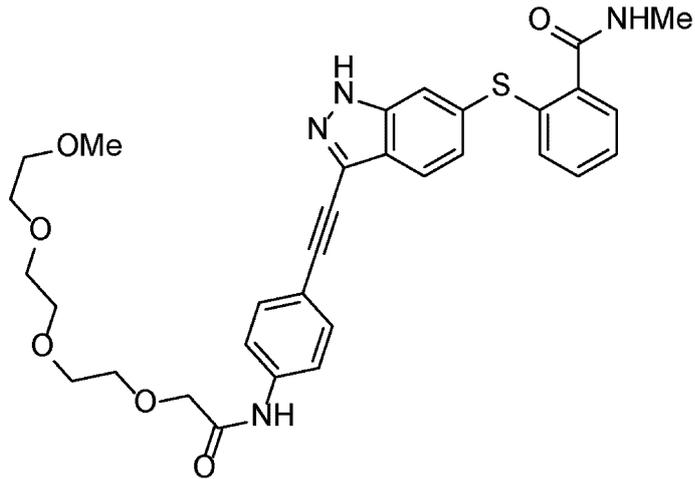
【0407】

実施例20

N-{4-[(6-{2-(メチルカルバモイル)フェニル}チオ)-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミド(化合物20)の製造

【0408】

## 【化109】



10

## 【0409】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、N-(4-エチルフェニル)-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミド (93.2 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、アセトニトリル (1 mL)、及びトリエチルアミン (1 mL) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (91.1 mg, 62%) を橙色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.50 (1H, s), 9.84 (1H, s), 8.35 (1H, br q, J = 4.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 7.61 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.48 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.34-7.26 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.05 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, s), 3.70-3.67 (2H, m), 3.63-3.61 (2H, m), 3.57-3.51 (6H, m), 3.43-3.41 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.76 (3H, br d, J = 4.4 Hz).

## 【0410】

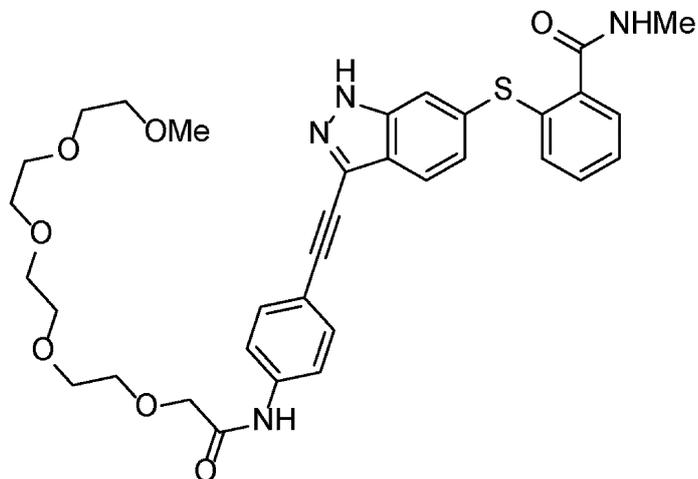
## 実施例 2 1

N-{4-[(6-[[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ]-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}-2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミド (化合物 2 1) の製造

30

## 【0411】

## 【化110】



40

## 【0412】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、N-(4-エチルフェニル)-2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミド (1

50

05.9 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、アセトニトリル (1 mL)、及びトリエチルアミン (1 mL) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (75.0 mg, 47%) を橙色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.50 (1H, s), 9.83 (1H, s), 8.35 (1H, br q, J = 4.4 Hz), 7.83 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 7.61 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.34-7.26 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.05 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, s), 3.70-3.67 (2H, m), 3.64-3.61 (2H, m), 3.57-3.49 (10H, m), 3.42-3.40 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.76 (3H, br d, J = 4.4 Hz).

【0413】

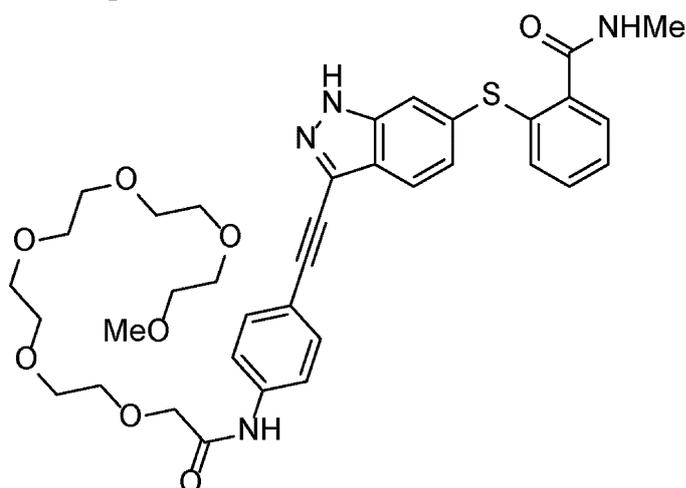
10

実施例 2 2

N-{4-[(6-{[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ}-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]フェニル}-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミド (化合物 2 2) の製造

【0414】

【化111】



20

【0415】

30

2-{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}-N-メチルベンズアミド (100.6 mg, 0.25 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.4 mg, 0.0077 mmol)、CuI (2.5 mg, 0.013 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、N-(4-エチニルフェニル)-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミド (142.1 mg, 0.35 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (54.7 mg, 32%) を淡茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.51 (1H, br s), 9.84 (1H, s), 8.36 (1H, q, J = 4.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 7.62-7.60 (3H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.06-7.04 (1H, m), 4.11 (2H, s), 3.69-3.67 (2H, m), 3.63-3.61 (2H, m), 3.58-3.53 (4H, m), 3.51-3.48 (10H, m), 3.42-3.39 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

40

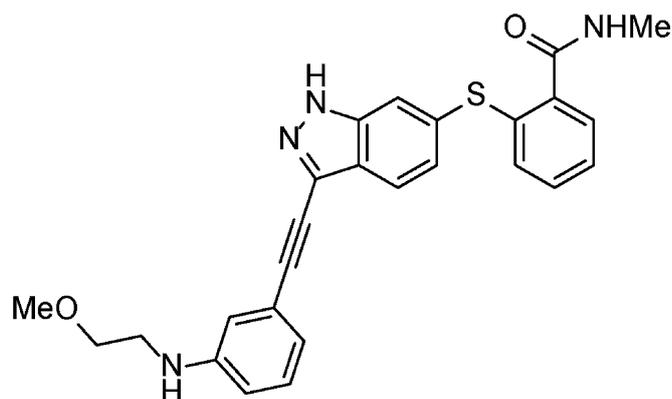
【0416】

実施例 2 3

2-{[3-({3-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル]チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 2 3) の製造

【0417】

## 【化 1 1 2】



10

## 【 0 4 1 8 】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100 mg, 0.24 mmol)、3-エチニル-N-(2-メトキシエチル)アニリン (50.8 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol)を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (15 mg, 10%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.08 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.64 (1H, m), 7.48 (1H, br s), 7.33-7.31 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.99 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.29 (1H, br m), 4.11 (1H, br m), 3.62 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.40 (3H, s), 3.34-3.33 (2H, m), 2.95 (3H, d, J = 4.8 Hz).

20

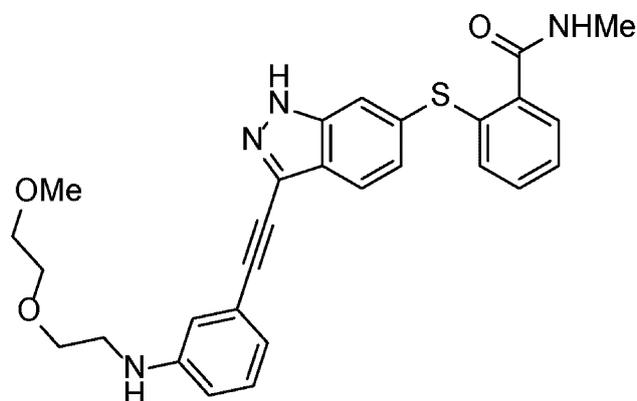
## 【 0 4 1 9 】

## 実施例 2 4

2-((3-[(3-[(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ]フェニル)エチニル]-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (化合物 2 4) の製造

## 【 0 4 2 0 】

## 【化 1 1 3】



40

## 【 0 4 2 1 】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、3-エチニル-N-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アニリン (64.2 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (51.4 mg, 42%) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.14 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.66-7.64

50

(1H, m), 7.49 (1H, br s), 7.33-7.30 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.66 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 6.30 (1H, br m), 4.22 (1H, br m), 3.73 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.67-3.65 (2H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.34-3.33 (2H, m), 2.95 (3H, d, J = 5.2 Hz).

【0422】

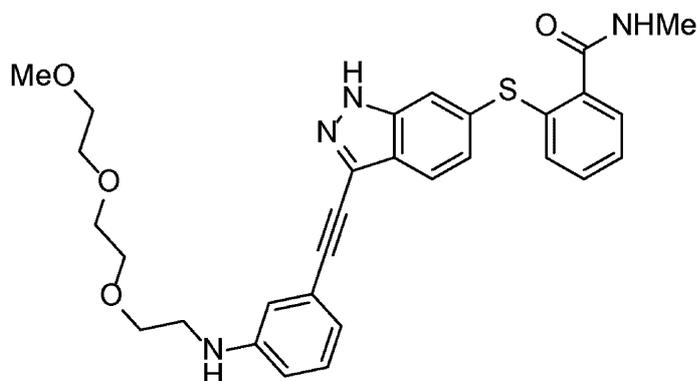
実施例 25

2-[(3-{{3-{{2-{{2-{{2-メトキシエトキシ}}エトキシ}}エチル}}アミノ}}フェニル}}エチニル}}-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド(化合物25)の製造

【0423】

10

【化114】



20

【0424】

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、3-エチニル-N-{{2-{{2-{{2-{{2-メトキシエトキシ}}エトキシ}}エチル}}アニリン (76.4 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して、標題化合物 (47.3 mg, 36%) を淡黄色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.70 (1H, br s), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63-7.61 (1H, m), 7.59 (1H, br s), 7.29-7.26 (3H, m), 7.22-7.19 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.87 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.32 (1H, br m), 4.26 (1H, br m), 3.72 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.67-3.66 (6H, m), 3.57-3.55 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.32-3.31 (2H, m), 2.96 (3H, d, J = 4.8 Hz).

【0425】

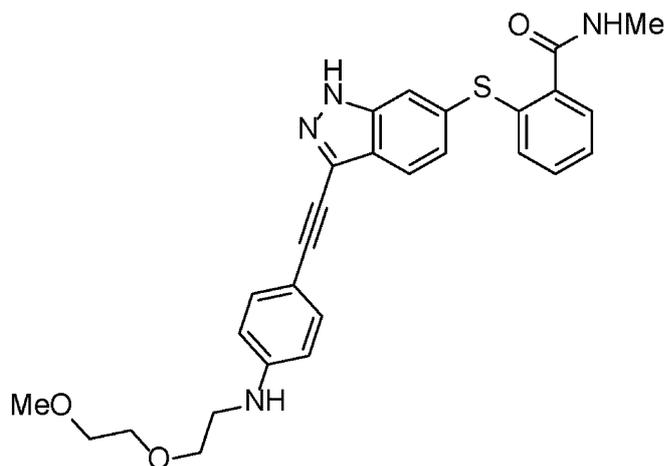
実施例 26

2-{{3-[[4-{{2-{{2-{{2-メトキシエトキシ}}エチル}}アミノ}}フェニル}}エチニル}}-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド(化合物26)の製造

40

【0426】

## 【化 1 1 5】



10

## 【 0 4 2 7】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}}-N-メチルベンズアミド (120.0 mg, 0.29 mmol)、4-エチニル-N-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アニリン (77.0 mg, 0.35 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10.3 mg, 0.015 mmol)、CuI (5.5 mg, 0.029 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.88 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (11.5 mg, 8%) を淡黄色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.36 (1H, br s), 7.81 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.62 (1H, m), 7.52 (1H, br s), 7.44 (2H, br d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.28 (2H, m), 7.22-7.18 (2H, m), 6.59 (2H, br d, J = 8.4 Hz), 6.31 (1H, br m), 4.40 (1H, br m), 3.72 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.67-3.65 (2H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.36-3.34 (2H, m), 2.95 (3H, d, J = 4.8 Hz).

## 【 0 4 2 8】

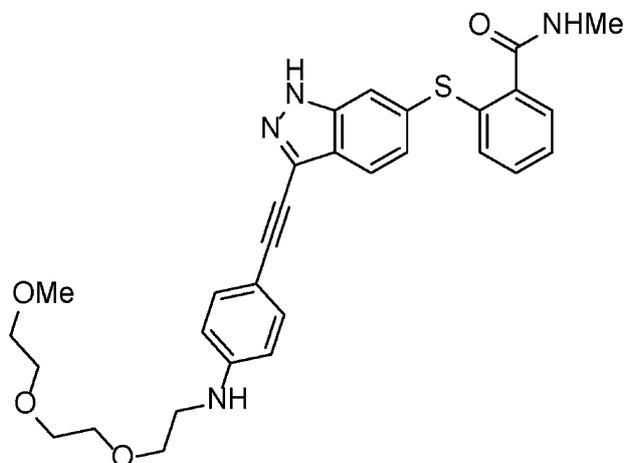
実施例 2 7

2-[[3-{{[4-{{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}アミノ)フェニル]エチニル}}-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド (化合物 2 7) の製造

30

## 【 0 4 2 9】

## 【化 1 1 6】



40

## 【 0 4 3 0】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、4-エチニル-N-{{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}アニリン (77.0 mg

50

, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (41.6 mg, 31%) を淡黄色固体として得た。

融点: 66-67

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.12 (1H, br s), 7.81 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.65-7.63 (1H, m), 7.48 (1H, br s), 7.44 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 7.32-7.29 (2H, m), 7.24-7.22 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.60 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 6.30 (1H, br m), 4.44 (1H, br m), 3.72 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.67-3.65 (6H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.35-3.31 (2H, m), 2.95 (3H, d, J = 4.8 Hz).

10

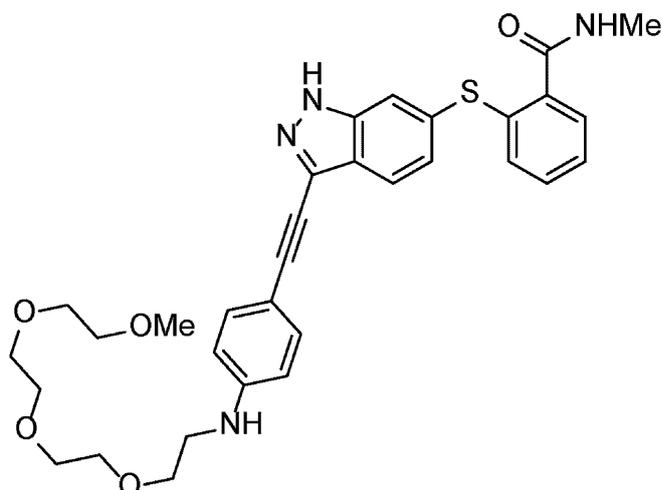
【 0 4 3 1 】

実施例 2 8

2-{{3-{{4-[(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)アミノ]フェニル}エチニル}-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 2 8) の製造

【 0 4 3 2 】

【 化 1 1 7 】



20

30

【 0 4 3 3 】

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、N-(4-エチニルフェニル)-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミン (100.0 mg, 0.33 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (25.4 mg, 18%) を茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.36 (1H, br s), 7.80 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, br s), 7.59-7.57 (1H, m), 7.42 (2H, br d, J = 8.6 Hz), 7.25-7.22 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.13-7.11 (1H, m), 6.57 (2H, br d, J = 8.6 Hz), 6.38 (1H, br m), 4.48 (1H, br m), 3.70 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.68-3.63 (10H, m), 3.55-3.53 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.31 (2H, m), 2.97 (3H, d, J = 4.8 Hz).

40

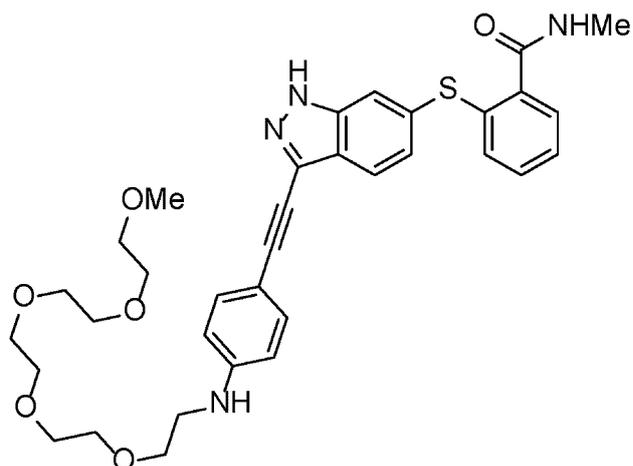
【 0 4 3 4 】

実施例 2 9

2-{{3-{{4-[(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)アミノ]フェニル}エチニル}-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 2 9) の製造

【 0 4 3 5 】

## 【化 1 1 8】



10

## 【 0 4 3 6】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、N-(4-エチルフェニル)-2,5,8,11,14-ペントオキサヘキサデカン-16-アミン (100.0 mg, 0.28 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (13.8 mg, 9%) を茶色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.77 (1H, br s), 7.78 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.72 (1H, br s), 7.57-7.54 (1H, m), 7.41 (2H, br d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.17 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.09-7.07 (1H, m), 6.56 (2H, br d, J = 8.6 Hz), 6.46 (1H, q, J = 4.8 Hz), 4.49 (1H, br m), 3.69 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.66-3.60 (14 H, m), 3.53-3.51 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.30-3.28 (2H, m), 2.96 (3H, d, J = 4.8 Hz).

## 【 0 4 3 7】

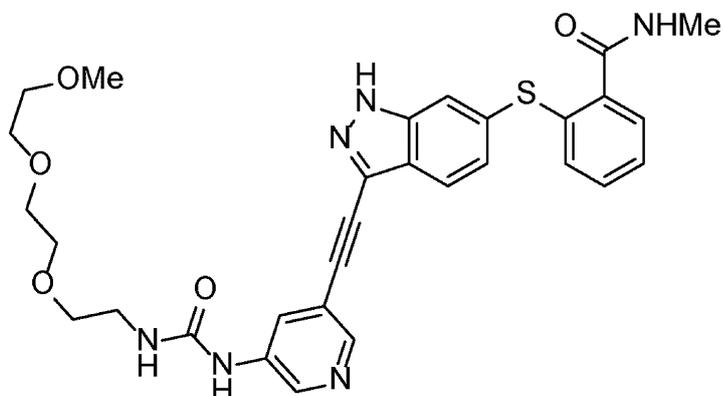
実施例 3 0

2-[(3-([5-(3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ウレイド)ピリジン-3-イル]エチル)-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド (化合物 3 0) の製造

30

## 【 0 4 3 8】

## 【化 1 1 9】



40

## 【 0 4 3 9】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(5-エチルピリジン-3-イル)-3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]ウレア} (89.1 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg,

50

0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (40.1 mg, 28%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 13.63 (1H, br s), 8.94 (1H, br s), 8.51 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.35 (1H, br q,  $J = 4.4$  Hz), 8.21 (1H, br d,  $J = 2.4$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.49 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz), 7.35-7.28 (2H, m), 7.21 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.07 (1H, br d,  $J = 7.4$  Hz), 6.44 (1H, br t,  $J = 5.2$  Hz), 3.54-3.42 (10H, m), 3.30-3.28 (2H, m), 3.24 (3H, s), 2.76 (3H, d,  $J = 4.4$  Hz).

【 0 4 4 0 】

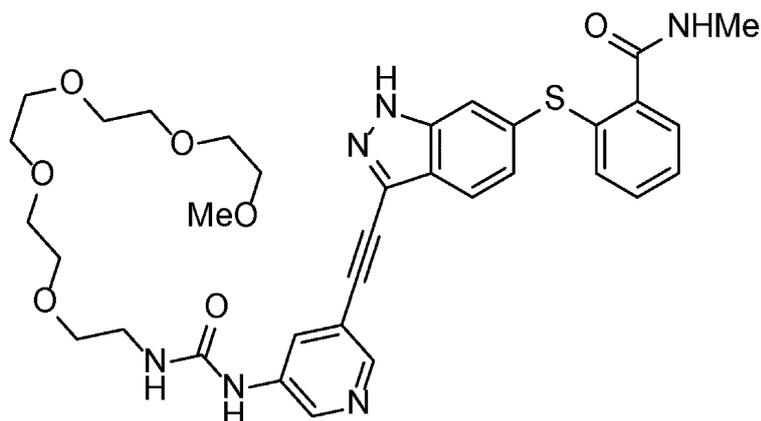
10

実施例 3 1

2-{{3-({5-[3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレイド]ピリジン-3-イル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 3 1) の製造

【 0 4 4 1 】

【 化 1 2 0 】



20

【 0 4 4 2 】

30

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(5-エチニルピリジン-3-イル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレア (114.7 mg, 0.29 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8.4 mg, 0.012 mmol)、 $\text{CuI}$  (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (83.8 mg, 51%) を茶色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.54 (1H, br s), 8.36 (1H, br s), 8.19 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, m), 7.37-7.30 (2H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 3.65-3.58 (16H, m), 3.51-3.49 (2H, m), 3.41 (2H, br t,  $J = 5.2$  Hz), 3.31 (3H, s), 2.85 (3H, s).

40

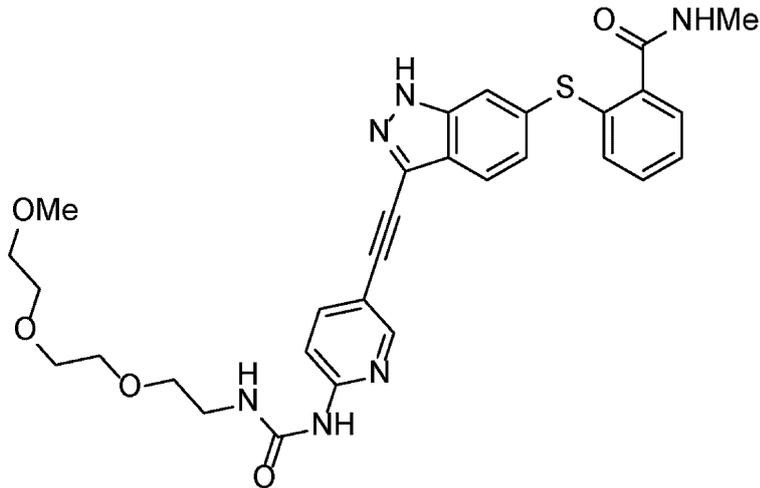
【 0 4 4 3 】

実施例 3 2

2-[[3-{{6-(3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル}ウレイド)ピリジン-3-イル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ]-N-メチルベンズアミド (化合物 3 2) の製造

【 0 4 4 4 】

## 【化 1 2 1】



10

## 【 0 4 4 5】

2-{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレア (82.4 mg, 0.27 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (52.9 mg, 37%) を白色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.24 (1H, br s), 8.85 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (1H, br s), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.63-7.61 (1H, m), 7.57 (1H, br s), 7.31-7.29 (2H, m), 7.24-7.22 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 6.99 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 6.52-6.51 (1H, br m), 3.70-3.66 (8H, m), 3.58-3.55 (4H, m), 3.37 (3H, s), 2.98 (3H, d, J = 4.8 Hz).

## 【 0 4 4 6】

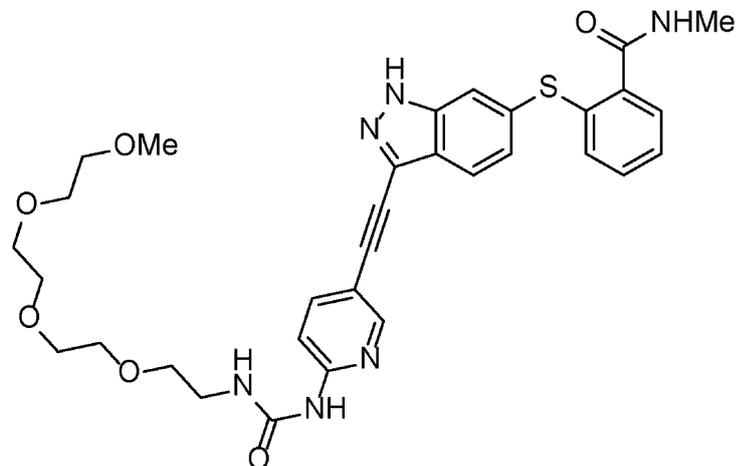
実施例 3 3

2-{{3-({6-[3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレイド]ピリジン-3-イル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 3 3) の製造

30

## 【 0 4 4 7】

## 【化 1 2 2】



40

## 【 0 4 4 8】

2-{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル

50

)ウレア (94.2 mg, 0.27 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (23.3 mg, 15%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.44 (1H, br d, J = 2.4 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.76 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, br s), 7.48-7.46 (1H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.65-3.57 (12H, m), 3.50-3.47 (4H, m), 3.29 (3H, m), 2.85 (3H, s).

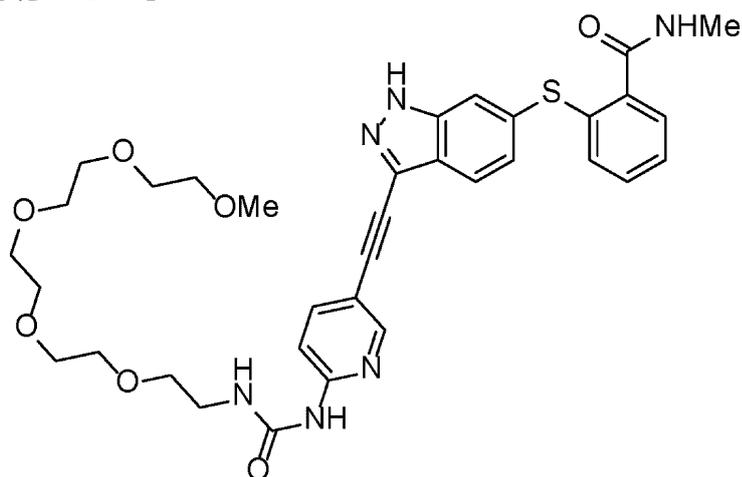
【 0 4 4 9 】

実施例 3 4

2-{{3-{{6-{{3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレイド}ピリジン-3-イル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 3 4) の製造

【 0 4 5 0 】

【 化 1 2 3 】



10

20

【 0 4 5 1 】

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレア (106.0 mg, 0.27 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (16.9 mg, 10%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.93 (1H, s), 8.95 (1H, br s), 8.75 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.65 (1H, br s), 7.59-7.57 (1H, m), 7.26-7.23 (2H, m), 7.18-7.16 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.54 (1H, br q, J = 4.8 Hz), 3.64-3.56 (18H, m), 3.52-3.50 (2H, m), 3.33 (3H, m), 2.98 (3H, d, J = 4.8 Hz).

【 0 4 5 2 】

実施例 3 5

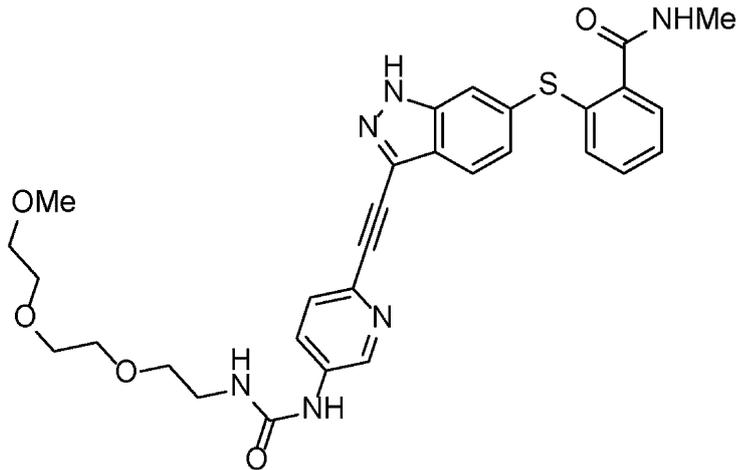
2-[[3-{{5-{{3-{{2-{{2-(2-メトキシエトキシ)エチル}ウレイド)ピリジン-2-イル}エチニル}-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 3 5) の製造

【 0 4 5 3 】

30

40

## 【化 1 2 4】



10

## 【 0 4 5 4】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(6-エチニルピリジン-3-イル)-3-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレア (82.4 mg, 0.27 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (18.3 mg, 13%) を淡黄色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12.47 (1H, br s), 8.39 (1H, br s), 8.33 (1H, br s), 8.04 (1H, br dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.70 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.63 (1H, br s), 7.51-7.49 (1H, m), 7.38 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.13-7.08 (3H, br m), 7.03-7.01 (1H, m), 6.97-6.96 (1H, br m), 6.21-6.20 (1H, br m), 3.65-3.58 (10H, m), 3.44-3.43 (2H, m), 3.36 (3H, s), 2.92 (3H, br d, J = 4.8 Hz).

## 【 0 4 5 5】

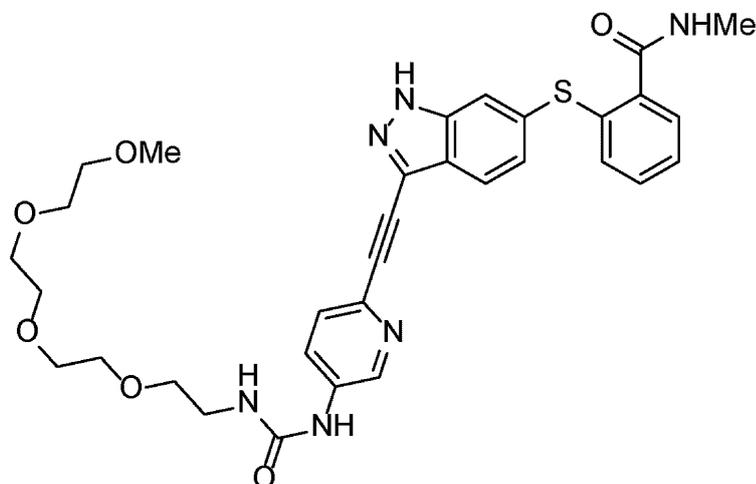
実施例 3 6

2-{{[3-({5-[3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)ウレイド]ピリジン-2-イル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル]チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 3 6) の製造

30

## 【 0 4 5 6】

## 【化 1 2 5】



40

## 【 0 4 5 7】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(6-エチニルピリジン-3-イル)-3-(2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル

50

)ウレア (94.2 mg, 0.27 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (27.9 mg, 18%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.57 (1H, br d, J = 2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.82 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, br s), 7.48-7.46 (1H, m), 7.35-7.29 (2H, m), 7.24-7.22 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 3.64-3.57 (12H, m), 3.53-3.51 (2H, m), 3.40 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.32 (3H, s), 2.92 (3H, s).

【 0 4 5 8 】

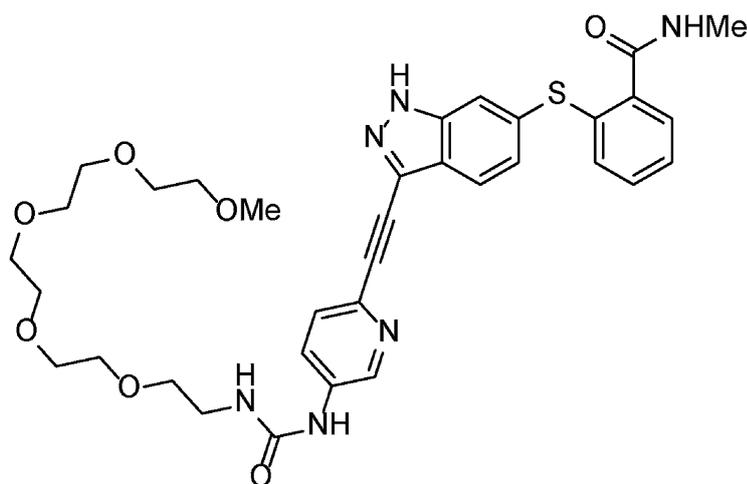
10

実施例 3 7

2-{{3-{{5-[[3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレイド]ピリジン-2-イル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 3 7) の製造

【 0 4 5 9 】

【 化 1 2 6 】



20

30

【 0 4 6 0 】

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-(6-エチニルピリジン-3-イル)-3-(2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-イル)ウレア (106.0 mg, 0.27 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.4 mg, 0.012 mmol)、CuI (4.6 mg, 0.024 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (33.5 mg, 20%) を淡黄色固体として得た。

融点: 77-78

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12.00 (1H, br s), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.12 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, br s), 7.58-7.55 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22-7.19 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.11-7.10 (1H, m), 6.69 (1H, br q, J = 4.8 Hz), 6.24 (1H, br m), 3.72-3.70 (4H, m), 3.68-3.64 (6H, m), 3.62-3.58 (6H, m), 3.47-3.45 (4H, m), 3.27 (3H, s), 2.96 (3H, d, J = 4.8 Hz).

40

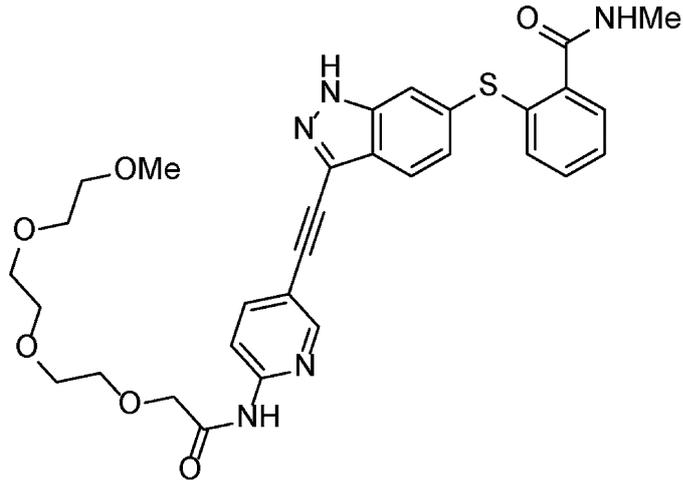
【 0 4 6 1 】

実施例 3 8

N-{{5-[[6-{{2-(メチルカルバモイル)フェニル}チオ}-1H-インダゾール-3-イル}エチニル]ピリジン-2-イル}-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミド (化合物 3 8) の製造

【 0 4 6 2 】

## 【化 1 2 7】



10

## 【 0 4 6 3】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (120.5 mg, 0.29 mmol)、N-(5-エチニルピリジン-2-イル)-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミド (162.3 mg, 0.50 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6.5 mg, 0.0093 mmol)、CuI (3.5 mg, 0.018 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (127.0 g, 71%) を黄色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.59 (1H, br s), 10.15 (1H, s), 8.63 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.50-7.48 (1H, m), 7.33 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 4.19 (2H, s), 3.70-3.68 (2H, m), 3.62-3.59 (2H, m), 3.58-3.54 (4H, m), 3.53-3.51 (2H, m), 3.43-3.41 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

30

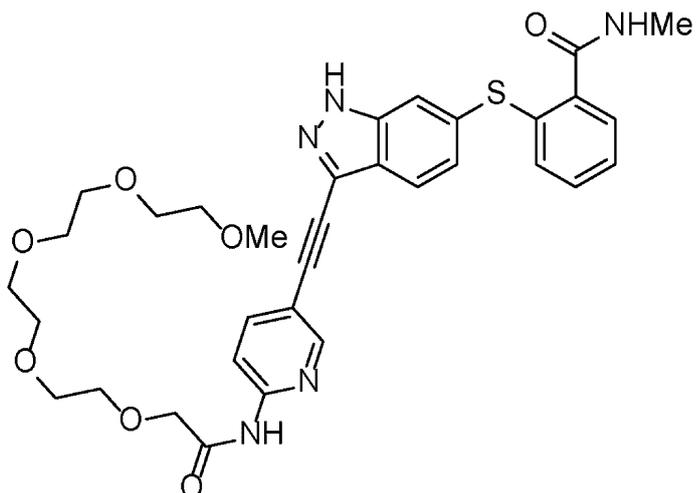
## 【 0 4 6 4】

実施例 3 9

N-{5-[6-[[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ]-1H-インダゾール-3-イル]エチニル}ピリジン-2-イル}-2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミド (化合物 3 9) の製造

## 【 0 4 6 5】

## 【化 1 2 8】



40

50

## 【 0 4 6 6 】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}}-N-メチルベンズアミド (119.7 mg, 0.29 mmol)、N-(5-エチニルピリジン-2-イル)-2,5,8,11,14-ペンタオキサヘキサデカン-16-アミド (140.2 mg, 0.38 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.6 mg, 0.0080 mmol)、CuI (3.0 mg, 0.016 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (95 mg, 50%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.59 (1H, br s), 10.15 (1H, s), 8.64 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.88 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.51-7.48 (1H, m), 7.33 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 4.19 (2H, s), 3.71-3.68 (2H, m), 3.62-3.60 (2H, m), 3.59-3.56 (4H, m), 3.54-3.47 (6H, m), 3.43-3.41 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

10

## 【 0 4 6 7 】

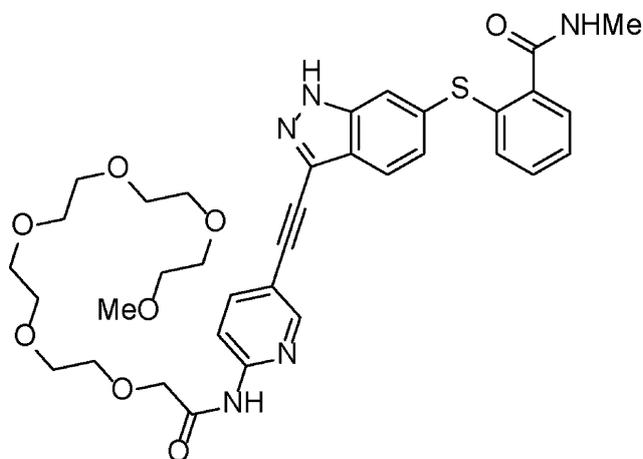
実施例 4 0

N-{{5-[(6-{{2-(メチルカルバモイル)フェニル}チオ}}-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]ピリジン-2-イル}}-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミド (化合物 4 0) の製造

## 【 0 4 6 8 】

## 【 化 1 2 9 】

20



30

## 【 0 4 6 9 】

2-{{(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ}}-N-メチルベンズアミド (108.6 mg, 0.27 mmol)、N-(5-エチニルピリジン-2-イル)-2,5,8,11,14,17-ヘキサオキサノナデカン-19-アミド (130.2 mg, 0.32 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5.4 mg, 0.0077 mmol)、CuI (2.7 mg, 0.014 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (36.0 mg, 20%) を淡茶色粉末として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.59 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 8.64 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.37 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.8, 0.8 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.88 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, br s), 7.50-7.48 (1H, m), 7.33 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.07-7.05 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.70-3.68 (2H, m), 3.62-3.60 (2H, m), 3.58-3.55 (4H, m), 3.53-3.48 (10H, m), 3.42-3.40 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

## 【 0 4 7 0 】

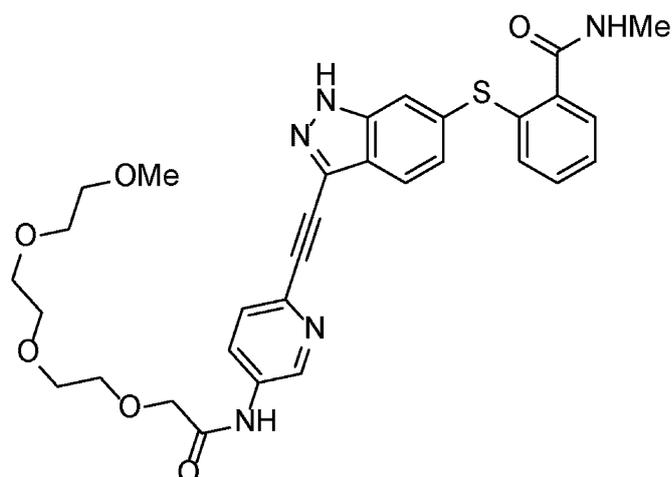
50

## 実施例 4 1

N-{6-[(6-{[2-(メチルカルバモイル)フェニル]チオ}-1H-インダゾール-3-イル)エチニル]ピリジン-3-イル}-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミド (化合物 4 1) の製造

【 0 4 7 1 】

【 化 1 3 0 】



10

【 0 4 7 2 】

2-[(3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド (122.4 mg, 0.30 mmol)、N-(6-エチニルピリジン-3-イル)-2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-アミド (80 mg, 0.25 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6.7 mg, 0.0095 mmol)、CuI (3.5 mg, 0.018 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.8 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (70.4 mg, 39%) を淡茶色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.63 (1H, br s), 10.08 (1H, s), 8.80 (1H, br d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.8 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.50-7.48 (1H, m), 7.33 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.09-7.07 (1H, m), 4.16 (2H, s), 3.71-3.68 (2H, m), 3.65-3.62 (2H, m), 3.58-3.50 (6H, m), 3.43-3.41 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

30

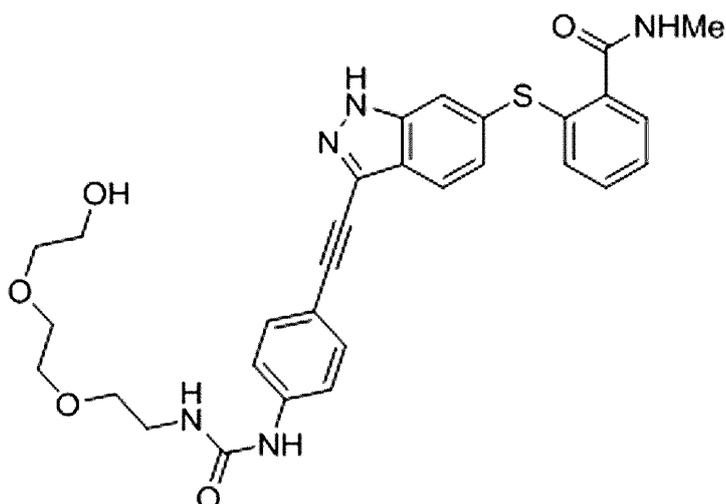
【 0 4 7 3 】

## 実施例 4 2

2-[(3-{[4-(3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ウレイド)フェニル]エチニル}-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド (化合物 4 2) の製造

【 0 4 7 4 】

【化 1 3 1】



10

【 0 4 7 5】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (119.5 mg, 0.29 mmol)、1-(4-エチニルフェニル)-3-{2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル}ウレア (93.9 mg, 0.32 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10.5 mg, 0.015 mmol)、CuI (5.5 mg, 0.029 mmol)、アセトニトリル (1 mL)、及びトリエチルアミン (1 mL) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (36.6 mg, 22%) を淡黄色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.75 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, br s), 7.50-7.43 (5H, m), 7.33 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.22 (1H, br d, J = 7.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 3.70-3.64 (6H, m), 3.60-3.56 (4H, m), 3.39 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.85 (3H, s).

【 0 4 7 6】

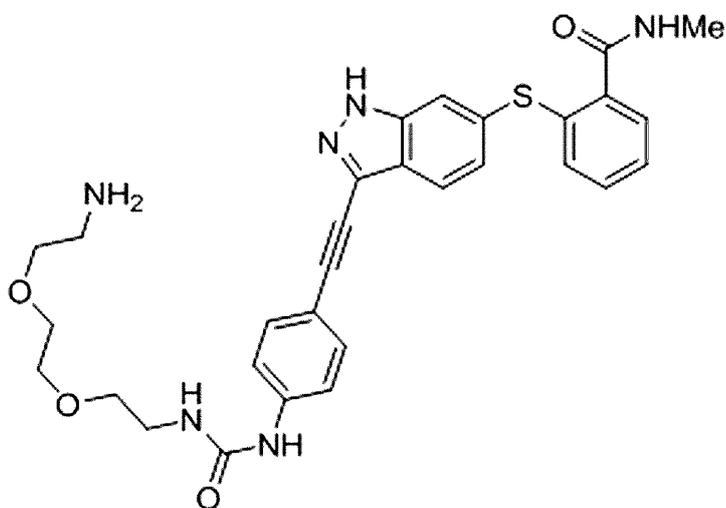
実施例 4 3

2-[(3-[[4-(3-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル}ウレイド)フェニル]エチニル]-1H-インダゾール-6-イル)チオ]-N-メチルベンズアミド (化合物 4 3) の製造

30

【 0 4 7 7】

【化 1 3 2】



40

【 0 4 7 8】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (100.0 mg, 0.24 mmol)、1-{2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル}-3-(4-エチニルフェニル)ウレア

50

(84.5 mg, 0.29 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (8.6 mg, 0.012 mmol)、 $\text{CuI}$  (4.6 mg, 0.024 mmol)、アセトニトリル (1 mL)、及びトリエチルアミン (1 mL) を原料として用い、実施例 1 と同様に操作して、標題化合物 (50.4 mg, 37%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.74 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.57 (1H, br s), 7.49-7.41 (5H, m), 7.32 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.29 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.21 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 3.64-3.56 (6H, m), 3.51 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.39 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 2.85 (3H, s), 2.78 (2H, br t,  $J = 5.2$  Hz).

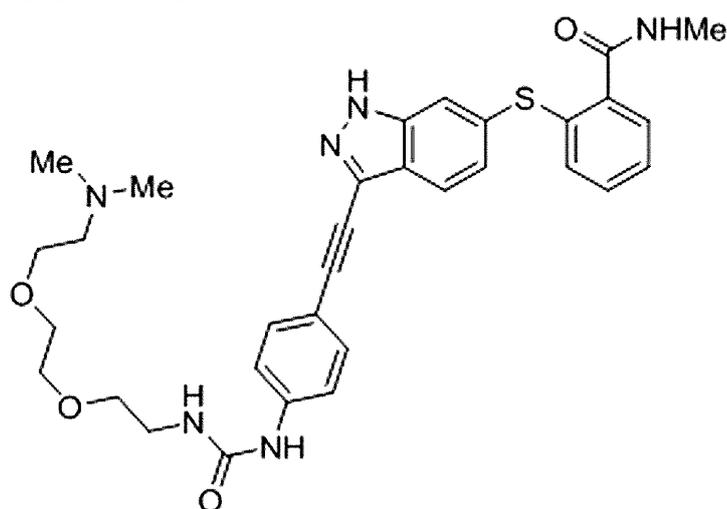
【0479】

実施例 4 4

2-{{3-{{4-{{3-{{2-{{2-((ジメチルアミノ)エトキシ)エトキシ}エチル)ウレイド}フェニル}エチニル)-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (化合物 4 4) の製造

【0480】

【化133】



10

20

30

【0481】

2-{{3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル}チオ}-N-メチルベンズアミド (119.4 mg, 0.29 mmol)、1-(2-{{2-{{2-((ジメチルアミノ)エトキシ)エトキシ}エチル)-3-(4-エチニルフェニル)ウレア (111.9 mg, 0.35 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (10.5 mg, 0.015 mmol)、 $\text{CuI}$  (5.5 mg, 0.029 mmol)、ジメチルホルムアミド (1.2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.86 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して、標題化合物 (36.4 mg, 21%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.75 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 7.57 (1H, br s), 7.50-7.42 (5H, m), 7.32 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.29 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.22 (1H, br d,  $J = 7.6$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 3.62-3.55 (8H, m), 3.38 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.85 (3H, s), 2.53 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.25 (6H, s).

40

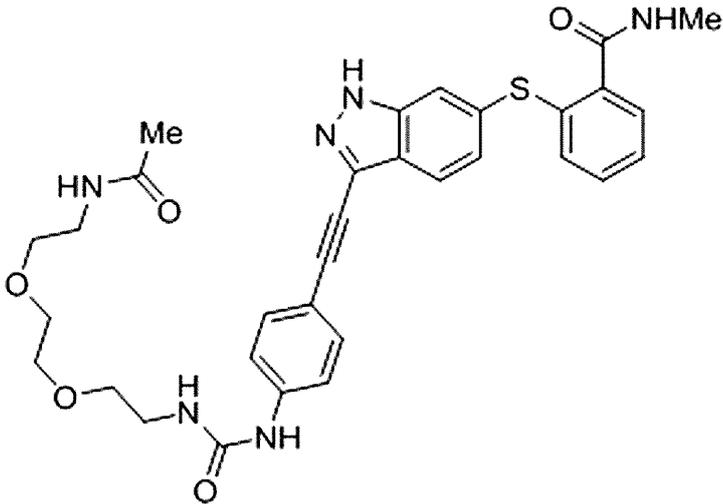
【0482】

実施例 4 5

2-[[3-{{4-{{3-{{2-{{2-((2-アセトアミドエトキシ)エトキシ}エチル)ウレイド)フェニル}エチニル}-1H-インダゾール-6-イル}チオ]-N-メチルベンズアミド (化合物 4 5) の製造

【0483】

## 【化 1 3 4】



10

## 【 0 4 8 4】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (90 mg, 0.22 mmol)、N-[2-(2-(2-(3-(4-エチニルフェニル)ウレイド]エトキシ)エトキシ)エチル]アセトアミド (74 mg, 0.22 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (7.7 mg, 0.011 mmol)、CuI (4.2 mg, 0.022 mmol)、アセトニトリル (1 mL)、及びトリエチルアミン (1 mL) を原料として用い、実施例1と同様に操作して、標題化合物 (31.8 mg, 24%) を淡黄色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, s), 7.50-7.43 (5H, m), 7.33 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.23 (1H, br d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 3.63-3.53 (10H, m), 3.41-3.40 (2H, m), 2.85 (3H, s), 1.94 (3H, s).

## 【 0 4 8 5】

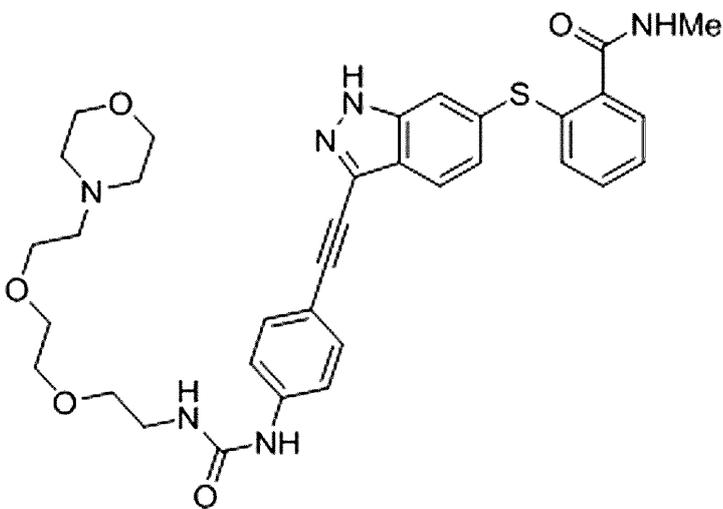
実施例 4 6

N-メチル-2-[(3-[[4-(3-{2-[2-(2-モルホリノエトキシ)エトキシ]エチル}ウレイド)フェニル]エチニル]-1H-インダゾール-6-イル)チオ]ベンズアミド (化合物 4 6) の製造

30

## 【 0 4 8 6】

## 【化 1 3 5】



40

## 【 0 4 8 7】

2-((3-ヨード-1H-インダゾール-6-イル)チオ)-N-メチルベンズアミド (108.4 mg, 0.27 mmol)、1-(4-エチニルフェニル)-3-{2-[2-(2-モルホリノエトキシ)エトキシ]エチル}ウ

50

レア (105.2 mg, 0.29 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9.3 mg, 0.013 mmol)、CuI (5.1 mg, 0.027 mmol)、ジメチルホルムアミド (1.5 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL, 0.80 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して、標題化合物 (48.1 mg, 28%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.75 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, br s), 7.50-7.42 (5H, m), 7.32 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.21 (1H, br d, J = 7.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 3.66-3.59 (10H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.38 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.85 (3H, s), 2.55 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.49-2.47 (4H, m).

【0488】

10

#### 製剤例

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

【0489】

#### 1. カプセル剤

(1) 化合物 1	40 mg
(2) ラクトース	70 mg
(3) 微結晶セルロース	9 mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

1カプセル 120 mg

20

(1)、(2)、(3)の全量、および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0490】

#### 2. 錠剤

(1) 化合物 1	40 mg
(2) ラクトース	58 mg
(3) コーンスターチ	18 mg
(4) 微結晶セルロース	3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

1錠 120 mg

30

(1)、(2)、(3)の全量、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0491】

#### 3. 点眼剤

(1) 化合物 1	0.1 g
(2) リン酸二水素ナトリウム二水和物	0.35 mg
(3) 塩化ナトリウム	0.5 mg
(4) 塩化ベンザルコニウム	0.005 g
(5) 水酸化ナトリウム	適量 (pH 7)
(6) 滅菌精製水	全量 100 mL

40

(1)、(2)、(3)、(4)、(5)および90 mLの(6)を無菌的に混和した後、適量の(6)を加えて点眼剤を調製する。

【0492】

< 試験例 1 > VEGF受容体2キナーゼ阻害アッセイによる化合物の評価

実施例で製造した化合物 1 ~ 41 を被験物質として用いた。

実施例で製造した各化合物のキナーゼ阻害活性の測定は、Off-chip Mobility Shift Assayを用いて行った。本試験のため、ヒト組換えVEGF受容体2をバキュロウイルス発現システムにて作製した。組換えタンパク質は、VEGF受容体2(NP\_002244.1)の細胞質ドメイン790-1356アミノ酸を使用し、そのN末にグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)を結合することで、GST融合タンパク質として発現させた。発現させたGST-VEGF受容体2融合タ

50

ンパク質は、グルタチオンセファロースクロマトグラフィーを用いて、精製を行った。また、被験物質をジメチルスルホキシドに溶解させて試験濃度の100倍濃度の溶液を調製した。さらに、その溶液をアッセイバッファー（20 mM HEPES, 0.01% Triton X-100, 2 mM DTT, pH7.5）にて25倍希釈して4倍濃度被験物質溶液とした。キナーゼ阻害アッセイにおいては、CSKtideを基質として使用した。キナーゼ反応は、10 mLの2倍濃度VEGF受容体2キナーゼ溶液、アッセイバッファーにて調製した5 mLの4倍濃度被験物質溶液及び5 mLの4倍濃度基質/ATP/金属溶液をポリプロピレン製384ウェルプレートのウェル内で混合し、室温にて1時間反応させた（基質濃度：CSKtide 1000nM、ATP濃度：75 μM、Magnesium: 5 mM）。1時間後、60 mLのTermination Buffer (QuickScout Screening Assist MSA)を添加して反応を停止させた。その後、反応溶液中の基質ペプチドとリン酸化ペプチドとをLabChip3000 system (Caliper Life Science)にて分離し、両ペプチドの定量を行った。キナーゼ反応の効率は、基質ペプチドピーク高さ(S)及びリン酸化ペプチドピーク高さ(P)から計算される生成物比 (P/(P+S))にて評価した。全ての反応コンポーネントを含むコントロールウェルの平均シグナルを0% Inhibition、バックグラウンドウェル（酵素非添加）の平均シグナルを100% Inhibitionとし、各被験物質試験ウェルの平均シグナルから阻害率を計算した。IC50値は被験物質濃度及び阻害率から非線形最小二乗法により4パラメータのロジスティック曲線に近似させて求めた。

10

実施例で製造した化合物 1 ~ 4 1 のVEGF受容体2阻害活性を表 1 及び表 2 に示した。実施例で製造した化合物はVEGF受容体2のキナーゼ活性を強く阻害した。

#### 【 0 4 9 3 】

20

また、参考例として、以下の化合物 A 及び化合物 B を用いて、上記と同様の方法でVEGF受容体2キナーゼ阻害アッセイを行った。その結果を表 2 に示す。

化合物 A : 6 - [ 2 - (メチルカルバモイル)フェニルスルファニル ] - 3 - E - [ 2 - (ピリジン - 2 - イル)エチニル ] インダゾール (一般名 : アキシチニブ)

化合物 B : 6 - [ 2 - (メチルカルバモイル)フェニルスルファニル ] - 3 - [ 2 - (ピリジン - 2 - イル)エチニル ] インダゾール

化合物 A は、Tocris Bioscience 製のアキシチニブ (カタログ番号 : 4350) を購入し使用した。化合物 B は、W O 2 0 0 6 / 0 4 8 7 4 5 の実施例 2 0 に記載の方法に従って合成した。

#### 【 0 4 9 4 】

30

【表 1】

化合物	キナーゼ阻害活性 (nM)
化合物 1	4.0
化合物 2	4.7
化合物 3	5.9
化合物 4	6.7
化合物 5	7.7
化合物 6	4.5
化合物 7	3.4
化合物 8	3.1
化合物 9	3.9
化合物 10	3.9
化合物 11	8.8
化合物 12	7.2
化合物 13	8.9
化合物 14	7.6
化合物 15	5.8
化合物 16	5.2
化合物 17	6.4
化合物 18	8.0
化合物 19	4.6
化合物 20	4.2
化合物 21	4.9
化合物 22	4.8
化合物 23	13
化合物 24	9.9
化合物 25	10

10

20

30

【 0 4 9 5 】

【表 2】

化合物	キナーゼ阻害活性 (nM)
化合物 26	3.7
化合物 27	4.0
化合物 28	3.7
化合物 29	4.2
化合物 30	8.9
化合物 31	15
化合物 32	5.5
化合物 33	9.2
化合物 34	11
化合物 35	4.2
化合物 36	5.7
化合物 37	5.9
化合物 38	7.9
化合物 39	9.7
化合物 40	12
化合物 41	4.3
化合物 42	2.9
化合物 43	2.8
化合物 44	3.5
化合物 45	5.1
化合物 46	6.1
化合物 A	0.91
化合物 B	5.5

10

20

30

## 【 0 4 9 6 】

< 試験例 2 > VEGF刺激によるヒト網膜微小血管内皮 (hRMVE) 細胞 (hRMVEC) の増殖に対する化合物の増殖抑制効果

ヒト網膜微小血管内皮細胞 (Cell Systems社, Human Retinal Microvascular Endothelial Cells, カタログ番号: ACBRI 181) の培養及び継代は、添付のプロトコールに準じて行った。96ウェルプレート (岩城硝子株式会社製) に接着因子溶液 (Cell Systems社製, Attachment Factor) を添加し、よく馴染ませた後、除去することで、ウェルをコーティングした。続いて、血清、増殖因子及びCulture Boostを含むCS-C培地 (Cell System社製, CS-C培地キット, カタログ番号: CS-4ZO-500R) に懸濁した細胞 (hRMVEC) を、 $2 \times 10^3$  個/100  $\mu$ L/ウェルの密度で播種し、37、5% CO<sub>2</sub> 下で1日間、培養した。その後、hRMVEC から培地を除去し、PBSで2回洗浄後、1%のFBS及び増殖因子を含むCS-C培地 (Cell System社製, CS-C培地キット, カタログ番号: CS-4Z3-500R) で6時間、培養を行った。さらに、再度、hRMVECから培地を除去し、PBSで1回洗浄後、リコンビナント ヒトVEGF (ベクトンディッキンソン株式会社製) を含むCS-C培地 (Cell System社製, CS-C培地キット, カタログ番号: CS-4ZO-500S) を用いて、各化合物を3倍公比で希釈した溶液を、1ウェル当たり100  $\mu$ Lずつ添加し、48時間、hRMVECの培養を行った。

40

50

## 【 0 4 9 7 】

細胞数は、MTTアッセイ法（同仁化学研究所製:Cell Counting Kit-8を使用）により測定し、化合物によるhRMVECの増殖抑制率は、下記の計算式から算出した。

細胞増殖阻害率(%) =  $100 - 100 \times (\text{VEGF及び化合物添加ウエルの吸光度} - \text{VEGF無添加ウエルの吸光度}) / (\text{VEGF添加ウエルの吸光度} - \text{VEGF無添加ウエルの吸光度})$

また、この細胞増殖阻害率の数値を用いて、下記の計算式から50%の抑制を示す濃度であるIC50(M)を算出した。

$$\text{IC50(M)} = 10^{(\text{LOG(A/B)} \times (50 - \text{C}) / (\text{D} - \text{C}) + \text{LOG(B)})}$$

A: 阻害率50%を挟む近傍の2濃度うち、高い濃度

B: 阻害率50%を挟む近傍の2濃度うち、低い濃度

C: Bでの阻害率

D: Aでの阻害率

10

## 【 0 4 9 8 】

実施例で製造した化合物の中で、代表的な化合物のhRMVE細胞増殖抑制活性を表3に示した。また、参考例として、試験例1で用いた化合物A及び化合物Bについても、同様にhRMVE細胞増殖抑制活性を測定し、結果を表3に示した。

## 【 0 4 9 9 】

## 【表3】

化合物	細胞増殖抑制活性 (nM)
化合物 3	11
化合物 8	1.2
化合物 13	9.3
化合物 16	1.2
化合物 20	1.7
化合物 25	10
化合物 27	1.2
化合物 32	3.8
化合物 35	3.2
化合物 38	3.5
化合物 42	1.6
化合物 43	4.0
化合物 44	3.0
化合物 45	2.5
化合物 46	3.2
化合物 A	0.24
化合物 B	1.6

20

30

40

## 【 0 5 0 0 】

## &lt; 試験例 3 &gt; 溶解度試験

実施例で製造した化合物 1.00 mgに0.1% リン酸緩衝溶液 (pH 7.0) 1.0 mL を加えた。混合物を30秒間超音波照射した後、室温で終夜振とうした。得られた懸濁液を室温で30分間静置した後、クロマトディスク (0.20 μm) でろ過し、試料溶液とした。試料溶液及び標準溶液をLC-MS (製品名ACQUITY UPLC H-CLASS SYSTEM及びXevo TQ-S、日本ウォーター

50

ズ株式会社製)で分析し、得られたピーク面積値より外部標準法にて溶解度を算出した。  
参考例として、試験例1で用いた化合物A及び化合物Bについても、同様に溶解度試験を行った。

【0501】

[UPLCの分析条件]

カラム : ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18, 1.7  $\mu$ m, 2.1x50 mm (Waters)

移動相 : 0.006% ギ酸水溶液 : メタノール = 40 : 60 ~ 60 : 40

検出波長 : 354 nm

カラム温度 : 40

流速 : 0.25 mL/min

注入量 : 1.0  $\mu$ L

標準溶液 : 実施例で製造した化合物 1.00 mgをメタノール (10 mL) に溶解した後、メタノールで1000倍希釈し、100 ng/mLの標準溶液を調製した。

0.1% リン酸緩衝溶液 (pH 7.0) に対する溶解度の測定結果を表4に示した。

【0502】

【表 4】

化合物	溶解度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
化合物 4	0.31
化合物 5	0.99
化合物 8	1.0
化合物 9	1.2
化合物 10	2.5
化合物 16	0.27
化合物 17	0.38
化合物 18	0.86
化合物 22	3.3
化合物 27	0.48
化合物 28	0.17
化合物 29	0.89
化合物 30	0.58
化合物 31	9.9
化合物 34	2.6
化合物 35	4.4
化合物 36	16
化合物 37	29
化合物 41	0.52
化合物 42	3.1
化合物 43	32
化合物 44	7.6
化合物 45	0.56
化合物 46	1.4
化合物 A	0.045
化合物 B	0.084

10

20

30

## 【0503】

## &lt; 試験例 4 &gt; 光安定性試験

40

実施例で製造した化合物 1.00 mg をメタノール 10 mL に溶解した後、水/メタノール混合溶液 (v/v = 1:1) で希釈し、10  $\mu\text{g/mL}$  の試料溶液を調製した。このサンプルを白色蛍光灯下 (500 Lux) で6時間静置した後、HPLCで分析し、化合物の残存率 (%) を求めた。

HPLCの分析条件は、下記のとおりである。参考例として、試験例 1 で用いた化合物 A についても同様の実験を行った。

残存率 (光安定性) を表 5 に示した。実施例で製造した化合物は溶液中で光に対して安定であった。

## 【0504】

## [ HPLCの分析条件 ]

カラム : YMC-Pack ODS-A AA12S05-1506WT, 6.0  $\times$  150mm, 5  $\mu\text{m}$ , (株式会社ワイエムシィ)

50

移動相：A液：0.01v/v%ギ酸水溶液， B液：0.01v/v%ギ酸メタノール溶液， 混合比(A:B)=4:6

検出波長：323 nm (化合物8)， 330 nm (化合物37)， 354/363 nm (化合物A Z体/E体)

カラム温度：40

流速：1.0 mL/min

注入量：20 μL

標準溶液：調製直後の試料溶液を4に保存し、これを標準溶液として用いた。

【0505】

【表5】

10

化合物	残存率 (%)
化合物8	97.6
化合物37	99.2
化合物A	75.4

【0506】

<試験例5> 網膜・脈絡膜への薬物移行性試験

20

実施例で製造した化合物8、27及びBについて、点眼投与後の網膜・脈絡膜組織への薬物移行濃度を測定した。本試験で使用した点眼液は、常法に従って、薬物濃度が0.25%になるように化合物8、化合物27または化合物Aをそれぞれリン酸緩衝液(pH 7.0)に懸濁させて調製された。網膜・脈絡膜組織の薬物濃度を測定するため、ウサギ(日本白色ウサギ)に1眼当たり50 μLずつ点眼剤を投与し、点眼投与後2時間にウサギを安楽死させ、眼球を摘出した。摘出した眼球を液体窒素で凍結後、赤道面で2分割し、その後、後眼部側から網膜・脈絡膜組織を採取した。採取した組織から化合物を抽出するため、組織をメタノール中で細かく切断してライセートを作製した後、そのライセートを遠心分離し、上清を回収した。上清の化合物抽出溶液に等量の超純水を加え、その溶液をメンブレンフィルター(0.22 μm)でろ過を行い、これを最終測定溶液とした。ろ液の薬物濃度を液体クロマトグラフィー質量分析法(LC/MS/MS)で分析し、外部標準法を用いて得られたピーク面積値から網膜・脈絡膜組織中の化合物濃度を算出した。LC/MS/MSの分析条件は以下のとおりである。

30

【0507】

[LC/MS/MSの分析条件]

装置：ACQUITY UPLC(登録商標)H-Classシステム(Waters)

カラム：ACQUITY UPLC(登録商標)BEH C18, 1.7 μm, 2.1x50 mm(Waters)

移動相：0.006%ギ酸水溶液：メタノール = 40：60(化合物27)

0.006%ギ酸水溶液：メタノール = 47：53(化合物8及びB)

検出器：ESIプローブ装備 タンデム四重極型質量分析計Xevo(登録商標)TQ-S(Waters)

40

イオン化モード：ESI positive ion

分析モード：MRM

Cone voltage：(化合物8)6 V, (化合物27)72 V, (化合物B)2 V

Collision energy voltage：26 eV(化合物8)；26 eV(化合物27)；18 eV(化合物B)

イオンレンジション：m/z 588.12 367.97(化合物8)；m/z 545.18 393.99(化合物27)；m/z 385.07 353.95(化合物B)

【0508】

網膜・脈絡膜中の平均化合物濃度を表6に示す。網膜・脈絡膜の化合物濃度は、JMP(

50

登録商標) (SAS Institute Inc.) を用いて棄却検定し、外れ値を除外したのちに、平均値 ± 標準偏差を用いた。

【 0 5 0 9 】

【 表 6 】

化合物	網膜・脈絡膜中濃度
化合物 8	2.60 ± 1.04 ng/g
化合物 27	1.62 ± 0.68 ng/g
化合物 B	0.51 ± 0.10 ng/g

10

【 0 5 1 0 】

化合物 8 及び 27 の網脈絡膜中の薬物移行濃度は、化合物 B と比較して有意に高い濃度を示した (化合物 B 及び 8 : n = 6、化合物 27 : n = 4, p = 0.05)。表 6 に示す結果から、本発明化合物 (I) は網膜・脈絡膜組織への移行性が優れていることが明らかである。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 5 1 1 】

本発明化合物 (I) 及びその医薬上許容される塩は、VEGF 受容体の阻害剤として有用な化合物であり、本受容体が関与する多様な疾患又は症状の予防又は治療に有用である。また、本発明化合物 (I) 及びその医薬上許容される塩は、水溶液に対する溶解度が高く、溶液状態での安定性に優れるものであるため、例えば、点眼剤等の液剤の形態で使用する事ができる。本発明化合物 (I) 及びその医薬上許容される塩は、血管新生又は浮腫を伴う網膜疾患の予防又は治療用医薬等として有用である。

20

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2015/059846
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D231/56(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P27/12 (2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D231/56, A61K31/416, A61K31/4439, A61P9/10, A61P27/02, A61P27/06, A61P27/12, A61P43/00, C07D401/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-518901 A (Pfizer Inc.), 05 June 2008 (05.06.2008), entire text; particularly, example 20, compounds & WO 2006/048745 A1 & EP 1809625 A1 & CA 2586176 A & KR 10-2007-0058689 A & NO 20072747 A & CN 101044138 A & AR 51753 A & ZA 200702317 A & AU 2005300311 A & MX 2007003603 A & RU 2007114112 A	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 June 2015 (17.06.15)		Date of mailing of the international search report 30 June 2015 (30.06.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/059846

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-518900 A (Pfizer Inc.), 05 June 2008 (05.06.2008), entire text; particularly, compound (10-a) & US 2006/0094881 A1 & US 2007/0203196 A1 & WO 2006/048744 A1 & EP 1809621 A & NO 20071619 A & CA 2586174 A & KR 10-2007-0058690 A & CN 101052633 A & AR 51754 A & ZA 200702977 A & AU 2005300310 A & MX 2007005291 A & RU 2007116107 A	1-8
A	JP 2004-513882 A (Signal Pharmaceuticals, Inc.), 13 May 2004 (13.05.2004), entire text; particularly, claims & JP 2006-523721 A & US 2002/0103229 A1 & US 2004/0077877 A1 & US 2004/0127536 A1 & US 2005/0009876 A1 & US 2005/0107457 A1 & US 2007/0060616 A1 & WO 2002/010137 A2 & WO 2004/094388 A2 & EP 1313711 A1 & EP 1618093 A1 & AU 7908901 A & CA 2417650 A	1-8
A	WO 03/024931 A1 (MERCK & CO., INC.), 27 March 2003 (27.03.2003), entire text; particularly, claims; tables 1, 1a, 2 (Family: none)	1-8
A	JP 2006-515589 A (Pfizer Inc.), 01 June 2006 (01.06.2006), entire text; particularly, claims; paragraph [0015] & US 2004/0192735 A1 & US 2006/0160858 A1 & WO 2004/056806 A1 & EP 1585743 A & NL 1025073 A & CA 2510850 A & KR 10-2005-0084439 A & CN 1747950 A & CO 5580767 A & AR 42510 A & PE 10062004 A & RS 20050430 A	1-8
A	JP 2003-503481 A (Agouron Pharmaceuticals, Inc.), 28 January 2003 (28.01.2003), entire text; particularly, claims & JP 2006-348043 A & US 6531491 B1 & US 6534524 B1 & US 2004/0171634 A1 & US 2004/0220248 A1 & US 2005/0038097 A1 & US 2005/0124662 A1 & WO 2001/002369 A2 & EP 1218348 A1 & EP 1614683 A1 & AU 777701 B & CN 1374950 A & CN 1495171 A	1-8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2015/059846

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/107753 A1 (Nagoya Industrial Science Research Institute), 03 September 2009 (03.09.2009), entire text; particularly, claims (Family: none)	1-8
A	WO 2013/138346 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY), 19 September 2013 (19.09.2013), entire text; particularly, claims & US 2013/0272994 A1 & EP 2825207 A1 & AU 2013232300 A & CA 2867203 A & CN 104394891 A & EA 201491711 A & JP 2015-509986 A	1-8
A	WO 2013/138343 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY), 19 September 2013 (19.09.2013), entire text; particularly, claims & US 2013/0274217 A1 & EP 2825206 A1 & AU 2013232297 A & CA 2867381 A & CN 104363924 A & JP 2015-511987 A	1-8

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 5 9 8 4 6	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. C07D231/56(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. C07D231/56, A61K31/416, A61K31/4439, A61P9/10, A61P27/02, A61P27/06, A61P27/12, A61P43/00, C07D401/06			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	JP 2008-518901 A (ファイザー・インク) 2008.06.05, 全文、とくに実施例 20 化合物 参照 & WO 2006/048745 A1 & EP 1809625 A1 & CA 2586176 A & KR 10-2007-0058689 A & NO 20072747 A & CN 101044138 A & AR 51753 A & ZA 200702317 A & AU 2005300311 A & MX 2007003603 A & RU 2007114112 A	1-8	
A	JP 2008-518900 A (ファイザー・インク) 2008.06.05, 全文、とくに化合物(10-a) 参照	1-8	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 17.06.2015		国際調査報告の発送日 30.06.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 東 裕子	4 P 9709
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 5 9 8 4 6
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	& US 2006/0094881 A1 & US 2007/0203196 A1 & WO 2006/048744 A1 & EP 1809621 A & NO 20071619 A & CA 2586174 A & KR 10-2007-0058690 A & CN 101052633 A & AR 51754 A & ZA 200702977 A & AU 2005300310 A & MX 2007005291 A & RU 2007116107 A  JP 2004-513882 A (シグナル ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド) 2004.05.13, 全文 とくに 特許請求の範囲 参照 & JP 2006-523721 A & US 2002/0103229 A1 & US 2004/0077877 A1 & US 2004/0127536 A1 & US 2005/0009876 A1 & US 2005/0107457 A1 & US 2007/0060616 A1 & WO 2002/010137 A2 & WO 2004/094388 A2 & EP 1313711 A1 & EP 1618093 A1 & AU 7908901 A & CA 2417650 A	1-8
A	WO 03/024931 A1 (MERCK & CO., INC.) 2003.03.27, 全文、とくに 特許請求の範囲、Table1、Table1a、Table2 等 参照 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2006-515589 A (ファイザー・インク) 2006.06.01, 全文、とくに 特許請求の範囲、段落 0015 等 参照 & US 2004/0192735 A1 & US 2006/0160858 A1 & WO 2004/056806 A1 & EP 1585743 A & NL 1025073 A & CA 2510850 A & KR 10-2005-0084439 A & CN 1747950 A & CO 5580767 A & AR 42510 A & PE 10062004 A & RS 20050430 A	1-8
A	JP 2003-503481 A (アゴウロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド) 2003.01.28, 全文、とくに 特許請求の範囲等 参照 & JP 2006-348043 A & US 6531491 B1 & US 6534524 B1 & US 2004/0171634 A1 & US 2004/0220248 A1 & US 2005/0038097 A1 & US 2005/0124662 A1 & WO 2001/002369 A2 & EP 1218348 A1 & EP 1614683 A1 & AU 777701 B & CN 1374950 A & CN 1495171 A	1-8
A	WO 2009/107753 A1 (財団法人 名古屋産業科学研究所) 2009.09.03, 全文、とくに特許請求の範囲等 参照 (ファミリーなし)	1-8
A	WO 2013/138346 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 2013.09.19, 全文、とくに特許請求の範囲等 参照 & US 2013/0272994 A1 & EP 2825207 A1 & AU 2013232300 A & CA 2867203 A & CN 104394891 A & EA 201491711 A & JP 2015-509986 A	1-8

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 5 / 0 5 9 8 4 6
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2013/138343 A1 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 2013.09.19, 全文、とくに特許請求の範囲等 参照 & US 2013/0274217 A1 & EP 2825206 A1 & AU 2013232297 A & CA 2867381 A & CN 104363924 A & JP 2015-511987 A	1-8

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 町田 麻実子  
大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 千寿製薬株式会社内

(72) 発明者 中嶋 毅  
大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 千寿製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC22 DD12 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 GA07 GA08 MA01 MA04 NA02 NA14  
ZA33 ZA36 ZC20 ZC41

【要約の続き】  
のである。

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。