

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4795022号
(P4795022)

(45) 発行日 平成23年10月19日(2011.10.19)

(24) 登録日 平成23年8月5日(2011.8.5)

| (51) Int.Cl. | F I |
|-------------------------------|----------------------|
| C07D 213/82 (2006.01) | C O 7 D 213/82 C S P |
| A61K 31/443 (2006.01) | A 6 1 K 31/443 |
| A61K 31/44 (2006.01) | A 6 1 K 31/44 |
| A61K 31/4436 (2006.01) | A 6 1 K 31/4436 |
| A61K 31/455 (2006.01) | A 6 1 K 31/455 |

請求項の数 16 (全 284 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-514417 (P2005-514417)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月27日 (2004. 9. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2004/014063
 (87) 国際公開番号 W02005/033079
 (87) 国際公開日 平成17年4月14日 (2005. 4. 14)
 審査請求日 平成19年6月18日 (2007. 6. 18)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-342273 (P2003-342273)
 (32) 優先日 平成15年9月30日 (2003. 9. 30)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-68186 (P2004-68186)
 (32) 優先日 平成16年3月10日 (2004. 3. 10)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
 ジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100080953
 弁理士 田中 克郎
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (72) 発明者 中本 和孝
 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エ
 ーザイ株式会社 筑波研究所内

前置審査

最終頁に続く

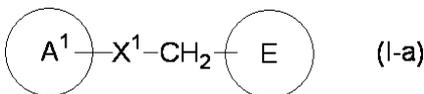
(54) 【発明の名称】 ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

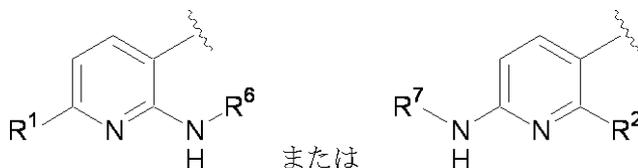
式

【化1】



【式中、A¹は、3 - ピリジル基または6 - キノリル基を意味し、A¹は、以下の置換基群 c' - 1 および c' - 2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく；あるいは、A¹は、式

【化2】



【式中、R¹およびR²は、それぞれ同一または異なって、以下の置換基群 c - 1 および c - 2 から選ばれる置換基を意味する；R⁶およびR⁷は、それぞれ同一または異なって、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基または式 - CHR⁸ - (CH₂)_{n1} - R⁹で表される基（式中、R⁸は、水素原子、カルボキシル基またはC₁₋₆アルコキシカルボ

ニル基を意味する； R^9 は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、テトラヒドロフリル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、以下の置換基群 d' から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよいフェニル基、アミノ基を 1 個有していてもよいモノ- C_{6-10} アリアルアミノ基またはアミノ基を 1 個有していてもよい N- C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する；n 1 は、0 ないし 3 の整数を意味する。) を意味する。) で表される基である；

X^1 は、式 - C(=O) - NH - で表される基を意味する；

E は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味し、E は、以下の置換基群 g - 1 および g - 2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。)]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[置換基群 c' - 1]

アミノ基、 C_{1-6} アルキル基およびモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基；

[置換基群 c' - 2]

C_{1-6} アルキル基およびモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基；

ただし、置換基群 c' - 2 に記載の各基は、以下の置換基群 d' から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

[置換基群 d']

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ基

[置換基群 c - 1]

ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリアル基、5 ~ 10 員ヘテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキル基、5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルコキシ基、5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{2-6} アルケニルアミノ基、モノ- C_{2-6} アルキニルアミノ基、モノ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノ- C_{6-10} アリアルアミノ基、モノ- C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ-5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基および式 - C(=N-OH) R^{a2} で表される基 (式中、 R^{a2} は、 C_{1-6} アルキル基を意味する。) ；

[置換基群 c - 2]

C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリアル基、5 ~ 10 員ヘテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキル基、5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルコキシ基、5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{2-6} アルケニルアミノ基、モノ- C_{2-6} アルキニルアミノ基、モノ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノ- C_{6-10} アリアルアミノ基、モノ- C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキルアミノ基およびモノ-5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルキルアミノ基；

ただし、置換基群 c - 2 に記載の各基は、以下の置換基群 d から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

[置換基群 d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、アミノ基またはアミノスルホニル基を 1 個有していてもよいモノ- C_{6-10} アリアルアミノ基、アミノ基を 1 個有していてもよい N- C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、シアノ

10

20

30

40

50

基、 C_{6-10} アリール基、5～10員ヘテロ環式基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基
 [置換基群 g - 1]

C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、フェニル C_{1-6} アルキル基、フリル C_{1-6} アルキル基、チエニル C_{1-6} アルキル基、ベンゾフリル C_{1-6} アルキル基、ベンゾチエニル C_{1-6} アルキル基、フェノキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、フェニル C_{1-6} アルコキシ基、フリル C_{1-6} アルコキシ基、チエニル C_{1-6} アルコキシ基、ピリジル C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ C_{1-6} アルキル基およびピリジルオキシ C_{1-6} アルキル基；

[置換基群 g - 2]

C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、フェニル C_{1-6} アルキル基、フリル C_{1-6} アルキル基、チエニル C_{1-6} アルキル基、ベンゾフリル C_{1-6} アルキル基、ベンゾチエニル C_{1-6} アルキル基、フェノキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、フェニル C_{1-6} アルコキシ基、フリル C_{1-6} アルコキシ基、チエニル C_{1-6} アルコキシ基、ピリジル C_{1-6} アルコキシ基、フェノキシ C_{1-6} アルキル基およびピリジルオキシ C_{1-6} アルキル基；

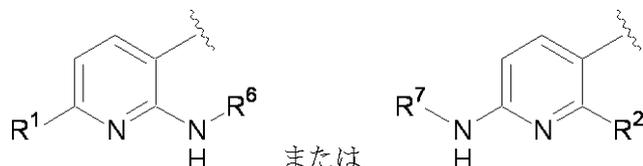
ただし、置換基群 g - 2 に記載の各基は、以下の置換基群 h から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

[置換基群 h]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基および C_{1-6} アルキル基

【請求項 2】

A^1 が：3 - ピリジル基または 6 - キノリル基（ただし、 A^1 は、前記置換基群 c' - 1 および c' - 2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい。）；あるいは、式
 【化 3】



（式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ同一または異なって、前記置換基群 c' - 1 および c' - 2 から選ばれる置換基を意味し； R^6 および R^7 は、前記定義と同意義を意味する。）で表される基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 3】

E が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基（ただし、E は、前記置換基群 g - 1 および g - 2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。）である請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

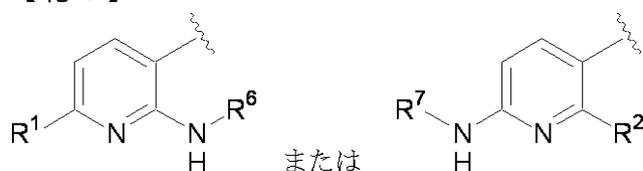
【請求項 4】

E が、2 - フリル基、2 - チエニル基、3 - ピロリル基、フェニル基、2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基（ただし、E は、前記置換基群 g - 1 および g - 2 から選ばれる置換基を 1 個有する。）である請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 5】

A^1 が、式

【化 4】



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 および R^7 は、それぞれ前記定義と同意義を意味する）で表される基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 6】

A^1 が、式

10

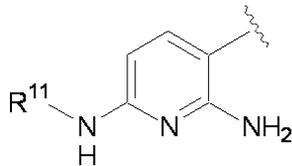
20

30

40

50

【化5】



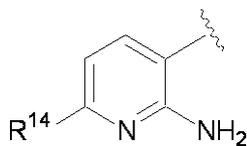
(式中、 R^{11} は、水素原子または式 $-CHR^{12}-(CH_2)_{n2}-R^{13}$ で表される基(式中、 R^{12} は、水素原子またはカルボキシル基を意味する； R^{13} は、カルボキシル基または前記置換基群 d' から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基を意味する； $n2$ は、0ないし3の整数を意味する。)を意味する。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10

【請求項7】

A^1 が、式

【化6】



(式中、 R^{14} は、 C_{1-6} アルコキシ基を1個有する C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20

【請求項8】

A^1 が、6-キノリル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項9】

A^1 が、3-ピリジル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群 $c'-1$ および $c'-2$ から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)であり、かつ X^1 が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基であり、かつ E が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、 E は、前記置換基群 $g-1$ および $g-2$ から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項10】

30

A^1 が、6-キノリル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群 $c'-1$ および $c'-2$ から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)であり、かつ X^1 が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基であり、かつ E が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基(ただし、 E は、前記置換基群 $g-1$ および $g-2$ から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項11】

A^1 が、3-ピリジル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群 $c'-1$ および $c'-2$ から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)であり、かつ X^1 が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基であり、かつ E が、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基、2-ピリジル基または3-ピリジル基(ただし、 E は、前記置換基群 $g-1$ および $g-2$ から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

40

【請求項12】

A^1 が、6-キノリル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群 $c'-1$ および $c'-2$ から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)であり、かつ X^1 が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基であり、かつ E が、2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基、2-ピリジル基または3-ピリジル基(ただし、 E は、前記置換基群 $g-1$ および $g-2$ から選ばれる置換基を1個有する。)である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項13】

50

請求項 1 ~ 1 2 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 2 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 2 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を含む、真菌感染症を予防または治療するための医薬組成物。

【請求項 1 6】

抗真菌剤の製造のための請求項 1 ~ 1 2 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、高度な化学療法等による免疫機能の低下した患者や高齢者が増加しているため、日和見感染の対策は益々重要性を増してきている。異なる弱毒菌による日和見感染が次々と起こっている事実が示すように、患者の抵抗力が低下するような基礎疾患がある限り感染症の問題は後を絶たない。従って、近い将来確実に訪れる高齢化社会においては、耐性菌の問題を含めた新たな感染症対策が重要な課題の一つとなることが見込まれている。

抗真菌剤の分野では、従来、例えば深在性の真菌症の治療にはポリエーテル系のアムホテリシン B やアゾール系のフルコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾール等が開発されてきた。すでに上市されている既存薬には類似したメカニズムの薬剤が多く、現在ではアゾール耐性菌等の出現が問題となっている。

近年、新規メカニズムの 1, 3 - β - グルカン合成酵素阻害剤として天然物由来の環状ヘキサペプチド型のカスポファンジンやミカファンジン等が開発されてきているが、これらの薬剤には注射剤しかないことから、抗真菌剤としてはまだ充分ではない。

このように既存の抗真菌剤では充分とはいえない状況にあり、新規なメカニズムに基づく安全性の高い薬剤の開発が切望されている。

かかる新規なメカニズムに基づく抗真菌剤に関する先行技術として、特許文献 1 がある。特許文献 1 には、GPI (glycosylphosphatidylinositol) アンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害することで細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁 assembly を阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示すヘテロ環化合物が記載されている。しかしながら、特許文献 1 に開示されている化合物群は 2 - ベンジルピリジンを含む共通構造として有しており、本発明に係る化合物とは構造上明らかに異なっている。さらに、特許文献 1 に開示されている化合物群は *in vitro* において活性を示すものの、体内で容易に代謝を受ける等の問題点を抱えている。

ところで、本発明に係るヘテロ環化合物 (I) に構造上最も近似する先行技術として、特許文献 2 ないし 8 がある。特許文献 2 には、農薬とくに殺虫剤、ダニ駆除剤または線虫撲滅剤としての効果を有する N - (4 - ピリジル) カルボキサミド誘導体が記載されており、特許文献 3 ないし 6 には、ホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害作用を有する 2 - アリールオキシニコチンアミド誘導体が記載されており、特許文献 7 には、カンナビノイド受容体調節作用を有する 6 - (アリールアミノ) ニコチンアミド誘導体が記載されており、特許文献 8 には、Na⁺ / Ca²⁺ 交換体阻害作用を有する 6 - (アリールオキシ) ニコチンアミド誘導体が記載されている。しかしながら、特許文献 2 ないし 8 には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献 2 ないし 8 に開示された化合物の

10

20

30

40

50

、ヒト真菌症において一般的な菌種であるカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス等に対する抗真菌作用および抗マラリア作用は一切開示されていない。

【特許文献1】国際公開第02/04626号パンフレット

【特許文献2】米国特許第5852042号明細書

【特許文献3】欧州特許出願公開第1229034号明細書

【特許文献4】国際公開第02/060875号パンフレット

【特許文献5】国際公開第02/060896号パンフレット

【特許文献6】国際公開第03/068232号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2004/029027号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2004/000813号パンフレット

10

【発明の開示】

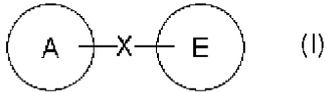
【0003】

本発明の目的は、1)従来抗真菌剤にはない優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤を提供すること、および2)優れた抗マラリア剤を提供することにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記式(I)

【0004】

【化1】



20

【0005】

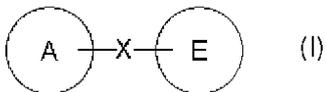
で表される、リンカーXを介してヘテロ環式基Aおよびヘテロ環式基またはフェニル基Eが結合していることを化学構造上の特徴とする新規なヘテロ環含有化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れた抗真菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

{1}:式

【0006】

【化2】



30

【0007】

{式中、Aは、少なくとも1つの窒素原子を含む5~10員ヘテロ環式基を意味する；
Xは、式-NH-C(=Y)-(CH₂)_n-で表される基、式-C(=Y)-NH-(CH₂)_n-で表される基、式-C(=Z)-(CH₂)_n-で表される基、式-CH₂-NH-(CH₂)_n-で表される基、式-NH-CH₂-(CH₂)_n-で表される基
または式-Z-CH₂-(CH₂)_n-で表される基を意味する；

40

Yは、酸素原子、硫黄原子またはNR^Y(ここでR^Yは、C₁₋₆アルコキシ基またはシアノ基を意味する。)を意味する；

Zは、酸素原子または硫黄原子を意味する；

nは、0ないし3の整数を意味する；

Eは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、Aは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは、以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する；

50

[置換基群 a - 1]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、 C_{2-6} アルキニルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基、 C_{6-10} アリールチオ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基、5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{2-6} アルケニルアミノ基、モノ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノ- C_{6-10} アリールアミノ基、モノ- C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{2-6} アルケニル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{2-6} アルキニル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{3-8} シクロアルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{6-10} アリール-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N-5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、式- $C(=N-R^{a1})R^{a2}$ で表される基(式中、 R^{a1} は、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基を意味する； R^{a2} は、 C_{1-6} アルキル基を意味する。)、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルキル基および5~10員ヘテロ環オキシ C_{1-6} アルキル基；

[置換基群 a - 2]

C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基、 C_{2-6} アルキニルチオ基、 C_{3-8} シクロアルキルチオ基、 C_{6-10} アリールチオ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基、5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキルチオ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{2-6} アルケニルアミノ基、モノ- C_{2-6} アルキニルアミノ基、モノ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノ- C_{6-10} アリールアミノ基、モノ- C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ- C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{2-6} アルケニル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{2-6} アルキニル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{3-8} シクロアルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{6-10} アリール-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N-5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルキル基および5~10員ヘテロ環オキシ C_{1-6} アルキル基；

ただし、置換基群 a - 2 に記載の各基は、以下の置換基群 b から選ばれる置換基を 1 ない

10

20

30

40

50

し 3 個有する；

[置換基群 b]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5 ~ 10 員ヘテロ環式基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、5 ~ 10 員ヘテロ環オキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ - C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ基、アミノ基またはアミノスルホニル基を 1 個有していてもよいモノ - C_{6-10} アリールアミノ基およびアミノ基を 1 個有していてもよい N - C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル - N - C_{1-6} アルキルアミノ基]

10

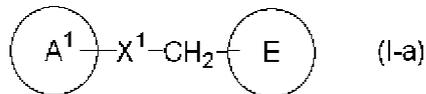
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗真菌剤；

[2] : X が、式 - NH - C (= Y) - CH₂ - で表される基、式 - C (= Y) - NH - CH₂ - で表される基、式 - CH₂ - NH - で表される基または式 - NH - CH₂ - で表される基 (式中、Y は、前記定義と同意義を意味する。) である [1] 記載の抗真菌剤；

[3] : 式

【 0 0 0 8 】

【 化 3 】



20

【 0 0 0 9 】

[式中、A¹ は、3 - ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル基またはベンゾチアゾリル基を意味する；

X¹ は、式 - NH - C (= Y¹) - で表される基または式 - C (= Y¹) - NH - で表される基を意味する；

30

Y¹ は、酸素原子、硫黄原子または NR^{Y1} (ここで R^{Y1} は、 C_{1-6} アルコキシ基またはシアノ基を意味する。) を意味する；

E は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

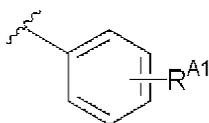
ただし、A¹ は、前記置換基群 a - 1 および a - 2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は、前記置換基群 a - 1 および a - 2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。] で表される化合物

[ただし、(1) E が、式

【 0 0 1 0 】

40

【 化 4 】



【 0 0 1 1 】

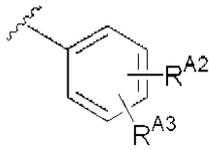
(式中、R^{A1} は、ハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。) で表される基である化合物、

(2) E が、式

50

【 0 0 1 2 】

【 化 5 】



【 0 0 1 3 】

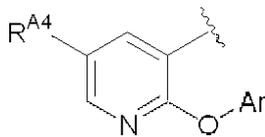
(式中、 R^{A2} は、ハロゲン原子またはメトキシ基を意味する； R^{A3} は、カルボキシル基を有する C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基を有する C_{3-8} シクロアルキル基またはカルボキシル基を有するフェニル基を意味する。) で表される基である化合物、

10

(3) A^1 が、式

【 0 0 1 4 】

【 化 6 】



【 0 0 1 5 】

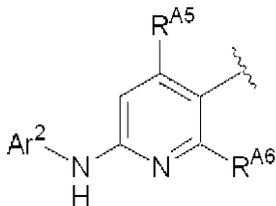
(式中、 R^{A4} は、水素原子またはハロゲン原子を意味する； Ar は、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) であり、かつ X^1 が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基である化合物、

20

(4) A^1 が、式

【 0 0 1 6 】

【 化 7 】



30

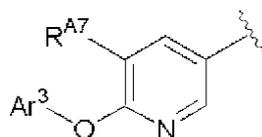
【 0 0 1 7 】

(式中、 R^{A5} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはトリフルオロメチル基を意味する； R^{A6} は、水素原子またはトリフルオロメチル基を意味する； Ar^2 は、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) であり、かつ X^1 が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基である化合物および

(5) A^1 が、式

【 0 0 1 8 】

【 化 8 】



【 0 0 1 9 】

(式中、 R^{A7} は、水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルキル基を意味する； Ar^3 は、置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) であり、かつ X^1 が、式 $-C(=O)-NH-$ で表される基または式 $-NH-C(=O)-$ で表される基である化合物

50

を除く。)もしくはその塩またはそれらの水和物;

〔4〕: A¹が、3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基(ただし、A¹は、前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

〔5〕: A¹が、3-ピリジル基(ただし、A¹は、以下の置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[置換基群 c-1]

ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基、5~10員ヘテロ環C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C₁₋₆アルコキシ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、モノ-C₂₋₆アルケニルアミノ基、モノ-C₂₋₆アルキニルアミノ基、モノ-C₃₋₈シクロアルキルアミノ基、モノ-C₆₋₁₀アリールアミノ基、モノ-C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ-C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基および式-C(=N-OH)R^{a2}で表される基(式中、R^{a2}は、前記定義と同意義を意味する。);

[置換基群 c-2]

C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル基、5~10員ヘテロ環C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C₁₋₆アルコキシ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、モノ-C₂₋₆アルケニルアミノ基、モノ-C₂₋₆アルキニルアミノ基、モノ-C₃₋₈シクロアルキルアミノ基、モノ-C₆₋₁₀アリールアミノ基、モノ-C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキルアミノ基、モノ-C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキルアミノ基およびモノ-5~10員ヘテロ環C₁₋₆アルキルアミノ基;

ただし、置換基群 c-2 に記載の各基は、以下の置換基群 d から選ばれる置換基を1ないし3個有する;

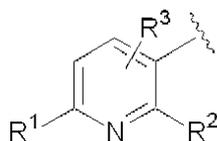
[置換基群 d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、C₁₋₆アルコキシ基、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、アミノ基またはアミノスルホニル基を1個有していてもよいモノ-C₆₋₁₀アリールアミノ基、アミノ基を1個有していてもよいN-C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル-N-C₁₋₆アルキルアミノ基、シアノ基、C₆₋₁₀アリール基、5~10員ヘテロ環式基およびC₆₋₁₀アルコキシカルボニル基

〔6〕: A¹が、式

【0020】

【化9】



10

20

30

40

50

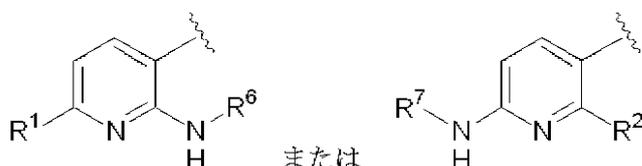
【0021】

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一または異なって、前記置換基群 c - 1 および c - 2 から選ばれる置換基を意味する。〕で表される基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔7〕： A^1 が、式

【0022】

【化10】



10

【0023】

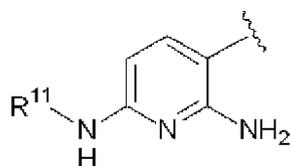
〔式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ前記定義と同意義を意味する； R^6 および R^7 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基または式 - $CHR^8 - (CH_2)_{n1} - R^9$ で表される基（式中、 R^8 は、水素原子、カルボキシル基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基を意味する； R^9 は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、テトラヒドロフリル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、モノ - C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ基、前記置換基群 d から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基、アミノ基を1個有していてもよいモノ - C_{6-10} アリールアミノ基またはアミノ基を1個有していてもよい $N - C_{6-10}$ アリール C_{1-6} アルキル - $N - C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する； $n1$ は、0ないし3の整数を意味する。〕を意味する。〕で表される基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

20

〔8〕： A^1 が、式

【0024】

【化11】



30

【0025】

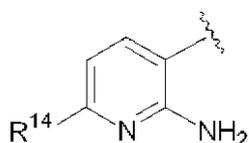
〔式中、 R^{11} は、水素原子または式 - $CHR^{12} - (CH_2)_{n2} - R^{13}$ で表される基（式中、 R^{12} は、水素原子またはカルボキシル基を意味する； R^{13} は、カルボキシル基または前記置換基群 d から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基を意味する； $n2$ は、0ないし3の整数を意味する。〕を意味する。〕で表される基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

40

〔9〕： A^1 が、式

【0026】

【化12】



【0027】

50

(式中、 R^{14} は、 C_{1-6} アルコキシ基を1個有する C_{1-6} アルキル基を意味する。)
)で表される基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔10〕： A^1 が、6-キノリル基、〔1,5〕ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル基、ピロロ〔3,2-b〕ピリジン-1-イル基、チエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル基、チエノ〔3,2-b〕ピリジン-6-イル基またはフロ〔3,2-b〕ピリジン-6-イル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔11〕： A^1 が、6-キノリル基、〔1,5〕ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ〔3,2-b〕ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ〔3,2-b〕ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ〔3,2-b〕ピリジン-6-イル基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

10

〔12〕： A^1 が、6-キノリル基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔13〕： A^1 が、〔1,5〕ナフチリジン-2-イル基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

20

〔14〕： A^1 が、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-6-イル基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔15〕： A^1 が、ベンゾチアゾール-6-イル基である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔16〕 A^1 が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

30

〔17〕： A^1 が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

40

〔18〕： A^1 が、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 A^1 は、下記置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[置換基群c'-1]

アミノ基、 C_{1-6} アルキル基およびモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基；

[置換基群c'-2]

50

C_{1-6} アルキル基およびモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基；

ただし、置換基群 c' - 2 に記載の各基は、以下の置換基群 d' から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

[置換基群 d']

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ基

[19] : X^1 が、式 - $C(=O) - NH -$ で表される基または式 - $NH - C(=O) -$ で表される基である [3] ~ [18] いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[20] : X^1 が、式 - $C(=O) - NH -$ で表される基である [3] ~ [18] いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[21] : E が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基（ただし、E は、前記置換基群 $a - 1$ および $a - 2$ から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。）である [3] ~ [20] いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[22] : E が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基（ただし、E は、以下の置換基群 $e - 1$ および $e - 2$ から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。）である [3] ~ [20] いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[置換基群 $e - 1$]

ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリールチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基、モノ- C_{6-10} アリールアミノ基、モノ- C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{6-10} アリール-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルキル基および 5 ~ 10 員ヘテロ環オキシ C_{1-6} アルキル基；

[置換基群 $e - 2$]

C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基、5 ~ 10 員ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリールチオ基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基、モノ- C_{6-10} アリールアミノ基、モノ- C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{6-10} アリール-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、N- C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルキル基および 5 ~ 10 員ヘテロ環オキシ C_{1-6} アルキル基；

ただし、置換基群 $e - 2$ に記載の各基は、以下の置換基群 f から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

[置換基群 f]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{6-10} アリールオキシ基、5 ~ 10 員ヘテロ環オキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、モノ- C_{6-10} アリールアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基および C_{1-6} アルキル基

10

20

30

40

50

〔 2 3 〕 : E が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジル基（ただし、E は、以下の置換基群 g - 1 および g - 2 から選ばれる置換基を 1 個有する。）である〔 3 〕 ~ 〔 2 0 〕いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔置換基群 g - 1 〕

C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル基、フェニル C₁ - 6 アルキル基、フリル C₁ - 6 アルキル基、チエニル C₁ - 6 アルキル基、ベンゾフリル C₁ - 6 アルキル基、ベンゾチエニル C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、フェノキシ基、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルコキシ基、フェニル C₁ - 6 アルコキシ基、フリル C₁ - 6 アルコキシ基、チエニル C₁ - 6 アルコキシ基、ピリジル C₁ - 6 アルコキシ基、フェノキシ C₁ - 6 アルキル基およびピリジルオキシ C₁ - 6 アルキル基；

10

〔置換基群 g - 2 〕

C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル基、フェニル C₁ - 6 アルキル基、フリル C₁ - 6 アルキル基、チエニル C₁ - 6 アルキル基、ベンゾフリル C₁ - 6 アルキル基、ベンゾチエニル C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基、フェノキシ基、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルコキシ基、フェニル C₁ - 6 アルコキシ基、フリル C₁ - 6 アルコキシ基、チエニル C₁ - 6 アルコキシ基、ピリジル C₁ - 6 アルコキシ基、フェノキシ C₁ - 6 アルキル基およびピリジルオキシ C₁ - 6 アルキル基；

ただし、置換基群 g - 2 に記載の各基は、以下の置換基群 h から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

〔置換基群 h 〕

20

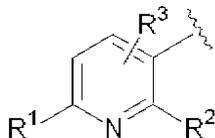
ハロゲン原子、水酸基、シアノ基および C₁ - 6 アルキル基

〔 2 4 〕 : E が、2 - フリル基、2 - チエニル基、3 - ピロリル基、フェニル基、2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基（ただし、E は、前記置換基群 g - 1 および g - 2 から選ばれる置換基を 1 個有する。）である〔 3 〕 ~ 〔 2 0 〕いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔 2 5 〕 : X¹ が、式 - C(=O) - NH - で表される基であり、かつ A¹ が式

【 0 0 2 8 〕

【 化 1 3 〕



30

【 0 0 2 9 〕

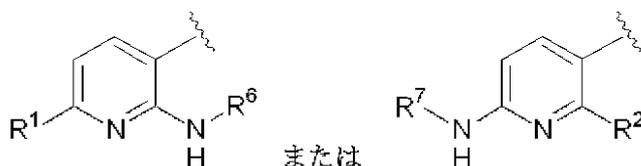
（式中、R¹、R² および R³ は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつ E が、2 - フリル基、2 - チエニル基、3 - ピロリル基、フェニル基、2 - ピリジル基または 3 - ピリジル基（ただし、E は、前記置換基群 g - 1 または g - 2 から選ばれる置換基を 1 個有する。）である〔 3 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔 2 6 〕 : A¹ が、式

40

【 0 0 3 0 〕

【 化 1 4 〕



【 0 0 3 1 〕

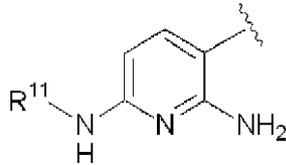
（式中、R¹、R²、R⁶ および R⁷ は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表される基である〔 2 5 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

50

〔 27 〕 : A¹ が、式

【 0032 】

【 化 15 】



【 0033 】

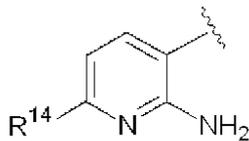
(式中、R¹¹ は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基である〔 25 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

10

〔 28 〕 : A¹ が、式

【 0034 】

【 化 16 】



【 0035 】

(式中、R¹⁴ は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基である〔 25 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

20

〔 29 〕 : X¹ が、式 - C(=O) - NH - で表される基であり、かつ A¹ が、6 - キノリル基、〔 1, 5 〕ナフチリジン - 2 - イル基、6 - キノキサリニル基、イミダゾ〔 1, 2 - a 〕ピリジン - 6 - イル基、ベンゾチアゾール - 6 - イル基、ピロロ〔 3, 2 - b 〕ピリジン - 1 - イル基、アミノ基を 1 個有していてもよい H - ピロロ〔 2, 3 - b 〕ピリジン - 5 - イル基、アミノ基を 1 個有していてもよいチエノ〔 2, 3 - b 〕ピリジン - 5 - イル基、アミノ基を 1 個有していてもよいチエノ〔 3, 2 - b 〕ピリジン - 6 - イル基またはアミノ基を 1 個有していてもよいフロ〔 3, 2 - b 〕ピリジン - 6 - イル基であり、かつ E が、2 - フリル基、2 - チエニル基、3 - ピロリル基、フェニル基または 2 -

30

ピリジル基 (ただし、E は、前記置換基群 g - 1 または g - 2 から選ばれる置換基を 1 個有する。) である〔 3 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔 30 〕 : A¹ が、6 - キノリル基である〔 29 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔 31 〕 : A¹ が、〔 1, 5 〕ナフチリジン - 2 - イル基である〔 29 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔 32 〕 : A¹ が、イミダゾ〔 1, 2 - a 〕ピリジン - 6 - イル基である〔 29 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

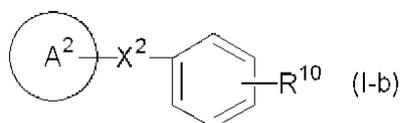
〔 33 〕 : A¹ が、ベンゾチアゾール - 6 - イル基である〔 29 〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

40

〔 34 〕 : 式

【 0036 】

【 化 17 】



【 0037 】

(式中、A² は、6 - キノリル基、4 - キナゾリニル基またはアミノ基を有していてもよ

50

いピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル基を意味する；

X²は、式-O-CH₂-で表される基、式-S-CH₂-で表される基、式-C(=O)-CH₂-で表される基、式-NH-CH₂-で表される基または式-CH₂-NH-で表される基を意味する；

R¹⁰は、C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₀アリーロキシ基またはC₆₋₁₀アリーロC₁₋₆アルコキシ基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔35〕：X²が、式-NH-CH₂-で表される基または式-CH₂-NH-で表される基である〔34〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔36〕：〔3〕または〔34〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物；

〔37〕：〔3〕または〔34〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤；

〔38〕：〔3〕または〔34〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理的有効量を投与して、真菌感染症を予防または治療する方法；

〔39〕：抗真菌剤の製造のための〔3〕または〔34〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用および

〔40〕：〔1〕記載の抗真菌剤の薬理的有効量を投与して、真菌感染症を予防または治療する方法

を提供するものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0038】

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあ

るが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物(いわゆる代謝物)、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明の特許請求の範囲に包含される。

本明細書において使用する「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1~6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

10

20

30

40

50

本明細書において使用する「 C_{2-6} アルケニル基」とは、二重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。

本明細書において使用する「 C_{2-6} アルキニル基」とは、三重結合を1~2個含んでいてもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

10

本明細書において使用する「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

本明細書において使用する「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,2,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等である。

20

30

本明細書において使用する「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1,1-ジメチルブチルチオ基、1,2-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基、2,3-ジメチルブチルチオ基、3,3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1,1,2-トリメチルプロピルチオ基、1,2,2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基等である。

40

本明細書において使用する「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例え

50

ば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロボキシカルボニル基、イソプロボキシカルボニル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」の末端にスルホニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

10

本明細書において使用する「 C_{2-6} アルケニルオキシ基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、ヘキサンジエニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基等である。

本明細書において使用する「 C_{2-6} アルケニルチオ基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、ペンテニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基、ヘキセニルチオ基、ヘキサンジエニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基等である。

20

本明細書において使用する「 C_{2-6} アルキニルオキシ基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、ヘキサンジイニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基等である。

30

本明細書において使用する「 C_{2-6} アルキニルチオ基」とは、前記定義「 C_{2-6} アルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基、ヘキサンジイニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基等

40

本明細書において使用する「 C_{3-8} シクロアルコキシ基」とは、前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロボキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロボキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等である。

本明細書において使用する「 C_{3-8} シクロアルキルチオ基」とは、前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキ

50

シルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロオクチルチオ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等である。

本明細書中において使用する「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルエトキシ基、シクロペンチルエトキシ基、シクロヘキシルエトキシ基等が挙げられる。

10

本明細書中において使用する「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルエチルチオ基、シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシルエチルチオ基等が挙げられる。

20

本明細書中において使用する「 C_{3-8} シクロアルキリデン C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数が3ないし8個の環状の飽和脂肪族炭化水素の任意の炭素原子と、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」が二重結合を介して結合した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基、シクロプロピリデンエチル基、シクロブチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロヘキシリデンエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素数6~10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。

30

本明細書において使用する「 C_{6-10} アリールオキシ基」とは、前記定義の「 C_{6-10} アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等である。

本明細書において使用する「 C_{6-10} アリールチオ基」とは、前記定義の「 C_{6-10} アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基等が挙げられ、好ましくはフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基等である。

40

本明細書中において使用する「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「フェニル C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記

50

定義「 C_{1-6} アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、フェネチルオキシ基、1-ナフチルエトキシ基、2-ナフチルエトキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「フェニル C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルコキシ基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルチオ基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニル-1-プロピルチオ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、*sec*-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1,1-ジメチルプロピルアミノ基、1,2-ジメチルプロピルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、1,1-ジメチルブチルアミノ基、1,2-ジメチルブチルアミノ基、2,2-ジメチルブチルアミノ基、1,3-ジメチルブチルアミノ基、2,3-ジメチルブチルアミノ基、3,3-ジメチルブチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1,1,2-トリメチルプロピルアミノ基、1,2,2-トリメチルプロピルアミノ基、1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ- C_{2-6} アルケニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、ペンテニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基、ヘキセニルアミノ基、ヘキサンジエニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ- C_{2-6} アルキニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 C_{2-6} アルキニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、ヘキサンジイニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 C_{3-8} シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等である。

10

20

30

40

50

本明細書中において使用する「モノ - C₆₋₁₀ アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェニルアミノ基、1 - ナフチルアミノ基、2 - ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはフェニルアミノ基、1 - ナフチルアミノ基、2 - ナフチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「モノ - C₃₋₈ シクロアルキル C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₃₋₈ シクロアルキル C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロブチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノ基等が挙げられる。

10

本明細書中において使用する「モノ - C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルアミノ基、1 - ナフチルメチルアミノ基、2 - ナフチルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、1 - ナフチルエチルアミノ基、2 - ナフチルエチルアミノ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「ジ - C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N, N - ジメチルアミノ基、N, N - ジエチルアミノ基、N, N - ジ - n - プロピルアミノ基、N, N - ジ - イソプロピルアミノ基、N, N - ジ - n - ブチルアミノ基、N, N - ジ - イソブチルアミノ基、N, N - ジ - sec - ブチルアミノ基、N, N - ジ - tert - ブチルアミノ基、N - エチル - N - メチルアミノ基、N - n - プロピル - N - メチルアミノ基、N - イソプロピル - N - メチルアミノ基、N - n - ブチル - N - メチルアミノ基、N - イソブチル - N - メチルアミノ基、N - sec - ブチル - N - メチルアミノ基、N - tert - ブチル - N - メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN, N - ジメチルアミノ基、N, N - ジエチルアミノ基、N - エチル - N - メチルアミノ基等である。

20

本明細書中において使用する「N - C₂₋₆ アルケニル - N - C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₂₋₆ アルケニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N - エテニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - プロペニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - プロペニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - ブテニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - ブテニル - N - メチルアミノ基、N - 3 - ブテニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - メチル - 1 - プロペニル - N - メチルアミノ基、N - ペンテニル - N - メチルアミノ基、N - 3 - メチル - 2 - ブテニル - N - メチルアミノ基、N - ヘキセニル - N - メチルアミノ基、N - ヘキサンジエニル - N - メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN - エテニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - プロペニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - プロペニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - ブテニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - ブテニル - N - メチルアミノ基、N - 3 - ブテニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - メチル - 1 - プロペニル - N - メチルアミノ基、N - 3 - メチル - 2 - ブテニル - N - メチルアミノ基等である。

30

40

本明細書中において使用する「N - C₂₋₆ アルキニル - N - C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₂₋₆ アルキニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N - エチニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - プロピニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - プロピニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - ブチニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - ブチニル - N - メチルアミノ基、N - 3 - ブチニル - N - メチルアミノ基、N - ペンチニル - N - メチルアミノ基、N - ヘキシニル - N - メチルアミノ基、N - ヘキサンジイニル - N - メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN - エチニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - プロピニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - プロピニル - N - メチルア

50

ミノ基、N - 1 - ブチニル - N - メチルアミノ基、N - 2 - ブチニル - N - メチルアミノ基、N - 3 - ブチニル - N - メチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「N - C₃ - 8 シクロアルキル - N - C₁ - 6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₃ - 8 シクロアルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁ - 6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N - シクロプロピル - N - メチルアミノ基、N - シクロブチル - N - メチルアミノ基、N - シクロペンチル - N - メチルアミノ基、N - シクロヘキシル - N - メチルアミノ基、N - シクロヘプチル - N - メチルアミノ基、N - シクロオクチル - N - メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN - シクロプロピル - N - メチルアミノ基、N - シクロブチル - N - メチルアミノ基、N - シクロペンチル - N - メチルアミノ基、N - シクロヘキシル - N - メチルアミノ基等である。

10

本明細書中において使用する「N - C₆ - 10 アリール - N - C₁ - 6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₆ - 10 アリール基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁ - 6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N - フェニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - ナフチル - N - メチルアミノ基、N - 2 - ナフチル - N - メチルアミノ基、N - インデニル - N - メチルアミノ基、N - アズレニル - N - メチルアミノ基、N - ヘプタレニル - N - メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN - フェニル - N - メチルアミノ基、N - 1 - ナフチル - N - メチルアミノ基、N - 2 - ナフチル - N - メチルアミノ基等である。

本明細書中において使用する「N - C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル - N - C₁ - 6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁ - 6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N - シクロプロピルメチル - N - メチルアミノ基、N - シクロブチルメチル - N - メチルアミノ基、N - シクロペンチルメチル - N - メチルアミノ基、N - シクロヘキシルメチル - N - メチルアミノ基、N - シクロプロピルエチル - N - アミノ基、N - シクロブチルエチル - N - メチルアミノ基、N - シクロペンチルエチル - N - メチルアミノ基、N - シクロヘキシルエチル - N - メチルアミノ基等が挙げられる。

20

本明細書中において使用する「N - C₆ - 10 アリール C₁ - 6 アルキル - N - C₁ - 6 アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C₆ - 10 アリール C₁ - 6 アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C₁ - 6 アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N - ベンジル - N - メチルアミノ基、N - 1 - ナフチルメチル - N - メチルアミノ基、N - 2 - ナフチルメチル - N - メチルアミノ基、N - フェネチル - N - メチルアミノ基、N - 1 - ナフチルエチル - N - メチルアミノ基、N - 2 - ナフチルエチル - N - メチルアミノ基等が挙げられる。

30

本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子である。

本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。

本明細書において使用する「5 ~ 10 員ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。芳香族の「5 ~ 10 員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、フリル基（例えば2 - フリル基、3 - フリル基等）、チエニル基（例えば2 - チエニル基、3 - チエニル基等）、ピロリル基（例えば1 - ピロリル基、2 - ピロリル基、3 - ピロリル基等）、ピリジル基（例えば2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基等）、ピラジニル基、ピリダジニル基（例えば3 - ピリダジニル基、4 - ピリダジニル基等）、ピリミジニル基（例えば2 - ピリミジニル基、4 - ピリミジニル基、5 - ピリミジニル基等）、トリアゾリル基（例えば1, 2, 3 - トリアゾリル基、1, 2, 4 - トリアゾリル基等）、テトラゾリル基（例えば1 H - テトラゾリル基、2 H - テトラゾリル基等）、チアゾリル基（例

40

50

えば2 - チアゾリル基、4 - チアゾリル基、5 - チアゾリル基等)、ピラゾリル基(例えば3 - ピラゾリル基、4 - ピラゾリル基等)、オキサゾリル基(例えば2 - オキサゾリル基、4 - オキサゾリル基、5 - オキサゾリル基等)、イソオキサゾリル基(例えば3 - イソオキサゾリル基、4 - イソオキサゾリル基、5 - イソオキサゾリル基等)、イソチアゾリル基(例えば3 - イソチアゾリル基、4 - イソチアゾリル基、5 - イソチアゾリル基等)、キノリル基(例えば5 - キノリル基、6 - キノリル基、7 - キノリル基、8 - キノリル基等)、イソキノリル基(例えば5 - イソキノリル基、6 - イソキノリル基、7 - イソキノリル基、8 - イソキノリル基等)、ナフチリジニル基(例えば[1, 5]ナフチリジン - 2 - イル基、[1, 5]ナフチリジン - 3 - イル基、[1, 8]ナフチリジン - 2 - イル基、[1, 8]ナフチリジン - 3 - イル基等)、キノキサリニル基(例えば5 - キノキサリニル基、6 - キノキサリニル基、7 - キノキサリニル基、8 - キノキサリニル基等)、シンノリニル基(例えば5 - シンノリニル基、6 - シンノリニル基、7 - シンノリニル基、8 - シンノリニル基等)、キナゾリニル基(例えば4 - キナゾリニル基、5 - キナゾリニル基、6 - キナゾリニル基、7 - キナゾリニル基、8 - キナゾリニル基等)、イミダゾピリジニル基(例えばイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 6 - イル基等)、ベンゾチアゾリル基(例えばベンゾチアゾール - 4 - イル基、ベンゾチアゾール - 5 - イル基、ベンゾチアゾール - 6 - イル基、ベンゾチアゾール - 7 - イル基等)、ベンゾオキサゾリル基(例えばベンゾオキサゾール - 4 - イル基、ベンゾオキサゾール - 5 - イル基、ベンゾオキサゾール - 6 - イル基、ベンゾオキサゾール - 7 - イル基等)、ベンゾイミダゾリル基(例えばベンゾイミダゾール - 4 - イル基、ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、ベンゾイミダゾール - 6 - イル基、ベンゾイミダゾール - 7 - イル基等)、インドリル基(例えばインドール - 4 - イル基、インドール - 5 - イル基、インドール - 6 - イル基、インドール - 7 - イル基等)、ピロロピリジニル基(例えば1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル基、ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 1 - イル基等)、チエノピリジニル基(例えばチエノ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル基、チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 6 - イル基等)、フロピリジニル基(例えばフロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル基、フロ[3, 2 - b]ピリジン - 6 - イル基等)、2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル基、ベンゾチアジアゾリル基(例えばベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール - 5 - イル基等)、ベンゾオキサジアゾリル基(例えばベンゾ[1, 2, 5]オキサジアゾール - 5 - イル基等)、ピリドピリミジニル基(例えばピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル基等)、ベンゾフリル基(例えばベンゾフラン - 4 - イル基、ベンゾフラン - 5 - イル基、ベンゾフラン - 6 - イル基、ベンゾフラン - 7 - イル基等)、ベンゾチエニル基(例えばベンゾチオフェン - 4 - イル基、ベンゾチオフェン - 5 - イル基、ベンゾチオフェン - 6 - イル基、ベンゾチオフェン - 7 - イル基等)、ベンゾ[1, 3]ジオキソール基(例えばベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イル基等)等が挙げられる。非芳香族の「5 ~ 10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「少なくとも1つの窒素原子を含む5 ~ 10員ヘテロ環式基」は、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有し、かつ少なくとも1つの窒素原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えばピロリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジニル基、チエノピリジニル基、フロピリジニル基、2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基等が

10

20

30

40

50

挙げられる。

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、プリジルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、ベンゾ[1,3]ジオキソールメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、プリジルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、ベンゾ[1,3]ジオキソールエチル基、テトラヒドロフリルエチル基等が挙げられる。

10

本明細書において使用する「フリルC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、フリルエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「チエニルC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメチル基、チエニルエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「ベンゾフリルC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子をベンゾフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾフリルメチル基、ベンゾフリルエチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「ベンゾチエニルC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキル基」中の任意の水素原子をベンゾチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンゾチエニルメチル基、ベンゾチエニルエチル基等が挙げられる。

20

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環オキシ基」とは、前記定義の「5～10員ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、プリジルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、ベンゾ[1,3]ジオキソールオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、チエニルメトキシ基、ピロリルメトキシ基、プリジルメトキシ基、トリアゾリルメトキシ基、テトラゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、ピラゾリルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、ベンゾ[1,3]ジオキソールメトキシ基、テトラヒドロフリルメトキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、ピロリルエトキシ基、プリジルエトキシ基、トリアゾリルエトキシ基、テトラゾリルエトキシ基、チアゾリルエトキシ基、ピラゾリルエトキシ基、オキサゾリルエトキシ基、ベンゾ[1,3]ジオキソールエトキシ基、テトラヒドロフリルエトキシ基等が挙げられる。

30

本明細書において使用する「フリルC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、フリルエトキシ基等が挙げられる。

40

本明細書において使用する「チエニルC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメトキシ基、チエニルエトキシ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「プリジルC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルコキシ基」中の任意の水素原子をプリジル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、プリジルメトキシ基、プリジルエトキシ基等が挙げられる。

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C₁₋₆アルキルチオ基」とは、前記定義「C₁₋₆アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルチオ基、チエニルメチル

50

チオ基、ピロリルメチルチオ基、ピリジルメチルチオ基、トリアゾリルメチルチオ基、テトラゾリルメチルチオ基、チアゾリルメチルチオ基、ピラゾリルメチルチオ基、オキサゾリルメチルチオ基、ベンゾ[1,3]ジオキソールメチルチオ基、テトラヒドロフリルメチルチオ基、フリルエチルチオ基、チエニルエチルチオ基、ピロリルエチルチオ基、ピリジルエチルチオ基、トリアゾリルエチルチオ基、テトラゾリルエチルチオ基、チアゾリルエチルチオ基、ピラゾリルエチルチオ基、オキサゾリルエチルチオ基、ベンゾ[1,3]ジオキソールエチルチオ基、テトラヒドロフリルエチルチオ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「モノ-5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルアミノ基、チエニルメチルアミノ基、ピロリルメチルアミノ基、ピリジルメチルアミノ基、トリアゾリルメチルアミノ基、テトラゾリルメチルアミノ基、チアゾリルメチルアミノ基、ピラゾリルメチルアミノ基、オキサゾリルメチルアミノ基、テトラヒドロフリルメチルアミノ基、フリルエチルアミノ基、チエニルエチルアミノ基、ピロリルエチルアミノ基、ピリジルエチルアミノ基、トリアゾリルエチルアミノ基、テトラゾリルエチルアミノ基、チアゾリルエチルアミノ基、ピラゾリルエチルアミノ基、オキサゾリルエチルアミノ基、テトラヒドロフリルエチルアミノ基、トリアゾリル-1-プロピルアミノ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「N-5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環 C_{1-6} アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルメチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフリルメチル-N-メチルアミノ基、N-フリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルエチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフリルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「 C_{6-10} アリーールオキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 C_{6-10} アリーールオキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェノキシメチル基、1-ナフチルオキシメチル基、2-ナフチルオキシメチル基、インデニルオキシメチル基、アズレニルオキシメチル基、ヘプタレニルオキシメチル基等が挙げられ、好ましくはフェノキシメチル基、1-ナフチルオキシメチル基、2-ナフチルオキシメチル基等である。

本明細書中において使用する「フェノキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子をフェノキシ基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェノキシメチル基等が挙げられる。

本明細書中において使用する「5~10員ヘテロ環オキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環オキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルオキシメチル基、チエニルオキシメチル基、ピロリルオキシメチル基、ピリジルオキシメチル基、トリアゾリルオキシメチル基、テトラゾリルオキシメチル基、チアゾリルオキシメチル基、ピラゾリルオキシメチル基、オキサゾリルオキシメチル基、ベンゾ[1,3]ジオキソールオキシメチル基、テトラヒドロフリルオキシメチル基等が挙げられ、好ましくはフリルオキシメチル基、チエニルオキシメチル基、ピロリルオキシメチル基、ピリジルオキシメチル基等である。

本明細書中において使用する「ピリジルオキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義「 C_{1-6} アルキル基」

10

20

30

40

50

「1-6 アルキル基」中の任意の水素原子をピリジル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ピリジロキシメチル基等が挙げられる。

本明細書において使用する「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有していてもよいことを意味する。

本明細書において使用する「置換基を有する」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有することを意味する。

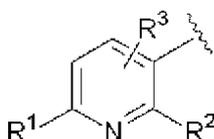
本明細書において使用する「A」は、少なくとも1個の窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基（ただし、Aは、前記置換基群 a-1 または a-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）を意味する。当該「A」として、好ましくは3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、1H-ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基またはピリド[2,3-d]ピリミジニル基等の少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5～10員ヘテロ環式基（ただし、上記各基は、前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）である。

本明細書において使用する「X」は、式 -NH-C(=Y)-(CH₂)_n- で表される基、式 -C(=Y)-NH-(CH₂)_n- で表される基、式 -C(=Z)-(CH₂)_n- で表される基、式 -CH₂-NH-(CH₂)_n- で表される基、式 -NH-CH₂-(CH₂)_n- で表される基または式 -Z-CH₂-(CH₂)_n- で表される基（式中、Y、Z および n は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。）を意味する。当該「X」として、好ましくは式 -NH-C(=Y)-CH₂- で表される基、式 -C(=Y)-NH-CH₂- で表される基、式 -CH₂-NH- で表される基または式 -NH-CH₂- で表される基（式中、Y は、前記定義と同意義を意味する。）である。

本明細書において使用する「A¹」は、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基（ただし、上記各基は、前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）を意味する。当該「A¹」として、好ましくは3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基（ただし、上記各基は、前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）であり、より好ましくは3-ピリジル基、6-キノリル基、[1,5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3,2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3,2-b]ピリジン-6-イル基（ただし、上記各基は、前記置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）であり、さらに好ましくは式

【0039】

【化18】



10

20

30

40

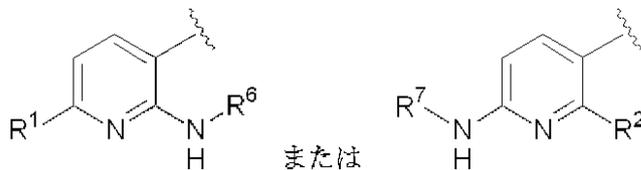
50

【0040】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。) で表される基、6-キノリル基、[1,5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3,2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3,2-b]ピリジン-6-イル基であり、特に好ましくは式

【0041】

【化19】

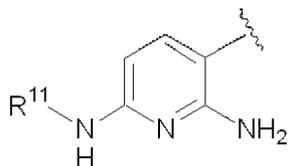


【0042】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 および R^7 は、それぞれ前記定義と同意義を意味する。) で表される基、6-キノリル基、[1,5]ナフチリジン-2-イル基、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル基またはベンゾチアゾール-6-イル基であり、最も好ましくは1)式

【0043】

【化20】

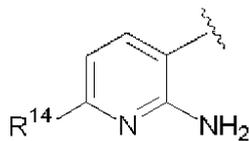


【0044】

(式中、 R^{11} は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基または2)式

【0045】

【化21】



【0046】

(式中、 R^{14} は、前記定義と同意義を意味する。) で表される基、6-キノリル基、[1,5]ナフチリジン-2-イル基またはイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル基である。

また、当該「 A^1 」として、好ましくは3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)であり、より好ましくは3-ピリジル基、ピ

10

20

30

40

50

ラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジニル基、ベンゾチアゾリニル基、ベンゾオキサゾリニル基、ベンゾイミダゾリニル基、インドリル基、ピロロピリジニル基、チエノピリジニル基、フロピリジニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリニル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群c-1およびc-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)であり、さらに好ましくは3-ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジニル基、ベンゾチアゾリニル基、ベンゾオキサゾリニル基、ベンゾイミダゾリニル基、インドリル基、ピロロピリジニル基、チエノピリジニル基、フロピリジニル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジアゾリニル基(ただし、 A^1 は、前記置換基群c'-1およびc'-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)である。

10

本明細書において使用する「式-C(=N-R^{a1})R^{a2}で表される基」(式中、R^{a1}およびR^{a2}は、前記定義と同意義を意味する。)として、好ましくは式-C(=N-OH)R^{a2}で表される基(式中、R^{a2}は、前記定義と同意義を意味する。)であり、より好ましくは式-C(=N-OH)CH₃で表される基である。

本明細書において使用する「X¹」は、式-NH-C(=O)-で表される基、式-C(=O)-NH-で表される基、式-NH-C(=S)-で表される基、式-C(=S)-NH-で表される基、式-NH-C(=NR^{y1})-で表される基または式-C(=R^{y1})-NH-で表される基(式中、R^{y1}は、前記定義と同意義を意味する。)を意味する。当該「X¹」として、好ましくは-C(=O)-NH-で表される基または式-NH-C(=O)-で表される基であり、より好ましくは-C(=O)-NH-で表される基である。

20

本明細書において使用する「E」は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジニル基、テトラゾリル基、チアゾリル基またはピラゾリル基(ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)を意味する。当該「E」として、好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群e-1およびe-2から選ばれる置換基を1または2個有する。)であり、さらに好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基またはピリジニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)であり、特に好ましくは2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基、フェニル基、2-ピリジニル基または3-ピリジニル基(ただし、上記各基は、前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。)である。

30

化合物(I-a)は、前記定義「X¹」、前記定義「A¹」および前記定義「E」を任意に組み合わせた化合物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくはX¹が式-C(=O)-NH-で表される基または式-NH-C(=O)-で表される基であり、

40

- (1) A¹が3-ピリジニル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (2) A¹が3-ピリジニル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (3) A¹が3-ピリジニル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (4) A¹が3-ピリジニル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (5) A¹が3-ピリジニル基であり、Eがピリジニル基である化合物、
- (6) A¹がキノリル基であり、Eがフリル基である化合物、
- (7) A¹がキノリル基であり、Eがチエニル基である化合物、
- (8) A¹がキノリル基であり、Eがピロリル基である化合物、
- (9) A¹がキノリル基であり、Eがフェニル基である化合物、
- (10) A¹がキノリル基であり、Eがピリジニル基である化合物、

50

- (1 1) A¹ がナフチリジニル基であり、E がフリル基である化合物、
- (1 2) A¹ がナフチリジニル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (1 3) A¹ がナフチリジニル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (1 4) A¹ がナフチリジニル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (1 5) A¹ がナフチリジニル基であり、E がピリジル基である化合物、
- (1 6) A¹ がキノキサリニル基であり、E がフリル基である化合物、
- (1 7) A¹ がキノキサリニル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (1 8) A¹ がキノキサリニル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (1 9) A¹ がキノキサリニル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (2 0) A¹ がキノキサリニル基であり、E がピリジル基である化合物、 10
- (2 1) A¹ がイミダゾピリジル基であり、E がフリル基である化合物、
- (2 2) A¹ がイミダゾピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (2 3) A¹ がイミダゾピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (2 4) A¹ がイミダゾピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (2 5) A¹ がイミダゾピリジル基であり、E がピリジル基である化合物、
- (2 6) A¹ がベンゾチアゾリル基であり、E がフリル基である化合物、
- (2 7) A¹ がベンゾチアゾリル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (2 8) A¹ がベンゾチアゾリル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (2 9) A¹ がベンゾチアゾリル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (3 0) A¹ がベンゾチアゾリル基であり、E がピリジル基である化合物、 20
- (3 1) A¹ が 1 H - ピロロピリジル基であり、E がフリル基である化合物、
- (3 2) A¹ が 1 H - ピロロピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (3 3) A¹ が 1 H - ピロロピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (3 4) A¹ が 1 H - ピロロピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (3 5) A¹ が 1 H - ピロロピリジル基であり、E がピリジル基である化合物、
- (3 6) A¹ がチエノピリジル基であり、E がフリル基である化合物、
- (3 7) A¹ がチエノピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (3 8) A¹ がチエノピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (3 9) A¹ がチエノピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (4 0) A¹ がチエノピリジル基であり、E がピリジル基である化合物、 30
- (4 1) A¹ がフロピリジル基であり、E がフリル基である化合物、
- (4 2) A¹ がフロピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (4 3) A¹ がフロピリジル基であり、E がピロリル基である化合物
- (4 4) A¹ がフロピリジル基であり、E がフェニル基である化合物または
- (4 5) A¹ がフロピリジル基であり、E がピリジル基である化合物 (ただし、A¹ は、前記置換基群 a - 1 および a - 2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は、前記置換基群 a - 1 および a - 2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。) であり、より好ましくは X¹ が式 - C (= O) - NH - で表される基であり、
- (1) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E がフリル基である化合物、
- (2) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、 40
- (3) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (4) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (5) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E がピリジル基である化合物、
- (6) A¹ が 6 - キノリル基であり、E がフリル基である化合物、
- (7) A¹ が 6 - キノリル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (8) A¹ が 6 - キノリル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (9) A¹ が 6 - キノリル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (1 0) A¹ が 6 - キノリル基であり、E がピリジル基である化合物、
- (1 1) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E がフリル基である化合物

- (12) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (13) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (14) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (15) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E がピリジル基である化合物、
- (16) A¹ がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E がフリル基である化合物、
- (17) A¹ がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (18) A¹ がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (19) A¹ がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (20) A¹ がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E がピリジル基である化合物、
- (21) A¹ がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E がフリル基である化合物、
- (22) A¹ がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (23) A¹ がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (24) A¹ がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E がフェニル基である化合物または
- (25) A¹ がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E がピリジル基である化合物 (ただし、A¹ は、前記置換基群 c - 1 および c - 2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は、前記置換基群 e - 1 および e - 2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。) であり、さらに好ましくは X¹ が式 - C (= O) - NH - で表される基であり、
- (1) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E が 2 - フリル基である化合物、
- (2) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E が 2 - チエニル基である化合物、
- (3) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E が 3 - ピロリル基である化合物、
- (4) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (5) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E が 2 - ピリジル基である化合物、
- (6) A¹ が 3 - ピリジル基であり、E が 3 - ピリジル基である化合物、
- (7) A¹ が 6 - キノリル基であり、E が 2 - フリル基である化合物、
- (8) A¹ が 6 - キノリル基であり、E が 2 - チエニル基である化合物、
- (9) A¹ が 6 - キノリル基であり、E が 3 - ピロリル基である化合物、
- (10) A¹ が 6 - キノリル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (11) A¹ が 6 - キノリル基であり、E が 2 - ピリジル基である化合物、
- (12) A¹ が 6 - キノリル基であり、E が 3 - ピリジル基である化合物、
- (13) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E が 2 - フリル基である化合物、
- (14) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E が 2 - チエニル基である化合物、
- (15) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E が 3 - ピロリル基である化合物、
- (16) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (17) A¹ が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E が 2 - ピリジル基である化合物、

10

20

30

40

50

(18) A^1 が [1 , 5] ナフチリジン - 2 - イル基であり、E が 3 - ピリジル基である化合物、

(19) A^1 がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E が 2 - フリル基である化合物、

(20) A^1 がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E が 2 - チエニル基である化合物、

(21) A^1 がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E が 3 - ピロリル基である化合物、

(22) A^1 がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E がフェニル基である化合物、

(23) A^1 がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E が 2 - ピリジル基である化合物、

(24) A^1 がイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル基であり、E が 3 - ピリジル基である化合物、

(25) A^1 がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E が 2 - フリル基である化合物、

(26) A^1 がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E が 2 - チエニル基である化合物、

(27) A^1 がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E が 3 - ピロリル基である化合物、

(28) A^1 がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E がフェニル基である化合物、

(29) A^1 がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E が 2 - ピリジル基である化合物または

(29) A^1 がベンゾチアゾール - 6 - イル基であり、E が 3 - ピリジル基である化合物 (ただし、 A^1 は、前記置換基群 c - 1 および c - 2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は、前記置換基群 g - 1 および g - 2 から選ばれる置換基を 1 個有する。) である。

化合物 (I - b) は、前記定義「 X^2 」、前記定義「 A^2 」および前記定義「 R^{10} 」を任意に組み合わせた化合物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは

(1) X^2 が式 - O - CH₂ - で表される基であり、 A^2 が 6 - キノリル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ基である化合物、

(2) X^2 が式 - S - CH₂ - で表される基であり、 A^2 が 6 - キノリル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ基である化合物、

(3) X^2 が式 - C (= O) - CH₂ - で表される基であり、 A^2 が 6 - キノリル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリールオキシ基である化合物、

(4) X^2 が式 - C (= O) - CH₂ - で表される基であり、 A^2 が 6 - キノリル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ基である化合物、

(5) X^2 が式 - NH - CH₂ - で表される基であり、 A^2 が 6 - キノリル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ基である化合物、

(6) X^2 が式 - CH₂ - NH - で表される基であり、 A^2 が 6 - キノリル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ基である化合物、

(7) X^2 が式 - NH - CH₂ - で表される基であり、 A^2 が 4 - キナゾリニル基であり、 R^{10} が C₁₋₆ アルキル基である化合物、

(8) X^2 が式 - NH - CH₂ - で表される基であり、 A^2 が 4 - キナゾリニル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ基である化合物または

(9) X^2 が式 - NH - CH₂ - で表される基であり、 A^2 がアミノ基を有していてもよいピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ基である化合物であり、より好ましくは

(1) X^2 が式 - NH - CH₂ - で表される基であり、 A^2 が 6 - キノリル基であり、 R^{10} が C₆₋₁₀ アリール C₁₋₆ アルコキシ基である化合物、

(2) X^2 が式 - CH₂ - NH - で表される基であり、 A^2 が 6 - キノリル基であり、R

10

20

30

40

50

- R^{10} が C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基である化合物、
 (3) X^2 が式 -NH-CH₂- で表される基であり、 A^2 が 4-キナゾリニル基であり、
 R^{10} が C_{1-6} アルキル基である化合物、
 (4) X^2 が式 -NH-CH₂- で表される基であり、 A^2 が 4-キナゾリニル基であり、
 R^{10} が C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基である化合物または
 (5) X^2 が式 -NH-CH₂- で表される基であり、 A^2 がアミノ基を有していてもよいピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル基であり、 R^{10} が C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ基である化合物である。

本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理的に許容される塩が好ましい。

10

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えば、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

20

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

本明細書において使用する「抗真菌剤」は、真菌感染症の予防剤または治療剤を意味する。

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物またはその薬理的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；例えば、流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；例えば、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；例えば、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；例えば、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；例えば、グルコース、ショ糖等の糖；例えば、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等があげられる。賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース

30

40

50

、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る化合物またはその薬理的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、例えば、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防霉剤、着色料、香料等を添加することができるが、本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

10

20

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。

本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

30

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1 - 10000 mg、好ましくは10 - 2000 mgを1日1 - 数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常成人として1日あたり、通常0.1 mg - 10000 mgであり、好ましくは1 mg - 2000 mgである。

本発明に係る、式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)という。)の製造法について述べる。本発明に係る化合物は、通常有機合成手段を用いて合成することができるが、例えば化合物(I)のうち、以下の式(1a)、式(2a)、式(3a)、式(3b)、式(3c)、式(3d)および式(3e)で示される化合物(以下、それぞれ化合物(1a)、化合物(2a)、化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)および化合物(3e)という。)は、以下の[製造方法1]ないし[製造方法3]等に示す方法により合成することができる。また、本発明に係る、化合物(I)におけるAおよびE上の置換基の変換は、以下の[製造方法4-1]ないし[製造方法4-5]等に示す方法により行うことができる。

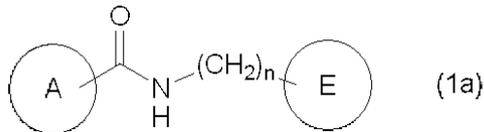
40

[一般合成方法]

[製造方法1]化合物(1a)の代表的製造方法

【0047】

【化22】



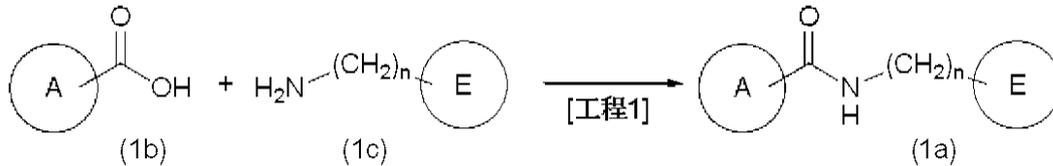
【0048】

〔式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。〕

〔製造方法1-1〕アミド化

【0049】

【化23】



【0050】

〔式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。〕

化合物(1b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(1c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または〔製造方法1-2-1〕等に記載の方法で製造することもできる。

〔工程1〕

本工程は、化合物(1b)と化合物(1c)とを溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより、化合物(1a)を得る工程である。使用される溶媒は特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。縮合剤としては、例えば、Bop(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(トリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、WSC(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)、DCC(N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、CDI(カルボニルジイミダゾール)、ジエチルホスホリルシアニド等が挙げられる。化合物(1c)は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。また必要に応じて1当量から過剰量の有機塩基、例えばトリエチルアミン等を加えても良い。反応温度は室温から80であり、反応時間は10分から30時間である。

また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(1b)と化合物(1c)から化合物(1a)を製造することもできる。

別法(1)：化合物(1b)を酸塩化物とした後、該酸塩化物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。酸塩化物を得る工程は、無溶媒あるいは、例えば、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒存在下、化合物(1b)に対して1当量から過剰量の酸塩化物合成試薬を反応させることで行われる。反応系中に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えても良い。酸塩化物合成試薬としては、例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

酸塩化物と化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド等の溶媒中、酸塩化物に対して1当量から3当量の塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基または炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基存在下、酸塩化物と化合物(1c)とを反応させることにより行われる。化合物(1c)は酸塩化物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0 から還流温度である。

別法(2)：化合物(1b)を混合酸無水物とした後、該混合酸無水物と化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。混合酸無水物を得る工程は、例えば、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物(1b)および、例えば、クロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル類を反応させることで行われる。クロロギ酸エステル類および塩基は、化合物(1b)に対して1当量から2当量用いる。反応時間は10分から5時間

10

である。反応温度は0 から室温である。
混合酸無水物と化合物(1c)を縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド等の溶媒中、混合酸無水物と化合物(1c)を反応させることにより行われる。化合物(1c)は混合酸無水物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0 から50

である。
別法(3)：化合物(1b)を活性エステルとした後、該活性エステルと化合物(1c)とを反応させて化合物(1a)を得ることができる。活性エステルを得る工程は、例えば、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、DCC等の縮合剤存在下、化合物(1b)および活性エステル合成試薬を反応させることにより行われる。活性エステル合成試薬としては、例えば、N - ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。活性エステル合成試薬および縮合剤は化合物(1b)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0 から室温である。反応時間は2時間から24時間である。

20

活性エステルと化合物(1c)とを縮合させる工程は、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド等の溶媒中、活性エステルと化合物(1c)を反応させることで行われる。化合物(1c)は活性エステルに対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0 から50 であり、反応時間は10分から24時間である。

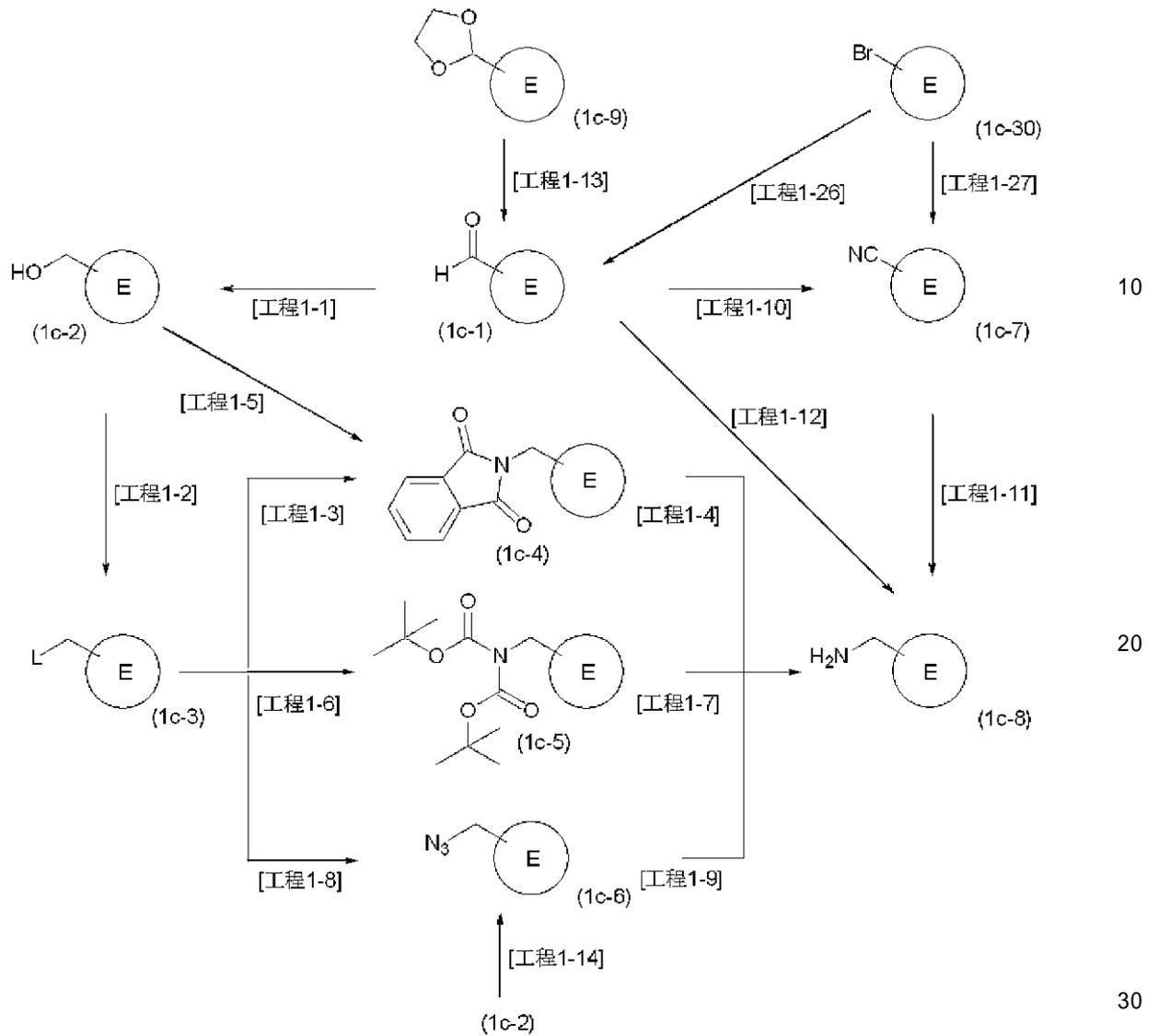
なお、[工程1]の後に、公知の方法を用いて化合物(1a)のAおよびE上の置換基を変換することができ、さらに[製造方法4-1]または[製造方法4-4]に記載の方法を用いて化合物(1a)のA上の置換基を、[製造方法4-2]、[製造方法4-3]または[製造方法4-5]等に記載の方法を用いて化合物(1a)のE上の置換基を変換することもできる。

30

[製造方法1-2-1]化合物(1c)の製造方法

【0051】

【化24】



【0052】

〔式中、Eは、前記定義と同意義を意味する；Lは、ハロゲン原子、メタンシルホニルオキシ基またはp-トルエンシルホニルオキシ基等の脱離基を意味する。〕

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中の製造例に記載の方法および〔製造方法1-2-2〕ないし〔製造方法1-2-6〕に記載の方法を用いて製造することもできる。さらに、〔製造方法4-2〕ないし〔製造方法4-5〕等に記載の方法を用いてE上の置換基を変換することにより、上記工程図中の各化合物を製造することもできる。

〔工程1-1〕

本工程は、化合物(1c-1)を還元して化合物(1c-2)を得る工程である。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等を使用することができ、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を使用することができる。還元剤は化合物(1c-1)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0 から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

〔工程1-2〕

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基を脱離基に変換して化合物(1c-3)を得る工程である。

Lがメタンシルホニルオキシ基またはp-トルエンシルホニルオキシ基の場合、例えば

10

20

30

40

50

、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)およびメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドを反応させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して2当量から6当量用いる。メタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドは化合物(1c-2)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は0から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

Lが塩素原子の場合、化合物(1c-2)に、例えば、チオニルクロリド、オキサリルクロリド等の塩素化試薬を作用させることにより化合物(1c-3)を得ることができる。塩素化試薬は化合物(1c-2)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

10

[工程1-3]

本工程は、化合物(1c-3)とフタルイミドとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)とフタルイミドとを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミドは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は、室温から160である。反応時間は10分から48時間である。

[工程1-4]

本工程は、化合物(1c-4)より化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、化合物(1c-4)に対して1当量から過剰量のヒドラジン水和物を加えることにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は80から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

20

[工程1-5]

本工程は、化合物(1c-2)とフタルイミドとを反応させて化合物(1c-4)を得る工程である。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(1c-2)、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(1c-4)を得ることができる。フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(1c-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-20から80であり、反応時間は5分から48時間である。

30

[工程1-6]

本工程は、化合物(1c-3)とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させて化合物(1c-5)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(1c-3)とtert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させることにより化合物(1c-5)を得ることができる。塩基は化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。tert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンは化合物(1c-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から80であり、反応時間は1時間から24時間である。

[工程1-7]

本工程は、化合物(1c-5)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護して化合物(1c-8)を得る工程である。無溶媒あるいは、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物(1c-5)に対して2当量から過剰量のトリフルオロ酢酸等の酸存在下、化合物(1c-5)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護することにより化合物(1c-8)を得ることができる。反応温度は0から60であり、反応時間は10分から24時間である。

40

[工程1-8]

本工程は、化合物(1c-3)の脱離基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物(1c-3)と、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化試薬を反応させることによ

50

り化合物(1c-6)を得ることができる。アジド化試薬は化合物(1c-3)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から80度であり、反応時間は10分から48時間である。

[工程1-9]

本工程は、化合物(1c-6)のアジド基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、リンドラー触媒を用いて接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。リンドラー触媒は化合物(1c-6)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温から80度であり、反応時間は30分から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

別法としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンを用いて作用させることにより化合物(1c-8)を得ることができる。トリフェニルホスピンは化合物(1c-6)に対して1.0当量から2.0当量用いる。

[工程1-10]

本工程は、化合物(1c-1)のホルミル基をシアノ基に変換して化合物(1c-7)を得る工程である。例えば、エタノール等の溶媒中、化合物(1c-1)に対して1当量から3当量のヒドロキシアミン・塩酸塩を反応させることによりオキシム体を得た後、該オキシム体に、CDIを作用させて脱水反応を行なうことにより化合物(1c-7)を得ることができる。CDIはオキシム体に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[工程1-11]

本工程は、化合物(1c-7)のシアノ基を還元して化合物(1c-8)を得る工程である。例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元反応を行うか、水素雰囲気下、例えば、ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより、化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、還元剤を用いて還元反応を行う場合には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、例えば、トルエン等の炭化水素類が、接触水素化を行う場合には、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が使用される。還元剤は化合物(1c-7)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から80度であり、反応時間は10分から24時間である。接触水素化を行う場合の反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程1-12]

本工程は、化合物(1c-1)より化合物(1c-8)を得る工程である。アンモニアを含む溶媒中、水素雰囲気下ラネーニッケル等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより化合物(1c-8)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が用いられる。反応温度は室温から80度であり、反応時間は1時間から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程1-13]

本工程は、化合物(1c-9)のアセタール基を脱保護して化合物(1c-1)を得る工程である。化合物(1c-9)を有機溶媒に溶解し、例えば、塩酸、硫酸またはクエン酸等の酸の水溶液を作用させて化合物(1c-1)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は室温から60度であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程1-14]

本工程は、化合物(1c-2)の水酸基をアジド基に変換して化合物(1c-6)を得る工程である。例えば、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン等の有機塩基存在下、化合物(1c-2)とジフェニルホスホリルアジドとを反応させることにより化合物(1c-6)を得ることができる。有機塩基は化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。ジフェニルホスホリルアジドは化合物(1c-2)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室

10

20

30

40

50

温から 80 °C であり、反応時間は 10 分から 48 時間である。

[工程 1 - 26]

本工程は、化合物 (1c - 30) をホルミル化して化合物 (1c - 1) を得る工程である。化合物 (1c - 30) に対して、1 当量から 1.5 当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、ホルミル化剤を反応させ、化合物 (1c - 1) を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n - ブチルリチウム等を使用することができる。ホルミル化剤としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N - ホルミルモルホリン等を使用することができる。ホルミル化剤は化合物 (1c - 30) に対して 1 当量から 2 当量用いる。反応温度は - 80 °C から室温であり、反応時間は 5 分から 12 時間である。

10

[工程 1 - 27]

本工程は、化合物 (1c - 30) をシアノ化して化合物 (1c - 7) を得る工程である。例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物 (1c - 30) とシアニ化亜鉛とを、窒素雰囲気下において、触媒存在下、反応させることにより化合物 (1c - 7) を得ることができる。触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を用いることができる。シアニ化亜鉛は化合物 (1c - 30) に対して 1 当量から 2 当量用いる。触媒は化合物 (1c - 30) に対して 0.01 当量から 0.1 当量用いる。反応温度は 50 °C から還流温度であり、反応時間は 5 分から 24 時間である。

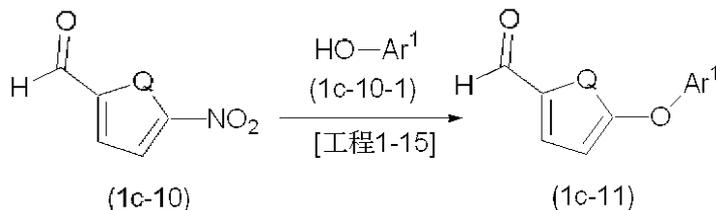
別法：例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン等の溶媒中、化合物 (1c - 30) とシアニ化銅とを、窒素雰囲気下において反応させることにより化合物 (1c - 7) を得ることができる。シアニ化銅は化合物 (1c - 30) に対して 1 当量から過剰量用いる。反応温度は 50 °C から還流温度であり、反応時間は 10 分から 72 時間である。

20

[製造方法 1 - 2 - 2] 化合物 (1c - 1) である化合物 (1c - 11) の製造方法

【 0053 】

【 化 25 】



30

【 0054 】

[式中、Q は、酸素原子または硫黄原子を意味する；Ar¹ は、以下の置換基群 i から選ばれる置換基を 1 または 2 個有していてもよい C₆-₁₀ アリール基または以下の置換基群 i から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよ芳香族の 5 ~ 10 員ヘテロ環式基を意味する。

[置換基群 i]

ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、カルバモイル基、C₁-₆ アルキル基、C₃-₈ シクロアルキル基、C₁-₆ アルコキシ基、C₁-₆ アルキルカルボニル基、C₁-₆ アルコキシカルボニル基、C₁-₆ アルキルスルホニル基、モノ - C₆-₁₀ アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基]

40

化合物 (1c - 10) は、市販品をそのまま用いることができる。化合物 (1c - 10 - 1) は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程 1 - 15]

本工程は、化合物 (1c - 10) と化合物 (1c - 10 - 1) とを反応させて化合物 (1c - 11) を得る工程である。例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスル

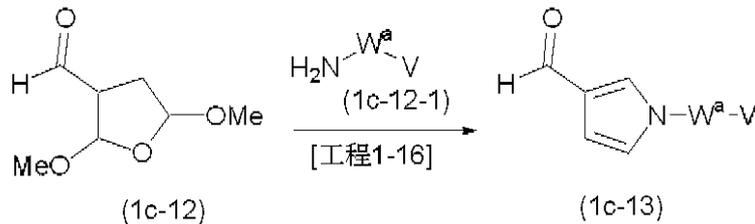
50

ホキシド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-11)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-10)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-10)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0 から80 であり、反応時間は5分から1時間である。

[製造方法1-2-3]化合物(1c-1)である化合物(1c-13)の製造方法

【0055】

【化26】



10

【0056】

[式中、Vは、C₁-6アルキル基、C₂-6アルケニル基、C₂-6アルキニル基、C₃-8シクロアルキル基、C₆-10アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C₃-8シクロアルキルC₁-6アルキル基、C₆-10アリールC₁-6アルキル基または5~10員ヘテロ環C₁-6アルキル基を意味する；W^aは、単結合または酸素原子を意味する。]

20

化合物(1c-12)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-12-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

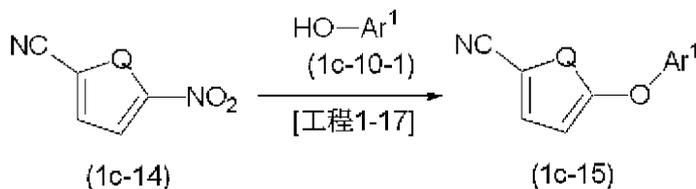
[工程1-16]

本工程は、化合物(1c-12)と化合物(1c-12-1)とを反応させて化合物(1c-13)を得る工程である。溶媒としては、例えば、酢酸等が用いられる。化合物(1c-12-1)は化合物(1c-12)に対して1当量用いる。反応温度は50 から110 であり、反応時間は5分から1時間である。

[製造方法1-2-4]化合物(1c-7)である化合物(1c-15)の製造方法

【0057】

【化27】



30

【0058】

[式中、QおよびAr¹は、前記定義と同意義を意味する。]

40

化合物(1c-14)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-17]

本工程は、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-15)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-15)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-14)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-14)に対して2当量から

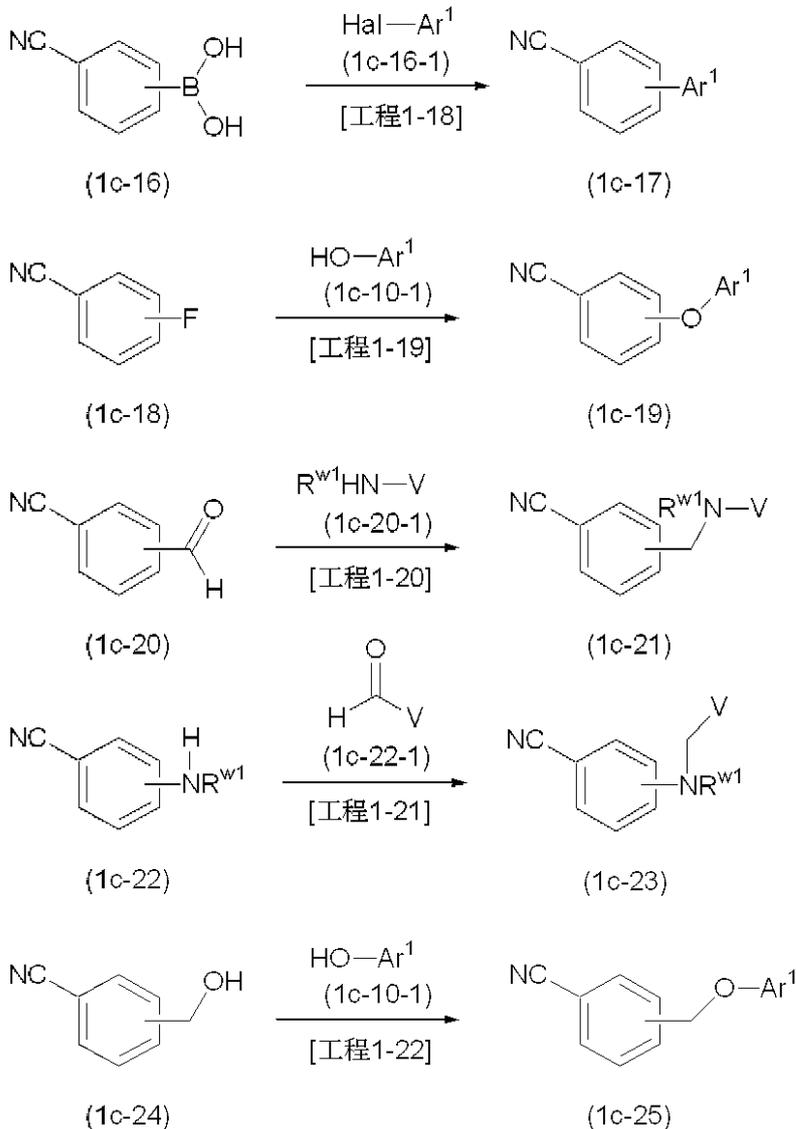
50

3 当量用いる。反応温度は室温から 80 であり、反応時間は 1 時間から 72 時間である。

[製造方法 1 - 2 - 5] 化合物 (1 c - 7) である化合物 (1 c - 1 7)、化合物 (1 c - 1 9)、化合物 (1 c - 2 1)、化合物 (1 c - 2 3) および化合物 (1 c - 2 5) の製造方法

【 0 0 5 9 】

【 化 2 8 】



10

20

30

【 0 0 6 0 】

[式中、V および Ar¹ は、前記定義と同意義を意味する；R^{w1} は、水素原子または C₁ - 6 アルキル基を意味する；Hal は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。]

40

化合物 (1 c - 1 6)、化合物 (1 c - 1 8)、化合物 (1 c - 2 0)、化合物 (1 c - 2 2)、化合物 (1 c - 2 4)、化合物 (1 c - 1 6 - 1)、化合物 (1 c - 1 0 - 1)、化合物 (1 c - 2 0 - 1) および化合物 (1 c - 2 2 - 1) は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程 1 - 1 8]

本工程は、化合物 (1 c - 1 6) と化合物 (1 c - 1 6 - 1) とをカップリング反応させて化合物 (1 c - 1 7) を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の塩基および、例えば、酢

50

酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)またはジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)等の触媒存在下、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とを反応させることにより化合物(1c-17)を得ることができる。塩基は化合物(1c-16)に対して1.5当量から過剰量用いる。触媒は化合物(1c-16)に対して0.05当量から0.3当量用いる。

[工程1-19]

本工程は、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-19)を得る工程である。ジメチルスルホキシド等の溶媒中、カリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-19)を得ることができる。塩基は化合物(1c-18)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は80 から220 であり、反応時間は30分から48時間である。

10

[工程1-20]

本工程は、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-21)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の溶媒中、例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤および酢酸存在下、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(1c-21)を得ることができる。還元剤は化合物(1c-20)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から60 であり、反応時間は10分から24時間である。

20

[工程1-21]

本工程は、化合物(1c-22)と化合物(1c-22-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-23)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(1c-23)を製造することができる。

[工程1-22]

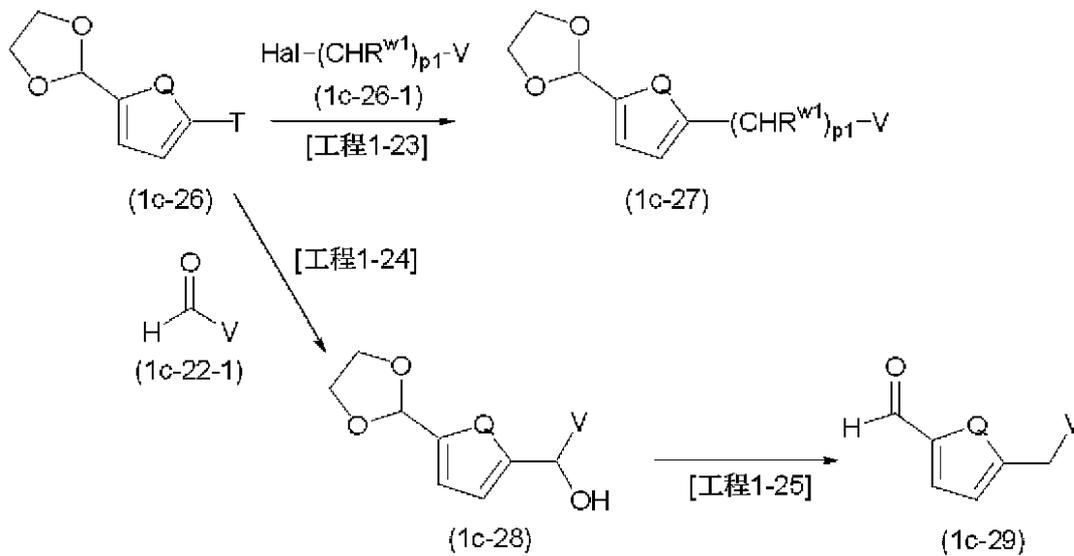
本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-25)を得る工程である。例えば、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-25)を得ることができる。塩基は化合物(1c-24)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から80 であり、反応時間は10分から24時間である。

30

[製造方法1-2-6]化合物(1c-9)である化合物(1c-27)および化合物(1c-1)である化合物(1c-29)の製造方法

【0061】

【化29】



10

【0062】

〔式中、 $\text{R}^{\text{w}1}$ 、V、QおよびHalは、前記定義と同意義を意味する；p1は、1または2の整数を意味する；Tは、Qが酸素原子の場合には水素原子を、Qが硫黄原子の場合には臭素原子を意味する。〕

20

化合物(1c-26)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-26-1)および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

〔工程1-23〕

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(1c-27)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-26-1)を反応させ、化合物(1c-27)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム等を使用することができる。反応温度は-80 から室温である。

30

〔工程1-24〕

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-22-1)とを反応させて化合物(1c-28)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-22-1)を反応させ、化合物(1c-28)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム等を使用することができる。また、反応系中にヨウ化銅(I)または臭化銅(I)を、化合物(1c-26)に対して0.1当量から1当量加えてもよい。反応温度は-80 から室温である。

〔工程1-25〕

40

本工程は、化合物(1c-28)の水酸基の脱離とアセタール基の脱保護を同時に行い、化合物(1c-29)を得る工程である。化合物(1c-28)をトリメチルシリルヨードで処理することにより水酸基の脱離とアセタール基の脱保護が同時に起こり、化合物(1c-29)が得られる。トリメチルシリルヨードは化合物(1c-28)に対して2当量から6当量用いる。また、トリメチルシリルヨードはトリメチルシリルクロリドおよびヨウ化ナトリウムから反応溶液中で調製してそのまま使用しても良い。溶媒としては、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。反応温度は0 から60 であり、反応時間は5分から6時間である。

別法：化合物(1c-28)の水酸基をアセチル基に変換した後、該アセチル基を脱離させ、次いでアセタール基の脱保護を行うことで、化合物(1c-29)を得ることがで

50

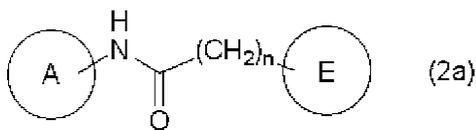
きる。水酸基のアセチル基への変換は、例えば無水酢酸やアセチルクロリド等のアセチル化試薬を用いて行うことができる。反応系中に、例えば、N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基を、化合物(1c-28)に対して1当量から過剰量添加しても良い。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等を使用することができる。また、塩基として添加するピリジンをそのまま溶媒として使用しても良い。アセチル化試薬は化合物(1c-28)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0 から60 であり、反応時間は1時間から36時間である。アセチル基の脱離は、例えば水素雰囲気下で、例えば、エタノール、メタノール等の溶媒中、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等の触媒を用いて行うことができる。反応温度は室温から80 であり、反応時間は5時間から36時間である。アセ

10

[製造方法2]化合物(2a)の代表的製造方法

【0063】

【化30】



【0064】

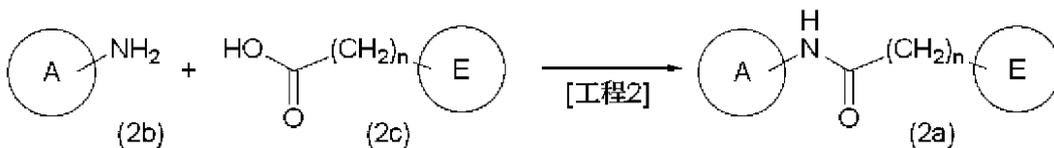
20

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法2-1]アミド化

【0065】

【化31】



【0066】

30

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(2c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法2-2-1]等に記載の方法で製造することもできる。

[工程2]

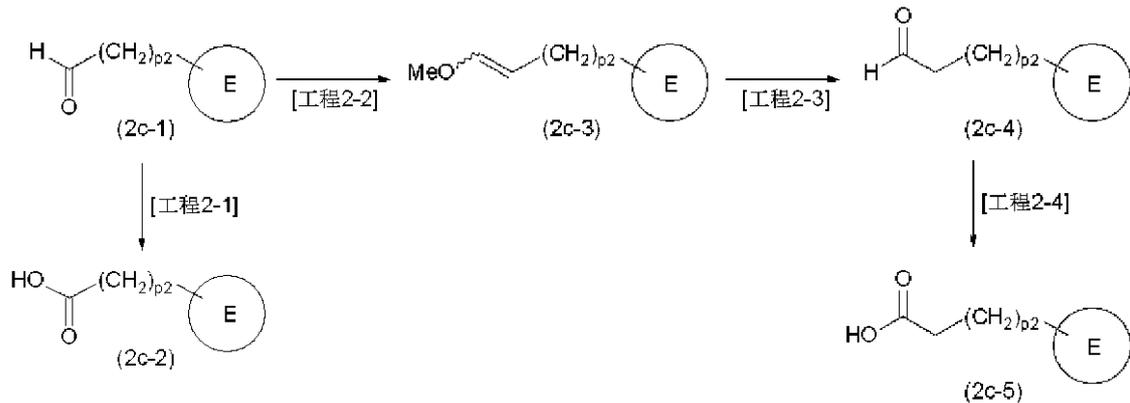
化合物(2a)は、化合物(2b)と化合物(2c)を溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより得られる。[工程1]と同様の方法で化合物(2a)を製造することができる。

40

[製造方法2-2-1]化合物(2c)である化合物(2c-2)および化合物(2c)である化合物(2c-5)の製造方法

【0067】

【化32】



10

【0068】

〔式中、Eは、前記定義と同意義を意味する；p2は、0ないし2の整数を意味する。〕
化合物(2c-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

〔工程2-1〕

本工程は、化合物(2c-1)を酸化して化合物(2c-2)を得る工程である。化合物(2c-1)をtert-ブタノールおよび水との混合溶媒(好ましい混合比率は、tert-ブタノール：水=10：1～2：1)に溶解し、化合物(2c-1)に対して3当量から10当量の2-メチル-2-ブテン、1当量から2当量の亜塩素酸ナトリウムおよび1当量から2当量のリン酸二水素ナトリウムを反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は室温であり、反応時間は10分から2時間である。

20

また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(2c-1)から化合物(2c-2)を製造することもできる。

別法(1)：化合物(2c-1)をtert-ブタノールおよび水との混合溶媒(好ましい混合比率は、tert-ブタノール：水=10：1～2：1)に溶解し、化合物(2c-1)に対して1当量から2当量の過マンガン酸カリウムおよび1当量から2当量のリン酸二水素カリウムを反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は室温であり、反応時間は10分から2時間である。

30

別法(2)：化合物(2c-1)を水酸化ナトリウム水溶液およびエタノールに溶解し、化合物(2c-1)に対して1.5当量から2当量の硝酸銀を反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は0から室温であり、反応時間は5分から24時間である。

別法(3)：化合物(2c-1)をメタノールおよびN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、化合物(2c-1)に対して1.0当量から1.5当量のピリジニウムジクロメート(PDC)を反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は-10から40であり、反応時間は10分から24時間である。

〔工程2-2〕

本工程は、化合物(2c-1)を一炭素増炭して化合物(2c-3)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒中、10から室温で、化合物(2c-1)に対して2当量から10当量のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドおよび2当量から10当量の塩基(例えば、カリウムtert-ブトキシド)を30分から2時間反応させ、次いでこの反応溶液に化合物(2c-1)を加え、室温から還流温度で30分から4時間反応させて化合物(2c-3)を得ることができる。

40

〔工程2-3〕

本工程は、化合物(2c-3)を加水分解して化合物(2c-4)を得る工程である。化合物(2c-3)を、例えば、含水メタノール、含水1,4-ジオキサン等の溶媒に溶解し、例えば、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を加え、80から還流温度で10分から16時間反応させて化合物(2c-4)を得ることができる。

50

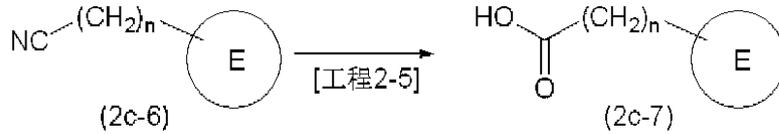
[工程 2 - 4]

本工程は、化合物 (2 c - 4) を酸化して化合物 (2 c - 5) を得る工程である。 [工程 2 - 1] と同様の方法で化合物 (2 c - 5) を製造することができる。

[製造方法 2 - 2 - 2] 化合物 (2 c) である化合物 (2 c - 7) の製造方法

【 0 0 6 9 】

【 化 3 3 】



10

【 0 0 7 0 】

[式中、E および n は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物 (2 c - 6) は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程 2 - 5]

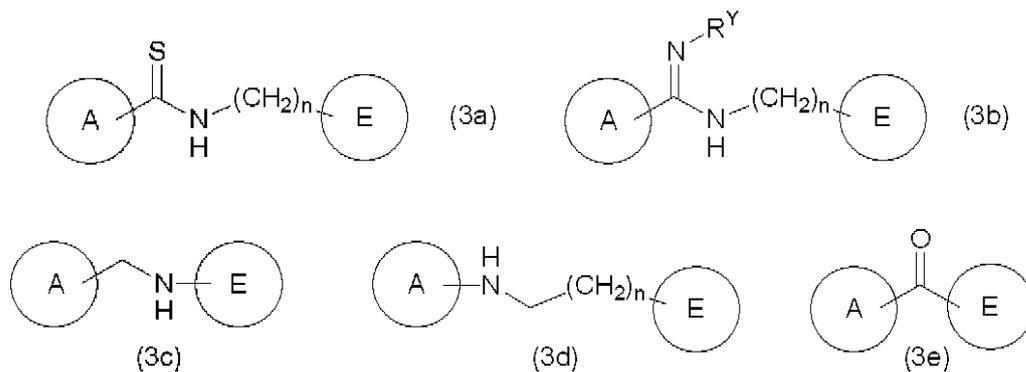
本工程は、化合物 (2 c - 6) を加水分解して化合物 (2 c - 7) を得る工程である。例えば、塩酸、硫酸等の酸の水溶液中あるいは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリの水溶液中、化合物 (2 c - 6) を加水分解することにより化合物 (2 c - 7) を得ることができる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は 1 0 分から 1 0 時間である。

20

[製造方法 3] 化合物 (3 a)、化合物 (3 b)、化合物 (3 c)、化合物 (3 d) および化合物 (3 e) の代表的製造方法

【 0 0 7 1 】

【 化 3 4 】



30

【 0 0 7 2 】

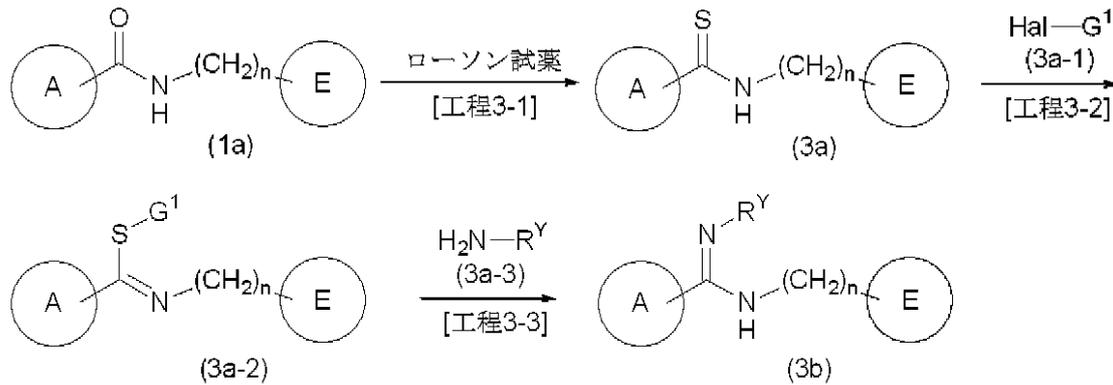
[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法 3 - 1] 化合物 (3 a) および化合物 (3 b) の代表的製造方法

【 0 0 7 3 】

40

【化35】



10

【0074】

〔式中、A、R^Y、n、EおよびHalは、前記定義と同意義を意味する；G¹は、C₆-₁₀アリール基で置換されていてもよいC₁-₆アルキル基を意味する。〕

〔工程3-1〕

本工程は、化合物(1a)をチオアミドに変換して化合物(3a)を得る工程である。化合物(1a)と2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)とを反応させて化合物(3a)を得ることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができる。ローソン試薬は化合物(1a)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

20

〔工程3-2〕

本工程は、化合物(3a)をチオイミデートに変換して化合物(3a-2)を得る工程である。化合物(3a)と化合物(3a-1)とを反応させて化合物(3a-2)を得ることができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができる。化合物(3a-1)として、好ましくは、例えば、ヨードメタン、ベンジルプロミド、(プロモメチル)ナフタレン等のアルキル化剤を用いることができる。化合物(3a-1)は化合物(3a)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

30

〔工程3-3〕

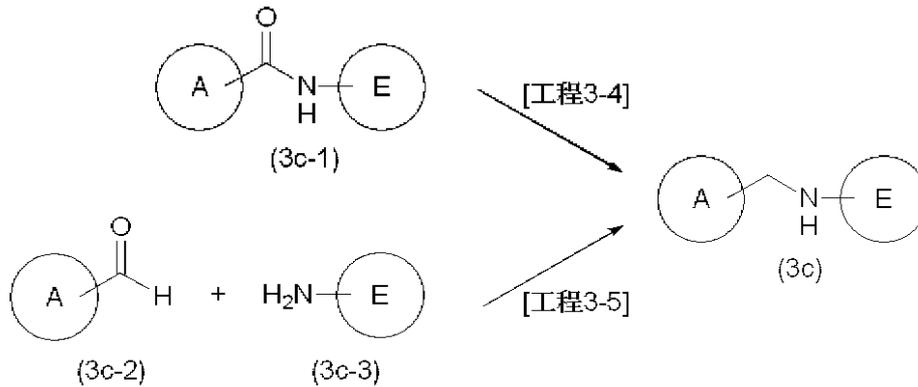
本工程は、化合物(3a-2)をアミジンに変換して化合物(3b)を得る工程である。化合物(3a-2)と化合物(3a-3)とを反応させて化合物(3b)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。化合物(3a-3)として、好ましくは、例えば、メトキシルアミン、ベンジルオキシアミン等のアルコキシアミンまたはシアナミド等を用いることができる。化合物(3a-3)は化合物(3a-2)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

〔製造方法3-2〕化合物(3c)の代表的製造方法

40

【0075】

【化36】



10

【0076】

〔式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。〕

化合物(3c-1)は、[製造方法1-1]に記載の方法を用いて製造することができる。化合物(3c-2)および化合物(3c-3)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

〔工程3-4〕

本工程は、化合物(3c-1)を還元して化合物(3c)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤存在下、化合物(3c-1)を反応させることにより化合物(3c)を得ることができる。還元剤は化合物(3c-1)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

20

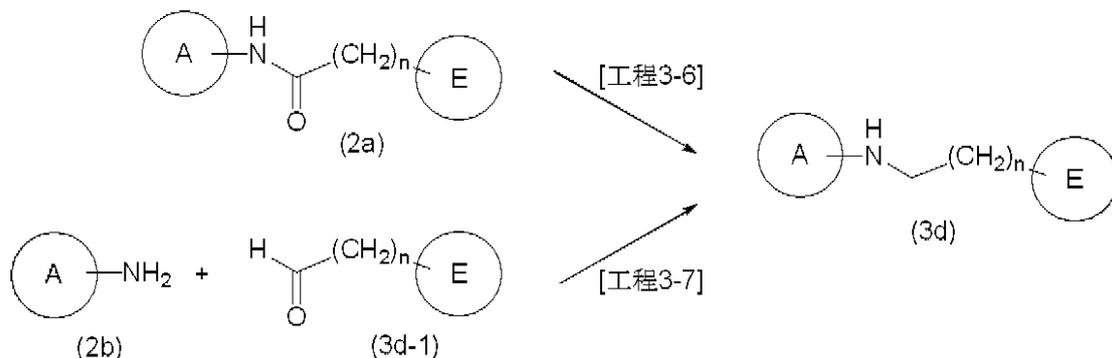
〔工程3-5〕

本工程は、化合物(3c-2)と化合物(3c-3)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(3c)を得る工程である。〔工程1-20〕と同様の方法で化合物(3c)を製造することができる。

〔製造方法3-3〕化合物(3d)の代表的製造方法

【0077】

【化37】



40

【0078】

〔式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。〕

化合物(3d-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

〔工程3-6〕

本工程は、化合物(2a)を還元して化合物(3d)を得る工程である。〔工程3-4〕と同様の方法で化合物(3d)を製造することができる。

〔工程3-7〕

本工程は、化合物(2b)と化合物(3d-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(3d)を得る工程である。〔工程1-20〕と同様の方法で化合物(3d)を

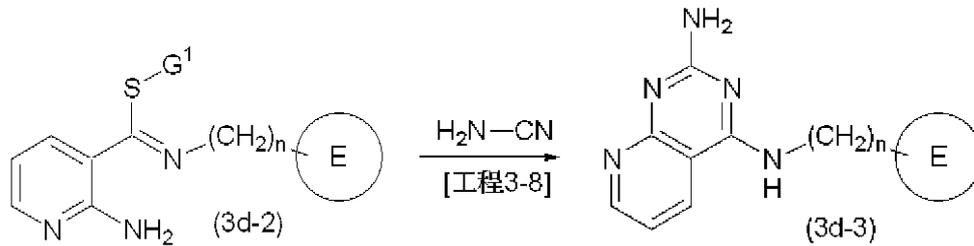
50

製造することができる。

[製造方法 3 - 3 - 1] 化合物 (3d) である化合物 (3d-3) の製造方法

【0079】

【化38】



10

【0080】

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

[工程 3 - 8]

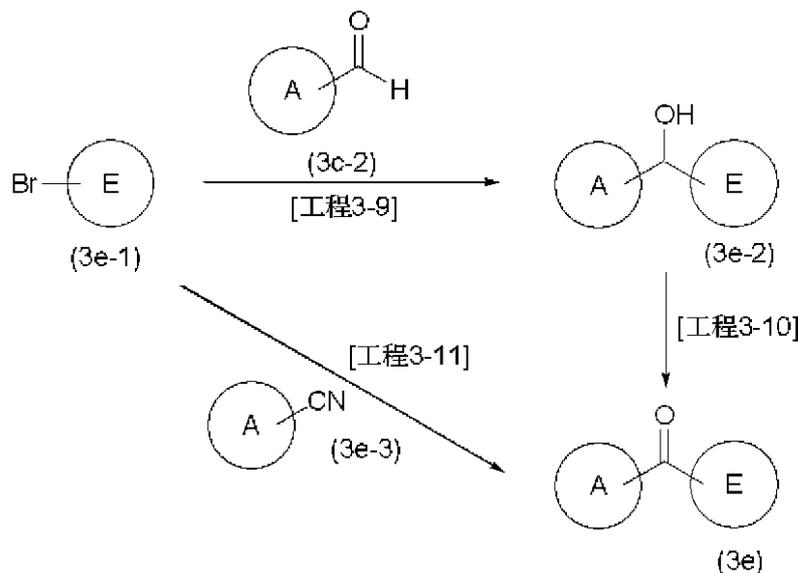
本工程は、化合物 (3d-2) とシアナミドとを反応させて化合物 (3d-3) を得る工程である。溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン等を用いることができる。シアナミドは化合物 (3d-2) に対して 2 当量から 5 当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は 10 分から 48 時間である。

20

[製造方法 3 - 4] 化合物 (3e) の代表的製造方法

【0081】

【化39】



30

【0082】

[式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。]

化合物 (3e-1)、化合物 (3c-2) および化合物 (3e-3) は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程 3 - 9]

本工程は、化合物 (3e-1) をグリニヤール試薬に変換した後、該グリニヤール試薬と化合物 (3c-2) とを反応させて化合物 (3e-2) を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、金属マグネシウムとジプロモエタン等の開始剤存在下、化合物 (3e-1) のグリニヤール試薬を調製し、該グリニヤール試薬と化合物 (3c-2) とを反応させることにより化合物 (3e-2) を得ることができる。金属マグネシウムは化合物 (3e-1) に対して 1 当量から 1.2 当量用いる。開始剤は化合物 (

50

3 e - 1) に対して触媒量用いる。反応温度は 0 から還流温度であり、反応時間は 1 0 分から 2 4 時間である。

[工程 3 - 1 0]

本工程は、化合物 (3 e - 2) の水酸基を酸化して化合物 (3 e) を得る工程である。例えば、クロロホルム、アセトン等の溶媒中、例えば、二酸化マンガン等の酸化剤存在下、化合物 (3 e - 2) を反応させることにより化合物 (3 e) を得ることができる。酸化剤は化合物 (3 e - 2) に対して 2 当量から 1 0 当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は 1 0 分から 2 4 時間である。

[工程 3 - 1 1]

本工程は、化合物 (3 e - 1) をグリニヤール試薬に変換した後、該グリニヤール試薬と化合物 (3 e - 3) とを反応させ、次いで加水分解を行い化合物 (3 e) を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、金属マグネシウムとジプロモエタン等の開始剤存在下、化合物 (3 e - 1) のグリニヤール試薬を調製し、該グリニヤール試薬と化合物 (3 c - 2) とを反応させ、次いで酸存在下加水分解することにより化合物 (3 e) を得ることができる。金属マグネシウムは化合物 (3 e - 1) に対して 1 当量から 1 . 2 当量用いる。開始剤は化合物 (3 e - 1) に対して触媒量用いる。反応温度は 0 から還流温度であり、反応時間は 1 0 分から 2 4 時間である。

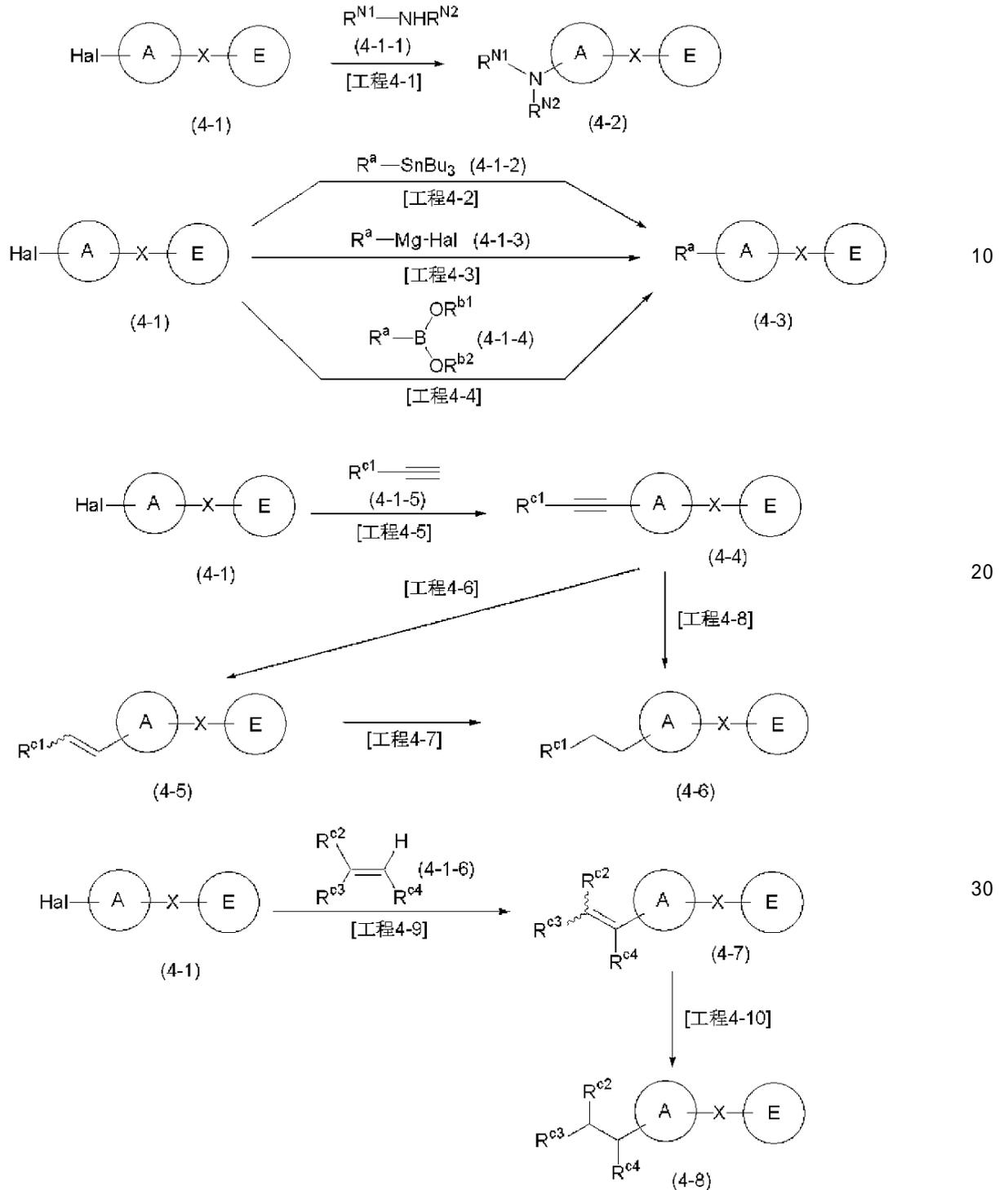
[製造方法 4 - 1] 化合物 (I) における A (ただし、A は少なくとも 1 個の窒素原子を含む芳香族の 5 ~ 1 0 員ヘテロ環式基を意味する。) 上の置換基の変換 - 1

【 0 0 8 3 】

10

20

【化40】



【0084】

〔式中、A、X（ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する）、EおよびHalは、前記定義と同意義を意味する； $\text{R}^{\text{N}1}$ は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基を意味する； $\text{R}^{\text{N}2}$ は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する； R^{a} は、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-10} アリール基または芳香族の5～10員ヘテロ環式基を意味する； $\text{R}^{\text{b}1}$ および $\text{R}^{\text{b}2}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味するか、一緒になって環状ホウ酸エステルを形成する； $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ および $\text{R}^{\text{c}4}$ は、それぞれ同一または異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、

2 - 6 アルキニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₆ - 10 アリール基または5 - 10員ヘテロ環式基を意味する。]

化合物(4 - 1 - 1)、化合物(4 - 1 - 2)、化合物(4 - 1 - 3)、化合物(4 - 1 - 4)、化合物(4 - 1 - 5)および化合物(4 - 1 - 6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4 - 1]

本工程は、化合物(4 - 1)と化合物(4 - 1 - 1)とを反応させて化合物(4 - 2)を得る工程である。溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N, N - ジメチルホルムアミド等を用いることができる。また、無溶媒で反応を行うこともできる。反応は封管中で行うのが好ましく、反応時間は1時間から60時間であり、反応温度は50 から200 である。なお、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、ピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデク - 7 - エン等の有機塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を、化合物(4 - 1)に対して2当量から過剰量加えてもよい。

10

[工程4 - 2]

本工程は、化合物(4 - 1)と化合物(4 - 1 - 2)とを反応させて化合物(4 - 3)を得る工程である。化合物(4 - 1)と化合物(4 - 1 - 2)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4 - 3)を得ることができる。触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等を使用することができる。溶媒としては、トルエン、1, 4 - ジオキサン、キシレン等を使用することができる。化合物(4 - 1 - 2)は化合物(4 - 1)に対して2当量から3当量用いる。触媒は化合物(4 - 1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は100 から140 であり、反応時間は1時間から24時間である。

20

[工程4 - 3]

本工程は、化合物(4 - 1)と化合物(4 - 1 - 3)とを反応させて化合物(4 - 3)を得る工程である。化合物(4 - 1)と化合物(4 - 1 - 3)とを触媒存在下、反応させることにより化合物(4 - 3)を得ることができる。触媒としては、例えば、ジクロロ(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ジクロロ(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等を使用することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等を使用することができる。化合物(4 - 1 - 3)は化合物(4 - 1)に対して3当量から過剰量用いる。触媒は化合物(4 - 1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。反応温度は0 から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

30

[工程4 - 4]

本工程は、化合物(4 - 1)と化合物(4 - 1 - 4)とを反応させて化合物(4 - 3)を得る工程である。化合物(4 - 1)と化合物(4 - 1 - 4)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4 - 3)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリ - tert - ブチルホスフィン等)を、化合物(4 - 1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム等を使用することができる。本反応は好ましくは、例えば、窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行い、溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、水等を使用することができる。使用する試薬により、テトラブチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩を加えて行うこともできる。触

40

50

媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[工程4-5]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-4)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-4)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、トルエン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、化合物(4-1)に対して0.1当量から0.3当量のヨウ化銅(I)やテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加してもよい。化合物(4-1-5)は化合物(4-1)に対して1当量から5当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150度であり、反応時間は30分から24時間である。

[工程4-6]

本工程は、化合物(4-4)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-5)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、リンドラー触媒またはパラジウム-硫酸バリウム等の触媒を用いることにより、化合物(4-5)を得ることができる。好ましい溶媒は酢酸エチルである。良好な結果を得るため、化合物(4-4)に対して0.1当量から1当量のキノリンを添加してもよい。触媒は化合物(4-4)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は15分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程4-7]

本工程は、化合物(4-5)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下において、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、二酸化白金等の触媒を用いることにより、化合物(4-6)を得ることができる。触媒は化合物(4-5)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は5分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程4-8]

本工程は、化合物(4-4)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-6)を製造することができる。

[工程4-9]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-7)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-7)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、リン配位子(例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン

10

20

30

40

50

、2 - (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) ビフェニル等) を、化合物 (4 - 1) に対して 0 . 2 5 当量から 1 . 5 当量添加してもよい。化合物 (4 - 1 - 6) は化合物 (4 - 1) に対して 1 当量から 4 当量用いる。触媒は化合物 (4 - 1) に対して 0 . 0 5 当量から 0 . 3 当量用いる。塩基は化合物 (4 - 1) に対して 2 当量から 5 当量用いる。反応温度は室温から 1 5 0 であり、反応時間は 5 分から 2 4 時間である。

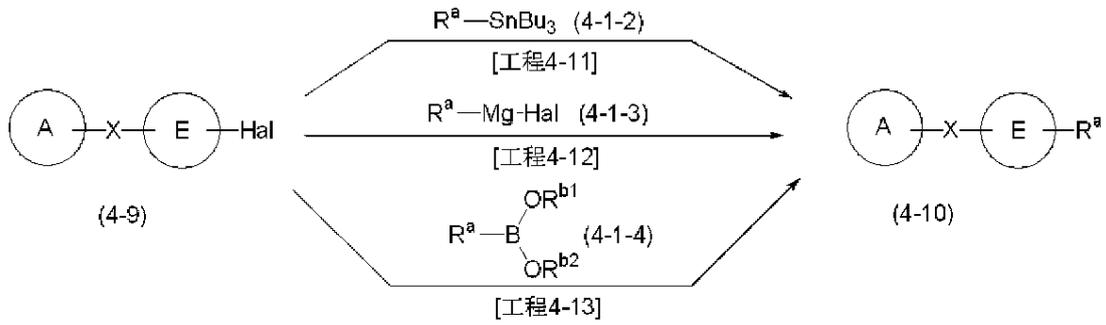
[工程 4 - 1 0]

本工程は、化合物 (4 - 7) を還元して化合物 (4 - 8) を得る工程である。 [工程 4 - 7] と同様の方法で化合物 (4 - 8) を製造することができる。

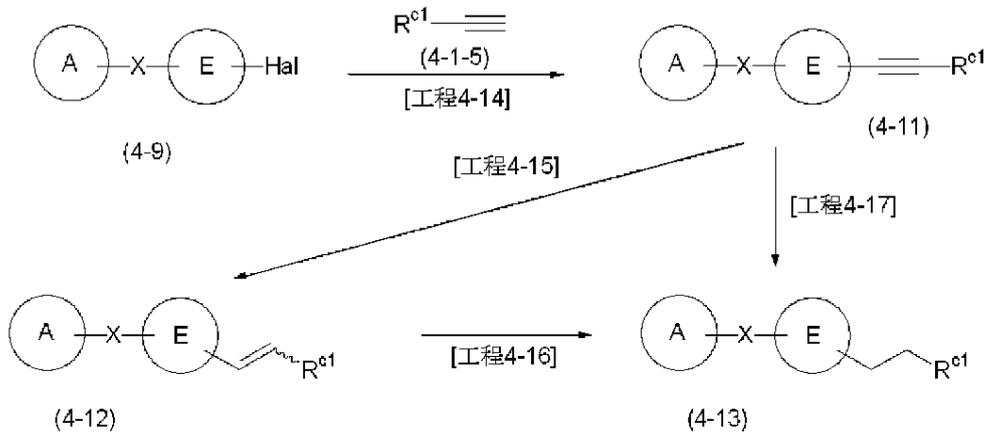
[製造方法 4 - 2] 化合物 (I) における E 上の置換基の変換 - 1

【 0 0 8 5 】

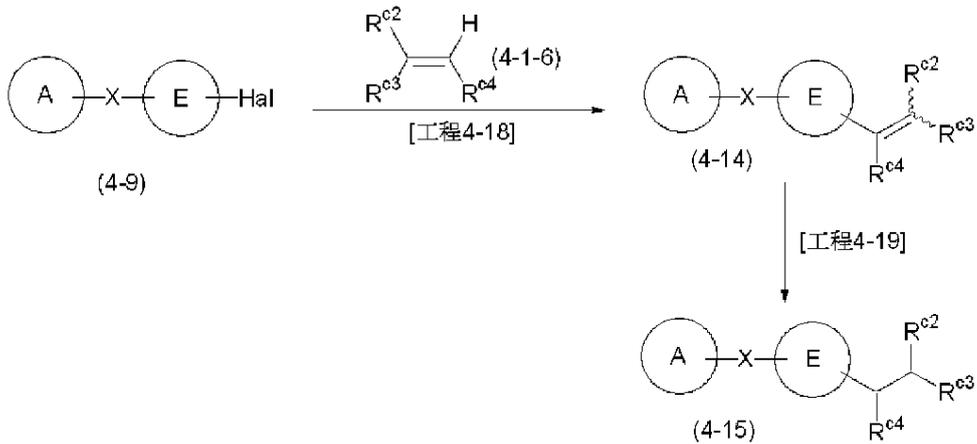
【化41】



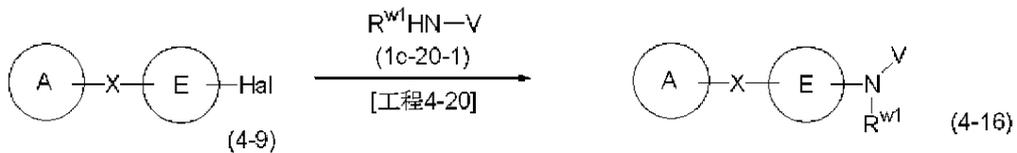
10



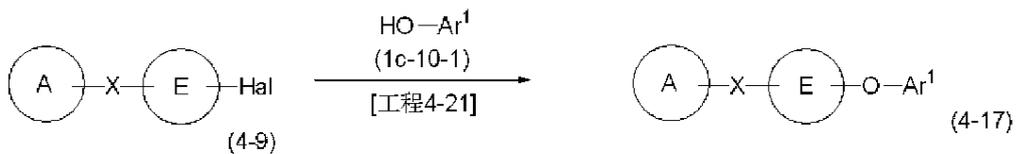
20



30



40



【0086】

〔式中、A、X（ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する）、E、Hal、 R^a 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{w1} 、Vおよび Ar^1 は、前記定義と同意義を意味する。〕

化合物（4-1-2）、化合物（4-1-3）、化合物（4-1-4）、化合物（4-

50

1 - 5)、化合物(4 - 1 - 6)、化合物(1c - 20 - 1)および化合物(1c - 10 - 1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4 - 11]

本工程は、化合物(4 - 9)と化合物(4 - 1 - 2)とを反応させて化合物(4 - 10)を得る工程である。[工程4 - 2]と同様の方法で化合物(4 - 10)を製造することができる。

[工程4 - 12]

本工程は、化合物(4 - 9)と化合物(4 - 1 - 3)とを反応させて化合物(4 - 10)を得る工程である。[工程4 - 3]と同様の方法で化合物(4 - 10)を製造することができる。

10

[工程4 - 13]

本工程は、化合物(4 - 9)と化合物(4 - 1 - 4)とを反応させて化合物(4 - 10)を得る工程である。[工程4 - 4]と同様の方法で化合物(4 - 10)を製造することができる。

[工程4 - 14]

本工程は、化合物(4 - 9)と化合物(4 - 1 - 5)とを反応させて化合物(4 - 11)を得る工程である。[工程4 - 5]と同様の方法で化合物(4 - 11)を製造することができる。

[工程4 - 15]

本工程は、化合物(4 - 11)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4 - 12)を得る工程である。[工程4 - 6]と同様の方法で化合物(4 - 12)を製造することができる。

20

[工程4 - 16]

本工程は、化合物(4 - 12)を還元して化合物(4 - 13)を得る工程である。[工程4 - 7]と同様の方法で化合物(4 - 13)を製造することができる。

[工程4 - 17]

本工程は、化合物(4 - 11)を還元して化合物(4 - 13)を得る工程である。[工程4 - 8]と同様の方法で化合物(4 - 13)を製造することができる。

[工程4 - 18]

本工程は、化合物(4 - 9)と化合物(4 - 1 - 6)とを反応させて化合物(4 - 14)を得る工程である。[工程4 - 9]と同様の方法で化合物(4 - 14)を製造することができる。

30

[工程4 - 19]

本工程は、化合物(4 - 14)を還元して化合物(4 - 15)を得る工程である。[工程4 - 10]と同様の方法で化合物(4 - 15)を製造することができる。

[工程4 - 20]

本工程は、化合物(4 - 9)と化合物(1c - 20 - 1)とを反応させて化合物(4 - 16)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロ(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)等の触媒、例えば、2, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル等のリン配位子および、例えば、ナトリウム *tert* - ブトキシド等の塩基存在下、化合物(4 - 9)と化合物(1c - 20 - 1)とを反応させることにより化合物(4 - 16)を得ることができる。化合物(1c - 20 - 1)は化合物(4 - 9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4 - 9)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4 - 9)に対して1.5当量から過剰量用いる。リン配位子は化合物(4 - 9)に対して0.25当量から1.5当量用いる。反応温度は50 から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

40

[工程4 - 21]

50

本工程は、化合物(4-9)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(4-17)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)、ヨウ化銅(I)等の触媒および、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ピリジン等の塩基存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は50 から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[工程4-20]および[工程4-21]の別法

10

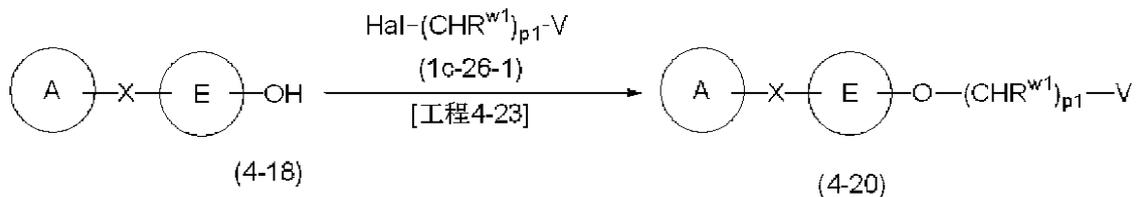
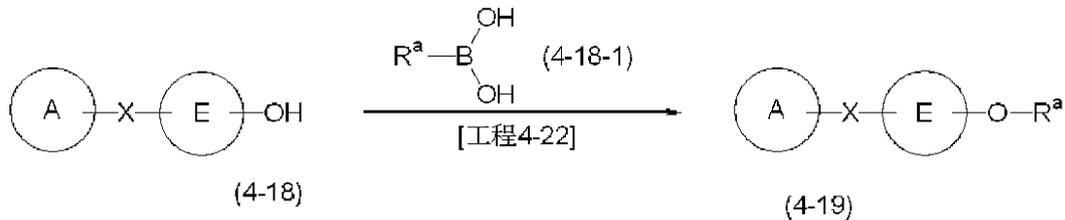
Eがフリル基またはチエニル基の場合、例えば、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、例えば、塩化銅(I)等の触媒、例えば、炭酸セシウム等の塩基および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)とを反応させることにより、それぞれ化合物(4-16)または化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は80 から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[製造方法4-3]化合物(I)におけるE上の置換基の変換-2

20

【0087】

【化42】



30

【0088】

[式中、A、X(ただし、Xが式-CH₂-NH-(CH₂)_n-で表される基または式-NH-CH₂-(CH₂)_n-で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する)、E、R^a、Hal、R^{w1}、p1およびVは、前記定義と同意義を意味する。]

40

化合物(4-18-1)および化合物(1c-26-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程4-22]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを反応させて化合物(4-19)を得る工程である。化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-19)を得ることができる。触媒としては、例えば、酢酸銅(II)等の銅触媒を用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンを用いる。本反応は好ましくは酸素存在下で行う。良好な

50

結果を得るため、モレキュラーシーブス 4 A を添加してもよい。化合物 (4 - 1 8 - 1) は化合物 (4 - 1 8) に対して 1 当量から 4 当量用いる。触媒は化合物 (4 - 1 8) に対して 0 . 1 当量から 0 . 3 当量用いる。塩基は化合物 (4 - 1 8) に対して 2 当量から過剰量用いる。反応温度は室温から 5 0 であり、反応時間は 2 4 時間から 5 日間である。

[工程 4 - 2 3]

本工程は、化合物 (4 - 1 8) と化合物 (1 c - 2 6 - 1) とを反応させて化合物 (4 - 2 0) を得る工程である。例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物 (4 - 1 8) と化合物 (1 c - 2 6 - 1) とを反応させることにより化合物 (4 - 2 0) を得ることができる。良好な結果を得るため、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを添加してもよい。反応温度は室温から 1 6 0

10

であり、反応時間は 1 0 分から 4 8 時間である。
別法としては、光延反応を用いる手法がある。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物 (4 - 1 8) 、化合物 (1 c - 2 6 - 1) 、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物 (4 - 2 0) を得ることができる。化合物 (1 c - 2 6 - 1) は化合物 (4 - 1 8) に対して 1 当量から 1 . 5 当量用いる。トリフェニルホスフィン化合物 (4 - 1 8) に対して 1 当量から 1 . 5 当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物 (4 - 1 8) に対して 1 当量から 1 . 5 当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は 5 分

20

から 2 4 時間である。
[製造方法 4 - 4] 化合物 (I) における A (ただし、A は少なくとも 1 個の窒素原子を含む芳香族の 5 ~ 1 0 員ヘテロ環式基を意味する。) 上の置換基の変換 - 2

【 0 0 8 9 】

【 化 4 3 】



30

【 0 0 9 0 】

[式中、A、X (ただし、X が式 - C H ₂ - N H - (C H ₂) _n - で表される基または式 - N H - C H ₂ - (C H ₂) _n - で表される基である場合を除く ; n は、0 ないし 3 の整数を意味する)、E および H a l は、前記定義と同意義を意味する ; R ^d および R ^e は、同一または異なって C ₁ - 6 アルキル基を意味する。]

[工程 4 - 2 4]

本工程は、化合物 (4 - 1) と化合物 (4 - 2 4 - 1) とを反応させ、化合物 (4 - 2 1) を得る工程である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、用いる溶媒は出発原料、使用する試薬により異なるが、例えば、N - メチルピロリジノン、1, 4 - ジオキサン等を用いることができる。触媒として、例えば、酢酸パラジウム (I I) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) またはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子、好ましくは、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ - t e r t - ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を添加してもよい。化合物 (4 - 2 4 - 1) は化合物 (4 - 1) に対して 1 当量から 1 0 当量用いる。触媒は化合物 (4 - 1) に対して 0 . 0 0 1 当量から 0 . 2 当量用いる。リン配位子は化合物 (4 - 1) に対して 0 . 0 0 1 当量から 0 . 4 当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は 1 0 分から 2 4 時間である。

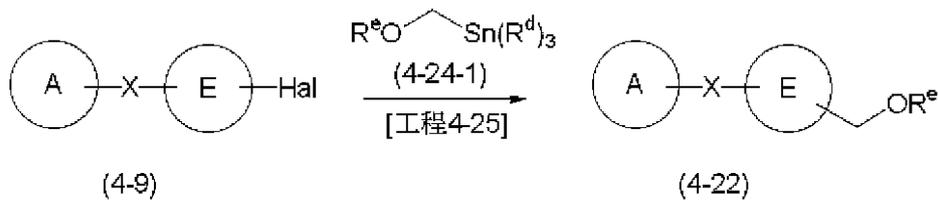
40

[製造方法 4 - 5] 化合物 (I) における E 上の置換基の変換 - 3

50

【 0 0 9 1 】

【 化 4 4 】



【 0 0 9 2 】

〔式中、A、X（ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く；nは、0ないし3の整数を意味する）、E、Hal、 R^d および R^e は、前記定義と同意義を意味する。〕

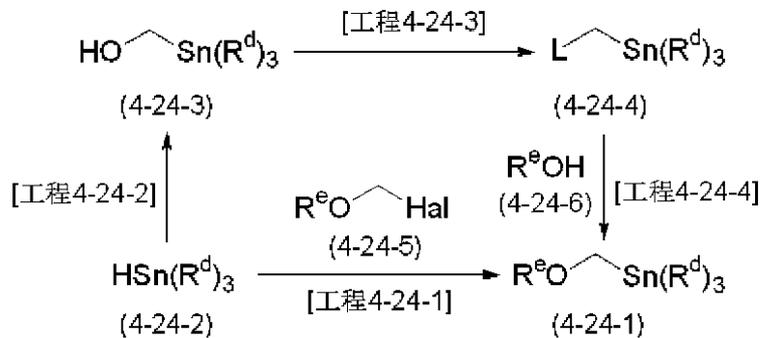
〔工程4-25〕

本工程は、化合物(4-9)と化合物(4-24-1)とを反応させ、化合物(4-22)を得る工程である。〔工程4-24〕と同様の方法で化合物(4-22)を製造することができる。

(化合物(4-24-1)の製造方法)

【 0 0 9 3 】

【 化 4 5 】



【 0 0 9 4 】

〔式中、L、 R^d および R^e は前記定義と同意義を意味する。〕

化合物(4-24-2)、化合物(4-24-5)および化合物(4-24-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

〔工程4-24-1〕

本工程は、化合物(4-24-2)と化合物(4-24-5)とを反応させ、化合物(4-24-1)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウムジイソプロピルアミド等の強塩基により化合物(4-24-2)の水素原子を引き抜き、ついで化合物(4-24-5)とを反応させることにより化合物(4-24-1)を得ることができる。化合物(4-24-5)としては、例えば、クロロメチルエチルエーテル、クロロメチルベンジルエーテル等を用いることができる。強塩基は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。化合物(4-24-5)は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は -78 から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

〔工程4-24-2〕

本工程は、化合物(4-24-2)とホルムアルデヒド等価体と反応させ、化合物(4-24-3)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、例えば、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基により化合物(4-24-2)の水素原子を引き抜き、ついでパラホルムアルデヒドとを反応させることにより化合物(4-24-3)を得ることができる。強塩基は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。ホル

10

20

30

40

50

ムアルデヒド等価体は化合物(4-24-2)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78 から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[工程4-24-3]

本工程は、化合物(4-24-3)の水酸基を脱離基に変換して化合物(4-24-4)を得る工程である。

Lがメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基等の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物(4-24-3)およびメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリド等のスルホン酸ハライドを反応させることにより化合物(4-24-4)を得ることができる。有機塩基は化合物(4-24-3)に対して1当量から3当量用いる。スルホン酸ハライドは化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0 から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

Lが臭素原子またはヨウ素原子の場合、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン存在下、化合物(4-24-3)に、例えば、四臭化炭素、N-プロモスクシンイミドまたはN-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を作用させることにより化合物(4-24-4)を得ることができる。トリフェニルホスフィン化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。ハロゲン化剤は化合物(4-24-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0 から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程4-24-4]

本工程は、化合物(4-24-4)と化合物(4-24-6)とを反応させて化合物(4-24-1)を得る工程である。例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、例えば、水素化ナトリウム等の塩基を用いて化合物(4-24-4)の水素原子を引き抜き、化合物(4-24-6)と反応させることにより化合物(4-24-1)を得ることができる。化合物(4-24-6)は化合物(4-24-4)に対して1当量から10当量用いる。塩基は化合物(4-24-4)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0 から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

【実施例】

本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

製造例A-1. 2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸

2,6-ジクロロ-ニコチン酸(0.38g, 2mmol)およびヨウ化銅(I)(720mg, 3.8mmol)を-78 で封管中の液体アンモニア(約20mL)に加え、25時間加温(油浴の温度は115)した。油浴の温度を125 に上げ、さらに14時間30分加温した。反応混合物を室温に戻し、アンモニアを留去した。メタノールを加えて不溶物を濾去し、ろ液を濃縮して標記化合物(0.25g, 1.45mmol, 72%)を固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(DMSO-d₆) (ppm): 6.63(1H, d, J=8.0Hz), 7.55(2H, brs), 8.02(1H, d, J=8.0Hz)

製造例A-2. 2-アミノ-ニコチン酸メチルエステル

2-アミノ-ニコチン酸(10.0g, 72.4mmol)をメタノール(200mL)および硫酸(10mL)の混合溶液に溶解し、加熱還流下35時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(5.26g, 34.6mmol, 48%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum(CDCl₃) (ppm): 3.89(3H, s), 6.63(1H, ddd, J=1.1, 4.8, 7.7Hz), 8.13(1H, dd,

$J = 1.6, 7.7 \text{ Hz}$), $8.22 (1 \text{ H}, \text{ dd}, J = 1.8, 4.8 \text{ Hz})$.

製造例 A - 3 . 2 - アミノ - 5 - ニトロ - ニコチン酸 メチルエステル

製造例 A - 2 に記載の 2 - アミノ - ニコチン酸 メチルエステル ($1.00 \text{ g}, 6.57 \text{ mmol}$) を 0 で硝酸 (0.7 mL) および硫酸 (2.6 mL) の混合溶液に溶解し、0 で 40 分、室温で 19 時間攪拌した後、さらに 70 で 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取り、標記化合物 ($459 \text{ mg}, 2.33 \text{ mmol}, 35\%$) を白色固体として得た。

$^1 \text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6 \text{) (ppm): } 3.86 (3 \text{ H}, \text{ s}), 8.14 (1 \text{ H}, \text{ br s}), 8.62 (1 \text{ H}, \text{ br s}), 8.68 (1 \text{ H}, \text{ d}, J = 2.7 \text{ Hz}), 9.04 (1 \text{ H}, \text{ d}, J = 2.9 \text{ Hz})$.

10

製造例 A - 4 . 2 - アミノ - 6 - クロロニコチン酸

2, 6 - ジクロロニコチン酸 (40 g (純度 90%), 0.19 mol)、アセトアミド ($80 \text{ g}, 1.4 \text{ mol}$)、炭酸カリウム ($78 \text{ g}, 0.56 \text{ mol}$)、塩化銅 (I) ($0.93 \text{ g}, 9.4 \text{ mmol}$) およびキシレン (80 mL) の混合物にトリス (2 - (2 - メトキシエトキシ) エチル) アミン ($3.0 \text{ mL}, 9.4 \text{ mmol}$) を加え、145 で終夜攪拌した。放冷後、反応液に塩化銅 (I) ($0.46 \text{ g}, 4.6 \text{ mmol}$) を加え、145 で終夜攪拌した。反応液を 105 に冷却した後、水 (100 mL) を加え、同温で 1 時間攪拌し、室温まで放冷した。5 N 塩酸 (150 mL) を加え、クエン酸水溶液中で中和後、酢酸エチルを加えセライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル - ヘキサン系より再結晶を行い、標記化合物 ($1.4 \text{ g}, 8.3 \text{ mmol}, 4.5\%$) を白色結晶として得た。

$^1 \text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6 \text{) (ppm): } 6.61 (1 \text{ H}, \text{ d}, J = 8.1 \text{ Hz}), 7.53 (2 \text{ H}, \text{ br s}), 8.01 (1 \text{ H}, \text{ d}, J = 8.1 \text{ Hz})$.

20

製造例 A - 5 . 2 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ニコチン酸

エチレングリコール (0.50 mL) に水素化ナトリウム ($70 \text{ mg}, 1.7 \text{ mmol}, 60\% \text{ in oil}$)、触媒量のヨウ化銅 (I) および 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸 ($30 \text{ mg}, 0.17 \text{ mmol}$) を加え、110 で 3 時間攪拌後、さらに 80 で終夜攪拌した。放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよびアンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (14 mg) を得た。

30

製造例 A - 6 . 2 - アミノ - 6 - エトキシ - ニコチン酸

エタノール (0.50 mL) および 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸 ($30 \text{ mg}, 0.17 \text{ mmol}$) から製造例 A - 5 と同様の手法により、標記化合物 (35 mg) を得た。

製造例 A - 7 . 2 - アミノ - 6 - イソプロポキシ - ニコチン酸

40

イソプロパノール (0.50 mL) および 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸 ($30 \text{ mg}, 0.17 \text{ mmol}$) から製造例 A - 5 と同様の手法により、標記化合物 (60 mg) を得た。

製造例 A - 8 . 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸 メチル エステル

メタノール (50 mL) に氷冷下で濃硫酸 (25 mL) と製造例 A - 1 (または A - 4) に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸 ($4.3 \text{ g}, 25 \text{ mmol}$) を加え、70 で 5 時間攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウム (90 g) 水溶液を加えて中和した。生成した固体をろ過し標記化合物 ($3.2 \text{ g}, 17 \text{ mmol}, 68\%$) を淡褐色固体として得た。

$^1 \text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3 \text{) (ppm): } 3.88 (3 \text{ H}, \text{ s}),$

50

6.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz).

製造例 A - 9. トリブチル - メトキシメチル - スズ

ジイソプロピルアミン (9.4 mL, 67 mmol)、テトラヒドロフラン (150 mL) の混合物に -78 で n-ブチルリチウム (2.4 M n-ヘキサン溶液、25 mL、61 mmol) を滴下し、同温で30分間攪拌した。同温で水素化トリブチルスズ (16 mL、61 mmol) を滴下後、氷冷下30分間攪拌した。反応液を -78 とし、クロロメチル メチル エーテル (4.6 mL、61 mmol) を滴下後、徐々に室温まで昇温した。反応液に水 (100 mL) を加え、ジエチルエーテル (300 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 30/1) にて精製し、標記化合物 (18 g, 0.52 mmol, 86%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.88 - 0.93 (15H, m), 1.26 - 1.35 (6H, m), 1.47 - 1.55 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.71 (2H, t, J = 6.8 Hz).

製造例 A - 10. 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - ニコチン酸 メチル エステル

製造例 A - 8 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸 メチル エステル (1.4 g, 7.6 mmol)、製造例 A - 9 に記載のトリブチル - メトキシメチル - スズ (3.1 g, 9.1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (440 mg, 0.38 mmol)、N - メチルピロリジノン (20 mL) の混合物を 130 で 3.5 時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷下フッ化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 2/1) にて精製し、標記化合物 (0.93 g, 4.7 mmol, 63%) を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.47 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.9 Hz).

製造例 A - 11. 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - ニコチン酸

製造例 A - 10 に記載の 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - ニコチン酸 メチル エステル (2.9 g, 15 mmol)、テトラヒドロフラン (30 mL)、メタノール (7.5 mL)、水 (7.5 mL) の混合物に、水酸化リチウム 1 水和物 (1.2 g, 29 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸 (1.7 mL, 29 mmol) を加え、減圧下溶媒溜去した。シリカゲルを用いてろ過 (メタノール/酢酸エチル = 1/3) し、減圧下溶媒溜去後、残渣を水で洗浄し、標記化合物 (2.1 g, 12 mmol, 80%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 3.32 (3H, s), 4.29 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (2H, br s), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz).

製造例 A - 12. 2 - (2 - シアノエチル) - 3, 3 - ジアミノプロペノイックアシッド エチルエステル

(1 - エトキシホルムイミドイル) 1 - アセティックアシッド エチルエステル塩酸塩 (50 g, 0.26 mol) をアンモニア - エタノール溶液 (300 mL; 室温にて、アンモニアガスをエタノールに飽和させて調製した) に懸濁し、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、析出した塩を濾去、そのろ液を室温にて1/3の量になるまで減圧濃縮した。このろ液に塩酸 - メタノール (130 mL; 塩酸含有量 7.5%) を加え、減圧濃縮することにより 3, 3 - ジアミノ - アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩 (40 g, 0.24 mol, 92%) を固体として得た。

得られた 3, 3 - ジアミノ - アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩 (2.2 g, 13.2 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (2 mL, 14.3 mmol) およびアクリロニトリル (1.2 mL, 19.3 mmol) を加え、6時間加熱還流した。反応終了後、生じたトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、ろ

10

20

30

40

50

液を濃縮して標記化合物 (0.6 g, 3.3 mmol, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.42 - 2.49 (2H, m), 2.50 - 2.57 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.22 (2H, brs), 6.45 (2H, brs).

製造例 A - 13. 2, 6 - ジアミノ - 4, 5 - ジヒドロニコチン酸エチルエステル

製造例 A - 12 に記載の 2 - (2 - シアノエチル) 3, 3 - ジアミノプロピノックアシッドエチルエステル (0.55 g, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液を水素化ナトリウム (208 mg, 5.2 mmol, 60% in oil) のテトラヒドロフラン (7 mL) 懸濁液に滴下し、加熱還流下、19 時間 20 分攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、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後、濃縮して標記化合物の粗精製物 (0.188 g, 1 mmol, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.28 - 2.34 (2H, m), 2.46 - 2.52 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.2 Hz).

製造例 A - 14. 2, 6 - ジアミノ - ニコチン酸エチルエステル

製造例 A - 13 に記載の 2, 6 - ジアミノ - 4, 5 - ジヒドロニコチン酸エチルエステル (4.5 g, 24.6 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノ (5.6 g, 24.7 mmol) を加え、室温で 40 分攪拌した。次に反応液を濃縮して得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して目的物の固体を得た。この固体をヘキサンで洗い、乾燥して標記化合物 (3.1 g, 17.1 mmol, 69.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.60 (2H, brs), 5.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.4 Hz).

製造例 A - 15. 2, 6 - ジアミノ - ニコチン酸

製造例 A - 14 に記載の 2, 6 - ジアミノ - ニコチン酸エチルエステル (2 g, 11 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、加熱還流下、2 時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノールを留去して濃縮し、残留物を氷冷し、1 N 塩酸で中和した。析出した固体を濾取し、水洗した後、乾燥して標記化合物 (1.72 g, 11 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 5.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.31 (2H, brs), 6.58 - 7.12 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz).

製造例 A - 16. 2 - アミノ - 6 - ビニル - ニコチン酸メチルエステル

2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸メチルエステル (2.95 g, 15.8 mmol)、ビニルトリ - n - ブチルチン (5.01 g, 15.8 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.83 g, 1.58 mmol) をキシレン (15 mL) に懸濁させ、130 °C で 1 時間加温した。反応混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、その混合物をセライトを用いてろ過した後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (1.87 g, 10.5 mmol, 66%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 3.81 (3H, s), 5.54 (1H, dd, J = 1.6, 10.4 Hz), 6.24 (1H, dd, J = 1.6, 17.2 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 10.4, 17.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, brs), 8.04 (1H, d, J = 8.0 Hz).

10

20

30

40

50

製造例 A - 17 . 2 - アミノ - 6 - (2 - シアノ - エチル) - ニコチン酸アシッド メチルエステル

2 - アミノ - 6 - ビニル - ニコチン酸アシッド メチルエステル (760 mg , 4 . 26 mmol) のテトラヒドロフラン (76 mL) 溶液に、食塩 - 氷浴冷却下、内温 - 5 以下でジエチルアルミニウムシアニドのトルエン溶液 (12 . 8 mL , 12 . 8 mmol) を滴下し、その後徐々に室温に戻し終夜攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (180 mg , 0 . 878 mmol , 21%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 2.80 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.88 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz).$

10

製造例 A - 18 . 2 - アミノ - 6 - (2 - シアノ - エチル) - ニコチン酸アシッド

2 N - 水酸化ナトリウム溶液 (5 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶媒に 2 - アミノ - 6 - (2 - シアノ - エチル) - ニコチン酸アシッド メチルエステル (90 mg , 0 . 439 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。その混合溶液を 5 N - 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、標記化合物 (68 mg , 0 . 355 mmol , 81%) を黄褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 2.86 (4H, bs), 6.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (2H, bs), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz).$

20

製造例 A - 19 . 2 - アミノ - 6 - (2 - エトキシ - ビニル) - ニコチン酸アシッド メチルエステル

エチルエチルエーテル (3 . 6 g , 25 . 7 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷却下カテコールボラン (3 . 08 g , 25 . 7 mmol) を加えた。すぐに冷浴を取り除き、その反応混合液を室温まで戻し、ついで加熱還流下において 1 . 5 時間攪拌した。その反応混合液を室温まで戻し、その混合液に 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸アシッド メチルエステル (1 . 6 g , 8 . 57 mmol)、水酸化ナトリウム粉末 (1 . 13 g , 28 . 3 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0 . 99 g , 0 . 857 mmol) としてジオキサン (20 mL) を加え、加熱還流下において 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (1 . 30 g , 5 . 85 mmol , 68%) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3.95 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.75 (1H, d, J = 12.8 Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (2H, brs), 7.63 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz).$

30

40

製造例 A - 20 . 2 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ニコチン酸アシッド メチルエステル

2 - アミノ - 6 - (2 - エトキシ - ビニル) - ニコチン酸アシッド メチルエステル (1 . 07 g , 4 . 81 mmol) を 5 N - 塩酸 (25 mL)、エタノール (20 mL) としてテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、加熱還流下において 3 時間攪拌した。その反応混合物を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、その反応混合物にソジウムボロハイドライド (1 g , 26 . 5 mmol) を加え、室温にて 20 分間攪拌した。その反応混合液に酢酸エチルを加え、セライトを用いたろ過を行った。そのろ液を分配した。その有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

50

ラフィーにて精製し、標記化合物 (350 mg , 1.92 mmol , 40%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 2.72 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.71 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.79 (3H, s), 4.66 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz).$

製造例 A - 21. 2 - アミノ - 6 - (2 - フルオロ - エチル) - ニコチン酸アシッド
メチルエステル

(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)スルファートリフルオライド (2.39 g , 10.8 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 mL) をドライアイス - メタノール浴で冷却し、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシ-エチル)-ニコチン酸アシッドメチルエステル (50 mg , 0.255 mmol) を滴下した。滴下後すぐに冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応溶液に、水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (4 mg , 0.020 mmol , 7.9%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 2.97 (2H, td, J = 6.0, 26.0 Hz), 3.80 (3H, s), 4.77 (2H, td, J = 6.0, 47.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16 (2H, brs), 8.00 (1H, d, J = 8.0 Hz).$

製造例 A - 22. 2 - アミノ - 6 - (2 - フルオロ - エチル) - ニコチン酸アシッド

2-アミノ-6-(2-フルオロ-エチル)-ニコチン酸アシッドメチルエステル (77 mg , 0.387 mmol) を 2N - 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) とメタノール (5 mL) に溶解し室温で 20 分間攪拌した。その混合溶液を 5N - 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、溶媒を減圧留去して標記化合物 (64 mg , 0.348 mmol , 90% / 純度 65%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 2.97 (2H, td, J = 6.0, 26.0 Hz), 4.77 (2H, td, J = 6.0, 47.2 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz).$

製造例 A - 23. トリブチル - エトキシメチル - スズ

製造例 A - 9 と同様の方法で、クロロメチルエチルエーテル (1.1 mL , 12 mmol) から標記化合物 (2.8 g , 8.0 mmol , 67%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 0.87 - 0.92 (15H, m), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.26 - 1.35 (6H, m), 1.43 - 1.55 (6H, m), 3.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.74 (2H, t, J = 6.5 Hz).$

製造例 A - 24. 2 - アミノ - 6 - エトキシメチル - ニコチン酸アシッド
メチルエステル

製造例 A - 10 と同様の方法で、製造例 A - 23 に記載のトリブチル - エトキシメチル - スズ (2.0 g , 6.3 mmol) と製造例 A - 8 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸アシッドメチルエステル (0.80 g , 4.3 mmol) から標記化合物 (0.35 g , 1.7 mmol , 39%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.61 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.88 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.41 (2H, brs), 6.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.1 Hz).$

製造例 A - 25. 2 - アミノ - 6 - エトキシメチル - ニコチン酸アシッド

製造例 A - 11 と同様の方法で、製造例 A - 24 に記載の 2 - アミノ - 6 - エトキシメチル - ニコチン酸アシッドメチルエステル (330 mg , 1.6 mmol) から標記化合物 (180 mg , 0.92 mmol , 57%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 1.15 (3H, t$

10

20

30

40

50

, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.33 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz).

製造例 A - 26. トリブチル - イソプロポキシメチル - スズ

イソプロパノール (2 mL) とテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、氷冷下水素化ナトリウム (66%, 58 mg, 1.6 mmol) を加えた後、室温で20分間攪拌した。反応液に氷冷下、文献 (Synthetic Communications, Vol. 24, No. 8, pp. 1117 - 1120) に準じて合成されるトリブチル - ヨードメチル - スズ (230 mg, 0.53 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を滴下後、N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水 (20 mL) とジエチルエーテル (50 mL) に分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製し、標記化合物 (63 mg, 0.17 mmol, 32%) を無色油状物として得た。

10

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0.87 - 0.91 (15H, m), 1.11 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.26 - 1.35 (6H, m), 1.47 - 1.53 (6H, m), 3.28 - 3.31 (1H, m), 3.69 (2H, t, J = 7.6 Hz).

製造例 A - 27. プトキシメチル - トリブチル - スズ

製造例 A - 26 と同様の方法で、トリブチル - ヨードメチル - スズ (250 mg, 0.58 mmol) から標記化合物 (220 mg, 0.58 mmol, 99%) を無色油状物として得た。

20

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0.87 - 0.93 (18H, m), 1.26 - 1.38 (8H, m), 1.47 - 1.55 (8H, m), 3.30 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.5 Hz).

製造例 A - 28. トリブチル - プロポキシメチル - スズ

製造例 A - 26 と同様の方法で、トリブチル - ヨードメチル - スズ (280 mg, 0.65 mmol) から標記化合物 (230 mg, 0.63 mmol, 97%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0.87 - 0.91 (18H, m), 1.26 - 1.35 (6H, m), 1.47 - 1.58 (8H, m), 3.27 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.73 (2H, t, J = 6.5 Hz).

30

製造例 A + - 1. ソジウム 4 - (((2 - アミノピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ) - メチル) - フェノレート

4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (10 g, 81.9 mmol) のメタノール (45 mL) 溶液に、ラネーニッケル (3 g) および7Nアンモニア水溶液 (45 mL) を加え、水素雰囲気下 (1気圧)、室温で21時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮し、4 - アミノメチル - フェノール (10 g、定量的) を薄緑色固体として得た。

次に、2 - アミノニコチン酸 (3.0 g, 21.7 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を氷水で冷却し、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.51 g, 26 mmol)、(3 - ジメチルアミノプロピル) - エチル - カルボジイミド (4.04 g, 26 mmol) および得られた4 - アミノメチル - フェノール (3.0 g、21.7 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を加え、その温度で18時間攪拌した。反応液を食塩水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、NHシリカゲルを用いて濾過を行い、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール (90 mL) に溶解し、1N水酸化ナトリウム (17.8 mL, 17.8 mmol) を加え、室温で1時間半攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物 (5.66 g) を淡黄色固体として得た。

40

製造例 A + - 2. (6 - アミノ - 5 - ((5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イル) - カルバミックアシッド

50

tert - ブチルエステル

6 - アミノ - ニコチン酸アシッド (270 mg , 2.0 mmol) および C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (400 mg , 1.8 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (870 mg , 2.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.50 mL , 3.6 mmol) を加え、60 で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) にて精製し、6 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルニコチナミド (270 mg , 0.79 mmol , 43.9%) を得た。

10

得られた6 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルニコチナミド (270 mg , 0.79 mmol) にジ - tert - ブチルジカルボネート (210 mg , 0.94 mmol) および tert - ブチルアルコール (15 mL) を加え、室温で16.5時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ついで 1 : 1) で精製し、標記化合物 (250 mg , 0.54 mmol , 68.3%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 1.46 (9H , s) , 4.52 (2H , d , J = 5.6 Hz) , 6.55 - 6.59 (1H , m) , 6.78 - 6.82 (1H , m) , 6.88 - 7.00 (4H , m) , 7.36 - 7.44 (1H , m) , 7.85 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 8.15 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 8.70 (1H , s) , 9.14 (1H , t , J = 5.6 Hz) , 10.1 (1H , s) .

20

製造例 A + - 3 . (6 - アミノ - 5 - ((5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イル) - メチル - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル

製造例 A + - 2 に記載の (6 - アミノ - 5 - ((5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イル) - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル (125 mg , 0.27 mmol) とヨウ化メチル (43 mg , 0.29 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (12 mg , 0.29 mmol , 60% in oil) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ついで 2 : 1) で精製し、標記化合物 (87 mg , 0.19 mmol , 70.5%) を無色油状物として得た。

30

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 1.46 (9H , s) , 3.31 (3H , s) , 4.53 (2H , d , J = 5.6 Hz) , 6.57 (1H , d , J = 3.6 Hz) , 6.81 (1H , d , J = 3.6 Hz) , 6.86 - 7.00 (3H , m) , 7.36 - 7.44 (1H , m) , 7.76 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 8.14 (1H , dd , J = 2.0 , 8.8 Hz) , 8.80 (1H , d , J = 2.0 Hz) , 9.22 (1H , t , J = 5.6 Hz) .

40

製造例 A + - 4 . (6 - アミノ - 5 - ((5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イル) - カルバモイルメチル - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル

6 - アミノニコチン酸アシッド (340 mg , 2.4 mmol) および製造例 42 に記載の C - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (450 mg , 2.2 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.1 g , 2.4 mmol) およびトリエチルアミン (0.62 mL , 4.4 mmol) を加え

50

、60 で1時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗淨した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=10：1）にて精製し、6-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(210mg, 0.65mmol, 29.5%)を得た。

次に、製造例A+-2と同様の手法により、得られた6-アミノ-N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(210mg, 0.65mmol)から(5-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(120mg, 0.28mmol, 43.0%)を無色油状物として得た。

この油状物(60mg, 0.14mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に水素化ナトリウム(6.8mg, 0.14mmol, 60% in oil)およびプロムアセトアミド(23mg, 0.16mmol)を加え、室温で25時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=20：1）で精製し、標記化合物(23mg, 0.047mmol, 33.5%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 1.43 (9H, s), 4.04 (2H, s), 4.49-4.54 (4H, m), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94 (1H, s), 7.16-7.30 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10-8.16 (1H, m), 8.68-8.73 (1H, m), 9.13 (1H, t, J=5.6Hz).

製造例A+-5.6-クロロ-N-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1-H-ピロール-3-イルメチル)-ニコチナミド

6-クロロ-ニコチニックアシッド(100mg, 0.58mmol)、トリエチルアミン(0.194mL, 1.39mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(308mg, 0.696mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、製造例59に記載のC-(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1-H-ピロール-3-イル)-メチルアミン(142mg, 0.695mmol)を加え、室温で15時間10分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：1）で精製し、標記化合物(0.14g, 0.39mmol, 67%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.42 (2H, d, J=4.8Hz), 5.02 (2H, s), 5.99-6.09 (1H, m), 6.16-6.18 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=8.0Hz), 6.57 (1H, brs), 6.64-6.68 (2H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=8.0Hz).

製造例A+-6.2-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-アミノニコチニックアシッド(3245mg, 23.49mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に、製造例24に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン(5305mg, 25.84mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(12.49g, 28.19mmol)およびトリエチルアミン(7.86mL, 56.38mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸

10

20

30

40

50

エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、そして飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去して、2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (4999 mg , 15.36 mmol , 65%) を粗生成物として得た。

得られた 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (602 mg , 1.85 mmol) のエタノール (40 mL) 溶液に、5, 5 - ジメチルヒダントイン (260 mg , 2.04 mmol)、37%ギ酸水溶液 (3.00 mL , 23.6 mmol) を加え加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (430 mg , 1.12 mmol , 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.03 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.41 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.48 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.90 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.06 - 7.14 (3H, m), 7.33 - 7.38 (2H, m), 7.94 (1H, dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz), 8.91 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 9.16 - 9.20 (1H, m).

製造例 A + - 7. 2 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

2 - クロロニコチン酸 (1182 mg , 7.50 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、製造例 24 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (1693 mg , 8.25 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (3987 mg , 9.0 mmol) およびトリエチルアミン (2.5 mL , 18.0 mmol) を加え、60 にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1181 mg , 3.43 mmol , 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.51 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.07 - 7.16 (3H, m), 7.30 - 7.45 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 1.6, 4.8$ Hz), 9.20 (1H, t, $J = 5.2$ Hz).

製造例 A + - 8. N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - (エトキシメチル - アミノ) - ニコチナミド

6 - アミノニコチン酸 (130 mg , 0.941 mmol) および製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシ - ベンジルアミン (201 mg , 0.941 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (624 mg , 1.41 mmol) およびトリエチルアミン (394 μ l , 2.82 mmol) を加え、80 で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、白色の不溶物をろ取り、6 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - ニコチナミド (202 mg , 0.606 mmol , 64%) を得た。

得られた 6 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - ニコチナミド (200 mg , 0.556 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に 5, 5 - ジメチルイミダゾリン - 2, 4 - ジオン (85 mg , 0.66 mmol) および 37%ホルムアルデヒド水溶液 (1 mL) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて

分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（95 mg, 0.243 mmol, 40%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.55 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.84 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 - 7.35 (4H, m), 7.27 - 7.44 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz).

10

製造例 A + - 9.2 - アミノ - 5 - ニトロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A - 3 に記載の2 - アミノ - 5 - ニトロ - ニコチニックアシッド メチルエステル (48.4 mg, 0.245 mmol)、水酸化リチウム 一水和物 (10.3 mg, 0.245 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (0.1 mL) および水 (0.1 mL) の混合溶媒に溶解し、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、2 - アミノ - 5 - ニトロ - ニコチニックアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られた2 - アミノ - 5 - ニトロ - ニコチニックアシッドのリチウム塩、C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (60 mg, 0.29 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (162 mg, 0.367 mmol) およびトリエチルアミン (103 μl, 0.735 mmol) をN, N - ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、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 = 1 : 1）で精製し、標記化合物 (87 mg, 0.24 mmol, 96%) を淡黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.49 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.80 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.5 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.96 (1H, d, J = 1.7 Hz), 9.51 (1H, t, J = 5.5 Hz).

30

製造例 A + - 10.2, 5 - ジアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 9 に記載の2 - アミノ - 5 - ニトロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (74 mg, 0.20 mmol)、鉄粉 (56 mg, 1.0 mmol) および塩化アンモニウム (21 mg, 0.40 mmol) をエタノール (2 mL) および水 (0.5 mL) の混合溶媒に懸濁し、60 で3時間攪拌した後、90 で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。）にて精製し、標記化合物 (54.4 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

MS m/e (ESI) 341.26 (MH⁺)

製造例 A + - 11.2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A - 1 に記載の2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチニックアシッド (400 mg, 2.31 mmol) をN, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.78 mL, 5.6 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.23 g, 2.8 mmol) および製造例 35 に記載のC - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチ

50

ルアミン (572 mg, 2.8 mmol) を加え、室温で13時間30分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (380 mg, 1.05 mmol, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm) : 4.47 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.07 - 7.17 (3H, m), 7.36 - 7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.11 (1H, t, $J = 6.0$ Hz) .

10

製造例 A + - 12.2 - アミノ - 6 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 11 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (150 mg, 0.417 mmol)、エタン - 1, 2 - ジアミン (418 μl , 6.25 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混合溶液に溶解し、120 で15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にテトラヒドロフランおよびNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NH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 = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (95 mg, 0.25 mmol, 59%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm) : 2.64 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.16 - 3.22 (2H, m), 4.41 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.67 (1H, brs), 6.72 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.02 (2H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 7.3, 8.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.38 (1H, t, $J = 5.7$ Hz) .

製造例 A + - 13.2 - アミノ - 6 - (2 - (4 - ニトロ - フェニルアミノ) - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

30

製造例 A + - 12 に記載の 2 - アミノ - 6 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (25 mg, 65 μmol)、4 - フルオロニトロベンゼン (7.6 μl , 71 μmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (22.7 μl , 130 μmol) をジメチルスルホキシド (0.5 mL) に溶解し、室温で3.5時間攪拌した後、70 で15.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 (23 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

MS m/e (ESI) 505.37 (MH^+)

製造例 A + - 14.2 - アミノ - 6 - (1 - エトキシビニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 11 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (170 mg, 0.46 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (54 mg, 0.046 mmol) およびキシレン (5 mL) の混合物に、1 - エトキシビニル (トリ n - ブチル) チン (0.47 mL, 1.4 mmol) を加え、130 で2.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、標記

50

化合物 (150 mg, 0.38 mmol, 82%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.93 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.65 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.37 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.30 - 6.32 (3H, m), 6.39 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08 - 7.13 (3H, m), 7.30 - 7.35 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

製造例 A + - 15. 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - トリブチルスタニル - ニコチナミド

10

製造例 A + - 11 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン 2 - イルメチル) - ニコチナミド (1.1 g, 3.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (170 mg, 0.15 mmol) およびキシレン (5 mL) の混合物に、ビス(トリ n - ブチルチン) (9.1 mL, 18 mmol) を加え、135 で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) により精製後、得られた粗精製物を 0 に冷却したヘキサンで洗うことにより、標記化合物 (600 mg, 0.98 mmol, 33%) を、無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.86 - 0.90 (9H, m), 1.05 - 1.09 (6H, m), 1.27 - 1.36 (6H, m), 1.50 - 1.58 (6H, m), 4.64 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.26 - 6.30 (4H, m), 6.38 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.73 - 6.74 (2H, m), 7.08 - 7.12 (3H, m), 7.31 - 7.36 (3H, m).

20

製造例 A + - 16. 2 - アミノ - 5 - ヨード - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 5 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸アシッド、製造例 24 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル)メチルアミンから得た 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (250 mg, 0.768 mmol) および N - ヨードスクシンイミド (190 mg, 0.845 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (45 mg, 0.10 mmol, 13%) を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.45 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.13 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.23 (2H, s), 7.37 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.13 (1H, d, $J = 5.7$ Hz).

40

製造例 A + - 17. 2 - アミノ - N - (3 - ヒドロキシベンジル) - ニコチナミド

製造例 Q + - 1 と同様の手法により、製造例 130 に記載の 3 - アミノメチルフェノール (0.60 g, 4.9 mmol) および 2 - アミノニコチン酸アシッド (0.67 g, 4.9 mmol) から標記化合物 (0.63 g, 2.6 mmol, 53%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.34 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.56 - 6.61 (2H, m), 6.69 - 6.71 (2H, m), 7.06 - 7.10 (3H, m), 7.93 (1H, dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz), 8.91 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 9.30 (1H, s).

50

製造例 A + - 18 . 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - クロロ - ニコチナミド

製造例 Q + - 1 と同様の手法により、製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシ - ベンジルアミン (0 . 90 g , 4 . 2 mmol) および製造例 A - 1 (または A - 4) に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸 (1 . 5 g , 8 . 4 mmol) から標記化合物 (0 . 43 g , 1 . 2 mmol , 28%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4 . 33 (2 H , d , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$) , 5 . 06 (2 H , s) , 6 . 61 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 6 . 94 (2 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 20 (2 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 28 - 7 . 31 (1 H , m) , 7 . 34 - 7 . 38 (2 H , m) , 7 . 41 (2 H , d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 49 (2 H , br s) , 7 . 95 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 92 - 8 . 95 (1 H , m) .

10

製造例 A + - 19 . 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド オキシム

2 - ブロモ - 5 - ホルミルチオフェン (2 . 5 mL , 21 mmol) 、ピリジン (25 mL) の混合物に氷冷下ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 . 2 g , 32 mmol) を加えた後、室温で終夜攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮した後、水 (50 mL) 、酢酸エチル (50 mL) そして 1 N 塩酸水溶液 (50 mL) で分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘプタン - 酢酸エチル (30 : 1) にて洗い標記化合物 (4 . 3 g , 21 mmol , 98%) を淡褐色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 7 . 07 (1 H , d , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 11 (1 H , d , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 62 (1 H , s) , 8 . 35 (1 H , br s) .

製造例 A + - 20 . 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボニトリル

製造例 A + - 19 に記載の 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド オキシム (1 . 3 g , 6 . 2 mmol) とテトラヒドロフラン (15 mL) の混合物に室温で酢酸 (1 . 4 mL , 25 mmol) と無水酢酸 (1 . 5 mL , 15 mmol) を加えた後、50 で 2 時間攪拌し、さらに 70 で 8 時間攪拌した。その反応混合物を放冷後、減圧下濃縮した。残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル = 8 : 1) にて精製し、標記化合物 (1 . 0 g , 5 . 4 mmol , 88%) を無色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 7 . 11 (1 H , d , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 40 (1 H , d , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$) .

製造例 A + - 21 . C - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

水素化リチウムアルミニウム (1 . 6 g , 41 mmol) とテトラヒドロフラン (45 mL) の混合物に、氷冷下で塩化アルミニウム (6 . 1 g , 46 mmol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を - 20 に冷却し、同温で製造例 A + - 20 に記載の 5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (4 . 3 g , 25 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下した。20 で 20 分間攪拌後、反応液を - 10 に冷却し、内温 0 以下を保ちながら、テトラヒドロフラン (300 mL) と 28% アンモニア水溶液 (5 mL) を加えた。反応液に無水硫酸マグネシウムを加え、ろ紙を用いてろ過後、減圧下濃縮した。残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (840 mg , 4 . 4 mmol , 85%) を無色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 3 . 99 (2 H , s) , 6 . 67 (1 H , d , $J = 3 . 7 \text{ Hz}$) , 6 . 88 (1 H , d , $J = 3 . 7 \text{ Hz}$) .

製造例 A + - 22 . 2 - アミノ - N - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

C - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (250 mg , 1 . 3 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (0 . 54 mL , 3 . 9 mmol) 、製造例 A - 11 に記載の 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル -

50

ニコチンクアシッド (240 mg, 1.3 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(690 mg, 1.6 mmol)を順次加えた後、室温で2日間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(370 mg, 1.0 mmol, 79%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.46 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.33 (1H, br s), 6.38 (2H, br s), 6.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.91 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz).

10

製造例 A + - 23. 2-アミノ-N-(4-ブromo-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

製造例 A + - 22 と同様の方法で、製造例 A - 11 に記載の 2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチンクアシッド(1.2 g, 6.3 mmol)と4-ブromoベンジルアミン塩酸塩(1.5 g, 6.9 mmol)から標記化合物(1.9 g, 5.4 mmol, 86%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.46 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.30 (1H, br s), 6.39 (2H, br s), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz).

20

製造例 A + - 24. 2-アミノ-N-(4-(Z)-2-エトキシ-ビニル)-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド

WO02/018368 に準じて合成される(2-エトキシ-ビニル)-トリブチル-スズ(37 mg, 0.10 mmol)、製造例 A + - 23 に記載の 2-アミノ-N-(4-ブromo-ベンジル)-6-メトキシメチル-ニコチンアミド(30 mg, 0.086 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(6.5 mg, 0.021 mmol)、酢酸パラジウム(0.96 mg, 0.0043 mmol)、テトラブチルアンモニウム クロリド(24 mg, 0.086 mmol)、N-メチルピロリジノン(1 mL)の混合物を125

で1時間攪拌した。反応液を放冷し、氷冷下フッ化カリウム水溶液を加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、標記化合物(12 mg, 0.035 mmol, 35%)を無色固体として得た。

30

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.36 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.45 (3H, s), 3.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.39 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.21 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.21 - 6.23 (2H, m), 6.40 (2H, br s), 6.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 - 7.59 (3H, m).

40

製造例 A + - 25. 2-アミノ-6-メトキシメチル-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチンアミド

2-アミノ-6-メトキシメチルニコチンクアシッド(500 mg, 2.74 mmol)、3-ヒドロキシベンジルアミン(405 mg, 3.29 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.33 mg, 3.01 mmol)そしてトリエチルアミン(555 mg, 5.48 mmol)をジメチルスルホキシド(20 mL)に加え、60 で15分間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液した。水層を酢酸エチルで1回抽出し、酢酸エチル層を合わせ溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ

50

ン：酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル) にて精製した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから固体化させ標記化合物(490 mg, 1.71 mmol, 62.2%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 3.34 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.61 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.70 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.13 (2H, brs), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.91 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.31 (1H, s).

10

製造例 A + - 2.6.2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (4 - ヒドロキシベンジル) - ニコチナミド

製造例 A + - 2.5 と同様の手法により、2 - アミノ - 6 - メトキシメチルニコチン酸シッド(500 mg, 2.74 mmol)、4 - ヒドロキシベンジルアミン(506 mg, 4.11 mmol) から標記化合物(506 mg, 1.76 mmol, 64.3%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 3.34 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.30 (2H, d, J = 6.0), 6.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.70 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.12 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.84 (1H, t, J = 6.0 Hz), 9.27 (1H, s).

20

製造例 AA - 1.3, 5 - ジアミノ - ピラジン - 2 - カルボキシリック アシッド メチル エステル

窒素雰囲気下、3, 5 - ジアミノ - 6 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボキシリック アシッド メチル エステル(8.00 g, 39.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液(150 mL) に 0 でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.28 g, 1.98 mmol)、ギ酸(2.24 mL, 59.3 mmol)、トリエチルアミン(16.5 mL, 119 mmol) を加えた後、125 で12時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、固体が析出した。その固体をろ取り、標記化合物(10.7 g、定量的) を白色固体の粗体として得た。

30

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 3.70 (3H, s), 6.95 (2H, brs), 7.21 (1H, s).

製造例 AA - 2.3, 5 - ジアミノ - ピラジン - 2 - カルボキシリック アシッド

製造例 AA - 1 に記載の3, 5 - ジアミノ - ピラジン - 2 - カルボキシリック アシッド メチル エステル(10.0 g, 59.5 mmol) のテトラヒドロフラン(100 mL)、メタノール(10 mL)、水(10 mL) 混合溶媒に室温で水酸化リチウム一水和物(2.50 g, 59.5 mmol) を加えた。室温で17時間攪拌した後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(15 mL) を加え、さらに加熱還流下4.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5規定塩酸水溶液と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物(3.34 g, 36%) を白色固体の粗体として得た。

40

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 6.93 (2H, brs), 7.20 (1H, s).

製造例 B - 1.4 - アミノ - 5 - ヒドロキシ - カルボニル - 2 - n - プロピルアミノ - ピリミジン

4 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - シアノ - ピリミジン(300 mg, 1.94 mmol) と n - プロピルアミン(5 g, 84.6 mmol) を混合し、60 で10分間攪拌した。反応溶液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2 - プロピルアミノ体(300 mg, 1.69 mmol, 101%) を褐色固体として得た。この固体を濃硫酸(3 mL) と水(3 mL) に懸濁させ、130 で1.5時間攪拌した。その混合溶

50

液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、水層を酢酸エチルで洗浄した。次いで、その水層をクエン酸で中和し、酢酸エチル-メタノール混合溶媒で抽出した。その有機層を分離した後、溶媒を留去し、標記化合物(44 mg, 0.224 mmol, 12%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.49 (2H, qt, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 3.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.98 (2H, bs), 8.14 (1H, bs), 8.35 (1H, s).

製造例 C - 1. 2 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - アクリル酸 エチルエステル カリウム塩

シアノ酢酸 エチルエステル (13.2 g, 117 mmol) およびギ酸エチルエステル (30 g, 405 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液をカリウムエトキシド (9.8 g, 116 mmol) のエタノール (180 mL) 溶液に加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取、乾燥して標記化合物 (18 g, 100 mmol, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.96 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 9.18 (1H, s).

製造例 C - 2. 1 - (ピロリジノ) - 2 - (2 - カルベトキシ - 2 - シアノエチレン) シクロペンテン

製造例 C - 1 に記載の 2 - シアノ - 3 - ヒドロキシ - アクリル酸 エチルエステル カリウム塩 (18 g, 0.1 mol) をジクロロメタン (80 mL) に溶解し、5塩化リン (20.9 g, 0.1 mol) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンを留去して得られた残渣を減圧蒸留に付し、エチル(クロロメチレン)シアノアセテート (9.5 g, 56 mmol) を得た。

得られたエチル(クロロメチレン)シアノアセテート (9.5 g, 56 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を 1 - ピロリジノシクロペンテン (10.2 g, 74 mmol) およびトリエチルアミン (10 mL, 72 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に -20 から -25 で攪拌しながら滴下した。室温で50分攪拌し、水 (20 mL) を加えてさらに5分攪拌した。反応混合物を分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物 (6 g, 23 mmol, 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.76 - 1.86 (2H, m), 1.86 - 2.04 (4H, m), 2.73 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.60 - 3.71 (4H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.97 (1H, brs).

製造例 C - 3. 1 - アミノ - 2 - (2 - カルベトキシ - 2 - シアノエチレン) シクロペンテン

製造例 C - 2 に記載の 1 - (ピロリジノ) - 2 - (2 - カルベトキシ - 2 - シアノエチレン) シクロペンテン (6 g, 23 mmol) をアンモニアで飽和させたエタノール (75 mL, アンモニアガスを用いて室温にて飽和させた) に溶解し、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮して標記化合物 (4.8 g, 23 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.21 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.74 - 1.83 (2H, m), 2.48 - 2.54 (2H, m), 2.72 - 2.78 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 8.09 - 8.47 (1H, brs).

製造例 C - 4. 2 - アミノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 C - 3 に記載の 1 - アミノ - 2 - (2 - カルボエトキシ - 2 - シアノエチレン) シクロペンテン (0.8 g, 3.9 mmol) をエタノール (27 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド (0.12 g, 1.8 mmol) を加え、加熱還流下、16時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水

10

20

30

40

50

硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2）で精製し、標記化合物（0.63 g, 3.1 mmol, 79%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 1.38 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 2.04 - 2.13 (2H, m), 2.79 - 2.88 (4H, m), 4.32 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 6.16 - 6.32 (2H, br s), 7.96 (1H, s).

製造例 C - 5. 2 - アミノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド

製造例 C - 4 に記載の 2 - アミノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (0.2 g, 0.97 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加えて 100 °C にて 30 分加熱した。反応液を室温まで戻した後氷冷し、1 N 塩酸で中和した。析出した固体を濾取、水洗した後乾燥して標記化合物 (143 mg, 0.8 mmol, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) (ppm): 1.94 - 2.03 (2H, m), 2.71 - 2.76 (4H, m), 7.84 (1H, s).

製造例 D - 1. [1, 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド

5 - アミノ - 2 - クロロピリジン (10 g, 0.078 mol) およびオキザルアセティックアシッドジエチルエステル (14.7 g, 0.078 mol) を 90 °C で 7 時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルを加え、析出した黄色固体を濾過により取り除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ブト - 2 - エンジオイックアシッド ジエチルエステル (4.8 g, 21%) を黄色油状物として得た。

得られた 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ブト - 2 - エンジオイックアシッド ジエチルエステル (4.8 g, 16.1 mmol) を Dowtherm A (ダウサーム A; 商標) (300 mL) に加え、210 °C で 5 時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンを加え析出した固体を集め、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - [1, 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッドエチルエステル (1.38 g, 34%) を薄茶色固体として得た。

得られた 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - [1, 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッドエチルエステル (502 mg, 1.99 mmol) にチオニルクロリド (10 mL) を加え、加熱還流下、7 時間撹拌した。過剰のチオニルクロリドを減圧下留去し、4, 6 - ジクロロ - [1, 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (522 mg, 97%) を薄茶色固体として得た。窒素雰囲気下、得られた固体の一部 (200 mg, 0.738 mmol) をジメチルスルホキシド (30 mL) に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (171 mg, 0.148 mmol) およびギ酸ナトリウム (251 mg, 3.69 mmol) を加え、100 °C で 4 時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、[1, 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (49 mg, 33%) を無色固体として得た。

得られた固体をメタノール (1.0 mL) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 mL) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液に水を加え、1 N 塩酸を用いて、pH を 3 から 4 に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物 (29 mg, 69%) を白色固体として得た。

製造例 E - 1. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド シアノメチル - アミド

キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (500 mg, 2.9 mmol) およびアミノアセトニトリル塩酸塩 (320 mg, 3.4 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホ

10

20

30

40

50

ニウム ヘキサフルオロホスフェート (1 . 5 g , 3 . 4 8 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 2 m L , 8 . 7 m m o l) を加え、60 で10分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (4 2 0 m g , 2 . 0 m m o l , 6 8 . 9 %) を淡褐色固体として得た。

¹H - N M R S p e c t r u m (D M S O - d ₆) (p p m) : 4 . 4 3 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 7 . 6 5 (1 H , d d , J = 4 . 0 , 8 . 4 H z) , 8 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 1 8 - 8 . 2 2 (1 H , m) , 8 . 3 0 - 8 . 3 5 (1 H , m) , 8 . 5 8 (1 H , d , J = 1 . 2 H z) , 9 . 0 2 - 9 . 0 5 (1 H , m) , 9 . 4 9 (1 H , t , J = 5 . 6 H z) .

10

製造例 E + - 1 . キノリン - 6 - カルボキシリクアシッド 4 - ヒドロキシベンジルアミド

実施例 E - 8 で合成したキノリン - 6 - カルボキシリクアシッド 4 - ベンジルオキシベンジルアミド (2 . 6 7 g , 7 . 2 5 m m o l) にトリフルオロ酢酸 (5 m L) およびチオアニソール (3 滴) を加え、室温で14時間攪拌し、次いで50 で4時間攪拌し、最後に70 で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (4 3 3 m g , 2 2 %) を無色固体として得た。

20

製造例 E + - 2 . キノリン - 6 - カルボキシリクアシッド (5 - ブロモ - フラン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、C - (5 - ブロモ - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (7 0 0 m g , 4 . 0 m m o l) およびキノリン - 6 - カルボキシリクアシッド (7 0 0 m g , 4 . 0 m m o l) から標記化合物 (1 . 0 g , 3 . 0 m m o l , 7 5 . 5 %) を白色固体として得た。

¹H - N M R S p e c t r u m (D M S O - d ₆) (p p m) : 4 . 4 9 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 6 . 3 8 - 6 . 4 1 (1 H , m) , 6 . 5 0 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 7 . 6 0 (1 H , d d , J = 4 . 0 , 8 . 4 H z) , 8 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 1 7 (1 H , d d , J = 2 . 0 , 8 . 8 H z) , 8 . 4 4 - 8 . 4 8 (1 H , m) , 8 . 5 2 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 9 7 (1 H , d d , J = 1 . 6 , 4 . 0 H z) , 9 . 2 3 (1 H , t , J = 5 . 6 H z) .

30

製造例 E + - 3 . キノリン - 6 - カルボキシリクアシッド 4 - ベンジルアミノ - ベンジルアミド

製造例 8 9 に記載の4 - ベンジルアミノ - ベンゾニトリル (4 7 2 m g , 2 . 2 7 m m o l) を0 でテトラヒドロフラン (2 0 m L) に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム (4 3 0 m g , 1 1 . 3 m m o l) を加えた。室温で終夜攪拌した後、0 で水 (4 3 0 μ l) 、 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 3 0 μ l) および水 (1 . 2 9 m L) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を減圧留去し、(4 - アミノメチル - フェニル) - ベンジルアミン (4 7 5 m g , 2 . 2 4 m m o l , 9 9 %) を油状物として得た。

40

得られた (4 - アミノメチル - フェニル) - ベンジルアミン (1 6 2 m g , 0 . 7 6 3 m m o l) 、 キノリン - 6 - カルボキシリクアシッド (1 3 2 m g , 0 . 7 3 6 m m o l) 、 ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (5 0 6 m g , 1 . 1 4 m m o l) およびトリエチルアミン (3 1 9 μ l , 2 . 2 9 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (4 . 0 m L) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (2 2 4 m g , 0 . 6 1 0 m m o l , 8 0 %) を白色固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.23 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 4.33 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 6.18 (1H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$), 6.51 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.18 (1H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 7.25 - 7.34 (4H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 4.1, 8.3\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J = 1.8, 9.0\text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 8.95 (1H, dd, $J = 1.8, 5.0\text{ Hz}$), 9.04 (1H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$).

製造例 E + - 4 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベンジルアミド

キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ベンジルオキシベンジルアミド (1.3 g, 3.6 mmol) およびトリフルオロアセティックアシッド (8 mL) の混合物に、氷冷下チオアニソール (1.7 mL, 14 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル - メタノールにより再結晶し標記化合物 (0.64 g, 2.3 mmol, 64%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.45 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 6.60 - 6.63 (1H, m), 6.75 - 6.77 (2H, m), 7.10 (1H, t, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J = 4.2, 8.2\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8\text{ Hz}$), 8.45 - 8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 8.97 (1H, dd, $J = 1.7, 4.2\text{ Hz}$), 9.23 (1H, t, $J = 5.8\text{ Hz}$), 9.33 (1H, s).

製造例 E + - 5 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - フェニルエチニル - ベンジルアミド

製造例 A + - 5 と同様の手法により (ただし、反応を80で行った)、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (1.0 g, 5.8 mmol) および4 - プロモベンジルアミン塩酸塩 (1.3 g, 5.8 mmol) からキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - プロモベンジルアミド (1.3 g, 68%) を得た。

得られたキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - プロモベンジルアミド (200 mg, 0.59 mmol)、エチニルベンゼン (0.077 mL, 0.70 mmol)、ヨウ化銅 (I) (触媒量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (68 mg, 0.059 mmol) およびN - メチルピロリジノン (4 mL) の混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.31 mL, 1.8 mmol) を加え、100で30分、120で50分攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。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 = 1:4) により精製後、得られた粗精製物をジエチルエーテルで洗うことにより標記化合物 (50 mg, 0.14 mmol, 24%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.57 (2H, d, $J = 5.7\text{ Hz}$), 7.39 - 7.41 (5H, m), 7.52 (4H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J = 3.8, 8.1\text{ Hz}$), 8.08 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 8.56 (1H, s), 8.97 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$), 9.33 (1H, br s).

製造例 E + - 6 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - [1 , 3] ジオキサロン - 2 - イル - ベンジルアミド

製造例 Q + - 1 と同様の手法により、製造例 120 に記載の4 - [1 , 3] ジオキサロン - 2 - イル - ベンジルアミン (970 mg, 5.60 mmol) およびキノリン - 6 -

10

20

30

40

50

カルボキシリクアシッド (913 mg , 5.09 mmol) から標記化合物 (1.31 g , 3.92 mmol , 77%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm) : 3.90 - 4.02 (4H , m) , 4.54 (2H , d , $J = 5.9$ Hz) , 5.69 (1H , s) , 7.35 - 7.40 (4H , m) , 7.60 (1H , dd , $J = 4.2$, 8.2 Hz) , 8.07 (1H , d , $J = 9.0$ Hz) , 8.2 (1H , dd , $J = 1.9$, 9.0 Hz) , 8.46 (1H , d , $J = 8.1$ Hz) , 8.54 (1H , d , $J = 1.5$ Hz) , 8.97 (1H , dd , $J = 1.7$, 4.2 Hz) , 9.29 (1H , t , $J = 5.7$ Hz) .

製造例 E + - 7 . キノリン - 6 - カルボキシリクアシッド 4 - ホルミル - ベンジルアミド

10

製造例 E + - 6 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリクアシッド 4 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - ベンジルアミド (1.30 g , 3.89 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) 、水 (10 mL) および硫酸 (3 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を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、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (700 mg , 2.41 mmol , 62%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm) : 4.63 (2H , d , $J = 5.7$ Hz) , 7.57 (2H , d , $J = 7.9$ Hz) , 7.61 (1H , t , $J = 4.1$ Hz) , 7.88 (2H , dd , $J = 1.8$, 8.4 Hz) , 8.09 (1H , d , $J = 8.8$ Hz) , 8.21 (1H , dd , $J = 2.0$, 8.8 Hz) , 8.48 (1H , d , $J = 7.9$ Hz) , 8.56 (1H , d , $J = 1.5$ Hz) , 8.98 (1H , dd , $J = 1.8$, 4.2 Hz) , 9.39 (1H , t , $J = 6.0$ Hz) , 9.97 (1H , s) .

20

製造例 E + - 8 . キノリン - 6 - カルボキシリクアシッド 3 - プロモベンジルアミド

製造例 Q + - 1 と同様の手法により、3 - プロモベンジルアミン 塩酸塩 (1.3 g , 5.8 mmol) およびキノリン - 6 - カルボキシリクアシッド (1.0 g , 5.8 mmol) から標記化合物 (1.4 g , 4.0 mmol , 70%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm) : 4.68 (2H , d , $J = 5.7$ Hz) , 6.75 (1H , brs) , 7.23 (1H , t , $J = 7.8$ Hz) , 7.31 - 7.34 (1H , m) , 7.43 - 7.45 (1H , m) , 7.47 (1H , dd , $J = 4.2$, 8.2 Hz) , 7.53 - 7.54 (1H , m) , 8.07 (1H , dd , $J = 2.0$, 8.8 Hz) , 8.16 (1H , d , $J = 8.8$ Hz) , 8.22 - 8.24 (1H , m) , 8.34 (1H , d , $J = 1.8$ Hz) , 8.99 (1H , dd , $J = 1.8$, 4.2 Hz) .

30

製造例 E + - 9 . キノリン - 6 - カルボキシリクアシッド 4 - プロモベンジルアミド

製造例 Q + - 1 と同様の手法により、4 - プロモベンジルアミン 塩酸塩 (1.3 g , 5.8 mmol) およびキノリン - 6 - カルボキシリクアシッド (1.0 g , 5.8 mmol) から標記化合物 (1.3 g , 3.9 mmol , 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm) : 4.67 (2H , d , $J = 5.9$ Hz) , 6.63 (1H , brs) , 7.26 - 7.29 (2H , m) , 7.47 - 7.51 (3H , m) , 8.06 (1H , dd , $J = 2.0$, 8.8 Hz) , 8.16 (1H , d , $J = 8.8$ Hz) , 8.22 - 8.25 (1H , m) , 8.33 (1H , d , $J = 2.0$ Hz) , 8.99 (1H , dd , $J = 1.7$, 4.2 Hz) .

40

製造例 E + - 10 . キノリン - 6 - カルボチオイックアシッド 4 - ベンジルオキシ - ベンジルアミド

6 - キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg , 0.577 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、N , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.90 g , 11.7 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後その反応液に製造例 1

50

に記載の 4 - ベンジルオキシベンジルアミン (2 . 4 9 g , 1 1 . 7 m m o l) のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルオキシ - ベンジルアミド (4 . 3 1 g , 定量的) を白色固体として得た。

得られたキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルオキシ - ベンジルアミド (3 1 0 m g , 0 . 8 4 m m o l) 、 2 , 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジチア - 2 , 4 - ジホスフェタン - 2 , 4 - ジスルフィド (ロ - ソン試薬) (1 . 4 g , 3 . 4 m m o l) 、 テトラヒドロフラン (1 0 m L) の混合物を、1時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にジクロロメタンを加えNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、標記化合物 (5 5 m g , 0 . 1 4 m m o l , 1 7 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4 . 9 3 (2 H , d , $J = 4 . 6 \text{ Hz}$) , 5 . 0 9 (2 H , s) , 6 . 9 9 (2 H , d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 2 6 - 7 . 4 4 (7 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , dd , $J = 4 . 2 , 8 , 2 \text{ Hz}$) , 8 . 0 1 (1 H , d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 1 3 (1 H , dd , $J = 2 . 1 , 8 . 9 \text{ Hz}$) , 8 . 2 9 (1 H , d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 4 6 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) , 8 . 9 4 (1 H , dd , $J = 1 . 6 , 4 . 2 \text{ Hz}$) , 1 0 . 9 (1 H , brs) .

製造例 F - 1 . 3 - アセチル - 4 - アミノ - ベンゾイックアシッド メチルエステル

窒素雰囲気下、4 - アミノ - 3 - ヨード - ベンゾイックアシッド メチルエステル (1 1 . 3 0 g , 4 0 . 7 7 m m o l) のトルエン (3 0 0 m L) 溶液に、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (1 6 . 5 m L , 4 8 . 9 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (9 4 2 2 m g , 8 . 1 5 4 m m o l) を加え、105 で7時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出し、有機層を水で洗浄後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン 2 8 0 m L に溶解し、2 N 塩酸 (8 0 m L) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8 0 m L) を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に 1 0 % フッ化カリウム水溶液を加え、室温で3時間攪拌した。有機層を分離し飽和食塩水で洗浄後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (6 . 4 2 g , 3 3 . 2 m m o l , 8 1 . 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 2 . 6 4 (3 H , s) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 6 . 6 3 (1 H , d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 9 1 (1 H , dd , $J = 2 . 0 , 8 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 4 7 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) .

製造例 F - 2 . 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - シンノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

氷冷下、3 - アセチル - 4 - アミノ - ベンゾイックアシッド メチルエステル (2 0 6 3 m g , 1 0 . 6 8 m m o l) の酢酸 (3 9 m L) 溶液に、硫酸 (6 . 5 m L) を加え、次いで亜硝酸ナトリウム (9 2 2 m g , 1 3 . 3 5 m m o l) の水溶液 (6 . 5 m L) を加え、氷冷下1時間、室温で2日間攪拌した。反応混合物を半分量になるまで濃縮し、水を加え、ついで氷冷下2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを5に調整した。不溶物を濾別後、ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え固体化させ、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 3 6 5 m g (1 . 7 8 m m o l , 1 6 . 6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 3 . 8 8 (3 H , s) , 7 . 6 6 (1 H , d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 8 2 (1 H , s) , 8 . 2 4 (1 H , d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 5 8 (1 H , s) , 1 3 . 7 (1 H , brs) .

製造例 F - 3 . 4 - クロロ - シンノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - シンノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチル

10

20

30

40

50

エステル (212 mg, 1.04 mmol) にチオニルクロリド (5 mL, 68.5 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド (3 滴) を加え、加熱還流下、1.15 時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、有機層を氷水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (192 mg, 0.862 mmol, 82.9%) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 3.97 (3H, s), 8.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.72 (1H, s), 9.73 (1H, s).

製造例 F - 4 . シンノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

10

4 - クロロ - シンノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (192 mg, 0.863 mmol) のジメチルスルホキシド (30 mL) 溶液にギ酸ナトリウム (70 mg, 1.04 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (198 mg, 0.702 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL, 1.21 mmol) を加え、90 で 1.5 時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (16 mg, 0.089 mmol, 10%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.97 (1H, dd, J = 0.8, 6.0 Hz), 8.42 (1H, J = 0.8, 8.0 Hz), 8.59 - 8.63 (2H, m), 9.43 (1H, dd, J = 0.8, 6.0 Hz).

20

製造例 G - 1 . イソキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド

氷冷した濃硫酸 (360 g) に五酸化二リン (40 g) を加えて調製した溶液に、氷冷した濃硫酸 (20 g) に (4 - プロモベンジリデン) - (2, 2 - ジエトキシエチル) アミン (4 - プロモベンズアルデヒドより、J. Org. Chem., vol. 48, 3344 - 3346 (1983) に記載の方法で合成した。) (51.4 g, 0.189 mmol) を加えて調製した溶液を氷冷下に加え、160 で 2 時間攪拌した。反応液を徐々に 0 まで冷却し、セライトを用いて濾過し、ろ液を炭酸ナトリウムで中和した。その溶液をさらにセライトを用いて濾過し、そのろ液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、6 - プロモイソキノリン (482 mg, 1.2%) を橙色油状物として得た。

30

次に、窒素雰囲気下、6 - プロモイソキノリン (382 mg, 1.84 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3.8 mL) 溶液にジンク シアニド (431 mg, 3.67 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (42 mg, 0.0367 mmol) を加え、100 で 1 時間攪拌した。さらにテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (42 mg, 0.0367 mmol) を加え、100 で 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、イソキノリン - 6 - カルボニトリル (234 mg, 83%) を黄色固体として得た。

40

最後に、イソキノリン - 6 - カルボニトリル (51 mg, 0.331 mmol) をジエチレングリコール (1.0 mL) に溶解し、水酸化カリウム (9 mg, 0.166 mmol) を加え、160 で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、析出した固体を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (12 mg, 21%) を黄色固体として得た。

製造例 H - 1 . 4 - クロロ - キナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド エチルエステ

50

ル

製造例 F - 3 と同様の方法で、4 - オキソ - ジヒドロキナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (396 mg, 1.81 mmol) から標記化合物 (380 mg, 1.61 mmol, 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 2.0$ Hz) .

製造例 H - 2 . キナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 F - 4 と同様の方法で、4 - クロロ - キナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (380 mg, 1.61 mmol) から標記化合物 (79 mg, 0.39 mmol, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.47 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.48 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.42 (1H, s), 9.52 (1H, s) .

製造例 H - 3 . キナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド

キナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (79 mg, 0.391 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、1 時間室温で攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え pH を 4 に調整し、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、有機層を濃縮した。残渣を酢酸エチル - テトラヒドロフラン混合溶媒に溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、キナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド (15 mg, 0.086 mmol, 22%) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 8.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.39 (1H, s), 9.79 (1H, s) .

製造例 I - 1 . キノキサリン - 6 - カルボキシリックアシッド

キノキサリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (2084 mg, 11.07 mmol) のエタノール溶液 (25 mL) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、加熱還流下、4 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え pH を 4 に調整した後、析出した固体を濾取し、水およびイソプロパノールで洗浄後、乾燥することにより標記化合物 (1477 mg, 8.479 mmol, 76.6%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 8.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.00 - 9.07 (2H, m) .

製造例 J - 1 . 2, 2 - ジメチル - N - ピリジン - 2 - イル - プロピオナミド

2 - アミノピリジン (3.1 g, 33 mmol) およびトリエチルアミン (6.9 mL, 49 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、氷冷下 2, 2 - ジメチルプロピオニルクロリド (4.5 mL, 36 mmol) を加え、同温で 2 時間攪拌した。水を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (6.0 g, 34 mmol, 102%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.27 (9H, s), 7.03 (1H, ddd, $J = 1.1, 4.9, 7.3$ Hz), 7.68 - 7.72 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.23 - 8.27 (2H, m) .

製造例 J - 2 . N - (3 - ホルミルピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピオナミド

tert - ブチルリチウム (1.5 M ペンタン溶液, 10 mL, 15 mmol) およびジエチルエーテル (50 mL) の混合液に、-78 で製造例 J - 1 に記載の 2, 2 - ジ

10

20

30

40

50

メチル - N - ピリジン - 2 - イル - プロピオナミド (9 0 0 m g , 5 . 0 m m o l) のジエチルエーテル (1 0 m L) 溶液を滴下し、同温で 9 0 分攪拌した。同温下モルホリン - 4 - カルバルデヒド (1 . 0 m L , 1 0 m m o l) を滴下し、徐々に室温まで昇温した。反応液に水およびテトラヒドロフランを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。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 = 1 : 4) により精製し、標記化合物 (8 8 0 m g , 4 . 3 m m o l , 8 5 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 1 . 3 8 (9 H , s) , 7 . 2 1 (1 H , d d , J = 4 . 9 , 7 . 6 \text{ Hz}) , 8 . 0 5 (1 H , d d , J = 2 . 0 , 7 . 5 \text{ Hz}) , 8 . 6 9 (1 H , d d , J = 2 . 0 , 4 . 9 \text{ Hz}) , 9 . 9 4 (1 H , s) , 1 0 . 9 (1 H , b r s) .

10

製造例 J - 3 . (2 - アミノピリジン - 3 - イル) - メタノール

製造例 J - 2 に記載の N - (3 - ホルミルピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロピオナミド (5 0 0 m g , 2 . 4 m m o l) および 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7 m L) の混合液を、9 0 分加熱還流した。放冷後、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 5) により精製し、標記化合物 (1 6 0 m g , 1 . 2 m m o l , 5 3 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) (ppm) : 4 . 3 1 (2 H , s) , 5 . 1 3 (1 H , b r s) , 5 . 6 2 (2 H , s) , 6 . 5 1 (1 H , d d , J = 5 . 0 , 7 . 3 \text{ Hz}) , 7 . 3 4 - 7 . 3 6 (1 H , m) , 7 . 8 1 - 7 . 8 2 (1 H , m) .

20

製造例 J - 4 . 2 - アミノピリジン - 3 - カルバルデヒド

製造例 J - 3 に記載の (2 - アミノピリジン - 3 - イル) - メタノール (1 3 0 m g , 1 . 1 m m o l) およびジクロロメタン (1 0 m L) の混合液に、室温で二酸化マンガン (1 . 3 g , 1 5 m m o l) を加え、終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (1 0 8 m g , 0 . 8 8 m m o l , 8 3 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 6 . 7 5 (1 H , d d , J = 4 . 9 , 7 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 8 3 (1 H , d d , J = 1 . 9 , 7 . 5 \text{ Hz}) , 8 . 2 3 (1 H , d d , J = 1 . 9 , 4 . 9 \text{ Hz}) , 9 . 8 6 (1 H , s) .

30

製造例 J - 5 . 2 - ヒドロキシ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 J - 4 に記載の 2 - アミノピリジン - 3 - カルバルデヒド (8 . 0 m g , 0 . 0 6 6 m m o l) およびエタノール (2 m L) の混合液に、ジエチルマロネート (0 . 5 0 m L , 3 . 3 m m o l) およびピペリジン (0 . 2 0 m L , 2 . 0 m m o l) を加え、7 0 で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 1 0) により精製し、標記化合物 (9 . 2 m g , 0 . 0 4 2 m m o l , 6 4 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 1 . 4 3 (3 H , t , J = 7 . 1 \text{ Hz}) , 4 . 4 5 (2 H , q , J = 7 . 1 \text{ Hz}) , 7 . 2 8 (1 H , d d , J = 4 . 9 , 7 . 8 \text{ Hz}) , 8 . 0 4 (1 H , d d , J = 1 . 7 , 7 . 9 \text{ Hz}) , 8 . 4 8 (1 H , s) , 8 . 8 7 - 8 . 8 8 (1 H , m) , 1 2 . 1 6 (1 H , b r s) .

40

製造例 J - 6 . 2 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 J - 5 に記載の 2 - ヒドロキシ - [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボキシリックアシッドエチルエステル (9 5 m g , 0 . 4 4 m m o l) 、ジクロロメタン (4 m L) および N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m L) の混合液に、N - フェニル - ビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (2 3 0 m g , 0 . 6 5 m m o l) 、トリエチルアミン (0 . 1 8 m L , 1 . 3 m m o l) および触媒量の 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン

50

を加え、室温で2.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）により精製し、標記化合物（22 mg, 0.063 mmol, 14%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 1.49 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.54 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 4.3, 8.2 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 9.09 (1H, s), 9.28 (1H, dd, J = 2.0, 4.2 Hz).

製造例 J - 7. [1, 8] ナフチリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 J - 6 に記載の 2 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - [1, 8] ナフチリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (22 mg, 0.063 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (7.3 mg, 0.0063 mmol)、1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1.5 mL) の混合液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.033 mL, 0.19 mmol) およびギ酸 (0.0036 mL, 0.094 mmol) 加え、100 で45分攪拌した。放冷後、NHシリカゲルを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。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）により精製し、標記化合物 (8.1 mg, 0.040 mmol, 64%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 1.49 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.51 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 4.3, 8.2 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 8.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.25 (1H, dd, J = 2.0, 4.2 Hz), 9.69 (1H, d, J = 2.4 Hz).

製造例 K - 1. 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - ベンゾイックアシッド メチルエステル (2085 mg, 12.47 mmol) のキシレン (200 mL) 溶液に、アセチルクロリド (1.06 mL, 14.96 mmol)、ピリジニウム p - トルエンスルホネート (940 mg, 3.74 mmol) およびトリエチルアミン (2.09 mL, 14.96 mmol) を加え、加熱還流下8.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）により精製し、標記化合物 (1917 mg, 10.02 mmol, 80.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 2.69 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.2 Hz).

製造例 K - 2. 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - カルボキシリックアシッド

2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (301 mg, 1.57 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に2 N 塩酸を加えpHを4に調整し、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後、減圧濃縮し、標記化合物 (270 mg, 1.52 mmol, 97%) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 2.64 (3H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz).

製造例 O - 1. 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (1.0 g, 8.46 mmol)、10%パラジ

10

20

30

40

50

ウム - カーボン (5 0 0 m g) をギ酸 (1 0 m L) およびトリエチルアミン (1 0 m L) の混合溶液に溶解し、7 0 °C で1 7 時間攪拌した。さらにその反応溶液に1 0 % パラジウム - カーボン (2 7 0 m g) を加え、7 0 °C で2 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 1 0 : 1) で精製し、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (6 1 4 m g , 5 . 1 1 m m o l , 6 0 %) を淡黄色固体として得た。

得られた2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (6 1 4 m g , 5 . 1 1 m m o l) およびN - ブロモスクシンイミド (1 . 0 9 g , 6 . 1 3 m m o l) をN , N - ジメチルホルムアミド (1 2 m L) に溶解し、室温で2 . 5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 °C で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (3 7 0 m g , 1 . 8 6 m m o l , 3 6 %) を白色固体として得た。

得られた5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (3 4 5 m g , 1 . 7 3 m m o l) 、ジंक シアニド (3 0 5 m g , 2 . 6 0 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 0 0 m g , 0 . 1 7 3 m m o l) をジメチルスルホキシド (7 m L) に溶解し、窒素雰囲気下、1 2 0 °C で4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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) で精製し、標記化合物 (1 6 7 m g , 1 . 1 5 m m o l , 6 6 %) を淡褐色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 3 . 0 1 (2 H , t , J = 8 . 6 H z) , 3 . 5 8 (2 H , t , J = 8 . 6 H z) , 7 . 4 6 (1 H , s) , 7 . 6 3 (1 H , s) , 8 . 1 0 (1 H , s) .

製造例 O - 2 . 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド

製造例 T - 6 と同様の手法により、製造例 O - 1 に記載の2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 6 7 m g , 1 . 1 5 m m o l) から標記化合物 (2 5 9 m g , 定量的) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 3 . 0 0 (2 H , t , J = 8 . 6 H z) , 3 . 5 6 (2 H , t , J = 8 . 6 H z) , 7 . 2 5 (1 H , s) , 7 . 5 9 (1 H , s) , 8 . 3 0 (1 H , s) .

製造例 P - 1 . 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

6 - ヒドロキシ - ニコチン酸 (5 . 0 0 g , 3 5 . 9 m m o l) のエタノール (6 0 m L) 懸濁液に1 N 塩酸 (2 0 m L) を加え、1 1 0 °C で3 時間攪拌した。反応溶液を0 °C まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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) で精製し、標記化合物 (3 . 9 0 g , 2 3 . 3 m m o l , 6 5 %) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 1 . 2 7 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 4 . 2 3 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 6 . 3 6 (1 H , d , J = 9 . 7 H z) , 7 . 7 9 (1 H , d d , J = 2 . 6 , 9 . 7 H z) , 8 . 0 3 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) .

製造例 P - 2 . 5 - ヨード - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 A + - 1 6 と同様の手法により、製造例 P - 1 に記載の6 - オキソ - 1 , 6 - ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ - ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (2 . 0 0 g , 1 2 . 0 m m o l) から標記化合物 (2 . 8 2 g , 9 . 6 2 m m o l , 8 0 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 1 . 2 8 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 2 3 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 0 9 (1 H , s) , 8 . 3 6 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) .

製造例 P - 3 . 6 - オキソ - 5 - トリメチルシラニルエチニル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 P - 2 に記載の 5 - ヨード - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (1 . 0 0 g , 3 . 4 1 m m o l) 、トリメチルシリルアセチレン (6 2 6 μl , 4 . 4 3 m m o l) 、酢酸パラジウム (I I) (7 . 6 6 m g , 3 4 μmol) 、トリフェニルホスフィン (1 7 . 9 m g , 6 8 μmol) 、ヨウ化銅 (I) (1 3 m g , 6 8 μmol) およびブチルアミン (6 7 4 μl , 6 . 8 2 m m o l) をテトラヒドロフラン (6 m L) に懸濁し、窒素雰囲気下、4 0 で 1 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を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後、溶媒を減圧留去し、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 = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (5 5 1 m g , 2 . 0 9 m m o l , 6 1 %) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 0 . 2 2 (9 H , s) , 1 . 2 7 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 2 3 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 9 1 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) , 8 . 0 7 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) .

製造例 P - 4 . フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 P - 3 に記載の 6 - オキソ - 5 - トリメチルシラニルエチニル - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (5 4 5 m g , 2 . 0 7 m m o l) およびヨウ化銅 (I) (5 . 9 m g , 3 1 μmol) をエタノール (7 m L) およびトリエチルアミン (3 m L) に懸濁させ、7 5 で 2 0 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応溶液に炭酸カリウム (5 7 2 m g , 4 . 1 4 m m o l) を加え、さらに 7 5 で 5 時間攪拌した。反応液を 0 まで冷却した後、水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (3 0 3 m g) を褐色固体として得た。さらに、母液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (3 3 m g , 0 . 1 7 m m o l) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 1 . 3 6 (3 H , t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 3 8 (2 H , q , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 1 6 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) , 8 . 2 5 (1 H , d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$) , 8 . 6 9 (1 H , d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 8 7 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) .

製造例 Q + - 1 . イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イルメチル) アミド

イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (8 7 m g , 0 . 5 4 m m o l) および C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (1 2 0 m g , 0 . 5 4 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (2 4 0 m g , 0 . 5 4 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 5 m L , 1 . 0 8 m m o l) を加え、8 0 で 4 0 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で 2 回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (9 0 m g , 0 . 2 5 m m o l , 4 5 . 4 %) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4 . 5 5 (2 H , d

10

20

30

40

50

, J = 5.6 Hz), 6.58 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.90 - 7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 8.0 Hz), 7.57 - 7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.20 (1H, t, J = 5.6 Hz).

製造例 R - 1. 2, 6 - ジアミノ - 5 - ヨード - ニコチンクアシッド エチルエステル

製造例 A - 14 に記載の 2, 6 - ジアミノ - ニコチンクアシッド エチルエステル (1.4 g, 7.7 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に N - ヨードスクシンイミド (2.09 g, 9.3 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム五水和物の飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で精製して標記化合物 (0.84 g, 2.7 mmol, 35.5%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.10 (2H, brs), 8.23 (1H, s).

製造例 R - 2. 6 - アミノ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

エトキシアセチレン (0.7 mL, 40% ヘキサン溶液, 2.83 mmol) に氷冷下カテコールボラン (2.7 mL, 1M テトラヒドロフラン溶液, 2.7 mmol) を滴下し、1 時間室温にて攪拌した。さらに 70 °C で加熱して 2 時間攪拌し、室温に戻した。この反応液に製造例 R - 1 に記載の 2, 6 - ジアミノ - 5 - ヨード - ニコチンクアシッド

エチルエステル (415 mg, 1.35 mmol) のテトラヒドロフラン (5.5 mL) 溶液、テラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (48 mg, 0.042 mmol) および水酸化ナトリウム (160 mg, 4 mmol, 粉末) を加え、加熱還流下、7 時間 30 分攪拌した。再び反応液を室温にもどし、2N 塩酸 (4.7 mL, 9.4 mmol) を加えて 60 時間室温にて攪拌した。反応終了後、反応液を留去してジエチルエーテルを用いて分液を行った。水層を分取して氷冷下 5N 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、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て濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (97 mg, 0.47 mmol, 35%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.28 - 6.42 (3H, m), 6.99 - 7.02 (1H, m), 8.49 (1H, s), 9.19 (1H, brs).

製造例 R - 3. 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン

1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (1.00 g, 8.46 mmol) および 10% パラジウム - カーボン (500 mg) をギ酸 (10 mL) およびトリエチルアミン (10 mL) の混合溶液に溶解し、70 °C で 87 時間攪拌した。さらにその反応溶液に 10% パラジウム - カーボン (400 mg) を加え、70 °C で 9.5 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (219 mg, 1.82 mmol, 22%) を淡黄色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 2.94 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.43 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.27 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J = 5.3, 7.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 4.9 Hz).

製造例 R - 4. 5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン

製造例 R - 3 に記載の 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (15 mg, 0.13 mmol) および N - ブロモスクシンイミド (24 mg, 0.14 mmol)

1) を N, N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 m L) に溶解し、室温で 1 5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (1 2 m g , 6 0 μ m o l , 4 8 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 2 . 9 8 (2 H , t , J = 8 . 8 H z) , 3 . 4 8 (2 H , t , J = 8 . 8 H z) , 6 . 6 0 (1 H , s) , 7 . 3 7 (1 H , d , J = 1 . 1 H z) , 7 . 7 1 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) .

製造例 R - 5 . 5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

製造例 R - 4 に記載の 5 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (6 0 0 m g , 3 . 0 1 m m o l) および 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノ (7 5 3 m g , 3 . 3 1 m m o l) をトルエン (1 5 m L) に溶解し、窒素雰囲気下、4 0 分加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (2 6 0 m g , 1 . 3 2 m m o l , 4 4 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 6 . 4 0 - 6 . 4 8 (1 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 6 0 (1 H , m) , 8 . 2 0 (1 H , s) , 8 . 3 0 (1 H , s) , 1 1 . 9 (1 H , s) .

製造例 R - 6 . 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

製造例 R - 5 に記載の 5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (9 0 m g , 0 . 4 6 m m o l) 、ジンク シアニド (8 0 m g , 0 . 6 9 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5 3 m g , 4 6 μ m o l) を N - メチル - 2 - ピロリジノン (2 m L) に溶解し、窒素雰囲気下、1 1 0 で 4 . 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (4 8 m g , 0 . 3 4 m m o l , 7 3 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 6 . 5 5 - 6 . 6 8 (1 H , m) , 7 . 6 5 - 7 . 7 8 (1 H , m) , 8 . 5 2 (1 H , s) , 8 . 6 0 (1 H , s) , 1 2 . 3 (1 H , b r s) .

製造例 R - 7 . 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド

製造例 T - 6 と同様の手法により、製造例 R - 6 に記載の 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 7 m g , 0 . 3 3 m m o l) から標記化合物 (4 7 m g , 0 . 2 9 m m o l , 8 8 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 6 . 5 7 - 6 . 6 3 (1 H , m) , 7 . 5 5 - 7 . 6 2 (1 H , m) , 8 . 5 1 (1 H , s) , 8 . 7 9 (1 H , s) , 1 2 . 0 (1 H , s) , 1 2 . 7 (1 H , b r s) .

製造例 S - 1 . 3 - アミノ - 2 - プロモピリジン

2 - プロモ - 3 - ニトロピリジン (3 g , 1 5 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 5 m L) および水 (5 m L) の混合溶液に溶解し、鉄粉 (1 g , 1 8 m m o l) および塩化アンモニウム (2 g , 3 7 m m o l) を加えて 6 0 から 7 0 で 5 時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、飽和食塩水を加えて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後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、標記化合物 (2 . 6 g , 1 5 m m o l 、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 5 . 4 7 (2 H , b r s) , 7 . 0 7 - 7 . 0 9 (2 H , m) , 7 . 5 4 (1 H , d d , J = 2 . 0 , 3 . 6 H z) .

10

20

30

40

50

製造例 S - 2 . (2 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) カルバミックアシッド エチルエステル

製造例 S - 1 に記載の 3 - アミノ - 2 - ブロモピリジン (1 . 4 g , 8 . 1 m m o l) をピリジン (1 0 m L) に溶解し、氷冷下エチル クロロホルメート (0 . 9 3 m L , 9 . 7 m m o l) を滴下して室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、標記化合物 (0 . 5 6 g , 2 . 3 m m o l , 2 8 %) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 1 . 2 2 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 4 . 1 2 (2 H , q , J = 7 . 2 H z) , 7 . 4 3 (1 H , d d , J = 4 . 8 , 8 . 0 H z) , 7 . 9 2 (1 H , d d , J = 1 . 6 , 8 . 0 H z) , 8 . 1 7 (1 H , d d , J = 1 . 6 , 4 . 8 H z) , 9 . 1 0 (1 H , b r s) .

10

製造例 S - 3 . (2 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン - 3 - イル) カルバミックアシッド エチルエステル

製造例 S - 2 に記載の (2 - ブロモ - ピリジン - 3 - イル) カルバミックアシッド エチルエステル (3 9 5 m g , 1 . 6 m m o l) 、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (2 0 m g , 0 . 0 2 8 m m o l) 、トリエチルアミン (0 . 2 5 m L , 1 . 8 m m o l) 、ヨウ化銅 (I) (1 0 m g , 0 . 0 5 m m o l) およびトリメチルシリルアセチレン (0 . 1 3 1 m L , 2 . 4 m m o l) の混合物を封管に入れ、1 0 0 にて 4 時間加熱した。反応終了後、反応混合物を水に注ぎ、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後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で精製し、標記化合物 (0 . 4 2 g , 1 . 6 m m o l , 定量的) を得た。

20

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 0 . 2 4 (9 H , s) , 1 . 2 1 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 4 . 1 2 (2 H , q , J = 7 . 2 H z) , 7 . 3 8 (1 H , d d , J = 4 . 8 , 8 . 4 H z) , 7 . 8 8 - 7 . 9 6 (1 H , m) , 8 . 2 9 (1 H , d d , J = 1 . 6 , 4 . 8 H z) , 8 . 8 2 (1 H , b r s) .

製造例 S - 4 . 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン

製造例 S - 3 に記載の (2 - トリメチルシラニルエチニル - ピリジン - 3 - イル) カルバミックアシッド エチルエステル (0 . 4 2 g , 1 . 6 m m o l) をエタノール (8 m L) に溶解し、ナトリウムエトキシド (2 0 4 m g , 3 m m o l) を加え、加熱還流下、1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後、濃縮して得られた固体を溶媒 (ジエチルエーテル : ヘキサン = 1 : 2) で洗い、標記化合物 (0 . 1 2 g , 1 m m o l , 6 3 . 5 %) を得た。

30

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 6 . 5 0 - 6 . 5 4 (1 H , m) , 7 . 0 6 (1 H , d d , J = 4 . 8 , 8 . 4 H z) , 7 . 5 8 - 7 . 6 2 (1 H , m) , 7 . 7 2 - 7 . 7 6 (1 H , m) , 8 . 2 6 - 8 . 3 0 (1 H , m) , 1 1 . 2 (1 H , b r s) .

製造例 T - 1 . 3 - ジクロロメチル - 2 - ニトロ - チオフェン

40

カリウム tert - ブトキシド (2 3 . 0 m L , 1 . 0 M テトラヒドロフラン溶液 , 2 3 . 2 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) 溶液に、- 7 8 で 2 - ニトロ - チオフェン (1 . 0 0 g , 7 . 7 4 m m o l) のクロロホルム (6 8 2 μ l , 8 . 5 1 m m o l) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 混合溶液を滴下し、5 分攪拌した後、メタノールおよび酢酸を 0 で加えた。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、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 = 2 0 : 1) で精製し、標記化合物 (1 . 5 4 g , 7 . 2 6 m m o l , 9 4 %) を淡褐色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 7 . 5 4 (1 H , d , J = 5 . 7 H z) , 7 . 5 7 (1 H , d , J = 5 . 7 H z) , 7 . 6 4 (1 H , s) .

50

製造例 T - 2 . 2 - ニトロ - チオフェン - 3 - カルバルデヒド

製造例 T - 1 に記載の 3 - ジクロロメチル - 2 - ニトロ - チオフェン (1 . 5 4 g , 7 . 2 6 m m o l) をギ酸 (1 0 m L) に溶解し、窒素雰囲気下、2 4 時間加熱還流した。反応溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 1 0 : 1) で精製し、標記化合物 (4 7 2 m g , 3 . 0 0 m m o l , 4 1 %) を淡褐色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (C D C l ₃) (p p m) : 7 . 4 9 (1 H , d , J = 5 . 5 H z) , 7 . 5 4 (1 H , d , J = 5 . 7 H z) , 1 0 . 6 2 (1 H , s) .

製造例 T - 3 . 2 - (2 - ニトロ - チオフェン - 3 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン

製造例 T - 2 に記載の 2 - ニトロ - チオフェン - 3 - カルバルデヒド (3 6 7 m g , 2 . 3 3 m m o l) 、エタン - 1 , 2 - ジオール (6 5 1 μ l , 1 1 . 7 m m o l) およびトルエン - 4 - スルホニックアシッド 一水和物 (4 0 m g , 0 . 2 3 3 m m o l) をトルエン (8 m L) に溶解し、加熱還流下、2 . 5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (3 0 4 m g , 1 . 5 1 m m o l , 6 5 %) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (C D C l ₃) (p p m) : 4 . 0 7 - 4 . 1 5 (4 H , m) , 6 . 5 1 (1 H , s) , 7 . 2 5 (1 H , d , J = 5 . 5 H z) , 7 . 4 5 (1 H , d , J = 5 . 5 H z) .

製造例 T - 4 . 2 - アミノ - チオフェン - 3 - カルバルデヒド

製造例 T - 3 に記載の 2 - (2 - ニトロ - チオフェン - 3 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (1 5 0 m g , 0 . 7 4 6 m m o l) 、鉄粉 (2 0 8 m g , 3 . 7 3 m m o l) および塩化アンモニウム (8 0 m g , 1 . 4 9 m m o l) をエタノール (3 m L) および水 (0 . 7 5 m L) の混合溶媒に懸濁し、9 0 で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、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 = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (3 8 m g , 0 . 3 0 m m o l , 4 0 %) を赤色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (C D C l ₃) (p p m) : 6 . 1 9 (1 H , d , J = 5 . 7 H z) , 6 . 6 7 (2 H , b r s) , 6 . 9 0 (1 H , d , J = 5 . 7 H z) , 9 . 6 9 (1 H , s) .

製造例 T - 5 . 6 - アミノ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

製造例 T - 4 に記載の 2 - アミノ - チオフェン - 3 - カルバルデヒド (3 8 m g , 0 . 3 0 m m o l) およびマロニトリル (2 0 m g , 0 . 3 0 m m o l) を、ピペリジン (数滴) を添加したエタノール (1 m L) に溶解し、加熱還流下、1 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1) で精製し、標記化合物 (5 0 m g , 0 . 2 9 m m o l , 9 6 %) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (D M S O - d ₆) (p p m) : 7 . 0 0 (2 H , s) , 7 . 1 8 (1 H , d , J = 6 . 0 H z) , 7 . 4 2 (1 H , d , J = 6 . 0 H z) , 8 . 4 0 (1 H , s) .

製造例 T - 6 . 6 - アミノ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド

製造例 T - 5 に記載の 6 - アミノ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 4 m g , 0 . 5 9 4 m m o l) を水 (1 . 5 m L) および硫酸 (1 . 5 m L) の混合溶液に溶解し、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応溶液に 0 で 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、中性にした。析出した固体をろ取し、標記化合物 (6 5 m g , 0 . 3 3 m m o l , 5 6 %) を淡黄色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (D M S O - d ₆) (p p m) : 7 . 1 9 (1 H , d

10

20

30

40

50

, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.48 (1H, s).
製造例 T - 7. 6 - アミノ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

6 - アミノ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (44 mg , 0.23 mmol) をメタノール (1 mL) および硫酸 (0.5 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下、24時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (34 mg , 0.16 mmol , 72%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.11 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.54 (1H, s).

製造例 T - 8. 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例 T - 7 に記載の 6 - アミノ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (10 mg , $48 \mu\text{mol}$)、ナトリウムナイトライト (10 mg , $144 \mu\text{mol}$) をホスフィニックアシッド (0.5 mL) に溶解し、0で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (10 mg , $48 \mu\text{mol}$, 定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.21 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 8.61 (1H, s), 11.4 (1H, s).

製造例 T - 9. 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例 T - 8 に記載の 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (9 mg , $43 \mu\text{mol}$)、N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (23 mg , $65 \mu\text{mol}$) およびジメチル - ピリジン - 4 - イル - アミン (触媒量) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、室温で18.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、標記化合物 (10 mg , $29 \mu\text{mol}$, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.43 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 8.87 (1H, s).

製造例 T - 10. チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例 T - 9 に記載の 6 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (10 mg , $29 \mu\text{mol}$)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3.4 mg , $2.9 \mu\text{mol}$)、ギ酸 ($1.7 \mu\text{l}$, $44 \mu\text{mol}$) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ($15 \mu\text{l}$, $87 \mu\text{mol}$) を 1 - メチル - 2 - ピロリドン (0.5 mL) に溶解し、100で1.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水および酢酸エチル加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (7 mg , 定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 3.99 (3H, s),

7.36 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.17 (1H, d, J = 2.0 Hz).

製造例 U - 1 . チオフェン - 3 - イル - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル

チオフェン - 3 - カルボキシリックアシッド (2.50 g, 19.5 mmol)、ジフェニルホスホリル アジド (4.62 mL, 21.5 mmol)、トリエチルアミン (3.26 mL, 23.4 mmol) を tert - ブタノール (50 mL) に溶解し、加熱還流下 3.5 時間攪拌した。反応溶液に水を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (3.33 g, 16.7 mmol, 86%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 1.46 (9H, s), 6.97 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, m), 9.61 (1H, s).

製造例 U - 2 . (2 - ホルミル - チオフェン - 3 - イル) - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル

製造例 U - 1 に記載のチオフェン - 3 - イル - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル (1.00 g, 5.02 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、-78 で n - ブチルリチウム (2.47 M ヘキサン溶液, 4.47 mL, 11.0 mmol) を加え、-78 で 1 時間攪拌した。反応溶液に N, N - ジメチルホルムアミド (466 μl, 6.02 mmol) を -78 で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (1.14 g, 定量的) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 1.50 (9H, s), 7.60 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.02 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.94 (1H, s), 10.1 (1H, s).

製造例 U - 3 . 5 - アミノ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル

製造例 U - 2 に記載の (2 - ホルミル - チオフェン - 3 - イル) - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル (500 mg, 2.20 mmol) およびマロノニトリル (153 mg, 2.31 mmol) を、ピペリジン (触媒量) を添加したエタノール (10 mL) に溶解し、加熱還流下、1 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体をろ取し、標記化合物 (215 mg, 1.23 mmol, 56%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 6.76 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J = 0.73, 5.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.64 (1H, s).

製造例 U - 4 . 5 - アミノ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド

製造例 T - 6 と同様の手法により、製造例 U - 3 に記載の 5 - アミノ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (208 mg, 1.19 mmol) から標記化合物 (200 mg) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 7.27 (1H, dd, J = 0.73, 5.5 Hz), 8.28 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.92 (1H, s).

製造例 U + - 1 . 5 - オキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 T - 8 と同様の手法により、製造例 U - 4 に記載の 5 - アミノ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イ

10

20

30

40

50

ルメチル) - アミド (37 mg , 97 μ mol) から標記化合物 (17 mg , 44 μ mol , 46%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm) : 4.59 (2H , d , J = 5.9 Hz) , 6.49 (1H , d , J = 3.8 Hz) , 6.79 (1H , d , J = 3.7 Hz) , 7.07 - 7.15 (4H , m) , 7.37 (2H , t , J = 7.7 Hz) , 8.15 (1H , d , J = 5.5 Hz) , 8.94 (1H , s) , 10.3 (1H , m) , 13.0 (1H , s) .

製造例 U + - 2 . トリフルオロメタンスルホニックアシッド 6 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イルエステル

10

製造例 T - 9 と同様の手法 (ただし、ジクロロメタンの代わりに N , N - ジメチルホルムアミドを用いた。) で、製造例 U + - 1 に記載の 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド (12 mg , 31 μ mol) から標記化合物 (11 mg , 21 μ mol , 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm) : 4.53 (2H , d , J = 5.5 Hz) , 6.53 (1H , d , J = 3.8 Hz) , 6.83 (1H , d , J = 4.4 Hz) , 7.09 (2H , d , J = 8.6 Hz) , 7.13 (1H , t , J = 7.7 Hz) , 7.37 (2H , t , J = 7.7 Hz) , 7.65 (1H , d , J = 5.5 Hz) , 8.50 (1H , d , J = 5.7 Hz) , 8.97 (1H , s) , 9.39 - 9.44 (1H , m) .

20

製造例 W - 1 . ジチオカルボニックアシッド O - エチルエステル S - キノリン - 6 - イルエステル

窒素雰囲気下、キノリン - 6 - イルアミン (2.88 g , 20 mmol) および HBF_4 水溶液 (48% W/W , 11 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、 - 10 から - 15 にて、3 - メチル - 1 - ニトロソオキシ - ブタン (10.7 mL , 60 mmol) を少しずつ加えた後、1時間攪拌した。 - 10 から - 15 にて、ジエチルエーテル (200 mL) を少しずつ加え、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、キノリン - 6 - ジアゾニウム テトラフルオロボレート (6.85 g) を黄赤色の固体として得た。

30

次に、カリウム O - エチル ジチオカーボネート (802 mg , 5 mmol)、水 (20 mL) およびジエチルエーテル (30 mL) の溶液に、氷冷下キノリン - 6 - ジアゾニウム テトラフルオロボレート (665 mg , 2 mmol) を少しずつ加えた後、18時間攪拌した。この反応溶液に水 (100 mL) を加え、ジエチルエーテル (50 mL) で抽出し、食塩水 (150 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧留去し、赤色油状物の残渣 (0.462 g) を得た。この残渣の 0.2 g を薄層シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、標記化合物 (50 mg , 0.2 mmol) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (Acetone-d}_6\text{)}$ (ppm) : 1.31 (3H , t , J = 7.2 Hz) , 4.66 (2H , q , J = 7.2 Hz) , 7.60 (1H , dd , J = 8.4 , 4.4 Hz) , 7.86 (1H , m) , 8.13 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 8.18 (1H , m) , 8.41 (1H , m) , 9.01 (1H , m) .

40

MS m/e (ESI) 360 (MH⁺)

製造例 X - 1 . 4 - クロロ - キナゾリン

4 - ヒドロキシキナゾリン (7.94 g , 52.3 mmol) にオキシ塩化リン (64 mL , 687 mmol) および五塩化リン (14.89 g , 71.50 mmol) を加え、加熱還流下、20分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を氷に注ぎ、濃アンモニア水を加え pH を 10 に調整した後、分液した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせたクロロホルム層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (8.03 g , 48.8 mmol)

50

1, 93%)を得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 7.64 (1H, d, $J = 7.2, 8.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.93 (1H, ddd, $J = 0.8, 7.2, 8.0\text{ Hz}$), 8.16 (1H, dd, $J = 0.8, 8.0\text{ Hz}$), 8.86 (1H, brs).

製造例 Z-1. キノリン-6-カルバルデヒド

窒素雰囲気下、 -70°C に冷却した6-ブロモキノリン (5g, 24.0 mmol) のジエチルエーテル (20 mL) 溶液に *n*-ブチルリチウム (19.2 mL; 1.5 Mヘキサン溶液) を滴下し、さらに *N,N*-ジメチルホルムアミド (3.7 mL, 48.0 mmol) のジエチルエーテル溶液を加え -70°C で2時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (320 mg, 8.5%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 7.52 - 7.56 (1H, m), 8.21 - 8.22 (2H, m), 8.33 - 8.36 (1H, m), 8.37 (1H, s), 9.06 - 9.07 (1H, m), 10.2 (1H, s).

製造例 Z-2. 4-ブロモ-1-ブチル-2-メチルベンゼン

氷水で冷却した3-プロモトルエン (25g, 0.146 mol) および *n*-ブチリルクロリド (22.9 mL, 0.129 mol) の二硫化炭素 (100 mL) 溶液に、塩化アルミニウム (38.9g, 0.292 mol) を数回に分けて加え、徐々に室温まで戻しながら18時間撹拌した。反応液を氷水 (120 mL) および濃塩酸 (10 mL) の混合液に注ぎ込み、10分撹拌した。その後、ヘキサンで抽出し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、1-(4-ブロモ-2-メチル-1-フェニル)-ブタン-1-オン (7.77g, 22%) を淡黄色油状物として得た。得られた化合物のジエチレングリコール (40 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (4.52g, 90.2 mmol) および水酸化カリウム (4.16g, 74.1 mmol) を加え、 80°C で2時間撹拌し、さらに 160°C で終夜撹拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (5.01g, 69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.90 (3H, t, $J = 0.2\text{ Hz}$), 1.32 - 1.36 (2H, m), 1.51 - 1.55 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 2.0\text{ Hz}, 8.0\text{ Hz}$), 7.26 - 7.27 (1H, m).

製造例 Z+ - 1. (4-ブチル-3-メチル-フェニル)-キノリン-6-イル-メタノール

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5 mL) に、マグネシウム (83 mg, 3.40 mmol)、4-ブロモ-1-ブチル-2-メチルベンゼン (722 mg, 3.18 mmol) および開始剤として触媒量の1, 2-ジプロモエタンを加え、加熱還流下、10分撹拌した。この溶液を 0°C まで冷却し、キノリン-6-カルバルデヒド (100 mg, 6.36 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液を加え、さらにその温度で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (152 mg, 78%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.93 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.34 - 1.43 (2H, m), 1.49 - 1.57 (2H, m),

1.64 (1H, brs), 2.28 (3H, s), 2.57 (2H, t, J = 8.0 Hz), 5.97 (1H, brs), 7.10 - 7.17 (3H, m), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.66 - 7.68 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.03 - 8.05 (1H, m), 8.16 - 8.18 (1H, m), 8.87 - 8.88 (1H, m).

製造例 Z + - 2. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (4 - ベンジルオキシフェニル) - アミド

6 - キノリンカルボキシリックアシッド (500 mg, 2.89 mmol) および 4 - ベンジルオキシフェニルアミン (681 mg, 2.89 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.53 g, 3.47 mmol) およびトリエチルアミン (0.96 mL, 6.94 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (194 mg, 19%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 5.11 (2H, s), 7.00 - 7.02 (2H, m), 7.32 - 7.45 (5H, m), 7.48 - 7.51 (1H, m), 7.57 - 7.59 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 8.11 - 8.14 (1H, m), 8.19 - 8.21 (1H, m), 8.26 - 8.28 (1H, m), 8.38 - 8.39 (1H, m), 9.00 - 9.01 (1H, m).

製造例 Z + - 3. 4 - ベンジルオキシ - N - キノリン - 6 - イル - ベンズアミド

6 - アミノキノリン (500 mg, 3.47 mmol) および 4 - ベンジルオキシベンゾイックアシッド (792 mg, 3.47 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.84 g, 4.16 mmol) およびトリエチルアミン (0.58 mL, 4.16 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (218 mg, 18%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 5.16 (2H, s), 7.08 - 7.10 (2H, m), 7.36 - 7.47 (6H, m), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.89 - 7.91 (2H, m), 7.97 (1H, brs), 8.08 - 8.10 (1H, m), 8.15 - 8.17 (1H, m), 8.49 - 8.50 (1H, m), 8.84 - 8.86 (1H, m).

製造例 1. 4 - ベンジルオキシベンジルアミン

4 - ベンジルオキシベンジルクロリド (25 g, 0.107 mol) を N, N - ジメチルホルムアミド (75 mL) に溶解した溶液にカリウム フタルイミド (20 g, 0.108 mol) を加え、加熱還流下、3 時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (37 g, 定量的) を薄茶色固体として得た。

次に、得られた 2 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (37 g, 0.107 mol) のエタノール (1 L) 溶液に、ヒドラジン - 水和物 (8.04 g, 0.161 mol) を加え、加熱還流下、8 時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、水を加えエタノールを減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水、2 N 水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1; 以下、NH シリカゲルは富士シリシア製のものを使用した。) で精製し、標記化合物 (15 g, 64%) を白色固体として得た。

製造例 2. 3 - ベンジルオキシベンジルアミン

氷冷下、3 - ベンジルオキシベンジルアルコール (3.0 g, 14.0 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (1.39 mL, 16.8 m

10

20

30

40

50

mol) およびトリエチルアミン (2.34 mL, 16.8 mmol) を加え、終夜撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、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 = 10:1) で精製し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチル-ベンゼン (2.2 g, 67%) を無色油状物として得た。

次に、イミノジカルボキシリクアシッド ジ-tert-ブチルエステル (2.12 g, 8.76 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (13 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.39 g, 9.86 mmol, 60% in oil) を加え、60 で6時間撹拌し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチル-ベンゼン (1.0 g, 4.30 mmol) を加え、さらに60 で4時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、ジクロロメタンと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、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 = 10:1) で精製し、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリクアシッド ジ-tert-ブチルエステル (691 mg, 39%) を淡黄色油状物として得た。

最後に、(3-ベンジルオキシベンジル)イミノジカルボキシリクアシッド ジ-tert-ブチルエステル (691 mg, 1.67 mmol) を氷冷し、トリフルオロアセティックアシッド (3 mL) を加え、30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、白色ロウ状固体として標記化合物 (292 mg, 82%) を得た。このものをこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

製造例 3.4 - フェノキシベンジルアミン

氷水で冷却した4-フェノキシベンゾイックアシッド (5.0 g, 23.3 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (2.20 g, 58.3 mmol) および濃硫酸のジエチルエーテル溶液 (1.6 mL) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールを加えた後室温まで戻し、30分撹拌した。再度その反応液を冷却し、酢酸エチルと2N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を10%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより無色固体として4-フェノキシベンジルアルコール (4.66 g, 定量的) を得た。この4-フェノキシベンジルアルコールを用いて、製造例2と同様の反応を行い標記化合物 (886 mg) を薄茶色固体として得た。

製造例 4.3 - フェノキシベンジルアミン

製造例2と同様の手法を用いて、3-フェノキシベンジルアルコールから標記化合物を薄茶色固体として得た。

製造例 5. C-ピフェニル-3-イル-メチルアミン

窒素雰囲気下、3-シアノフェニルボロニックアシッド (1.0 g, 6.81 mmol) およびプロモベンゼン (1.07 g, 6.81 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.393 g, 0.341 mmol) および炭酸セシウム (2.77 g, 8.51 mmol) を加え、加熱還流下、4時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 10:1) で精製し、ピフェニル-3-カルボニトリル (821 mg, 67%) を黄色固体として得た。

次に、氷水で冷却した水素化アルミニウムリチウム (0.435 g, 11.5 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、得られたピフェニル-3-カルボニトリル (821 mg, 4.58 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールおよび水 (9:1) の混合溶液を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトを用いて濾過を行い不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物 (527 mg, 63%) を茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

製造例 6 . 4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミン

4 - シアノフェノール (3 . 0 g , 2 5 . 2 m m o l) および 3 - フルオロベンジルプロミド (3 . 1 m L , 2 5 . 2 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 溶液に炭酸カリウム (8 . 7 1 g , 6 3 . 0 m m o l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより 4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) - ベンゾニトリル (5 . 3 1 g , 9 3 %) を無色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (1 . 2 5 g , 1 3 3 . 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 5 m L) 溶液に、4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) - ベンゾニトリル (2 1 8 m g , 0 . 6 1 5 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 2 m L) 溶液を氷冷下で加え、室温で 1 9 時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9 : 1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、氷冷下 3 0 分攪拌した。その溶液をセライトを用いて濾過し、不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (1 . 3 3 g , 4 4 %) を黄色固体として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

製造例 7 . C - (4 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン

4 - フェノキシピリジン (3 . 0 g , 1 7 . 5 m m o l) のジクロロメタン (5 0 0 m L) 溶液に、氷冷下 3 - クロロ - パーベンゾイックアシッド (5 . 1 8 g , 2 1 . 0 m m o l) を加え、2 2 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 1 0 分攪拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4 - フェノキシ - ピリジン N - オキシド (3 . 3 g , 定量的) を淡黄色固体として得た。

得られた固体 (3 . 3 g , 1 7 . 6 m m o l) をアセトニトリル (1 8 m L) に溶解し、トリメチルシリルシアニド (6 . 6 m L , 5 2 . 8 m m o l) とトリエチルアミン (4 . 9 m L , 3 5 . 2 m m o l) を加え、加熱還流下、5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系 = 4 : 1) で精製し、4 - フェノキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (2 . 5 g , 7 3 %) を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (7 2 5 m g , 1 9 . 1 m m o l) のテトラヒドロフラン (6 . 0 m L) 溶液に、得られた 4 - フェノキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリルの一部 (1 . 5 g , 7 . 6 5 m m o l) のテトラヒドロフラン (3 m L) 溶液を氷冷下で加え、室温で 1 5 時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9 : 1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (7 3 0 m g , 4 8 %) を薄茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

製造例 8 . 3 - (4 - フルオロフェノキシ) - ベンジルアミン

製造例 1 と同様の手法を用いて、3 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンジルプロミド (9 4 4 m g , 3 . 3 6 m m o l) から標記化合物 (7 9 0 m g , 定量的) を淡黄色固体として得た。

製造例 9 . 3 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンジルアミン

3 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンズアルデヒド (5 . 0 g , 2 1 . 9 m m o l) のメタノール (3 5 m L) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 8 6 g , 2 2 . 8 m m o l) を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m L) に溶解した溶液を加え、室温で 3 0 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸にて中和した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより (3 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - フェニル) - メタノール (5 . 3 g , 定量的) を無色油状物として得た。

得られた (3 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - フェニル) - メタノール (2 . 0 g , 8 . 7 3 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0 . 8 1 m L , 1 0 . 5 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 4 6 m L ,

10

20

30

40

50

10.5 mmol) を加え、19時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド 3-(4-メトキシ-フェノキシ)ベンジルエステル(2.4 g, 89%)を薄茶色油状物として得た。

次に、製造例1と同様の手法を用いて、得られたメタンスルホニックアシッド 3-(4-メトキシ-フェノキシ)ベンジルエステル(2.4 g, 7.78 mmol)から標記化合物(859 mg, 89%)を淡黄色固体として得た。

製造例 10.3 - (3-トリフルオロメチル-フェノキシ) - ベンジルアミン

製造例9と同様の手法により、3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアルデヒド(5.01 g, 18.8 mmol)から標記化合物(2.63 g)を茶色油状物として得た。

10

製造例 11.3 - (3-フルオロ-フェノキシ) - ベンジルアミン

3-フルオロ-フェノール(500 mg, 4.46 mmol)および3-フルオロ-ベンゾニトリル(540 mg, 4.46 mmol)のジメチルスルホキシド(1.0 mL)溶液に、カリウムtert-ブトキシド(500 mg, 4.46 mmol)を加え、140で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系=4:1)で精製し、3-(3-フルオロ-フェノキシ)-ベンゾニトリル(313 mg, 33%)を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(139 mg, 3.68 mmol)のテトラヒドロフラン(3.0 mL)溶液に、得られた3-(3-フルオロ-フェノキシ)-ベンゾニトリル(313 mg, 1.47 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液を氷冷下に加え、室温で18時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で10分攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(285 mg, 89%)を黄色油状物として得た。

20

製造例 12.4 - (フラン-2-イルメトキシ) - ベンジルアミン

4-シアノフェノール(2.0 g, 16.8 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン(6.6 g, 25.2 mmol)、フルフリルアルコール(1.65 g, 16.8 mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(3.97 mL, 25.2 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製、得られた粗精製物をさらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、4-フラン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(106 mg, 3%)を淡黄色固体として得た。

30

次に、水素化アルミニウムリチウム(50 mg, 1.33 mmol)のテトラヒドロフラン(1.0 mL)溶液に、得られた4-フラン-2-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(106 mg, 0.532 mmol)のテトラヒドロフラン(1 mL)溶液を氷冷下に加え、室温で4時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水(9:1)の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物(76 mg, 70%)を黄色固体として得た。

40

製造例 13.4 - (チオフェン-2-イルメトキシ) - ベンジルアミン

2-チオフェンメタノール(2.0 g, 17.5 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド(1.63 mL, 21.0 mmol)およびトリエチルアミン(2.93 mL, 21.0 mmol)を加え、13時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド 2-チオフェン-2-イルメチルエステル(2.4 g)を茶色油状物として得た。

次に、得られたメタンスルホニックアシッド 2-チオフェン-2-イルメチルエステ

50

ル (2 . 4 g , 1 2 . 6 m m o l) および p - シアノフェノール (1 . 5 0 g , 1 2 . 6 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 m L) 溶液に炭酸カリウム (4 . 3 5 g , 3 2 . 5 m m o l) を加え、室温で 1 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、4 - (チオフェン - 2 - イルメトキシ) - ベンゾニトリル (1 . 8 8 g) を白色固体として得た。

さらに、水素化アルミニウムリチウム (2 2 0 m g , 5 . 8 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 . 5 m L) 溶液に、得られた 4 - (チオフェン - 2 - イルメトキシ) - ベンゾニトリル (5 0 0 m g , 2 . 3 2 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液を氷冷下で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9 : 1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (4 1 5 m g , 8 2 %) を無色固体として得た。

製造例 1 4 . 4 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - ベンジルアミン

製造例 1 3 と同様の手法により、3 - チオフェンメタノールから標記化合物 (4 1 9 m g) を薄茶色固体として得た。

製造例 1 5 . 4 - ((S) - 1 - フェニル - エトキシ) - ベンジルアミン

4 - プロモベンゾニトリル (5 0 0 m g , 2 . 7 5 m m o l) および S - (-) - フェニルエチルアルコール (4 0 3 m g , 3 . 3 0 m m o l) のトルエン (5 m L) 溶液に、水素化ナトリウム (2 2 0 m g , 5 . 4 9 m m o l ; 6 0 % i n o i l) 、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (3 8 m g , 0 . 0 4 1 3 m m o l) および 2 , 2 - ビス (ジ - p - トリルホスフィノ) - 1 , 1 - ビナフチル (6 7 m g , 0 . 0 9 9 m m o l) を加え、7 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、4 - (1 - フェニル - エトキシ) - ベンゾニトリル (1 5 9 m g , 2 6 %) を無色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (6 8 m g , 1 . 7 8 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 . 0 m L) 溶液に、得られた 4 - (1 - フェニル - エトキシ) - ベンゾニトリル (1 5 9 m g , 0 . 7 1 2 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 m L) 溶液を氷冷下で加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、メタノールおよび水 (9 : 1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (1 7 2 m g , 定量的) を黄色油状物として得た。

製造例 1 6 . C - (6 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン

2 , 6 - ジプロモピリジン (2 0 g , 8 4 . 4 m m o l) およびフェノール (7 . 9 4 g , 8 4 . 4 m m o l) のジメチルスルホキシド (2 0 0 m L) 溶液に、カリウム tert - ブトキシド (9 . 4 7 g , 8 4 . 4 m m o l) を加え、1 6 0 °C で 7 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1) で精製し、2 - プロモ - 6 - フェノキシ - ピリジン (1 9 . 6 g , 9 3 %) を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、得られた 2 - プロモ - 6 - フェノキシ - ピリジン (1 . 0 g , 4 . 0 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 溶液にジंक シアニド (9 4 0 m g , 8 . 0 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (9 2 4 m g , 0 . 8 m m o l) を加え、1 0 0 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1) で精製し、6 - フェノキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (5 2

10

20

30

40

50

4 mg, 67%) を白色固体として得た。

さらに、得られた6-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリル(100 mg, 0.51 mmol) のメタノール(5.0 mL) 溶液に、10%パラジウム-炭素(50 mg) を加え、水素雰囲気下(1気圧)、室温で24時間振盪した。触媒を濾過により除去し、ろ液を濃縮することにより標記化合物(65 mg, 64%) を無色油状物として得た。

製造例 17. C - (5 - (3 - プロモフェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(1.79 g, 11.6 mmol) および3-プロモフェノール(2.00 g, 11.6 mmol) のジメチルスルホキシド(22 mL) 溶液に炭酸カリウム(1.76 g, 12.8 mmol) を加え、70 で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(2.00 g, 62%) を黄色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(204 mg, 5.39 mmol) のテトラヒドロフラン(10 mL) 溶液に、得られた5-(3-プロモフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(1.01 g, 3.59 mmol) のテトラヒドロフラン(10 mL) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。その後、水素化アルミニウムリチウム(68 mg, 1.80 mmol) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物と脱プロモ体の混合物(740 mg) を薄茶色油状物として得た。この混合物は精製分離ができないので、精製することなく次の反応に用いた。

製造例 18. C - (5 - (3 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

レゾルシノール(10 g, 90.8 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL) 溶液に、炭酸カリウム(12.6 g, 90.8 mmol) およびベンジルプロミド(10.8 mL, 90.8 mmol) を加え、60 で2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、3-ベンジルオキシ-フェノール(6.0 g, 33%) を薄茶色油状物として得た。

得られた3-ベンジルオキシ-フェノール(2.6 g, 13.0 mmol) および5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(2.0 g, 13.0 mmol) のジメチルスルホキシド(25 mL) 溶液に、炭酸カリウム(1.98 g, 14.0 mmol) を加え、70 で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し、5-(3-ベンジルオキシ-フェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(110 mg, 2.8%) を薄茶色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム(27 mg, 0.716 mmol) のテトラヒドロフラン(2.0 mL) 溶液に、上記で得られた5-(3-ベンジルオキシ-フェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(110 mg, 0.358 mmol) のテトラヒドロフラン(1 mL) 溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(80 mg, 72%) を赤色固体として得た。この化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

製造例 19. (4 - アミノメチルフェニル) - ベンジル - アミン

窒素雰囲気下、ナトリウムtert-ブトキシド(7.44 g, 77.4 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.38 g, 0.415 mmol) およびrac-2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ピナフチル(0.

10

20

30

40

50

172 g, 0.277 mmol) の混合物に、4-ブロモベンゾニトリル (10 g, 55.3 mmol) およびベンジルアミン (11.8 g, 0.11 mol) のトルエン (100 mL) 溶液を加え、80 で5時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル系) で精製し、4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル (11.1 g, 96%) を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (911 mg, 24.0 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、得られた4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル (2.0 g, 9.61 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物 (2.0 g, 定量的) を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

10

製造例 20. (4-アミノメチル-フェニル)-フェニル-アミン

窒素雰囲気下、ナトリウム tert-ブトキシド (7.44 g, 77.4 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.38 g, 0.415 mmol) および rac-2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ピナフチル (0.172 g, 0.277 mmol) の混合物に、4-ブロモベンゾニトリル (10 g, 55.3 mmol) およびベンジルアミン (6.5 mL, 0.11 mol) のトルエン (100 mL) 溶液を加え、80 で5時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル系) で精製し、4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル (6.7 g, 63%) を黄色固体として得た。

20

次に、水素化アルミニウムリチウム (1.17 g, 30.9 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、得られた4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル (2.0 g, 10.3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で22時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物 (2.0 g, 98%) を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

製造例 21. (4-アミノメチル-ベンジル)-フェニルアミン

4-シアノベンズアルデヒド (10 g, 76.3 mmol) およびアニリン (4.48 mL, 76.3 mmol) のテトラヒドロフラン (370 mL) 溶液に、酢酸 (21.9 mL, 0.383 mol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (32.3 g, 0.153 mol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル系) で精製し、4-フェニルアミノメチル-ベンゾニトリル (5.1 g, 32%) を淡黄色固体として得た。

30

次に、水素化アルミニウムリチウム (0.91 g, 24 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、得られた4-フェニルアミノメチル-ベンゾニトリル (2.0 g, 9.61 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物 (1.98 g, 97%) を黄色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

40

製造例 22. 5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル (2 g, 13 mmol)、3-フルオロフェノール (1.75 g, 15.6 mmol) および炭酸カリウム (3.6 g, 26 mmol) をジメチルスルホキシド (15 mL) に懸濁し、室温で16時間撹拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、標記化合物 (670 mg, 3.1 mmol, 23.5%) を油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 6.83 (1H, d

50

, $J = 4.0 \text{ Hz}$), $7.08 - 7.26$ (2H, m), $7.18 - 7.24$ (1H, m), 7.49 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 8.0 \text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$).

製造例 23. C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イル)メチルアミン

製造例 22 に記載の 5 - (3 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - カルボニトリル (670 mg, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (460 mg, 12 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を NH シリカゲルで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物 (570 mg, 2.42 mmol, 80.7%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.08 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), $6.66 - 6.70$ (1H, m), $6.88 - 6.99$ (3H, m), 7.39 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 8.0 \text{ Hz}$).

製造例 24. C - (5 - フェノキシチオフェン - 2 - イル)メチルアミン

5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボニトリル (0.80 g, 5.2 mmol)、フェノール (1.0 g, 10.4 mmol) および炭酸カリウム (2.2 g, 15.6 mmol) をジメチルスルホキシド (30 mL) に懸濁し、室温で 15.5 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を 3 回行った。有機層に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NH 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 = 8:1) にて精製し、5 - フェノキシチオフェン - 2 - カルボニトリル (720 mg, 3.6 mmol, 69.2%) を無色油状物として得た。

この油状物のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (540 mg, 14.4 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル: メタノール = 4:1) にて精製し、標記化合物 (570 mg, 2.8 mmol, 77.2%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.34 (2H, brs), $3.78 - 3.82$ (2H, m), 6.47 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), $6.65 - 6.68$ (1H, m), $7.04 - 7.14$ (3H, m), $7.34 - 7.40$ (2H, m).

製造例 25. 5 - フェノキシチオフェン - 2 - カルボニトリル

5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (1.5 g, 9.7 mmol)、フェノール (1.8 g, 19.4 mmol) および炭酸カリウム (4.0 g, 29.1 mmol) をジメチルスルホキシド (20 mL) に懸濁し、60 で 50 分攪拌し、さらに室温で終夜攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を 4 回行った後、有機層に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンついでヘキサン: 酢酸エチル = 20:1 ついで 10:1) にて精製し、標記化合物 (1.4 g, 7.0 mmol, 72.1%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 6.75 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), $7.23 - 7.31$ (3H, m), $7.42 - 7.49$ (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$).

製造例 26. C - (5 - フェノキシチオフェン - 2 - イル)メチルアミン

製造例 25 に記載の 5 - フェノキシチオフェン - 2 - カルボニトリル (1.4 g, 7.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (1.1 g, 28 mmol) を加え、室温で 25 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、その混合溶液をセライトろ過し、さらに有機層を分配した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 (1.29 g, 6.3 mmol, 89.9%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.92 (2H, brs), 3.74 - 3.80 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 6.62 - 6.66 (1H, m), 7.02 - 7.14 (3H, m), 7.32 - 7.39 (2H, m).

製造例 27.5 - (4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル (2.0 g, 13 mmol)、4-フルオロフェノール (2.9 g, 26 mmol) および炭酸カリウム (5.4 g, 39 mmol) をジメチルスルホキシド (30 mL) に懸濁し、60 で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を2回行った後、有機層をNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) にて精製し、標記化合物 (3.7 g, 4-フルオロフェノールを含む) を褐色油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 6.68 - 6.76 (2H, m), 7.26 - 7.38 (3H, m), 7.74 - 7.80 (1H, m).

製造例 28. C - (5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例 27 に記載の 5-(4-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-カルボニトリル (4-フルオロフェノールを含む) (3.7 g) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (1.3 g, 34 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル: メタノール = 4:1) で精製し、標記化合物 (1.2 g, 5.4 mmol) を褐色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.00 (2H, brs), 3.75 - 3.80 (2H, m), 6.44 - 6.48 (1H, m), 6.62 - 6.67 (1H, m), 7.08 - 7.14 (2H, m), 7.16 - 7.24 (2H, m).

製造例 29. 5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例 27 と同様の手法により、5-ニトロ-チオフェン-2-カルボニトリル (1.0 g, 6.5 mmol) および 3-メチルフェノール (1.4 g, 13 mmol) から標記化合物 (960 mg, 4.47 mmol, 68.7%) を黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.31 (3H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 0.8, 4.0\text{ Hz}$), 7.03 - 7.06 (1H, m), 7.07 - 7.12 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J = 0.8, 4.0\text{ Hz}$).

製造例 30. C - (5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例 28 と同様の手法により、製造例 29 に記載の 5-m-トリルオキシチオフェン-2-カルボニトリル (960 mg, 4.47 mmol) から標記化合物 (900 mg, 4.10 mmol, 91.7%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.03 (2H, brs), 2.34 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.51 - 6.54 (1H, m), 6.71 - 6.74 (1H, m), 6.90 - 7.03 (3H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0\text{ Hz}$).

40

製造例 31. 5-p-トリルオキシ-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例 27 と同じ手法により、5-ニトロ-チオフェン-2-カルボニトリル (1.0 g, 6.5 mmol) および 4-メチルフェノール (1.4 g, 13 mmol) から標記化合物 (1.0 g, 4.65 mmol, 71.5%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.30 (3H, s), 6.69 - 6.71 (1H, m), 7.15 - 7.18 (2H, m), 6.24 - 6.28 (2H, m), 7.15 - 7.78 (1H, m).

製造例 32. C - (5-p-トリルオキシチオフェン-2-イル)メチルアミン

50

製造例 28 と同様の手法により、製造例 31 に記載の 5 - p - トリルオキシチオフェン - 2 - カルボニトリル (1 . 0 g , 4 . 6 5 m m o l) から標記化合物 (7 8 0 m g , 3 . 5 6 m m o l , 7 6 . 5 %) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 2 . 0 6 (2 H , b r) , 2 . 2 2 (3 H , s) , 3 . 7 6 (2 H , s) , 6 . 4 1 (1 H , d , J = 3 . 6 \text{ Hz }) , 6 . 6 2 (1 H , d , J = 3 . 6 \text{ Hz }) , 6 . 9 0 - 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 1 5 - 7 . 1 8 (2 H , m) .

製造例 33 . 2 - (4 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン

窒素気流下、2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (1 . 0 g , 4 . 3 m m o l)、3 - フルオロフェノール (0 . 9 5 g , 8 . 6 m m o l)、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 , 5 - ヘプタンジオン (0 . 0 7 8 g , 0 . 4 3 m m o l)、塩化銅 (I) (0 . 2 1 g , 2 . 7 m m o l) および炭酸セシウム (2 . 8 g , 8 . 6 m m o l) を N - メチルピロリドン (1 0 m L) に懸濁し、120 で 4 . 5 時間攪拌した。その懸濁液に 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 , 5 - ヘプタンジオン (0 . 1 2 g , 0 . 6 5 m m o l) を追加し、140 でさらに 8 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 回水洗した。有機層に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し NH シリカゲルに反応物を吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンついでヘキサン : 酢酸エチル = 3 0 : 1) で精製し、標記化合物 (2 8 0 m g , 1 . 0 5 m m o l , 2 4 . 4 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 3 . 8 8 - 3 . 9 6 (2 H , m) , 3 . 9 6 - 4 . 0 4 (2 H , m) , 5 . 9 8 (1 H , s) , 6 . 8 2 - 6 . 8 8 (2 H , m) , 6 . 9 1 - 6 . 9 7 (1 H , m) , 7 . 0 4 - 7 . 0 5 (1 H , m) , 7 . 0 9 (1 H , d , J = 2 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 3 5 - 7 . 4 2 (1 H , m) .

製造例 34 . 4 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - カルバルデヒド

製造例 33 に記載の 2 - (4 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (2 8 0 m g , 1 . 0 5 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 溶液にクエン酸水溶液 (1 0 m L) 加え、室温で 3 0 分攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物 (2 1 0 m g , 0 . 9 5 m m o l , 9 0 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 6 . 8 8 - 7 . 0 3 (3 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 4 6 (1 H , m) , 7 . 6 7 (1 H , d , J = 1 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 1 . 6 \text{ Hz }) , 9 . 8 6 (1 H , s) .

製造例 35 . (C - (4 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン

製造例 34 に記載の 4 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - カルバルデヒド (2 1 0 m g , 0 . 9 5 m m o l) を 7 N アンモニア / メタノール (3 0 m L) に溶解し、ラネーニッケル (5 0 0 m g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 1 9 時間攪拌した。反応液をセライトろ過して、ラネーニッケルを除き、ろ液にシリカゲルを加えた後、溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル : メタノール = 4 : 1) で精製し、標記化合物 (7 0 m g , 0 . 3 2 m m o l) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 2 . 1 1 (2 H , b r s) , 3 . 8 2 (2 H , s) , 6 . 7 5 (1 H , s) , 6 . 8 0 - 6 . 9 5 (4 H , m) , 7 . 3 3 - 7 . 4 1 (1 H , m) .

製造例 36 . 2 - (5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン

- 7 5 から - 7 0 に冷却した 2 - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1 ,

10

20

30

40

50

3] ジオキソラン (1.8 g, 7.7 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (2.6 Nヘキサン溶液、3.3 mL、8.47 mmol) を滴下し、30分攪拌した。その反応液に4-フルオロベンジルブロミド (1.1 mL, 8.47 mmol) を、-70 以下に保ちながら滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 ついで 10 : 1) で精製し、標記化合物 (560 mg, 2.04 mmol, 26.4%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm) : 3.84 - 3.98 (4H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75 - 6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.08 - 7.15 (2H, m), 7.25 - 7.30 (2H, m).

10

製造例 37.5 - (4-フルオロ-ベンジル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

製造例 36 に記載の 2 - (5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (560 mg, 2.04 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液にクエン酸水溶液 (20 mL) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配し、有機層を 2 回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物 (460 mg, 2.09 mmol) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm) : 4.22 (2H, s), 7.08 - 7.18 (3H, m), 7.29 - 7.36 (2H, m), 7.83 - 7.87 (1H, m), 9.79 (1H, s).

20

製造例 38. C - (5 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン

製造例 37 に記載の 5 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 2 - カルバルデヒド (460 mg, 2.09 mmol) に 7 N アンモニア / メタノール (30 mL) およびラネーニッケル (500 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 14 時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 4 : 1) で精製し、標記化合物 (70 mg, 0.316 mol, 15.1%) を油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm) : 2.20 (2H, brs), 3.78 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.58 - 6.80 (2H, m), 7.00 - 7.38 (4H, m).

30

製造例 39. 5 - ベンジル - フラン - 2 - カルバルデヒド

-75 から -70 に冷却した 2 - フラン - 2 - イル - [1, 3] ジオキソラン (5 g, 36 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (2.44 Nヘキサン溶液、15 mL、39.6 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。その溶液にベンジルブロミド (4.7 mL, 39.6 mmol) を -75 から -70 で滴下した。滴下終了後、冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 1 ついで 6 : 1) で精製し、2 - (5 - ベンジル - フラン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (3.8 g, 16.5 mmol, 45.9%) を黄色油状物として得た。

40

得られた 2 - (5 - ベンジル - フラン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (3.8 g, 16.5 mmol) をメタノール (15 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) および 2 N 塩酸 (15 mL) の混合溶液に懸濁し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配し、有機層を 2 回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (2.5 g, 13 mmol) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm) : 4.09 (2H, s), 6.45 - 6.48 (1H, m), 7.20 - 7.35 (5H, m), 7.45 (1H, d, J = 3.6 Hz), 9.46 (1H, s).

50

製造例 40.2 - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン

製造例 36 と同様の手法で、ベンジルブロミドから標記化合物 (520 mg, 2.1 mmol, 41.4%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.84 - 3.90 (2H, m), 3.90 - 3.98 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75 - 6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.18 - 7.32 (5H, m).

製造例 41.5 - ベンジル - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

製造例 37 と同様の手法で、製造例 40 に記載の 2 - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (520 mg, 2.1 mmol) から標記化合物 (不純物を含む、460 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.22 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.20 - 7.34 (5H, m), 7.85 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 9.79 (1H, s).

製造例 42.C - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 38 と同様の手法で、製造例 41 に記載の 5 - ベンジル - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (不純物を含む、460 mg, 2.27 mmol) から標記化合物 (270 mg) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.85 (2H, brs), 3.75 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.65 - 6.72 (2H, m), 7.15 - 7.30 (5H, m).

製造例 43.2 - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン

2 - (5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (7.0 g, 30 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、-75 から -68 で n -ブチルリチウム (2.6 N ヘキサン溶液、15.6 mL, 39 mmol) を滴下し、20分攪拌した。その反応液に 3 - クロロベンジルブロミド (4.3 mL, 33 mmol) を、-75 から -68 で滴下し、20分攪拌した。冷浴を取り除き、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (1.6 g, 5.7 mmol, 19.0%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.82 - 4.00 (4H, m), 4.11 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78 - 6.80 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.19 - 7.36 (4H, m).

製造例 44.5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

製造例 43 に記載の 2 - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (1.6 g, 5.7 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液にクエン酸水溶液 (20 mL) を加え、室温で 20分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (1.2 g, 5.08 mmol, 89.2%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.25 (2H, s), 7.12 - 7.15 (1H, m), 7.24 - 7.40 (4H, m), 7.86 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 9.80 (1H, s).

製造例 45.C - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 44 に記載の 5 - (3 - クロロ - ベンジル) チオフェン - 2 - カルバルデヒド (1.2 g, 5.08 mmol) の 7 N アンモニア/メタノール (40 mL) 溶液に、ラネーニッケル (2 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、そのろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィー（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール = 5 : 1）で精製して、標記化合物（740 mg, 3.12 mmol, 61.4%）を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 1.94 (2H, brs), 3.76 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.69 - 6.72 (2H, m), 7.18 - 7.34 (4H, m).

製造例 46.5 - (4-クロロ-フェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-クロロフェノール（4.4 g, 33.6 mmol）のジメチルスルホキシド（30 mL）溶液に水素化ナトリウム（1.34 g, 33.6 mmol, 60% in oil）を加え、室温で10分攪拌した。その反応液に5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド（4.0 g, 28 mmol）を加え、室温で5分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を6回水洗した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンついでヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1ついで4 : 1）で精製して、標記化合物（3.3 g, 14.9 mmol, 53.0%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 5.89 - 5.93 (1H, m), 7.30 - 7.36 (2H, m), 7.50 - 7.60 (3H, m), 9.35 - 9.38 (1H, m).

製造例 47.C - (5-(4-クロロ-フェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 38と同様の手法により、製造例 46に記載の5-(4-クロロ-フェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド（2.3 g, 10.3 mmol）から標記化合物（200 mg, 0.90 mmol, 8.7%）を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 3.56 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.18 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.03 - 7.08 (2H, m), 7.40 - 7.45 (2H, m).

製造例 48.5 - フェノキシ-フラン-2-カルバルデヒド

製造例 46と同様の手法により、フェノール（3.2 g, 33.6 mmol）および5-ニトロ-フラン-2-カルバルデヒド（4.0 g, 28 mmol）から標記化合物（2.3 g, 12.2 mmol, 43.5%）を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 5.85 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.25 - 7.33 (3H, m), 7.45 - 7.50 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.34 (1H, s).

製造例 49.C - (5-フェノキシ-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 38と同様の手法により、製造例 48に記載の5-フェノキシ-フラン-2-カルバルデヒド（1.0 g, 5.3 mmol）から標記化合物（250 mg, 1.32 mmol, 24.9%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 1.98 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.67 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.16 - 6.18 (1H, m), 6.99 - 7.04 (2H, m), 7.10 - 7.16 (1H, m), 7.34 - 7.40 (2H, m).

製造例 50.5 - (3-フルオロ-フェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例 46と同様の手法のより、3-フルオロフェノール（1.9 g, 16.8 mmol）および5-ニトロ-フラン-2-カルバルデヒド（2.0 g, 14 mmol）から標記化合物（1.5 g, 7.3 mmol, 52.1%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 5.97 - 6.00 (1H, m), 7.10 - 7.20 (2H, m), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.48 - 7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 3.6 Hz) 9.37 (1H, s).

製造例 51. (5-(3-フルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール

製造例 50に記載の5-(3-フルオロ-フェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド（1.5 g, 7.3 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液に、水素化ホウ素

10

20

30

40

50

ナトリウム (280 mg, 7.3 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、有機層をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 (1.5 g, 7.2 mmol) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.29 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 5.17 (1H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 5.78 - 5.82 (1H, m), 6.78 - 6.82 (1H, m), 6.85 - 6.95 (2H, m), 6.98 - 7.04 (1H, m), 7.40 - 7.46 (1H, m).

製造例 52.2 - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン

2 - (5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (3.0 g, 13 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、-75 から -69 で n -ブチルリチウム (2.44 Nヘキサン溶液、6.4 mL、16.9 mmol) を滴下し、17分攪拌した。その反応液に3 - フルオロベンジルプロミド (1.7 mL, 14.3 mmol) を、-75 から -69 で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (478 mg, 1.81 mmol, 13.9%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.82 - 4.00 (4H, m), 4.13 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78 - 6.80 (1H, m), 7.00 - 7.10 (4H, m), 7.30 - 7.37 (1H, m).

製造例 53.5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

製造例 52 に記載の 2 - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (670 mg, 2.53 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、飽和クエン酸水溶液 (20 mL) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標記化合物 (485 mg, 2.2 mmol, 87.0%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.25 (2H, s), 7.03 - 7.18 (4H, m), 7.30 - 7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6\text{ Hz}$), 9.80 (1H, d, $J = 1.6\text{ Hz}$).

製造例 54.2 - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン

製造例 36 と同様の方法により、2 - フラン - 2 - イル - [1, 3] ジオキソラン (5.0 g, 36 mmol) および 3 - クロロベンジルプロミド (5.2 mL, 39.6 mmol) から標記化合物 (1.34 g, 5.07 mmol, 14.1%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.84 - 4.02 (6H, m), 5.76 (1H, s), 6.10 - 6.12 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J = 3.2\text{ Hz}$), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.26 - 7.36 (3H, m).

製造例 55.5 - (3 - クロロ - ベンジル) フラン - 2 - カルバルデヒド

製造例 37 と同様の手法により、製造例 54 に記載の 2 - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (1.34 g, 5.07 mmol) から標記化合物 (1.03 g, 4.68 mmol, 82.1%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.11 (2H, s), 6.48 - 6.51 (1H, m), 7.20 - 7.24 (1H, m), 7.28 - 7.37 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 3.2\text{ Hz}$), 9.46 - 9.49 (1H, m).

製造例 56. C - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 38 と同様の手法により、製造例 55 に記載の 5 - (3 - クロロ - ベンジル) - フラン - 2 - カルバルデヒド (1 . 03 g , 4 . 68 mmol) から標記化合物 (690 mg , 3 . 12 mmol , 66 . 6 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 1 . 90 (2 H , brs) , 3 . 57 (2 H , s) , 3 . 92 (2 H , s) , 6 . 01 (1 H , d , J = 2 . 8 Hz) , 6 . 07 (1 H , d , J = 2 . 8 Hz) , 7 . 16 - 7 . 20 (1 H , m) , 7 . 24 - 7 . 34 (3 H , m) .

製造例 57 . 1 - ベンジル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド

2 , 5 - ジメトキシ - テトラヒドロフラン - 3 - カルバルデヒド (1 g , 6 . 25 mmol) にベンジルアミン (540 mg , 5 . 00 mmol) と酢酸 (10 mL) を加え、90 で 20 分攪拌した。反応液を水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で 1 回、水で 2 回洗浄し、シリカゲルを敷いたガラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物 (800 mg , 4 . 3 mmol , 68 . 8 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 5 . 18 (2 H , s) , 6 . 46 (1 H , dd , J = 2 . 0 , 2 . 0 Hz) , 6 . 97 (1 H , dd , J = 2 . 0 , 2 . 0 Hz) , 7 . 24 - 7 . 37 (5 H , m) , 7 . 71 (1 H , dd , J = 2 . 0 , 2 . 0 Hz) , 9 . 63 (1 H , s) .

製造例 58 . 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド

製造例 57 と同様の手法により、2 , 5 - ジメトキシ - テトラヒドロフラン - 3 - カルバルデヒド (2 . 6 g , 16 mmol) および 3 - フルオロベンジルアミン (2 . 0 g , 16 mmol) とから標記化合物 (2 . 33 g , 11 . 4 mmol , 71 . 7 %) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 5 . 20 (2 H , s) , 6 . 44 - 6 . 48 (1 H , m) , 6 . 98 - 7 . 02 (1 H , m) , 7 . 07 - 7 . 17 (3 H , m) , 7 . 36 - 7 . 42 (1 H , m) , 7 . 74 (1 H , d , J = 1 . 6 Hz) , 9 . 63 (1 H , s) .

製造例 59 . C - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - メチルアミン

製造例 58 に記載の 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド (1 . 0 g , 4 . 9 mmol) に 7 N アンモニア / メタノール (40 mL) および ラネーニッケル (2 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 18 時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、ろ液に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ついで 1 : 1 ついで酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (530 mg , 2 . 5 mmol , 53 . 0 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 3 . 50 (2 H , s) , 5 . 01 (2 H , s) , 5 . 95 (1 H , d , J = 2 . 0 Hz) , 6 . 64 (1 H , d , J = 1 . 2 Hz) , 6 . 69 - 6 . 74 (1 H , m) , 6 . 92 - 7 . 10 (3 H , m) , 7 . 32 - 7 . 38 (1 H , m) .

製造例 60 . 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド

製造例 57 と同様の手法により、2 , 5 - ジメトキシ - テトラヒドロフラン - 3 - カルバルデヒド (2 . 0 g , 12 . 5 mmol) と C - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルアミン (1 . 9 g , 12 . 5 mmol) とから標記化合物 (2 . 0 g , 8 . 7 mmol , 69 . 8 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 5 . 04 (2 H , s) , 5 . 97 (2 H , s) , 6 . 42 - 6 . 45 (1 H , m) , 6 . 80 - 7 . 00 (4 H , m) , 7 . 69 - 7 . 72 (1 H , m) , 9 . 61 (1 H , s) .

製造例 61 . C - (1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 1 H - ピロ

10

20

30

40

50

ル - 3 - イル) - メチルアミン

製造例 59 と同様の手法により、製造例 60 に記載の 1 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソラン - 5 - イルメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド (2 . 0 g , 8 . 7 m m o l) から標記化合物 (1 . 5 g , 6 . 5 m m o l , 74 . 7 %) を淡緑色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 1 . 37 (2 H , brs) , 3 . 48 (2 H , brs) , 4 . 87 (2 H , s) , 5 . 90 (1 H , s) , 5 . 95 (2 H , s) , 6 . 60 (1 H , s) , 6 . 66 - 6 . 72 (2 H , m) , 6 . 75 (1 H , s) , 6 . 83 (1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz}) .

製造例 62 . 1 - フェネチル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド

製造例 57 と同様の手法により、2 , 5 - ジメトキシ - テトラヒドロフラン - 3 - カルバルデヒド (1 . 0 g , 6 . 25 m m o l) およびフェネチルアミン (600 m g , 5 . 0 m m o l) から標記化合物 (840 m g , 4 . 2 m m o l , 84 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 3 . 03 (2 H , t , J = 7 . 2 \text{ Hz}) , 4 . 19 (2 H , t , J = 7 . 2 \text{ Hz}) , 6 . 38 - 6 . 42 (1 H , m) , 6 . 37 - 6 . 82 (1 H , m) , 7 . 15 - 7 . 30 (5 H , m) , 7 . 54 - 7 . 60 (1 H , m) , 9 . 57 (1 H , s) .

製造例 63 . 1 - ベンジルオキシ - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド

製造例 57 と同様の手法により、2 , 5 - ジメトキシ - テトラヒドロフラン - 3 - カルバルデヒド (3 . 0 g , 19 m m o l) および O - ベンジルヒドロキシルアミン (2 . 3 g , 19 m m o l) から標記化合物 (500 m g , 2 . 5 m m o l , 13 . 1 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 5 . 24 (2 H , s) , 6 . 35 - 6 . 48 (1 H , m) , 7 . 05 - 7 . 08 (1 H , m) , 7 . 28 - 7 . 43 (5 H , m) , 7 . 74 - 7 . 77 (1 H , m) , 9 . 55 (1 H , s) .

製造例 64 . (1 - ベンジルオキシ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - メタノール

製造例 63 に記載の 1 - ベンジルオキシ - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド (500 m g , 2 . 5 m m o l) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (75 m g , 1 . 97 m m o l) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (168 m g , 0 . 828 m m o l , 33 . 1 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4 . 22 (2 H , d , J = 5 . 6 \text{ Hz}) , 4 . 60 (1 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz}) , 5 . 10 (2 H , s) , 5 . 78 - 5 . 81 (1 H , m) , 6 . 75 - 6 . 78 (1 H , m) , 6 . 78 - 6 . 81 (1 H , m) , 7 . 37 - 7 . 42 (5 H , m) .

製造例 65 . (5 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - メタノール

2 - (5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (4 . 0 g , 17 m m o l) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、 - 75 から - 70 で n - ブチルリチウム (2 . 44 N ヘキサン溶液、7 . 4 mL、17 . 9 m m o l) を滴下し、10 分攪拌した。さらに反応液に 5 - メチルチオフェン - 2 - カルバルデヒド (2 . 4 g , 18 . 7 m m o l) を、 - 75 から - 70 で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ついで 2 : 1) で精製し、標記化合物 (2 . 0 g , 7 . 09 m m o l , 41 . 7 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 2 . 38 (3 H , s) , 3 . 88 - 4 . 04 (4 H , m) , 5 . 95 (1 H , s) , 6 . 04 - 6 . 08 (1 H , m) , 6 . 43 - 6 . 46 (1 H , m) , 6 . 60 - 6 . 63 (1 H , m) , 6 . 7

10

20

30

40

50

5 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 3.6 Hz).

製造例 66.5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

氷冷下、ヨウ化ナトリウム (6.4 g, 42.6 mmol) およびトリメチルシリルクロリド (4.6 g, 42.6 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に懸濁し、製造例 65 に記載の (5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イルチオフェン - 2 - イル) - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - メタノール (2.0 g, 7.09 mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。再度、氷冷した反応溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10.6 mL) およびチオ硫酸ナトリウム五水和物 (530 mg, 2.13 mmol) を水 (5 mL) に溶かした溶液を加え、攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (790 mg, 3.56 mmol, 50.2%) を褐色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.38 (3 H, s), 4.38 (2 H, s), 6.62 - 6.67 (1 H, m), 6.76 - 6.80 (1 H, m), 7.12 - 7.16 (1 H, m), 7.85 - 7.90 (1 H, m), 9.83 (1 H, s).

製造例 67. (5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル) - メタノール

製造例 66 に記載の 5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (790 mg, 3.56 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (41 mg, 1.06 mmol) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をシリカゲルを敷いたガラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去して、標記化合物 (640 mg, 2.86 mmol, 80.3%) を淡褐色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.36 (3 H, s), 4.20 (2 H, s), 4.52 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 5.33 (1 H, t, J = 6.0 Hz), 6.56 - 6.63 (1 H, m), 6.66 - 6.76 (3 H, m).

製造例 68. (5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - メタノール

製造例 65 と同様の手法のより、2 - (5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (4.0 g, 17 mmol) および 5 - メチル - フラン - 2 - カルバルデヒド (1.9 g, 17 mmol) から標記化合物 (4.2 g, 16 mmol) を赤褐色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.22 (3 H, s), 3.89 - 3.96 (2 H, m), 3.98 - 4.06 (2 H, m), 5.83 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 5.96 - 6.02 (2 H, m), 6.11 - 6.13 (1 H, m), 6.22 - 6.24 (1 H, m), 6.82 - 6.84 (1 H, m), 7.02 - 7.05 (1 H, m).

製造例 69. 5 - (5 - メチル - フラン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

製造例 66 と同様の手法により、製造例 68 に記載の 5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - メタノール (4.2 g, 16 mmol) から標記化合物 (400 mg, 1.9 mmol, 11.8%) を褐色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.21 (3 H, s), 4.24 (2 H, s), 5.98 - 6.02 (1 H, m), 6.12 - 6.14 (1 H, m), 7.13 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.89 (1 H, d, J = 3.6 Hz)

10

20

30

40

50

), 9.82 (1H, s).

製造例 70. (5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例 67 と同様の手法により、製造例 69 に記載の 5-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド (400 mg, 1.9 mmol) から標記化合物 (210 mg, 1.0 mmol, 52.6%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 2.20 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.33 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.94 - 5.98 (1H, m), 6.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.70 - 6.77 (2H, m).

10

製造例 71. ベンゾフラン-2-イル-(5-[1,3]ジオキサラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例 65 と同様の手法により、2-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキサラン (6.0 g, 26 mmol) およびベンゾフラン-2-カルバルデヒド (3.8 g, 26 mmol) から標記化合物 (7.2 g, 23.8 mmol, 91.5%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 3.88 - 4.06 (4H, m), 5.98 (1H, s), 6.08 - 6.11 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.2 Hz).

20

製造例 72. (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン)-メタノール

製造例 66 と同様の手法により、製造例 71 に記載のベンゾフラン-2-イル-(5-[1,3]ジオキサラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノール (3.0 g, 9.9 mmol) から (ベンゾフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド (1.3 g, 5.4 mmol, 54.5%) を褐色油状物として得た。この油状物 (1.2 g) を用いて製造例 67 と同様の手法により標記化合物 (900 mg, 3.7 mmol, 68.5%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.32 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.36 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.67 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.17 - 7.27 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.2 Hz).

30

製造例 73. 1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例 57 と同様の手法により、2,5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (2.0 g, 12.5 mmol) およびアニリン (930 mg, 10 mmol) から標記化合物 (1.2, 7.0 mmol, 70%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 6.67 - 6.70 (1H, m), 7.32 - 7.39 (1H, m), 7.48 - 7.55 (3H, m), 7.65 - 7.70 (2H, m), 8.22 - 8.26 (1H, m), 9.77 (1H, s).

40

製造例 74. C-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例 59 と同様の手法により、製造例 73 に記載の 1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.2 g, 7.0 mmol) から標記化合物 (580 mg, 3.37 mmol, 48.1%) を淡緑色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 3.58 (2H, s), 6.19 - 6.22 (1H, m), 7.16 - 7.22 (2H, m), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.38 - 7.44 (2H, m), 7.47 - 7.52 (2H, m).

製造例 75. (3-フェノキシ-ベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル

50

製造例 4 に記載された 3 - フェノキシベンジルアミン (0 . 5 g , 2 . 5 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 3 5 m L , 2 . 5 m m o l) をフェニル クロロホルメート (0 . 2 9 m L , 2 . 3 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) 溶液に、氷冷下滴下した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮し、標記化合物 (0 . 7 g , 2 . 2 m m o l , 8 8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4 . 2 4 (2 H , d , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) , 6 . 8 7 - 7 . 4 9 (1 4 H , m) , 8 . 2 9 (1 H , t , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$) .

製造例 76 . 5 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - カルバルデヒド

2 , 4 - ジフルオロフェノール (6 . 5 4 m L , 6 8 . 0 m m o l) のジメチルスルホキシド (7 0 m L) 溶液に、水素化ナトリウム (4 5 3 4 m g , 6 8 . 0 m m o l , 6 0 % in oil) を加え 4 0 分攪拌した。反応液に 5 - ニトロ - 2 - フラアルデヒド (8 0 0 0 m g , 5 6 . 7 m m o l) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (4 1 3 4 m g , 1 8 . 4 4 m m o l , 3 3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 5 . 5 4 (1 H , d , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 9 0 - 7 . 0 3 (2 H , m) , 7 . 2 1 (1 H , d , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 2 4 - 7 . 3 1 (1 H , m) , 9 . 4 0 (1 H , s) .

製造例 77 . C - (5 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン

5 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - カルバルデヒド (2 0 6 0 m g , 9 . 1 9 m m o l) の 7 N アンモニア / メタノール溶液 (1 0 0 m L) 溶液に、ラネーニッケル (5 . 9 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 2 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (1 8 1 4 m g , 8 8 . 0 6 m m o l , 8 7 . 7 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 1 . 7 0 (2 H , b r s) , 3 . 5 5 (2 H , s) , 5 . 5 5 (1 H , d , $J = 3 . 2 \text{ Hz}$) , 6 . 1 3 (1 H , d , $J = 3 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 0 5 - 7 . 2 2 (1 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 8 (1 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 5 0 (1 H , m) .

製造例 78 . 5 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - カルバルデヒド

2 , 5 - ジフルオロフェノール (3 3 6 0 m g , 2 5 . 8 3 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (6 0 m L) 溶液に、水素化ナトリウム (1 0 3 2 m g , 2 5 . 8 3 m m o l , 6 0 % in oil) を加え 1 時間攪拌した。反応液に 5 - ブロモ - 2 - フラアルデヒド (3 8 2 6 m g , 2 1 . 5 2 m m o l) を加え、6 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (1 1 0 4 m g , 4 . 9 2 m m o l , 2 2 . 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 5 . 6 7 (1 H , d , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 9 3 - 7 . 0 4 (2 H , m) , 7 . 1 5 - 7 . 2 2 (1 H , m) , 7 . 2 4 (1 H , d , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) , 9 . 4 3 (1 H , s) .

製造例 79 . C - (5 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 77 と同様の手法により、5 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - カルバルデヒド (2 4 0 2 m g , 1 1 . 6 5 m m o l) から標記化合物 (2 3 5 3 m g , 1 0 . 5 0 m m o l , 9 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 1 . 7 2 (2 H , b

10

20

30

40

50

r s), 3.56 (2H, s), 5.71 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.17 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.01 - 7.12 (2H, m), 7.41 - 7.50 (1H, m).

製造例 80. 2 - ベンジルオキシ - チオフェン

氷冷下、ベンジルアルコール (3.45 mL, 33.3 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (80 mL) 溶液に、n - ブチルリチウム (2.6 M ヘキサン溶液, 13.5 mL, 33.3 mmol) を滴下し、10分攪拌した。塩化銅 (I) (5210 mg, 49.45 mmol) を加え、氷冷下10分攪拌した後、室温で2.5時間攪拌した。さらに2 - ヨードチオフェン (4995 mg, 23.78 mmol) およびピリジン 320 mL を加え、加熱還流下、13時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (420 mg, 2.21 mmol, 9.5%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 5.08 (2H, s), 6.28 (1H, dd, J = 1.6, 4.0 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 1.6, 5.6 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 4.0, 5.6 Hz), 7.30 - 7.47 (5H, m).

製造例 81. 5 - ベンジルオキシ - チオフェン - 2 - カルボニトリル

窒素雰囲気下、2 - ベンジルオキシ - チオフェン (184 mg, 0.967 mmol) のジエチルエーテル (4 mL) 溶液に、- 78 °C にて n - ブチルリチウム (2.47 M ヘキサン溶液, 0.47 mL, 1.16 mmol) を加えた後、氷冷下で1.5時間攪拌した。再び - 78 °C に冷却し、N, N - ジメチルホルムアミド (487 μL, 4.84 mmol) を加え、室温に昇温しながら45分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルで濾過し、ろ液を減圧濃縮し、5 - ベンジルオキシ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (171 mg) を得た。

得られた 5 - ベンジルオキシ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (171 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、ピリジン (82 μL, 1.02 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (65 mg, 0.94 mmol) を加え、60 °C で30分攪拌した後、氷冷し 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (635 mg, 3.92 mmol) を加え、再度 60 °C に昇温して35分攪拌し、トリエチルアミン (272 μL, 1.96 mmol) を加えさらに30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層をシュウ酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (30 mg, 0.14 mmol, 14%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 5.15 (2H, s), 6.28 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.38 - 7.48 (5H, m).

製造例 82. 2 - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン

窒素雰囲気下、- 78 °C に冷却した 2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フラン (8272 mg, 59.03 mmol) のテトラヒドロフラン (160 mL) 溶液に、n - ブチルリチウム (2.66 M ヘキサン溶液, 25.5 mL, 67.88 mmol) を滴下し、10分攪拌した。この溶液に 3 - フルオロベンジルブロミド (14.50 g, 76.73 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を滴下し、- 78 °C で1時間、室温で1.25時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) により精製し、標記化合物と原料である 2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フランの

10

20

30

40

50

混合物 (8033 mg) を得た。

製造例 83.5 - (3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド

2-(5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキランおよび2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フランの混合物(8033 mg)のメタノール(80 mL)溶液に、シュウ酸(22 g, 115 mmol)の水溶液(80 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(4084 mg, 20.0 mmol, 34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.07 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.90 - 7.10 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.25 - 7.37 (1H, m), 9.56 (1H, s)

10

製造例 84.C - (5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 77 と同様の手法により、5-(3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド(4084 mg, 20.0 mmol)から標記化合物(4104 mg, 20.0 mmol, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 1.60 (2H, br s), 3.31 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.97 - 6.11 (2H, m), 6.82 - 7.15 (3H, m), 7.20 - 7.41 (1H, m).

20

製造例 85.2 - (3-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1,3-ジオン

1H-1,2,3-トリアゾール(2000 mg, 28.96 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)溶液に、水素化ナトリウム(1159 mg, 28.96 mmol, 60% in oil)を加え30分攪拌した。この中にN-(3-プロモプロピル)フタルイミド(7057 mg, 26.32 mmol)およびヨウ化カリウム(431 mg, 2.63 mmol)を加え、70 にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン-酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(3526 mg, 13.75 mmol, 47%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 2.19 - 2.28 (2H, m), 3.65 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.51 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.74 (2H, s), 7.80 - 7.89 (4H, m).

製造例 86.3 - [1,2,3]トリアゾール-2-イル-プロピルアミン

2-(3-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1,3-ジオン(1782 mg, 6.95 mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン混合溶液(5:4, 27 mL)に、ヒドラジーン-水和物(371 μl, 7.65 mmol)を加え、室温で5日間攪拌した。メタノール(8 mL)を加え、さらに加熱還流下、3.25時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解しNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール系)により精製し、標記化合物(491 mg, 1.36 mmol, 19.6%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 1.85 - 1.93 (2H, m), 2.46 - 2.51 (2H, m), 4.42 - 4.52 (2H, m), 7.75 (2H, s).

製造例 87.3 - ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

3-プロモ-ベンゾニトリル(500 mg, 2.75 mmol)、ベンジルアミン(3

50

60 μ l, 3.30 mmol)、2, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル(8.6 mg, 14 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(19 mg, 21 μ mol)およびナトリウム tert - ブトキシド(370 mg, 3.85 mmol)をトルエン(10 mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、80 で22時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をNH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=15:1)で精製し、標記化合物(331 mg, 1.59 mmol, 58%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.33 (2H, m), 4.34 (1H, s), 6.79 - 6.83 (2H, m), 6.97 (1H, dt, J = 1.2, 7.7 Hz), 7.22 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.29 - 7.39 (5H, m).$

10

製造例 88 . 4 - フェニルアミノ - ベンゾニトリル

製造例 87 と同様の手法により、4 - プロモ - ベンゾニトリル(500 mg, 2.75 mmol)およびフェニルアミン(300 μ l, 3.30 mmol)から標記化合物(460 mg, 2.37 mmol, 86%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 6.04 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.36 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz).$

20

製造例 89 . 4 - ベンジルアミノ - ベンゾニトリル

製造例 87 と同様の手法により、4 - プロモ - ベンゾニトリル(500 mg, 2.75 mmol)およびベンジルアミン(360 μ l, 3.30 mmol)から標記化合物(472 mg, 2.27 mmol, 83%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.38 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.58 (1H, s), 6.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 - 7.39 (5H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.8 Hz).$

製造例 90 . 2 - (3 - プロモ - フェニル) - [1, 3]ジオキサラン

3 - プロモベンズアルデヒド(4.00 g, 21.6 mmol)、エタン - 1, 2 - ジオール(6.03 mL, 108 mmol)、トルエン - 4 - スルホニックアシッド 一水和物(186 mg, 1.08 mmol)をトルエン(80 mL)に溶解し、加熱還流下、4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物(4.79 g, 20.9 mmol, 97%)を無色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.02 - 4.05 (2H, m), 4.07 - 4.13 (2H, m), 5.79 (1H, s), 7.23 - 7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.49 (1H, dt, J = 1.1, 7.1 Hz), 7.64 (1H, s).$

製造例 91 . 2 - (3 - フェニルスルファニル - フェニル) - [1, 3]ジオキサラン

40

窒素雰囲気下、製造例 90 に記載の 2 - (3 - プロモ - フェニル) - [1, 3]ジオキサラン(515 mg, 2.25 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、-78 で n - ブチルリチウム(2.47 Mヘキサン溶液, 1.64 mL, 4.05 mmol)を加え、15分攪拌した後、ジフェニルジスルフィド(540 mg, 2.48 mmol)を加え、3時間攪拌した。反応溶液を0 に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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=20:1)で精製し、標記化合物(402 mg, 1.56 mmol, 69%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.01 - 4.06 (2$

50

H, m), 4.09 - 4.14 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.22 - 7.39 (8H, m), 7.48 (1H, s).

製造例 9 2 . 3 - フェニルスルファニル - ベンズアルデヒド

製造例 9 1 に記載の 2 - (3 - フェニルスルファニル - フェニル) - [1, 3] ジオキソラン (396 mg, 1.53 mmol) をエタノール (5 mL)、水 (5 mL)、テトラヒドロフラン (5 mL) および硫酸 (1 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下 2.5 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 20 : 1) で精製し、標記化合物 (323 mg, 1.51 mmol, 98%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 7.31 - 7.39 (3H, m), 7.41 - 7.50 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.76 (1H, s), 9.94 (1H, s)

製造例 9 3 . (3 - フェニルスルファニル - フェニル) - メタノール

製造例 9 2 に記載の 3 - フェニルスルファニル - ベンズアルデヒド (321 mg, 1.49 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、0 で水素化ホウ素ナトリウム (113 mg, 2.98 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (220 mg, 1.02 mmol, 68%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 3.73 (2H, s), 4.66 (1H, s), 7.18 - 7.37 (9H, m).

製造例 9 4 . 2 - (3 - フェニルスルファニル - ベンジル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン

製造例 9 3 に記載の (3 - フェニルスルファニル - フェニル) - メタノール (212 mg, 0.980 mmol)、フタルイミド (144 mg, 0.980 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (170 μl, 1.08 mmol) およびトリフェニルホスフィン (308 mg, 1.18 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (124 mg, 0.359 mmol, 37%) を白色固体で得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.80 (2H, s), 7.17 - 7.36 (9H, m), 7.73 (2H, dd, J = 2.9, 5.3 Hz), 7.86 (2H, dd, J = 2.9, 5.3 Hz).

製造例 9 5 . 3 - フェニルスルファニル - ベンジルアミン

製造例 9 4 に記載の 2 - (3 - フェニルスルファニル - ベンジル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (123 mg, 0.356 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解させ、0 でヒドラジン - 水和物 (518 μl, 10.7 mmol) を加え、加熱還流下、2 時間攪拌した。反応溶液に 0 で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (75 mg, 0.35 mmol, 98%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 3.83 (2H, s), 7.19 - 7.36 (9H, m).

製造例 9 6 . 2 - (4 - プロモ - フェニル) [1, 3] ジオキソラン

4 - プロモ - ベンズアルデヒド (4.00 g, 21.6 mmol)、エタン - 1, 2 -

10

20

30

40

50

ジオール (6.03 mL, 108 mmol) およびトルエン - 4 - スルホニックアシッド - 水和物 (186 mg, 1.08 mmol) をトルエン (80 mL) に溶解し、加熱還流下、4 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、標記化合物 (4.66 g, 20.3 mmol, 94%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.01 - 4.05 (2 H, m), 4.07 - 4.13 (2 H, m), 5.77 (1 H, s), 7.35 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (2 H, d, J = 8.4 Hz).$

10

製造例 97.2 - (4 - ベンジルスルファニル - フェニル) - [1, 3] ジオキソラン

製造例 91 と同様の手法により、製造例 96 に記載の 2 - (4 - プロモ - フェニル) - [1, 3] ジオキソラン (1.00 g, 4.37 mmol) およびベンジルジスルフィド (1.18 g, 4.81 mmol) から標記化合物 (568 mg, 2.09 mmol, 48%) を白色固体で得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.02 - 4.04 (2 H, m), 4.10 - 4.13 (2 H, m), 4.13 (2 H, s), 5.76 (1 H, s), 7.23 - 7.27 (1 H, m), 7.28 - 7.32 (6 H, m), 7.37 (2 H, d, J = 8.2 Hz).$

20

製造例 98.4 - ベンジルスルファニル - ベンズアルデヒド

製造例 92 と同様の手法により、製造例 97 に記載の 2 - (4 - ベンジルスルファニル - フェニル) - [1, 3] ジオキソラン (568 mg, 2.09 mmol) から標記化合物 (462 mg, 2.02 mmol, 97%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.24 (2 H, s), 7.26 - 7.40 (7 H, m), 7.75 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 9.92 (1 H, s).$

製造例 99. (4 - ベンジルスルファニル - フェニル) - メタノール

製造例 93 と同様の手法により、製造例 98 に記載の 4 - ベンジルスルファニル - ベンズアルデヒド (462 mg, 2.02 mmol) から標記化合物 (406 mg, 1.76 mmol, 87%) を白色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.11 (2 H, s), 4.65 (2 H, d, J = 4.4 Hz), 7.20 - 7.35 (8 H, m), 7.37 (1 H, d, J = 4.4 Hz).$

製造例 100.2 - (4 - ベンジルスルファニル - ベンジル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン

製造例 94 と同様の手法により、製造例 99 に記載の (4 - ベンジルスルファニル) - メタノール (406 mg, 1.76 mmol) から標記化合物 (563 mg, 1.57 mmol, 89%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.09 (2 H, s), 4.79 (2 H, s), 7.20 - 7.35 (5 H, m), 7.24 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (2 H, dd, J = 2.9, 5.3 Hz), 7.84 (2 H, dd, J = 2.9, 5.3 Hz).$

40

製造例 101.4 - ベンジルスルファニル - ベンジルアミン

製造例 95 と同様の手法により、製造例 100 に記載の 2 - (4 - ベンジルスルファニル - ベンジル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (563 mg, 1.57 mmol) から標記化合物 (260 mg, 1.13 mmol, 72%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 3.83 (2 H, s), 4.10 (2 H, s), 7.20 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 - 7.32 (7 H, m).$

製造例 102. (5 - フェニルアミノメチル - フラン - 2 - イル) - メタノール

50

アセティックアシッド 5 - ホルミル - フラン - 2 - イルメチルエステル (2 . 0 0 g , 1 1 . 9 m m o l)、アニリン (1 . 6 3 m L , 1 7 . 9 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5 . 0 4 g , 2 3 . 8 m m o l) を、0 でテトラヒドロフラン (4 0 m L) および酢酸 (1 m L) の混合溶液に懸濁させ、室温で7時間攪拌した。反応溶液に0 で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 1 : 1) で精製し、アセティックアシッド 5 - フェニルアミノメチル - フラン - 2 - イルメチルエステルおよびアニリンの混合物 (2 . 9 1 g) を淡黄色油状物として得た。

続いて、得られたアセティックアシッド 5 - フェニルアミノメチル - フラン - 2 - イルメチルエステルおよびアニリンの混合物 (2 . 9 1 g) ならびに炭酸カリウム (3 . 2 8 g , 2 3 . 7 m m o l) をメタノール (6 0 m L) に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (1 . 9 9 g , 9 . 7 9 m m o l , 8 2 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.04 (1H, br s), 4.31 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.19 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.23 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.68 (2H, d, J = 7.5 Hz), 6.75 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.19 (2H, t, J = 7.3 Hz).$

製造例 103. 2 - (5 - フェニルアミノメチル - フラン - 2 - イルメチル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン

製造例 94 と同様の手法により、製造例 102 に記載の (5 - フェニルアミノメチル - フラン - 2 - イル) - メタノール (1 . 5 8 g , 7 . 7 7 m m o l) から標記化合物 (6 0 3 m g , 1 . 8 1 m m o l , 2 3 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.25 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.28 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.63 (2H, d, J = 7.5 Hz), 6.70 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.14 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.72 (2H, dd, J = 3.1, 5.3 Hz), 7.87 (2H, dd, J = 3.1, 5.3 Hz).$

製造例 104. (5 - アミノメチル - フラン - 2 - イルメチル) - フェニル - アミン

製造例 95 と同様の手法により、製造例 103 に記載の 2 - (5 - フェニルアミノメチル - フラン - 2 - イルメチル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (2 5 1 m g , 0 . 7 5 5 m m o l) から標記化合物 (9 2 m g , 0 . 4 6 m m o l , 6 0 %) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 3.79 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.15 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.68 (2H, d, J = 7.7 Hz), 6.74 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.19 (2H, t, J = 7.3 Hz).$

製造例 105. (2 - (5 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - フラン - 2 - イル) - エチル) - フェニルアミン

5 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - フラン - 2 - カルバルデヒド (2 . 0 3 g , 1 2 . 1 m m o l)、トリメチルスルホニウムプロミド (1 . 9 0 g , 1 2 . 1 m m o l) および水酸化カリウム (7 7 9 m g , 1 3 . 9 m m o l) をアセトニトリル (7 5 m L) に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2 - (5 - オキシラニル - フラン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (2 . 2 5 g) を淡黄色油状物として得た。

得られた 2 - (5 - オキシラニル - フラン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (2

10

20

30

40

50

25 g) およびシリカゲル (5.00 g) を酢酸エチル (40 mL) に懸濁し、室温で 6.5 時間攪拌した。反応溶液をろ過後、ろ液を減圧留去し、(5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-アセトアルデヒド (1.57 g) を黄色油状物として得た。

次に、得られた (5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-アセトアルデヒド (1.57 g)、アニリン (0.94 mL, 10.3 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.76 g, 17.2 mmol) を 0 でテトラヒドロフラン (30 mL) および酢酸 (1 mL) の混合溶液に懸濁させ、室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に 0 で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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=5:1) で精製し、標記化合物 (453 mg, 1.75 mmol, 14%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 2.95 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.43 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.99-4.06 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.06 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 6.62 (2H, dd, $J=1.1, 8.6\text{ Hz}$), 6.71 (1H, tt, $J=1.1, 7.3\text{ Hz}$), 7.18 (2H, dd, $J=7.3, 8.6\text{ Hz}$) .

製造例 106 . 5 - (2 - フェニルアミノ - エチル) - フラン - 2 - カルバルデヒド

製造例 44 と同様の手法により、製造例 105 に記載の (2-(5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン (453 mg, 1.75 mmol) から標記化合物 (314 mg, 1.46 mmol) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 3.05 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.62 (2H, dd, $J=1.1, 8.6\text{ Hz}$), 6.73 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.17-7.21 (3H, m), 9.55 (1H, s) .

製造例 107 . (2 - (5 - アミノメチル - フラン - 2 - イル) - エチル) - フェニルアミン

製造例 45 と同様の手法により、製造例 106 に記載の 5 - (2 - フェニルアミノ - エチル) - フラン - 2 - カルバルデヒド (150 mg, 0.697 mmol) から標記化合物 (117 mg, 0.541 mmol, 78%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 2.92 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.41 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.78 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 6.04 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 6.62 (2H, dd, $J=1.1, 8.6\text{ Hz}$), 6.71 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.18 (2H, dd, $J=7.3, 8.6\text{ Hz}$) .

製造例 108 . 2 - (4 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1,3]ジオキソラン

4 - プロモ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (9.24 g, 48.4 mmol)、エタン - 1,2 - ジオール (13.5 mL, 242 mmol)、トルエン - 4 - スルホンクアジッド一水和物 (416 mg, 2.42 mmol) をトルエン (100 mL) に溶解し、加熱還流下、1.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1) で精製し、標記化合物 (11.8 g, 定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 4.02-4.04 (2H, m), 4.09-4.11 (2H, m), 6.07 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J=0.73, 1.5\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$) .

製造法 109 . 2 - (4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - [1,3]ジオキソラ

ン

製造例 33 と同様の手法により、製造例 108 に記載の 2 - (4 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (6.96 g, 29.6 mmol) およびフェノール (6.60 g, 71.0 mmol) から標記化合物 (5.40 g, 21.7 mmol, 73%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 4.00 - 4.04 (2 H, m), 4.12 - 4.17 (2 H, m), 6.04 (1 H, s), 6.60 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.94 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.04 (2 H, dd, $J = 1.1, 8.6$ Hz), 7.09 (1 H, tt, $J = 1.1, 7.3$ Hz), 7.32 (2 H, dd, $J = 7.3, 8.6$ Hz).

10

製造例 110. 4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

製造例 34 と同様の手法により、製造例 109 に記載の 2 - (4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (500 mg, 2.01 mmol) から標記化合物 (183 mg, 0.896 mmol, 44%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 7.04 (1 H, dd, $J = 1.3, 1.6$ Hz), 7.07 (2 H, dd, $J = 1.1, 8.8$ Hz), 7.16 (1 H, tt, $J = 1.1, 7.3$ Hz), 7.35 (2 H, dd, $J = 7.3, 8.6$ Hz), 7.51 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 9.84 (1 H, s).

製造例 111. C - (4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 35 と同様の手法により、製造例 110 に記載の 4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (183 mg, 0.896 mmol) から標記化合物 (94 mg, 0.458 mmol, 51%) を淡黄色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 3.99 (2 H, s), 6.46 (1 H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.69 - 6.70 (1 H, m), 7.05 (2 H, dd, $J = 1.1, 7.7$ Hz), 7.09 (1 H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.33 (2 H, dd, $J = 7.5, 8.6$ Hz).

製造例 112. 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - イソキサゾール - 4 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

2 - エトキシメチレン - マロニックアシッド ジエチルエステル (5.00 g, 23.1 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.01 g, 57.8 mmol) およびトリエチルアミン (8.06 mL, 57.8 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解し、室温で 17 時間攪拌した後、加熱還流下 4.5 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、1 N 塩酸を塩が析出してくるまで加えた。析出した塩をろ取り、標記化合物 (2.39 g, 15.2 mmol, 66%) の塩酸塩を白色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 1.19 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.08 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.90 (1 H, br s), 8.51 (1 H, d, $J = 6.8$ Hz).

製造例 113. 5 - オキソ - 2 - フェノキシチオカルボニル - 2, 5 - ジヒドロ - イソキサゾール - 4 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 112 に記載の 5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - イソキサゾール - 4 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (1.00 g, 5.17 mmol)、フェニルクロロチオホルメート (786 μl , 5.69 mmol) およびピリジン (919 μl , 11.4 mmol) を 0 でトルエン (20 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。反応溶液に水を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、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 = 1:1) で精製し、標記化合物 (1.66 g, 5.66 mmol, 定量的) を淡黄色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 1.39 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.39 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.16 (2 H, dd, $J = 1.3, 8.6$ Hz), 7.38 (1 H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.49 (2 H, dd

50

, $J = 7.1, 8.8 \text{ Hz}$), $9.30 (1\text{H}, \text{s})$.

製造例 114. 2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 113 に記載の 5 - オキソ - 2 - フェノキシチオカルボニル - 2, 5 - ジヒドロ - イソキサゾール - 4 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (500 mg , 2.01 mmol) をアセトン (500 mL) に溶解し、室温で 30 分光 (300 nm) を照射した。反応溶液を減圧留去し、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 = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (384 mg , 1.54 mmol , 90%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : $1.35 (3\text{H}, \text{t}, J = 7.1 \text{ Hz})$, $4.33 (2\text{H}, \text{q}, J = 7.1 \text{ Hz})$, $7.26 - 7.35 (3\text{H}, \text{m})$, $7.47 (2\text{H}, \text{dd}, J = 7.5, 8.4 \text{ Hz})$, $7.90 (1\text{H}, \text{s})$.

10

製造例 115. (2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - イル) - メタノール

製造例 114 に記載の 2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (384 mg , 1.54 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、0 で水素化アルミニウムリチウム (292 mg , 7.70 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、0 で水 ($292 \mu\text{l}$)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 ($292 \mu\text{l}$)、水 ($876 \mu\text{l}$) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、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 = 1 : 4) で精製し、標記化合物 (270 mg , 1.30 mmol , 85%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : $4.73 (2\text{H}, \text{d}, J = 5.9 \text{ Hz})$, $7.13 (1\text{H}, \text{s})$, $7.25 - 7.29 (3\text{H}, \text{m})$, $7.41 - 7.45 (2\text{H}, \text{m})$.

製造例 116. 2 - (2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - イルメチル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン

製造例 94 と同様の手法により、製造例 115 に記載の (2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - イル) - メタノール (270 mg , 1.30 mmol) から標記化合物 (131 mg , 0.389 mmol , 30%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : $4.89 (2\text{H}, \text{s})$, $7.21 - 7.28 (4\text{H}, \text{m})$, $7.40 (2\text{H}, \text{t}, J = 8.0 \text{ Hz})$, $7.73 (2\text{H}, \text{dd}, J = 3.1, 5.3 \text{ Hz})$, $7.86 (2\text{H}, \text{dd}, J = 2.9, 5.5 \text{ Hz})$.

30

製造例 117. C - (2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - イル) - メチルアミン

製造例 95 と同様の手法により、製造例 116 に記載の 2 - (2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - イルメチル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (131 mg , 0.389 mmol) から標記化合物 (63 mg , 0.31 mmol , 78%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : $3.95 (2\text{H}, \text{s})$, $7.03 (1\text{H}, \text{t}, J = 1.1 \text{ Hz})$, $7.25 - 7.28 (3\text{H}, \text{m})$, $7.39 - 7.43 (2\text{H}, \text{m})$.

40

製造例 118. 4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

4 - ヒドロキシ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (1.0 g , 7.3 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.0 g , 15 mmol) およびベンジルブロミド (0.87 mL , 7.3 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。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 = 5 : 1) により精製し、標記化合物 (1.5 g , 6.7 mmol , 92%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : $5.11 (2\text{H}, \text{s})$,

50

6.78 (1H, dd, J = 2.4, 11.0 Hz), 6.83 (1H, ddd, J = 0.6, 2.4, 8.8 Hz), 7.37 - 7.43 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J = 7.5, 8.6 Hz).

製造例 119.4 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - ベンゾニトリル

4 - ホルミル - ベンゾニトリル (3.00 g, 22.9 mmol)、エタン - 1, 2 - ジオール (6.38 mL, 115 mmol) およびトルエン - 4 - スルホニックアシッド - 水和物 (197 mg, 1.15 mmol) をトルエン (60 mL) に溶解し、加熱還流下、10時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、標記化合物 (3.78 g, 21.6 mmol, 94%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.04 - 4.13 (4H, m), 5.85 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz).

製造例 120.4 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - ベンジルアミン

製造例 119 に記載の 4 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - ベンゾニトリル (3.78 g, 21.6 mmol) をテトラヒドロフラン (76 mL) に溶解し、0 で水素化アルミニウムリチウム (4.09 g, 108 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水 (4.09 mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (4.09 mL)、水 (12.3 mL) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、標記化合物 (3.92 g, 定量的) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.89 (2H, s), 4.03 - 4.16 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.1 Hz).

製造例 121.5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

5 - ニトロ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (5.00 g, 32.5 mmol)、3 - クロロ - フェノール (6.90 mL, 65.0 mmol) および炭酸カリウム (13.4 g, 97.5 mmol) をジメチルスルホキシド (50 mL) に懸濁し、60 で4時間攪拌した。反応液に0 で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で2回洗浄し、さらに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た。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (5.56 g, 23.6 mmol, 73%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 6.49 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.04 (1H, ddd, J = 0.92, 2.4, 8.2 Hz), 7.15 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.22 (1H, ddd, J = 0.92, 2.0, 8.1 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.4 (1H, d, J = 4.2 Hz).

製造例 122.2 - (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン

製造例 36 と同様の手法により、2 - (5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - [1, 3] ジオキソラン (8.00 g, 30.4 mmol) および 1 - プロモメチル - 2 - フルオロ - ベンゼン (4.48 mL, 36.5 mmol) から標記化合物 (4.33 g, 16.4 mmol, 54%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.97 - 4.03 (2H, m), 4.06 - 4.13 (2H, m), 4.14 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.01 - 7.08 (2H, m), 7.19 - 7.23 (2H, m).

製造例 123.5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド

製造例 1 2 2 に記載の 2 - (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (4 . 3 3 g , 1 6 . 4 m m o l) をメタノール (4 0 m L) および水 (1 0 m L) の混合溶媒に溶解し、1 N 塩酸 (2 0 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に 0 で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 1 0 : 1) で精製し、標記化合物 (3 . 5 4 g , 1 6 . 1 m m o l , 9 8 %) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.22 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.05 - 7.13 (2H, m), 7.21 - 7.28 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 3.8 Hz), 9.81 (1H, s)$

10

製造例 1 2 4 . (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - メタノール

製造例 1 2 3 に記載の 5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (2 . 8 1 g , 1 2 . 7 m m o l) をエタノール (4 0 m L) に溶解し、0 で水素化ホウ素ナトリウム (9 6 4 m g , 2 5 . 4 m m o l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 0 で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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 = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (2 . 1 0 g , 9 . 4 5 m m o l , 7 4 %) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.14 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.02 - 7.10 (2H, m), 7.19 - 7.26 (2H, m)$

製造例 1 2 5 . 2 - (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン

製造例 9 4 と同様の手法により、製造例 1 2 4 に記載の (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - メタノール (2 . 1 0 g , 9 . 4 4 m m o l) から標記化合物 (1 . 4 9 g , 4 . 2 4 m m o l , 4 5 %) を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.08 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.99 - 7.08 (2H, m), 7.12 - 7.23 (2H, m), 7.70 (2H, dd, J = 3.1, 5.5 Hz), 7.84 (2H, dd, J = 3.1, 5.5 Hz)$

製造例 1 2 6 . C - (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 9 5 と同様の手法により、製造例 1 2 5 に記載の 2 - (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (1 . 4 9 g , 4 . 2 4 m m o l) から標記化合物 (9 0 1 m g , 4 . 0 7 m m o l , 9 6 %) を淡黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 3.95 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.01 - 7.09 (2H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m)$

製造例 1 2 7 . (5 - ブロモ - 4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メタノール

製造例 1 0 9 に記載の 2 - (4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - [1 , 3] ジオキソラン (4 . 8 8 g , 1 9 . 7 m m o l) および N - ブロモスクシンイミド (3 . 8 5 g , 2 1 . 7 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 0 m L) に溶解し、室温で 4 . 5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽

50

出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルを過することで2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキサラン(5.48g)を淡黄色油状物として得た。

続いて製造例34と同様の手法により、2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキサラン(5.48g)から5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-カルバルデヒド(3.11g)を無色油状物として得た。

続いて製造例93と同様の手法により、5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-カルバルデヒド(3.11g, 11.0mmol)から標記化合物(2.76g, 9.68mmol, 88%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.70 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.98 (2H, dd, J = 1.1, 8.8 Hz), 7.09 (1H, tt, J = 1.1, 7.5 Hz), 7.29 - 7.34 (2H, m).$

10

製造例128. 2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例94と同様の手法により、製造例127に記載の(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メタノール(2.71g, 9.50mmol)から標記化合物(2.66g, 6.42mmol, 68%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.86 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.95 (2H, dd, J = 1.1, 8.8 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.30 (2H, dd, J = 7.3, 8.8 Hz), 7.70 - 7.76 (2H, m), 7.83 - 7.88 (2H, m).$

20

製造例129. C-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例95と同様の手法により、製造例128に記載の2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン(2.66g, 6.42mmol)から標記化合物(1.62g, 5.70mmol, 89%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 3.94 (2H, s), 6.53 (1H, t, J = 1.1 Hz), 6.97 (2H, dd, J = 1.1, 8.6 Hz), 7.08 (1H, tt, J = 1.1, 7.5 Hz), 7.31 (2H, dd, J = 7.5, 8.8 Hz).$

30

製造例130. 3-アミノメチルフェノール

製造例38と同様の手法により、3-ヒドロキシベンズアルデヒド(3.0g, 24mmol)から標記化合物(2.9g, 24mmol, 97%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 3.60 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.68 - 6.70 (2H, m), 7.03 - 7.07 (1H, m).$

製造例131. 1-キノリン-6-イル-エタノン

窒素雰囲気下、6-ブロモキノリン(4.4g, 21.3mmol)、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(10g, 27.69mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(1.2g, 1.7mmol)をトルエン(120mL)に溶解させ、80°Cで7時間攪拌した。室温下、反応溶液に5M塩酸(30mL)およびテトラヒドロフラン(150mL)を加え15時間攪拌した。反応液を細粉した氷を入れた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)に注ぎ、pH8-9に調整してセライト濾過した。ろ液を酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。有機層を減圧留去後、赤褐色油状物(16.8g)の残渣を得た。これに酢酸エチル(20mL)を加え溶解後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5ついでヘキサン:酢酸エチル=60:40)にて精製し、黄色固形物(4.16g)を得た。この黄色固形物を酢酸エチル(100mL)に溶解後、1M塩酸(

40

50

70, 50 mL) で2回抽出し、水層を炭酸水素ナトリウムでpH 8とした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、有機層を減圧留去後、標記化合物(2.98 g 17.4 mmol, 77%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (Acetone-}d_6)$ (ppm): 2.73 (3H, s), 7.07 (1H, dd, $J = 8.4, 4.4\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 8.27 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.50 - 8.53 (1H, m), 8.70 (1H, m), 9.02 (1H, m).

製造例 132. 4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンゾニトリル

窒素雰囲気下、3, 4-ジヒドロキシ-ベンゾニトリル(1.36 g, 10 mmol) およびカリウムtert-ブトキシド(1.5 g, 13 mmol)のジメチルスルホキシド(15 mL)溶液に、室温下ベンジルクロリド(1.5 mL, 13 mmol)を加え24時間攪拌した。反応溶液にシリカゲル(100 mL)を少しずつ加え吸着させ、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=7:3)にて4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(2.38 g)の淡黄色油状物を得、これをさらに、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=90:10ついで85:15)にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(0.588 g, 2.61 mmol, 24.8%)を淡黄色固形物として得た。

窒素雰囲気下、得られた4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(300 mg, 1.33 mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(300 mg, 2.66 mmol)のジメチルスルホキシド(4 mL)溶液に、氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル(0.204 mL, 2.66 mmol)を少しずつ加え、2日間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲル(25 mL)を加え、NH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=7:3)、ついで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=7:3)にて精製し、標記化合物(306 mg, 0.829 mmol, 85.3%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (Acetone-}d_6)$ (ppm): 3.46 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.26 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.36 - 7.44 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.50 - 7.53 (2H, m).

製造例 133. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル

3-ヒドロキシベンゾニトリル(1.19 g, 10 mmol)および4-ブロモ-2-メチル-2-ブテン(1.66 g, 10 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.66 g, 12 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で溜去した。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=95:5)にて精製し、標記化合物(1.71 g, 10 mmol, 99.4%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3)$ (ppm): 1.73 (3H, s), 1.78 (3H, s), 4.51 (2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 5.48 (1H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.28 (1H, t, $J = 8.4\text{ Hz}$).

製造例 134. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン

製造例 133に記載の3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル(1.71 g, 10 mmol)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0.57 g, 15 mmol)を加え、70 に加温した後2時間攪拌を続けた。反応液を氷冷後、水(0.6 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.6 mL)、水(1.8 mL)の順で加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフ

10

20

30

40

50

ラン(20 mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(1.50 g, 8.52 mmol, 85.2%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.73 (3H, s), 1.78 (3H, s), 4.51 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.48 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.87 (1H, s), 7.23 (1H, t, J = 8.4 Hz).

製造例 135. (3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル

3-シアノベンジルプロミド(9.8 g, 50 mmol)およびトリエチルホスファイト(9.97 g, 60 mmol)を140 で3時間攪拌した。得られた残渣を蒸留し、145 / 1 mmHgの溜分を集め、標記化合物(10 g, 39.5 mmol, 79.1%)を無色油状物として得た。

10

製造例 136. 3-(2-メチルプロペニル)ベンゾニトリル

水素化ナトリウム(0.40 g, 10 mmol, 60% in oil)をテトラヒドロフラン(5 mL)に懸濁し、室温で攪拌下、製造例 135で得られた(3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(2.53 g, 10 mmol)を滴下した。60 で一時間攪拌した後、室温に戻しアセトン(0.92 g, 20 mmol)を滴下した、さらに室温にて30分攪拌した。反応液に水(100 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。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=97:3)で精製し、標記化合物(0.44 g, 2.80 mmol, 28%)を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.85 (3H, s), 1.93 (3H, s), 6.23 (1H, s), 7.40 - 7.50 (4H, m).

製造例 137. (3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン)

製造例 136に記載の3-(2-メチルプロペニル)ベンゾニトリル(0.44 g, 2.8 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(0.16 g, 4.2 mmol)を加え、70 に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0.16 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.16 mL)、水(0.48 mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(10 mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(0.40 g, 2.48 mmol, 88.7%)を無色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.87 (3H, s), 1.90 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.27 (1H, s), 7.11 - 7.28 (4H, m).

製造例 138. 3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル

カリウムtert-ブトキシド(1.12 g, 10 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に懸濁し、室温で攪拌下、(3-シアノベンジル)ホスホニックアシッド ジエチルエステル(2.53 g, 10 mmol)を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、シクロペンタノン(0.84 g, 10 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加えた後、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。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=97:3)で精製し、標記化合物(1.32 g, 7.21 mmol, 72.3%)を無色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.65 - 1.79 (4H, m), 2.47 - 2.58 (4H, m), 6.33 (1H, s), 7.40 - 7.57 (4H, m).

製造例 139. 3-シクロペンチリデンメチル-ベンジルアミン

50

製造例 138 に記載の 3 - シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル (1 . 3 2 g , 7 . 2 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (1 0 m L) に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (0 . 4 1 g , 1 0 . 8 m m o l) を加え、70 に加温した後 2 時間攪拌した。反応液を氷冷後、水 (0 . 4 1 m L) 、 1 5 % 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 4 1 m L) 、 水 (1 . 2 3 m L) を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン (2 0 m L) で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (1 . 3 0 g , 6 . 9 5 m m o l , 9 6 . 4 %) を無色油状物として得た。

製造例 140 . (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) メタノール

5 - プロモ - 2 - チオフェンカルボキシアルデヒド (2 5 g , 1 3 1 m m o l) をエタノール - テトラヒドロフラン (1 : 1) の混合溶媒 (2 0 0 m L) に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (1 . 8 6 g , 4 9 m m o l) を少量ずつ加え、30分攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 0 m L) を加え30分攪拌した。反応液を酢酸エチル (1 0 0 m L) にて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 0 : 1 0) で精製し、標記化合物 (6 . 7 g , 3 4 . 7 m m o l , 2 6 . 5 %) を無色油状物として得た。

10

製造例 141 . 2 - プロモ - 5 - クロロメチルチオフェン

製造例 140 に記載の (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) メタノール (6 . 7 g , 3 4 . 7 m m o l) をジエチルエーテル (4 0 m L) に溶解し、これに濃塩酸 1 0 m L を加え、室温にて 8 時間激しく攪拌した。反応液に氷水 (2 0 0 m L) を加え、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、標記化合物 (7 . 3 g , 3 4 . 5 m m o l , 9 9 . 4 %) を無色油状物として得た。

20

製造例 142 . (5 - プロモチオフェン - 2 - イルメチル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル

製造例 141 に記載の 2 - プロモ - 5 - クロロメチルチオフェン (7 . 3 g , 3 4 . 5 m m o l) およびトリエチルホスファイト (6 . 3 5 g , 3 8 . 2 m m o l) を 1 4 0 で 3 時間攪拌した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 0 : 5 0) で精製し、標記化合物 (8 . 8 2 g , 3 1 . 2 m m o l , 9 0 . 3 %) を赤褐色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 1.27 - 1.36 (6 H, m), 3.25 (2 H, d, J = 2.4 Hz), 4.05 - 4.16 (4 H, m), 6.72 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.92 (1 H, d, J = 3.6 Hz).$

製造例 143 . 2 - プロモ - 5 - (2 - メチルプロペニル) - チオフェン

製造例 142 に記載の (5 - プロモチオフェン - 2 - イルメチル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル (3 . 1 3 g , 1 0 m m o l) をテトラヒドロフラン (2 0 m L) に溶解し、この溶液に室温で攪拌下、水素化ナトリウム (0 . 4 0 g , 1 0 m m o l , 6 0 % i n o i l) を加えた。60 にて 3 0 分攪拌した後、アセトン (1 g , 1 7 . 2 m m o l) を加え、さらに 3 0 分攪拌した。反応液に水 (1 0 0 m L) を加え、ヘキサン (5 0 m L) で抽出し、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、標記化合物 (6 0 m g , 0 . 2 7 m m o l , 2 . 7 %) を無色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 1.90 (3 H, s), 1.93 (3 H, s), 6.27 (1 H, s), 6.62 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.93 (1 H, d, J = 3.6 Hz).$

製造例 144 . 5 - (2 - メチルプロペニル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

製造例 143 に記載の 2 - プロモ - 5 - (2 - メチルプロペニル) - チオフェン (6 0 m g , 0 . 2 7 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) に溶解し、160 にてシアン化銅 (6 2 m g , 0 . 6 9 m m o l) を加え、2時間攪拌した。反応液を冷

50

却後、濃アンモニア水(5 mL)を加え、ジエチルエーテル(10 mL)で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。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=95:5)で精製し、標記化合物(15 mg, 0.092 mmol, 34%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 4.0 Hz).

製造例 145. C - (5 - (2 - メチルプロペニル) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 144 に記載の 5 - (2 - メチルプロペニル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル(15 mg, 0.092 mmol)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム(10 mg, 0.26 mmol)を加え、70 に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水(0.01 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液(0.01 mL)、水(0.03 mL)を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン(5 mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物(14 mg, 0.083 mmol, 91.1%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.91 (3H, s), 1.96 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 3.6 Hz).

製造例 146. 3 - イソブチルベンジルアミン

製造例 137 に記載の 3 - (2 - メチルプロペニル) - ベンジルアミン(100 mg, 0.621 mmol)をエタノール(5 mL)に溶解し、これに10%パラジウム - 炭素(50%含水, 20 mg)を加え、室温で水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒を濾過した後、溶媒を溜去し、標記化合物(58 mg, 56.6%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.90 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.87 (1H, dq, J = 7.6, 6.8 Hz), 2.48 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.84 (2H, s), 7.02 - 7.28 (4H, m).

製造例 147. 2 - (2 - シクロプロピルビニル)チオフェン

カリウム tert - ブトキシド(1.81 g, 16.2 mmol)をN, N - ジメチルホルムアミド(50 mL)に懸濁し、室温で窒素気流下において攪拌しながらチオフェン - 2 - イルメチル トリフェニルホスホニウムクロリド(6.38 g, 16.2 mmol)を加え、室温にて30分攪拌した。その後反応溶液にシクロプロパンカルボキシアルデヒド(1.13 g, 16.2 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加え、ヘキサン(50 mL)で抽出した。有機層をシリカゲル(10 g)に通して濾過し、ろ液を減圧下溜去し、標記化合物(1.27 g, 8.47 mmol, 52.3%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.44 - 0.52 (2H, m), 0.76 - 0.84 (2H, m), 1.451.55 (1H, m), 5.60 (1H, dd, J = 8.8, 15.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 3.2, 5.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 3.2, 5.2 Hz), 7.05 (1H, J = 5.2 Hz).

製造例 148. 5 - (2 - シクロプロピルビニル)チオフェン - 2 - カルボキシアルデヒド

製造例 147 に記載の 2 - (2 - シクロプロピルビニル)チオフェン(1.27 g, 8.47 mmol)を無水ジエチルエーテル(20 mL)に溶解し、氷冷で攪拌下、n - ブチルリチウム(2.47 Mヘキサン溶液, 4.1 mL, 10.2 mmol)を滴下し、30分攪拌した。反応液をドライアイス - アセトン浴で冷却し、N, N - ジメチルホルムアミド(2 g, 27.4 mmol)を加え、そのまま30分攪拌した。反応液に酢酸(1 mL)、水(10 mL)を順次加え、室温に戻した。反応液を酢酸エチル(50 mL)で抽

10

20

30

40

50

出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、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 = 95 : 5）にて精製し、標記化合物（960 mg, 5.39 mmol, 63.7%）を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0.57 - 0.63 (2 H, m), 0.88 - 0.94 (2 H, m), 1.53 - 1.60 (1 H, m), 5.84 (1 H, dd, J = 9.2, 15.6 Hz), 6.59 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 6.91 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.59 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 9.80 (1 H, s).

製造例 149. (5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール 10

製造例 148 に記載の 5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-アルデヒド (960 mg, 5.39 mmol) をテトラヒドロフラン-エタノール (2 : 1) の混合溶媒 (30 mL) に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (100 mg, 2.64 mmol) を加え、30分攪拌した。反応液に酢酸 (0.5 mL)、水 (10 mL) を順次加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (930 mg, 5.19 mmol, 96.2%) を無色油状物として得た。

製造例 150. 2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)イソインドール-1,3-ジオン

製造例 149 に記載の (5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メタノール (930 mg, 5.19 mmol)、トリフェニルホスフィン (2040 mg, 7.78 mmol) およびフタルイミド (1140 mg, 7.78 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、室温で攪拌下、アゾジカルボキシリックアシッド ジメチルエステル (1140 mg, 7.78 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加え酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で溜去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1）にて精製し、標記化合物 (330 mg, 1.07 mmol, 20.6%) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0.44 - 0.48 (2 H, m), 0.76 - 0.80 (2 H, m), 1.42 - 1.50 (1 H, m), 4.92 (2 H, s), 5.52 (1 H, dd, J = 8.8, 15.6 Hz), 6.47 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 6.62 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.93 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.67 - 7.73 (2 H, m), 7.82 - 7.86 (2 H, m).

製造例 151. C-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例 150 に記載の 2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)イソインドール-1,3-ジオン (330 mg, 1.02 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、これにヒドラジン-水和物 (500 mg, 10 mmol) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に 2N 水酸化ナトリウム溶液 (10 mL) および水 (100 mL) を加えヘキサン (50 mL) で2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (180 mg, 1.01 mmol, 98.6%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0.44 - 0.48 (2 H, m), 0.76 - 0.80 (2 H, m), 1.42 - 1.50 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 5.52 (1 H, dd, J = 8.8, 15.6 Hz), 6.52 (1 H, d, J = 15.6 Hz), 6.65 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.71 (1 H, d, J = 3.6 Hz).

製造例 152. C-(5-(2,2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン

10

20

30

40

50

標記化合物を製造例 1 4 7 ないし 1 5 1 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.42 - 0.46 (2 H, m), 0.61 - 0.66 (2 H, m), 0.83 - 0.88 (4 H, m), 1.16 - 1.23 (1 H, m), 1.96 - 2.03 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 6.30 (1 H, s), 6.85 (1 H, d, J = 3.2 Hz), 6.90 (1 H, d, J = 3.2 Hz).

製造例 1 5 3 . メタンスルホニックアシッド 2 - フルオロ - ベンジルエステル

氷冷下、2 - フルオロベンジルアルコール (4.40 g, 34.9 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (3.24 mL, 41.9 mmol) およびトリエチルアミン (5.84 mL, 41.9 mmol) を加え、室温に昇温し、終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、標記化合物 (4.62 g, 65%) を茶色油状物として得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

10

製造例 1 5 4 . 4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミン

製造例 6 と同様の手法により、p - シアノフェノール (2.70 g, 22.7 mmol) および製造例 1 5 3 に記載のメタンスルホニックアシッド 2 - フルオロ - ベンジルエステル (4.63 g, 22.7 mmol) から標記化合物 (710 mg, 14%) を黄色油状物として得た。

製造例 1 5 5 . 4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミン

製造例 6 と同様の手法により、p - シアノフェノール (3.00 g, 25.2 mmol) および 4 - フルオロベンジルブロミド (4.76 g, 25.2 mmol) から 4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - ベンゾニトリル (5.89 g, 定量的) を得た。

20

次に、得られた 4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - ベンゾニトリル (1.5 g, 6.6 mmol) から製造例 6 と同様の手法により、標記化合物 (1.02 g, 67%) を黄色固体として得た。

製造例 1 5 6 . 5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

製造例 2 2 と同様の手法により、5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボニトリル (771 mg, 5 mmol) および 4 - クロロフェノール (643 mg, 5 mmol) から、標記化合物 (770 mg, 3.27 mmol, 65%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (Acetone-d₆) (ppm): 6.72 (1 H, d, J = 4.4 Hz), 7.30 - 7.32 (2 H, m), 7.50 - 7.52 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, J = 4.4 Hz)

30

製造例 1 5 7 . C - (5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 2 3 と同様の手法により、製造例 1 5 6 に記載の 5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (350 mg, 1.49 mmol) から、標記化合物 (307 mg, 1.28 mmol, 86%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 2.19 (2 H, brs), 3.81 - 3.82 (2 H, m), 6.53 - 6.54 (1 H, m), 6.69 - 6.70 (1 H, m), 7.10 - 7.13 (2 H, m), 7.42 - 7.45 (2 H, m).

40

製造例 1 5 8 . 5 - (2 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

製造例 2 2 と同様の手法により、5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボニトリル (771 mg, 5 mmol) および 2 - クロロフェノール (643 mg, 5 mmol) から、標記化合物 (516 mg, 2.19 mmol, 44%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (Acetone-d₆) (ppm): 6.63 (1 H, d, J = 4.0 Hz), 7.35 - 7.40 (1 H, m), 7.42 - 7.50 (2 H, m), 7.61 - 7.65 (2 H, m).

製造例 1 5 9 . C - (5 - (2 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

50

製造例 23 と同様の手法により、製造例 158 に記載の 5 - (2 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (356 mg, 1.51 mmol) から、標記化合物 (305 mg, 1.27 mmol, 72%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.10 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 6.48 - 6.50 (1H, m), 6.66 - 6.72 (1H, m), 7.15 - 7.23 (2H, m), 7.34 - 7.38 (1H, m), 7.56 - 7.59 (1H, m).

製造例 160 . 5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

製造例 22 と同様の手法により、5 - ニトロチオフェン - 2 - カルボニトリル (771 mg, 5 mmol) および 2 - フルオロフェノール (673 mg, 6 mmol) から、標記化合物 (684 mg, 3.12 mmol, 77%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 6.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.29 - 7.33 (1H, m), 7.35 - 7.41 (1H, m), 7.43 - 7.53 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

製造例 161 . C - (5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 23 と同様の手法により、製造例 160 に記載の 5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (350 mg, 1.60 mmol) から、標記化合物 (298 mg, 1.33 mmol, 84%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.79 (2H, s), 6.45 - 6.47 (1H, m), 6.64 - 6.70 (1H, m), 7.15 - 7.27 (3H, m), 7.34 - 7.41 (1H, m).

製造例 162 . 3 - プロモ - キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (0.50 g, 2.7 mmol) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、氷冷下 1, 3 - ジプロモ - 5, 5 - ジメチルヒダントイン (0.76 g, 2.7 mmol) を加え、50 で 4 時間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。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 = 4: 1) により精製し、標記化合物 (69 mg, 0.26 mmol, 10%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.01 (3H, s), 8.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

製造例 163 . 3 - プロモ - キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド リチウム塩

製造例 162 に記載の 3 - プロモ - キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (26 mg, 0.098 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、メタノール (0.2 mL)、水酸化リチウム 1 水和物 (4.1 mg, 0.098 mmol) および水 (0.2 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (27 mg) を得た。

製造例 164 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル N - オキシド

キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (4.7 g, 25 mmol)、クロロホルム (80 mL) の混合物に、氷冷下 3 - クロロ - パーオキシベンゾイックアシッド (純度 65%, 8.6 g, 33 mmol) を加え、室温で 75 分攪拌した。反応液に水および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (3.8 g, 19 mmol, 75%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.03 (3H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 6.0, 8.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)

10

20

30

40

50

z), 8.34 (1H, dd, J = 1.8, 9.2 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 0.9, 6.0 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.81 (1H, d, J = 9.2 Hz).

製造例 165. 2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル N-オキシド (1.5 g, 7.6 mmol) にオキシ塩化リン (10 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応液を氷に注ぎ、徐々に室温に昇温した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) により精製し、標記化合物 (0.47 g, 2.1 mmol, 28%) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.01 (3H, s), 7.47 (1H, dd, J = 0.6, 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.32 - 8.35 (1H, m), 8.59 (1H, s).

製造例 166. 2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド リチウム塩

製造例 165 に記載の 2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (40 mg, 0.18 mmol) から製造例 163 と同様の手法により、標記化合物 (54 mg) を粗化合物として得た。

製造例 167. C-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム (1.79 g, 47.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に氷冷下塩化アルミニウム (7.54 g, 56.5 mmol) を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に製造例 158 に記載の 5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル (2.22 g, 9.42 mmol) を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 1/2) にて精製し、標記化合物 (2.26 g, 9.42 mmol, 100%) を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 3.81 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 1.2, 3.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.11 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.19 (1H, dt, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.0 Hz).

製造例 168. 5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-フルオロフェノール (2.39 g, 21.3 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (20 mL) に水素化ナトリウム (785 mg, 19.6 - 23.6 mmol, 60 - 72% in oil) を加え、室温で 20分間攪拌した。次に、5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド (3 g, 21.3 mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (10 mL) を滴下した後 2時間室温で攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、標記化合物 (4.3 g, 20.8 mmol, 98%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 5.23 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.07 - 7.24 (5H, m), 9.40 (1H, s).

製造例 169. C-(5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)メチルアミン

製造例 168 に記載の 5-(4-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド (4.3 g, 20.9 mmol)、ラネーニッケル (1.5 g) および 7N アンモニア-メタノール溶液 (40 mL) の懸濁液を水素雰囲気下 (1気圧)、室温で 15時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、グラスフィルターに敷いた NH シリカゲルを用いて濾過した後、そのろ液を濃縮し

10

20

30

40

50

て標記化合物 (3 . 5 g , 1 6 . 9 m m o l , 8 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 3 . 5 5 (2 H , s) , 5 . 6 4 (1 H , d , J = 3 . 2 H z) , 6 . 1 3 - 6 . 1 6 (1 H , m) , 7 . 0 4 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 1 7 - 7 . 2 4 (2 H , m) .

製造例 170 . 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - ベンゾニトリル

4 - シアノフェノール (5 g , 4 2 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 (4 0 m L) に炭酸カリウム (1 7 . 4 g , 1 2 6 m m o l) および 2 - ピコリルプロミド臭酸塩 (1 0 . 6 g , 4 2 m m o l) を加え、室温で 1 5 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ガラスフィルターに敷いた NH シリカゲルを用いて濾過し、ろ液を濃縮して標記化合物 (4 . 7 g , 2 2 . 4 m m o l , 5 3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 5 . 2 5 (2 H , s) , 7 . 0 3 - 7 . 0 7 (2 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 2 9 (1 H , m) , 7 . 4 8 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 5 7 - 7 . 6 1 (2 H , m) , 7 . 7 4 (1 H , dt , J = 1 . 6 H z , 8 . 0 H z) , 8 . 6 1 - 8 . 6 3 (1 H , m) .

製造例 171 . 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - ベンジルアミン

製造例 170 に記載の 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - ベンゾニトリル (1 . 2 g , 5 . 7 0 m m o l) のテトラヒドロフラン溶液 (3 0 m L) に水素化アルミニウムリチウム (0 . 2 2 g , 5 . 8 0 m m o l) を加え、室温で 2 時間 3 0 分攪拌した。反応液に氷水を加え、3 0 分間攪拌した。この混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を分配し、その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物 (1 . 1 g , 5 . 1 3 m m o l , 9 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 3 . 8 1 (2 H , s) , 5 . 2 1 (2 H , s) , 6 . 9 4 - 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (3 H , m) , 7 . 5 2 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 7 4 (1 H , dt , J = 1 . 6 H z , 7 . 8 H z) , 8 . 5 9 - 8 . 6 2 (1 H , m) .

製造例 172 . 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジルアミン

2 - プロモピリジン (2 . 3 5 g , 1 5 . 0 m m o l) と 4 - (ヒドロキシメチル) ベンゾニトリル (3 . 0 0 g , 2 2 . 5 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) 溶液に水素化ナトリウム (0 . 9 0 g , 2 2 . 5 m m o l ; 6 0 % in oil) を加え、7 0 °C で 3 0 分間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル系) で精製し、白色固体 (5 8 1 m g , 1 8 %) を得た。

得られた白色固体 (1 0 0 m g , 0 . 4 7 6 m m o l) のテトラヒドロフラン (3 m L) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (4 5 m g , 1 . 1 9 m m o l) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標記化合物 (7 1 m g , 7 0 %) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 3 . 7 0 (2 H , s) , 5 . 3 1 (2 H , s) , 6 . 8 4 - 6 . 8 7 (1 H , m) , 6 . 9 7 - 7 . 0 0 (1 H , m) , 7 . 3 2 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 3 7 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 9 - 7 . 7 4 (1 H , m) , 8 . 1 6 - 8 . 1 8 (1 H , m) .

製造例 173 . 5 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン

2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン (1 5 . 0 g , 1 2 5 m m o l) のテトラヒドロフラン (3 0 0 m L) 溶液に 0 °C で N - プロモスクシンイミド (2 4 . 5 g , 1 3 8 m m o l) を加えた。反応溶液を室温で 5 0 分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製し、標記化合物 (2 4 . 0 g , 9 7 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.19 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.54 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz), 7.40 (1H, s).

製造例 174. 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - カルバルデヒド

製造例 173 に記載の 5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン (15.0 g、75.4 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に -78 で n -ブチルリチウム (31.2 mL、82.9 mmol) を加えた。反応溶液を -78 で 85 分間攪拌した後、 N, N -ジメチルホルムアミド (6.42 mL、82.9 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、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 = 5/1) にて精製し、標記化合物 (10.1 g、90%) を淡黄色油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.26 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.67 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.77 (1H, s), 9.82 (1H, s).

製造例 175. ベンゾフラン - 5 - カルバルデヒド

製造例 174 に記載の 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - カルバルデヒド (6.00 g、40.5 mmol) のトルエン (120 mL) 溶液に 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (18.3 g、81 mmol) を加え、4 時間 30 分加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、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 = 5/1) にて精製し、標記化合物 (1.24 g、21%) を淡黄色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 6.91 (1H, dd, $J = 0.92, 2.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 1.7, 8.6$ Hz), 8.16 (1H, s), 10.08 (1H, s).

30

製造例 176. ベンゾフラン - 5 - イル - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - メタノール

2, 5 - ジブロモチオフェン (2.05 g、8.48 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に n -ブチルリチウム (3.48 mL、8.48 mmol) を -78 で加え、40 分間攪拌した。続いて、この反応溶液に製造例 175 に記載のベンゾフラン - 5 - カルバルデヒド (1.24 g、8.48 mmol) を -78 で加え、室温で 75 分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 3/1) にて精製し、標記化合物 (2.11 g、81%) を淡褐色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 5.98 (1H, s), 6.40 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 0.92, 3.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 0.92, 2.2$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

製造例 177. 5 - (ベンゾフラン - 5 - イル - ヒドロキシ - メチル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル

製造例 176 に記載のベンゾフラン - 5 - イル - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - メタノール (755 mg、2.44 mmol) の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1

50

5 mL) 溶液にジンクシアニド (344 mg、2.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (282 mg、0.244 mmol) を加え、120 で 3 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、アンモニア水を加え、セライトを用いてろ過をした。母液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル = 3/1)にて精製し、標記化合物(364 mg、58%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 6.13 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

製造例 178. C - (5 - ベンゾフラン - 5 - イルメチル - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム (488 mg、12.9 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に氷冷下塩化アルミニウム (1.72 g、12.9 mmol) を加え、10 分間攪拌した。この懸濁液に製造例 177 に記載の 5 - (ベンゾフラン - 5 - イル - ヒドロキシ - メチル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (364 mg、1.43 mmol) を氷冷下加え、3 時間攪拌した。反応溶液にアンモニア水を加えた後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル = 1/1)にて精製し、標記化合物(285 mg、82%)を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.77 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.70 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 1.7, 8.4$ Hz), 7.50 - 7.52 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

製造例 179. C - (6 - ベンジルオキシピリジン - 3 - イル) - メチルアミン

2, 5 - ジプロモピリジン (5.0 g、21.1 mmol) とベンジルアルコール (3.28 mL、31.7 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (1.27 g、31.7 mmol; 60% in oil) を加え、70 で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、無色油状物(4.60 g、83%)を得た。

窒素雰囲気下、得られた無色油状物 (2.0 g、7.60 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にシアン化亜鉛 (1.78 g、15.2 mmol) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (878 mg、0.760 mmol) を加え、140 で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、淡黄色固体 (1.15 g、72%) を得た。

淡黄色固体 (100 mg、0.476 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (45 mg、0.120 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗精製物として、標記化合物 (75 mg、74%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.37 - 4.38 (2H, br d), 5.36 (2H, s), 6.83 - 6.87 (1H, m), 7.30 - 7.46 (4H, m), 7.74 - 7.76 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.80 - 8.83 (1H, m).

10

20

30

40

50

製造例 180 . C - (6 - ベンジル - ピリジン - 3 - イル) - メチルアミン

窒素雰囲気下、2, 5 - ジブプロモピリジン (10 g , 42 . 2 mmol) のジエチルエーテル溶液 (260 mL) を - 78 °C まで冷却し、n - ブチルリチウム (17 . 8 mL , 46 . 4 mmol ; 2 . 6 M ヘキサン溶液) を滴下した。その溶液を - 78 °C で15分間攪拌した後、N, N - ジメチルホルムアミド (4 . 94 mL) のジエチルエーテル溶液 (10 mL) を - 78 °C で滴下した。その溶液を0 °C まで昇温し、さらに2時間その温度で攪拌した。反応終了後、その溶液をジエチルエーテルと水に分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、アルデヒド体 (5 . 82 g , 74 %) を得た。

10

そのアルデヒド体 (5 . 82 g , 31 . 3 mmol) のトルエン (120 mL) 溶液に、エチレングリコール (17 . 5 mL , 0 . 313 mol) とD - 10 - カンファースルホン酸 (73 mg , 0 . 313 mmol) を加え7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素化ナトリウムと飽和食塩水で洗浄し、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 : 酢酸エチル系) で精製し、アセタール体 (6 . 65 g , 93 %) を得た。

次に、亜鉛 (1 . 53 g , 23 . 4 mmol) のテトラヒドロフラン (120 mL) 懸濁液に、0 °C でベンジルブロミド (2 . 1 mL , 17 . 6 mmol) を15分掛けて滴下し、4時間その温度で攪拌した。4時間後、その懸濁液に、ビス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (II) クロリド (1 . 58 g , 2 . 42 mmol) とアセタール体 (3 . 0 g , 13 . 1 mmol) のテトラヒドロフラン (90 mL) 溶液を加え、室温で12時間攪拌した。反応終了後、その懸濁液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、2 - ベンジルピリジン体 (1 . 08 g , 34 %) を得た。

20

得られた2 - ベンジルピリジン体 (1 . 08 g , 4 . 48 mmol) のメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液 (5 mL : 4 mL) に、2規定塩酸水溶液 (5 mL) を加え室温で2時間攪拌した。さらにその溶液に、5規定塩酸水溶液 (8 mL) を3回に分けて加え、室温で24時間攪拌した後、30分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を分離し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ホルミル体 (950 mg , 定量的) を得た。

30

このホルミル体 (950 mg , 4 . 48 mmol) のメタノール溶液 (25 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム (176 mg , 4 . 66 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ベンジルアルコール体 (810 mg , 91 %) を得た。

得られた0 °C に冷却したベンジルアルコール体 (810 mg , 4 . 07 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (0 . 37 mL , 4 . 83 mmol) とトリエチルアミン (0 . 67 mL , 4 . 84 mL) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、メタンスルホネートエステル体 (1 . 09 g , 97 %) を得た。

40

このメタンスルホネートエステル体 (1 . 09 g , 3 . 93 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、フタルイミド カリウム塩 (757 mg , 4 . 09 mmol) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、フタルイミド体 (910 mg , 71 %) を得た。

50

そして、得られたフタルイミド体 (910 mg, 2.77 mmol) のエタノール (23 mL) 溶液に、ヒドラジン 1 水和物 (144 mg, 2.88 mmol) を加え、加熱還流下で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、その混合物に水を加えた。その混合物を減圧下、その混合物の液量が半分になるまで濃縮した。その濃縮液を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2 規定水酸化ナトリウムと水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (360 mg, 66%) を得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

製造例 181. 2 - アミノ - メチル - 5 - フェノキシ - ピリジン

2 - シアノ - 5 - フェノキシ - ピリジン (150 mg, 0.76 mmol) と水素化アルミニウムリチウム (58 mg, 1.53 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) とジエチルエーテル (5 mL) に懸濁し、加熱還流下において 10 分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチル分配した。有機層を分離し、溶媒を留去し、標記化合物を (140 mg, 褐色油状物) を粗生成物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 3.80 (2H, s), 6.70 - 6.80 (2H, m), 7.00 - 7.12 (1H, m), 7.12 - 7.22 (2H, m), 7.40 - 7.50 (2H, m), 8.30 (1H, s).

製造例 182. 5 - ベンジルオキシ - 2 - メチル - ピリジン

3 - ヒドロキシ - 6 - メチルピリジン (5.00 g, 45.8 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (50 mL) に 0 で水素化ナトリウム (2.02 g, 50.4 mmol, 60% in oil) を加え、0 で 15 分間攪拌した。続いて、ベンジルプロミド (5.99 mL, 50.4 mmol) を 0 で加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、標記化合物 (5.99 g, 66%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 2.49 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.9 Hz, 8.4 Hz), 7.31 - 7.44 (5H, m), 8.27 (1H, d, J = 2.9 Hz).

製造例 183. (5 - ベンジルオキシ - ピリジン - 2 - イル) - メタノール

製造例 182 に記載の 5 - ベンジルオキシ - 2 - メチルピリジン (5.99 g, 30.1 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 mL) に 0 で 3 - クロロパーオキシベンゾイックアシッド (8.79 g, 33.1 mmol, 65%) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、塩化メチレンで分配した。その有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧留去し、5 - ベンジルオキシ - 2 - メチル - ピリジン - 1 - オキサイド (7.71 g) を白色固体の粗体として得た。続いて、5 - ベンジルオキシ - 2 - メチル - ピリジン - 1 - オキサイド (7.71 g) に無水酢酸 (77 mL) を加え、120 で 80 分間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にエタノール (50 mL)、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 mL) を加え、室温で 50 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、その残渣を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製し、標記化合物 (4.17 g, 54%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.46 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.15 (2H, s), 5.26 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.29 - 7.40 (4H, m), 7.42 - 7.45 (3H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.9 Hz).

製造例 184. 2 - (5 - ベンジルオキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - イソインドー

ル - 1 , 3 - ジオン

製造例 183 に記載の (5 - ベンジルオキシ - ピリジン - 2 - イル) - メタノール (2 . 00 g、9 . 29 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL) に、0 でフタルイミド (1 . 50 g、10 . 2 mmol)、トリフェニルホスフィン (2 . 92 g、11 . 1 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (5 . 08 mL、11 . 1 mmol、40% トルエン溶液) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、標記化合物 (4 . 1 g、定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4 . 84 (2H, s), 5 . 15 (2H, s), 7 . 31 - 7 . 45 (7H, m), 7 . 86 - 7 . 92 (4H, m), 8 . 20 (1H, d, $J = 2 . 9\text{ Hz}$).

製造例 185 . C - (5 - ベンジルオキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 184 に記載の 2 - (5 - ベンジルオキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (4 . 10 g、11 . 9 mmol) をエタノール (40 mL) とテトラヒドロフラン (40 mL) に溶解した。その溶液に、室温でヒドラジン - 水和物 (5 . 77 mL、119 mmol) を加え、加熱還流下、50 分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (2 . 8 g、定量的) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3 . 70 (2H, s), 5 . 15 (2H, s), 7 . 30 - 7 . 45 (7H, m), 8 . 23 (1H, d, $J = 3 . 2\text{ Hz}$).

製造例 186 . 2 - メチル - 5 - フェノキシメチル - ピリジン

(6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - メタノール (300 mg、2 . 44 mmol) に 0 で塩化チオニル (1 mL) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応溶液を飽和重曹水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去した。その残渣に、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL)、フェノール (230 mg、2 . 44 mmol)、炭酸カリウム (674 mg、4 . 88 mmol) を室温に加えた。その反応混合物を室温で 40 分間攪拌した後、さらさらを 60 で 40 分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製し、標記化合物 (323 mg、66%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm): 2 . 58 (3H, s), 5 . 04 (2H, s), 6 . 96 - 7 . 00 (3H, m), 7 . 18 (1H, d, $J = 8 . 2\text{ Hz}$), 7 . 30 (2H, t, $J = 8 . 8\text{ Hz}$), 7 . 67 (1H, dd, $J = 2 . 0\text{ Hz}$, 8 . 0 Hz), 8 . 56 (1H, s).

製造例 187 . (5 - フェノキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノール

製造例 186 に記載の 2 - メチル - 5 - フェノキシメチル - ピリジン (323 mg、1 . 62 mmol) の塩化メチレン溶液 (6 mL) に 0 で 3 - クロロパーオキシベンゾイックアシッド (473 mg、1 . 78 mmol、65%) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去した。その残渣に無水酢酸 (4 mL) を加え、120 で 30 分間攪拌した。その反応溶液を室温に冷却した後、溶媒を減圧下留去した。その残渣にエタノール (5 mL)、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 4

10

20

30

40

50

5 分間攪拌した。その反応溶液を減圧下濃縮し、残渣を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル = 1 / 1）で精製し、標記化合物（167 mg, 48%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.63 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.78 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.09 (2H, s), 6.97 - 7.02 (3H, m), 7.27 - 7.33 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.0 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.7 Hz) .

製造例 188 . 2 - (5 - フェノキシメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン

製造例 187 に記載の (5 - フェノキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - メタノール (167 mg, 0.776 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 mL) に、0 でフタルイミド (126 mg, 0.856 mmol)、トリフェニルホスフィン (244 mg, 0.930 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (424 μL, 0.931 mmol, 40% トルエン溶液) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン/酢酸エチル = 1 / 1）で精製し、標記化合物 (383 mg, 定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.92 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.94 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.00 (2H, dd, J = 0.92 Hz, 8.8 Hz), 7.29 (2H, dd, J = 7.2 Hz, 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.87 - 7.94 (4H, m), 8.52 (1H, d, J = 1, 8 Hz) .

製造例 189 . C - (5 - フェノキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン

製造例 188 に記載の 2 - (5 - フェノキシメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - イソインドール - 1, 3 - ジオン (383 mg, 1.11 mmol) をエタノール (3 mL) とテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解した。その溶液に室温でヒドラジン - 水和物 (538 μL, 11.1 mmol) を加え、加熱還流下、1 時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNH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 = 10 / 1）で精製し、標記化合物 (122 mg, 51%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.00 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.67 - 7.01 (3H, m), 7.29 - 7.33 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.0 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.6 Hz) .

製造例 190 . 4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジルアミン

2, 6 - ジフルオロピリジン (500 mg, 4.34 mmol) と 4 - (ヒドロキシメチル) ベンゾニトリル (867 mg, 6.51 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (3 mL) に、水素化ナトリウム (0.26 g, 6.51 mmol; 60% in oil) を加え、70 で 7 時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル系）で精製し、白色固体 (734 mg, 74%) を得た。

得られた白色固体 (734 mg, 3.22 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (244 mg, 6.44 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾

10

20

30

40

50

燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物 (662 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.71 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.71 - 6.73 (1H, m), 6.79 - 6.81 (1H, m), 7.33 - 7.39 (4H, m), 7.86 - 7.90 (1H, m).

製造例 191. 4 - (3 - クロロ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミン

4 - シアノフェノール (2.28 g, 19.1 mmol) と 3 - クロロベンジルブロミド (2.2 mL, 16.8 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (100 mL) に、炭酸カリウム (5.88 g, 42.5 mmol) を加え、50 で 9 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、2 規定水酸化ナトリウム、水そして飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物 (4.20 g, 定量的) を得た。

10

塩化アルミニウムのテトラヒドロフラン (40 mL) 懸濁液に、水浴にて冷却しながら水素化アルミニウムリチウム (4.70 g, 35.2 mmol) を加えた。その懸濁液に粗生成物 (1.15 g, 4.71 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え 0 - 1 で 50 分間攪拌した。反応混合物に濃アンモニア水 (8 mL) を加え、超音波を当て、さらに濃アンモニア水 (8 mL) を加え 1 時間室温で攪拌した。その混合物をセライトを用いて濾過し、そのろ液を分離した。そのろ液をテトラヒドロフランと酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムと無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (1.15 g, 99%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.03 (2H, brs), 3.64 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.94 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 - 7.45 (3H, m), 7.50 (1H, s).

製造例 192. 4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミン

4 - シアノフェノール (3.31 g, 27.8 mmol) と 3 - メトキシベンジルブロミド (3.7 mL, 26.4 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (100 mL) に、炭酸カリウム (8.50 g, 61.5 mmol) を加え、50 で 5 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルと水に分配した。その有機層を分離し、2 規定水酸化ナトリウム、水そして飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗体 (6.52 g, 98%) を得た。

30

得られた粗体 (3.75 g, 15.7 mmol) のテトラヒドロフラン (80 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (596 mg, 15.7 mmol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応混合溶液に室温でフッ化ナトリウム (6.6 g) 加え、氷水で冷却した後、水 (2 mL) とテトラヒドロフラン (18 mL) の混合溶液を加え攪拌した。その混合溶液をセライトを用いて濾過し、セライト上のものをテトラヒドロフランと酢酸エチルで洗浄した。そのろ液を分離し、溶媒を留去することにより粗生成物として、標記化合物 (3.84 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.33 (2H, brs), 3.63 (2H, s), 3.76 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.87 - 6.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 - 7.01 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.32 (1H, m).

40

製造例 193. 4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジルアミン

2 - フルオロ - 4 - メチルピリジン (500 mg, 4.50 mmol) と 4 - (ヒドロキシメチル) ベンゾニトリル (899 mg, 6.75 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (3 mL) に、水素化ナトリウム (0.27 g, 6.75 mmol; 60% in oil) を加え、70 で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル系) で精製し、

50

白色固体 (833 mg , 83%) を得た。

得られた白色固体 (200 mg , 0.891 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (68 mg , 1.78 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物 (181 mg , 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm) : 2.77 (3H , s) , 3.69 (2H , s) , 5.29 (2H , s) , 6.68 (1H , s) , 6.82 (1H , d , $J = 4.4$ Hz) , 7.30 - 7.39 (4H , m) , 8.02 (1H , d , $J = 5.6$ Hz) .

製造例 194 . 4 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジルアミン

10

2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン (1.0 g , 9.0 mmol) と 4 - (ヒドロキシメチル) ベンゾニトリル (1.8 g , 13.5 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に、水素化ナトリウム (0.54 mg , 13.5 mmol ; 60% in oil) を加え、70 で30分間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル系) で精製し、白色固体 (1.46 g , 72%) を得た。

得られた白色固体 (500 mg , 2.23 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (169 mg , 4.46 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物として、標記化合物 (457 mg , 90%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm) : 2.20 (3H , s) , 3.69 (2H , s) , 5.27 (2H , s) , 6.76 (1H , d , $J = 8.4$ Hz) , 7.30 - 7.39 (4H , m) , 7.54 (1H , d , $J = 7.2$ Hz) , 7.97 (1H , s) .

製造例 195 . 1 - ブロモ - 4 - (2 - プロポキシ - エチル) - ベンゼン

水素化ナトリウム (66% , 360 mg , 15 mmol) とテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、氷冷下で 2 - (4 - プロモフェニル) エタノール (1.5 g , 7.5 mmol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下 1 - ヨードプロパン (1.5 mL , 15 mmol) と N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を加え、45 で終夜攪拌した。反応液に水 (100 mL) とヘプタン (200 mL) で分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。その溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製し、標記化合物 (0.80 g , 3.3 mmol , 44%) を無色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm) : 0.88 - 0.92 (3H , m) , 1.55 - 1.61 (2H , m) , 2.83 (2H , t , $J = 7.0$ Hz) , 3.36 - 3.40 (2H , m) , 3.60 (2H , dt , $J = 1.5 , 7.0$ Hz) , 7.10 (2H , d , $J = 8.1$ Hz) , 7.40 (2H , d , $J = 8.2$ Hz) .

製造例 196 . 4 - (2 - プロポキシ - エチル) - ベンゾニトリル

製造例 195 に記載の 1 - ブロモ - 4 - (2 - プロポキシ - エチル) - ベンゼン (790 mg , 3.2 mmol) 、シアン化亜鉛 (380 mg , 3.2 mmol) そしてテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (190 mg , 0.16 mmol) を N - メチルピロリジノン (10 mL) に加え、その混合物を 125 で4時間攪拌した。その反応混合物を放冷し、水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) を加えた。その混合溶液をセライトを用いてろ過した。有機層を分離後、水 (3回) と飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル = 8 : 1) にて精製し、標記化合物 (120 mg , 0.62 mmol , 19%) を無色油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm) : 0.89 (3H , t , $J = 7.3$ Hz) , 1.57 (2H , tq , $J = 7.3 , 7.3$ Hz) , 2.93 (2H ,

50

t, J = 6.6 Hz), 3.38 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.2 Hz).

製造例 197.4 - (2-プロポキシ-エチル)-ベンジルアミン

水素化リチウムアルミニウム (120 mg, 2.5 mmol) とテトラヒドロフラン (3 mL) の混合物に、氷冷下で製造例 196 に記載の 4-(2-プロポキシ-エチル)-ベンゾニトリル (120 mg, 0.62 mmol) を加えた後、室温で終夜攪拌した。反応液を 0 に冷却し、テトラヒドロフラン (30 mL)、水 (0.12 mL)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.12 mL)、水 (0.36 mL) を順次滴下した。室温で 1 時間攪拌後、その反応混合物をろ紙を用いてろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣を N

10

H-シリカゲルを用いてろ過し、標記化合物 (123 mg, 0.64 mmol, 103%) を無色油状物として得た。
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.55 - 1.62 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.40 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.63 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.84 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz).

実施例 A-1.2, 6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

製造例 A-15 に記載の 2,6-ジアミノ-ニコチン酸アシッド (0.15 g, 0.98 mmol)、トリエチルアミン (0.41 mL, 2.94 mmol) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.65 g, 1.47 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、室温で 10 分間攪拌した。次に、製造例 169 に記載の C-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イル)メチルアミン (304 mg, 1.47 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を加え、室温で 14 時間 50 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒(酢酸エチル)で溶出して標記化合物 (0.12 g, 0.35 mmol, 36%) を得た。

20

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.28 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.64 - 5.69 (2H, m), 6.10 (2H, br s), 6.22 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.96 (2H, br s), 7.08 - 7.14 (2H, m), 7.19 - 7.26 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, t, J = 5.2 Hz)

30

実施例 A-2.2, 6-ジアミノ-N-(5-ベンゾフラン-2-イルメチル-フラン-2-イルメチル)-ニコチンアミド

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.18 (2H, s), 4.31 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.65 (1H, dd, J = 1.2, J = 8.4 Hz), 6.08 (2H, br s), 6.13 - 6.20 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.95 (2H, br s), 7.18 - 7.28 (2H, m), 7.48 - 7.53 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 0.8, J = 5.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, t, J = 5.6 Hz).

40

実施例 A-3.2-アミノ-N-(5-(4-クロロ-フェノキシ)-フラン-2-イルメチル)ニコチンアミド

実施例 Q-6 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸アシッド (34 mg, 0.24 mmol) および製造例 47 に記載の C-(5-(4-クロロフェノキシ)フラン-2-イル)メチルアミン (50 mg, 0.22 mmol) から標記化合物 (55 mg, 0.160 mmol, 72.9%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.33 (2H, d

50

, $J = 5.6 \text{ Hz}$), $5.73 - 5.77$ (1H, m), 6.29 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), $6.54 - 6.58$ (1H, m), $7.00 - 7.10$ (4H, m), $7.38 - 7.45$ (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), $8.03 - 8.07$ (1H, m), 8.85 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$).

実施例 A - 4.2 - アミノ - N - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - フラン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、2 - アミノニコチンクアシッド (55 mg , 0.39 mmol) および製造例 56 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (80 mg , 0.36 mmol) から標記化合物 (110 mg , 0.322 mmol , 89.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.94 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 6.05 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.15 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J = 4.0, 8.0 \text{ Hz}$), 7.03 (2H, brs), $7.16 - 7.20$ (1H, m), $7.24 - 7.35$ (3H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 1.6, 4.0 \text{ Hz}$), 8.48 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$).

実施例 A - 5.2 - アミノ - N - (5 - ベンジル - フラン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 1 と同様の手法で 5 - ベンジル - フラン - 2 - カルバルデヒドより得られた C - (5 - ベンジル - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (360 mg , 1.92 mmol) および 2 - アミノニコチンクアシッド (221 mg , 1.60 mmol) から、実施例 H - 1 と同様の手法により、標記化合物 (118 mg , 0.384 mmol , 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.91 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 6.00 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 6.14 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J = 4.8, 7.6 \text{ Hz}$), 7.04 (2H, brs), $7.13 - 7.32$ (5H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 1.6, 7.6 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 1.6, 4.8 \text{ Hz}$), 8.84 (1H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$).

実施例 A - 6.2 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチンクアシッド (164 mg , 1.19 mmol) および製造例 84 に記載の C - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (269 mg , 1.31 mmol) から標記化合物 (252 mg , 0.775 mmol , 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.95 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 6.04 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.15 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J = 4.8, 7.6 \text{ Hz}$), $6.97 - 7.12$ (5H, m), $7.28 - 7.36$ (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 2.0, 7.6 \text{ Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J = 2.0, 4.8 \text{ Hz}$), 8.84 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$).

実施例 A - 7.2 - アミノ - N - (5 - フェニルアミノメチル - フラン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 104 に記載の (5 - アミノメチル - フラン - 2 - イルメチル) - フェニル - アミン (34 mg , 0.17 mmol) および 2 - アミノ - ニコチンクアシッド (26 mg , 0.19 mmol) から標記化合物 (49 mg , 0.15 mmol , 90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.19 (2H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 4.39 (2H, d, $J = 5.5 \text{ Hz}$), 6.02 (1H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 6.19 (2H, dd, $J = 3.1, 11 \text{ Hz}$), 6.52 (1H, t

10

20

30

40

50

, J = 7.3 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 4.8, 7.7 Hz), 6.62 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.03 - 7.07 (4H, m), 7.91 (1H, dd, J = 1.7, 7.7 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 1.7, 4.8 Hz), 8.88 (1H, t, J = 5.5 Hz).

実施例 A - 8.2 - アミノ - N - (5 - (2 - フェニルアミノ - エチル) - フラン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 107 に記載の 2 - (5 - アミノメチル - フラン - 2 - イル) - エチル) - フェニルアミン (21 mg, 97 μmol) および 2 - アミノ - ニコチンクアシッド (16 mg, 0.12 mmol) から標記化合物 (29 mg, 86 μmol, 89%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.83 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.26 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.61 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.12 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.17 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.52 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.54 - 6.59 (3H, m), 7.04 - 7.08 (4H, m), 7.92 (1H, dd, J = 1.8, 7.7 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.87 (1H, t, J = 5.7 Hz).

実施例 A - 9.6 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、6 - アミノニコチンクアシッド (180 mg, 1.30 mmol) および製造例 84 に記載の C - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (293 mg, 1.43 mmol) から標記化合物 (265 mg, 0.814 mmol, 63%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 3.95 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.03 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.12 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.45 (2H, br s), 7.00 - 7.09 (3H, m), 7.28 - 7.36 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 10.2, 6 - ジアミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - ニコチナミド

製造例 A - 15 に記載の 2, 6 - ジアミノ - ニコチンクアシッド (0.6 g, 3.92 mmol)、トリエチルアミン (1.64 mL, 11.8 mmol) およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (2.6 g, 5.9 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (200 mL) に溶解させ、製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシ - ベンジルアミン (1.25 g, 5.9 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1 ついで酢酸エチル) で精製し、得られた固体を溶媒 (クロロホルム:酢酸エチル = 2:1) で洗い、標記化合物 (0.37 g, 1.1 mmol, 27%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.07 (2H, s), 5.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91 - 6.97 (4H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 - 7.45 (5H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.27 (1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 A - 11.2, 6 - ジアミノ - N - (4 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - ニコチンアミド

製造例 A - 15 に記載の 2, 6 - ジアミノ - ニコチンクアシッド (200 mg, 1.3 mmol)、トリエチルアミン (0.54 mL, 3.87 mmol) およびベンゾトリア

10

20

30

40

50

アゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (862 mg, 1.95 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) に加え、室温で 20 分間攪拌した。次に、製造例 154 に記載の 4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミン (453 mg, 1.96 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (酢酸エチル) で溶出して標記化合物 (147 mg, 0.40 mmol, 31%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.30 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 5.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.89 - 7.02 (4H, m), 7.16 - 7.28 (4H, m), 7.37 - 7.44 (1H, m), 7.51 - 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.28 (1H, t, J = 6.0 Hz).

10

実施例 A - 12. 2, 6 - ジアミノ - N - (4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - ベンジル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.29 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.15 (2H, s), 5.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91 - 6.98 (4H, m), 7.17 - 7.23 (2H, m), 7.31 - 7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dt, J = 2.0, 7.6 Hz), 8.28 (1H, t, J = 6.0 Hz), 8.55 - 8.58 (1H, m).

20

実施例 A - 13. 2, 6 - ジアミノ - N - (4 - フェノキシメチル - ベンジル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.51 (2H, br s), 4.57 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.06 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.04 (1H, br s), 6.45 (2H, br s), 6.96 - 6.98 (3H, m), 7.28 - 7.31 (3H, m), 7.34 - 7.43 (4H, m).

実施例 A - 14. 2, 6 - ジアミノ - N - (4 - (チオフェン - 3 - イルメトキシ) - ベンジル) - ニコチンアミド

30

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.28 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.04 (2H, s), 5.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.05 (2H, br s), 6.89 - 6.99 (4H, m), 7.13 - 7.21 (3H, m), 7.51 - 7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 A - 15. 2 - アミノ - N - (4 - (2 - ニトロベンジルオキシ) - ベンジル) - ニコチンアミド

製造例 A + - 1 に記載のナトリウム 4 - ((2 - アミノピリジン - 3 - カルボニル) - アミノ) - メチル) - フェノレート (100 mg, 0.377 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に、O - ニトロベンジルクロリド (65 mg, 0.379 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (51 mg, 37%) を白色固体として得た。

40

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.55 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.50 (2H, s), 6.23 (1H, br s), 6.39 (2H, br s), 6.57 - 6.60 (1H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.60 (1H, m), 7.67 - 7.71 (1H, m), 7.87 - 7.89 (1H, m), 8.15 - 8.18 (2H, m).

50

実施例 A - 16 . 2 - アミノ - N - (4 - (2 - アミノ - ベンジルオキシ) - ベンジル)
- ニコチナミド

実施例 A - 15 に記載の 2 - アミノ - N - (4 - (2 - ニトロベンジルオキシ) - ベンジル) - ニコチナミドのエタノール - テトラヒドロフラン - 水 (3 : 1 : 1 . 5) の混合溶媒に溶解し、鉄粉 (4 mg) および塩化アンモニウム (85 mg) を加え、加熱還流下、終夜撹拌した。さらに、鉄粉 (10 mg) および塩化アンモニウム (20 mg) を追加し、加熱還流下 2 時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (9 mg , 98%) を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4 . 53 (2 H , d , J = 5 . 6 Hz) , 5 . 04 (2 H , s) , 6 . 24 (1 H , br s) , 6 . 51 (2 H , br s) , 6 . 57 - 6 . 60 (1 H , m) , 6 . 72 - 6 . 79 (2 H , m) , 6 . 99 (2 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 7 . 16 - 7 . 20 (2 H , m) , 7 . 28 (2 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 7 . 58 - 7 . 60 (1 H , m) , 8 . 13 - 8 . 14 (1 H , m) .

10

実施例 A - 17 . 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (148 mg , 1 . 07 mmol) および製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシ - ベンジルアミン (251 mg , 1 . 18 mmol) から標記化合物 (257 mg , 0 . 771 mmol , 72%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4 . 34 (2 H , d , J = 6 . 0 Hz) , 5 . 06 (2 H , s) , 6 . 55 (1 H , dd , J = 4 . 8 , 7 . 6 Hz) , 6 . 94 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 03 (2 H , br s) , 7 . 20 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 29 (1 H , t , J = 6 . 4 Hz) , 7 . 36 (2 H , dd , J = 6 . 4 , 6 . 8 Hz) , 7 . 41 (2 H , d , J = 6 . 8 Hz) , 7 . 90 (1 H , d , J = 7 . 6 Hz) , 8 . 05 (1 H , d , J = 4 . 8 Hz) , 8 . 88 (1 H , t , J = 6 . 0 Hz) .

実施例 A - 18 . 2 - アミノ - N - (3 - フェノキシ - ベンジル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (144 mg , 1 . 04 mmol) および製造例 4 に記載の 3 - フェノキシ - ベンジルアミン (228 mg , 1 . 15 mmol) から標記化合物 (87 mg , 0 . 27 mmol , 26%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4 . 40 (2 H , d , J = 5 . 6 Hz) , 6 . 56 (1 H , dd , J = 4 . 8 , 7 . 6 Hz) , 6 . 85 (1 H , dd , J = 1 . 2 , 8 . 0 Hz) , 6 . 92 - 7 . 05 (5 H , m) , 7 . 06 (1 H , d , J = 7 . 6 Hz) , 7 . 11 (1 H , dd , J = 7 . 6 , 8 . 0 Hz) , 7 . 29 - 7 . 40 (3 H , m) , 7 . 89 (1 H , dd , J = 2 . 0 , 7 . 6 Hz) , 8 . 06 (1 H , dd , J = 2 . 0 , 4 . 8 Hz) , 8 . 96 (1 H , t , J = 5 . 6 Hz) .

実施例 A - 19 . 2 - アミノ - N - (4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (170 mg , 1 . 23 mmol) および製造例 6 に記載の 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミン (312 mg , 1 . 35 mmol) から標記化合物 (172 mg , 0 . 489 mmol , 40%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4 . 35 (2 H , d , J = 6 . 0 Hz) , 5 . 10 (2 H , s) , 6 . 45 - 6 . 60 (1 H , m) , 6 . 85 - 7 . 46 (10 H , m) , 7 . 85 - 7 . 92 (1 H , m) , 8 . 03 - 8 . 07 (1 H , m) , 8 . 75 - 8 . 92 (1 H , m) .

実施例 A - 20 . 2 - アミノ - N - (4 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法 (ただし、反応温度のみ 60 に変更した) により、2 - ア

50

ミノニコチニックアシッド (58 mg, 0.42 mmol) および製造例 154 に記載の 4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン (117 mg, 0.506 mmol) から標記化合物 (67 mg, 0.19 mmol, 45%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.34 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 6.90 - 7.00 (2H, m), 7.04 (2H, brs), 7.15 - 7.28 (4H, m), 7.35 - 7.44 (1H, m), 7.50 - 7.58 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J = 1.2, 7.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 8.86 - 8.95 (1H, m).

実施例 A - 21.2 - アミノ-N-(4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

10

実施例 H - 1 と同様の手法 (ただし、反応温度のみ 60 に変更した) により、2-アミノニコチニックアシッド (77 mg, 0.56 mmol) および製造例 155 に記載の 4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン (155 mg, 0.670 mmol) から標記化合物 (187 mg, 0.532 mmol, 96%) を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.34 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.04 (2H, s), 6.56 (1H, dd, J = 5.2, 8.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (2H, brs), 7.12 - 7.25 (4H, m), 7.46 (2H, dd, J = 6.0, 8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.88 (1H, t, J = 5.6 Hz).

20

実施例 A - 22.2 - アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-チオニコチナミド

実施例 A - 17 に記載の 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド (220 mg, 0.67 mmol)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ロ-ソン試薬) (670 mg, 1.7 mmol) およびトルエン (8 mL) の混合物を、80 で 15 分攪拌後、45 分加熱還流した。放冷後、沈殿をろ過し、ろ液を減圧下留去した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (28 mg, 0.080 mmol, 12%) を淡黄色油状物として得た。

30

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.87 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (2H, brs), 6.62 (1H, dd, J = 4.9, 7.5 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 - 7.44 (6H, m), 7.71 (1H, brs), 8.07 (1H, dd, J = 1.7, 4.9 Hz).

実施例 A - 23.2 - アミノ-N-(3-(2-ブチニルオキシ)ベンジル)-ニコチナミド

実施例 E - 43 と同様の手法により、製造例 A + - 17 に記載の 2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド (12 mg, 0.050 mmol) および 1-ブロモ-2-ブチン (6.6 mg, 0.050 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (10 mg, 0.024 mmol, 49%) を得た。

40

MS m/e (ESI) 296.3 (MH⁺)

実施例 A - 24.2 - アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-クロロ-ニコチナミド

製造例 19 に記載の (4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン (369 mg, 1.74 mmol) および 2-アミノ-6-クロロ-ニコチニックアシッド (300 mg, 1.74 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (924 mg, 2.09 mmol) およびトリエチルアミン (0.49 mL, 3.48 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有

50

機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（310 mg, 49%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 4.32 - 4.34 (3H, m), 4.45 (2H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$), 6.07 (1H, brs), 6.54 - 6.63 (5H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 2.4$, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.35 - 7.36 (4H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$).

実施例 A - 25. 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - フェニルアミノ - ベンジル) - ニコチナミド

10

製造例 20 に記載の (4 - アミノメチル - フェニル) - フェニルアミン (345 mg, 1.74 mmol) および 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチニックアシッド (300 mg, 1.74 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (924 mg, 2.09 mmol) およびトリエチルアミン (0.49 mL, 3.48 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物 (360 mg, 59%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 4.51 (2H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 5.74 (1H, s), 6.16 (1H, brs), 6.57 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.58 (2H, s), 6.94 - 6.97 (1H, m), 7.04 - 7.09 (4H, m), 7.21 - 7.30 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$).

20

実施例 A - 26. 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - フェニルアミノメチル - ベンジル) - ニコチナミド

製造例 21 に記載の (4 - アミノメチル - ベンジル) - フェニルアミン (369 mg, 1.74 mmol) および 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチニックアシッド (300 mg, 1.74 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (924 mg, 2.09 mmol) およびトリエチルアミン (0.49 mL, 3.48 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物 (479 mg, 75%) を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm): 4.08 (1H, brs), 4.31 (2H, s), 4.57 (2H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$), 6.21 (1H, brs), 6.57 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.58 (2H, s), 6.61 - 6.63 (2H, m), 6.70 - 6.74 (1H, m), 7.15 - 7.19 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$).

40

実施例 A - 27. 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - ニコチナミド

製造例 A - 1 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチニックアシッド (220 mg, 1.4 mmol)、トリエチルアミン (0.47 mL, 3.37 mmol) およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (764 mg, 1.73 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシ - ベンジルアミン (399 mg, 1.87 mmol) を加え、室温で 17 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、

50

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1）で精製し、標記化合物（115 mg, 0.31 mmol, 22%）を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 4.35 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 5.08 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.94 - 6.98 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.29 - 7.45 (5H, m), 7.52 (2H, br s), 7.97 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.96 (1H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$).

実施例 A - 28. 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - シクロプロピルアミノ - ニコチナミド

実施例 A - 27 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - ニコチナミド (80 mg, 0.22 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、シクロプロピルアミン (0.3 mL, 4.3 mmol) を加え、封管中で 16 時間加温 (油浴の温度: 140) した。反応液を室温に戻し、濃縮して得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (12 mg, 0.031 mmol, 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)}$ (ppm): 0.52 - 0.58 (2H, m), 0.74 - 0.81 (2H, m), 2.47 - 2.56 (1H, m), 4.45 (2H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 5.07 (2H, s), 5.02 (1H, br s), 5.96 - 6.01 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.39 (2H, br s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.23 - 7.45 (8H, m).

実施例 A - 29. 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - エトキシ - ニコチナミド

エタノール (0.5 mL) に水素化ナトリウム (70 mg, 1.7 mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅 (I)、製造例 A - 4 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロニコチン酸 (30 mg, 0.17 mmol) を順次加え、110 で 3 時間攪拌後、80 で終夜攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよび 29% アンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和した。水層にジクロロメタンを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣 (35 mg) の一部 (10 mg) および 4 - ベンジルオキシベンジルアミン (10 mg, 0.047 mmol) から実施例 Q - 6 と同様の手法により、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (3.4 mg, 0.0069 mmol, 14%) を得た。

MS m/e (ESI) 378.5 (MH⁺)

実施例 A - 30. (6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - ベンジルカルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - アセティック アシッド

窒素雰囲気下、製造例 A + - 18 に記載の 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - クロロ - ニコチナミド (454 mg, 1.25 mmol) にグリシン (935 mg, 12.5 mmol) および 1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデク - 7 - エン (1.86 mL, 12.5 mmol) を加え、130 にて 6 時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド (35 mL) を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター (Whatman Inc.) で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (287 mg, 0.551 mmol, 44%) を得た。

MS m/e (ESI) 406.91 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 3.82 - 4.00 (2H, m), 4.29 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 5.06 (2H, s), 5.77 - 5.88 (1H, m), 6.93 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.28 - 7.42 (5H, m), 7.68 - 7.80 (1H, m).

実施例 A - 31. 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (4 - (ピリジン - 2 - イルメ

10

20

30

40

50

トキシ) - ベンジル) - ニコチンアミド

製造例 A - 11 に記載の 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - ニコチン酸 (100 mg , 0.55 mmol) および製造例 171 に記載の 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - ベンジルアミン (170 mg , 0.82 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (290 mg , 0.66 mmol) およびトリエチルアミン (0.23 mL , 1.7 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、標記化合物 (150 mg , 0.40 mmol , 73%) を無色固体として得た。

10

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 3.32 (3 H , s) , 4.27 (2 H , s) , 4.33 (2 H , d , J = 5.9 Hz) , 5.14 (2 H , s) , 6.58 (1 H , d , J = 7.9 Hz) , 6.96 (2 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.10 (2 H , brs) , 7.22 (2 H , d , J = 8.6 Hz) , 7.31 (1 H , ddd , J = 7.5 , 4.8 , 1.1 Hz) , 7.47 (1 H , d , J = 7.9 Hz) , 7.80 (1 H , td , J = 7.6 , 1.8 Hz) , 7.94 (1 H , d , J = 8.1 Hz) , 8.54 - 8.56 (1 H , m) , 8.87 (1 H , t , J = 5.9 Hz) .

実施例 A - 32 . 2 - アミノ - N - (4 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

製造例 A - 11 に記載の 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - ニコチン酸 (10 mg , 0.055 mmol) および製造例 155 に記載の 4 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミン (19 mg , 0.082 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (29 mg , 0.066 mmol) およびトリエチルアミン (0.022 mL , 0.16 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (13 mg , 0.033 mmol , 60%) を無色固体として得た。

20

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 3.32 (3 H , s) , 4.27 (2 H , s) , 4.33 (2 H , d , J = 5.9 Hz) , 5.04 (2 H , s) , 6.58 (1 H , d , J = 7.9 Hz) , 6.94 (2 H , d , J = 8.8 Hz) , 7.09 (2 H , brs) , 7.16 - 7.22 (4 H , m) , 7.46 (2 H , dd , J = 8.7 , 5.6 Hz) , 7.93 (1 H , d , J = 8.1 Hz) , 8.85 - 8.88 (1 H , m) .

30

実施例 A - 33 . 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 378 (MH⁺)

実施例 A - 34 . 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシメチル) - ベンジル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 3.46 (3 H , s) , 4.40 (2 H , s) , 4.60 (2 H , d , J = 5.6 Hz) , 5.38 (2 H , s) , 6.25 (1 H , brs) , 6.40 (2 H , brs) , 6.68 - 6.70 (1 H , m) , 6.77 - 6.81 (1 H , m) , 6.87 - 6.91 (1 H , m) , 7.35 - 7.37 (2 H , m) , 7.46 - 7.48 (2 H , m) , 7.57 - 7.61 (2 H , m) , 8.16 - 8.18 (1 H , m) .

40

実施例 A - 35 . 2 - アミノ - N - (4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 396 (MH⁺)

実施例 A - 36 . 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - (3 - メトキシプロポキシ) - ニコチンアミド

実施例 A - 29 と同様の手法により、製造例 A - 4 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロニ

50

コチニクアシッド (8 . 6 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) および 3 - メトキシプロパノール (0 . 5 m L) から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 6 5 m g , 0 . 0 0 1 2 m m o l , 2 . 4 %) を得た。

M S m / e (E S I) 4 2 2 . 5 (M H ⁺)

実施例 A - 3 7 . 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - メチル - ニコチナミド

実施例 E - 4 0 と同様の手法により、製造例 A + - 1 8 に記載の 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - クロロ - ニコチナミド (6 . 5 m g , 0 . 0 1 8 m m o l) およびメチルマグネシウムプロミド (0 . 9 3 M テトラヒドロフラン溶液 , 0 . 1 2 m L , 0 . 1 1 m m o l) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 3 8 m g , 0 . 0 0 0 8 2 m m o l , 4 . 6 %) を得た。

M S m / e (E S I) 3 4 8 . 5 (M H ⁺)

実施例 A - 3 8 . 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - プロポキシ - ニコチナミド

実施例 A - 2 9 と同様の手法により、製造例 A - 4 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロニコチニクアシッド (8 . 6 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) およびプロパノール (0 . 5 m L) から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1 . 5 m g , 0 . 0 0 3 0 m m o l , 5 . 9 %) を得た。

M S m / e (E S I) 4 0 6 . 6 (M H ⁺)

実施例 A - 3 9 . 6 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシベンジリアミン (1 1 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) と 6 - アミノニコチニクアシッド (6 . 9 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (7 . 1 m g , 0 . 0 1 6 m m o l , 3 2 %) を得た。

M S m / e (E S I) 3 3 4 . 3 (M H ⁺)

実施例 A - 4 0 . 6 - アミノ - N - (3 - フェノキシベンジル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジリアミン (1 0 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) および 6 - アミノニコチニクアシッド (6 . 9 m g , 0 . 0 5 0 m m o l) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1 6 m g , 0 . 0 3 7 m m o l , 7 4 %) を得た。

M S m / e (E S I) 3 2 0 . 2 (M H ⁺)

実施例 A - 4 1 . 6 - クロロ - N - (3 - フェノキシ - ベンジル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 4 に記載の 3 - フェノキシ - ベンジリアミン (2 3 0 m g , 1 . 1 m m o l) および 6 - クロロニコチニクアシッド (1 8 0 m g , 1 . 1 m m o l) から標記化合物 (2 4 0 m g , 0 . 7 1 m m o l , 6 1 %) を白色固体として得た。

¹ H - N M R S p e c t r u m (C D C l ₃) (p p m) : 4 . 6 3 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) , 6 . 4 2 (1 H , b r s) , 6 . 9 4 (1 H , d d , J = 1 . 8 , 8 . 1 H z) , 6 . 9 8 - 7 . 0 3 (3 H , m) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 7 . 5 H z) , 7 . 1 1 - 7 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 3 7 (3 H , m) , 7 . 4 1 - 7 . 4 3 (1 H , m) , 8 . 0 9 (1 H , d d , J = 2 . 6 , 8 . 2 H z) , 8 . 7 4 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) .

実施例 A - 4 2 . N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - メチルアミノ - ニコチナミド

実施例 A - 1 6 3 と同様の手法により、製造例 A + - 8 に記載の N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - 6 - (エトキシメチル - アミノ) - ニコチナミド (9 0 m g , 0 . 2 2 m m o l) から標記化合物 (7 1 m g , 0 . 1 9 m m o l , 8 8 %) を白色固体として得た。

¹ H - N M R S p e c t r u m (C D C l ₃) (p p m) : 2 . 9 6 (3 H , s) , 4 . 5 6 (2 H , d , J = 5 . 5 H z) , 5 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 1 2 (1 H , b r

10

20

30

40

50

s), 6.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 - 7.34 (4H, m), 7.36 - 7.44 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 A - 43. N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシベンジルアミン (26 mg, 0.12 mmol) およびニコチンクアシッド (10 mg, 0.081 mmol) から標記化合物 (8.5 mg, 0.027 mmol, 33%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.59 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.07 (2H, s), 6.41 (1H, br s), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 - 7.44 (6H, m), 8.11 - 8.14 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 8.96 (1H, d, J = 1.8 Hz).

10

実施例 A - 44. 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - 3 - ヒドロキシ - ベンジル) - ニコチナミド

窒素雰囲気下、製造例 132 で得られた 4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシメトキシ - ベンゾニトリル (100 mg, 0.371 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (75 mg, 1.98 mmol) を少しずつ加えた後、24 時間攪拌した。さらに、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (75 mg, 1.98 mmol) を少しずつ加えた後、50 - 60 °C で 3 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に酢酸エチル (10 mL) およびメタノール (5 mL) を少しずつ加えた後、NH シリカゲル (50 mL) を加え、NH 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 = 7:3) にて淡黄色油状の残渣 (73 mg) を得た。この残渣を再度 NH 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 = 7:3) にて精製し、4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシメトキシ - ベンジルアミン (30 mg, 0.11 mmol, 30%) を淡黄色油状物として得た。

20

次に、窒素雰囲気下、2 - アミノ - ニコチンクアシッド (16 mg, 0.116 mmol)、4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシメトキシ - ベンジルアミン (15 mg, 0.0549 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (55 mg, 0.124 mmol)、トリエチルアミン (0.08 mL, 0.574 mmol) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液を室温にて 24 時間攪拌した。反応溶液に水 (100 mL) と飽和食塩水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で 2 回抽出し、2 回水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、ろ液を減圧留去して、2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシメトキシ - ベンジル) - ニコチナミドを淡黄色油状物として得た。このものを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ついでヘキサン: 酢酸エチル = 3:7) にて精製し、2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシメトキシ - ベンジル) - ニコチナミド (9.4 mg, 0.0239 mmol, 43.5%) を淡黄色油状物として得た。得られた 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシメトキシ - ベンジル) - ニコチナミド (7.8 mg, 0.0198 mmol) および 2 M 塩酸 (2 mL) のメタノール (3 mL) 溶液を、室温下 21 時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム (600 mg, 7.14 mmol) を加えて塩基性とし、濾過、減圧留去した後、得られた残渣を薄層 NH シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 5:95) にて精製し、標記化合物 (2.0 mg, 0.0057 mmol, 29%) を白色固体として得た。

30

40

MS m/e (ESI) 350 (MH⁺)

実施例 A - 45. 2 - アミノ - N - (6 - ベンジルオキシピリジン - 3 - イルメチル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.45 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.38 (2H, s)

50

, 6.23 (1H, brs), 6.39 (2H, brs), 6.69 - 6.71 (1H, m), 6.80 - 6.82 (1H, m), 7.30 - 7.33 (1H, m), 7.36 - 7.40 (2H, m), 7.57 - 7.59 (2H, m), 7.60 - 7.63 (2H, m), 8.15 - 8.15 (1H, m).

実施例 A - 46. 2, 6 - ジアミノ - N - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 54 と同様の手法により、製造例 A - 14 に記載の 2, 6 - ジアミノ - ニコチニックアシッド エチルエステル (60 mg, 0.33 mmol) および製造例 59 に記載の C - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イル) - メチルアミン (159 mg, 0.78 mmol) から標記化合物 (6.2 mg, 0.018 mmol, 5.5%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.40 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.53 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 5.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.84 - 5.89 (1H, m), 6.17 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.62 - 6.67 (2H, m), 6.78 - 6.82 (1H, m), 6.91 - 6.93 (1H, m), 6.98 (1H, dt, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.27 - 7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz).

実施例 A - 47. 2 - アミノ - N - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イルメチル) ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 59 に記載の C - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イル) メチルアミン (100 mg, 0.49 mmol) および 2 - アミノニコチニックアシッド (68 mg, 0.49 mmol) から標記化合物 (106 mg, 0.327 mmol, 66.7%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.22 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.03 (2H, s), 5.97 - 6.01 (1H, m), 6.50 - 6.55 (1H, m), 6.73 (2H, s), 6.95 - 7.10 (5H, m), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.83 - 7.88 (1H, m), 8.00 - 8.05 (1H, m), 8.63 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 48. 2 - アミノ - N - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イルメチル) - 6 - メチルアミノ - ニコチナミド

製造例 A + - 5 記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イルメチル) - ニコチナミド (50 mg, 0.14 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、メチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) (1 mL, 2 mmol) を加え、封管中で 15 時間加温 (油浴の温度: 135) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (7.3 mg, 0.021 mmol, 15%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 2.88 (3H, d, J = 5.2 Hz), 4.40 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.58 - 4.66 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.66 (1H, J = 8.8 Hz), 5.81 - 5.87 (1H, m), 6.17 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.63 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.78 - 6.83 (1H, m), 6.92 (1H, br d, J = 7.2 Hz), 6.97 (1H, dt, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.27 - 7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz).

実施例 A - 49. N - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1H - ピロール - 3 - イルメチル) - 6 - メチル - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 59 に記載の C - (1 - (3 - フルオロ - ベ

10

20

30

40

50

ンジル) - 1H - ピロール - 3 - イル)メチルアミン (60 mg, 0.29 mmol) および 6 - メチルニコチンクアシッド (40 mg, 0.29 mmol) から標記化合物 (61 mg, 0.18 mmol, 65.1%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.48 (3H, s), 4.27 (2H, d, 5.6 Hz), 5.03 (2H, s), 5.99 - 6.02 (1H, m), 6.74 - 6.78 (2H, m), 6.96 - 7.10 (3H, m), 7.28 - 7.38 (2H, m), 8.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 8.80 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 A - 50. 2 - アミノ - N - (2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 117 に記載の C - (2 - フェノキシ - チアゾール - 5 - イル) - メチルアミン (9.8 mg, 48 μmol) および 2 - アミノ - ニコチンクアシッド (7.9 mg, 58 μmol) から標記化合物 (13.5 mg, 41 μmol, 87%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.44 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 4.8, 7.7 Hz), 7.05 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.27 - 7.31 (3H, m), 7.45 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 4.6 Hz), 9.05 (1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 A - 51. 2 - ((フラン - 2 - イルメチル) - アミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 133 と同様の手法を用い、製造例 A + - 7 に記載の 2 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (35 mg, 0.10 mmol) およびフルフリルアミン (16 μl, 0.18 mmol) を用い、標記化合物 (2.29 mg, 0.0044 mmol, 4.4%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 406.15 (MH⁺)

実施例 A - 52. 4 - ((3 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イル)アミノ) - メチル)ベンゾイックアシッド

実施例 A - 133 と同様の手法を用い、製造例 A + - 7 に記載の 2 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (36 mg, 0.10 mmol) および 4 - (アミノメチル)ベンゾイックアシッド (16 mg, 0.11 mmol) を用い、標記化合物 (2.75 mg, 0.0048 mmol, 4.8%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 460.17 (MH⁺)

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.50 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.71 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 - 7.19 (1H, m), 7.32 - 7.47 (4H, m), 7.87 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 0.8, 8.0 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 0.8, 4.8 Hz), 8.87 (1H, brs), 9.16 - 9.24 (1H, m).

実施例 A - 53. 2, 6 - ジアミノ - N - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 28 に記載の C - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (290 mg, 1.3 mmol) および製造例 A - 15 に記載の 2, 6 - ジアミノニコチンクアシッド (200 mg, 1.3 mmol) から標記化合物 (180 mg, 0.50 mmol, 38.6%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.40 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.64 - 5.68 (1H, m), 6.10 (2H, s), 6.4

10

20

30

40

50

5 - 6 . 4 9 (1 H , m) , 6 . 7 0 - 6 . 7 4 (1 H , m) , 6 . 9 5 (2 H , s) ,
7 . 1 0 - 7 . 1 8 (2 H , m) , 7 . 1 8 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 6 0 (1 H ,
d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 4 0 (1 H , t , J = 5 . 6 H z) .

実施例 A - 5 4 . 2 , 6 - ジアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A - 1 4 に記載の 2 , 6 - ジアミノ - ニコチニックアシッド エチルエステル (1 8 m g , 0 . 1 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 m L) を加え、加熱還流下、1 時間 1 0 分攪拌した。反応液を放冷後、1 N 塩酸で中和して濃縮した。得られた粗生成物を N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) に懸濁させ、トリエチルアミン (0 . 0 2 m L , 0 . 1 5 m m o l) 、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (6 5 m g , 0 . 1 5 m m o l) および製造例 2 6 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (3 0 m g , 0 . 1 5 m m o l) を加え、室温で 1 9 時間 4 0 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (8 . 7 m g , 0 . 0 2 5 m o l , 2 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 4 . 5 8 - 4 . 6 1 (2 H , m) , 4 . 6 2 (2 H , b r s) , 5 . 7 5 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 6 . 2 1 - 6 . 2 7 (1 H , m) , 6 . 3 6 - 6 . 3 8 (1 H , m) , 6 . 4 5 (2 H , b r s) , 6 . 6 9 - 6 . 7 2 (1 H , m) , 7 . 0 6 - 7 . 1 2 (3 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (2 H , m) , 7 . 3 9 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) .

実施例 A - 5 5 . 2 , 6 - ジアミノ - N - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

製造例 A - 1 5 に記載の 2 , 6 - ジアミノニコチニックアシッド (1 7 3 m g , 1 . 1 3 m m o l) のジメチルスルホキシド (1 5 m L) 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 (4 3 3 m g , 2 . 2 6 m m o l) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 4 6 m g , 2 . 2 6 m m o l) および製造例 4 2 に記載の C - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (2 3 0 m g , 1 . 1 3 m m o l) を加え、室温で 1 6 時間 3 0 分攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (酢酸エチル) で溶出して標記化合物 (1 1 4 m g , 0 . 3 4 m m o l , 3 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 4 . 0 0 (2 H , s) , 4 . 5 3 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 4 . 7 0 (2 H , b r s) , 5 . 6 9 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) , 6 . 3 9 (2 H , b r s) , 6 . 5 5 (1 H , d , J = 3 . 2 H z) , 6 . 6 7 - 6 . 9 5 (2 H , m) , 7 . 0 9 - 7 . 2 5 (5 H , m) , 7 . 3 8 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) .

実施例 A - 5 6 . 2 , 6 - ジアミノ - N - (5 - ベンジルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

製造例 A - 1 5 に記載の 2 , 6 - ジアミノニコチニックアシッド (1 0 9 m g , 0 . 7 1 m m o l) のジメチルスルホキシド (1 0 m L) 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 (2 7 2 m g , 1 . 4 2 m m o l) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 1 7 m g , 1 . 4 2 m m o l) および実施例 E - 7 6 に記載の C - (5 - ベンジルオキシ - チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (1 5 6 m g , 0 . 7 1 m m o l) を加え、室温で 1 4 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、溶媒 (酢酸エチル) で溶出して標記化合物 (1 5 7 m g , 0 . 4 4 m m o l , 6 2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) (ppm) : 4 . 5 3 (2 H , d , J

= 5.2 Hz), 4.69 (2H, br s), 5.03 (2H, s), 5.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.08 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.46 (3H, br), 6.59 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.31 - 7.44 (6H, m).

実施例 A - 57.2, 6 - ジアミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.11 (2H, brs), 6.55 - 6.59 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.90 - 7.02 (5H, m), 7.38 - 7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.42 (1H, t, J = 6.0 Hz).

10

実施例 A - 58.2, 6 - ジアミノ - N - (5 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.29 (2H, s), 4.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.09 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.92 (2H, s), 6.94 (2H, brs), 7.17 - 7.26 (2H, m), 7.47 - 7.64 (3H, m), 8.37 (1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 A - 59.2, 6 - ジアミノ - N - (5 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.39 (2H, s), 4.44 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.09 (2H, brs), 6.78 - 6.84 (2H, m), 6.95 (2H, brs), 7.23 - 7.36 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 0.8, J = 6.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 0.8, J = 6.0 Hz), 8.38 (1H, t, J = 5.6 Hz).

20

実施例 A - 60. N - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イルメチル) - 2, 6 - ジメチルニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、2, 6 - ジメチルニコチンアミド (50 mg, 0.33 mmol) および製造例 23 に記載の C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イルメチル) アミン (66 mg, 0.297 mmol) とから標記化合物 (56 mg, 0.157 mmol, 47.6%) を淡褐色固体として得た。

30

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.59 - 6.62 (1H, m), 6.80 - 6.84 (1H, m), 6.90 - 7.03 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.00 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 61. 2 - アセチルアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 67 に記載の 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (50 mg, 0.15 mmol)、アセトニトリル (5 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、氷冷下ニトロニウム テトラフルオロボレート (0.50 M スルホラン溶液, 0.46 mL, 0.23 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 30) により精製し、標記化合物 (1.3 mg, 0.0035 mmol, 2.3%) を白色固体として得た。

40

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 2.31 (3H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.40 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.60 (1H, brs), 6.77 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 4.9, 7.8 Hz), 7.08 - 7.14 (3H, m), 7.32 - 7.36 (

50

2 H, m), 7.84 (1 H, brs), 8.51 (1 H, brs).

実施例 A - 62. 2 - アミノ - N - (5 - (3 - シアノ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 17 に記載の C - (5 - (3 - ブロモフェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (366 mg, 1.29 mmol) および 2 - アミノピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド (178 mg, 1.29 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (685 mg, 1.55 mmol) およびトリエチルアミン (0.36 mL, 2.58 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、2 - アミノ - N - (5 - (3 - ブロモフェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミドおよび脱プロモ体の混合物 (344 mg, 66%) を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、2 - アミノ - N - (5 - (3 - ブロモフェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミドおよび脱プロモ体の混合物 (100 mg, 0.247 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に、ジंक シアニド (58 mg, 0.495 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (285 mg, 0.247 mmol) を加え、140 で 3 時間半撹拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (9 mg, 10%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.69 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 6.36 (2 H, brs), 6.41 (1 H, brs), 6.47 - 6.48 (1 H, m), 6.59 - 6.62 (1 H, m), 6.79 - 6.80 (1 H, m), 7.31 - 7.34 (2 H, m), 7.37 - 7.44 (2 H, m), 7.61 - 7.63 (1 H, m), 8.17 - 8.19 (1 H, m).

実施例 A - 64. 2 - アミノ - N - (5 - m - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、2 - アミノニコチンクアシッド (69 mg, 0.51 mmol) および製造例 30 に記載の C - (5 - m - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (100 mg, 0.46 mmol) から標記化合物 (126 mg, 0.37 mmol, 80.8%) を褐色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.26 (3 H, s), 4.46 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 6.46 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.55 (1 H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 6.74 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 - 6.96 (3 H, m), 7.04 (2 H, s), 7.22 (1 H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.86 (1 H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 8.05 (1 H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 9.02 (1 H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 65. 2 - アミノ - N - (5 - p - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、2 - アミノニコチンクアシッド (55 mg, 0.41 mmol) および製造例 32 に記載の C - (5 - p - トリルオキシチオフェン - 2 - イル) メチルアミン (80 mg, 0.37 mmol) から標記化合物 (72 mg, 0.212 mmol, 57.4%) を淡褐色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.24 (3 H, s), 4.44 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 6.40 - 6.44 (1 H, m), 6.53 - 6.58 (1 H, m), 6.72 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.95 - 7.00 (2 H, m), 7.04 (2 H, s), 7.12 - 7.18 (2 H, m), 7.85 (

10

20

30

40

50

^1H , d, J = 7.6 Hz), 8.03 - 8.08 (1H, m), 9.01 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 66.2 - アミノ - 4 - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (51 mg, 0.37 mmol) および製造例 45 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (80 mg, 0.34 mmol) から標記化合物 (63 mg, 0.176 mmol, 51.9%) を白色固体として得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.06 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05 (2H, brs), 7.18 - 7.34 (4H, m), 7.84 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.98 (1H, t, J = 5.6 Hz).

10

実施例 A - 67.2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (87 mg, 0.63 mmol) および製造例 24 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (143 mg, 0.697 mmol) から標記化合物 (148 mg, 0.455 mmol, 73%) を得た。

20

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.49 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.00 - 7.17 (5H, m), 7.32 - 7.40 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 9.00 - 9.09 (1H, m).

実施例 A - 68.2 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (60 mg, 0.43 mmol) および製造例 23 に記載の C - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (106 mg, 0.475 mmol) から標記化合物 (112 mg, 0.326 mmol, 75%) を得た。

30

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.48 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.52 - 6.59 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.87 - 7.00 (3H, m), 7.06 (2H, brs), 7.34 - 7.45 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J = 2.0, 7.6 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 2.0, 4.8 Hz), 9.05 (1H, t, J = 5.2 Hz).

実施例 A - 69.2 - アミノ - N - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (107 mg, 0.777 mmol) および製造例 28 に記載の C - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (191 mg, 0.856 mmol) から標記化合物 (174 mg, 0.507 mmol, 65%) を得た。

40

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.85 - 7.25 (6H, m), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.96 - 9.08 (1H, m).

実施例 A - 70.2 - アミノ - N - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

50

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (31 mg, 0.224 mmol) および製造例 42 に記載の C - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (50 mg, 0.245 mmol) から標記化合物 (67 mg, 0.21 mmol, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.04 (2H, s), 4.46 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.05 (2H, brs), 7.15 - 7.30 (5H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.0, 4.8$ Hz), 8.98 (1H, t, $J = 5.2$ Hz).

10

実施例 A - 71. 2 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (28 mg, 0.205 mmol) および実施例 A - 146 に記載の方法で得られた C - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (50 mg, 0.226 mmol) から標記化合物 (13 mg, 0.038 mmol, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.07 (2H, s), 4.40 - 4.53 (2H, m), 6.50 - 6.58 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.94 - 7.09 (5H, m), 7.22 - 7.37 (1H, m), 7.84 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 8.03 - 8.06 (1H, m), 8.92 - 9.03 (1H, m).

20

実施例 A - 72. 2 - アミノ - N - (4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 111 に記載の C - (4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (92 mg, 0.45 mmol) および 2 - アミノ - ニコチン酸 (68 mg, 0.49 mmol) から標記化合物 (108 mg, 0.331 mmol, 74%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm): 4.70 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.35 (3H, brs), 6.48 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 4.9, 7.7$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.05 (2H, dd, $J = 1.1, 8.6$ Hz), 7.11 (1H, tt, $J = 1.1, 7.7$ Hz), 7.34 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 1.7, 7.7$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 1.8, 4.8$ Hz).

30

実施例 A - 73. 2 - アミノ - N - (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 E - 24 と同様の手法により、製造例 121 に記載の 5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (1.02 g, 4.32 mmol) から C - (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (1.02 g, 4.25 mmol, 98%) を油状物として得た後、得られた C - (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (30 mg, 0.13 mmol) および 2 - アミノ - ニコチン酸 (17 mg, 0.13 mmol) から標記化合物 (12.1 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

MS m/e (ESI): 360.3 (MH $^+$)

実施例 A - 74. 2 - アミノ - N - (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 126 に記載の C - (5 - (2 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (30 mg, 0.14 mmol) および 2 - アミノ - ニコチン酸 (21 mg, 0.15 mmol) から標記化合物

50

(16.2 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 342.34 (MH⁺)

実施例 A - 75. 2 - アミノ - N - (5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

窒素雰囲気下、2 - アミノ - ニコチン酸 (21 mg, 0.15 mmol)、製造例 157 に記載の C - (5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (36 mg, 0.15 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (86 mg, 0.195 mmol)、トリエチルアミン (0.065 mL, 0.45 mmol) のジメチルスルホキシド (1 mL) の溶液を室温下 17 時間攪拌した。この反応溶液を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた) により精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (17.7 mg, 0.037 mmol, 24.9%) を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 360 (MH⁺)

実施例 A - 76. 2 - アミノ (5 - (2 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 75 と同様の手法により、2 - アミノ - ニコチン酸 (21 mg, 0.15 mmol) および製造例 159 に記載の C - (5 - (2 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (36 mg, 0.15 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (31.1 mg, 0.07 mmol, 43.7%) を淡褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 360 (MH⁺)

実施例 A - 77. 2 - アミノ - N - (5 - (2, 2 - ジシクロプロピルビニル) チオフェン - 2 - イルメチル) ニコチナミド

実施例 A - 149 と同様の手法により、2 - アミノニコチン酸 (19 mg, 0.138 mmol) および製造例 152 に記載の C - (5 - (2, 2 - ジシクロプロピルビニル) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (30 mg, 0.138 mmol) から標記化合物 (25 mg, 0.0742 mmol, 53.8%) を白色固形物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.42 - 0.46 (2 H, m), 0.61 - 0.66 (2 H, m), 0.83 - 0.88 (4 H, m), 1.16 - 1.23 (1 H, m), 1.96 - 2.03 (1 H, m), 4.73 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 6.27 (1 H, s), 6.34 (3 H, s), 6.58 (1 H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 3.2 Hz), 6.92 (1 H, d, J = 3.2 Hz), 7.57 (1 H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz), 8.16 (1 H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz).

実施例 A - 78. 2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 171 の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.7 mg, 0.0036 mmol, 5.6%) を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH⁺)

実施例 A - 79. 2 - アミノ - 5 - メチル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 170 と同様の手法により、製造例 A + - 16 に記載の 2 - アミノ - 5 - ヨード - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (10 mg, 22 μmol) から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 340.12 (MH⁺)

実施例 A - 80. 2 - アミノ - 6 - (1 - ベンチニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフ

10

20

30

40

50

エン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 91 と同様の手法により、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (15 mg, 0.042 mmol) および 1 - ペンチン (3.4 mg, 0.050 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.70 mg, 0.00014 mmol, 3.3%) を得た。

MS m/e (ESI) 392.2 (MH⁺)

実施例 A - 81 . 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (3 - [1, 2, 3] - トリアゾール - 2 - イル - プロピルアミノ) - ニコチナミド

実施例 A - 126 と同様の手法を用い、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (105 mg, 0.292 mmol) および 3 - [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル - プロピルアミン (279 mg, 2.21 mmol) から標記化合物 (14.96 mg, 0.027 mmol, 9.2%) を得た。

MS m/e (ESI) 450.38 (MH⁺)

実施例 A - 82 . 2 - アミノ - 6 - (フルフリルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (180 mg, 0.5 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混液に溶解し、フルフリルアミン (0.663 mL, 7.5 mmol) を加え、封管中で 13 時間 30 分加熱 (油浴の温度: 135 °C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2:1) で精製し、標記化合物 (144 mg, 0.34 mmol, 68%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.50 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.61 (2H, dd, J = 0.8, 5.6 Hz), 4.87 - 4.94 (1H, m), 5.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.22 (1H, dd, J = 0.8, 3.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 2.0, 3.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.69 - 6.72 (1H, m), 7.06 - 7.12 (3H, m), 7.29 - 7.38 (4H, m).

実施例 A - 83 . 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチルアミノ) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (20 mg, 37 μmol) および 2 - ピリジン - 2 - イル - エチルアミン (66 μl, 0.56 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、130 °C で 17 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。にて精製し、標記化合物 (17.7 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 446.05 (MH⁺)

実施例 A - 84 . 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメトキシ) - ニコチナミド

実施例 A - 29 と同様の手法により、製造例 A - 4 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチン酸アシッド (17 mg, 0.096 mmol)、テトラヒドロフラン - 2 - イルメタノール (0.5 mL) および C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (20 mg, 0.097 mmol) から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1

10

20

30

40

50

6 mg, 0.030 mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 426.2 (MH⁺)

実施例 A - 85. 2 - アミノ - 6 - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (2 - (R) - (-) - テトラヒドロフルフリルアミノ) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、(R) - (-) - テトラヒドロフルフリルアミン (0.086 mL, 0.83 mmol) を加え、封管中で 2 時間 30 分加温 (油浴の温度 : 130) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (22 mg, 0.052 mmol, 62%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 1.56 - 1.67 (1 H, m), 1.86 - 2.04 (3 H, m), 3.23 - 3.31 (1 H, m), 3.54 - 3.62 (1 H, m), 3.73 - 3.80 (1 H, m), 3.84 - 3.91 (1 H, m), 4.02 - 4.09 (1 H, m), 4.61 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 4.91 - 5.02 (1 H, m), 5.71 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 5.98 - 6.04 (1 H, m), 6.38 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.46 (2 H, br s), 6.71 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 - 7.12 (3 H, m), 7.29 - 7.37 (3 H, m).

実施例 A - 86. 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - チアゾール - 2 - イル - ニコチナミド

窒素雰囲気下、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (101 mg, 0.281 mmol) のキシレン (7 mL) 溶液に、2 - トリブチルスタニルチアゾール (137 mg, 0.365 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (81 mg, 0.070 mmol) を加え、120 にて 12 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン - 酢酸エチル系) により精製した後、得られた残渣をヘキサン - 酢酸エチル (20 : 1) により洗浄し、標記化合物 (22 mg, 0.054 mmol, 19%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.50 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 6.50 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 6.78 (1 H, d, J = 3.6 Hz), 7.00 - 7.18 (3 H, m), 7.22 - 7.50 (5 H, m), 7.85 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 7.97 (1 H, d, J = 2.8 Hz), 8.05 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 9.12 - 9.22 (1 H, m).

実施例 A - 87. 2 - アミノ - 6 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 29 と同様の手法により、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) およびトリブチル (3 - メチル - 2 - ブテニル) チン (0.084 mL, 0.25 mmol) から、逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.71 mg, 0.0014 mmol, 1.7%) を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH⁺)

実施例 A - 88. 2 - アミノ - 6 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - プロピニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 91 と同様の手法により、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (15 mg, 0.042 mmol) および 1 - ジメチルアミノ - 2 - プロピン (4.2 mg, 0.050 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.00 mg, 0.00019 mmol) を得た。

01, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 407.2 (MH⁺)

実施例 A - 89. 2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロ - ベンジルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 94 と同様の手法を用い、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.085 mmol) および 3 - フルオロベンジルアミン (146 μl, 1.28 mmol) から標記化合物 (20.6 mg, 0.0365 mmol, 43%) を得た。

MS m/e (ESI) 449.50 (MH⁺)

実施例 A - 90. 2 - アミノ - 6 - (3 - メトキシ - 1 - (Z) - プロピニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 91 に記載の 2 - アミノ - 6 - (3 - メトキシ - 1 - プロピニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (11 mg, 0.028 mmol) およびテトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に、キノリン (5.4 mg, 0.042 mmol) およびリンドラール触媒 (5.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 15 分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を NH シリカゲルを用いてろ過後、逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (4.4 mg, 0.0086 mmol, 31%) を得た。

MS m/e (ESI) 396.5 (MH⁺)

実施例 A - 91. 2 - アミノ - 6 - (3 - メトキシ - 1 - プロピニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (15 mg, 0.042 mmol)、メチル プロパルギル エーテル (3.5 mg, 0.050 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.023 mL, 0.13 mmol)、ピリジン (0.011 mL, 0.13 mmol)、触媒量のヨウ化銅 (I)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (9.6 mg, 0.0083 mmol) および N - メチルピロリジノン (1 mL) の混合物を、120 °C で 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に水およびジクロロメタンを加え抽出し、有機層をメンブランフィルターを用いてろ過した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.5 mg, 0.00030 mmol, 7.2%) を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH⁺)

実施例 A - 92. 2 - アミノ - 6 - (2 - (4 - アミノ - フェニルアミノ) - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 13 に記載の 2 - アミノ - 6 - (2 - (4 - ニトロ - フェニルアミノ) - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (17 mg, 28 μmol)、鉄粉 (7.7 mg, 138 μmol)、塩化アンモニウム (4.41 mg, 83 μmol) をエタノール (1 mL) および水 (250 μl) の混合溶媒に懸濁し、90 °C で 8 時間攪拌した。反応懸濁液を室温まで冷却した後、セライトろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH 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 = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (10 mg, 21 μmol, 77%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 2.80 (3H, brs), 3.28 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.53 (2H, q, J = 5.7 Hz), 4.60 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.91 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.07 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.38 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.46 (2H, s), 6.52 (2H, d, J = 8.

10

20

30

40

50

8 Hz), 6.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.08 - 7.12 (3H, m), 7.29 - 7.34 (3H, m).

実施例 A - 93.2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (2 - (4 - スルファモイル - フェニルアミノ) - エチルアミノ) - ニコチナミド
MS m/e (ESI) 539.47 (MH⁺)

実施例 A - 94.2 - アミノ - 6 - (4 - クロロ - ベンジルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (35 mg, 0.10 mmol) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、4 - クロロベンジルアミン (234 μl, 1.92 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL, 5.74 mmol) を加え、140 にて 2.5 日間攪拌した。反応混合物にエタノールアミン (116 μl, 1.92 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL, 5.74 mmol) を加え、140 にてさらに 2.5 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (13.8 mg, 0.024 mmol, 24%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 465.07 (MH⁺)

実施例 A - 95.2 - アミノ - 6 - (4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 94 と同様の手法を用い、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (41 mg, 0.12 mmol) および 4 - フルオロベンジルアミン (200 μl, 1.75 mmol) から標記化合物 (10.6 mg, 0.0188 mmol, 16%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 449.56 (MH⁺)

実施例 A - 96.2 - アミノ - 6 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 126 と同様の手法を用い、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (32 mg, 0.091 mmol) および 4 - メトキシベンジルアミン (238 μl, 1.82 mmol) から標記化合物 (19.4 mg, 0.034 mmol, 37%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 461.21 (MH⁺)

実施例 A - 97.2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (4 - トリフルオロメチル - ベンジルアミノ) - ニコチナミド

実施例 A - 126 と同様の手法を用い、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (54 mg, 0.15 mmol) および 4 - (トリフルオロメチル) ベンジルアミン (330 μl, 2.45 mmol) から標記化合物 (15.0 mg, 0.024 mmol, 16%) を得た。

MS m/e (ESI) 499.10 (MH⁺)

実施例 A - 98.6 - アセチル - 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 14 に記載の 2 - アミノ - 6 - (1 - エトキシビニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (2.0 mg, 0.0051 mmol) およびアセトン (2 mL) の混合物に、水 (1 mL) および濃硫酸 (0.2 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加え抽出した。飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカ

10

20

30

40

50

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）により精製し、標記化合物（1.0 mg, 0.0027 mmol, 53%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)}$ (ppm): 2.62 (3H, s), 4.66 (2H, d, $J = 5.7\text{ Hz}$), 6.39 - 6.40 (4H, m), 6.75 (1H, d, $J = 3.9\text{ Hz}$), 7.08 - 7.13 (3H, m), 7.29 - 7.35 (3H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$).

実施例 A - 99. (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - アセティックアシッド

窒素雰囲気下、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (195 mg, 0.542 mmol) にグリシン (610 mg, 8.13 mmol) および 1, 8 - ジアザピシクロ [5, 4, 0] ウンデク - 7 - エン (405 μl , 2.71 mmol) を加え、190 にて 4 時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド (5 mL) を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター (Whatman Inc.) で濾過し、ろ液を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (55.36 mg, 0.108 mmol, 20%) を得た。

MS m/e (ESI) 399.30 (MH⁺)

実施例 A - 100. 2 - アミノ - 6 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 98 に記載の 6 - アセチル - 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (9.0 mg, 0.024 mmol)、エタノール (1 mL) および水 (0.5 mL) の混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.6 mg, 0.037 mmol) および酢酸ナトリウム (3.0 mg, 0.037 mmol) を加え、加熱還流下、6 時間攪拌した。反応液を放冷後、水および酢酸エチルを加え抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：酢酸エチル = 1 : 50) により精製し、標記化合物 (8.3 mg, 0.022 mmol, 90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)}$ (ppm): 2.28 (3H, s), 4.65 (2H, d, $J = 5.7\text{ Hz}$), 6.36 (1H, brs), 6.39 (1H, d, $J = 3.9\text{ Hz}$), 6.49 (2H, brs), 6.74 (1H, d, $J = 3.8\text{ Hz}$), 7.06 - 7.13 (4H, m), 7.31 - 7.34 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$).

実施例 A - 101. 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A - 1 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - ニコチニックアシッド (400 mg, 2.31 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.78 mL, 5.6 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.23 g, 2.8 mmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (572 mg, 2.8 mmol) を加え、室温で 13 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (380 mg, 1.05 mmol, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)}$ (ppm): 4.47 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 6.50 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$), 6.64 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$), 7.07 - 7.17 (3H, m), 7.36 - 7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 9.11 (1H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$).

10

20

30

40

50

実施例 A - 102 . 2 - アミノ - 6 - シクロプロピル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 168 に記載の 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - ビニル - ニコチナミド (6 . 0 mg , 0 . 017 mmol) およびトルエン (0 . 5 mL) の混合物に氷冷下、ジヨードメタン (0 . 0055 mL , 0 . 068 mmol) およびジエチルジンク (1 . 1 M トルエン溶液 , 0 . 046 mL , 0 . 051 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水、酢酸エチルおよび 29 % アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 40 mg , 0 . 00083 mmol , 4 . 9 %) を得た。

10

MS m/e (ESI) 366 . 1 (MH⁺)

実施例 A - 103 . 2 - アミノ - 6 - シクロプロピルアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg , 0 . 083 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 mL) の混液に溶解し、シクロプロピルアミン (0 . 058 mL , 0 . 84 mmol) を加え、封管中で 15 時間 30 分加温 (油浴の温度 : 130) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (15 mg , 0 . 039 mmol , 47 . 5 %) を得た。

20

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0 . 52 - 0 . 57 (2 H , m) , 0 . 74 - 0 . 80 (2 H , m) , 2 . 47 - 2 . 54 (1 H , m) , 4 . 62 (2 H , d , J = 5 . 6 Hz) , 5 . 09 (1 H , brs) , 6 . 06 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 6 . 08 - 6 . 14 (1 H , m) , 6 . 34 - 6 . 42 (3 H , m) , 6 . 72 (1 H , d , J = 3 . 6 Hz) , 7 . 06 - 7 . 13 (3 H , m) , 7 . 29 - 7 . 35 (2 H , m) , 7 . 45 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) .

実施例 A - 104 . 2 - アミノ - 6 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - イルメチル) - ニコチンアミド

30

MS m/e (ESI) 395 . 22 (MH⁺)

実施例 A - 105 . 2 - アミノ - 6 - (2 - エトキシ - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (100 mg , 0 . 28 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混液に溶解し、2 - エトキシエチルアミン (0 . 051 mL , 0 . 49 mmol) を加え、封管中で 32 時間 40 分加温 (油浴の温度 : 130) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (37 mg , 0 . 09 mmol , 32 %) を得た。

40

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 1 . 11 (3 H , t , J = 7 . 2 Hz) , 3 . 35 - 3 . 47 (6 H , m) , 4 . 41 (2 H , d , J = 6 . 0 Hz) , 5 . 72 (1 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 6 . 48 (1 H , d , J = 3 . 6 Hz) , 6 . 67 - 6 . 77 (2 H , m) , 7 . 05 (2 H , brs) , 7 . 05 - 7 . 16 (3 H , m) , 7 . 35 - 7 . 41 (2 H , m) , 7 . 59 (1 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 8 . 39 (1 H , t , J = 6 . 0 Hz) .

実施例 A - 106 . 2 - アミノ - 6 - エチルアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェ

50

ン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (200 mg, 0.56 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、エチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) (2 mL, 4 mmol) を加え、封管中で 17 時間加熱 (油浴の温度として 135) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (117 mg, 0.32 mmol, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.24 - 3.32 (2H, m), 4.56 - 4.63 (3H, m), 5.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.06 - 6.11 (1H, m), 6.37 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.42 (2H, br s), 6.71 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.06 - 7.12 (3H, m), 7.29 - 7.34 (2H, m), 7.37 (1H, J = 8.8 Hz).$

実施例 A - 107. (±) - 2 - (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - (R) - 3 - ヒドロキシ - ブチリックアシッド

実施例 A - 99 と同様の手法により、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) および (L) - スレオニン (99 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (12 mg, 0.022 mmol, 26%) を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 (MH⁺)

実施例 A - 108. (±) - 2 - (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - フェニル - プロピオンックアシッド

実施例 A - 99 と同様の手法により、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) および (±) - フェニアラニン (140 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (11 mg, 0.019 mmol, 23%) を得た。

MS m/e (ESI) 489.1 (MH⁺)

実施例 A - 109. (±) - 2 - (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 4 - メチル - ペンタノイックアシッド

実施例 A - 99 と同様の手法により、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) および (D) - ロイシン (110 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (6.8 mg, 0.012 mmol, 14%) を得た。

MS m/e (ESI) 455.2 (MH⁺)

実施例 A - 110. (±) - 2 - (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - プロピオンックアシッド

実施例 A - 99 と同様の手法により、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) および (±) - O - メチルセリン (99 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (5.5 mg, 0.0099 mmol, 12%) を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 (MH⁺)

実施例 A - 111. (±) - 2 - (6 - アミノ - 5 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ペンタンジオイックアシッド

10

20

30

40

50

実施例 A - 99 と同様の手法により、実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg , 0.083 mmol) および (±) - グルタミン酸 (122 mg , 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.7 mg , 0.0029 mmol , 3.5%) を得た。

MS m/e (ESI) 471.4 (MH⁺)

実施例 A - 112 . 2 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

エチレングリコール (0.7 mL) に水素化ナトリウム (3.1 mg , 0.078 mmol , 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅 (I)、実施例 A - 102 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (4.0 mg , 0.011 mmol) を順次加え、65 で 2 時間攪拌した。90 でさらに攪拌後、室温まで放冷した。反応液に水、ジクロロメタンおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.26 mg , 0.00052 mmol , 4.7%) を得た。

MS m/e (ESI) 386.2 (MH⁺)

実施例 A - 113 . 2 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (170 mg , 0.47 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混液に溶解し、エタノールアミン (0.428 mL , 7.1 mmol) を加え、封管中で 15 時間 20 分加熱 (油浴の温度 : 135) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (138 mg , 0.36 mmol , 76%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 3.24 - 3.31 (2 H , m) , 3.44 - 3.51 (2 H , m) , 4.39 (2 H , d , J = 5.6 Hz) , 4.68 (1 H , t , J = 5.2 Hz) , 5.70 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 6.46 (1 H , d , J = 4.0 Hz) , 6.66 (1 H , brs) , 6.70 (1 H , d , J = 4.0 Hz) , 7.02 (2 H , brs) , 7.04 - 7.14 (3 H , m) , 7.34 - 7.39 (2 H , m) , 7.57 (1 H , d , J = 8.4 Hz) , 8.37 (1 H , t , J = 5.6 Hz) .

実施例 A - 114 . 2 - アミノ - 6 - ヒドロキシメチル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 15 に記載の 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - トリブチルスタニル - ニコチナミド (98 mg , 0.16 mmol) およびテトラヒドロフラン (1.5 mL) の混合物に、-78 で n - ブチルリチウム (2.4 M ヘキサン溶液 , 0.32 mL , 0.80 mmol) を滴下し、同温で 1 時間 40 分攪拌した。同温で N , N - ジメチルホルムアミド (0.037 mL , 0.48 mmol) を加え、35 分攪拌後、同温でシアン化ホウ素ナトリウム (50 mg , 0.80 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を滴下し、-3 で 1 時間攪拌した。反応液を -78 とし、酢酸 (0.091 mL , 1.6 mmol) を加え、徐々に 0 に昇温した。反応液に、水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 50) により精製し、標記化合物 (19 mg , 0.053 mmol , 33%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.58 (2 H , s) ,

4.64 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.38 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.43 (1H, brs), 6.48 - 6.50 (3H, m), 6.74 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.08 - 7.13 (3H, m), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz).

実施例 A - 115. 2 - アミノ - 6 - イソプロポキシ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 29 と同様の手法により、製造例 A - 4 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロニコチン酸 (17 mg, 0.096 mmol)、イソプロパノール (0.5 mL) および C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (20 mg, 0.097 mmol) から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (4.3 mg, 0.0086 mmol, 9.0%) を得た。

MS m/e (ESI) 384.2 (MH⁺)

実施例 A - 116. 2 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 10 に記載の 2, 5 - ジアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (27 mg, 59 μmol)、亜硝酸ナトリウム (4.1 mg, 59 μmol) および硫酸 (数滴) をメタノール (5 mL) に溶解し、加熱還流下 30 分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製した後、さらに NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (0.7 mg) を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 356.32 (MH⁺).

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.87 (3H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.11 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.51 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.08 - 7.12 (3H, m), 7.22 - 7.26 (1H, m), 7.32 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, t, J = 8.8 Hz).

実施例 A - 117. 2 - アミノ - N - (5 - ベンゾフラン - 5 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 407.85 (MH⁺)

実施例 A - 118. 2 - アミノ - N - (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.33 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.96 (2H, d, J = 1.2 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.68 - 6.74 (2H, m), 6.77 - 6.84 (3H, m), 7.12 (2H, brs), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.97 (1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 A - 119. 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.46 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.64 - 4.66 (2H, m), 6.32 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.47 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.08 - 7.13 (3H, m), 7.31 - 7.35 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz).

実施例 A - 120. 2 - アミノ - N - (4 - ベンジルアミノ - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

10

20

30

40

50

MS m/e (ESI) 377 (MH⁺)

実施例 A - 121. 2 - アミノ - N - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.44 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.38 (2H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.25 - 6.34 (1H, m), 6.38 (2H, br s), 6.65 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 - 7.27 (3H, m), 7.27 - 7.34 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz).

実施例 A - 122. 2 - アミノ - N - (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

10

MS m/e (ESI) 404 (MH⁺)

実施例 A - 123. 2 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 388 (MH⁺)

実施例 A - 124. 2 - アミノ - 6 - (3 - メトキシ - プロピル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

実施例 A - 90 に記載の 2 - アミノ - 6 - (3 - メトキシ - 1 - (Z) - プロペニル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド (3.0 mg, 0.0059 mmol) およびテトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に、トリエチルアミン (3.6 mg, 0.036 mmol) および 10%パラジウム - カーボン (50%含水, 5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 15 分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.48 mg, 0.00094 mmol, 16%) を得た。

20

MS m/e (ESI) 398.3 (MH⁺)

実施例 A - 125. 2 - アミノ - 6 - メチルアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド (200 mg, 0.56 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、メチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) (2 mL, 4 mmol) を加え、封管中で 14 時間加温 (油浴の温度: 135 °C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2:1) で精製し、標記化合物 (144 mg, 0.41 mmol, 73%) を得た。

30

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 2.89 (3H, d, J = 5.2 Hz), 4.61 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.64 - 4.71 (1H, m), 5.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.03 - 6.09 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.44 (2H, br s), 6.71 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.06 - 7.12 (3H, m), 7.29 - 7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz).

40

実施例 A - 126. 2 - アミノ - 6 - ベンジルアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド (110 mg, 0.31 mmol) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、ベンジルアミン (1.8 mL, 16.5 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 2.94 mmol) を加え、135 °C にて 17 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和

50

食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物（23.4 mg, 0.0429 mmol, 14%）をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 431.27 (MH⁺)

実施例 A - 127. 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - プロポキシ - ニコチナミド

実施例 A - 29 と同様の手法により、製造例 A - 4 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロニコチン酸アシッド（17 mg, 0.096 mmol）、プロパノール（0.5 mL）および C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン（20 mg, 0.097 mmol）から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（5.3 mg, 0.011 mmol, 11%）を得た。

MS m/e (ESI) 384.1 (MH⁺)

実施例 A - 128. 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - プロピルアミノ - ニコチナミド

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド（200 mg, 0.56 mmol）をジメチルスルホキシド（2 mL）および N, N - ジイソプロピルエチルアミン（1 mL）の混液に溶解し、プロピルアミン（0.685 mL, 8.3 mmol）を加え、封管中で 13 時間加熱（油浴の温度：135 °C）した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 2：1）で精製し、標記化合物（89 mg, 0.23 mmol, 42%）を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0.96 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.54 - 1.64 (2H, m), 3.16 - 3.22 (2H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.69 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.16 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.36 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.42 (2H, brs), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 - 7.12 (3H, m), 7.29 - 7.35 (2H, m), 7.37 (1H, J = 8.8 Hz).

実施例 A - 129. 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - ((ピラジン - 2 - イルメチル) - アミノ) - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 433.15 (MH⁺)

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.33 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.68 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 - 7.15 (3H, m), 7.34 - 7.39 (2H, m), 7.82 - 7.94 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.69 - 8.79 (1H, m).

実施例 A - 130. 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) - アミノ) - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 432.17 (MH⁺)

実施例 A - 131. 3 - (3 - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - プロピオン酸アシッド

製造例 A + - 7 に記載の 2 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド（51 mg, 0.15 mmol）のジメチルスルホキシド（2 mL）溶液に、tert - ブチル 3 - アミノプロパノエート 塩酸塩（32 mg, 0.178 mmol）およびトリエチルアミン（27 μL, 0.192 mmol）を加え、120 °C にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム（49 mg, 0.36 mmol）

10

20

30

40

50

を加え、120 にて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン(1 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(500 μ l, 6.49 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(3.44 mg, 0.0067 mmol, 4.5%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 398.52 (MH⁺)

実施例 A - 132. 2 - クロロ - N - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メチルニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、2 - クロロ - 6 - メチルニコチン酸アシッド(230 mg, 1.35 mmol)および製造例 23 に記載の C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン(300 mg, 1.35 mmol)から標記化合物(330 mg, 0.877 mmol, 65.0%)を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.47 (3H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.60 - 6.63 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.92 - 7.04 (3H, m), 7.32 - 7.35 (1H, m), 7.40 - 7.47 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.15 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 133. 2 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 7 に記載の 2 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド(64 mg, 0.186 mmol)のジメチルスルホキシド(1 mL)溶液に、(アミノメチル)シクロプロパン(48 μ l, 0.56 mmol)を加え、120 にて14時間攪拌した。反応混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(15.6 mg, 0.0316 mmol, 17%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 380.43 (MH⁺)

実施例 A - 134. 2 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 7 に記載の 2 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド(16 mg, 0.046 mmol)の 1 - メチル - 2 - ピロリドン(2 mL)溶液に、2 - メトキシエチルアミン(6 μ l, 0.07 mmol)、水素化ナトリウム(4 mg, 0.092 mmol, 60% in oil)を加え、110 にて8時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(0.67 mg, 0.0013 mmol, 2.8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 384.16 (MH⁺)

実施例 A - 135. 2 - メチル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同じ手法により、2 - メチルニコチン酸アシッド(40 mg, 0.29 mmol)および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン(60 mg, 0.29 mmol)から標記化合物(40 mg, 0.123 mmol, 42.4%)を淡褐色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.47 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.50 - 6.63 (1H, m), 6.77 - 6.80 (1H, m), 7.06 - 7.16 (3H, m), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.35 - 7.40 (2H, m), 7.66 - 7.70 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 9.05 (1H, t, J = 5.6 Hz).

10

20

30

40

50

実施例 A - 136 . 2 - メチルアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 A + - 6 に記載の 2 - (エトキシメチル - アミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (148 mg , 0.385 mmol) のジメチルスルホキシド (3 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (44 mg , 1.15 mmol) を加え、100 で30分、次いで110 で20分攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム (35 mg , 0.925 mmol) を加え、110 で20分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (86 mg , 0.26 mmol , 67%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 2.87 (3H, d, J = 4.8 Hz), 4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.48 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.00 - 7.18 (3H, m), 7.30 - 7.41 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J = 2.0, 7.6 Hz), 8.10 - 8.25 (2H, m), 9.07 (1H, t, J = 5.6 Hz).$

実施例 A - 137 . 6 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イルメチル) ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、6 - アミノ - ニコチニックアシッド (37 mg , 0.27 mmol) および製造例 23 に記載の C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (60 mg , 0.27 mmol) から標記化合物 (20 mg , 0.058 mmol , 21.6%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.56 (2H, d, 6.0 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.56 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.88 - 7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 8.0), 7.79 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.77 (1H, t, J = 6.0 Hz).$

実施例 A - 138 . 6 - アミノ - N - (5 - フェノキシチオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

30

製造例 24 に記載の C - (5 - フェノキシチオフェン - 2 - イル) メチルアミン (170 mg , 0.83 mmol) および 6 - アミノニコチニックアシッド (130 mg , 0.91 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (400 mg , 0.91 mmol) およびトリエチルアミン (0.3 mL , 2.2 mmol) を加え、60 で35分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル : メタノール = 50 : 1) にて精製し、標記化合物 (130 mg , 0.40 mmol , 48.2%) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.45 (2H, d, 5.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.43 - 6.54 (3H, m), 6.70 - 6.77 (1H, m), 7.20 - 7.16 (3H, m), 7.31 - 7.41 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.2 Hz).$

実施例 A - 139 . 6 - アミノ - N - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 28 に記載の C - (5 - (4 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (500 mg , 2.24 mmol) および 6 - アミノニコチニックアシッド (

50

340 mg, 2.46 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.1 g, 2.46 mmol) およびトリエチルアミン (0.6 mL, 4.48 mmol) を加え、60 で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で 3 回洗浄した。有機層を NH シリカゲルおよびシリカゲル (1 : 1) で敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルおよびメタノール (20 : 1) の混合溶媒で溶出させた。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルとヘキサンを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物 (560 mg, 1.63 mmol, 72.8%) を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4.44 (2H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 6.39 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.44 - 6.50 (3H, m), 6.72 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 7.09 - 7.16 (2H, m), 7.16 - 7.24 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, $J = 5.2\text{ Hz}$).

実施例 A - 140.6 - アミノ - N - (5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 E - 66 と同様の手法により得られた、C - (5 - (4 - クロロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (70 mg, 0.29 mmol) および 6 - アミノ - ニコチン酸 (40 mg, 0.29 mmol) から標記化合物 (32 mg, 0.089 mmol, 30.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4.45 (2H, d, $J = 5.2\text{ Hz}$), 6.39 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.48 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 6.74 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 7.04 - 7.14 (2H, m), 7.36 - 7.46 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, t, $J = 5.2\text{ Hz}$).

実施例 A - 141.6 - アミノ - N - (5 - m - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 30 に記載の C - (5 - m - トリルオキシチオフェン - 2 - イル) メチルアミン (300 mg, 1.36 mmol) および 6 - アミノニコチン酸 (210 mg, 1.52 mmol) から標記化合物 (243 mg, 0.717 mmol, 52.7%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 2.26 (3H, s), 4.44 (2H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$), 6.39 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.42 - 6.52 (3H, m), 6.70 - 6.74 (1H, m), 6.84 - 6.95 (3H, m), 7.22 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8\text{ Hz}$), 8.43 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 8.74 (1H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$).

実施例 A - 142.6 - アミノ - N - (5 - p - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、6 - アミノニコチン酸 (210 mg, 1.50 mmol) および製造例 32 に記載の C - (5 - p - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (300 mg, 1.37 mmol) から標記化合物 (265 mg, 0.78 mmol, 52.1%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 2.24 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$), 6.38 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.41 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 6.47 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 6.94 - 7.00 (2H, m), 7.13 - 7.19 (2H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 8.73 (1H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$).

実施例 A - 143.6 - アミノ - N - (5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン -

10

20

30

40

50

2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 38 に記載の C - (5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (35 mg , 0.16 mmol) および 6 - アミノニコチンクアシッド (24 mg , 0.17 mmol) から標記化合物 (46 mg , 0.13 mmol , 81.2%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.03 (2H , s) , 4.45 (2H , d , J = 5.6 Hz) , 6.38 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 6.45 (2H , s) , 6.67 (1H , d , J = 3.6 Hz) , 6.76 (1H , d , J = 3.6 Hz) , 7.04 - 7.14 (2H , m) , 7.20 - 7.30 (2H , m) , 7.77 (1H , dd , J = 2.4 , 8.8 Hz) , 8.41 (1H , d , J = 2.4 Hz) , 8.69 (1H , t , J = 5.6 Hz) .

10

実施例 A - 144 . 6 - アミノ - N - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同じ手法により、6 - アミノニコチンクアシッド (37 mg , 0.27 mmol) および製造例 42 に記載の C - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (54 mg , 0.27 mmol) から標記化合物 (27 mg , 0.082 mmol , 31.0%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.03 (2H , s) , 4.44 (2H , d , J = 5.2 Hz) , 6.37 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 6.45 (2H , s) , 6.67 (1H , d , J = 3.2 Hz) , 6.75 (1H , d , J = 3.2 Hz) , 7.15 - 7.30 (5H , m) , 7.76 (1H , dd , J = 2.0 , 8.8 Hz) , 8.41 (1H , d , J = 2.0 Hz) , 8.68 (1H , t , J = 5.2 Hz) .

20

実施例 A - 145 . 6 - アミノ - N - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 45 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - ベンジル - 2 - イル) メチルアミン (50 mg , 0.21 mmol) および 6 - アミノニコチンクアシッド (32 mg , 0.23 mmol) から標記化合物 (42 mg , 0.12 mmol , 56.0%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.05 (2H , s) , 4.45 (2H , d , J = 5.6 Hz) , 6.38 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 6.45 (2H , s) , 6.71 (1H , d , J = 3.2 Hz) , 6.76 (1H , d , J = 3.2 Hz) , 7.16 - 7.34 (4H , m) , 7.77 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 8.41 (1H , s) , 8.70 (1H , t , J = 5.6 Hz) .

30

実施例 A - 146 . 6 - アミノ - N - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

製造例 53 に記載の 5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (485 mg , 2.2 mmol) の 7 N アンモニア / メタノール (30 mL) 溶液にラネーニッケル (1 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、有機層を減圧濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / ついでヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、C - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル - 2 - イル) - メチルアミン (290 mg , 1.3 mmol , 59.6%) を褐色油状物として得た。得られた C - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル - 2 - イル) - メチルアミン (50 mg , 0.226 mmol) および 6 - アミノニコチンクアシッド (34 mg , 0.248 mmol) を用いて実施例 Q - 6 と同じ手法により、標記化合物 (44 mg , 0.129 mmol , 57.1%) を白色固体として得た。

40

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.06 (2H , s) , 4.45 (2H , d , J = 5.6 Hz) , 6.38 (1H , d , J = 8.8 Hz) , 6.45 (2H , s) , 6.70 (1H , d , J = 2.0 Hz) , 6.77 (1H , d , J = 2.0 Hz) , 6.96 - 7.10 (3H , m) , 7.28 - 7.36 (1H , m)

50

, 7.77 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.70 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 147.6 - アミノ - N - (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 E - 24 と同様の手法により、実施例 A - 73 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (30 mg, 0.13 mmol) および 6 - アミノ - ニコチン酸 (17 mg, 0.13 mmol) から標記化合物 (8.21 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 360.3 (MH⁺)

実施例 A - 148.6 - アミノ - N - (5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 75 と同様の手法により、6 - アミノ - ニコチン酸 (21 mg, 0.15 mmol) および製造例 161 に記載の C - (5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (33.5 mg, 0.15 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (26.6 mg) を淡黄色油状物として得た後、薄層 NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて再精製し、標記化合物 (7.8 mg, 0.023 mmol, 15.1%) を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 344 (MH⁺)

実施例 A - 149.6 - アミノ - N - (5 - (2 - シクロプロピルビニル) チオフェン - 2 - イルメチル) ニコチナミド

6 - アミノニコチン酸 (35 mg, 0.251 mmol)、製造例 151 に記載の C - (5 - (2 - シクロプロピルビニル) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (45 mg, 0.251 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (133 mg, 0.301 mmol) およびトリエチルアミン (0.042 mL, 0.301 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、標記化合物 (50 mg, 0.167 mmol, 66.6%) を白色固形物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 0.44 - 0.52 (2H, m), 0.76 - 0.84 (2H, m), 1.45 - 1.55 (1H, m), 4.70 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.76 (2H, s), 5.53 (1H, dd, J = 8.8, 15.6 Hz), 6.21 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 A - 150.6 - アミノ - N - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.44 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.43 - 6.52 (3H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09 - 7.16 (2H, m), 7.16 - 7.24 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, J = 5.2 Hz).

実施例 A - 151.6 - アミノ - N - (5 - (3 - シアノ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.78 (2H, s), 6.27 (1H, brs), 6.38 - 6.4

10

20

30

40

50

0 (1 H, m), 6.49 - 6.52 (1 H, m), 6.74 - 6.75 (1 H, m), 7.08 - 7.10 (2 H, m), 7.30 - 7.33 (2 H, m), 7.88 - 7.91 (1 H, m), 8.48 - 8.49 (1 H, m).

実施例 A - 152. N - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (カルバモイルメチル - アミノ) - ニコチナミド

製造例 A + - 4 に記載の (5 - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イル) - カルバモイルメチル - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル (23 mg, 0.047 mmol) に 5 N 塩酸 (1.5 mL) およびエタノール (10 mL) を加えて、80 で 10 分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (12 mg, 0.031 mmol, 67.1%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 4.00 - 4.07 (4 H, m), 4.46 (2 H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.55 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.66 - 6.69 (1 H, m), 6.76 (1 H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.15 - 7.30 (5 H, m), 7.46 (1 H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.80 (1 H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 8.44 (1 H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.74 (1 H, t, $J = 5.6$ Hz).

実施例 A - 153. 6 - (エトキシメチル - アミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 138 に記載の 6 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (600 mg, 1.8 mmol) のエタノール (40 mL) 溶液に、5, 5 - ジメチルイミダゾリン - 2, 4 - ジオン (260 mg, 2.0 mmol) および 37% ホルムアルデヒド水溶液 (3 mL) を加え、加熱還流下、30 分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を 2 回水洗した。有機層に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (457 mg, 1.19 mmol, 66.1%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.05 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.42 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.47 (2 H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.73 (2 H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.44 - 6.50 (1 H, m), 6.55 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.03 - 7.15 (3 H, m), 7.30 - 7.40 (2 H, m), 7.83 - 7.92 (2 H, m), 8.53 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.85 (1 H, t, $J = 5.6$ Hz).

実施例 A - 154. 6 - (エトキシメチル - アミノ) - N - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 153 と同様の手法により、実施例 A - 139 に記載の (6 - アミノ - N - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (200 mg, 0.58 mmol) から標記化合物 (120 mg, 0.30 mmol, 51.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 1.03 - 1.10 (3 H, m), 3.40 - 3.46 (2 H, m), 4.46 (2 H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.73 (2 H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.44 - 6.49 (1 H, m), 6.55 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.73 (1 H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.08 - 7.16 (2 H, m), 7.16 - 7.24 (2 H, m), 7.83 - 7.90 (2 H, m), 8.52 (1 H, s), 8.84 (1 H, t, $J = 5.6$ Hz).

実施例 A - 155. 6 - (エトキシメチル - アミノ) - N - (5 - m - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 153 と同様の手法により、実施例 A - 141 に記載の 6 - アミノ - N - (

10

20

30

40

50

5 - m - トリロキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (2 2 0 m g , 0 . 6 5 m m o l) から標記化合物 (8 4 m g , 2 . 0 5 m m o l , 3 1 . 5 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 1 . 0 3 - 1 . 1 0 (3 H , m) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 3 . 4 0 - 3 . 4 6 (2 H , m) , 4 . 4 6 (2 H , d , J = 5 . 6 \text{ Hz}) , 4 . 7 3 (2 H , d , J = 6 . 8 \text{ Hz}) , 6 . 4 4 - 6 . 4 7 (1 H , m) , 6 . 5 4 (1 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz}) , 6 . 7 3 (1 H , d , J = 4 . 0 \text{ Hz}) , 6 . 8 3 - 6 . 9 6 (3 H , m) , 7 . 2 2 (1 H , dd , J = 8 . 0 , 8 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 8 4 - 7 . 9 1 (2 H , m) , 8 . 5 2 (1 H , d , J = 2 . 4 \text{ Hz}) , 8 . 8 4 (1 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz}) .

10

実施例 A - 1 5 6 . N - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - ニコチナミド

製造例 A + - 2 に記載の (5 - ((5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - ピリジン - 2 - イル) - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル (1 0 0 m g , 0 . 2 2 7 m m o l) およびメトキシエチルブロミド (3 8 m g , 0 . 2 7 2 m m o l) のジメチルスルホキシド (5 m L) 溶液に水素化ナトリウム (1 1 m g , 0 . 2 7 2 m m o l , 6 0 % in oil) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に 5 N 塩酸を加え、8 0 で 5 分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 回水洗した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) で精製して、標記化合物 (3 9 m g , 0 . 0 9 7 m m o l , 4 2 . 8 %) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 3 . 2 4 (3 H , s) , 3 . 4 1 - 3 . 4 6 (4 H , m) , 4 . 4 7 (2 H , d , J = 5 . 6 \text{ Hz}) , 6 . 4 8 (1 H , d , J = 9 . 2 \text{ Hz}) , 6 . 5 4 - 6 . 5 8 (1 H , m) , 6 . 7 6 (1 H , d , J = 2 . 8 \text{ Hz}) , 6 . 8 8 - 7 . 0 0 (3 H , m) , 7 . 1 2 (1 H , s) , 7 . 3 6 - 7 . 4 4 (1 H , m) , 7 . 7 7 (1 H , d , J = 9 . 2 \text{ Hz}) , 8 . 4 8 (1 H , s) , 8 . 7 7 (1 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz}) .

実施例 A - 1 5 7 . 6 - メトキシメチル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

30

実施例 Q - 6 と同じ手法により、6 - メトキシメチルニコチニックアシッド (6 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) および製造例 2 6 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (6 4 m g , 0 . 3 6 m m o l) から標記化合物 (5 6 m g , 0 . 1 5 8 m m o l , 4 3 . 9 %) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 3 . 3 8 (3 H , s) , 4 . 5 3 - 4 . 5 7 (4 H , m) , 6 . 5 2 (1 H , d , J = 3 . 6 \text{ Hz}) , 6 . 8 1 (1 H , d , J = 3 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 0 7 - 7 . 1 7 (3 H , m) , 7 . 3 5 - 7 . 4 2 (2 H , m) , 7 . 5 0 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz}) , 8 . 2 2 (1 H , dd , J = 2 . 0 , 8 . 0 \text{ Hz}) , 8 . 9 5 (1 H , d , J = 2 . 0 \text{ Hz}) , 9 . 3 1 (1 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz}) .

40

実施例 A - 1 5 8 . N - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (メトキシメチル - アミノ) - ニコチナミド

実施例 A - 1 4 5 に記載の 6 - アミノ - N - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (1 1 0 m g , 0 . 3 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 溶液に 5 , 5 - ジメチルイミダゾリン - 2 , 4 - ジオン (4 3 m g , 0 . 3 3 m m o l) および 3 7 % ホルムアルデヒド水溶液 (0 . 5 m L) を加え、加熱還流下、2 時間攪拌した。反応溶液に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (6 5 m g , 0 . 1 6 m m o l , 5 4 %) を微黄色固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.16 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.69 - 6.73 (1H, m), 6.76 - 6.80 (1H, m), 7.17 - 7.34 (4H, m), 7.84 - 7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.81 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

実施例 A - 159. N - (5 - ベンジルチオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (メトキシメチル - アミノ) - ニコチナミド

実施例 A - 144 に記載の 6 - アミノ - N - (5 - ベンジルチオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (210 mg, 0.65 mmol) および 5, 5 - ジメチルイミダゾリン - 2, 4 - ジオン (92 mg, 0.71 mmol) のメタノール (15 mL) の溶液に、加熱還流下、37%ホルムアルデヒド水溶液 (2.5 mL) を 3 回に分けて加えながら、1 時間攪拌した。反応溶液に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ついで酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (210 mg, 0.57 mmol, 87.6%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.14 - 3.18 (3H, m), 4.03 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.14 - 7.30 (5H, m), 7.84 - 7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, t, $J = 4.8$ Hz).

実施例 A - 160. N - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メチルニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、6 - メチルニコチニックアシッド (49 mg, 0.36 mmol) および製造例 23 に記載の C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (100 mg, 0.36 mmol) から標記化合物 (53 mg, 0.154 mmol, 43.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.51 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.58 - 6.61 (1H, m), 6.82 - 6.85 (1H, m), 6.92 - 7.03 (3H, m), 7.34 - 7.46 (2H, m), 8.10 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.25 (1H, t, $J = 5.6$ Hz).

実施例 A - 161. 6 - メチル - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同じ手法により、6 - メチルニコチニックアシッド (40 mg, 0.29 mmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (49 mg, 0.24 mmol) とから標記化合物 (31 mg, 0.095 mmol, 32.9%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.49 (3H, s), 4.51 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.05 - 7.15 (3H, m), 7.32 - 7.40 (3H, m), 8.07 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.21 (1H, t, $J = 5.6$ Hz).

実施例 A - 162. N - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メチル - ニコチナミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 45 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - ベンジル - 2 - イル) - メチルアミン (80 mg, 0.34 mmol) および 6 - メチルニコチニックアシッド (46 mg, 0.34 mmol) から標記化合物 (32 mg, 0.089 mmol, 26.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 2.50 (3H, s)

10

20

30

40

50

), 4.08 (2H, s), 4.54 (2H, d, 5.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 - 7.36 (5H, m), 8.08 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.18 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 163. 6 - メチルアミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 153 に記載の 6 - (エトキシメチル - アミノ) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (427 mg, 0.92 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (100 mg, 2.7 mmol) を加え、100 で15分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を3回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを加えて固体化し、標記化合物 (150 mg, 0.44 mmol, 48.1%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.78 (3H, d, J = 4.8 Hz), 4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98 - 7.15 (4H, m), 7.32 - 7.40 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.75 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 164. N - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メチルアミノ - ニコチナミド

実施例 A - 163 と同様の手法により、実施例 A - 154 に記載の 6 - (エトキシメチル - アミノ) - N - (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミドから標記化合物 (120 mg, 0.30 mmol, 51.7%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.76 - 2.81 (3H, m), 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.44 - 6.48 (1H, m), 6.70 - 6.75 (1H, m), 6.98 - 7.06 (1H, m), 7.08 - 7.24 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.50 (1H, s), 8.75 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 165. N - (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メチルアミノ - ニコチナミド

製造例 A + - 3 に記載の (5 - ((5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) カルバモイル) ピリジン - 2 - イル) メチル - カルバミックアシッド tert - ブチルエステル (87 mg, 0.19 mmol) にエタノール (20 mL) および 5 N 塩酸 (0.8 mL) を加え、80 で25分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (58 mg, 0.162 mmol, 85.5%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.78 (3H, d, J = 4.8 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.55 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.86 - 7.06 (4H, m), 7.36 - 7.44 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.77 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 166. N - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メチルアミノ - ニコチナミド

実施例 A - 159 に記載の N - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - (メトキシメチル - アミノ) - ニコチナミド (183 mg, 0.52 mmol) のジメチ

10

20

30

40

50

ルスルホキシド (3 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (120 mg, 3.12 mmol) を加え、140 で5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、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 = 10:1) にて精製し、標記化合物 (68 mg, 0.20 mmol, 38.8%) を緑色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 2.77 (3H, d, J = 4.8 Hz), 4.03 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 - 7.04 (1H, m), 7.15 - 7.32 (5H, m), 7.77 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.70 (1H, t, J = 5.6 Hz).

10

実施例 A - 167. 6 - メチルアミノ - N - (5 - m - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 155 に記載の 6 - (エトキシメチル - アミノ) - N - (5 - m - トリルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (70 mg, 0.17 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (20 mg, 0.51 mmol) を加え、120 で20分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を食塩水で1回洗浄した。有機層をNHシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通し、酢酸エチルで十分溶出した。溶媒を減圧留去して、標記化合物 (53 mg, 0.15 mmol, 88.2%) を淡褐色固体として得た。

20

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 2.25 (3H, s), 2.77 (3H, d, J = 4.4 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.45 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 - 6.96 (3H, m), 7.02 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.75 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 A - 168. 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - ビニル - ニコチナミド

30

実施例 A - 101 に記載の 2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (19 mg, 0.017 mmol) およびキシレン (1.5 mL) の混合物に、ビニル(トリ n - ブチル)チン (0.073 mL, 0.25 mmol) を加え、130 で3時間攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) により精製し、標記化合物 (19 mg, 0.054 mmol, 65%) を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.65 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.49 (1H, dd, J = 1.4, 10.7 Hz), 6.22 (1H, dd, J = 1.4, 17.3 Hz), 6.27 (1H, br s), 6.36 (2H, br s), 6.39 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.60 - 6.67 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.08 - 7.13 (3H, m), 7.30 - 7.35 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz).

40

実施例 A - 169. 2 - アミノ - N - (5 - ブロモ - 4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 129 に記載の C - (5 - ブロモ - 4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (500 mg, 1.76 mmol) および 2 - アミノ - ニコチン酸アシッド (267 mg, 1.94 mmol) から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフ

50

ルオロ酢酸含有)を用いた。)によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 405.94 (MH⁺)

実施例 A - 170. 2 - アミノ - N - (5 - メチル - 4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 169 に記載の 2 - アミノ - N - (5 - ブロモ - 4 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (30 mg, 0.074 mmol)、ジクロロ(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II) (10 mg, 0.015 mmol) およびテトラヒドロフラン(1 mL)の混合物に、室温でメチルマグネシウムプロミド(638 μl, 0.592 mmol)を加え、室温で2時間攪拌し、さらに50 で2時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル - 水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

MS m/e (ESI) 340.09 (MH⁺)

実施例 A - 171. 2 - アミノ - N - (4 - クロロ - 5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 67 に記載の 2 - アミノ - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド (21 mg, 0.064 mmol) および N, N - ジメチルホルムアミド(1 mL)の混合物に、N - クロロスクシンイミド(13 mg, 0.096 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル - 水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(7.4 mg, 0.016 mmol, 24%)を得た。

20

MS m/e (ESI) 360.1 (MH⁺)

実施例 A - 172. 2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (4 - クロロ - 5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチナミド

実施例 A - 171 の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5 mg, 0.0030 mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.0 (MH⁺)

実施例 A - 173. 2, 6 - ジアミノ - N - (4 - (3 - クロロ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - ニコチンアミド

30

MS m/e (ESI) 383.246 (MH⁺)

実施例 A - 174. 2, 6 - ジアミノ - N - (5 - ベンジルオキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.16 (2H, s), 5.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.09 (2H, s), 6.94 (2H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 - 7.46 (6H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.35 (1H, t, J = 5.9 Hz).

実施例 A - 175. 2, 6 - ジアミノ - N - (5 - フェノキシメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

40

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.64 (2H, s), 4.68 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.07 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (2H, s), 6.96 - 7.01 (3H, m), 7.26 - 7.35 (4H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.0 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.7 Hz).

実施例 A - 176. 2 - アミノ - 6 - (2 - シアノ - エチル) - N - (4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 2.78 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.94 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.60 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.33 (2H, s), 6.24 (1H, br s), 6.39 (2H, br

50

s), 6.47 - 6.48 (1H, m), 6.49 - 6.50 (1H, m), 6.64 - 6.67 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, q, J = 8.0 Hz).

実施例 A - 177. 2 - アミノ - 6 - (2 - フルオロ - エチル) - N - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 2.93 (2H, t, J = 6.0, 25.6 Hz), 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.75 (2H, td, J = 6.0, 47.2 Hz), 6.50 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.07 - 7.18 (5H, m), 7.38 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.99 (1H, t, J = 5.6 Hz).

10

実施例 A - 178. 2 - アミノ - 6 - エトキシメチル - N - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.60 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.44 (2H, s), 4.60 (2H, d, 5.6 Hz), 5.38 (2H, s), 6.24 (1H, brs), 6.38 (2H, brs), 6.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 0.8, 7.6 Hz), 6.88 - 6.91 (1H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 - 7.61 (2H, m), 8.17 - 8.18 (1H, m).

20

実施例 A - 179. 2 - アミノ - N - (5 - イソプロポキシメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 350 (MH⁺)

実施例 A - 180. 2 - アミノ - N - (4 - (3 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 408.27 (MH⁺)

¹H - NMR Spectrum (CD₃OD) (ppm): 3.50 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.48 (2H, d, J = 4 Hz), 4.57 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.84 - 6.88 (2H, m), 6.94 - 6.98 (4H, m), 7.23 - 7.29 (3H, m), 8.27 - 8.29 (1H, m).

30

実施例 A - 181. 2 - アミノ - N - (4 - (3 - クロロ - ベンジルオキシ) - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 412.26 (MH⁺)

実施例 A - 182. 2 - アミノ - N - (4 - ブトキシメチル - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 358 (MH⁺)

実施例 A - 183. 2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (4 - プロポキシメチル - ベンジル) - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 344 (MH⁺)

40

実施例 A - 184. 2 - アミノ - N - (3 - シクロプロピルメトキシ - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 342 (MH⁺)

実施例 A - 185. 2 - アミノ - N - (4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.46 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.33 (2H, s), 6.26 (1H, brs), 6.40 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 2.4, 7.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 1.1, 7.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (2H, d

50

, $J = 8.0 \text{ Hz}$), $7.60 (1 \text{ H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $7.66 (1 \text{ H}, dd, J = 8.0, 8.0 \text{ Hz})$.

実施例 A - 186.2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (4 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 2.30 (3 H, s), 3.45 (3 H, s), 4.39 (2 H, s), 4.60 (2 H, d, J = 5.6 \text{ Hz}), 5.36 (2 H, s), 6.25 (1 H, brs), 6.40 (2 H, brs), 6.62 (1 H, s), 6.65 (1 H, d, J = 8.0 \text{ Hz}), 6.72 (1 H, d, J = 5.2 \text{ Hz}), 7.35 (2 H, d, J = 8.4 \text{ Hz}), 7.45 (2 H, d, J = 8.4 \text{ Hz}), 7.59 (1 H, d, J = 8.0 \text{ Hz}), 8.02 (1 H, d, J = 5.2 \text{ Hz})$.

10

実施例 A - 187.2 - アミノ - N - (4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルメトキシ) - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 3.45 (3 H, s), 4.39 (2 H, s), 4.53 (2 H, d, J = 5.6 \text{ Hz}), 5.13 (2 H, s), 6.22 (1 H, brs), 6.39 (2 H, brs), 6.69 (1 H, d, J = 7.6 \text{ Hz}), 6.87 (1 H, dd, J = 2.8, 8.4 \text{ Hz}), 6.96 (2 H, d, J = 8.4 \text{ Hz}), 7.28 (2 H, d, J = 8.4 \text{ Hz}), 7.40 - 7.42 (1 H, m), 7.58 (1 H, d, J = 8.0 \text{ Hz}), 7.81 (1 H, dd, J = 8.0, 8.0 \text{ Hz})$.

20

実施例 A - 188.2 - アミノ - N - (4 - ブトキシ - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 344 (MH^+)

実施例 A - 189.2 - アミノ - N - (4 - (2 - エトキシ - エチル) - ベンジル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 344 (MH^+)

実施例 A - 190.2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (4 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジル) - ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 2.25 (3 H, s), 3.45 (3 H, s), 4.40 (2 H, s), 4.60 (2 H, d, J = 5.6 \text{ Hz}), 5.34 (2 H, s), 6.24 (1 H, brs), 6.40 (2 H, brs), 6.69 (1 H, d, J = 8.0 \text{ Hz}), 6.71 (1 H, d, J = 8.0 \text{ Hz}), 7.35 (2 H, d, J = 8.0 \text{ Hz}), 7.41 (1 H, dd, J = 2.4, 8.4 \text{ Hz}), 7.46 (2 H, d, J = 8.0 \text{ Hz}), 7.59 (1 H, d, J = 8.4 \text{ Hz}), 7.96 (1 H, s)$.

30

実施例 A - 191.2 - アミノ - N - (6 - ベンジル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 6 - メトキシメチル - ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 3.45 (3 H, s), 4.15 (2 H, s), 4.39 (2 H, s), 4.57 (2 H, d, J = 5.6 \text{ Hz}), 6.32 (1 H, brs), 6.38 (2 H, brs), 6.69 (1 H, d, J = 8.0 \text{ Hz}), 7.12 (1 H, d, J = 8.4 \text{ Hz}), 7.20 - 7.32 (5 H, m), 7.58 (7.61 (2 H, m), 8.52 (1 H, d, J = 2.0 \text{ Hz})$.

40

実施例 A - 192.2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (5 - フェノキシメチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 3.46 (3 H, s), 4.41 (2 H, s), 4.72 (2 H, d, J = 4.8 \text{ Hz}), 5.09 (2 H, s), 6.45 (2 H, s), 6.74 (1 H, d, J = 7.9 \text{ Hz}), 6.96 - 7.02 (3 H, m), 7.29 - 7.36 (3 H, m), 7.53 (1 H, s), 7.79 (2 H, d, J = 7.9 \text{ Hz}), 8.63 (1 H, d, J = 1.7 \text{ Hz})$.

実施例 A - 193.2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (5 - フェノキシ - ピリジン

50

- 2 - イルメチル) - ニコチンアミド

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 3.34 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02 - 7.07 (2H, m), 7.10 - 7.20 (3H, m), 7.33 - 7.46 (4H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.02 (1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 A - 194.2 - アミノ - 6 - メトキシメチル - N - (4 - (2 - プロポキシ - エチル) - ベンジル) - ニコチンアミド

MS m/e (ESI) 358 (MH⁺)

実施例 AA - 1.3 - アミノ - ピラジン - 2 - カルボキシリック アシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.47 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.47 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.05 - 7.15 (3H, m), 7.24 - 7.40 (2H, m), 7.50 (2H, brs), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.28 (1H, t, J = 6.4 Hz).

実施例 AA - 2.3, 5 - ジアミノ - ピラジン - 2 - カルボキシリック アシッド 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジルアミド

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.38 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.3 (2H, s), 6.67 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.98 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (1H, dt, J = 2.0 Hz, 7.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 4.8 Hz), 8.54 (1H, t, J = 6.4 Hz).

実施例 B - 1.4 - アミノ - プリミジン - 5 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同じ手法により、4 - アミノ - プリミジン - 5 - カルボキシリックアシッド (68 mg, 0.49 mmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (100 mg, 0.49 mmol) とから標記化合物 (7 mg, 0.021 mmol, 4.4%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.47 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 - 6.50 (1H, m), 6.76 - 6.78 (1H, m), 7.04 - 7.15 (3H, m), 7.34 - 7.40 (2H, m), 7.77 (2H, brs), 8.40 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.19 (1H, t, J = 5.2 Hz).

実施例 B - 2.4 - アミノ - 2 - プロピルアミノ - プリミジン - 5 - カルボキシリックアシッド 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジルアミド

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.44 - 1.55 (2H, m), 3.14 - 3.24 (2H, m), 4.38 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.32 (2H, s), 6.83 - 6.87 (1H, m), 6.96 - 7.01 (1H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 - 7.75 (1H, m), 8.15 - 8.19 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.60 (1H, brs).

実施例 C - 1. (2 - アミノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 C - 5 に記載の 2 - アミノ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 3 - カルボキシリックアシッド (100 mg, 0.56 mmol)、トリエチルアミン (0.188 mL, 1.35 mmol) およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (298 mg, 0.

10

20

30

40

50

67 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (138 mg, 0.67 mmol) を加え、室温で 15 時間 20 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で精製して標記化合物 (77 mg, 0.21 mmol, 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm) : 1.95 - 2.03 (2H, m), 2.68 - 2.76 (4H, m), 4.46 (2H, d, $J = 5.6\text{ Hz}$), 6.45 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$), 6.97 (2H, brs), 7.07 - 7.17 (3H, m), 7.36 - 7.41 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.88 - 8.93 (1H, m).

10

実施例 D - 1 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、製造例 D - 1 に記載の [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド (9 mg, 0.0517 mmol) および製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジルアミン (6 mg, 0.0517 mmol) から標記化合物 (14 mg, 76%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm) : 4.73 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 6.92 - 6.94 (1H, m), 7.01 - 7.03 (2H, m), 7.07 - 7.17 (3H, m), 7.26 - 7.36 (3H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 4.4, 8.8\text{ Hz}$), 8.39 (1H, dd, $J = 1.6, 8.8\text{ Hz}$), 8.51 (1H, brs), 8.57 (2H, s), 9.06 (1H, dd, $J = 1.6, 4.4\text{ Hz}$).

20

実施例 D - 2 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルオキシベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、製造例 D - 1 に記載の [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド (10 mg, 0.0574 mmol) および製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシベンジルアミン (12 mg, 0.0574 mmol) から標記化合物 (11 mg, 52%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm) : 4.68 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 5.08 (2H, s), 6.97 - 6.99 (2H, m), 7.32 - 7.45 (7H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 4.4, 8.8\text{ Hz}$), 8.36 - 8.39 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 8.54 - 8.60 (2H, m), 9.04 - 9.06 (1H, m).

30

実施例 D - 3 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリック アシッド 4 - フェノキシメチル - ベンジルアミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm) : 4.76 (2H, d, $J = 6\text{ Hz}$), 5.07 (2H, s), 6.94 - 6.99 (3H, m), 7.27 - 7.31 (3H, m), 7.43 - 7.45 (4H, m), 7.68 - 7.71 (1H, m), 8.37 - 8.40 (1H, m), 8.50 (1H, brs), 8.55 - 8.60 (1H, m), 9.05 - 9.06 (1H, m).

40

実施例 D - 4 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリック アシッド (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピロール - 3 - イルメチル) - アミド

製造例 59 に記載の C - (1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - メチルアミン (59 mg , 0.287 mmol) および製造例 D - 1 に記載の [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド (50 mg , 0.287 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (152 mg , 0.344 mmol) およびトリエチルアミン (80 μL , 0.574 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水

50

硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、標記化合物（49 mg, 47%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.59 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.03 (2H, s), 6.26 - 6.27 (1H, m), 6.66 - 6.67 (1H, m), 6.74 - 6.75 (1H, m), 6.81 - 6.84 (1H, m), 6.92 - 6.94 (1H, m), 6.96 - 7.01 (1H, m), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.67 - 7.70 (1H, m), 8.31 (1H, brs), 8.37 - 8.40 (1H, m), 8.53 - 8.59 (2H, m), 9.03 - 9.05 (1H, m).

10

実施例 D - 5 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イルメチル) アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、[1 , 5] - ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド (42 mg , 0 . 24 mmol) および製造例 23 に記載の C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (54 mg , 0 . 24 mmol) から標記化合物 (66 mg , 0 . 17 mmol , 72 . 5 %) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.61 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.57 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.87 - 7.00 (3H, m), 7.36 - 7.42 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J = 4.0, 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.58 (1H, t, J = 6.4 Hz).

20

実施例 D - 6 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同じ手法により、[1 , 5] - ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド (42 mg , 0 . 24 mmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (49 mg , 0 . 24 mmol) から標記化合物 (15 mg , 0 . 042 mmol , 17 . 3 %) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.59 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.03 - 7.14 (3H, m), 7.30 - 7.40 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J = 4.0, 8.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.09 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.56 (1H, t, J = 5.6 Hz).

30

実施例 D - 7 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリック アシッド (5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 D - 1 に記載の [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリックアシッド (20 mg , 0 . 115 mmol) および製造例 28 に記載の C - (5 - (4 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (51 mg , 0 . 23 mmol) のジメチルスルホキシド (9 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (102 mg , 0 . 23 mmol) およびトリエチルアミン (56 μL , 0 . 43 mmol) を加え、60 で30分間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル系）、逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて順次精製し、標記化合物 (8 . 6 mg , 0 . 017 mmol , 15 %) を得た。

40

MS m/e (ESI) 379 . 76 (MH⁺)

50

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD₃OD) (ppm): 4.71 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.38 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.02 - 7.09 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J = 4.0, 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 - 8.61 (2H, m), 9.04 (1H, dd, J = 1.6, 4.0 Hz), 9.55 - 9.64 (1H, m)

実施例 D - 8 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリック アシッド (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

MS m/e (ESI) 396.28 (MH⁺)

実施例 D - 9 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリック アシッド (5 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

MS m/e (ESI) 400.51 (MH⁺)

実施例 D - 10 . [1 , 5] ナフチリジン - 2 - カルボキシリック アシッド 4 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルオキシメチル) - ベンジルアミド

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.75 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.34 (2H, s), 6.47 - 6.49 (1H, m), 6.64 - 6.66 (1H, m), 7.43 - 7.48 (4H, m), 7.62 - 7.70 (2H, m), 8.36 - 8.39 (1H, m), 8.50 (1H, br s), 8.55 - 8.60 (2H, m), 9.04 - 9.06 (1H, m).

実施例 E - 1 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - ベンジル - フラン - 2 - イル) - アミド

実施例 Q - 1 と同様の手法により、製造例 39 に記載の 5 - ベンジルフラン - 2 - カルバルデヒドおよび 6 - キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物 (200 mg , 5.8 mmol , 54.6%) を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 3.92 (2H, s), 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.02 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.20 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.16 - 7.30 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J = 4.4, 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 9.16 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 E - 2 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - フラン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (200 mg , 1.15 mmol) および製造例 49 に記載の C - (5 - フェノキシ - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (200 mg , 1.12 mmol) から標記化合物 (68 mg , 0.197 mmol , 17.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.72 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.34 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.02 - 7.08 (2H, m), 7.11 - 7.17 (1H, m), 7.14 - 7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.18 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 E - 3 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 51 に記載の (5 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - イル) - メタノール (1.5 g , 7.2 mmol)、フタルイミド (1.1 g , 7.2 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.9 g , 7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0 でジエチルアゾジカルボキシレート (3.5 g , 7.9 mmol) を滴

10

20

30

40

50

下し、室温で30分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、白色固体（700mg）を得た。この固体（700mg）にエタノール（10mL）およびヒドラジン-水和物（0.3mL）を加え、90℃で15分攪拌した。室温に戻し、固体を濾去し、C-（5-（3-フルオロ-フェノキシ）-フラン-2-イル）-メチルアミンを含有する淡黄色油状物（360mg）を得た。この油状物（360mg）およびキノリン-6-カルボン酸（300mg, 1.7mmol）から実施例Q-6と同様の手法により、標記化合物（17mg, 0.046mmol, 2.7%）を褐色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.46 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.36 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.87 - 7.03 (3H, m), 7.38 - 7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 4.0, 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.6, 4.0 Hz), 9.19 (1H, t, J = 5.2 Hz).

10

実施例 E-4. キノリン-6-カルボキシリリックアシッド（5-フェニル-フラン-2-イルメチル）-アミド

製造例 E+ - 2 に記載のキノリン-6-カルボキシリリックアシッド（5-ブromo-フラン-2-イルメチル）-アミド（200mg, 0.60mmol）の1,4-ジオキサソ（5mL）溶液にフェニルボロニックアシッド（150mg, 1.2mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（55mg, 0.047mmol）および炭酸カリウム水溶液（2mol）を加え、110℃で2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、標記化合物（65mg, 0.198mmol, 33.0%）を白色固体として得た。

20

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.59 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.37 - 7.42 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 4.0, 8.4 Hz), 7.64 - 7.70 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.45 - 8.50 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.6, 4.0 Hz), 9.26 (1H, t, J = 6.0 Hz).

30

実施例 E-5. キノリン-6-カルボキシリリックアシッド（5-（2,4-ジフルオロ-フェノキシ）-フラン-2-イルメチル）-アミド

実施例 H-1 と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリリックアシッド（180mg, 1.04mmol）および製造例 77 に記載の C-（5-（2,4-ジフルオロ-フェノキシ）-フラン-2-イル）-メチルアミン（258mg, 1.15mmol）から標記化合物（71mg, 0.187mmol, 18%）を得た。

40

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.44 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.59 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.31 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 - 7.13 (1H, m), 7.27 - 7.34 (1H, m), 7.44 - 7.51 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 4.0, 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 1.2, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J = 1.2, 4.0 Hz), 9.19 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 E-6. キノリン-6-カルボキシリリックアシッド（5-（2,5-ジフルオロ-フェノキシ）-フラン-2-イルメチル）-アミド

実施例 H-1 と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリリックアシッド（275

50

mg, 1.59 mmol) および製造例 79 に記載の C - (5 - (2, 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (357 mg, 1.59 mmol) から標記化合物 (194 mg, 0.51 mmol, 32%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.46 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.78 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.35 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.04 - 7.18 (2H, m), 7.42 - 7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.52 (1H, s), 8.97 (1H, dd, J = 1.2, 4.0 Hz), 9.19 (1H, t, J = 5.2 Hz).

10

実施例 E - 7 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (188 mg, 1.16 mmol) および製造例 84 に記載の C - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (279 mg, 1.36 mmol) から標記化合物 (301 mg, 0.835 mmol, 80%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 3.96 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.07 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.21 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.00 - 7.09 (3H, m), 7.28 - 7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 4.4, 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.0, 8.4 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 1.2, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 2.0, 4.4 Hz), 9.17 (1H, t, J = 5.6 Hz).

20

実施例 E - 8 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルオキシベンジルアミド

6 - キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg, 0.577 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.90 g, 11.7 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後その反応液に製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシベンジルアミン (2.49 g, 11.7 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (4.31 g, 定量的) を白色固体として得た。

30

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.65 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.08 (2H, s), 6.48 (1H, brs), 6.97 - 7.00 (2H, m), 7.31 - 7.35 (3H, m), 7.37 - 7.45 (4H, m), 7.47 (1H, dd, J = 4.4, 8.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 - 8.25 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 - 9.00 (1H, m).

実施例 E - 9 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ベンジルオキシベンジルアミド

40

実施例 E - 8 と同様の手法を用いて、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg, 0.58 mmol) および製造例 2 に記載の 3 - ベンジルオキシベンジルアミン (126 mg, 0.58 mmol) から標記化合物 (102 mg, 48%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.69 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.07 (2H, s), 6.57 (1H, brs), 6.92 - 6.95 (1H, m), 6.98 - 7.02 (2H, m), 7.27 - 7.32 (2H, m), 7.34 - 7.38 (2H, m), 7.41 - 7.43 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 4.4, 8.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz),

50

8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 - 8.25 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 - 9.00 (1H, m).

実施例 E - 10. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - フェノキシベンジルアミド

実施例 E - 8 と同様の手法を用いて、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg, 0.58 mmol) および製造例 3 に記載の 4 - フェノキシベンジルアミン (115 mg, 0.58 mmol) から標記化合物 (63 mg, 31%) を無色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.69 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.59 (1H, brs), 7.00 - 7.03 (4H, m), 7.10 - 7.14 (1H, m), 7.32 - 7.38 (4H, m), 7.46 - 7.49 (1H, m), 8.05 - 8.08 (1H, m), 8.15 - 8.17 (1H, m), 8.23 - 8.25 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.98 - 9.00 (1H, m).

10

実施例 E - 11. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

実施例 E - 8 と同様の手法を用いて、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg, 0.58 mmol) および製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジルアミン (115 mg, 0.58 mmol) から標記化合物 (140 mg, 69%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.63 (1H, brs), 6.92 - 6.95 (1H, m), 7.01 - 7.05 (3H, m), 7.09 - 7.14 (2H, m), 7.30 - 7.36 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.21 - 8.24 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 - 8.99 (1H, m).

20

実施例 E - 12. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - ベンジルアミド

製造例 E + - 1 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ヒドロキシベンジルアミド (20 mg, 0.0719 mmol) および 2 - クロロメチル - ピリジン塩酸塩 (12 mg, 0.0719 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (298 mg, 2.16 mmol) を加え、室温で 12 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

30

MS m/e (ESI) 369.2 (MH⁺)

¹H - NMR Spectrum (CD₃OD) (ppm): 4.60 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 - 7.77 (1H, m), 7.82 - 7.85 (1H, m), 7.92 - 7.94 (1H, m), 8.18 - 8.20 (1H, m), 8.29 - 8.35 (2H, m), 8.59 - 8.60 (1H, m), 8.70 - 8.71 (1H, m), 8.79 - 8.81 (1H, m), 9.08 - 9.09 (1H, m).

40

実施例 E - 13. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (ピフェニル - 3 - イルメチル) - アミド

実施例 E - 8 と同様の手法を用いて、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (50 mg, 0.289 mmol) および製造例 5 に記載の C - ピフェニル - 3 - イル - メチルアミン (48 mg, 0.263 mmol) から標記化合物 (20 mg, 21%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.79 (2H, d, J

50

= 5.6 Hz), 6.62 (1H, brs), 7.34 - 7.49 (6H, m), 7.55 - 7.62 (4H, m), 8.08 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 - 8.25 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 - 9.00 (1H, m).

実施例 E - 14. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (3 - メチル - ベンジルオキシ) - ベンジルアミド

実施例 E - 12 と同様の手法を用いて、製造例 E + - 1 で得たキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ヒドロキシベンジルアミド (10 mg, 0.0359 mmol) および 3 - メチルベンジルクロリド (5 mg, 0.0359 mmol) から標記化合物 (2.5 mg, 18%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 2.38 (3H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.04 (2H, s), 6.50 (1H, brs), 6.97 - 7.00 (2H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.22 - 7.35 (5H, m), 7.46 - 7.50 (1H, m), 8.06 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 - 8.26 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.99 - 9.00 (1H, m).

10

実施例 E - 15. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (52 mg, 0.30 mmol) および製造例 8 に記載の 3 - (4 - フルオロフェノキシ) - ベンジルアミン (65 mg, 0.30 mmol) から標記化合物 (28 mg, 25%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.70 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.64 (1H, brs), 6.88 - 6.91 (1H, m), 6.99 - 7.06 (5H, m), 7.12 - 7.14 (1H, m), 7.31 - 7.35 (1H, m), 7.47 - 7.50 (1H, m), 8.04 - 8.07 (1H, m), 8.15 - 8.17 (1H, m), 8.23 - 8.25 (1H, m), 8.33 (1H, m), 9.00 - 9.01 (1H, m).

20

実施例 E - 16. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (50 mg, 0.29 mmol) および製造例 9 に記載の 3 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンジルアミン (66 mg, 0.30 mmol) から標記化合物 (28 mg, 25%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.79 (3H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.55 (1H, brs), 6.84 - 6.89 (3H, m), 6.95 - 6.99 (3H, m), 7.05 - 7.07 (1H, m), 7.46 (2H, dd, J = 4.4, 8.4 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.21 - 8.23 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 (1H, dd, J = 2.0, 4.4 Hz).

30

40

実施例 E - 17. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (50 mg, 0.29 mmol) および製造例 10 に記載の 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェノキシ) - ベンジルアミン (77 mg, 0.29 mmol) から標記化合物 (39 mg, 32%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.70 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.68 (1H, brs), 6.93 - 6.95 (1H, m), 7.0

50

5 - 7.06 (1H, m), 7.14 - 7.25 (3H, m), 7.31 - 7.47 (4H, m), 8.04 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 - 8.2 (1H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz).

実施例 E - 18. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (50 mg, 0.29 mmol) および製造例 11 に記載の 3 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - ベンジルアミン (63 mg, 0.29 mmol) から標記化合物 (70 mg, 65%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.71 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.63 (1H, brs), 6.69 - 6.73 (1H, m), 6.78 - 6.83 (2H, m), 6.96 - 6.98 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.38 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 4.4, 8.4 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 - 8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.99 (1H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz).

実施例 E - 19. 2 - (3 - フェノキシ - フェニル) - N - キノリン - 6 - イル - アセタミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - アミノキノリン (50 mg, 3.47 mmol) および 3 - フェノキシフェニルアセティックアシッド (79 mg, 3.47 mmol) から標記化合物 (116 mg, 94%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.77 (2H, s), 6.98 - 7.06 (4H, m), 7.10 - 7.16 (2H, m), 7.34 - 7.44 (6H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 - 8.16 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.83 (1H, dd, J = 1.6, 4.0 Hz).

実施例 E - 20. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (フラン - 2 - イルメトキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (10 mg, 0.0577 mmol) および製造例 12 に記載の 4 - (フラン - 2 - イルメトキシ) - ベンジルアミン (12 mg, 0.0577 mmol) から標記化合物 (0.7 mg, 4%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.66 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.02 (2H, s), 6.48 (1H, brs), 6.99 - 7.02 (2H, m), 7.24 - 7.27 (2H, m), 7.35 - 7.36 (2H, m), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.05 - 8.08 (1H, m), 8.16 - 8.18 (1H, m), 8.24 - 8.27 (1H, m), 8.33 (1H, s), 9.00 (1H, s).

実施例 E - 21. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (チオフェン - 2 - イルメトキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (10 mg, 0.0577 mmol) および製造例 13 に記載の 4 - (チオフェン - 2 - イルメトキシ) - ベンジルアミン (13 mg, 0.0577 mmol) から標記化合物 (11 mg, 53%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.65 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.23 (2H, s), 6.60 (1H, brs), 6.97 - 7.03 (3H, m), 7.11 - 7.12 (1H, m), 7.32 - 7.34 (3H, m), 7.45 - 7.48 (1H, m), 8.05 - 8.07 (1H, m), 8.13 - 8.1

10

20

30

40

50

6 (1H, m), 8.21 - 8.23 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.97 - 8.99 (1H, m).

実施例 E - 22. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (チオフェン - 3 - イルメトキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (50 mg, 0.289 mmol) および製造例 14 に記載の 4 - (チオフェン - 3 - イルメチル) - ベンジルアミン (63 mg, 0.289 mmol) から標記化合物 (78 mg, 72%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.65 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.08 (2H, s), 6.51 (1H, brs), 6.96 - 6.99 (2H, m), 7.14 - 7.16 (1H, m), 7.32 - 7.36 (4H, m), 7.46 - 7.49 (1H, m), 8.04 - 8.07 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 - 8.24 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.99 (1H, dd, J = 2.0, 4.4 Hz).

10

実施例 E - 23. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ((S) - 1 - フェニル - エトキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (123 mg, 0.712 mmol) および製造例 15 に記載の 4 - ((S) - 1 - フェニル - エトキシ) - ベンジルアミン (172 mg, 0.712 mmol) から標記化合物 (219 mg, 80%) を無色油状物として得た。

20

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.64 (3H, d, J = 6.4 Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.31 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.47 (1H, brs), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 - 7.27 (2H, m), 7.32 - 7.39 (3H, m), 7.46 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 - 8.98 (1H, m).

実施例 E - 24. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ベンジルアミノ - ベンジルアミド

30

製造例 87 に記載の 3 - ベンジルアミノ - ベンゾニトリル (57 mg, 0.27 mmol) を 0 でテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム (52 mg, 1.35 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、0 で水 (52 μl)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (52 μl)、水 (156 μl) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過後、溶媒を減圧留去し、(3 - アミノメチル - フェニル) - ベンジルアミン (62 mg, 0.29 mmol) を油状物として得た。

(3 - アミノメチル - フェニル) - ベンジルアミン (62 mg, 0.29 mmol)、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (52 mg, 0.30 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (182 mg, 0.41 mmol) およびトリエチルアミン (114 μl, 0.81 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (73 mg, 0.198 mmol, 73%) を白色固体として得た。

40

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.22 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.25 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.40 (1H, dd, J = 1.6, 7.7 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.23 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7

50

. 30 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 4.4, 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 9.14 (1H, t, J = 6.0 Hz).

実施例 E - 25 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - フェニルアミノ - ベンジルアミド

実施例 E - 24 と同様の手法により、製造例 88 に記載の 4 - フェニルアミノ - ベンゾニトリル (110 mg, 0.566 mmol) から (4 - アミノメチル - フェニル) - フェニルアミン (98 mg, 0.494 mmol) を油状物として得た。

次いで、得られた (4 - アミノメチル - フェニル) - フェニルアミンおよびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (108 mg, 0.623 mmol) から標記化合物 (52 mg, 0.147 mmol, 26%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.66 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.76 (1H, s), 6.50 (1H, brs), 6.96 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.07 - 7.10 (4H, m), 7.29 - 7.32 (4H, m), 7.49 (1H, dd, J = 4.2, 8.4 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.00 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz).

実施例 E - 26 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (ベンジル - メチル - アミノ) - ベンジルアミド

製造例 E + - 3 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルアミノ - ベンジルアミド (30 mg, 82 μmol)、ホルマリン (9 μl, 115 μmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (25 mg, 115 μmol) および酢酸 (数滴) をテトラヒドロフラン (1 mL) に懸濁させ、室温で 4 時間攪拌した。反応懸濁液に 0 で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、薄層 NH シリカゲルクマトグラフィーを用いて精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) し、標記化合物 (11 mg, 28 μmol, 35%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.38 (1H, brs), 6.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 - 7.26 (4H, m), 7.32 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.4 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 4.3, 8.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.98 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz).

実施例 E - 27 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェニルスルファニル - ベンジルアミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 95 に記載の 3 - フェニルスルファニル - ベンジルアミン (38 mg, 0.18 mmol) およびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (31 mg, 0.18 mmol) から標記化合物 (50 mg, 0.14 mmol, 75%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.67 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.52 (1H, brs), 7.23 - 7.26 (3H, m), 7.31 (4H, t, J = 7.4 Hz), 7.38 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 4.2, 8.4 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.00 (1H, dd, J = 1.7, 4.2

10

20

30

40

50

H z) .

実施例 E - 28 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルスルファニル - ベンジルアミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 101 に記載の 4 - ベンジルスルファニル - ベンジルアミン (84 mg , 0.37 mmol) およびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (70 mg , 0.40 mmol) から標記化合物 (54 mg , 0.14 mmol , 38%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.20 (2H, s), 4.47 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.18 - 7.34 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J = 4.2, 8.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.8, 4.2 Hz), 9.24 (1H, t, J = 5.9 Hz).$

10

実施例 E - 29 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (3 - メチルブトキシ) - ベンジルアミド

製造例 E + - 4 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベンジルアミド (13 mg , 0.048 mmol) および N , N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合液に炭酸カリウム (13 mg , 0.096 mmol) および 1 - ヨード - 3 - メチルブタン (0.013 mL , 0.096 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。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) により精製し、標記化合物 (12 mg , 0.033 mmol , 69%) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 1.87 (1H, m), 3.99 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.56 (1H, br s), 6.84 - 6.87 (1H, m), 6.93 - 6.98 (2H, m), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 4.2, 8.2 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 - 8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.99 (1H, dd, J = 1.8, 4.2 Hz).$

30

実施例 E - 30 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (Z) - 4 - スチリル - ベンジルアミド

製造例 E + - 5 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - フェニルエチニル - ベンジルアミド (48 mg , 0.13 mmol)、キノリン (26 mg , 0.20 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、リンドラー触媒 (5.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応系内を窒素雰囲気とした後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下留去し、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 = 1 : 4) により精製し、標記化合物 (45 mg , 0.12 mmol , 92%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.57 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.58 - 6.60 (2H, m), 7.16 - 7.27 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J = 4.2, 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.45 - 8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz), 9.24 (1H, t, J = 5.7 Hz).$

40

実施例 E - 31 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - フェニルアミノメチル - ベンジルアミド

実施例 E - 26 と同様の手法により、ホルマリンの代わりに製造例 E + - 6 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ホルミル - ベンジルアミド (50 mg , 0.172 mmol)、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルアミノ -

50

ベンジルアミドの代わりにフェニルアミン (31 μ l, 0.34 mmol) を用いて、標記化合物 (13.8 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 368.5 (MH⁺)

実施例 E - 32 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ((メチル - フェニル - アミノ) - メチル) - ベンジルアミド

実施例 E - 26 と同様の手法により、実施例 E - 31 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - フェニルアミノメチル - ベンジルアミド (30 mg, 82 μ mol) から標記化合物 (4.25 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

MS m/e (ESI) 382.3 (MH⁺)

実施例 E - 33 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (4 - ニトロフェノキシ) - ベンジルアミド

製造例 E + - 4 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベンジルアミド (3.0 mg, 0.011 mmol)、酢酸銅 (II) (2.9 mg, 0.016 mmol)、モレキュラーシーブス 4A (50 mg) およびジクロロメタン (2 mL) の混合液に、トリエチルアミン (0.0077 mL, 0.055 mmol) および 4 - ニトロフェニルボロニックアシッド (1.8 mg, 0.011 mmol) を加え、空気存在下室温で 10 日間攪拌した。反応液をろ過後、水、酢酸エチルおよび 29% アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.14 mg, 0.0022 mmol, 20%) を得た。

20

MS m/e (ESI) 400.2 (MH⁺)

実施例 E - 34 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (4 - メタンスルホニルフェノキシ) - ベンジルアミド

実施例 E - 33 と同様の手法により、製造例 E + - 4 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベンジルアミド (3.0 mg, 0.011 mmol) および 4 - メタンスルホニルフェニルボロニックアシッド (2.2 mg, 0.011 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.21 mg, 0.00038 mmol, 3.5%) を得た。

30

MS m/e (ESI) 433.2 (MH⁺)

実施例 E - 35 . 4 - (3 - ((キノリン - 6 - カルボニル) アミノ) メチル) フェノキシ) ベンゾイックアシッド メチルエステル

実施例 E - 33 と同様の手法により、製造例 E + - 4 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベンジルアミド (3.0 mg, 0.011 mmol) および 4 - メトキシカルボニルフェニルボロニックアシッド (1.8 mg, 0.011 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.14 mg, 0.00027 mmol, 2.4%) を得た。

40

MS m/e (ESI) 413.3 (MH⁺)

実施例 E - 36 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (3 - シアノフェノキシ) - ベンジルアミド

実施例 E - 33 と同様の手法により、製造例 E + - 4 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベンジルアミド (5.0 mg, 0.011 mmol) および 3 - シアノフェニルボロニックアシッド (2.6 mg, 0.018 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.25 mg, 0.00051 mmol, 4.6%) を得た。

MS m/e (ESI) 380.1 (MH⁺)

50

実施例 E - 37 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (3 - アセチルフェノキシ) - ベンジルアミド

実施例 E - 33 と同様の手法により、製造例 E + - 4 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベンジルアミド (5 . 0 mg , 0 . 011 mmol) および 3 - アセチルフェニルボロニックアシッド (3 . 0 mg , 0 . 018 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 17 mg , 0 . 00033 mmol , 3 . 0%) を得た。

MS m/e (ESI) 397 . 0 (MH⁺)

実施例 E - 38 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - (3 - トリフルオロメトキシフェノキシ) - ベンジルアミド

実施例 E - 33 と同様の手法により、製造例 E + - 4 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベンジルアミド (5 . 0 mg , 0 . 011 mmol) および 3 - トリフルオロメトキシフェニルボロニックアシッド (3 . 7 mg , 0 . 018 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 15 mg , 0 . 00027 mmol , 2 . 5%) を得た。

MS m/e (ESI) 439 . 0 (MH⁺)

実施例 E - 39 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (3' - フルオロビフェニル - 3 - イルメチル) - アミド

製造例 E + - 8 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - プロモベンジルアミド (4 . 0 mg , 0 . 012 mmol)、トルエン (1 mL) およびメタノール (0 . 25 mL) の混合物に、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0 . 5 mL)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 . 4 mg , 0 . 0012 mmol) および 3 - フルオロフェニルボロニックアシッド (1 . 7 mg , 0 . 012 mmol) を加え、70 で 4 時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチル、酢酸を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0 . 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 47 mg , 0 . 0010 mmol , 8 . 3%) を得た。

MS m/e (ESI) 357 . 2 (MH⁺)

実施例 E - 40 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ベンジル - ベンジルアミド

製造例 E + - 8 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - プロモベンジルアミド (8 . 0 mg , 0 . 023 mmol)、ジクロロ (1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン) ニッケル (II) (3 . 2 mg , 0 . 0047 mmol) およびテトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に、室温でベンジルマグネシウムクロリド (1 . 1 M テトラヒドロフラン溶液 , 0 . 088 mL , 0 . 094 mmol) を加え、50 で 30 分攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0 . 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (2 . 1 mg , 0 . 0045 mmol , 19%) を得た。

MS m/e (ESI) 353 . 2 (MH⁺)

実施例 E - 41 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジル - ベンジルアミド

実施例 E - 40 と同様の手法により、製造例 E + - 9 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - プロモベンジルアミド (8 . 0 mg , 0 . 023 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1 . 5 mg , 0 . 0032 mmol , 14%) を得た。

MS m/e (ESI) 353 . 3 (MH⁺)

実施例 E - 42 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - フェネチル - ベンジルアミド

実施例 E - 40 と同様の手法により、製造例 E + - 9 に記載のキノリン - 6 - カルボキ

10

20

30

40

50

シリックアシッド 4 - ブロモベンジルアミド (8 . 0 m g , 0 . 0 2 3 m m o l) およ
びフェネチルマグネシウムクロリド (1 . 0 M テトラヒドロフラン溶液 , 0 . 0 9 4 m L
, 0 . 0 9 4 m m o l) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 3 9 m g , 0 . 0 0
0 8 1 m m o l , 3 . 5 %) を得た。

M S m / e (E S I) 3 6 7 . 3 (M H ⁺)

実施例 E - 4 3 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - シクロプロピルメトキ
シ - ベンジルアミド

製造例 E + - 4 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - ヒドロキシベ
ンジルアミド (8 7 m g , 0 . 3 1 m m o l) およびテトラヒドロフラン (2 m L) の混
合液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 3 1 m L , 0 . 3 1 m m o l) を加え、減圧 10
下溶媒を留去した。残渣 (9 3 m g) の一部 (5 . 0 m g) および N , N - ジメチルホル
ムアミド (1 m L) の混合物に、室温でシクロプロピルメチルブロミド (2 . 7 m g , 0
. 0 2 0 m m o l) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、同温で3時間攪拌した。反
応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0 . 1 % トリ
フルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1 . 5 0
m g , 0 . 0 0 3 4 m m o l , 2 0 %) を得た。

M S m / e (E S I) 3 3 3 . 0 (M H ⁺)

実施例 E - 4 4 . N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - N ' - メトキシ - キノリン -
6 - カルボキサミジン

製造例 E + - 1 0 に記載のキノリン - 6 - カルボチオイックアシッド 4 - ベンジルオ
キシ - ベンジルアミド (5 7 m g , 0 . 1 5 m m o l) およびアセトニトリル (3 m L)
の混合物に、2 - (ブロモメチル) ナフタレン (2 0 0 m g , 0 . 9 4 m m o l) を加え
、2時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで3回洗
った。得られた粗生成物 (5 7 m g) の一部 (2 9 m g) 、メトキシルアミン塩酸塩 (2
. 9 m g , 0 . 0 3 5 m m o l) 、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 0 3 5 m L , 0 .
3 5 m m o l) および N - メチルピロリジノン (1 m L) の混合物を、室温で25分攪拌
した。反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動
層 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物の2トリフルオ
ロ酢酸塩 (1 . 9 m g , 0 . 0 0 3 0 m m o l , 6 . 4 %) を得た。

M S m / e (E S I) 3 9 8 . 5 (M H ⁺)

実施例 E - 4 5 . N - (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - N ' - シアノ - キノリン - 6
- カルボキサミジン

製造例 E + - 1 0 に記載のキノリン - 6 - カルボチオイックアシッド 4 - ベンジルオ
キシ - ベンジルアミド (5 7 m g , 0 . 1 5 m m o l) およびトルエン (2 m L) の混
合物に、ベンジルブロミド (0 . 0 8 9 m L , 0 . 7 4 m m o l) を加え、加熱還流下、9
0分攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで2回洗った。得
られた粗生成物 (7 2 m g) の一部 (1 6 m g) 、シアナミド (2 0 m g , 0 . 4 8 m m
o l) および N - メチルピロリジノン (1 m L) の混合物を、120 で2.5時間攪拌
した。放冷後、反応液をメンブランフィルターによりろ過し、ろ液をそのまま逆相系高速
液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動層 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有)
を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0 . 7 6 m g , 0 . 0 0 1
5 m m o l , 4 . 5 %) を得た。

M S m / e (E S I) 3 9 3 . 5 (M H ⁺)

実施例 E - 4 6 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (3 - クロロ - ベンジ
ルオキシ) - ベンジルアミド

実施例 E - 1 2 と同様の手法を用いて、製造例 E + - 1 に記載のキノリン - 6 - カルボ
キシリックアシッド 4 - ヒドロキシベンジルアミンおよび3 - クロロベンジルクロリド
から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

M S m / e (E S I) 4 0 3 (M H ⁺)

実施例 E - 4 7 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (3 - フルオロ - ベン

10

20

30

40

50

ジロキシ) - ベンジルアミド

実施例 E - 12 と同様の手法を用いて、製造例 E + - 1 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ヒドロキシベンジルアミンおよび 3 - フルオロベンジルプロミドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH⁺)

実施例 E - 48 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソ - ル - 5 - イルメトキシ) - ベンジルアミド

実施例 E - 12 と同様の手法を用いて、製造例 E + - 1 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ヒドロキシベンジルアミンおよびメタンスルホニックアシッドベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチルエステルから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 413 (MH⁺)

実施例 E - 49 . 6 - キノリンカルボキシリックアシッド 3 - (3 - メチル - 2 - プテニルオキシ) - ベンジルアミド

6 - キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg、0.577 mmol)、製造例 134 に記載の 3 - (3 - メチル - 2 - プテニルオキシ) - ベンジルアミン (112 mg、0.635 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (306 mg、0.693 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 mL、0.87 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、標記化合物 (153 mg、80.1%) を白色固形物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 1.73 (3H, s), 1.78 (3H, s), 4.51 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.48 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.62 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8, 97 (1H, dd, J = 1.2, 4.0 Hz).

実施例 E - 50 . 6 - キノリンカルボキシリックアシッド 3 - (2 - メチルプロベニル) - ベンジルアミド

実施例 E - 49 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg、0.577 mmol) および製造例 137 に記載の 3 - (2 - メチル - プロベニル) - ベンジルアミン (93 mg、0.577 mmol) から標記化合物 (150 mg、0.475 mmol、82.2%) を白色固形物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 1.87 (3H, s), 1.90 (3H, s), 4.70 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.27 (1H, s), 6.62 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.20 - 7.46 (4H, m), 7.47 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8, 97 (1H, dd, J = 1.2, 4.0 Hz).

実施例 E - 51 . 6 - キノリンカルボキシリックアシッド 3 - シクロペンチリデンメチルベンジルアミド

実施例 E - 49 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg、0.577 mmol) および製造例 139 に記載の 3 - シクロペンチリデンメチル - ベンジルアミン (108 mg、0.577 mmol) から標記化合物 (150 mg、0.457 mol、79.3%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 1.65 - 1.79 (4 H, m), 2.47 - 2.58 (4 H, m), 4.70 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 6.36 (1 H, s), 6.54 (1 H, t, J = 5.6 Hz), 7.20 - 7.35 (4 H, m), 7.47 (1 H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.05 (1 H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.13 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1 H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.32 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1 H, dd, J = 1.2, 4.0 Hz).

実施例 E - 52.6 - キノリンカルボキリックアシッド 3 - イソブチルベンジルアミド

実施例 E - 49 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (60 mg, 0.356 mmol) および製造例 146 に記載の 3 - イソブチルベンジルアミン (58 mg, 0.356 mmol) から標記化合物 (75 mg, 0.236 mol, 66.2%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.90 (6 H, d, J = 6.8 Hz), 1.87 (1 H, dq, J = 7.6 Hz, 6.8 Hz), 2.48 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 4.69 (2 H, d, J = 6.0 Hz), 6.52 (1 H, t, J = 6.0 Hz), 7.10 - 7.30 (4 H, m), 7.47 (1 H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.05 (1 H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.13 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1 H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.32 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1 H, dd, J = 1.2, 4.0 Hz)

実施例 E - 53. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - ベンジルアミド

水素化アルミニウムリチウム (84 mg, 2.2 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、氷冷下製造例 118 に記載の 4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (100 mg, 0.44 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、水 (0.084 mL)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.084 mL)、水 (0.25 mL) を順次加え、室温で 90 分攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣 (91 mg) およびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (68 mg, 0.39 mmol) から、実施例 Q - 6 と同様の手法により標記化合物 (140 mg, 0.35 mmol, 90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.68 (2 H, d, J = 5.7 Hz), 5.05 (2 H, s), 6.62 (1 H, br s), 6.71 - 6.78 (2 H, m), 7.34 - 7.43 (6 H, m), 7.47 (1 H, dd, J = 4.3, 8.3 Hz), 8.04 (1 H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.15 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 - 8.25 (1 H, m), 8.31 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 (1 H, dd, J = 1.8, 4.3 Hz).

実施例 E - 54. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルオキシ - 3 - クロロ - ベンジルアミド

実施例 A - 171 と同様の手法により、実施例 E - 8 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルオキシベンジルアミド (200 mg, 0.54 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (29 mg, 0.057 mmol, 10%) を得た。

MS m/e (ESI) 403.1 (MH⁺)

実施例 E - 55. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (4 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (52 mg, 0.30 mmol) および製造例 7 に記載の C - (4 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン (60 mg, 0.30 mmol) から標記化合物 (9 mg, 8%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.74 (2 H, d, J

= 4.4 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 5.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.10 - 7.12 (2H, m), 7.43 - 7.49 (4H, m), 7.81 (1H, brs), 8.14 - 8.19 (2H, m), 8.26 - 8.28 (1H, m), 8.40 - 8.44 (2H, m), 8.99 - 9.0 (1H, m)

実施例 E - 56. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (6 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イルメチル) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (56 mg, 0.325 mmol) および製造例 16 に記載の C - (6 - フェノキシ - ピリジン - 2 - イル) - メチルアミン (65 mg, 0.325 mmol) から標記化合物 (32 mg, 28%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{)} (ppm): 4.73 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.89 - 6.91 (1H, m), 7.04 - 7.06 (1H, m), 7.21 - 7.23 (2H, m), 7.30 - 7.34 (1H, m), 7.44 - 7.52 (3H, m), 7.64 (1H, brs), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.73 - 7.77 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.01 - 9.03 (1H, m).$

実施例 E - 57. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (1 - ベンジル - 1H - ピロール - 3 - イルメチル) - アミド

製造例 57 に記載の 1 - ベンジル - 1H - ピロール - 3 - カルバルデヒド (800 mg, 4.3 mmol) に 7N アンモニア / メタノール (80 mL) および ラネーニッケル (2 g) を加え、水素雰囲気下、常圧、室温にて 22 時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、溶媒を減圧留去して C - (1 - ベンジル - 1H - ピロール - 3 - イル) メチルアミンを褐色油状物として定量的に得た。得られた C - (1 - ベンジル - 1H - ピロール - 3 - イル) メチルアミン (240 mg, 1.3 mmol) および 6 - キノリンカルボキシリックアシッド (180 mg, 1.04 mmol) を用いて、実施例 Q - 6 と同様の手法により、標記化合物 (110 mg, 0.32 mmol, 24.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)} (ppm): 4.32 (2H, d, 5.6 Hz), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.18 - 7.34 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J = 4.0, 8.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.95 (1H, dd, J = 1.6, 4.0 Hz).$

実施例 E - 58. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 1H - ピロール - 3 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 61 に記載の C - (1 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - 1H - ピロール - 3 - イル) - メチルアミン (100 mg, 0.43 mmol) および 6 - キノリンカルボキシリックアシッド (75 mg, 0.43 mmol) から標記化合物 (30 mg, 0.077 mmol, 18.1%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{)} (ppm): 4.28 - 4.34 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.70 - 6.86 (5H, m), 7.55 - 7.60 (1H, m), 8.01 - 8.05 (1H, m), 8.14 - 8.20 (1H, m), 8.40 - 8.46 (1H, m), 8.48 - 8.51 (1H, m), 8.39 - 8.98 (2H, m).$

実施例 E - 59. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (1 - フェネチル - 1H - ピロール - 3 - イルメチル) - アミド

10

20

30

40

50

実施例 E - 57 と同様の手法により、製造例 62 に記載の 1 - フェネチル - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒドおよびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (173 mg , 1.0 mmol) から標記化合物 (108 mg , 0.304 mmol , 30.4%) を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 2.96 (2 H , t , $J = 7.6$ Hz) , 4.03 (2 H , t , $J = 7.6$ Hz) , 4.31 (2 H , d , $J = 5.6$ Hz) , 5.96 (1 H , s) , 6.64 (1 H , s) , 6.73 (1 H , s) , 7.14 - 7.28 (5 H , m) , 7.58 (1 H , dd , $J = 4.0$, 8.0 Hz) , 8.04 (1 H , d , $J = 8.8$ Hz) , 8.17 (1 H , d , $J = 8.8$ Hz) , 8.43 (1 H , d , $J = 8.0$ Hz) , 8.50 (1 H , s) , 8.90 (1 H , t , $J = 5.6$ Hz) , 8.95 - 8.99 (1 H , m) .

10

実施例 E - 60 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (1 - ベンジルオキシ - 1 H - ピロール - 3 - イルメチル) - アミド

製造例 64 に記載の (1 - ベンジルオキシ - 1 H - ピロール - 3 - イル) - メタノール (168 mg , 0.828 mmol) 、フタルイミド (130 mg , 0.869 mmol) およびトリフェニルホスフィン (230 mg , 0.869 mmol) のジクロロメタン溶液に、0 でジエチルアゾジカルボキシレート (154 mg , 0.869 mmol) を滴下した後、室温で 8 分攪拌した。反応溶液に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、無色油状物 (100 mg) を得た。この油状物 (100 mg) にエタノール (5 mL) およびヒドラジン - 水和物 (0.1 mL) を加え、加熱還流下、15 分攪拌した。反応液を室温に戻し、固体を濾去した後、溶媒を留去し、C - (1 - ベンジルオキシ - 1 H - ピロール - 3 - イル) メチルアミンを含有する油状物 (80 mg) を得た。この油状物 (80 mg) およびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッドから実施例 Q - 6 と同様の手法により、標記化合物 (31 mg , 0.086 mmol) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4.28 (2 H , d , $J = 5.6$ Hz) , 5.11 (2 H , s) , 5.86 - 5.89 (1 H , m) , 6.78 - 6.81 (1 H , m) , 6.88 - 6.91 (1 H , m) , 7.34 - 7.42 (5 H , m) , 7.59 (1 H , dd , $J = 4.0$, 8.0 Hz) , 8.04 (1 H , d , $J = 8.8$ Hz) , 8.16 (1 H , d , $J = 8.8$ Hz) , 8.44 (1 H , d , $J = 8.0$ Hz) , 8.49 (1 H , s) , 8.92 - 8.98 (2 H , m) .

30

実施例 E - 61 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (1 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法で、製造例 74 に記載の C - (1 - フェニル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - メチルアミン (150 mg , 0.87 mmol) およびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (150 mg , 0.87 mmol) から標記化合物 (136 mg , 0.415 mmol , 47.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d_6) (ppm) : 4.42 (2 H , d , $J = 5.6$ Hz) , 6.28 - 6.31 (1 H , m) , 7.18 - 7.24 (1 H , m) , 7.29 - 7.35 (2 H , m) , 7.40 - 7.45 (2 H , m) , 7.50 - 7.65 (2 H , m) , 7.59 (1 H , dd , $J = 4.0$, 8.0 Hz) , 8.05 (1 H , d , $J = 8.8$ Hz) , 8.20 (1 H , dd , $J = 2.0$, 8.8 Hz) , 8.43 - 8.48 (1 H , m) , 8.53 (1 H , d , $J = 2.0$ Hz) , 8.96 (1 H , dd , $J = 1.6$, 4.0 Hz) , 9.01 (1 H , t , $J = 5.6$ Hz) .

40

実施例 E - 62 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (2 - ベンジル - 2 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - アミド

製造例 E - 1 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド シアノメチル - アミド (420 mg , 2.0 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (260 mg , 4.0 mmol) および塩化アンモニウム (210 m

50

g, 4.0 mmol) を懸濁させ、100 で12時間攪拌した。得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド(2H-テトラゾール-5-イルメチル)アミドを含有する溶液の半分量の溶液にベンジルブロミド(0.12 mL, 1.0 mmol)および炭酸カリウム(400 mg, 3.0 mmol)を加え、50 で20分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物(20 mg, 0.058 mmol)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.78 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.92 (2H, s), 7.34 - 7.43 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J = 4.0, 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.00 (1H, dd, J = 1.2, 4.0 Hz), 9.44 (1H, t, J = 5.6 Hz).

10

実施例 E-63. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(2-フェノキシ-チアゾール-5-イルメチル)-アミド

実施例 A-26 と同様の手法により、製造例 117 に記載の C-(2-フェノキシ-チアゾール-5-イル)-メチルアミン(10 mg, 50 μmol)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド(11 mg, 60 μmol)から標記化合物(17 mg, 46 μmol, 91%)を白色固体として得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.55 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 - 7.31 (3H, m), 7.45 (2H, dd, J = 7.2, 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 4.2, 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.5 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.7, 4.2 Hz), 9.39 (1H, t, J = 5.7 Hz).

20

実施例 E-64. キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-シアノ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例 17 に記載の C-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(200 mg, 0.703 mmol)および6-キノリンカルボキシリックアシッド(123 mg, 0.703 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(373 mg, 0.844 mmol)およびトリエチルアミン(0.2 mL, 1.41 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱ブロモ体の混合物(170 mg, 55%)を無色油状物として得た。

30

次に、窒素雰囲気下、キノリン-6-カルボキシリックアシッド(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱ブロモ体の混合物(130 mg, 0.303 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)溶液に、ジンクシアニド(71 mg, 0.605 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(70 mg, 0.061 mmol)を加え、100 で1時間攪拌し、140 で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(25 mg, 21%)を無色油状物として得た。

40

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.80 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.68 (1H, br s),

50

6.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30 - 7.45 (4H, m), 7.48 (1H, dd, J = 4.4, 8.4 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24 - 8.27 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.99 - 9.01 (1H, m).

実施例 E - 65. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イルメチル)アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 23 に記載の C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イル)メチルアミンおよび 6 - キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物 (100 mg, 0.265 mmol, 29.4%) を赤褐色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.59 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.59 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.90 - 7.7.02 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 8.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.37 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 E - 66. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシチオフェン - 2 - イルメチル)アミド

フェノール (7 g, 74 mmol) のジメチルスルホキシド (40 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (3 g, 74 mmol, 60% in oil) を加え、室温で 10 分攪拌し、さらに 5 - ニトロチオフェン - 2 - カルバルデヒド (10 g, 64 mmol) を加え、15 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で 2 回、水で 3 回洗浄した後、シリカゲルを敷いたガラスフィルターに通し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧留去して、5 - フェノキシチオフェン - 2 - カルバルデヒドを含有する黄色油状物 (500 mg) を得た。この油状物 (500 mg) を 7 N アンモニア/メタノール溶液 (30 mL) に溶解し、ラネーニッケル (1.5 g) を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。セライトろ過してラネーニッケルを除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 4 : 1) で精製し C - (5 - フェノキシチオフェン - 2 - イル)メチルアミンを含む褐色油状物 (40 mg) を得た。

次いで、得られた油状物 (40 mg, 0.195 mmol) および 6 - キノリンカルボキシリックアシッド (41 mg, 0.234 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (100 mg, 0.234 mmol) およびトリエチルアミン (0.054 mL, 0.39 mmol) を加え、60 °C で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で 2 回洗浄し、その有機層に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ついで 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物 (40 mg, 0.111 mmol, 56.9%) を淡黄色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.57 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 - 7.15 (3H, m), 7.23 - 7.40 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 1.6, J = 8.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.6, 4.0 Hz), 9.36 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例 E - 67. キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (4 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イル)メチルアミド

10

20

30

40

50

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 28 に記載の C - (5 - (4 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イル)メチルアミンおよび 6 - キノリンカルボキシリックアシッドから標記化合物 (38 mg , 0 . 100 mmol , 27 . 8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.57 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.10 - 7.17 (2H, m), 7.17 - 7.24 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 4.0, 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.6, 4.0 Hz), 9.36 (1H, t, J = 6.0 Hz).$

10

実施例 E - 68 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (4 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 E - 68 と同様の手法により得られた C - (5 - (4 - クロロフェノキシ)チオフェン - 2 - イル)メチルアミン (70 mg , 0 . 29 mmol) および 6 - キノリンカルボキシリックアシッド (51 mg , 0 . 29 mmol) から標記化合物 (87 mg , 0 . 22 mmol , 76 . 1%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.58 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.55 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.08 - 7.14 (2H, m), 7.38 - 7.45 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 4.4, 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 9.36 (1H, t, J = 5.6 Hz).$

20

実施例 E - 69 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (4 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 35 に記載の C - (4 - (3 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イル)メチルアミン (35 mg , 0 . 16 mmol) および 6 - キノリンカルボキシリックアシッド (33 mg , 0 . 19 mmol) から標記化合物 (24 mg , 0 . 063 mmol , 39 . 7%) を白色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.63 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.83 - 6.97 (5H, m), 7.38 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 8.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 4.4, 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.47 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 2.0, 4.4 Hz), 9.39 (1H, t, J = 6.0 Hz).$

実施例 E - 70 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (46 mg , 0 . 27 mmol) および製造例 42 に記載の C - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (54 mg , 0 . 27 mmol) から標記化合物 (40 mg , 0 . 111 mmol , 41 . 3%) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.04 (2H, s), 4.57 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.14 - 7.30 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J = 4.0, 8.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.44 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.96 (1H, dd, J = 2.0, 4.0 Hz), 9.29 (1H, t, J = 5.6 Hz).$

50

実施例 E - 71 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 45 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - 2 - イル) - メチルアミン (50 mg , 0 . 21 mmol) および 6 - キノリンカルボキシリックアシッド (40 mg , 0 . 23 mmol) から標記化合物 (73 mg , 0 . 18 mmol , 85 . 7%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4 . 07 (2 H , s) , 4 . 58 (2 H , d , J = 5 . 2 Hz) , 6 . 74 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz) , 6 . 84 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz) , 7 . 17 - 7 . 34 (4 H , m) , 7 . 59 (1 H , dd , J = 4 . 0 , 8 . 4 Hz) , 8 . 05 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 8 . 14 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 8 . 44 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 8 . 49 (1 H , s) , 8 . 95 (1 H , d , J = 4 . 0 Hz) , 9 . 30 (1 H , t , J = 5 . 2 Hz) .

10

実施例 E - 72 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 A - 146 と同様の手法を用いて、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (43 mg , 0 . 248 mmol) および製造例 53 に記載の 5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド (50 mg , 0 . 226 mmol) から標記化合物 (75 mg , 0 . 199 mmol , 80 . 2%) を淡褐色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4 . 08 (2 H , s) , 4 . 58 (2 H , d , J = 5 . 6 Hz) , 6 . 74 (1 H , d , J = 3 . 2 Hz) , 6 . 85 (1 H , d , J = 3 . 2 Hz) , 6 . 98 - 7 . 10 (3 H , m) , 7 . 28 - 7 . 35 (1 H , m) , 7 . 59 (1 H , dd , J = 4 . 0 , 8 . 0 Hz) , 8 . 05 (1 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 8 . 15 (1 H , dd , J = 1 . 6 , 8 . 8 Hz) , 8 . 44 (1 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 8 . 49 (1 H , d , J = 1 . 6 Hz) , 8 . 95 - 8 . 99 (1 H , m) , 9 . 30 (1 H , t , J = 5 . 6 Hz) .

20

実施例 E - 73 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 67 に記載の (5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル) - メタノール (640 mg , 2 . 86 mmol)、フタルイミド (420 mg , 2 . 86 mmol) およびトリフェニルホスフィン (750 mg , 2 . 86 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に、0 でジエチルアゾジカルボキシレート (500 mg , 2 . 86 mmol) を滴下し、ついで室温で 15 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、シリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮し吸着させ、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 = 8 : 1) にて精製した。溶媒を減圧留去し褐色固体 (360 mg、1 . 02 mmol , 35 . 6%) を得た。

30

得られた固体 (360 mg) にエタノール (5 mL) およびヒドラジン - 水和物 (180 mg、3 . 06 mmol) を加え、90 で 20 分攪拌した。室温に戻し固体を濾去し、C - 5 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン含有する淡黄色油状物 (200 mg、0 . 896 mmol , 89 . 6%) を得た。この油状物 (200 mg , 0 . 896 mmol) およびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (160 mg , 0 . 896 mmol) から実施例 Q - 6 と同様の手法によって、標記化合物 (101 mg , 0 . 267 mmol , 29 . 8%) を白色固体として得た。

40

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 2 . 35 (3 H , s) , 4 . 20 (2 H , s) , 4 . 61 (2 H , d , J = 5 . 6 Hz) , 6 . 58 - 6 . 62 (1 H , m) , 6 . 69 (1 H , d , J = 3 . 2 Hz) , 6 . 75 (1 H , d , J = 3 . 2 Hz) , 6 . 86 (1 H , d , J = 3 . 2 Hz) , 7 . 61 (1 H , dd , J = 4 . 0 , 8 . 4 Hz) , 8 . 08 (1 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 8 . 18 (1 H , dd , J = 2 . 0 , 8 . 8 Hz) , 8 . 47 (1 H , d , J = 8 . 4 Hz) , 8 . 52 (1 H , d ,

50

$J = 2.0 \text{ Hz}$), $8.97 - 9.01$ (1H, m), 9.34 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$).

実施例 E - 74 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (5 - メチル - フラン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 E - 73 と同様の手法を用いて、製造例 70 に記載の (5 - (5 - メチル - フラン - 2 - イルメチル) - チオフェン - 2 - イル) - メタノール (210 mg, 1.0 mmol) から標記化合物 (3.0 mg, 0.008 mmol) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-}d_6)$ (ppm): 2.18 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.61 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 5.94 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.03 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.74 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J = 4.0, 8.0 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4 \text{ Hz}$), 8.47 (1H, dd, $J = 2.0, 4.0 \text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 8.98 (1H, dd, $J = 2.0, 4.0 \text{ Hz}$), 9.33 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$).

10

実施例 E - 75 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 E - 73 と同様の手法を用いて、製造例 72 に記載の (5 - ベンゾフラン - 2 - イルメチル - チオフェン) - メタノールから標記化合物 (55 mg, 0.13 mmol) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-}d_6)$ (ppm): 4.31 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 6.68 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), $7.16 - 7.26$ (2H, m), $7.46 - 7.64$ (3H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8 \text{ Hz}$), $8.44 - 8.48$ (1H, m), 8.52 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), $8.96 - 9.00$ (1H, m), 9.34 (1H, t, $J = 5.6 \text{ Hz}$).

実施例 E - 76 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - ベンジルオキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 81 に記載の 5 - ベンジルオキシ - チオフェン - 2 - カルボニトリル (30 mg, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (21 mg, 0.557 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にフッ化ナトリウム (240 mg, 5.72 mmol) を加え、2 時間攪拌した後、氷冷下 10% 含水テトラヒドロフラン (2 mL) を加えた。反応混合物をセライト濾過し、ろ液を濃縮し C - (5 - ベンジルオキシ - チオフェン - 2 - イル) メチルアミン (32 mg, 0.147 mmol) を粗生成物として得た。このものおよびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (26 mg, 0.15 mmol) から実施例 H - 1 と同様の方法にて標記化合物 (3 mg, 0.008 mmol, 5.4%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3)$ (ppm): 4.74 (2H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), $6.52 - 6.62$ (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$), $7.32 - 7.47$ (5H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 4.0, 8.4 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8 \text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 8.27 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4 \text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 9.02 (1H, dd, $J = 1.6, 4.0 \text{ Hz}$).

40

実施例 E - 77 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 E - 24 と同様の手法により、実施例 A - 73 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (30 mg, 0.13 mmol) およびキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (22 mg, 0.13 mmol) から

50

標記化合物 (9 . 5 3 m g) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m / e (E S I) 3 9 5 . 3 5 (M H ⁺)

実施例 E - 7 8 . 6 - キノリンカルボキシリックアシッド (5 - (2 - メチルプロペニル) チオフェン - 2 - イルメチル) アミド

実施例 E - 4 9 と同様の手法により、6 - キノリンカルボキシリックアシッド (1 5 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l) および製造例 1 4 5 に記載の C - (5 - (2 - メチルプロペニル) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (1 4 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l) から標記化合物 (1 5 m g 、 0 . 0 4 6 6 m m o l , 5 6 . 1 %) を白色固形物として得た。 10

¹ H - N M R S p e c t r u m (C D C l 3) (p p m) : 1 . 9 1 (3 H , s) , 1 . 9 6 (3 H , s) , 4 . 8 3 (2 H , d , J = 5 . 2 H z) , 6 . 3 3 (1 H , s) , 6 . 6 2 (1 H , t , J = 5 . 2 H z) , 6 . 7 5 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 6 . 9 6 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 7 . 4 7 (1 H , d d , J = 4 . 0 , 8 . 0 H z) , 8 . 0 5 (1 H , d d , J = 2 . 0 , 8 . 8 H z) , 8 . 1 3 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 2 3 (1 H , d d , J = 1 . 2 , 8 . 0 H z) , 8 . 3 2 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 , 9 7 (1 H , d d , J = 1 . 2 , 4 . 0 H z) .

実施例 E - 7 9 . キノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

¹ H - N M R S p e c t r u m (C D C l 3) (p p m) : 4 . 5 5 (2 H , d , J = 6 . 0 H z) , 6 . 4 7 (1 H , d , J = 4 . 0 H z) , 6 . 7 8 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 7 . 1 6 - 7 . 2 6 (3 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 3 9 (1 H , m) , 7 . 5 9 (1 H , d d , J = 4 . 0 , J = 8 . 0 H z) , 8 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 1 5 (1 H , d d , J = 2 . 0 , J = 8 . 8 H z) , 8 . 4 5 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 5 1 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 9 5 - 8 . 9 8 (1 H , m) , 9 . 3 5 (1 H , t , J = 6 . 0 H z) . 20

実施例 E - 8 0 . キノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (5 - ピリジン - 2 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

¹ H - N M R S p e c t r u m (C D C l 3) (p p m) : 4 . 2 0 (2 H , s) , 4 . 6 0 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 6 . 7 7 (1 H , d , J = 3 . 2 H z) , 6 . 8 6 (1 H , d , J = 3 . 2 H z) , 7 . 2 2 (1 H , d d , J = 5 . 2 , J = 7 . 6 H z) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 6 1 (1 H , d d , J = 4 . 0 , 8 . 0 H z) , 7 . 7 1 (1 H , d d d , J = 1 . 6 , J = 7 . 6 , J = 7 . 6 H z) , 8 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 1 7 (1 H , d d , J = 2 . 0 , J = 8 . 0 H z) , 8 . 4 2 - 8 . 5 1 (2 H , m) , 8 . 5 2 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 9 8 (1 H , d d , J = 1 . 2 , J = 4 . 0 H z) , 9 . 3 2 (1 H , t , J = 5 . 6 H z) . 30

実施例 E - 8 1 . キノリン - 6 - カルボキシリック アシッド (5 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルメチル - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

¹ H - N M R S p e c t r u m (C D C l 3) (p p m) : 3 . 9 7 (2 H , s) , 4 . 5 9 (2 H , d , J = 6 . 0 H z) , 5 . 9 5 (2 H , s) , 6 . 6 9 - 6 . 7 5 (2 H , m) , 6 . 7 8 - 6 . 8 7 (3 H , m) , 7 . 6 1 (1 H , d d , J = 4 . 4 , J = 8 . 4 H z) , 8 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 1 7 (1 H , d d , J = 2 . 0 , J = 8 . 8 H z) , 8 . 4 6 (1 H , d d , J = 1 . 6 , J = 8 . 4 H z) , 8 . 5 1 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 9 8 (1 H , d d , J = 1 . 6 , J = 4 . 4 H z) , 9 . 3 1 (1 H , t , J = 6 . 0 H z) . 40

実施例 E - 8 2 . キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - ヒドロキシ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 1 8 に記載の C - (5 - (3 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (1 8 0 m g , 0 . 5 7 8 m m o l) および 6 - キノリンカルボ 50

キシリックアシッド (100 mg, 0.578 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (307 mg, 0.694 mmol) およびトリエチルアミン (0.16 mL, 1.16 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、キノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド (73 mg, 27%) を淡黄色固体として得た。

得られたキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド (73 mg, 0.156 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) およびチオアニソール (100 μ l) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール系) で精製し、標記化合物 (47 mg, 80%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.73 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.39 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.59 - 6.62 (2H, m), 6.64 - 6.67 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.17 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 4.4, 8.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.24 - 8.26 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.98 - 8.99 (1H, m).

実施例 F - 1. シンノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシ - ベンジルアミド

製造例 F - 4 に記載のシンノリン - 6 - カルボキシリックアシッド メチルエステル (16 mg, 0.085 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えpHを4に調整し、トルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣のN, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に製造例4に記載の3 - フェノキシベンジルアミン (17 mg, 0.085 mmol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (48 mg, 0.108 mmol) およびトリエチルアミン (24 μ l, 0.172 mmol) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (4.4 mg, 0.0093 mmol, 11%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 356.44 (MH⁺)

実施例 G - 1. イソキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、製造例 G - 1 に記載のイソキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 mg, 0.0289 mmol) および製造例4に記載の3 - フェノキシベンジルアミン (6 mg, 0.0289 mmol) から標記化合物 (3.4 mg, 33%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 4.70 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.57 (1H, brs), 6.94 - 6.96 (1H, m), 7.02 - 7.04 (3H, m), 7.11 - 7.15 (2H, m), 7.32 - 7.37 (3H, m), 7.72 - 7.74 (1H, m), 7.96 - 7.98 (1H, m), 8.05 - 8.07 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.61 - 8.62 (1H, m), 9.32 - 9.33 (1H, m).

実施例 H - 1 . キナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

製造例 H - 3 で得られたキナゾリン - 6 - カルボキシリックアシッド (9 m g , 0 . 0 5 2 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 溶液に、製造例 4 記載の 3 - フェノキシベンジルアミン (1 1 m g , 0 . 0 5 2 m m o l) 、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (2 8 m g , 0 . 0 6 2 m m o l) およびトリエチルアミン (1 7 μ l , 0 . 1 2 5 m m o l) を加え、室温にて 2 日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (1 1 m g , 0 . 0 3 1 m m o l , 5 0 %) を得た。

1 H - N M R S p e c t r u m (C D 3 O D) (p p m) : 4 . 6 2 (2 H , s) , 6 . 8 8 (1 H , d d , J = 8 . 0 , 1 . 2 H z) , 6 . 9 8 (2 H , d d , J = 1 . 2 , 8 . 0 H z) , 7 . 0 9 (1 H , s) , 7 . 0 7 (1 H , d d , J = 7 . 6 , 8 . 0 H z) , 7 . 1 5 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 2 9 - 7 . 3 5 (3 H , m) , 8 . 1 0 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 4 0 (1 H , d d , J = 2 . 0 , 8 . 8 H z) , 8 . 5 7 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) , 9 . 3 2 (1 H , s) , 9 . 6 1 (1 H , s) .

10

実施例 I - 1 . キノキサリン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

製造例 1 - 1 に記載のキノキサリン - 6 - カルボキシリックアシッド (1 5 m g , 0 . 0 6 3 m m o l) および製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジルアミン (1 3 m g , 0 . 0 6 3 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 溶液に、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (3 6 m g , 0 . 0 6 9 m m o l) およびトリエチルアミン (1 9 μ l , 0 . 1 4 m m o l) を加え、室温にて 2 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (1 2 m g , 0 . 0 2 5 m m o l , 4 0 %) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

M S m / e (E S I) 3 5 6 . 3 7 (M H $^+$)

20

実施例 J - 1 . [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

製造例 J - 7 に記載の [1 , 8] ナフチリジン - 3 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (8 . 1 m g , 0 . 0 4 0 m m o l) 、水酸化リチウム 一水和物 (3 . 4 m g , 0 . 0 8 0 m m o l) にテトラヒドロフラン (1 m L) 、メタノール (0 . 1 m L) および水 (0 . 1 m L) を加え、5 0 で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣および 3 - フェノキシベンジルアミン (5 . 0 m g , 0 . 0 2 5 m m o l) を、実施例 Q - 6 と同様の手法により反応させ、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (3 . 7 m g , 0 . 0 0 7 9 m m o l , 2 0 %) を得た。

M S m / e (E S I) 3 5 6 . 3 (M H $^+$)

30

実施例 K - 1 . 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、製造例 K - 2 に記載の 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (1 5 m g , 0 . 0 8 5 m m o l) および製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジルアミン (1 7 m g , 0 . 0 8 5 m m o l) から標記化合物 (2 2 m g , 0 . 0 6 1 m m o l , 7 2 %) を得た。

1 H - N M R S p e c t r u m (C D 3 O D) (p p m) : 2 . 6 6 (3 H , s) , 4 . 5 6 (2 H , s) , 6 . 8 0 - 7 . 1 5 (6 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 7 8 (3 H , m) , 7 . 6 2 - 7 . 6 8 (1 H , m) , 7 . 8 1 - 7 . 8 6 (1 H , m) , 8 . 0 0 - 8 . 0 4 (1 H , m) , 9 . 0 8 (1 H , b r s) .

40

実施例 L - 1 . ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロ

50

- ベンジル) - フラン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 H - 1 と同様の手法 (ただし、反応温度のみ 60 に変更した) により、ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリクアシッド (188 mg, 1.05 mmol) および製造例 84 に記載の C - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (236 mg, 1.15 mmol) から標記化合物 (290 mg, 0.791 mmol, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) (ppm): 3.96 (2H, s), 4.43 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.00 - 7.09 (3H, m), 7.29 - 7.36 (1H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.07 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 9.51 (1H, s).

10

実施例 L - 2 . ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリクアシッド 4 - ベンジルオキシベンジルアミド

実施例 E - 8 と同様の手法を用いて、ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリクアシッド (42 mg, 0.234 mmol) および製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシベンジルアミン (50 mg, 0.234 mmol) から標記化合物 (41 mg, 47%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm): 4.62 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.40 (1H, brs), 6.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 - 7.35 (3H, m), 7.37 - 7.45 (4H, m), 7.85 - 7.88 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.11 (1H, s).

20

実施例 L - 3 . ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリクアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジルアミン (33 mg, 0.167 mmol) およびベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリクアシッド (30 mg, 0.167 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (89 mg, 0.20 mmol) およびトリエチルアミン (28 μl , 0.20 mmol) を加え、室温で 17 時間

30

攪拌した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (37 mg, 62%) を無色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm): 4.68 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.50 (1H, brs), 6.94 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.02 - 7.04 (3H, m), 7.11 - 7.15 (2H, m), 7.31 - 7.37 (3H, m), 7.88 (1H, dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.13 (1H, s).

実施例 L - 4 . ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリクアシッド 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミド

40

製造例 6 に記載の 4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミン (129 mg, 0.558 mmol) およびベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリクアシッド (100 mg, 0.558 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (296 mg, 0.670 mmol) およびトリエチルアミン (93 μl , 0.670 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (148 mg, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl $_3$) (ppm): 4.64 (2H, d, J

50

= 5.6 Hz), 5.08 (2H, s), 6.42 (1H, brs), 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, td, J = 2.8, 8.4 Hz), 7.15 - 7.21 (2H, m), 7.31 - 7.38 (3H, m), 7.88 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.12 (1H, s).

実施例 L - 5. N - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 2 - (3 - フェノキシ - フェニル) - アセタミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、6 - アミノベンゾチアゾール (50 mg, 0.33 mmol) および 3 - フェノキシフェニルアセティックアシッド (76 mg, 0.33 mmol) から標記化合物 (118 mg, 95%) を無色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 3.75 (2H, s), 6.97 - 7.22 (6H, m), 7.31 (1H, brs), 7.34 - 7.40 (4H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.91 (1H, s).

実施例 L - 6. ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イルメチル)アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、ベンゾトリアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (96 mg, 0.54 mmol) および製造例 23 に記載の C - (5 - (3 - フルオロフェノキシ)チオフェン - 2 - イル)メチルアミン (120 mg, 0.54 mmol) から標記化合物 (100 mg, 0.26 mmol, 48.2%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.57 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.89 - 7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 8.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.27 (1H, t, J = 5.6 Hz), 9.51 (1H, s).

実施例 L - 7. ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシチオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (87 mg, 0.49 mmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (100 mg, 0.49 mmol) から標記化合物 (97 mg, 0.265 mmol, 54.0%) を淡褐色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.55 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05 - 7.15 (3H, m), 7.30 - 7.40 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.25 (1H, t, J = 5.6 Hz), 9.51 (1H, s).

実施例 L - 8. ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - クロロ - ベンジル) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 Q - 6 と同様の手法により、製造例 45 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - ベンジル - 2 - イル) - メチルアミン (80 mg, 0.34 mmol) およびベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (66 mg, 0.37 mmol) から標記化合物 (64 mg, 0.16 mmol, 47.2%) を白色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 4.06 (2H, s), 4.56 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.18 - 7.34 (4H, m), 7.98 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.21 (1H, t, J = 5.6 Hz), 9.51 (1H, s).

10

20

30

40

50

実施例 L - 9 . ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) アミド

実施例 E - 2 4 と同様の手法により、実施例 A - 7 3 に記載の C - (5 - (3 - クロロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (3 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) およびベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (2 2 m g , 0 . 1 3 m m o l) から標記化合物 (7 . 2 8 m g) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移動相 (0 . 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

M S m / e (E S I) 4 0 1 . 3 2 (M H ⁺)

実施例 L - 1 0 . ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 A - 7 5 と同様の手法により、ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (2 7 . 4 m g , 0 . 1 5 m m o l) および製造例 1 6 1 に記載の C - (5 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (3 3 . 5 m g , 0 . 1 5 m m o l) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1 0 . 7 m g , 0 . 0 2 1 m m o l , 1 4 . 3 %) を褐色油状物として得た。

M S m / e (E S I) 3 8 5 (M H ⁺)

実施例 L - 1 1 . ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド ((5 - (3 - シアノ - フェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 1 7 に記載の C - (5 - (3 - プロモフェノキシ) - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (1 4 1 m g , 0 . 4 9 6 m m o l) およびベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (8 9 m g , 0 . 4 9 6 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 m L) 溶液にベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (2 6 3 m g , 0 . 5 9 5 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 4 m L , 0 . 9 9 2 m m o l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - プロモフェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミドおよび脱プロモ体の混合物 (1 2 0 m g , 5 3 %) を黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、ベンゾチアゾール - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - プロモフェノキシ) - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミドおよび脱プロモ体の混合物 (1 2 0 m g , 0 . 2 6 9 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 0 m L) の溶液に、ジンク シアニド (6 3 m g , 0 . 5 3 8 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6 2 m g , 0 . 0 5 4 m m o l) を加え、1 4 0 で 1 4 時間攪拌し、1 4 0 で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒去後、残渣を N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (6 . 2 m g , 6 %) を無色油状物として得た。

¹ H - N M R S p e c t r u m (C D C l ₃) (p p m) : 4 . 7 8 (2 H , d , J = 6 . 0 H z) , 6 . 4 8 (1 H , d , J = 4 . 0 H z) , 6 . 5 7 (1 H , b r s) , 6 . 8 3 (1 H , d , J = 4 . 0 H z) , 7 . 3 0 (1 H , s) , 7 . 3 2 - 7 . 3 5 (1 H , m) , 7 . 3 9 - 7 . 4 3 (2 H , m) , 7 . 9 0 (1 H , d d , J = 1 . 6 , 8 . 8 H z) , 8 . 1 9 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 5 1 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 9 . 1 3 (1 H , s) .

実施例 M - 1 . ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、ベンゾ - 2 , 1 , 3 - チアジアゾール - 5 - カルボキシリックアシッド メチルエステルの水酸化ナトリウムによる加水分解で得られた 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - カルボキシリックアシッド (3 0 m g , 0 . 1 6 7

10

20

30

40

50

mmol) および製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジルアミン (33 mg, 0.167 mmol) から標記化合物 (43 mg, 71%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (CDCl}_3\text{) (ppm): 4.67 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.65 (1H, brs), 6.94 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.01 - 7.03 (3H, m), 7.10 - 7.14 (2H, m), 7.30 - 7.36 (3H, m), 8.01 - 8.07 (2H, m), 8.37 (1H, s)$.

実施例 O - 1.2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 O - 2 に記載の 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (15 mg, 91 μmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (19 mg, 91 μmol) から標記化合物 (15 mg, 43 μmol , 47%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 2.99 (2H, t, J = 9.0 Hz), 3.53 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.00 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.71 - 8.77 (1H, m)$.

実施例 P - 1. フロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 T - 2 と同様の手法により、製造例 P - 4 に記載のフロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (33 mg, 0.17 mmol) からフロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (31 mg) をリチウム塩として得た。

得られたフロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (31 mg) のリチウム塩 (17 mg) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (23 mg, 0.11 mmol) から標記化合物 (28 mg, 80 μmol , 79%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 4.57 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.09 - 7.17 (4H, m), 7.39 (2H, t, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.79 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.34 (1H, t, J = 6.0 Hz)$.

実施例 Q - 1. イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - ベンジル - フラン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 39 に記載の 5 - ベンジル - フラン - 2 - カルバルデヒド (2.5 g, 13 mmol) に 7N アンモニア / メタノール (40 mL) およびラネーニッケル (3 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 22 時間攪拌した。セライトろ過して触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して C - (5 - ベンジル - フラン - 2 - イル) メチルアミン (1.6 g, 8.6 mmol, 65.8%) を得た。

得られた C - (5 - ベンジルフラン - 2 - イル) メチルアミン (200 mg, 1.07 mmol) およびイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (170 mg, 1.07 mmol) を用いて、実施例 Q - 6 と同様の手法により標記化合物 (150 mg, 0.45 mmol, 45.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR Spectrum (DMSO-d}_6\text{) (ppm): 3.92 (2H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16 - 7.30 (5H, m), 7.56 - 7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.00 (1H, t, J = 5.2 Hz)$

, 9.10 (1H, s).

実施例 Q - 2 . イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 H - 1 と同様の手法 (ただし、反応温度のみ 60 に変更した) により、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (188 mg , 1.16 mmol) および製造例 84 に記載の C - (5 - (3 - フルオロ - ベンジル) - フラン - 2 - イル) - メチルアミン (286 mg , 1.39 mmol) から標記化合物 (363 mg , 1.04 mmol , 90%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 3.97 (2H , s) , 4.42 (2H , d , J = 5.2 Hz) , 6.07 (1H , d , J = 3.2 Hz) , 6.21 (1H , d , J = 3.2 Hz) , 7.00 - 7.08 (3H , m) , 7.29 - 7.37 (1H , m) , 7.56 - 7.66 (3H , m) , 8.04 (1H , s) , 9.01 (1H , t , J = 5.2 Hz) , 9.10 (1H , dd , J = 1.2 , 1.6 Hz)

10

実施例 Q - 3 . イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - ベンジルオキシベンジルアミド

実施例 E - 8 と同様の手法を用いて、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (100 mg , 0.617 mmol) および製造例 1 に記載の 4 - ベンジルオキシベンジルアミン (132 mg , 0.617 mmol) から標記化合物 (121 mg , 55%) を白色固体として得た。

20

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.59 (2H , d , J = 5.6 Hz) , 5.07 (2H , s) , 6.44 (1H , brs) , 6.96 - 6.98 (2H , m) , 7.27 - 7.30 (3H , m) , 7.33 - 7.44 (5H , m) , 7.59 - 7.61 (1H , m) , 7.65 - 7.66 (1H , m) , 7.69 - 7.70 (1H , m) , 8.83 - 8.84 (1H , m) .

実施例 Q - 4 . イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

実施例 L - 3 と同様の手法を用いて、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (30 mg , 0.185 mmol) および製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジルアミン (37 mg , 0.185 mmol) から標記化合物 (22 mg , 35%) を無色油状物として得た。

30

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.64 (2H , d , J = 5.6 Hz) , 6.60 (1H , brs) , 6.92 - 6.94 (1H , m) , 7.00 - 7.02 (3H , m) , 7.08 - 7.14 (2H , m) , 7.30 - 7.41 (4H , m) , 7.59 - 7.61 (1H , m) , 7.69 (1H , s) , 7.69 - 7.70 (1H , m) , 8.83 (1H , s) .

実施例 Q - 5 . イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - ベンジルアミド

実施例 L - 4 と同様の手法により、製造例 6 に記載の 4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) - ベンジルアミン (87 mg , 0.376 mmol) およびイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (61 mg , 0.376 mmol) から標記化合物 (64 mg , 45%) を白色固体として得た。

40

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.60 (2H , d , J = 5.6 Hz) , 5.07 (2H , s) , 6.44 (1H , brs) , 6.96 (2H , d , J = 8.8 Hz) , 7.02 (1H , dt , J = 2.4 , 8.4 Hz) , 7.15 (1H , d , J = 9.6 Hz) , 7.19 (1H , d , J = 8.4 Hz) , 7.30 (2H , d , J = 8.4 Hz) , 7.32 - 7.40 (2H , m) , 7.61 (1H , d , J = 9.6 Hz) , 7.67 (1H , s) , 7.70 (1H , s) , 8.84 (1H , s) .

実施例 Q - 6 . イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - (3 - フルオロフェノキシ) チオフェン - 2 - イルメチル) アミド

50

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(87 mg, 0.54 mmol)および製造例23に記載のC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフェン-2-イル)メチルアミン(120 mg, 0.54 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(240 mg, 0.54 mmol)およびトリエチルアミン(0.15 mL, 1.08 mmol)を加え、80 で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90 mg, 0.25 mmol, 45.4%)を淡褐色油状物として得た。

10

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.55 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.58 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.90 - 7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 8.0 Hz), 7.57 - 7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.20 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例Q-7. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例Q-6と同じ手法により、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(80 mg, 0.49 mmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン(100 mg, 0.49 mmol)から標記化合物(160 mg, 0.458 mmol, 93.5%)を淡褐色油状物として得た。

20

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.53 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.04 - 7.15 (3H, m), 7.3 - 7.40 (2H, m), 7.56 - 7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.08 - 9.13 (1H, m), 9.19 (1H, t, J = 5.6 Hz).

実施例Q-8. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(5-(3-クロロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例167に記載のC-(5-(3-クロロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(104 mg, 0.434 mmol)とイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(77 mg, 0.477 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液に室温でベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(250 mg, 0.564 mmol)とトリエチルアミン(181 μL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層に無水硫酸マグネシウムを加え乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣をNH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=40/1)で精製し、標記化合物(149 mg, 89%)を白色固体として得た。

30

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) (ppm): 4.55 (2H, d, J = 5.3 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 1.1, 3.7 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.1, 8.2 Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40 (1H, t, 8.1 Hz), 7.58 - 7.64 (3H, m), 8.05 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.23 (1H, t, J = 5.5 Hz).

40

実施例R-1. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例A-26と同様の手法により、製造例R-7に記載の1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド(15 mg, 93 μmol)および製造例26に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-メチルアミン(19 mg, 93 μmol)から標記化合物(22 mg, 63 μmol, 68%)を逆相系高速液体ク

50

ロマトグラフィー（アセトニトリル - 水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 350.26 (MH⁺)

実施例 R - 2. 6 - アミノ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 R - 2 に記載の 6 - アミノ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド エチルエステル (95 mg , 0.46 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL , 5 mmol) を加え、3 時間、油浴 98 にて加熱した。反応液を放冷後、反応液が 1 / 3 になるまで濃縮し、1 N 塩酸で中和してさらに濃縮した。得られた粗生成物を N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.096 mL , 0.69 mmol) 、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (153 mg , 0.35 mmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (71 mg , 0.35 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、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後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 2 : 1）で精製し、標記化合物 (31 mg , 0.085 mmol , 18.5%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.49 (2 H , d , J = 5.6 Hz) , 6.24 (1 H , dd , J = 2.0 , 3.6 Hz) , 6.50 (1 H , d , J = 4.0 Hz) , 6.78 (1 H , d , J = 4.0 Hz) , 6.80 (2 H , brs) , 7.04 (1 H , dd , J = 2.0 , 3.2 Hz) , 7.07 - 7.16 (3 H , m) , 7.35 - 7.41 (2 H , m) , 8.14 (1 H , s) , 8.91 - 8.95 (1 H , m) , 11.0 (1 H , brs) .

実施例 S - 1. ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシ - ベンジルアミド

製造例 S - 4 に記載の 1H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (44 mg , 0.37 mmol) を N , N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (18 mg , 0.45 mmol , 60% in oil) を加えて、室温で 30 分攪拌した。次に、製造例 75 記載の (4 - フェノキシ - ベンジル) - カルバミックアシッド フェニルエステル (143 mg , 0.45 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、飽和食塩水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1）で精製し、標記化合物 (11 mg , 0.032 mmol , 8.7%) を得た。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.16 (2 H , d , J = 6.0 Hz) , 6.49 (1 H , d , J = 3.6 Hz) , 6.56 (1 H , dd , J = 2.0 , 8.0 Hz) , 6.65 - 6.73 (3 H , m) , 6.77 - 6.85 (2 H , m) , 6.93 (1 H , dd , J = 4.4 , 8.0 Hz) , 7.01 - 7.06 (3 H , m) , 7.85 (1 H , d , J = 3.6 Hz) , 8.10 - 8.17 (2 H , m) , 8.58 (1 H , t , J = 6.0 Hz) .

実施例 T - 1. 6 - アミノ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 T - 6 に記載の 6 - アミノ - チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (20 mg , 0.10 mmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (21 mg , 0.10 mmol) から標記化合物 (30 mg , 78 μmol , 76%) を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382.35 (MH⁺)

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.52 (2 H , d , J = 6.0 Hz) , 6.52 (1 H , d , J = 3.7 Hz) , 6.81 (1 H , d , J

10

20

30

40

50

= 3.7 Hz), 7.09 - 7.19 (6H, m), 7.33 (1H, dd, J = 1.1, 5.9 Hz), 7.39 (2H, t, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, s), 9.21 (1H, m).

実施例 T - 2 . チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

製造例 T - 10 に記載のチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッドメチルエステル (4.0 mg, 21 μ mol)、水酸化リチウム一水和物 (0.9 mg, 21 μ mol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL)、メタノール (50 μ l) および水 (50 μ l) の混合溶媒に溶解し、加熱還流下、1時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧留去し、チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッドをリチウム塩として得た。

10

続いて、得られたチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシリックアシッドのリチウム塩、製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (4.7 mg, 23 μ mol)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (14 mg, 32 μ mol) およびトリエチルアミン (9 μ l, 63 μ mol) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物 (3.0 mg, 8.2 μ mol, 40%) を白色固体として得た。

20

1 H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.75 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.40 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.77 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.08 - 7.12 (3H, m), 7.30 - 7.34 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.0 Hz).

実施例 U - 1 . 5 - アミノ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

実施例 A - 26 と同様の手法により、製造例 U - 4 に記載の 5 - アミノ - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (50 mg, 0.26 mmol) および製造例 26 に記載の C - (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イル) - メチルアミン (53 mg, 0.26 mmol) から標記化合物 (85 mg, 0.22 mmol, 87%) を白色固体として得た。

30

1 H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.52 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.52 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.82 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.99 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.39 (2H, dd, J = 7.3, 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.49 (1H, s), 9.17 (1H, t, J = 5.5 Hz).

実施例 U - 2 . チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキシリックアシッド (5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

40

製造例 T - 10 と同様の手法により、製造例 U + - 2 に記載のトリフルオロメタンスルホニックアシッド 6 - ((5 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメチル) - カルバモイル) - チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イルエステル (11 mg, 21 μ mol) から標記化合物 (7 mg, 19 μ mol, 89%) を白色固体として得た。

1 H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) (ppm) : 4.57 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.36 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.90 (1H, s), 9.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.32 - 9.38 (1H, m).

50

実施例 V - 1 . 1 H - インドール - 5 - カルボキシリックアシッド 3 - フェノキシベンジルアミド

実施例 H - 1 と同様の手法により、1 H - インドール - 5 - カルボキシリックアシッドおよび製造例 4 に記載の 3 - フェノキシベンジルアミンから標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 343.15 (MH⁺)

実施例 W - 1 . (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - キノリン - 6 - イルメチル - アミン

水素化アルミニウムリチウム (52 mg, 1.37 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、製造例 Z + - 2 に記載のキノリン - 6 - カルボキシリックアシッド (4 - ベンジルオキシフェニル) - アミド (194 mg, 19%) のテトラヒドロフラン溶液を加え、加熱還流下、3 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (62 mg, 33%) を淡黄色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 3.97 (1H, brs), 4.49 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.61 - 6.64 (2H, m), 6.84 - 6.86 (2H, m), 7.30 - 7.42 (6H, m), 7.73 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.89 - 8.90 (1H, m)

実施例 W - 2 . (4 - ベンジルオキシ - ベンジル) - キノリン - 6 - イル - アミン

水素化アルミニウムリチウム (58 mg, 1.54 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、製造例 Z + - 3 に記載の 4 - ベンジルオキシ - N - キノリン - 6 - イル - ベンズアミド (218 mg, 0.615 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を加え、加熱還流下、7 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (147 mg, 70%) を黄色固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm) : 4.27 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.07 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.24 - 7.27 (1H, m), 7.31 - 7.45 (7H, m), 7.87 - 7.91 (2H, m), 8.61 - 8.62 (1H, m)

実施例 W - 3 . 2 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - 1 - キノリン - 6 - イル - エタノン

窒素雰囲気下、製造例 131 に記載の 1 - キノリン - 6 - イル - エタノン (171 mg, 1 mmol)、1 - ベンジルオキシ - 3 - ブロモ - ベンゼン (289 mg, 1 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (3 mg, 0.0052 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (5 mg, 0.009 mmol)、カリウム tert - ブトキシド (236 mg, 2.1 mmol) およびテトラヒドロフラン (15 mL) を 70 °C で 7 時間攪拌した。室温下、反応溶液にシリカゲル (80 mL) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 6) にて濾過し、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物の残渣 (0.191 g) を得た。この残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 10) にて精製し、黄色油状の残渣 (98 mg) を得た。さらに、この残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 85 : 15) にて精製し、標記化合物 (50 mg, 0.14 mmol, 14%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (Acetone - d₆) (ppm) : 4.51 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.89 - 6.91 (1H, m), 6.96 - 6.98 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.29 - 7.33 (1H, m), 7.35 - 7.39 (2H, m), 7.44 - 7.47 (

10

20

30

40

50

2 H, m), 7.61 (1 H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 8.11 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1 H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.50 - 8.53 (1 H, m), 8.81 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 9.02 (1 H, m).

実施例 W - 4.2 - (3 - フェノキシ - フェニル) - 1 - キノリン - 6 - イル - エタノン

実施例 W - 3 と同様の手法により、窒素雰囲気下、製造例 131 に記載の 1 - キノリン - 6 - イル - エタノン (171 mg, 1 mmol)、1 - フェノキシ - 3 - ブロモ - ベンゼン (274 mg, 1.1 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (10 mg, 0.0187 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (12.5 mg, 0.0225 mmol)、カリウム tert - ブトキシド (236 mg, 2.1 mmol) およびテトラヒドロフラン (15 mL) を 70 で 6 時間攪拌し、標記化合物 (64 mg, 0.189 mmol, 19%) を淡黄色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (Acetone - d₆) (ppm): 4.56 (2 H, s), 6.88 - 6.91 (1 H, m), 6.98 - 7.00 (2 H, m), 7.06 - 7.16 (3 H, m), 7.32 - 7.37 (3 H, m), 7.62 (1 H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 8.12 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1 H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.49 - 8.52 (1 H, m), 8.81 (1 H, d, J = 2.0 Hz), 9.02 (1 H, m).

実施例 W - 5.6 - (4 - ベンジルオキシ - ベンジルオキシ) - キノリン

窒素雰囲気下、キノリン - 6 - オール (37 mg, 0.25 mmol)、1 - ベンジルオキシ - 4 - クロロメチル - ベンゼン (70 mg, 0.30 mmol) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液にカリウム tert - ブトキシド (43 mg, 0.38 mmol) を加え、室温下 13 時間攪拌した。この反応溶液を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) にて精製し、標記化合物 (74 mg, 0.217 mmol, 86%) を淡黄色の固体として得た。

¹H - NMR Spectrum (Acetone - d₆) (ppm): 5.16 (2 H, s), 5.19 (2 H, s), 7.05 - 7.09 (2 H, m), 7.31 - 7.35 (1 H, m), 7.38 - 7.46 (5 H, m), 7.46 - 7.51 (4 H, m), 7.95 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1 H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 8.74 (1 H, dd, J = 4.0, 1.6 Hz).

実施例 W - 6.6 - (3 - フェノキシ - ベンジルスルファニル) - キノリン

窒素雰囲気下、(3 - フェノキシ - フェニル) - メタノール (2.0 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、カリウム tert - ブトキシド (1.35 g, 12 mmol) を加えた後、4 - メチル - ベンゼンスルホニルクロリド (2.48 g, 13 mmol) を加え、室温にて 21 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、飽和食塩水 (150 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、淡黄色油状物 (3.97 g) の残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、トルエン - 4 - スルホニックアシッド 3 - フェノキシベンジルエステル (2.93 g, 8.27 mmol, 82%) を白色固体として得た。

窒素雰囲気下、製造例 W - 1 に記載のジチオカーボニックアシッド O - エチルエステル S - キノリン - 6 - イルエステル (50 mg, 0.201 mmol)、トルエン - 4 - スルホニックアシッド 3 - フェノキシベンジルエステル (110 mg, 0.313 mmol) およびメタノール (1 mL) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、カリウム tert - ブトキシド (135 mg, 1.20 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。この反応溶液を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) にて精製し、標記化合物 (39 mg, 0.114 mmol, 57%) を黄色油状物として得た。

¹H - NMR Spectrum (Acetone - d₆) (ppm): 4.36 (2 H, s), 6.85 - 6.90 (3 H, m), 7.02 - 7.03 (1 H, m), 7.07 - 7.11 (1 H, m), 7.20 - 7.22 (1 H, m), 7.27 - 7.34 (3

10

20

30

40

50

H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.4, 4.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.84 - 7.85 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 - 8.20 (1H, m), 8.84 - 8.85 (1H, m).
実施例 X - 1. (4-tert-ブチル-ベンジル)-キナゾリン-4-イル-アミン

製造例 X - 1 に記載の 4-クロロ-キナゾリン (8 mg, 0.049 mmol) の 1-メチル-2-ピロリドン (0.5 mL) 溶液に、4-tert-ブチル-ベンジルアミン (10 µl, 0.059 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (17 µl, 0.098 mmol) を加え、160 °C にて 5 時間攪拌した。反応混合物をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた) にて精製し、標記化合物 (16.5 mg, 0.041 mmol, 72%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 292.20 (MH⁺)

実施例 X - 2. (4-ベンジルオキシ-ベンジル)-キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 X - 1 と同様の手法で、製造例 X - 1 に記載の 4-クロロ-キナゾリン (9 mg, 0.055 mmol) および製造例 1 に記載の 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン (12 mg, 0.055 mmol) から標記化合物 (9.63 mg, 0.021 mmol, 38%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 342.27 (MH⁺)

実施例 Y - 1. N^{*}4^{*}-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン

実施例 A - 22 に記載の 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-チオニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) およびトルエン (1 mL) の混合物に、ベンジルプロミド (0.044 mL, 0.37 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで 2 回洗った。得られた粗生成物 (33 mg) の一部 (13 mg)、シアナミド (20 mg, 0.48 mmol) および N-メチルピロリジノン (1 mL) の混合物を、120 °C で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた) にて精製し、標記化合物の 2 トリフルオロ酢酸塩 (0.75 mg, 0.0013 mmol, 4.2%) を得た。

MS m/e (ESI) 358.2 (MH⁺)

実施例 Z - 1. (4-ブチル-3-メチル-フェニル)-キノリン-6-イル-メタノン

製造例 Z + - 1 に記載の (4-ブチル-3-メチル-フェニル)-キノリン-6-イル-メタノール (152 mg, 0.50 mmol) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に、活性二酸化マンガン (510 mg, 5.0 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。セライト濾過して二酸化マンガンを除去し、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (56 mg, 37%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) (ppm): 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 - 1.49 (2H, m), 1.58 - 1.66 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.48 - 7.51 (1H, m), 7.60 - 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.13 - 8.16 (1H, m), 8.20 - 8.22 (1H, m), 8.25 - 8.27 (2H, m), 9.03 - 9.04 (1H, m).

実施例 Z - 2. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (3-ベンジルオキシフェニル)-アミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg, 0.577 mmol) に塩化チオニル (2 mL) を加え、加熱還流下で 2 時間攪拌した。その後、室温まで放冷し、減圧下過剰の塩化チオニルを留去した。得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、3-ベンジルオキシアニリン (115 mg, 0.577 mmol)、トリエチルアミン (0.12 mL, 0.866 mmol) およびジメチルアミノピリジン (1

10

20

30

40

50

mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(53mg, 26%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl₃) (ppm): 5.12 (2H, s), 6.80 - 6.83 (1H, m), 7.16 - 7.18 (1H, m), 7.27 - 7.35 (2H, m), 7.38 - 7.42 (2H, m), 7.45 - 7.47 (2H, m), 7.49 - 7.52 (1H, m), 7.58 - 7.59 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 - 8.28 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.01 - 9.03 (1H, m).

10

実施例 Z - 3. 3 - フェノキシ - N - キノリン - 6 - イル - ベンズアミド

6 - アミノキノリン(250mg, 1.04mmol)のN, N - ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、3 - フェノキシベンゾイックアシッド(371mg, 1.73mmol)、O - ベンゾトリアゾ - ル - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(722mg, 1.90mmol)およびトリエチルアミン(603μl, 4.33mmol)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン - 酢酸エチル系)により精製し、標記化合物(328mg, 0.964mmol, 93%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO - d₆) (ppm): 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, dd, J = 7.6, 8.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 4.0, 8.4 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 7.6, 8.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.94 - 8.15 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.50 (1H, s), 8.80 (1H, dd, J = 2.0, 4.0 Hz), 10.6 (1H, s).

実施例 Z - 4. 1H - インドール - 5 - カルボキシリックアシッド(4 - ベンジルオキシ - フェニル)アミド

30

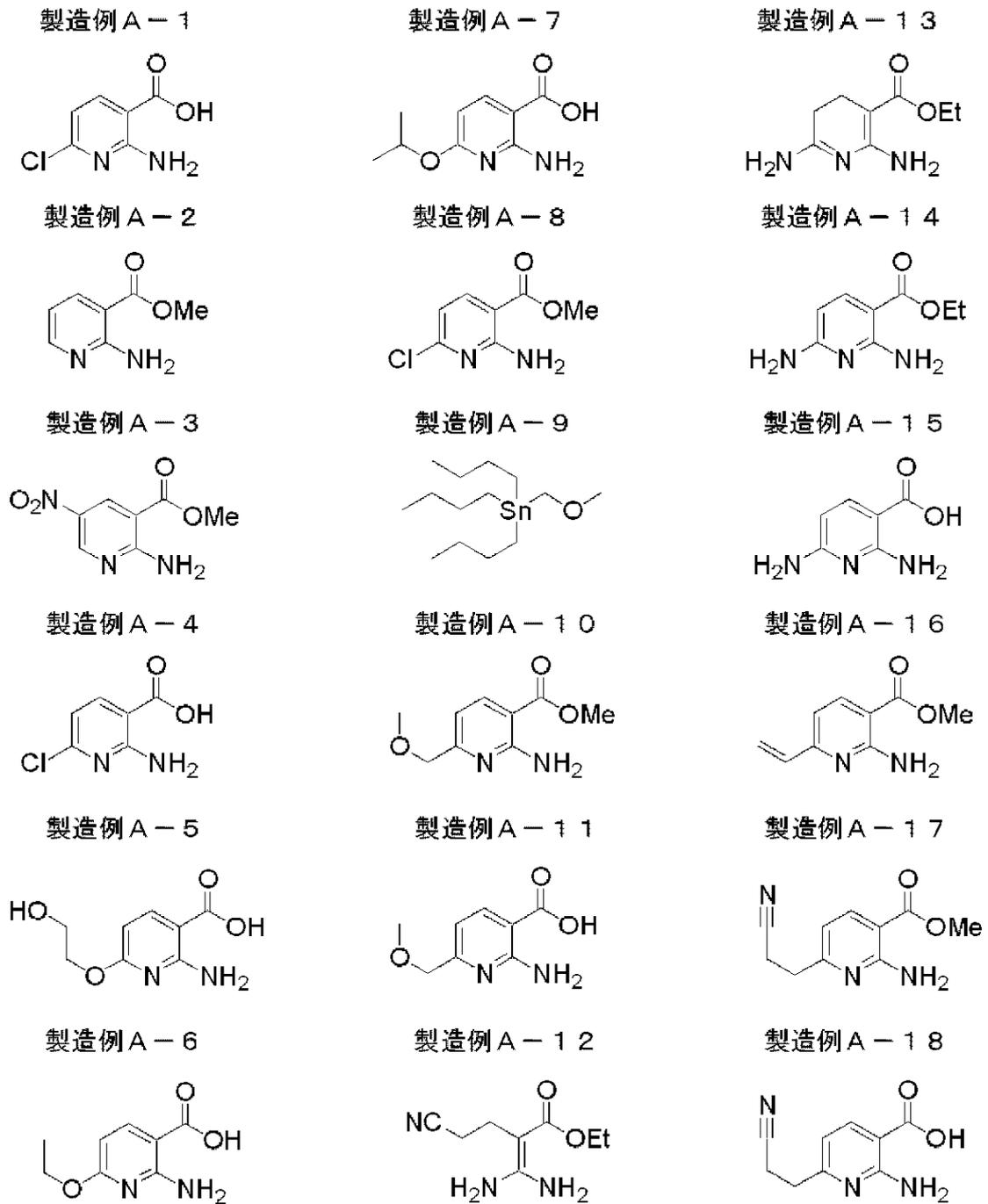
実施例 H - 1と同様の手法により、1H - インドール - 5 - カルボキシリックアシッドおよび4 - ベンジルオキシ - フェニルアミン塩酸塩から標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 343.30 (MH⁺)

以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表1 ~ 表51に示す。

【0095】

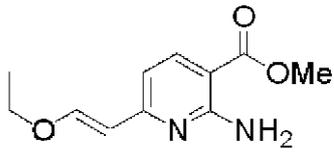
【表 1】



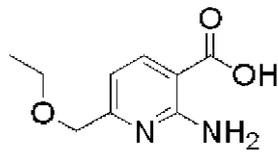
【0096】

【表 2】

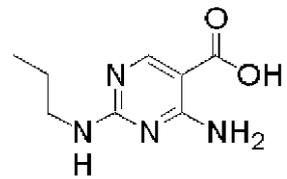
製造例 A-19



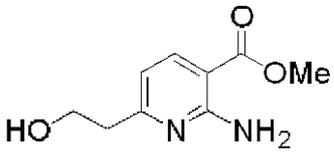
製造例 A-25



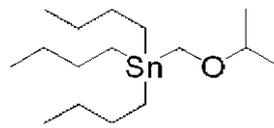
製造例 B-1



製造例 A-20

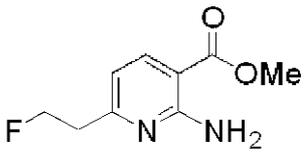


製造例 A-26

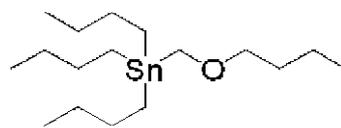


10

製造例 A-21

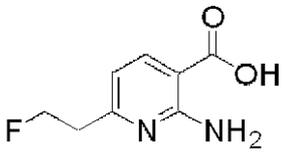


製造例 A-27

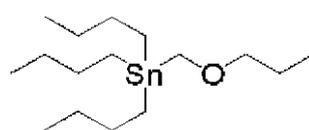


20

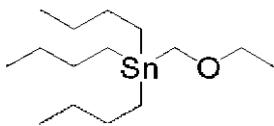
製造例 A-22



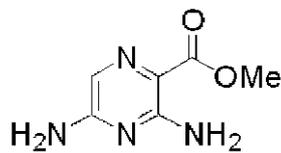
製造例 A-28



製造例 A-23

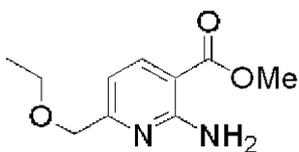


製造例 AA-1

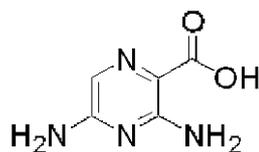


30

製造例 A-24

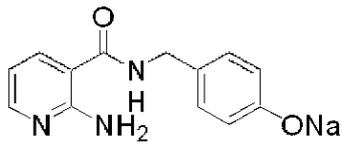


製造例 AA-2

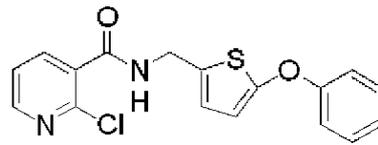


【表 3】

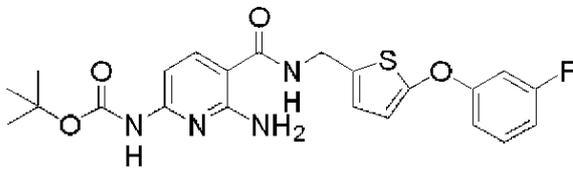
製造例 A + - 1



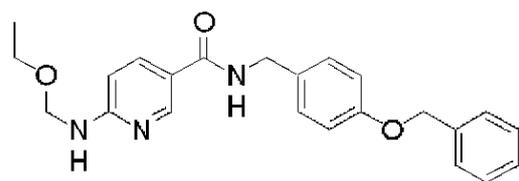
製造例 A + - 7



製造例 A + - 2

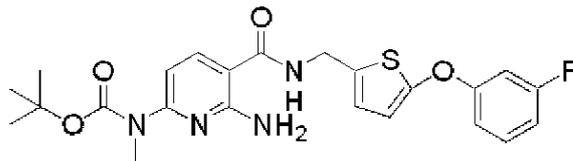


製造例 A + - 8

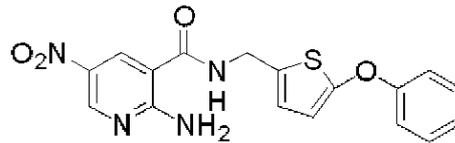


10

製造例 A + - 3

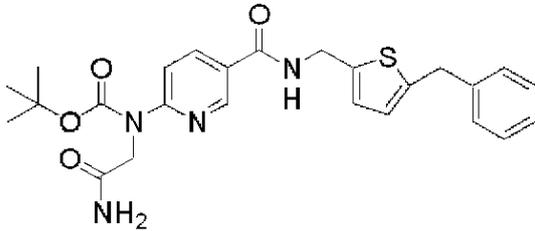


製造例 A + - 9

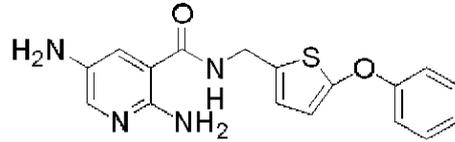


20

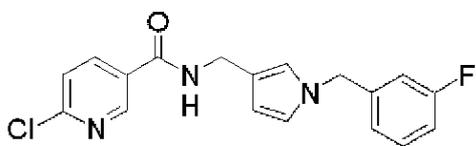
製造例 A + - 4



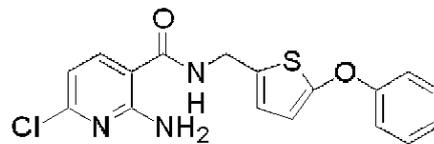
製造例 A + - 10



製造例 A + - 5

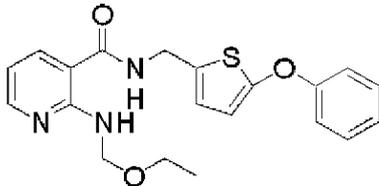


製造例 A + - 11

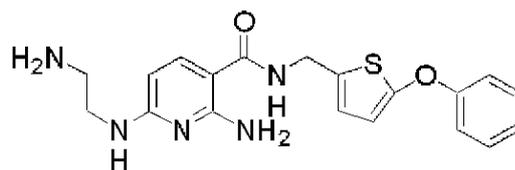


30

製造例 A + - 6

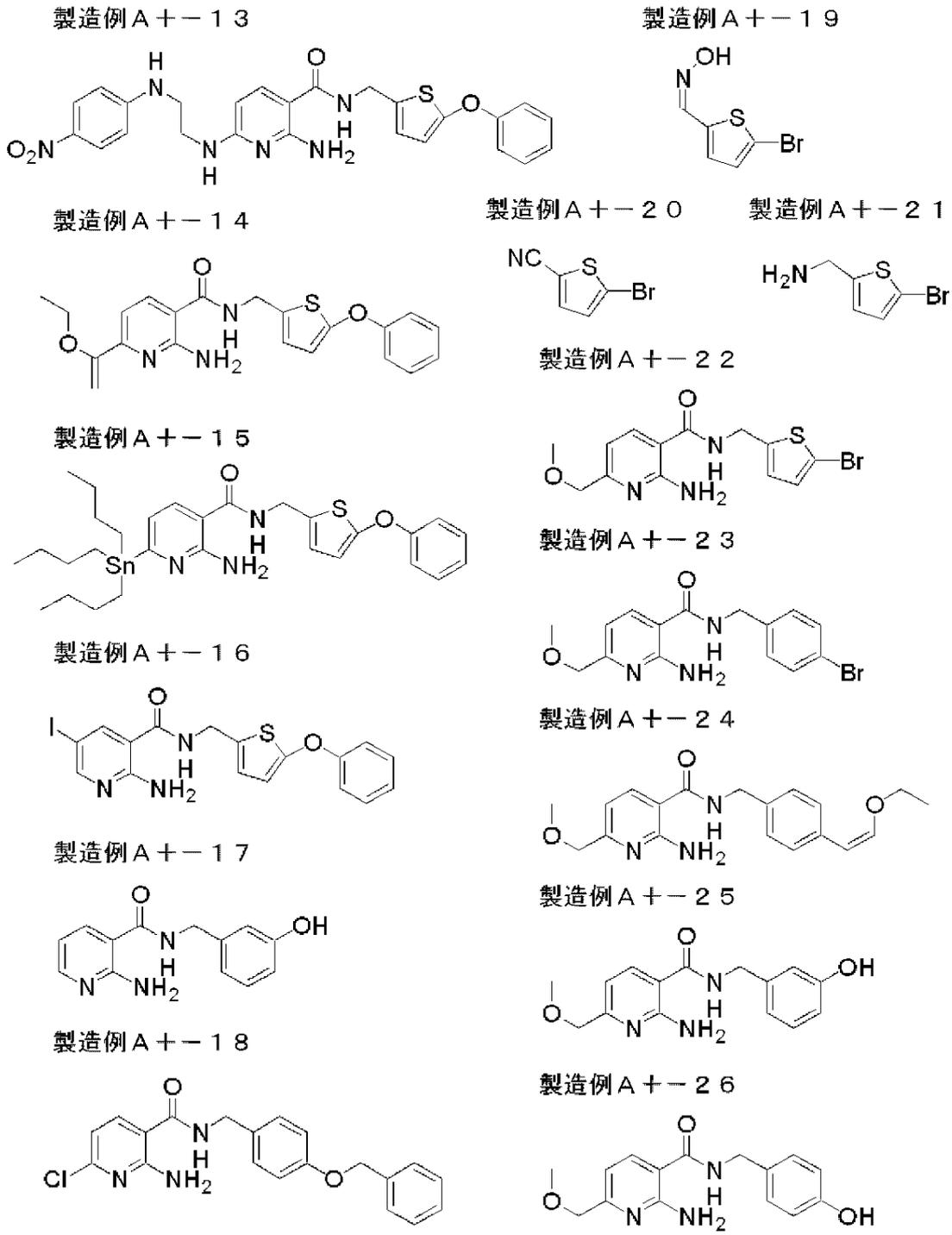


製造例 A + - 12



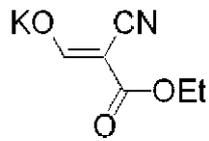
40

【表 4】



【表 5】

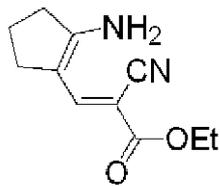
製造例 C-1



製造例 C-2



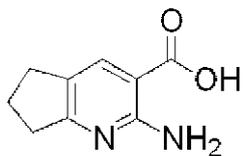
製造例 C-3



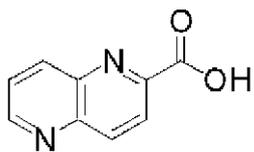
製造例 C-4



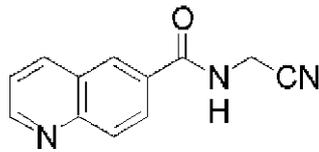
製造例 C-5



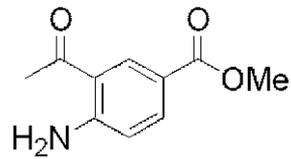
製造例 D-1



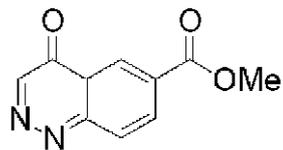
製造例 E-1



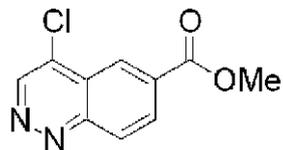
製造例 F-1



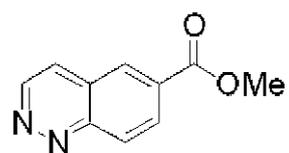
製造例 F-2



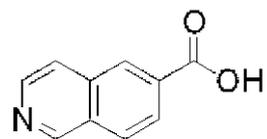
製造例 F-3



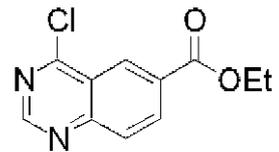
製造例 F-4



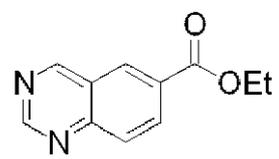
製造例 G-1



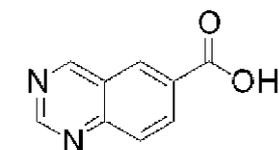
製造例 H-1



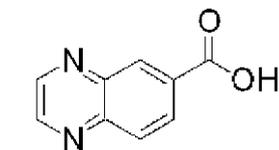
製造例 H-2



製造例 H-3



製造例 I-1



10

20

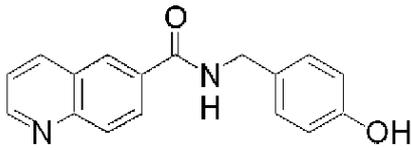
30

40

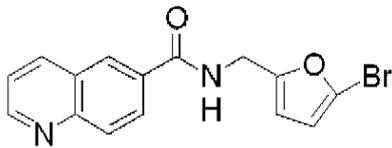
【 0 1 0 0 】

【表 6】

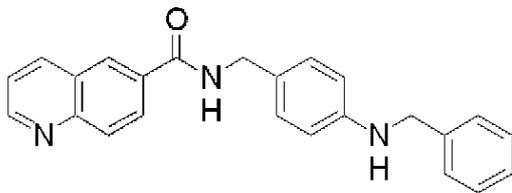
製造例 E+-1



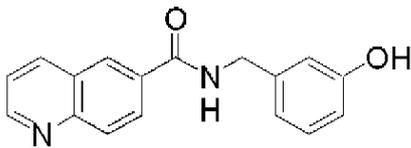
製造例 E+-2



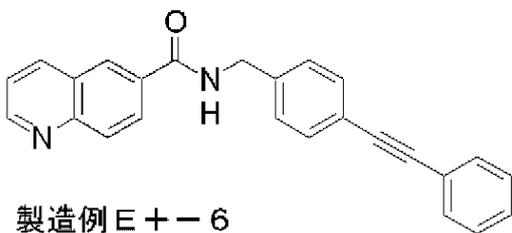
製造例 E+-3



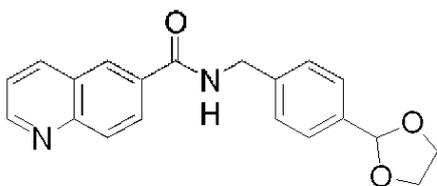
製造例 E+-4



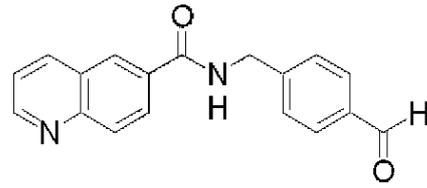
製造例 E+-5



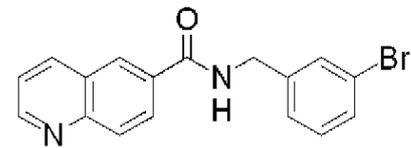
製造例 E+-6



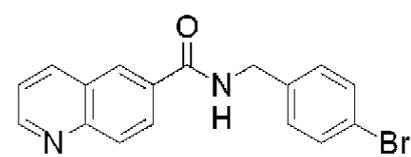
製造例 E+-7



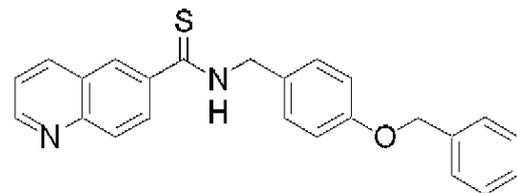
製造例 E+-8



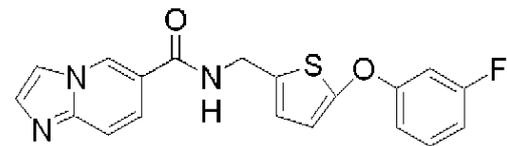
製造例 E+-9



製造例 E+-10



製造例 Q+-1



【 0 1 0 1 】

10

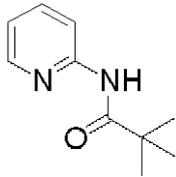
20

30

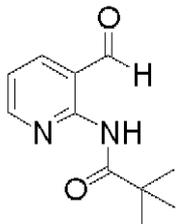
40

【表 7】

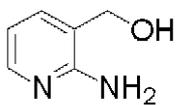
製造例 J - 1



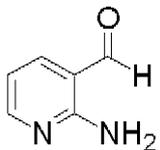
製造例 J - 2



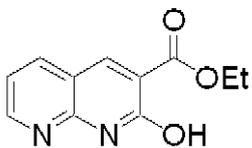
製造例 J - 3



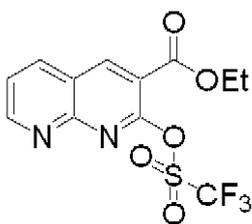
製造例 J - 4



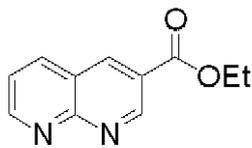
製造例 J - 5



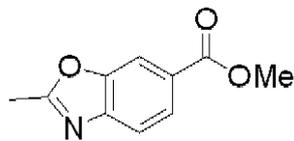
製造例 J - 6



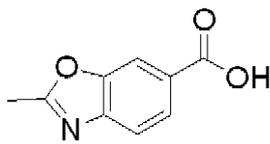
製造例 J - 7



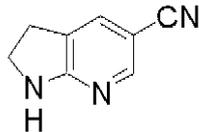
製造例 K - 1



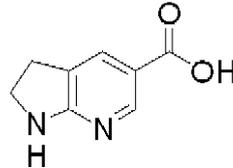
製造例 K - 2



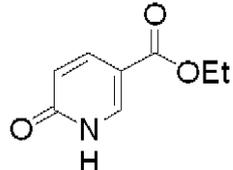
製造例 O - 1



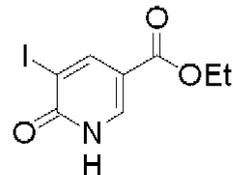
製造例 O - 2



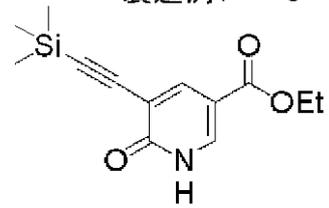
製造例 P - 1



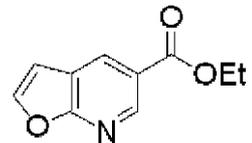
製造例 P - 2



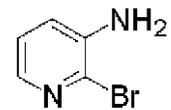
製造例 P - 3



製造例 P - 4



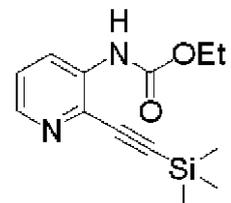
製造例 S - 1



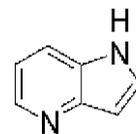
製造例 S - 2



製造例 S - 3



製造例 S - 4



10

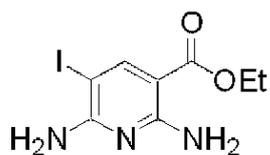
20

30

40

【表 8】

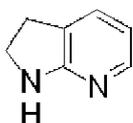
製造例 R-1



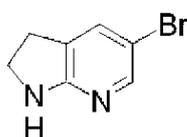
製造例 R-2



製造例 R-3



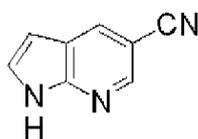
製造例 R-4



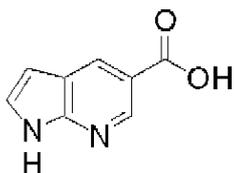
製造例 R-5



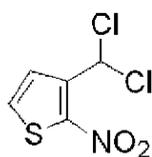
製造例 R-6



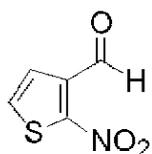
製造例 R-7



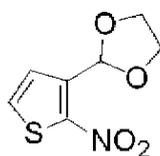
製造例 T-1



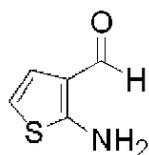
製造例 T-2



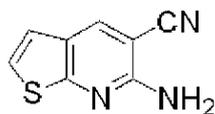
製造例 T-3



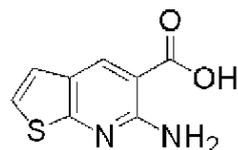
製造例 T-4



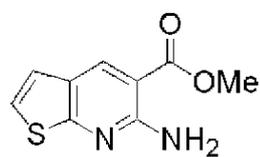
製造例 T-5



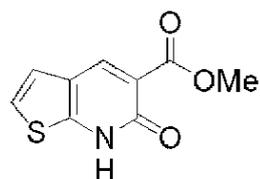
製造例 T-6



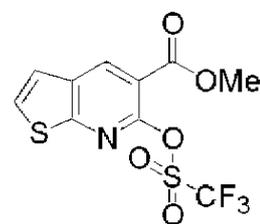
製造例 T-7



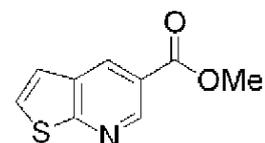
製造例 T-8



製造例 T-9



製造例 T-10



【 0 1 0 3 】

10

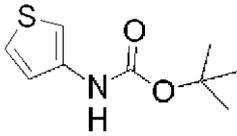
20

30

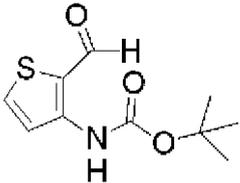
40

【表 9】

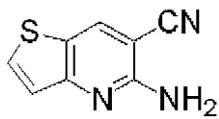
製造例U-1



製造例U-2



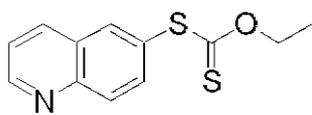
製造例U-3



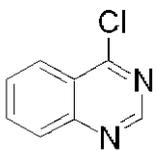
製造例U-4



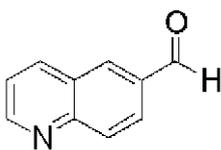
製造例W-1



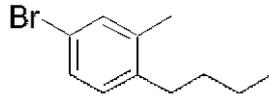
製造例X-1



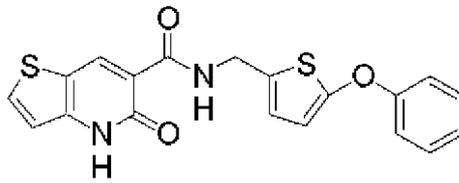
製造例Z-1



製造例Z-2

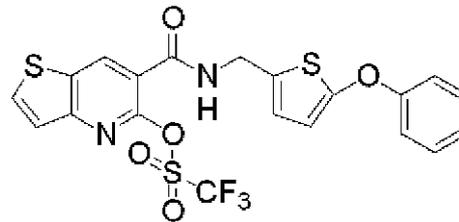


製造例U+-1



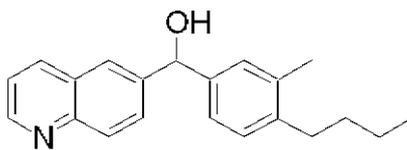
10

製造例U+-2

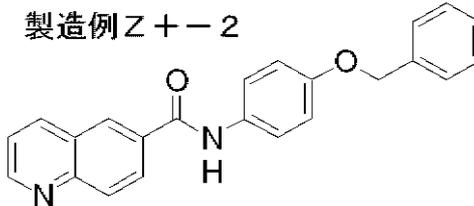


20

製造例Z+-1

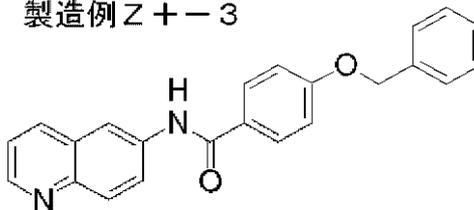


製造例Z+-2



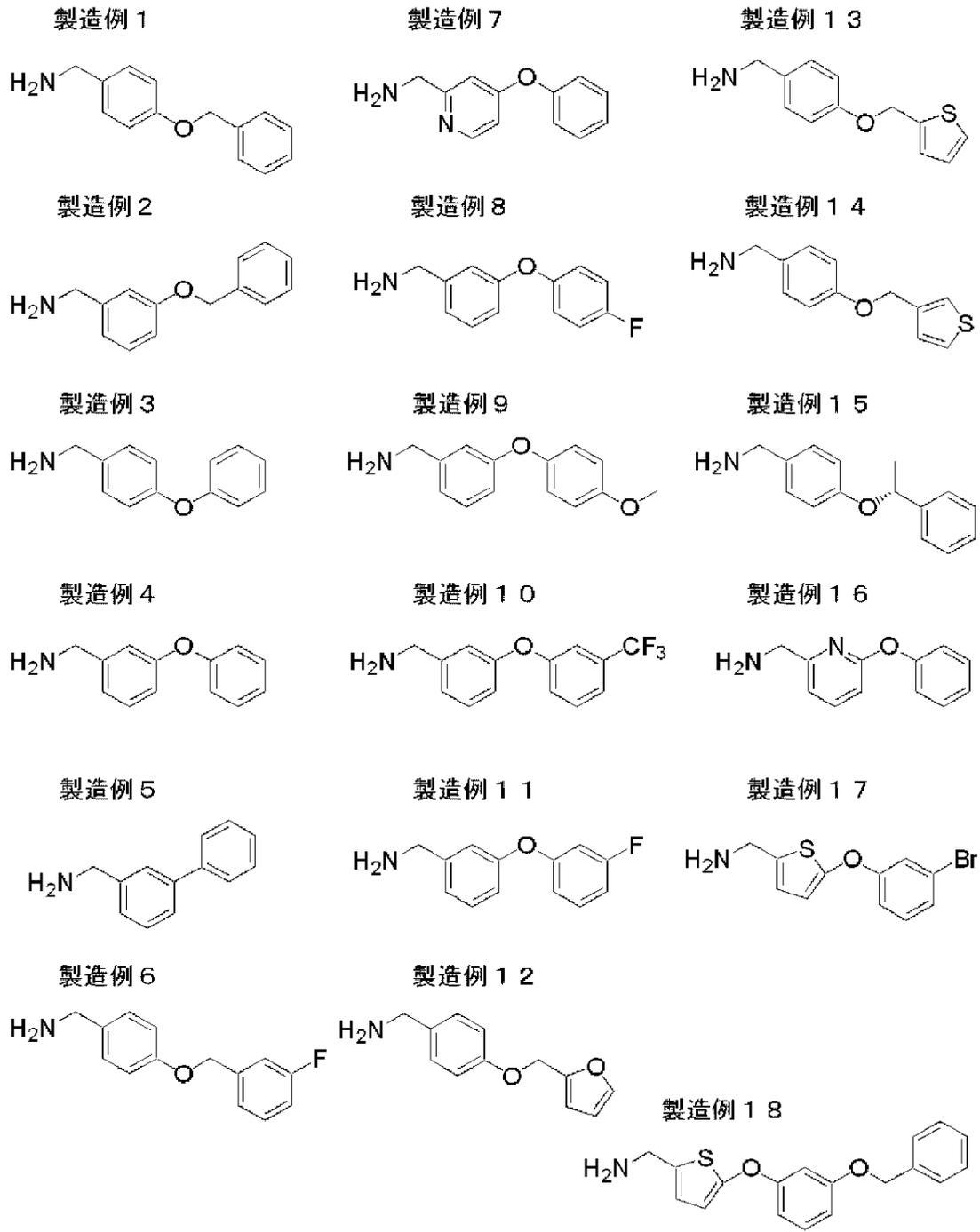
30

製造例Z+-3



40

【表 10】

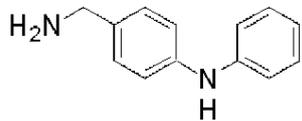


【 0 1 0 5 】

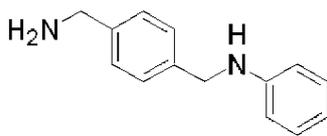
【表 1 1】



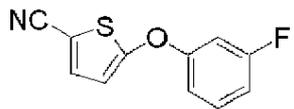
製造例 2 0



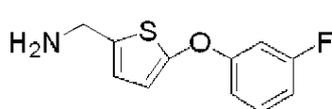
製造例 2 1



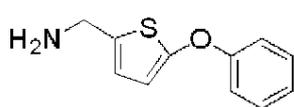
製造例 2 2



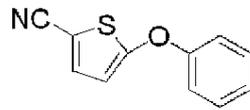
製造例 2 3



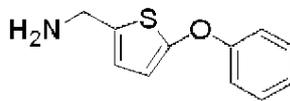
製造例 2 4



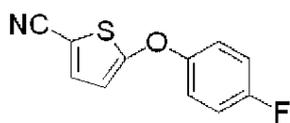
製造例 2 5



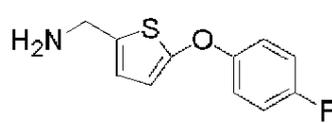
製造例 2 6



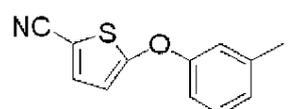
製造例 2 7



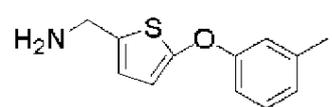
製造例 2 8



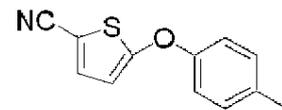
製造例 2 9



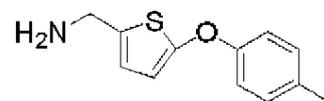
製造例 3 0



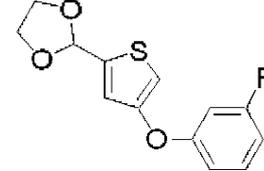
製造例 3 1



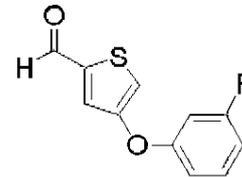
製造例 3 2



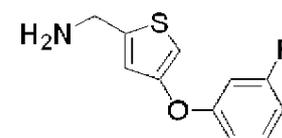
製造例 3 3



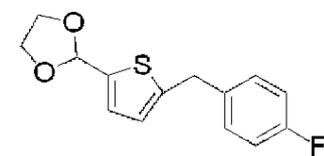
製造例 3 4



製造例 3 5



製造例 3 6



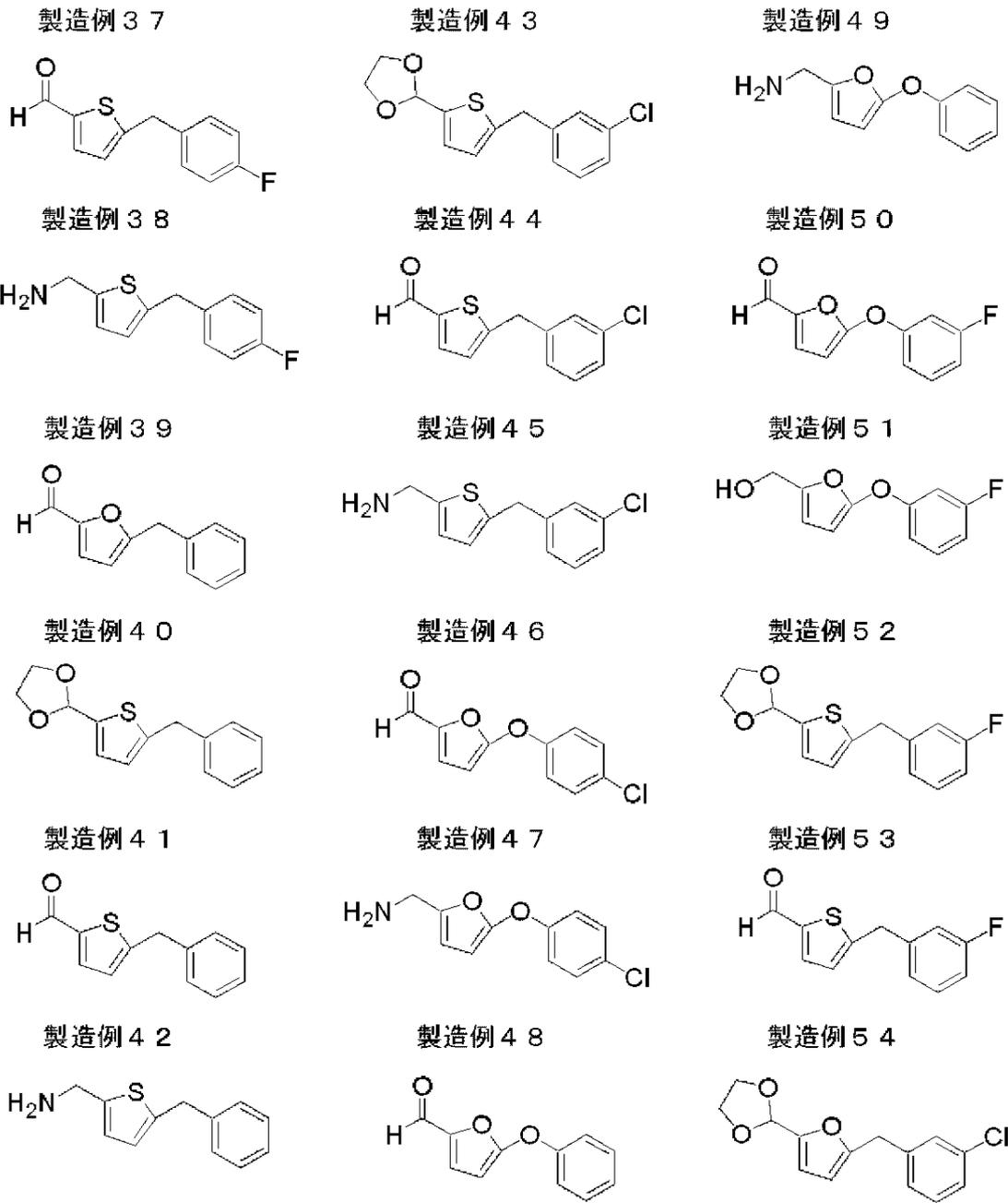
10

20

30

【 0 1 0 6 】

【表 1 2】



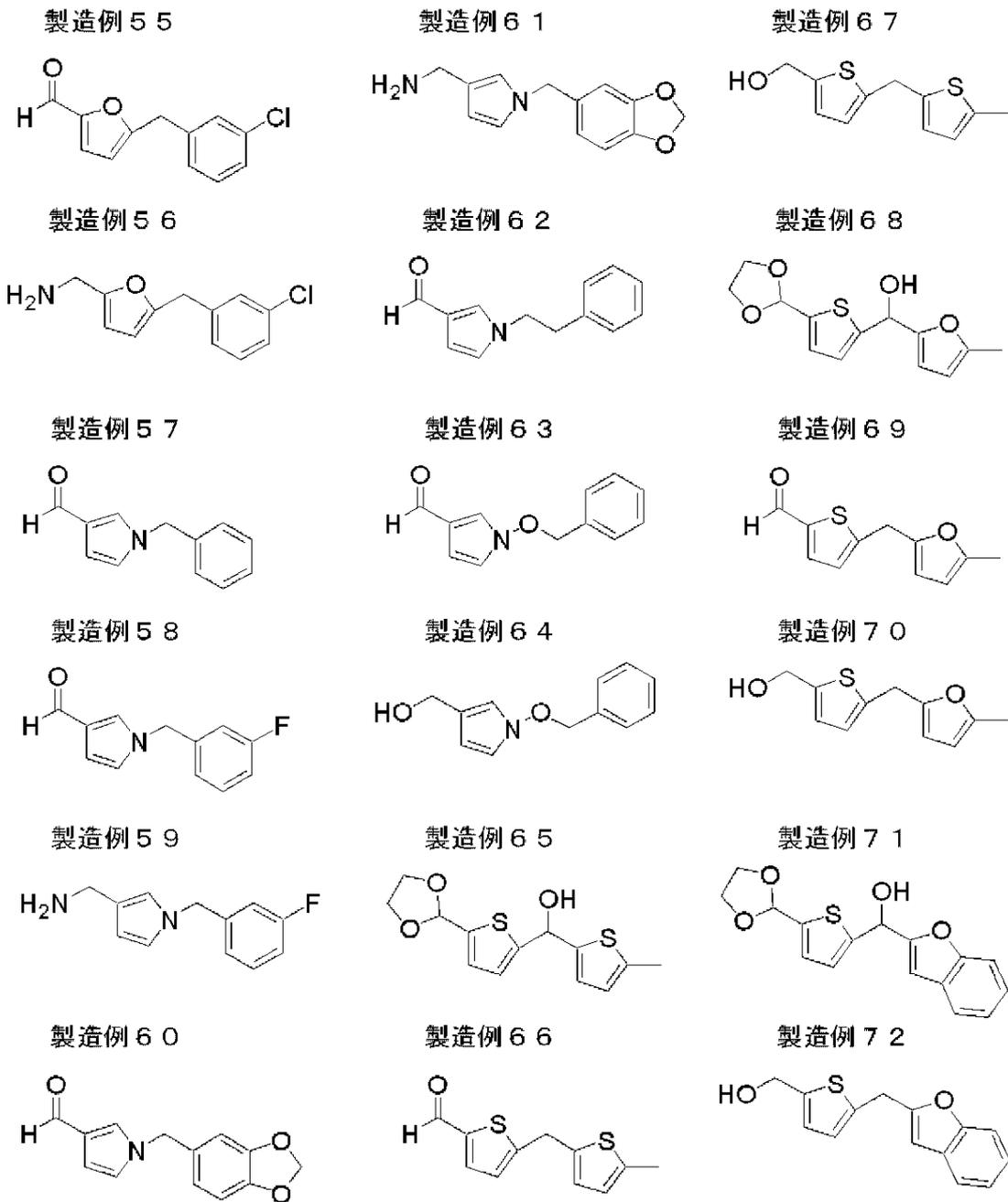
10

20

30

【 0 1 0 7 】

【表 1 3】



【 0 1 0 8 】

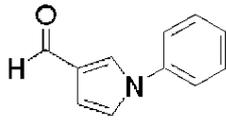
10

20

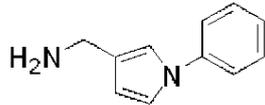
30

【表 1 4】

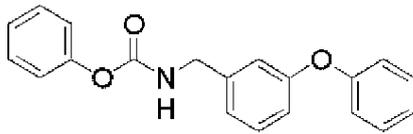
製造例 7 3



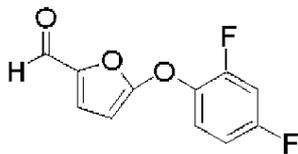
製造例 7 4



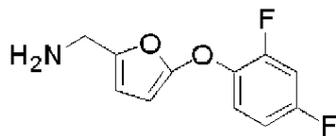
製造例 7 5



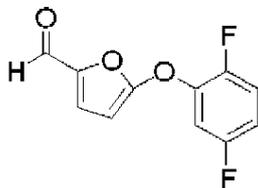
製造例 7 6



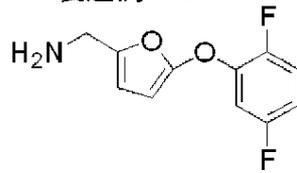
製造例 7 7



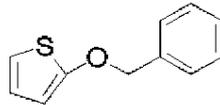
製造例 7 8



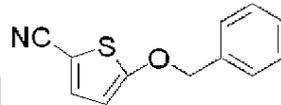
製造例 7 9



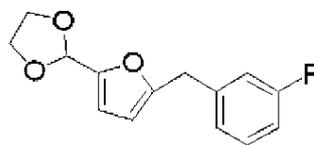
製造例 8 0



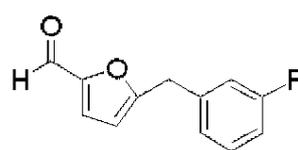
製造例 8 1



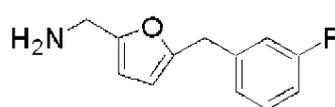
製造例 8 2



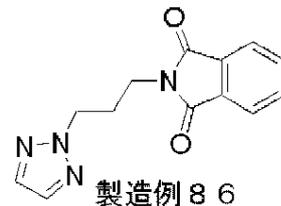
製造例 8 3



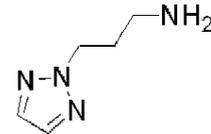
製造例 8 4



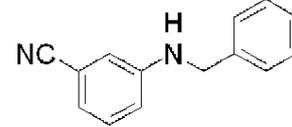
製造例 8 5



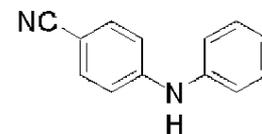
製造例 8 6



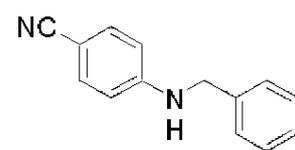
製造例 8 7



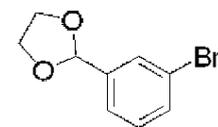
製造例 8 8



製造例 8 9



製造例 9 0

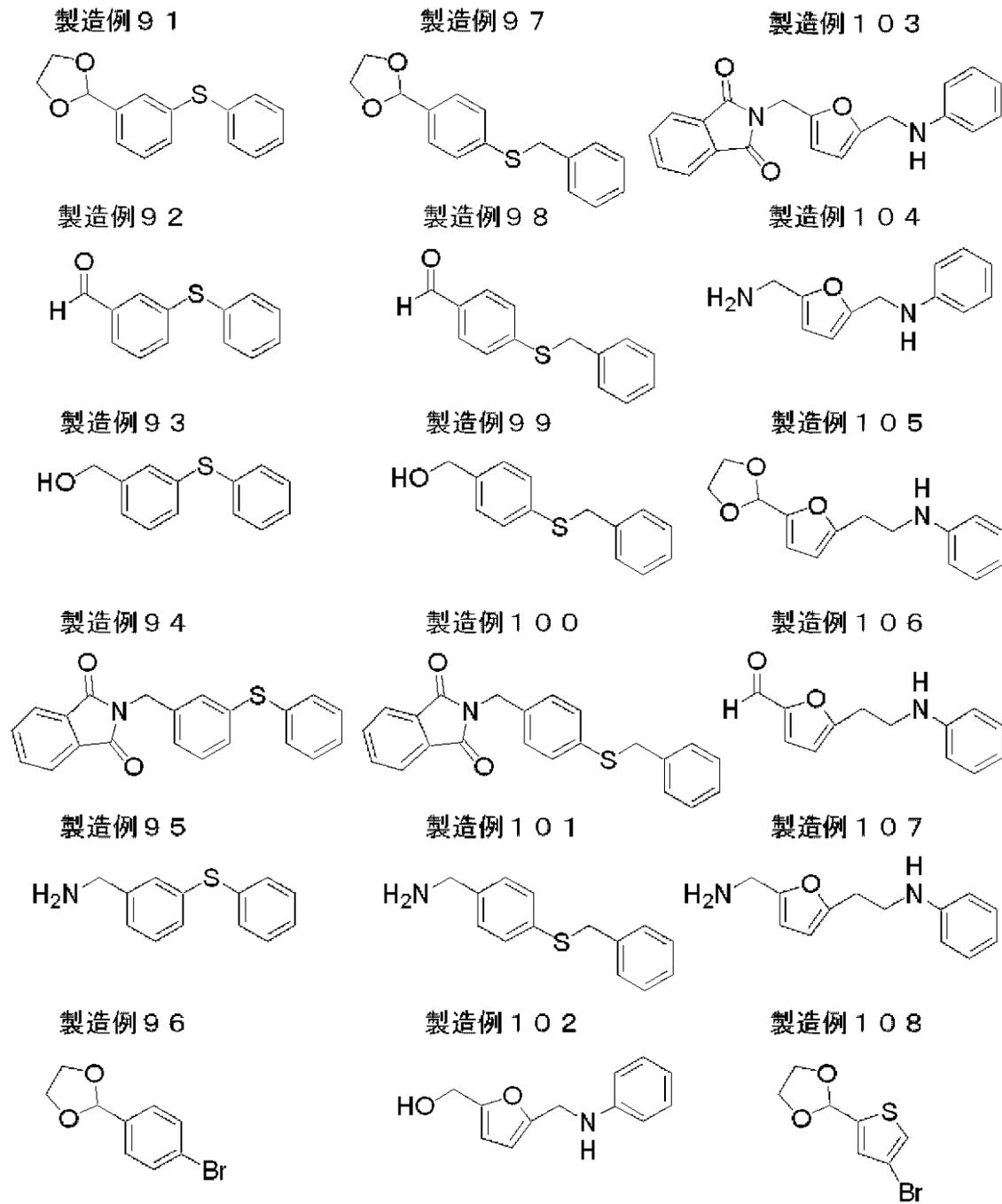


10

20

30

【表 15】



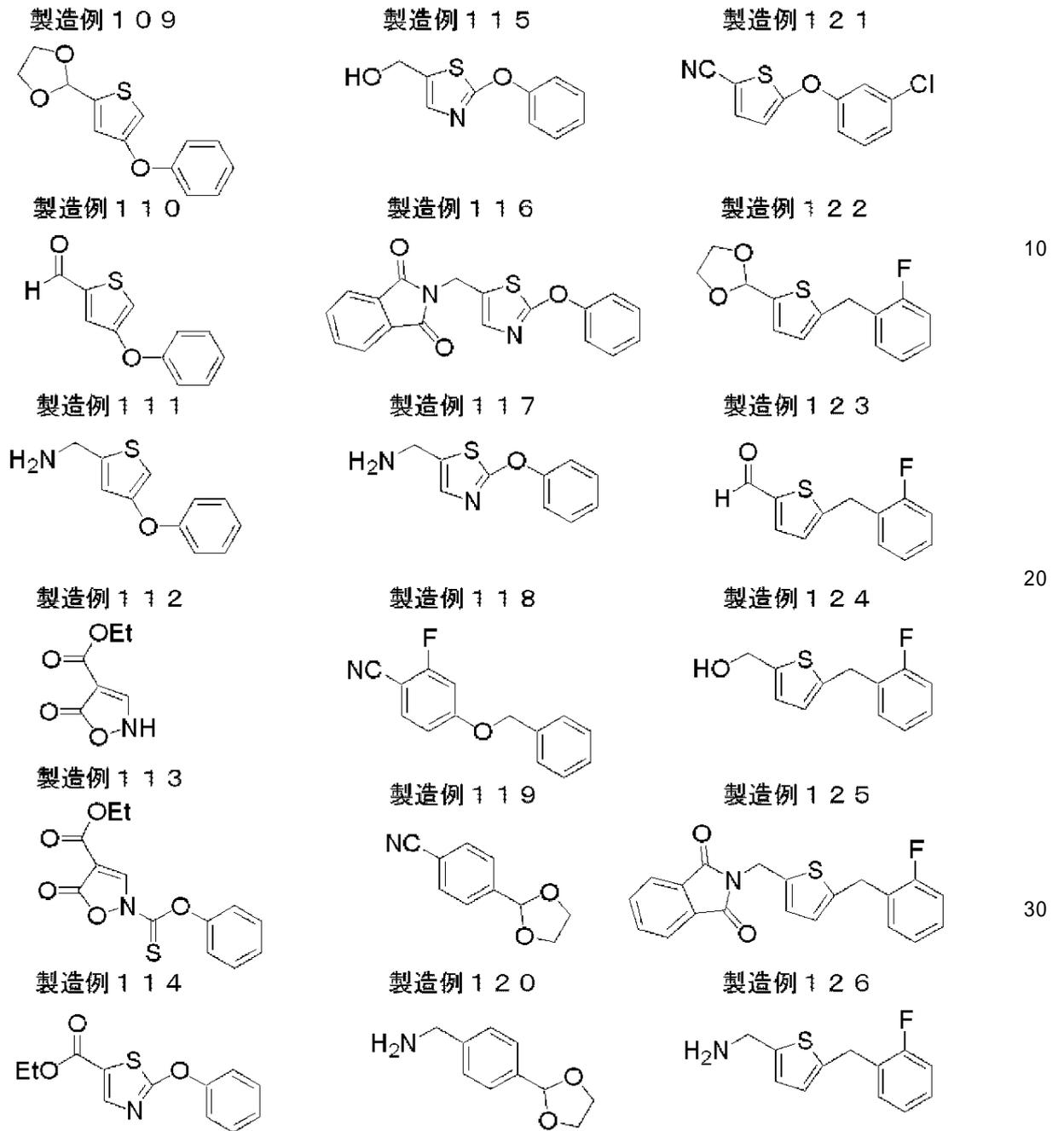
10

20

30

【 0 1 1 0 】

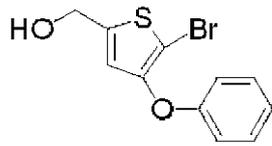
【表 16】



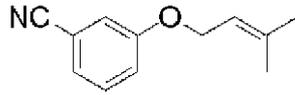
【 0 1 1 1 】

【表 17】

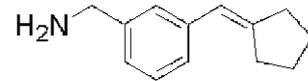
製造例 127



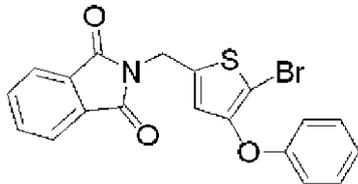
製造例 133



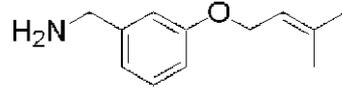
製造例 139



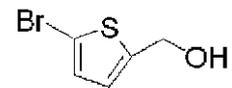
製造例 128



製造例 134

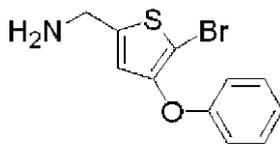


製造例 140

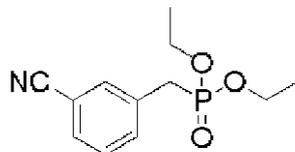


10

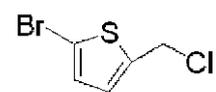
製造例 129



製造例 135

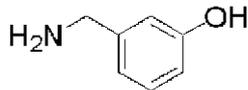


製造例 141

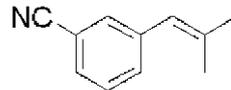


20

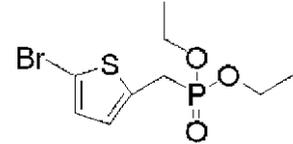
製造例 130



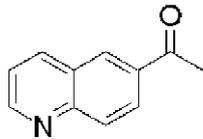
製造例 136



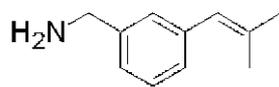
製造例 142



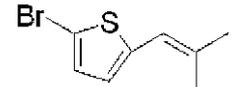
製造例 131



製造例 137

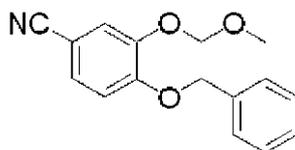


製造例 143

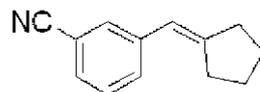


30

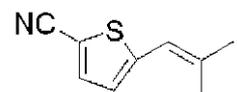
製造例 132



製造例 138

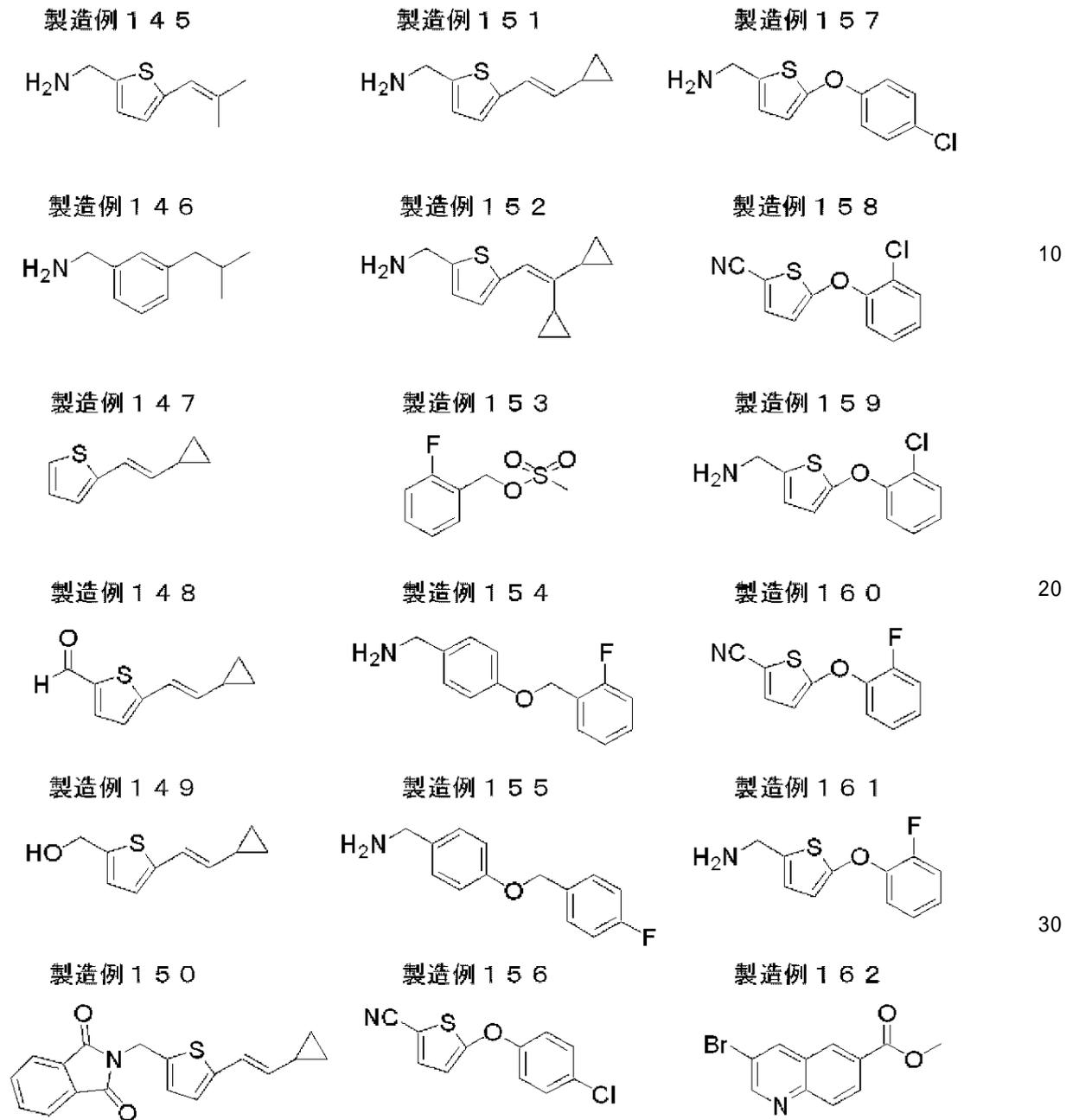


製造例 144



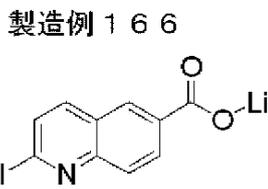
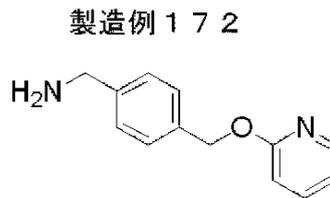
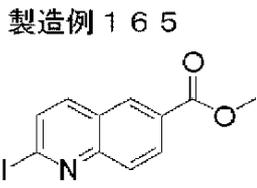
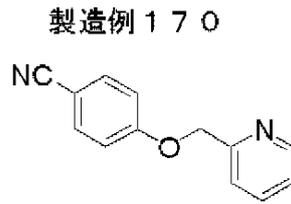
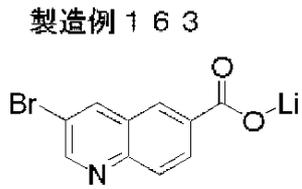
【 0 1 1 2 】

【表 18】

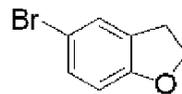


【0113】

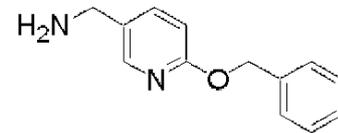
【表 19】



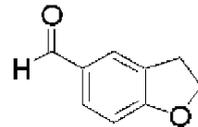
製造例 173



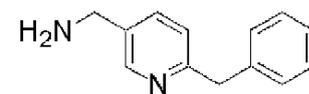
製造例 179



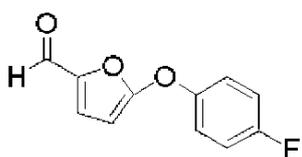
製造例 174



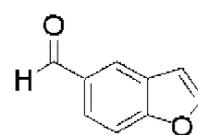
製造例 180



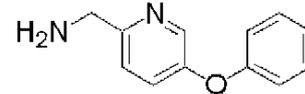
製造例 168



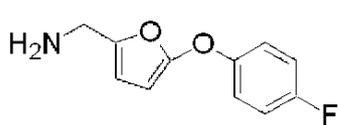
製造例 175



製造例 181



製造例 169



【 0 1 1 4 】

10

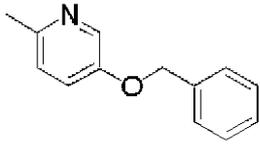
20

30

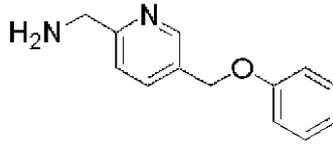
40

【表 20】

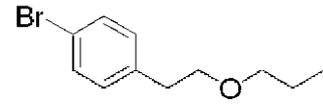
製造例 182



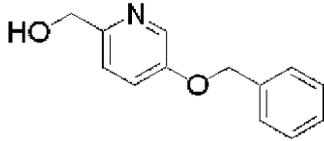
製造例 189



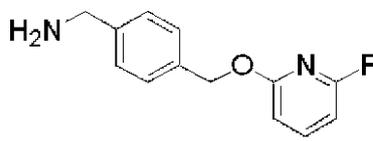
製造例 195



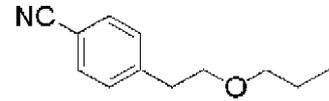
製造例 183



製造例 190

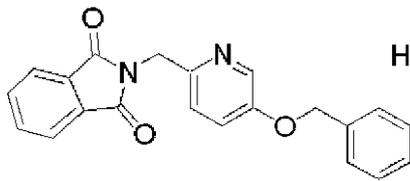


製造例 196

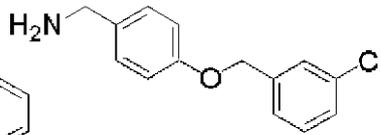


10

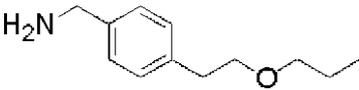
製造例 184



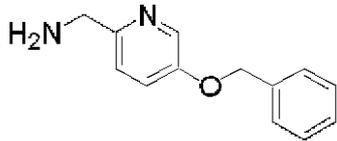
製造例 191



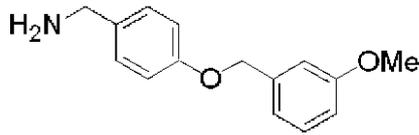
製造例 197



製造例 185

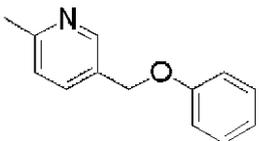


製造例 192

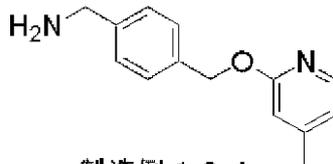


20

製造例 186



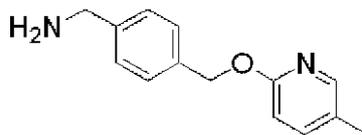
製造例 193



製造例 187

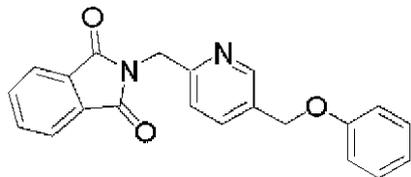


製造例 194



30

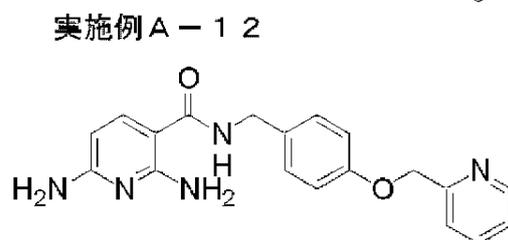
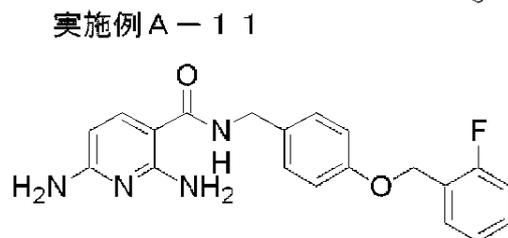
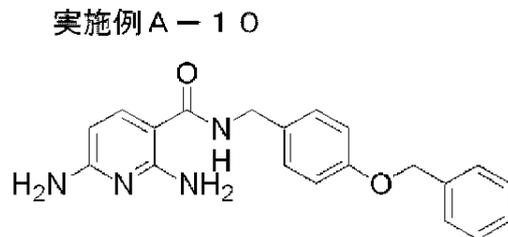
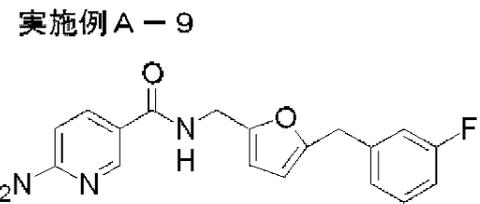
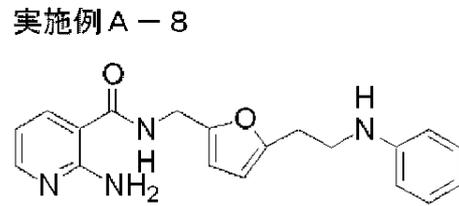
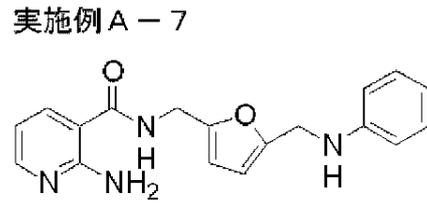
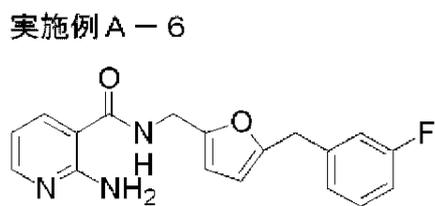
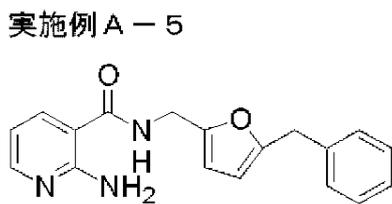
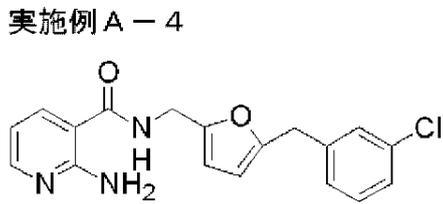
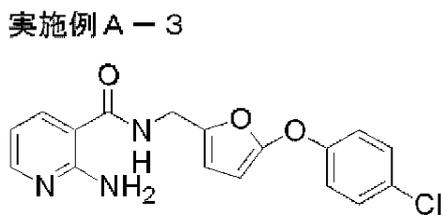
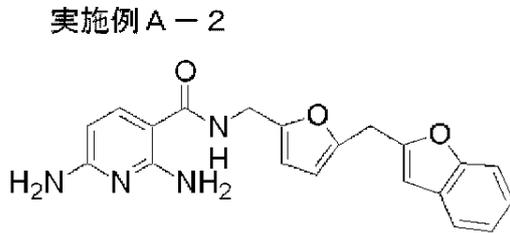
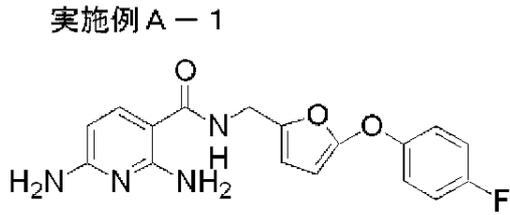
製造例 188



40

【 0 1 1 5 】

【表 2 1】



10

20

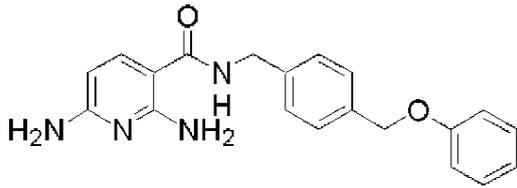
30

40

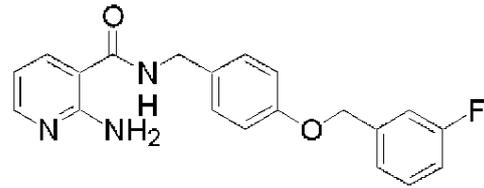
【 0 1 1 6 】

【表 2 2】

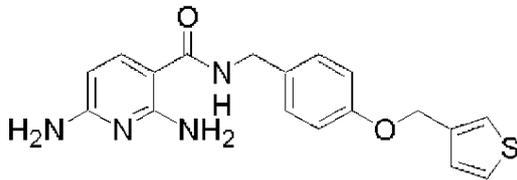
实施例 A-13



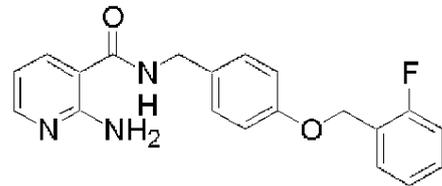
实施例 A-19



实施例 A-14

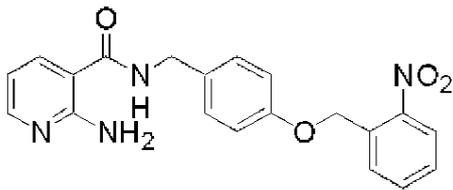


实施例 A-20

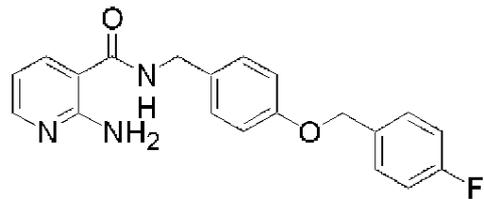


10

实施例 A-15



实施例 A-21

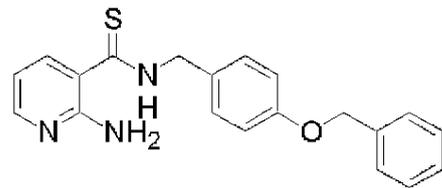


20

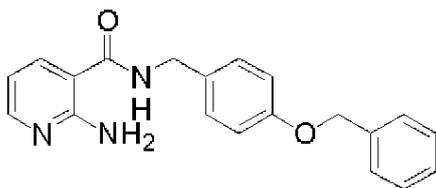
实施例 A-16



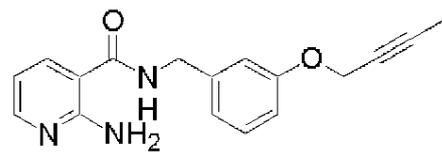
实施例 A-22



实施例 A-17

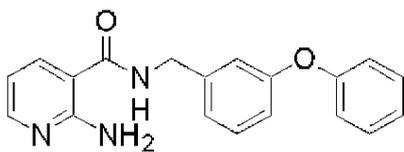


实施例 A-23

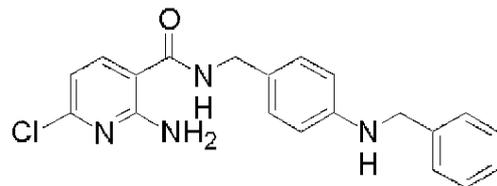


30

实施例 A-18



实施例 A-24

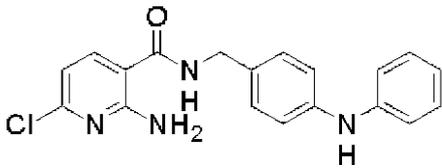


40

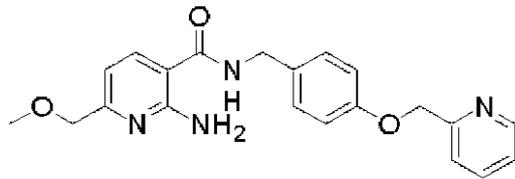
【0117】

【表 2 3】

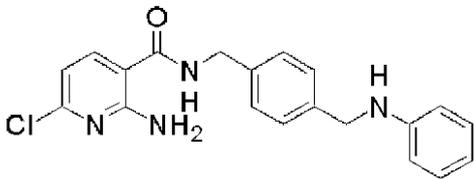
实施例 A-25



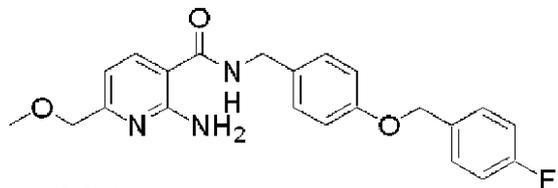
实施例 A-31



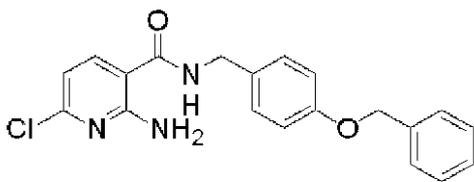
实施例 A-26



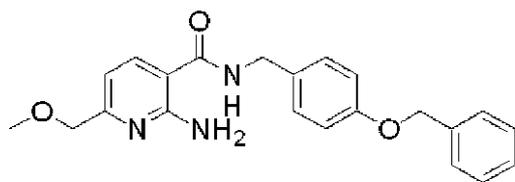
实施例 A-32



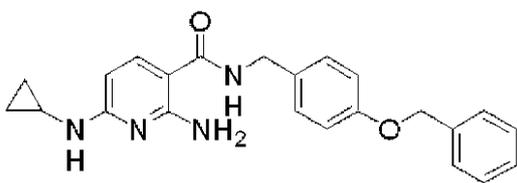
实施例 A-27



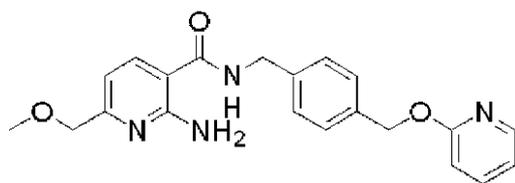
实施例 A-33



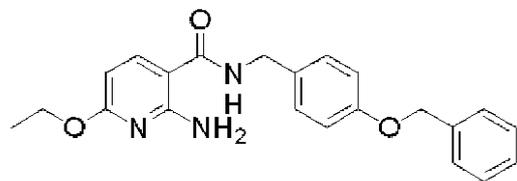
实施例 A-28



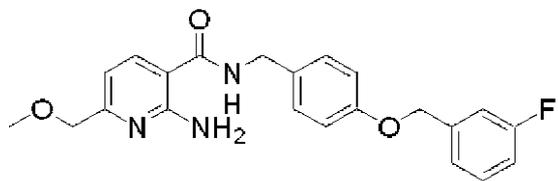
实施例 A-34



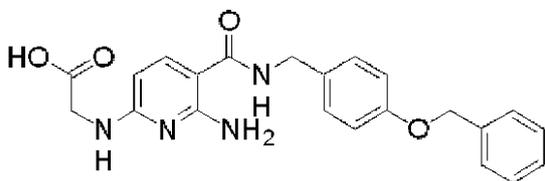
实施例 A-29



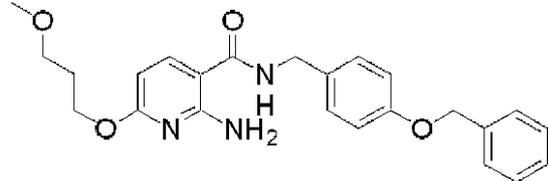
实施例 A-35



实施例 A-30



实施例 A-36



【 0 1 1 8 】

10

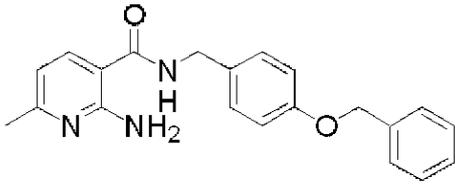
20

30

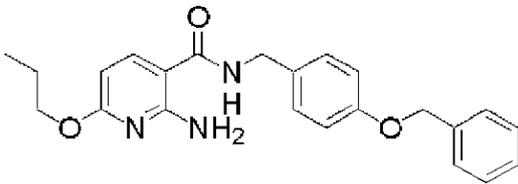
40

【表 2 4】

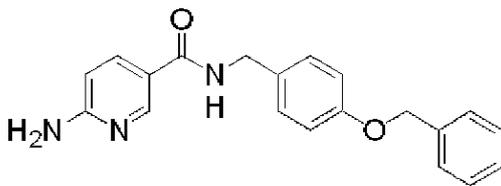
实施例 A-37



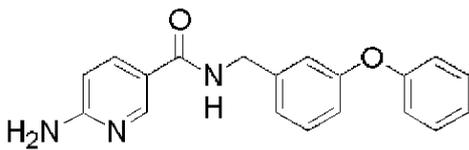
实施例 A-38



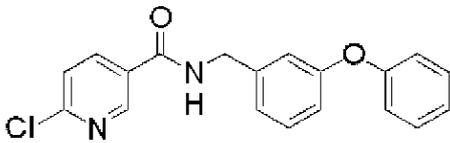
实施例 A-39



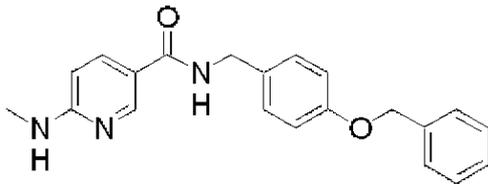
实施例 A-40



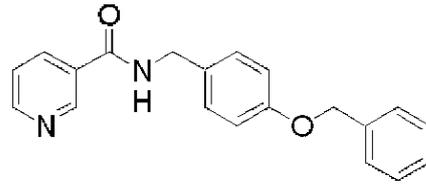
实施例 A-41



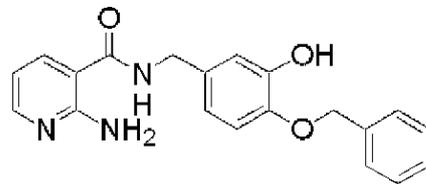
实施例 A-42



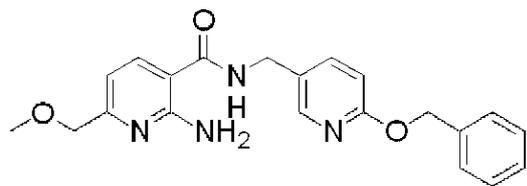
实施例 A-43



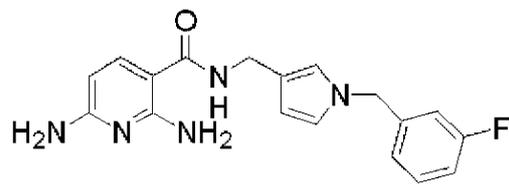
实施例 A-44



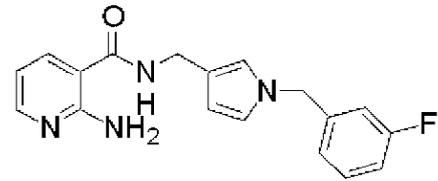
实施例 A-45



实施例 A-46



实施例 A-47



实施例 A-48



10

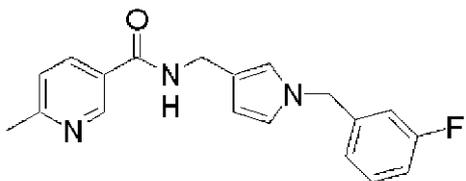
20

30

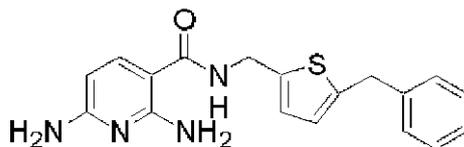
40

【表 25】

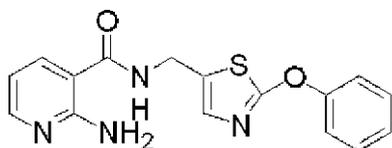
实施例 A-49



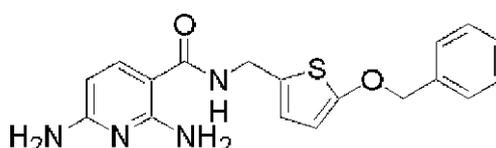
实施例 A-55



实施例 A-50

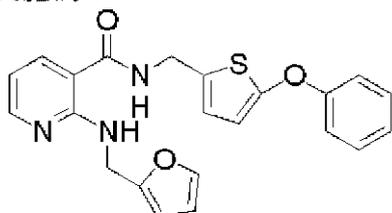


实施例 A-56

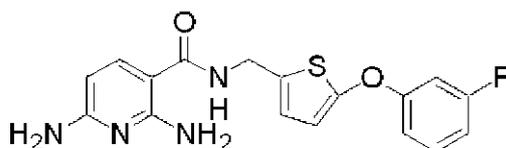


10

实施例 A-51



实施例 A-57



20

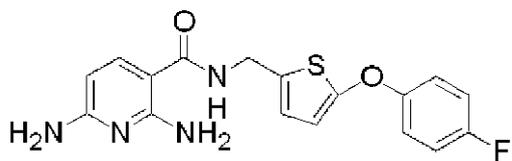
实施例 A-52



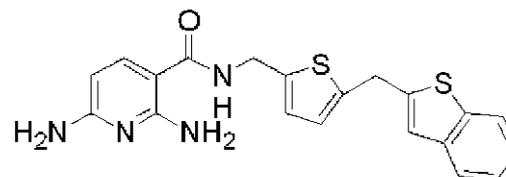
实施例 A-58



实施例 A-53

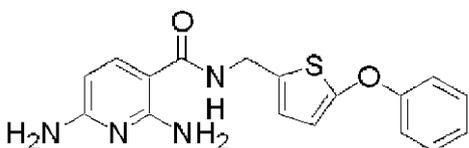


实施例 A-59

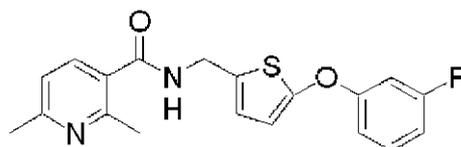


30

实施例 A-54



实施例 A-60

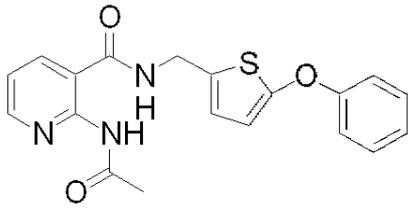


【0120】

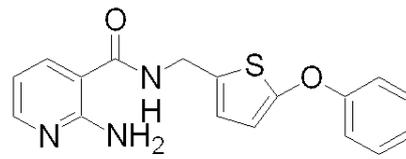
40

【表 2 6】

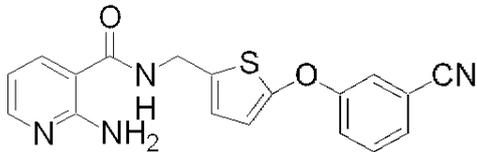
实施例 A-6 1



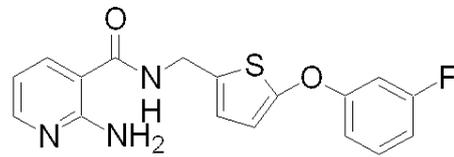
实施例 A-6 7



实施例 A-6 2

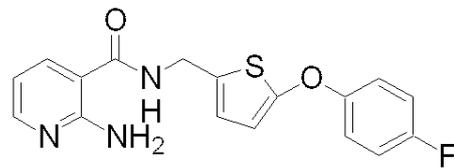


实施例 A-6 8



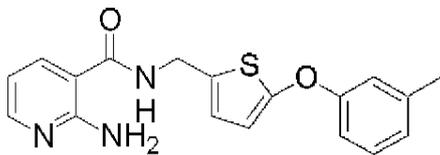
10

实施例 A-6 9

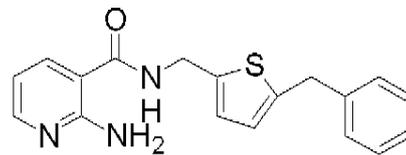


20

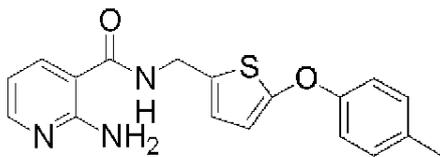
实施例 A-6 4



实施例 A-7 0



实施例 A-6 5

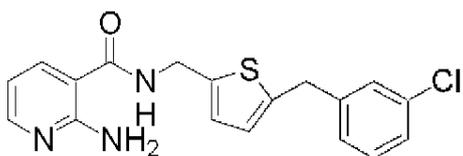


实施例 A-7 1

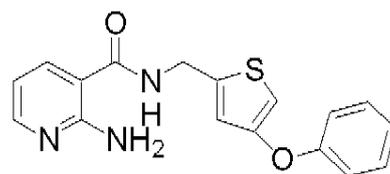


30

实施例 A-6 6



实施例 A-7 2

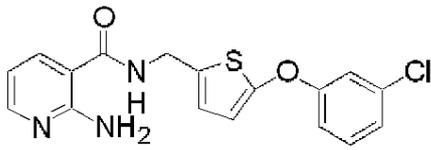


40

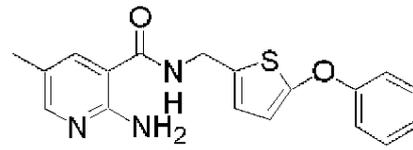
【 0 1 2 1 】

【表 27】

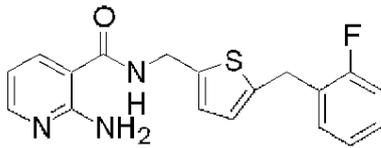
实施例 A-73



实施例 A-79



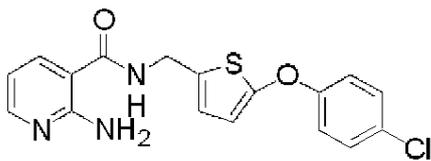
实施例 A-74



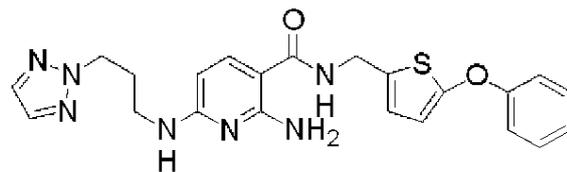
实施例 A-80



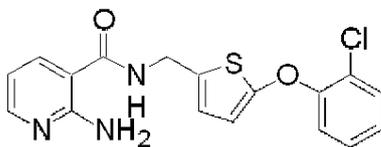
实施例 A-75



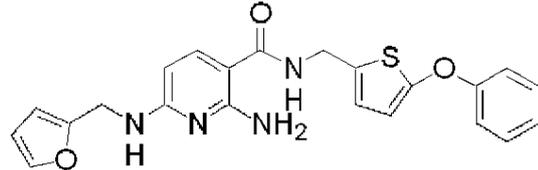
实施例 A-81



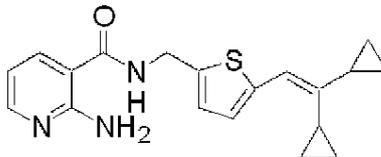
实施例 A-76



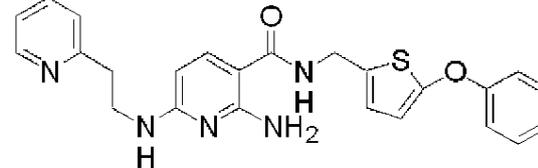
实施例 A-82



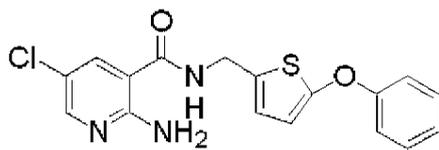
实施例 A-77



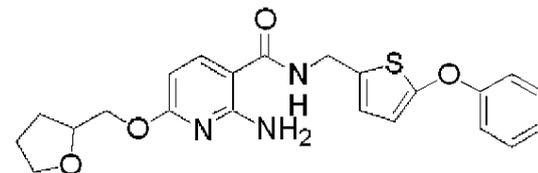
实施例 A-83



实施例 A-78



实施例 A-84



【0122】

10

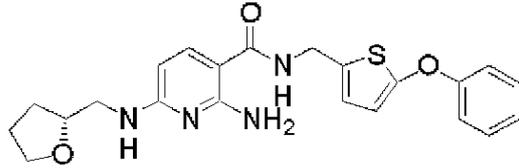
20

30

40

【表 2 8】

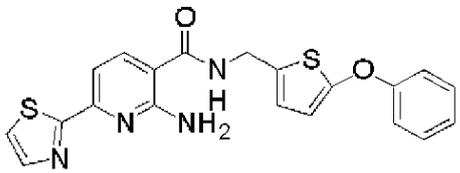
实施例 A-85



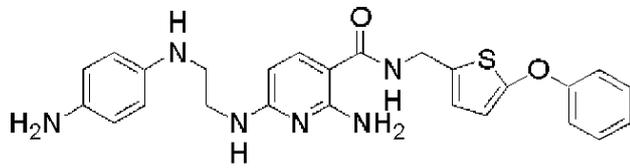
实施例 A-91



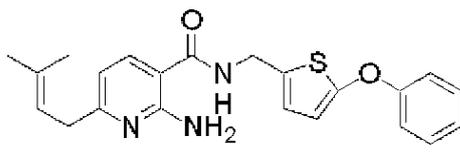
实施例 A-86



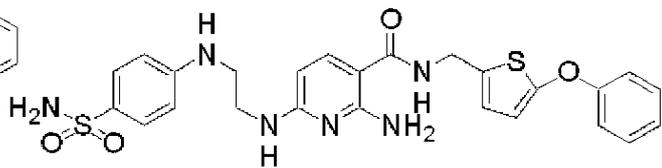
实施例 A-92



实施例 A-87



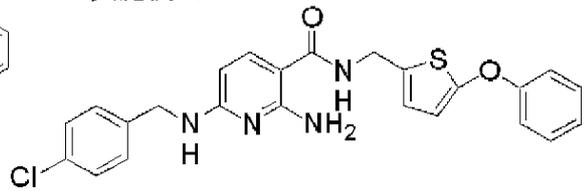
实施例 A-93



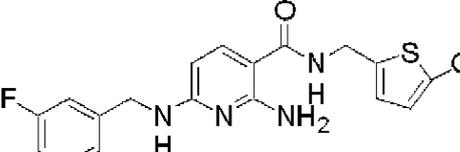
实施例 A-88



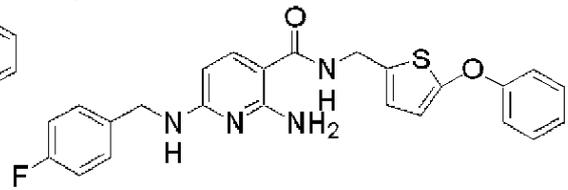
实施例 A-94



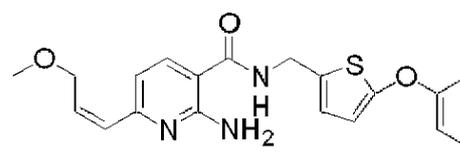
实施例 A-89



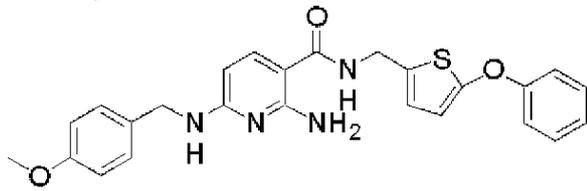
实施例 A-95



实施例 A-90



实施例 A-96



【 0 1 2 3 】

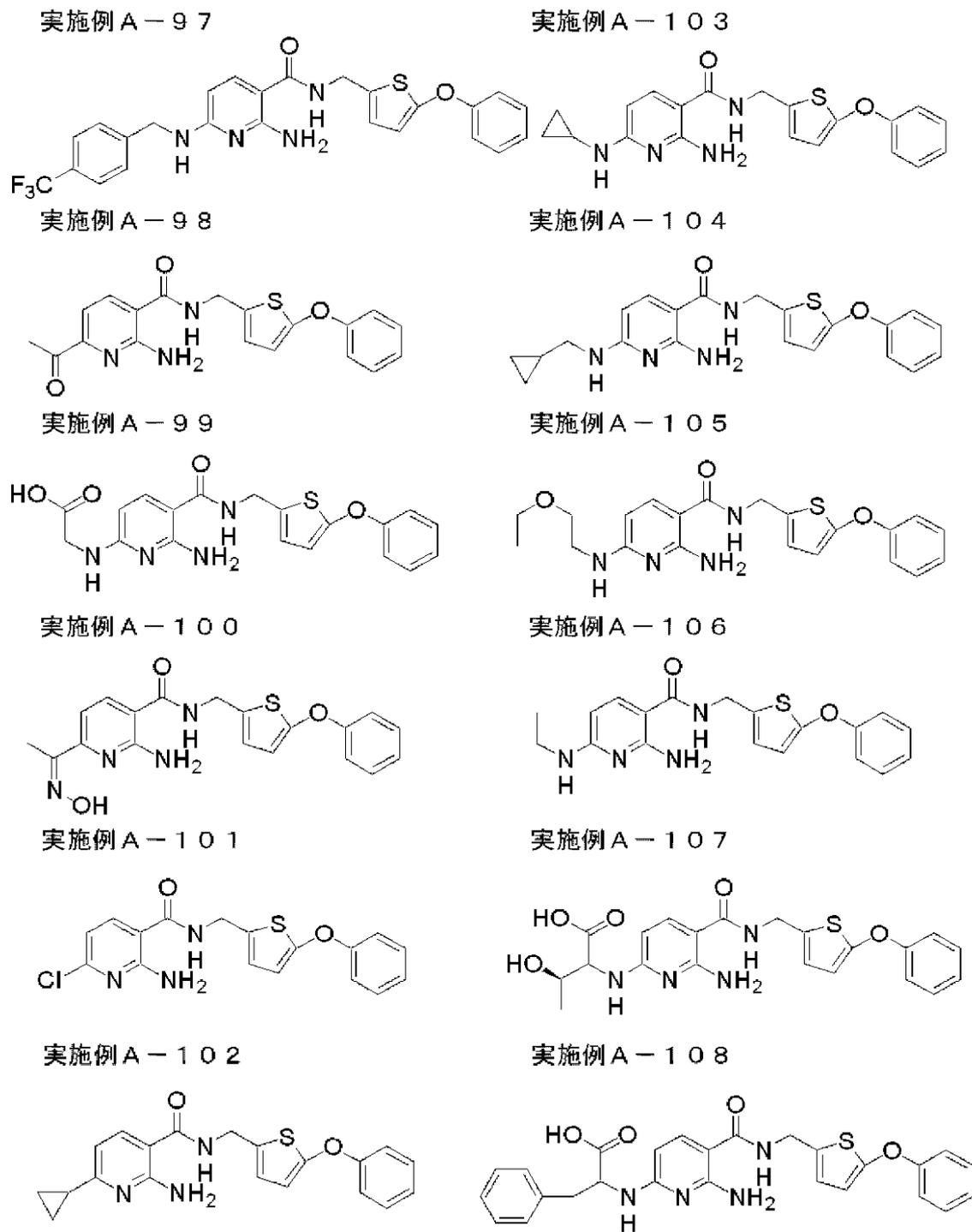
10

20

30

40

【表 2 9】



10

20

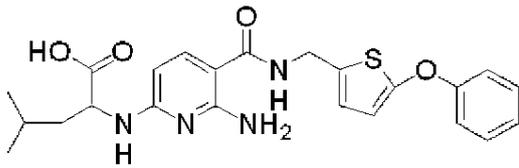
30

40

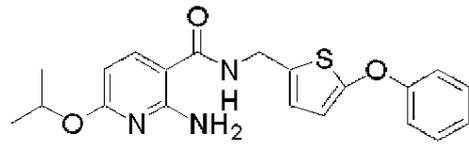
【 0 1 2 4 】

【表 3 0】

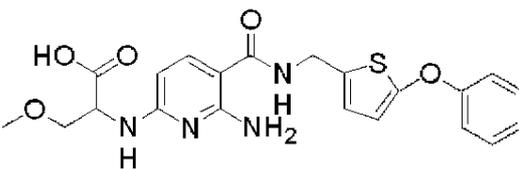
实施例 A-109



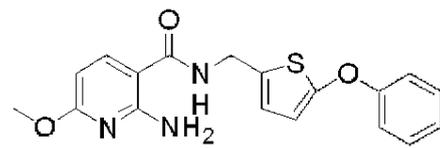
实施例 A-115



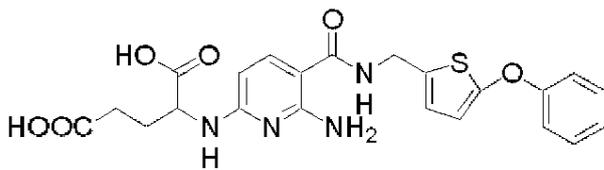
实施例 A-110



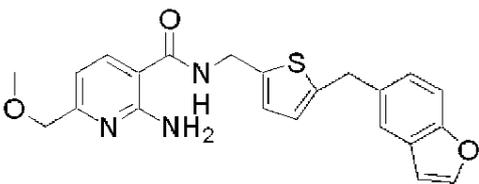
实施例 A-116



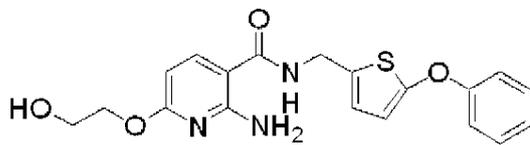
实施例 A-111



实施例 A-117



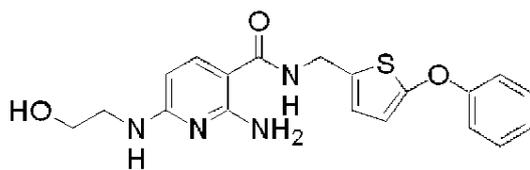
实施例 A-112



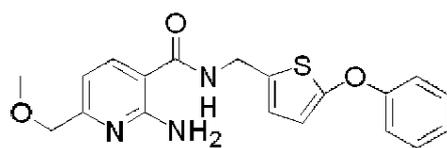
实施例 A-118



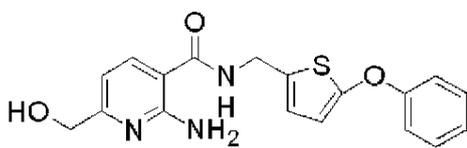
实施例 A-113



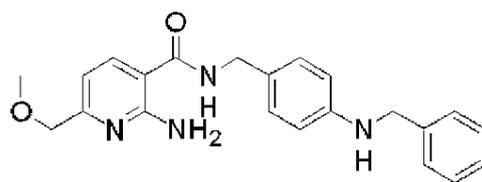
实施例 A-119



实施例 A-114



实施例 A-120



【 0 1 2 5 】

10

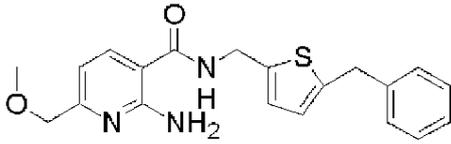
20

30

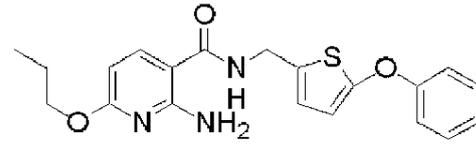
40

【表 3 1】

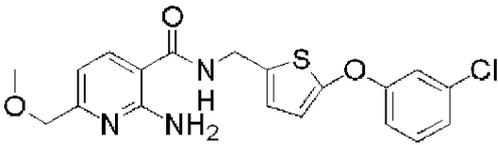
实施例 A-121



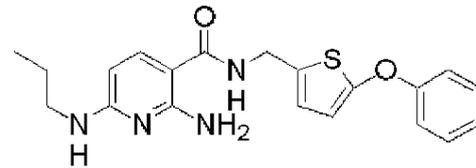
实施例 A-127



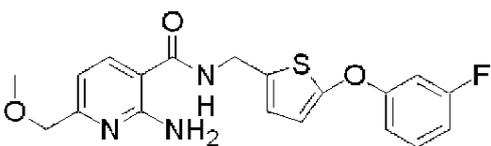
实施例 A-122



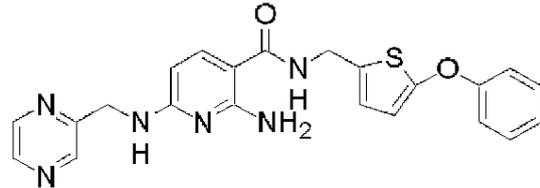
实施例 A-128



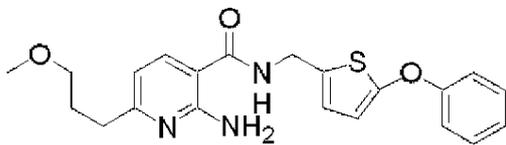
实施例 A-123



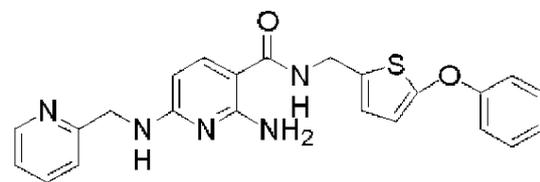
实施例 A-129



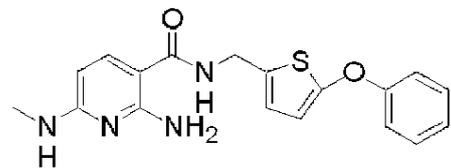
实施例 A-124



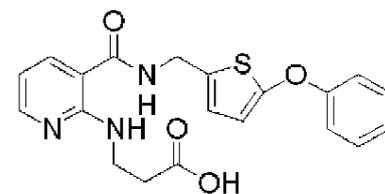
实施例 A-130



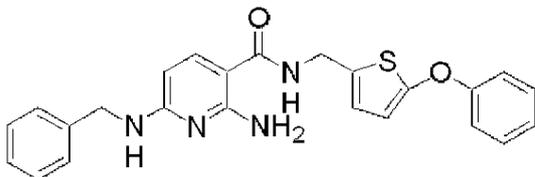
实施例 A-125



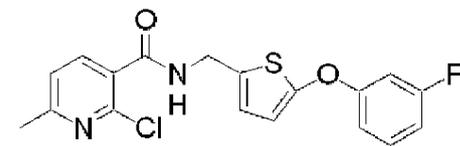
实施例 A-131



实施例 A-126



实施例 A-132



【 0 1 2 6 】

10

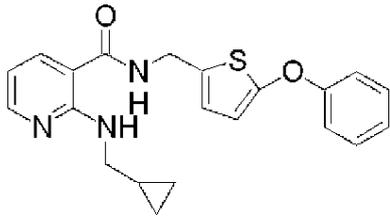
20

30

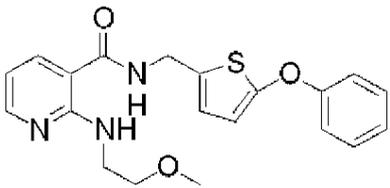
40

【表 3 2】

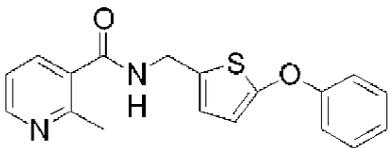
实施例 A-133



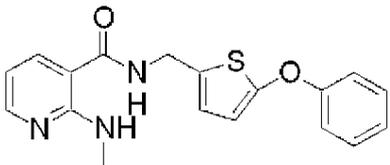
实施例 A-134



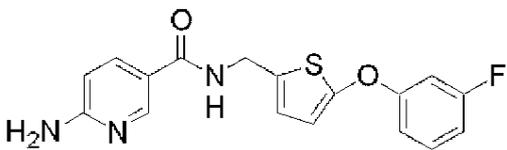
实施例 A-135



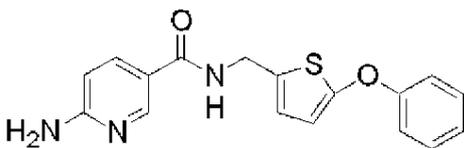
实施例 A-136



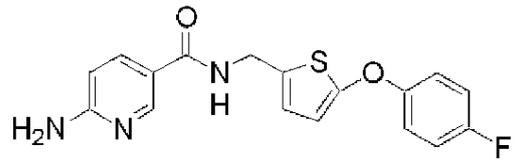
实施例 A-137



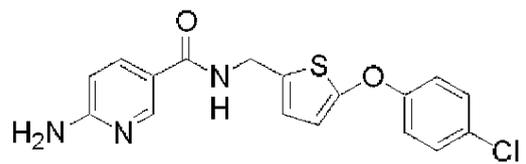
实施例 A-138



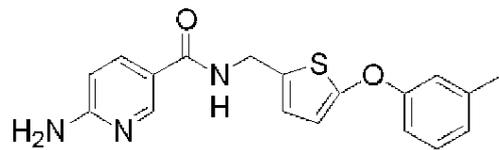
实施例 A-139



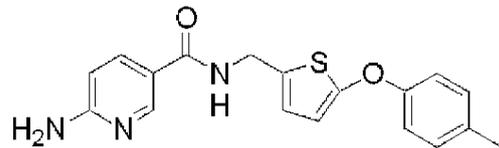
实施例 A-140



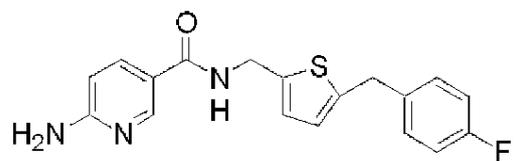
实施例 A-141



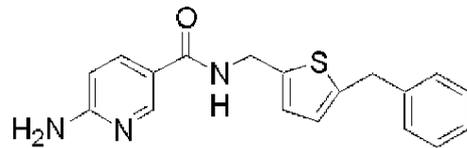
实施例 A-142



实施例 A-143



实施例 A-144



【 0 1 2 7 】

10

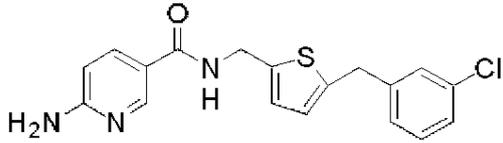
20

30

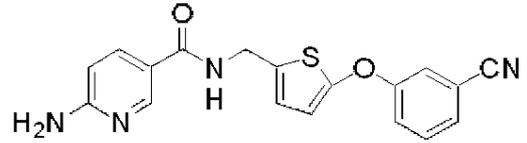
40

【表 3 3】

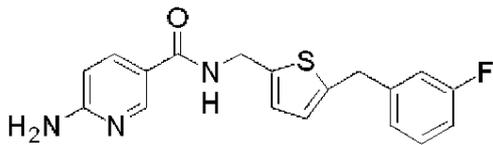
实施例 A-145



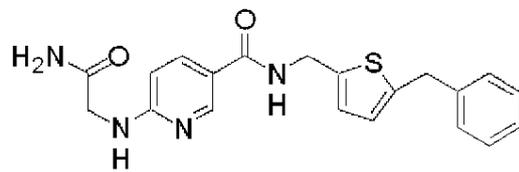
实施例 A-151



实施例 A-146

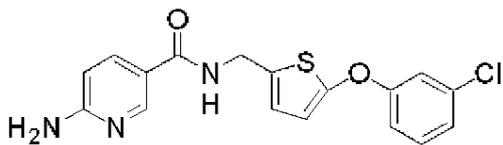


实施例 A-152

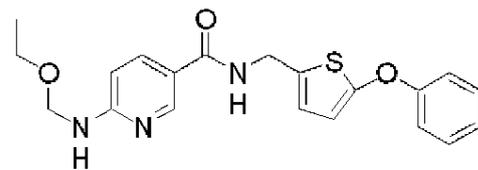


10

实施例 A-147

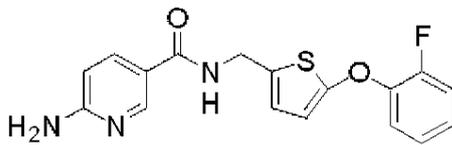


实施例 A-153

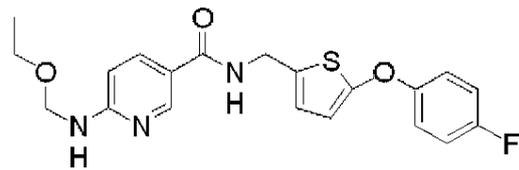


20

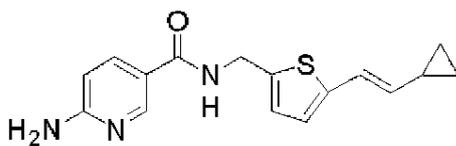
实施例 A-148



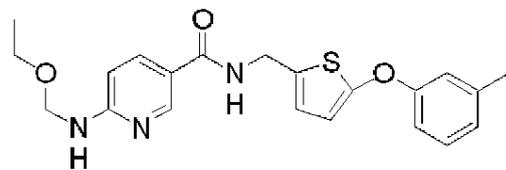
实施例 A-154



实施例 A-149

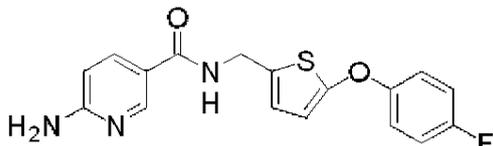


实施例 A-155

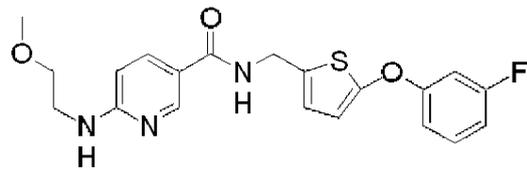


30

实施例 A-150



实施例 A-156

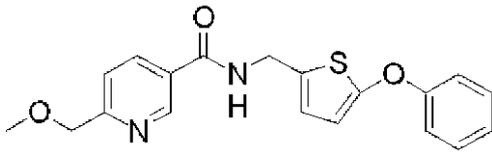


40

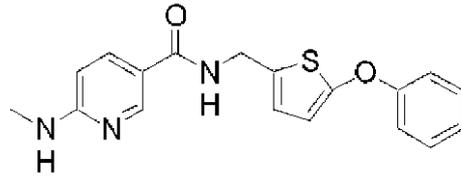
【 0 1 2 8 】

【表 3 4】

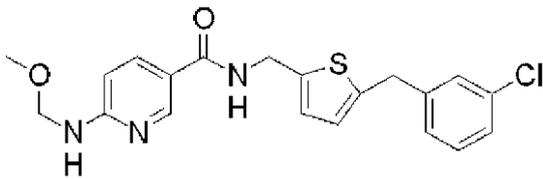
实施例 A-157



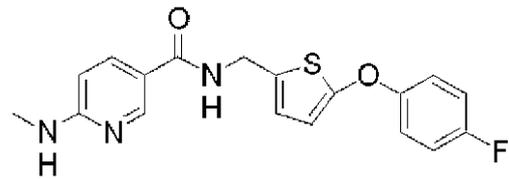
实施例 A-163



实施例 A-158

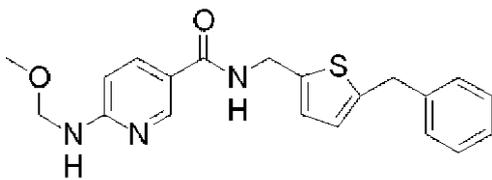


实施例 A-164

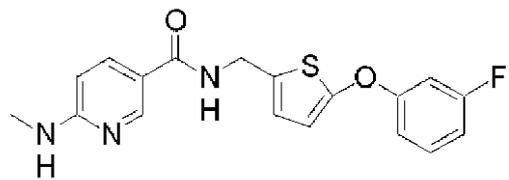


10

实施例 A-159

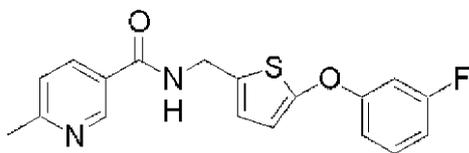


实施例 A-165

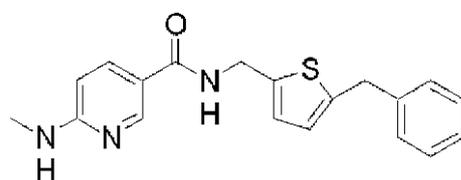


20

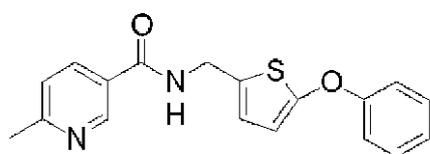
实施例 A-160



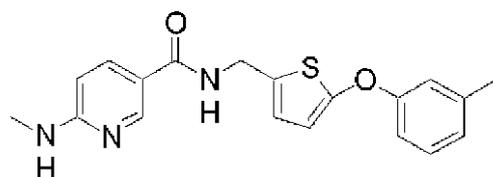
实施例 A-166



实施例 A-161

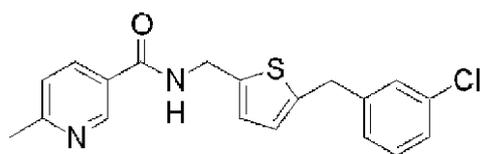


实施例 A-167

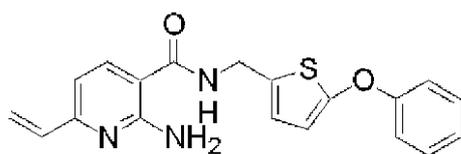


30

实施例 A-162



实施例 A-168

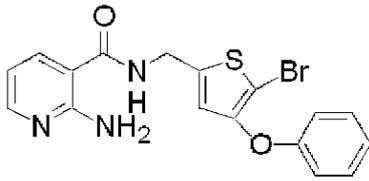


40

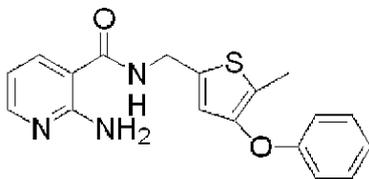
【 0 1 2 9 】

【表 3 5】

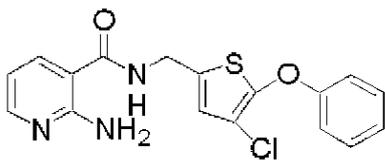
实施例 A-169



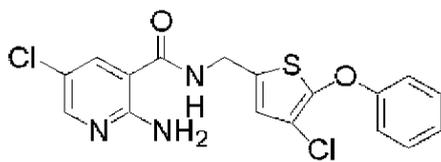
实施例 A-170



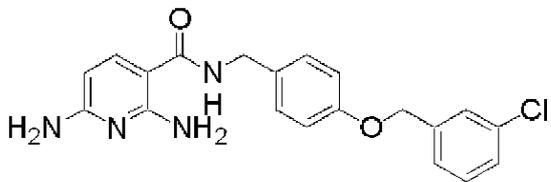
实施例 A-171



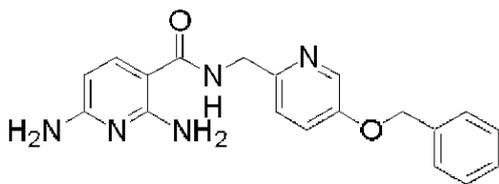
实施例 A-172



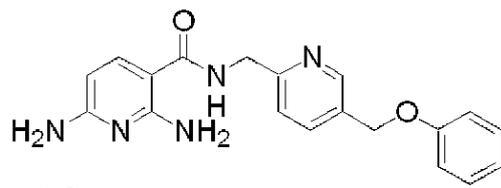
实施例 A-173



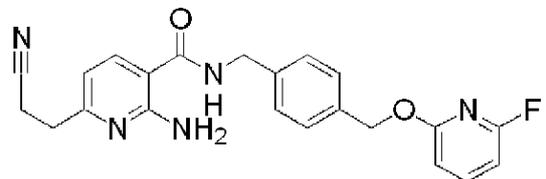
实施例 A-174



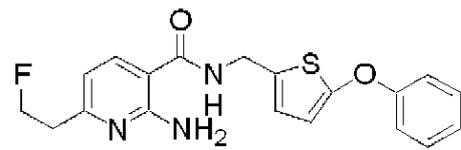
实施例 A-175



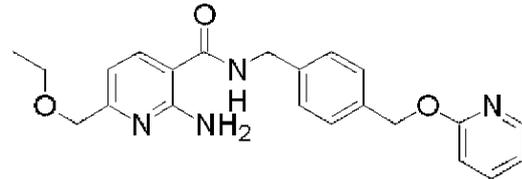
实施例 A-176



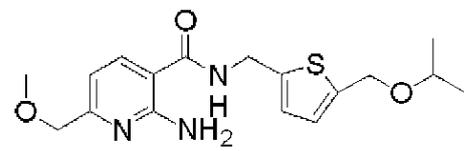
实施例 A-177



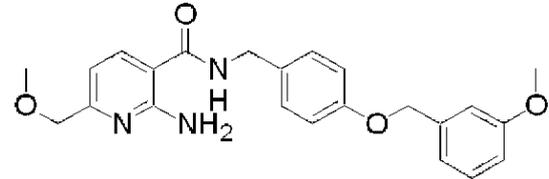
实施例 A-178



实施例 A-179



实施例 A-180



【 0 1 3 0 】

10

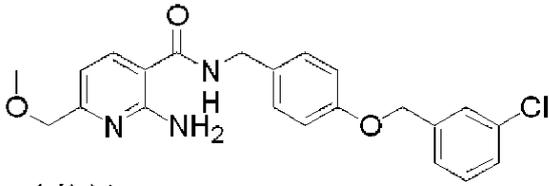
20

30

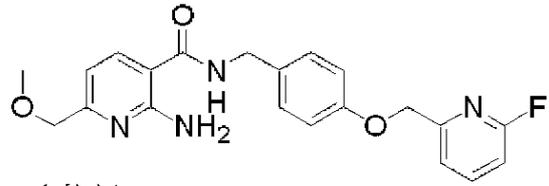
40

【表 3 6】

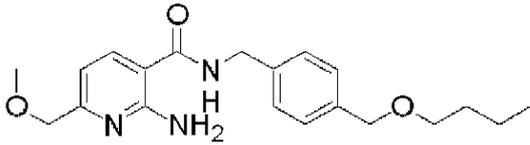
实施例 A-181



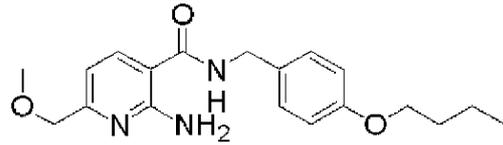
实施例 A-187



实施例 A-182

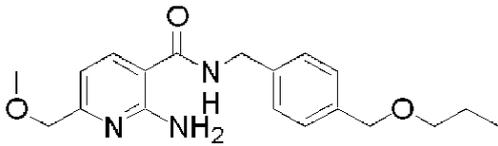


实施例 A-188

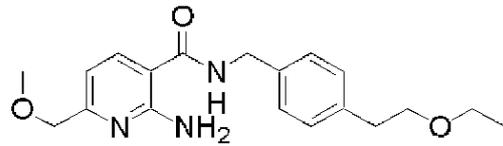


10

实施例 A-183

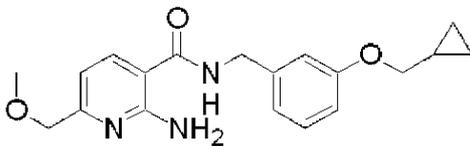


实施例 A-189

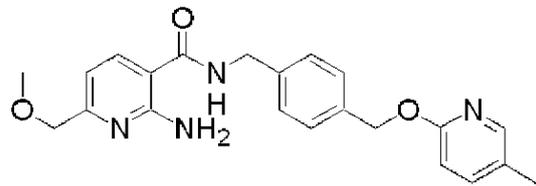


20

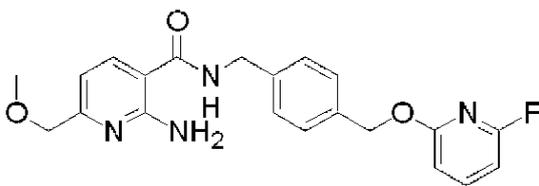
实施例 A-184



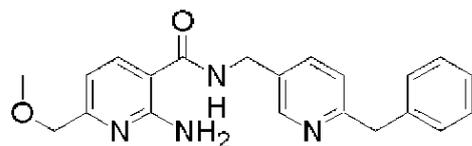
实施例 A-190



实施例 A-185

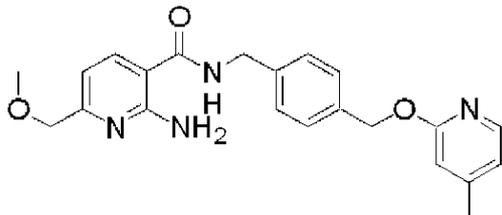


实施例 A-191

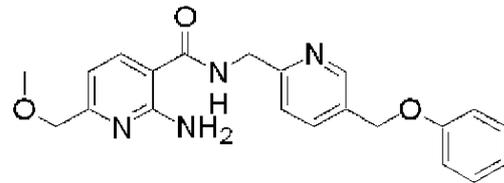


30

实施例 A-186



实施例 A-192

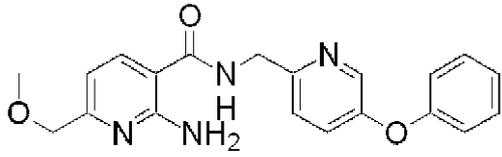


40

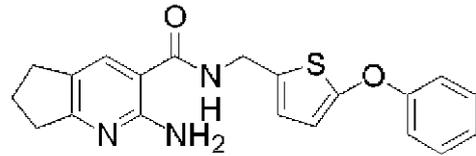
【 0 1 3 1 】

【表 3 7】

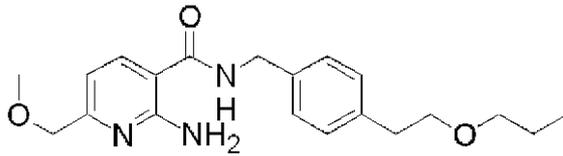
实施例 A - 1 9 3



实施例 C - 1

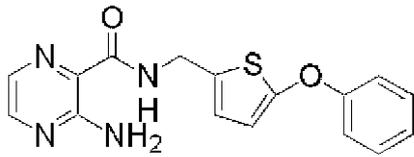


实施例 A - 1 9 4



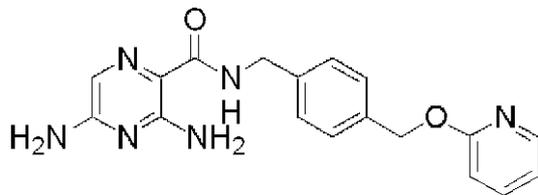
10

实施例 A A - 1

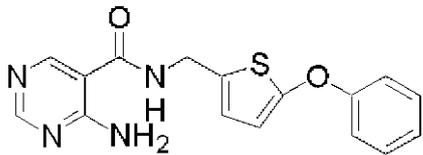


20

实施例 A A - 2

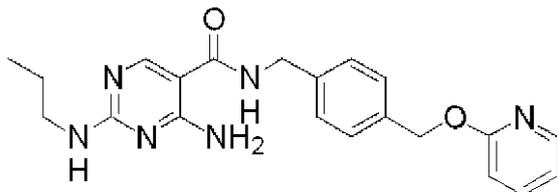


实施例 B - 1



30

实施例 B - 2

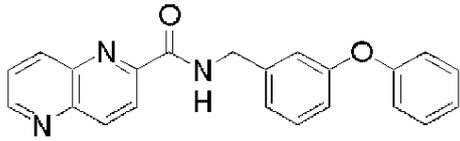


40

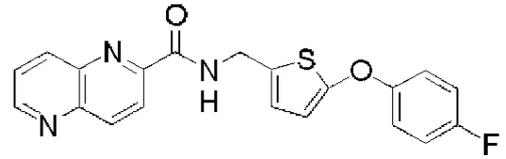
【 0 1 3 2 】

【表 3 8】

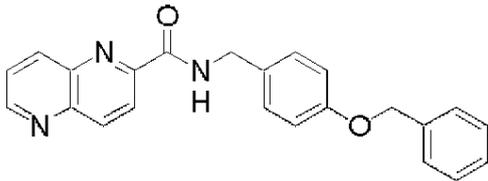
实施例 D-1



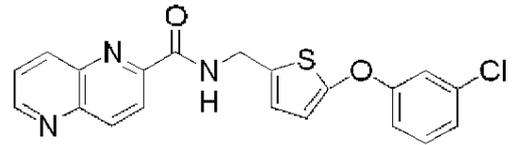
实施例 D-7



实施例 D-2

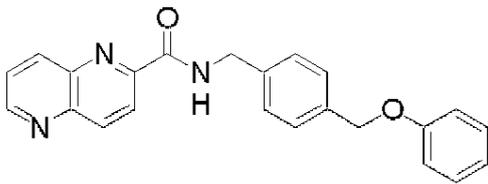


实施例 D-8

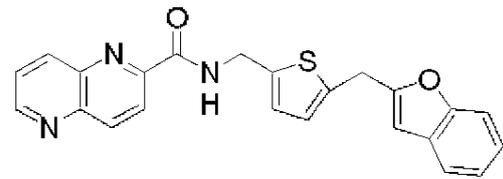


10

实施例 D-3

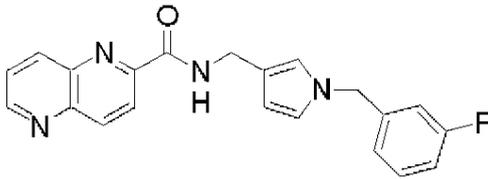


实施例 D-9

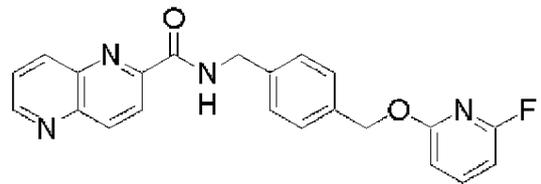


20

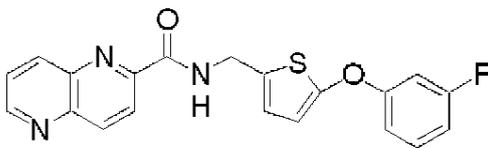
实施例 D-4



实施例 D-10

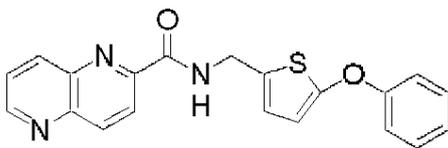


实施例 D-5



30

实施例 D-6

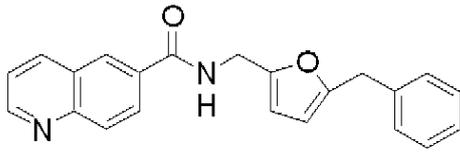


40

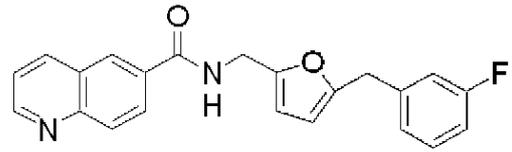
【 0 1 3 3 】

【表 3 9】

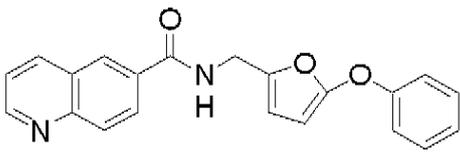
实施例 E-1



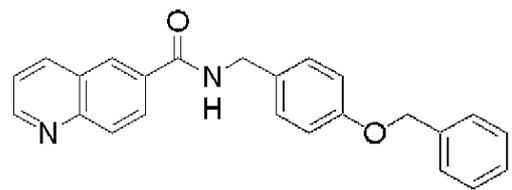
实施例 E-7



实施例 E-2

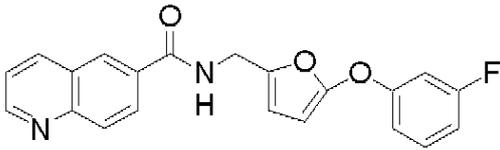


实施例 E-8

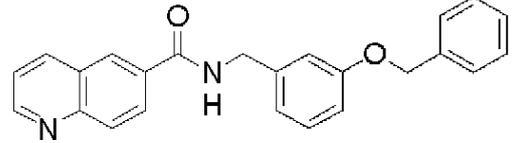


10

实施例 E-3

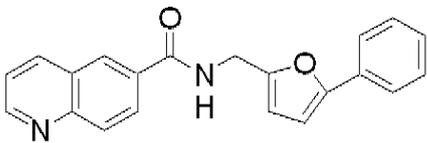


实施例 E-9

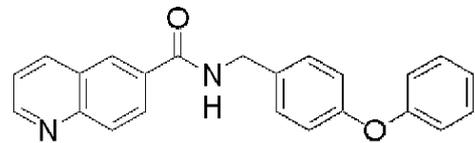


20

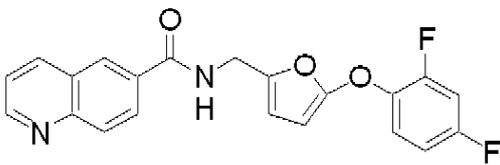
实施例 E-4



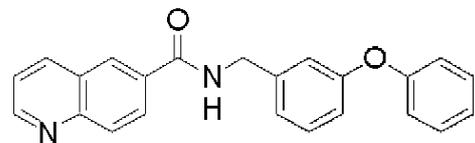
实施例 E-10



实施例 E-5

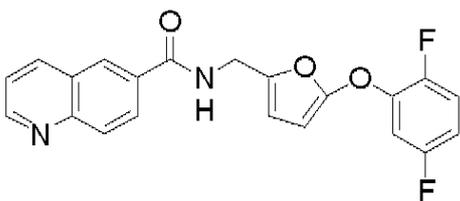


实施例 E-11

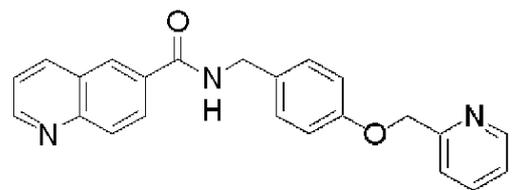


30

实施例 E-6



实施例 E-12

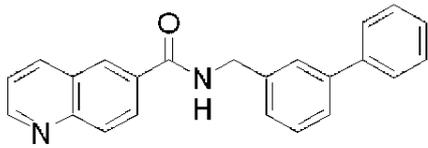


40

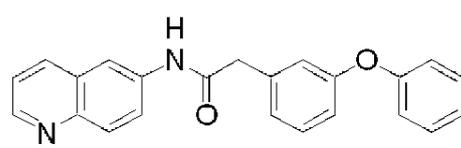
【 0 1 3 4 】

【表 4 0】

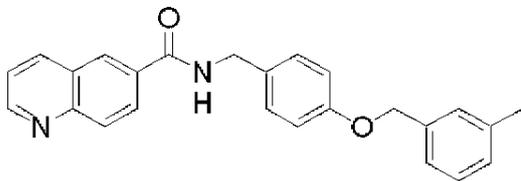
实施例 E-13



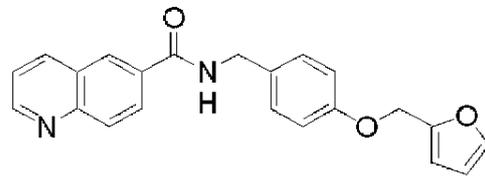
实施例 E-19



实施例 E-14

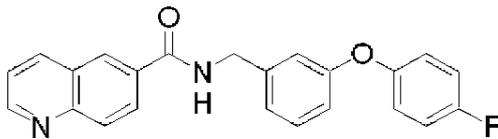


实施例 E-20

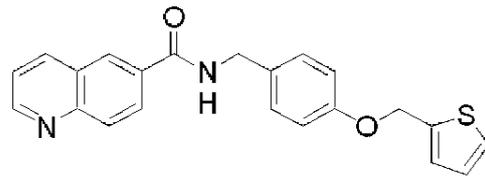


10

实施例 E-15

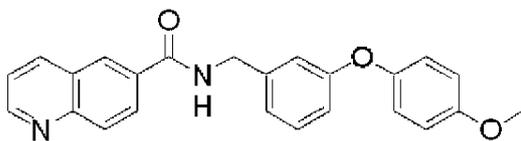


实施例 E-21

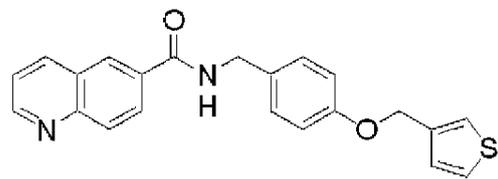


20

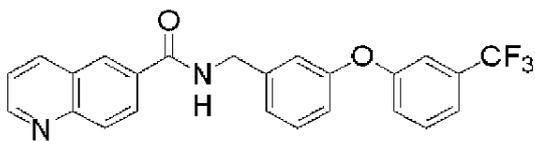
实施例 E-16



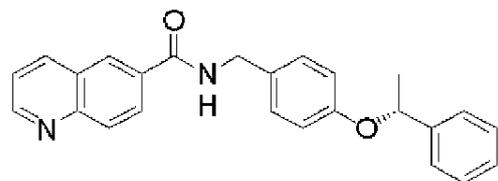
实施例 E-22



实施例 E-17

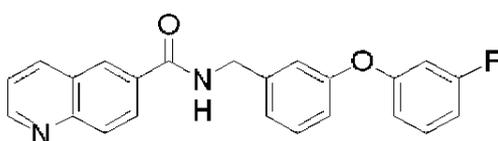


实施例 E-23

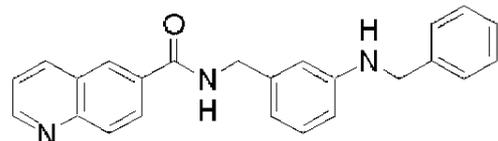


30

实施例 E-18



实施例 E-24

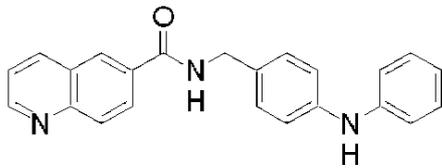


【 0 1 3 5】

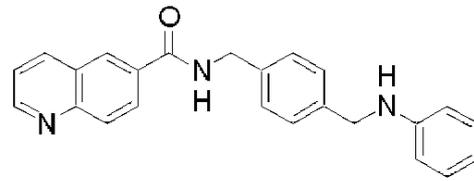
40

【表 4 1】

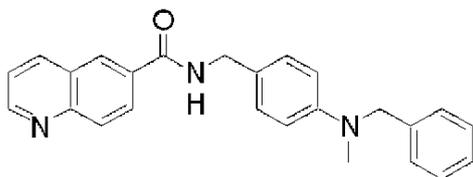
实施例 E-25



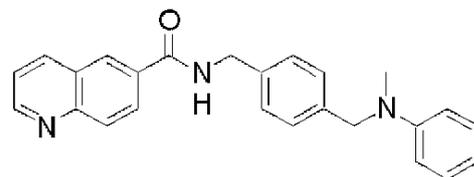
实施例 E-31



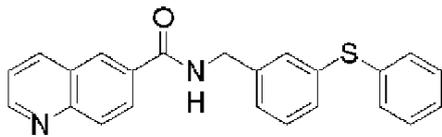
实施例 E-26



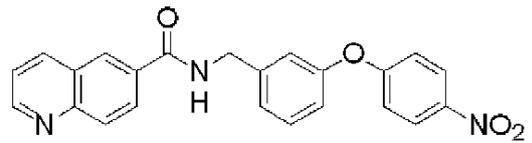
实施例 E-32



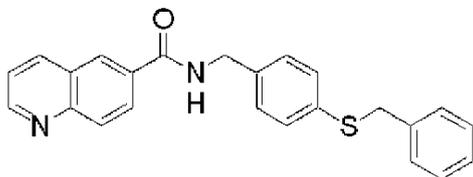
实施例 E-27



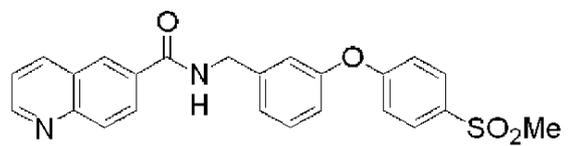
实施例 E-33



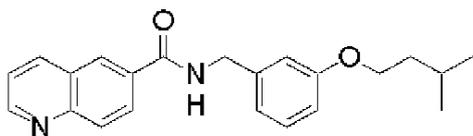
实施例 E-28



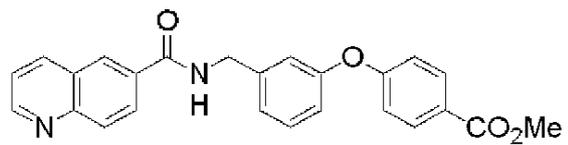
实施例 E-34



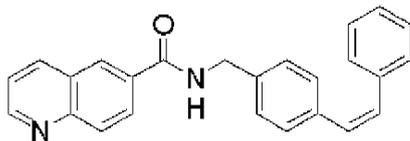
实施例 E-29



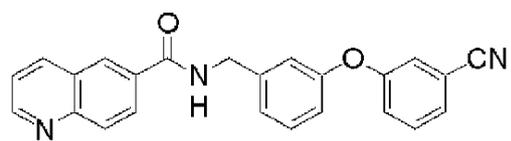
实施例 E-35



实施例 E-30



实施例 E-36



【 0 1 3 6 】

10

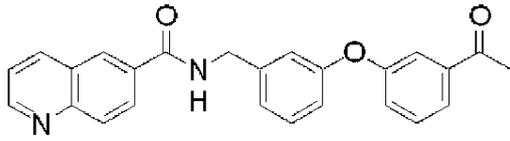
20

30

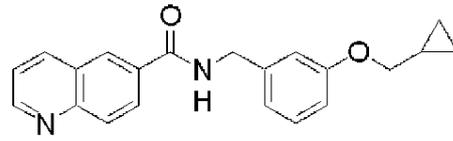
40

【表 4 2】

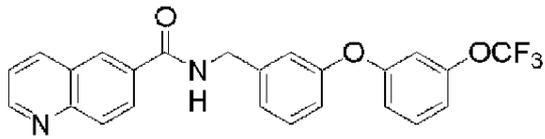
实施例 E-37



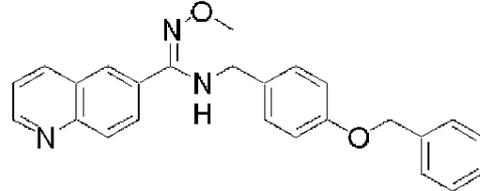
实施例 E-43



实施例 E-38

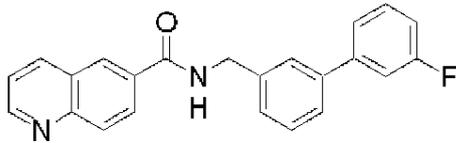


实施例 E-44

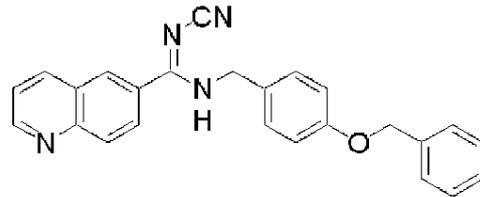


10

实施例 E-39

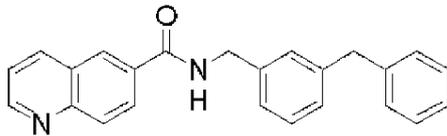


实施例 E-45

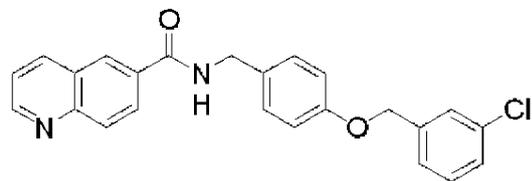


20

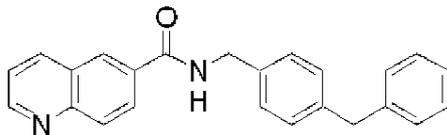
实施例 E-40



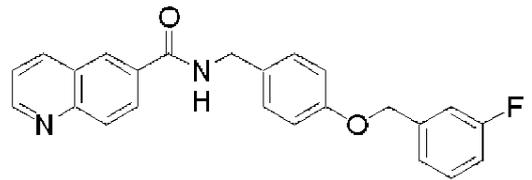
实施例 E-46



实施例 E-41

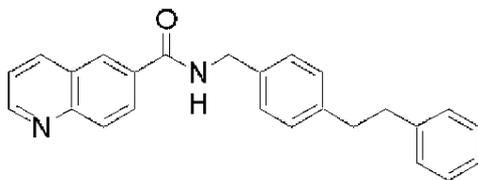


实施例 E-47

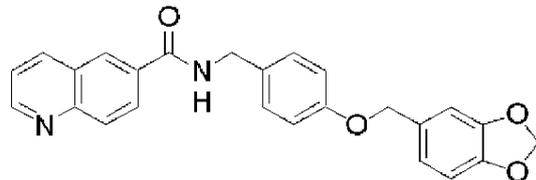


30

实施例 E-42



实施例 E-48

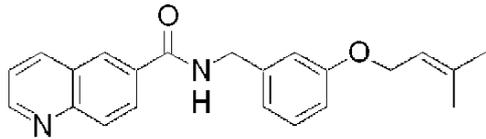


40

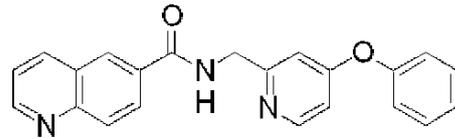
【 0 1 3 7 】

【表 4 3】

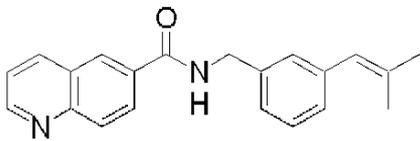
实施例 E-49



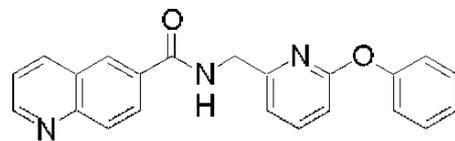
实施例 E-55



实施例 E-50

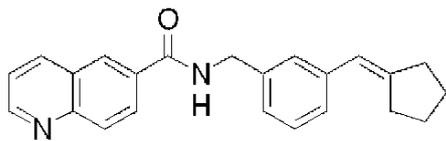


实施例 E-56

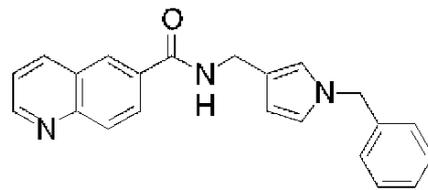


10

实施例 E-51

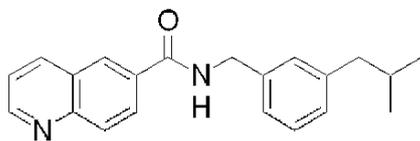


实施例 E-57

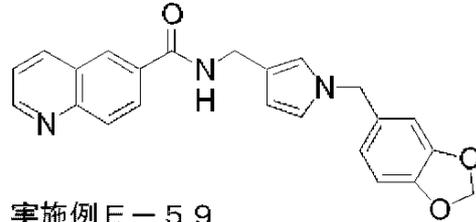


20

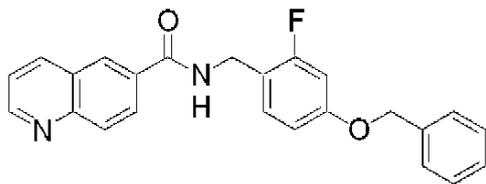
实施例 E-52



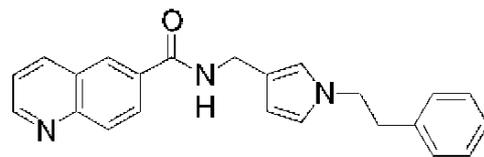
实施例 E-58



实施例 E-53

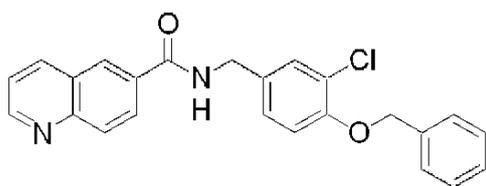


实施例 E-59

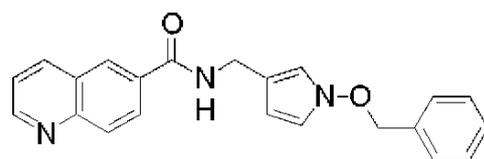


30

实施例 E-54



实施例 E-60

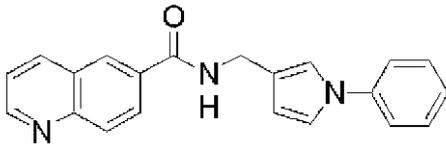


40

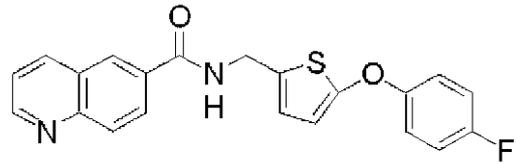
【 0 1 3 8 】

【表 4 4】

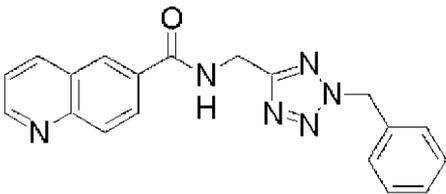
实施例 E-61



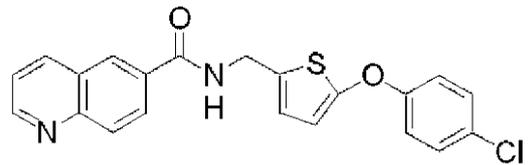
实施例 E-67



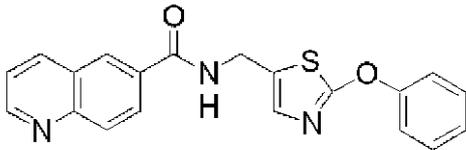
实施例 E-62



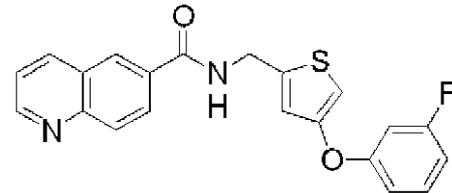
实施例 E-68



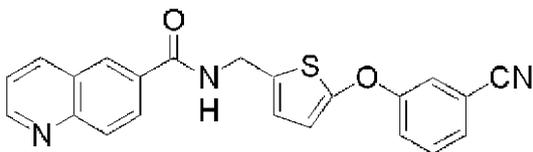
实施例 E-63



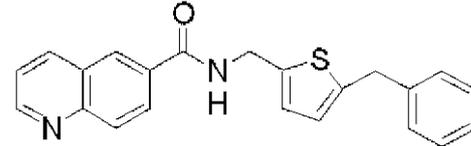
实施例 E-69



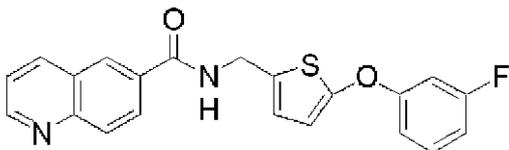
实施例 E-64



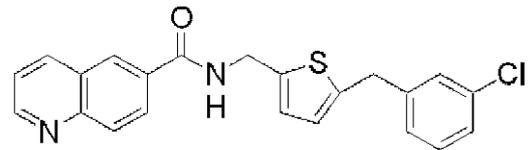
实施例 E-70



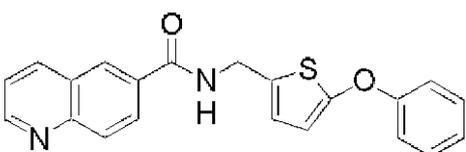
实施例 E-65



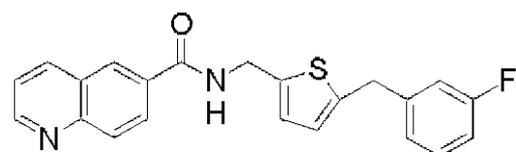
实施例 E-71



实施例 E-66



实施例 E-72



【 0 1 3 9 】

10

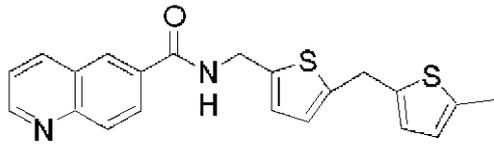
20

30

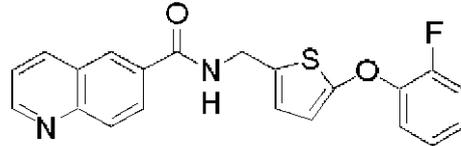
40

【表 4 5】

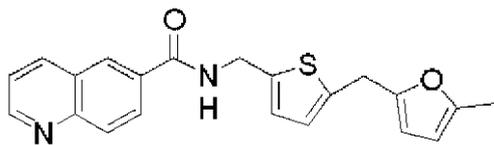
实施例 E-73



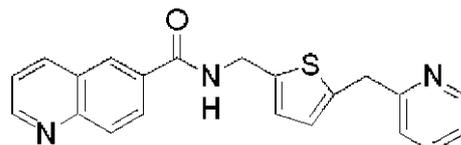
实施例 E-79



实施例 E-74

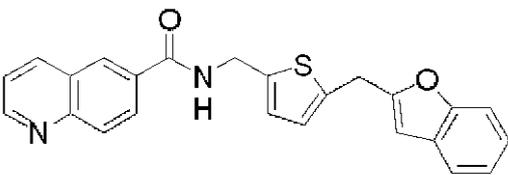


实施例 E-80

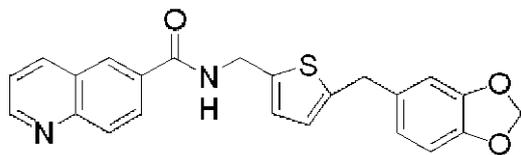


10

实施例 E-75

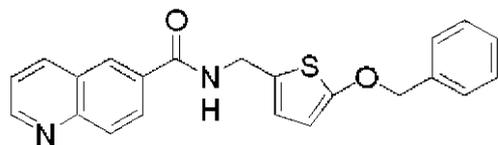


实施例 E-81

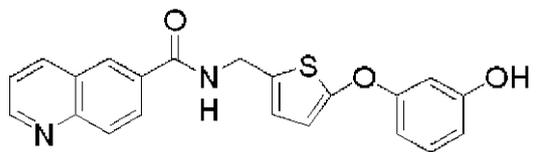


20

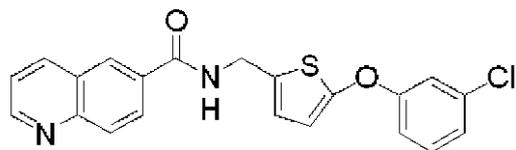
实施例 E-76



实施例 E-82

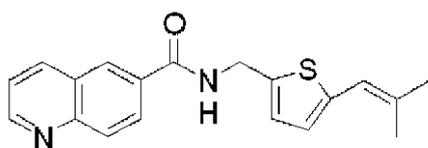


实施例 E-77



30

实施例 E-78

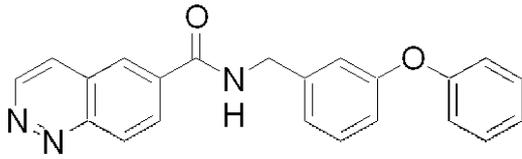


40

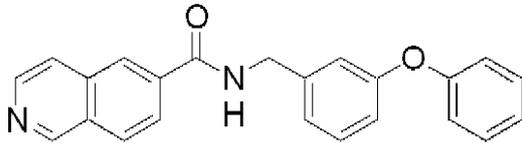
【 0 1 4 0 】

【表 4 6】

実施例 F - 1

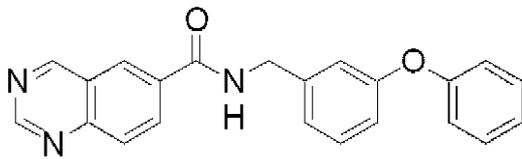


実施例 G - 1



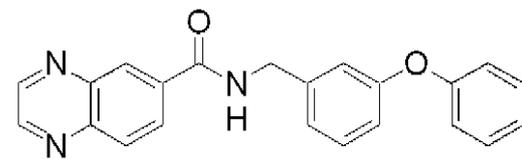
10

実施例 H - 1



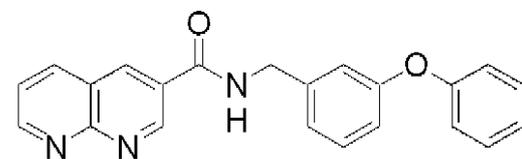
20

実施例 I - 1



30

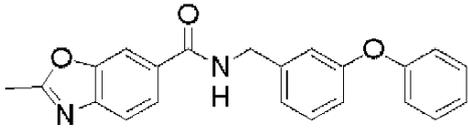
実施例 J - 1



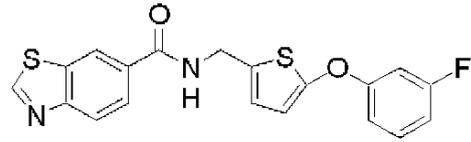
【 0 1 4 1 】

【表 4 7】

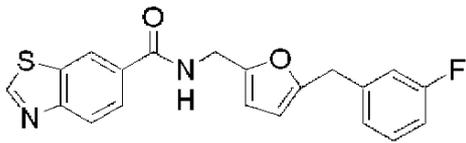
实施例 K-1



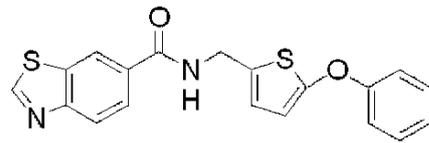
实施例 L-6



实施例 L-1

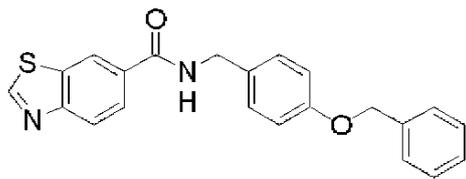


实施例 L-7

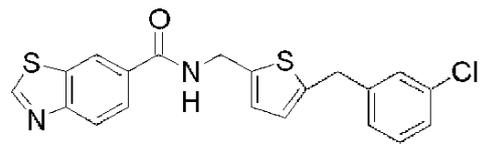


10

实施例 L-2

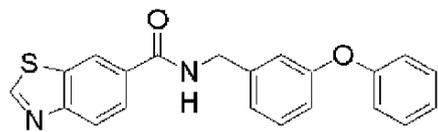


实施例 L-8

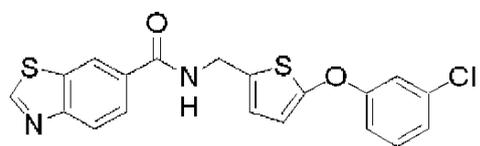


20

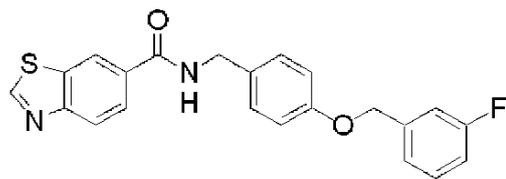
实施例 L-3



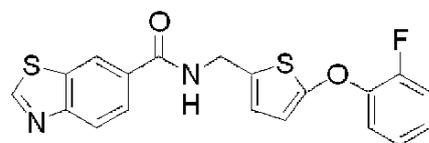
实施例 L-9



实施例 L-4

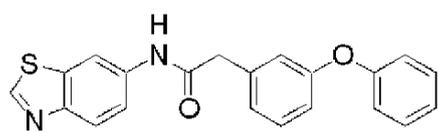


实施例 L-10

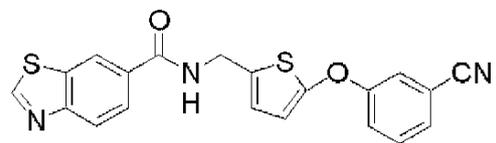


30

实施例 L-5



实施例 L-11

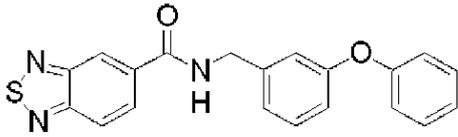


【 0 1 4 2 】

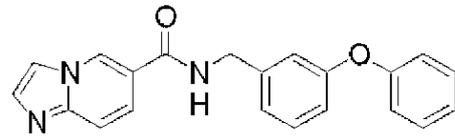
40

【表 4 8】

实施例 M-1



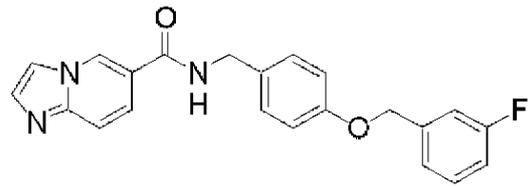
实施例 Q-4



实施例 O-1

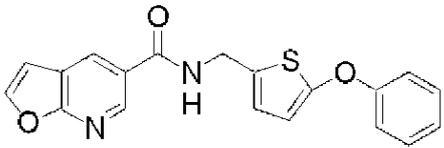


实施例 Q-5

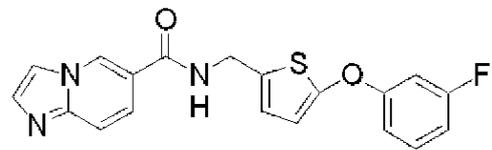


10

实施例 P-1

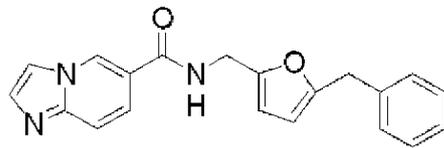


实施例 Q-6

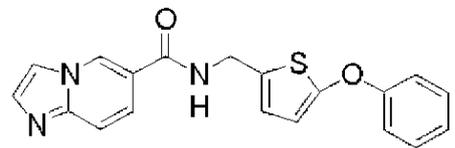


20

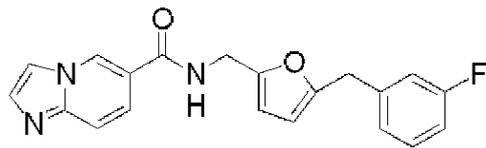
实施例 Q-1



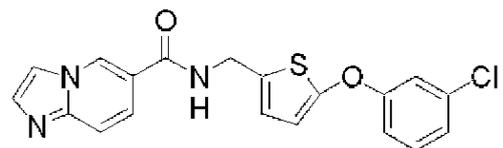
实施例 Q-7



实施例 Q-2

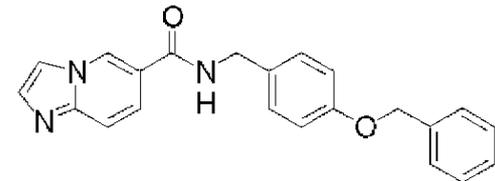


实施例 Q-8



30

实施例 Q-3

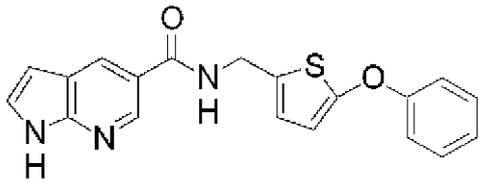


40

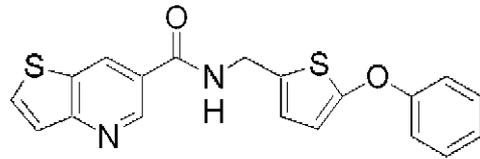
【 0 1 4 3 】

【表 4 9】

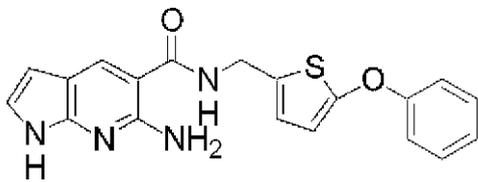
实施例 R-1



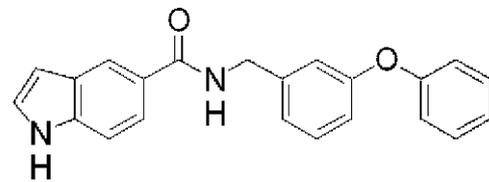
实施例 U-2



实施例 R-2

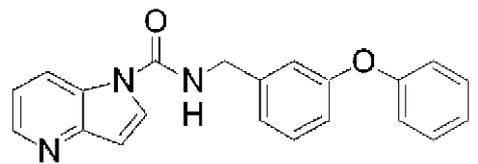


实施例 V-1



10

实施例 S-1

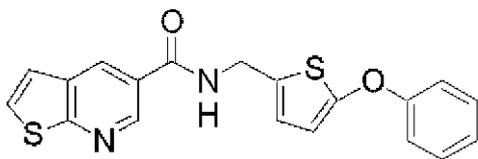


20

实施例 T-1

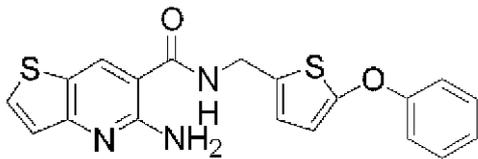


实施例 T-2



30

实施例 U-1

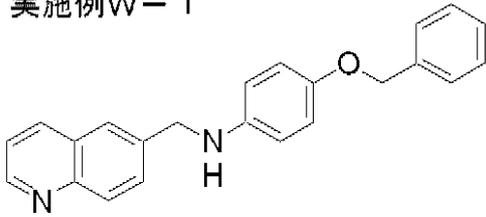


40

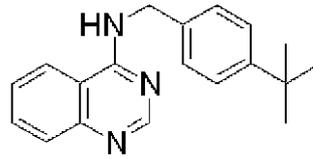
【 0 1 4 4 】

【表 5 0】

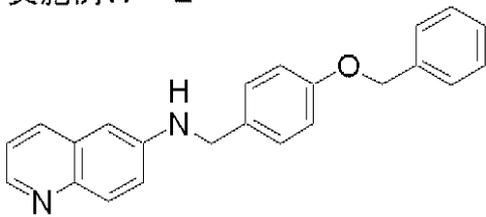
实施例W-1



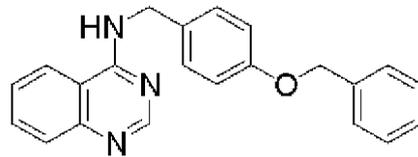
实施例X-1



实施例W-2

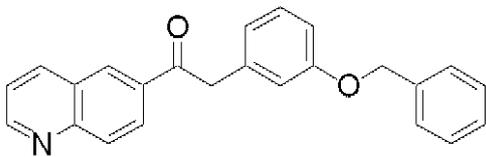


实施例X-2

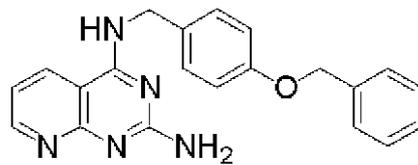


10

实施例W-3

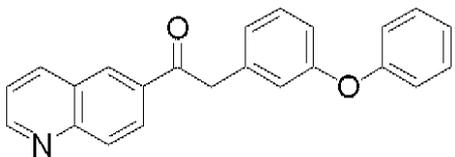


实施例Y-1

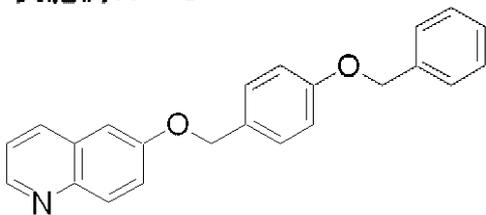


20

实施例W-4

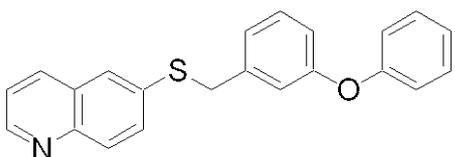


实施例W-5



30

实施例W-6

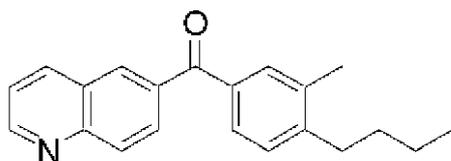


40

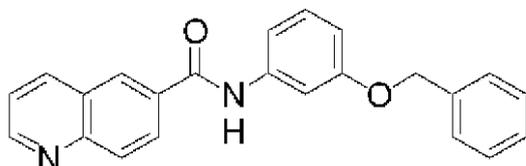
【 0 1 4 5】

【表 5 1】

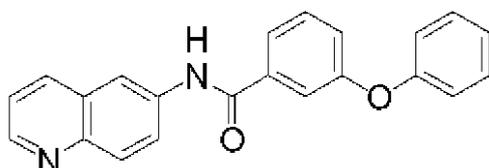
実施例 Z-1



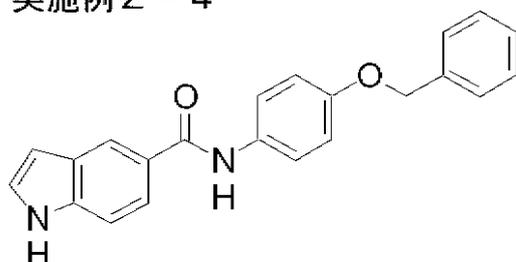
実施例 Z-2



実施例 Z-3



実施例 Z-4



【 0 1 4 6 】

本発明に係るヘテロ環化合物（I）もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れた GPI アンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性、抗アスペルギルス活性を示し、さらに、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防剤または治療剤として極めて有用である。

〔薬理試験例〕

本発明化合物（I）の有用性を示すため、本発明化合物（I）の抗真菌活性について、1. GPI アンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、2. 抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性、3. マウスのカンジダ全身感染実験系での活性、4. アスペルギルス呼吸器感染実験系での活性を測定した。

1. GPI アンカー蛋白質輸送過程の阻害活性

GPI アンカー蛋白質の細胞壁輸送シグナルとして知られている CWP 2 カルボキシ末端配列 (Van Der Vaat JM et al, J. Bacteriol., 177: 3104-3110, 1995) を付加したセファロスポリナーゼを用い、GPI アンカー蛋白質輸送過程を反映したレポータ系を構築した。そして構築したレポータ系を用い、本発明化合物が GPI アンカー蛋白質の輸送過程を阻害する活性を測定した。

(1). レポータ遺伝子の構築

ENO1 プロモーター + 分泌シグナル + リゾチーム遺伝子を含むプラスミド pESH (Ichikawa K et al, Biosci. Biotech. Biochem. 50

10

20

30

40

50

, 57(10), 1686-1690, 1993)を鋳型とし、配列番号1及び配列番号2に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、プロモータ配列・分泌シグナル部分を含むDNAをPCRにより増幅して、pUC19のBamHI-NotI siteにサブクローニングした(a)。また、C. freundii染色体DNAを鋳型にし、配列番号3及び配列番号4に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、セファロスポリナーゼ遺伝子をPCR増幅し、pUC19のNspV-XbaI siteにサブクローニングした(b)。同様にS. cerevisiae染色体DNAを鋳型にし、配列番号5及び配列番号6に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、CWP2遺伝子PCR増幅し、pUC19のXbaI-HindIII siteにサブクローニングした(c)。更に、pYES2(INVITROGEN)を鋳型に、配列番号7及び配列番号8に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとしてCYC1ターミネーターをPCR増幅し、pUC19のNotI-KpnI siteサブクローニングした(d)。

10

(a)を挿入したプラスミドのBamHI-SalI切断部分にpESHのBamHI-SalI断片を挿入し、ENO1プロモーター全長+分泌シグナル部分を作製後、NspV-HindIII切断部分にNspV-XbaIで切り出したセファロスポリナーゼ遺伝子(b)およびXbaI-HindIIIで切り出したCWP2遺伝子(c)を挿入した。次いで、EcoRI-HindIIIで切り出し、インテグレーション用ベクターpRS306(Sikorski RS et al, Genetics. 122(1): 19-27, 1989)に挿入後、HindIII-KpnI切断部分にCYC1ターミネーター(d)を挿入して、pRCW63Tを作製した。

20

(2) . レポータ遺伝子のS. cerevisiaeへの導入

S. cerevisiae G2-10株を、10mlのYPD培地にて30で振とう培養し、対数増殖後期(2~5 x 10⁷ cells/ml)の時点で集菌した。滅菌水で洗浄後、YEASTMAKERTM Yeast Transformation System(Clontech)を用いた酢酸リチウム法(YEASTMAKERTM Yeast Transformation System User Manualに記載)によって(1)で作製したpRCW63Tを導入した。pRCW63TはApaIでURA3遺伝子を切断したものをを用いた。SD(Ura-)培地で30、3日間培養後、増殖したコロニーをYPD培地で培養した。

セファロスポリナーゼ活性の局在を確認したところ、活性は主として細胞壁に局在し、CWP2のC端配列が細胞壁への輸送シグナルとして働いていることが確認された。

30

(3) . レポータ系によるGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性の測定

pRCW63Tを導入したS. cerevisiae(S. cerevisiae CW63株)を用いて、化合物のスクリーニングを行った。

YPD液体培地に30、48時間静置培養後、YPD液体培地で100倍希釈した菌液(3~5 x 10⁵ cells/ml)75µl/wellを、被検化合物希釈液25µl/wellが入ったV底96wellプレートに接種し、30で48時間静置培養した。プレートを遠心後、上清25µlを96well平底プレートにサンプリングし、培養上清画分とした。

沈殿した菌を懸濁し、2.4Mソルビトールで調整したザイモリース(生化学工業)溶液75µl/wellを加え、30、1時間作用させた。プレートを遠心後、上清10µlを96well平底プレートにサンプリングし、15µlのリン酸バッファーを加え、細胞壁画分とした。

40

プールしたサンプルに200µMニトロセフィン溶液を加え、一定時間後にクエン酸バッファーで反応停止後、490nmの吸光度を測定することにより、培地および細胞壁画分中のセファロスポリナーゼ活性を測定した。培養上清画分中のセファロスポリナーゼ活性を上昇させる、あるいは細胞壁画分中のセファロスポリナーゼ活性を減少させる化合物を、GPIアンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害する化合物とした。

また、被検化合物存在下での菌の増殖は、肉眼による観察で判定した。

2. 抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性

50

(1) . 菌液の調整

C . a l b i c a n s E 8 1 0 2 2 株は、サブローデキストロース液体培地 (S D B) に 3 0 、 4 8 時間静置培養した菌液を 1 . 3 倍濃度の S D B で 1 0 0 0 0 倍希釈し、 $1 \sim 2 \times 10^4$ c e l l s / m l の菌液に調整した。A . f u m i g a t u s T s u k u b a 株は、- 8 0 凍結保存株を 1 . 3 倍濃度の S D B で 1 0 0 0 倍希釈し、 $2 \sim 3 \times 10^3$ c e l l s / m l の菌液に調整した。

(2) . 薬剤希釈プレートの作製

U 底 9 6 w e l l プレートを 8 検体 / プレート (A ~ H) の検体希釈溶液を作製した。各プレートの 3 列目に滅菌蒸留水を $240 \mu l$ 、2 および 4 ~ 1 2 列目に 4 % ジメチルスルホキシド溶液を $125 \mu l$ 分注した。秤量した検体をジメチルスルホキシドに溶解し、 $2.5 \sim 20$ m g / m l の溶液を作製後、この溶液を準備したプレートの 3 列目に $10 \mu l$ 添加し、プレート上で 1 0 段階 2 倍階段希釈 (溶液 $125 \mu l + 4$ % ジメチルスルホキシド溶液 $125 \mu l$) した。この検体希釈溶液を $25 \mu l$ づつ M I C 測定用の V 底あるいは平底 9 6 w e l l プレートに分注し、検体希釈プレートを作製した。

10

(3) . 菌液の接種および培養

(1) で調整した菌液を、(2) で作製した被検化合物希釈液 $25 \mu l / w e l l$ が入った V 底あるいは平底 9 6 w e l l プレートに $75 \mu l / w e l l$ 接種し、3 0 ~ 3 5 で 4 8 時間、好氣的に静置培養した。

(4) . M I C 測定

一見して、コントロールと比較して菌の増殖を明らかに抑制した最小濃度を最小発育阻止濃度 (M I C) とした。

20

1 および 2 に記載の測定法で、以下の実施例で合成した代表的な化合物について、G P I アンカー蛋白質輸送過程の障害活性、抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性を測定した。その結果、表 5 2 ないし表 5 4 に示す通り、本発明化合物は G P I アンカー蛋白質輸送過程を障害し、抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性を有することが明らかとなった。

【 0 1 4 7 】

【表 5 2】

| 実施例 No. | レポート系 阻害活性 ($\mu\text{g/ml}$) | 実施例 No. | レポート系 阻害活性 ($\mu\text{g/ml}$) | 実施例 No. | レポート系 阻害活性 ($\mu\text{g/ml}$) |
|------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|
| A-5 | 0.2 | A-136 | 0.78 | E-65 | 0.1 |
| A-8 | 3.13 | A-137 | 0.78 | E-67 | 0.025 |
| A-10 | 0.2 | A-139 | 0.78 | E-69 | 0.2 |
| A-22 | 0.2 | A-170 | 0.39 | E-71 | 0.1 |
| A-37 | 0.1 | A-171 | 0.1 | F-1 | 1.56 |
| A-39 | 0.78 | B-1 | 3.13 | G-1 | 1.56 |
| A-53 | 0.1 | C-1 | 0.1 | H-1 | 1.56 |
| A-54 | 0.2 | D-2 | 0.39 | I-1 | 0.2 |
| A-68 | 0.05 | E-8 | 0.1 | K-1 | 0.39 |
| A-70 | 0.025 | E-11 | 0.2 | L-4 | 0.2 |
| A-81 | 1.56 | E-13 | 0.2 | L-7 | 0.1 |
| A-82 | 0.2 | E-19 | 0.2 | M-1 | 0.39 |
| A-92 | 3.13 | E-25 | 0.2 | Q-7 | 0.39 |
| A-98 | 0.2 | E-43 | 0.1 | R-1 | 0.2 |
| A-99 | 0.78 | E-44 | 0.78 | U-2 | 0.2 |
| A-101 | 0.1 | E-45 | 0.78 | V-1 | 0.78 |
| A-112 | 3.13 | E-51 | 0.2 | W-1 | 0.78 |
| A-116 | 0.39 | E-53 | 0.2 | W-2 | 0.39 |
| A-124 | 1.56 | E-57 | 0.1 | Y-1 | 0.2 |
| A-126 | 1.56 | E-64 | 0.39 | | |
| A-131 | 0.39 | E-73 | 0.2 | | |

10

20

【 0 1 4 8 】

【表 5 3】

| 実施例 No. | 抗Candida 活性 ($\mu\text{g/ml}$) | 実施例 No. | 抗Candida 活性 ($\mu\text{g/ml}$) | 実施例 No. | 抗Candida 活性 ($\mu\text{g/ml}$) |
|---------|----------------------------------|---------|----------------------------------|---------|----------------------------------|
| A-5 | 0.2 | A-131 | 1.56 | E-64 | 0.2 |
| A-8 | 3.13 | A-136 | 1.56 | E-65 | 0.1 |
| A-10 | 0.78 | A-137 | 1.56 | E-67 | 0.39 |
| A-22 | 0.78 | A-139 | 1.56 | E-69 | 0.1 |
| A-37 | 0.39 | A-170 | 0.78 | E-71 | 0.2 |
| A-39 | 1.56 | A-171 | 0.2 | E-73 | 0.2 |
| A-53 | 0.39 | B-1 | 3.13 | F-1 | 3.13 |
| A-54 | 0.78 | C-1 | 0.1 | G-1 | 6.25 |
| A-68 | 0.05 | D-2 | 0.78 | I-1 | 0.78 |
| A-70 | 0.05 | E-8 | 0.2 | K-1 | 0.78 |
| A-81 | 3.13 | E-11 | 0.39 | L-4 | 0.2 |
| A-82 | 0.2 | E-13 | 0.78 | L-7 | 0.1 |
| A-92 | 3.13 | E-19 | 0.78 | M-1 | 1.56 |
| A-98 | 0.39 | E-25 | 1.56 | Q-7 | 0.39 |
| A-99 | 3.13 | E-43 | 0.39 | R-1 | 0.39 |
| A-101 | 0.1 | E-44 | 3.13 | U-2 | 0.78 |
| A-112 | 3.13 | E-45 | 3.13 | W-1 | 0.39 |
| A-116 | 0.39 | E-51 | 0.78 | W-2 | 1.56 |
| A-124 | 1.56 | E-53 | 1.56 | Y-1 | 0.78 |
| A-126 | 0.78 | E-57 | 0.2 | | |

【 0 1 4 9 】

【表 5 4】

| 実施例 No. | 抗Aspergillus 活性 ($\mu\text{g/ml}$) | 実施例 No. | 抗Aspergillus 活性 ($\mu\text{g/ml}$) | 実施例 No. | 抗Aspergillus 活性 ($\mu\text{g/ml}$) |
|---------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|--------------------------------------|
| A-5 | 0.78 | A-126 | 6.25 | E-69 | 1.56 |
| A-8 | 6.25 | A-131 | 6.25 | E-71 | 1.56 |
| A-10 | 1.56 | A-139 | 1.56 | E-73 | 0.78 |
| A-22 | 3.13 | A-171 | 1.56 | I-1 | 1.56 |
| A-37 | 3.13 | B-1 | 6.25 | K-1 | 1.56 |
| A-39 | 1.56 | D-2 | 0.78 | L-4 | 0.2 |
| A-53 | 0.78 | E-8 | 0.2 | L-7 | 0.78 |
| A-54 | 1.56 | E-11 | 1.56 | M-1 | 1.56 |
| A-68 | 0.78 | E-13 | 1.56 | Q-7 | 6.25 |
| A-70 | 0.78 | E-19 | 1.56 | R-1 | 3.13 |
| A-81 | 6.25 | E-45 | 3.13 | U-2 | 3.13 |
| A-82 | 1.56 | E-51 | 3.13 | V-1 | 6.25 |
| A-98 | 1.56 | E-53 | 3.13 | W-1 | 0.78 |
| A-99 | 6.25 | E-57 | 6.25 | W-2 | 0.78 |
| A-101 | 0.39 | E-64 | 6.25 | Y-1 | 6.25 |
| A-112 | 6.25 | E-65 | 1.56 | | |
| A-116 | 3.13 | E-67 | 0.78 | | |

【 0 1 5 0 】

3 . マウスのカンジダ全身感染実験系

10

20

30

40

50

(1) . 接種菌液の調整

C . a l b i c a n s E 8 1 0 2 2 株を、サブローデキストロース寒天培地 (S D A) に 3 0 、 4 8 時間静置培養し、回収した菌体を滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて菌数を数え、 2×10^7 c e l l s / m l となるように滅菌生理食塩水で希釈したものを接種菌液とした。

(2) . 感染

接種菌液 0 . 2 m l を 4 . 5 ~ 5 . 5 週齢の雌性 I C R 系マウス尾静脈へ接種した (4×10^6 c e l l s / m o u s e) 。

(3) . 治療

菌接種 0 . 5 ~ 1 時間後から 4 時間毎に 3 回、薬剤溶液 (6 . 5 % ジメチルスルホキシドおよび 3 . 5 % T w e e n 8 0 を含有する滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁) 0 . 2 m l を経口ゾンデを用い、胃内へ投与した。薬剤濃度は 2 . 5 m g / k g とし、一群の動物数は 5 匹で行った。

(4) . 効果の判定

感染防御効果は、感染 1 4 日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

その結果、表 5 5 に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物が i n v i v o においても抗カンジダ活性を示すことが明らかとなった。

【 0 1 5 1 】

【表 5 5 】

| 実施例No. | 平均生存日数 (日) |
|--------|---------------|
| A-10 | 12.5 |
| A-53 | 13.4 |
| A-54 | 10.0 |
| A-68 | 10.6 |
| A-70 | 12.6 |
| A-137 | 12.8 |
| E-65 | 11.6 |
| R-1 | 10.4 |
| 非投与群 | 2.2~4.0 |

【 0 1 5 2 】

4 . アスペルギルス呼吸器感染

(1) . マウスの易感染化

マウスを易感染状態にさせるため、感染 6 日前に 2 0 0 m g / k g の 5 - f l u o r o u r a c i l を皮下投与した。

(2) . 試験菌株

A . f u m i g a t u s T s u k u b a 株を用いた。

(3) . 接種菌液の調整

感染菌株の孢子液を、ポテトデキストロース寒天培地 (P D A) に塗布し、3 5 、 4 ~ 7 日間静置培養後、孢子を 0 . 0 5 % T w e e n 8 0 含有滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて孢子数を数え、 6×10^5 c e l l s / m l となるように 0 . 0 5 % T w e e n 8 0 含有滅菌生理食塩水で希釈したものを接種菌液とした。

(4) . 感染

ケタラル麻酔下で、接種菌液 5 0 μ l を 8 ~ 9 週齢の雌性 D B A / 2 N 系マウス鼻腔内へ接種した (3×10^4 c e l l s / m o u s e) 。

(5) . 治療

菌接種 1 時間後から薬剤溶液 (6 . 5 % D M S O , 3 . 5 % T w e e n 8 0 含有滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁) 0 . 2 m l を経口ゾンデを用い、1 日 3 回 3 日間、胃内へ

10

20

30

40

50

投与した。薬剤投与量は20または40 mg / kgとし、一群の動物数は5匹で行った。

(6) . 効果の判定

感染防御効果は、感染14日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

その結果、表56に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物が*in vivo*においても抗アスペルギルス活性を示すことが明らかとなった。

【0153】

【表56】

| 実施例No. | 平均生存日数(日) |
|--------|-----------|
| A-11 | 10.4 |
| A-31 | 11.2 |
| A-32 | 11.8 |
| A-55 | 12.6 |
| A-56 | 10.8 |
| D-4 | 10.8 |
| D-7 | 10.6 |
| 非投与群 | 4.0-4.2 |

10

【産業上の利用可能性】

【0154】

本発明に係るヘテロ環化合物(I)もしくはその塩またはそれらの水和物は、1)細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁*assembly*を阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、さらに、2)物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防または治療剤として極めて有用である。

20

【配列表】

[0004795022000001.app](#)

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. | F I |
|---------------------------|-----------------|
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |
| A 6 1 K 31/4709 (2006.01) | A 6 1 K 31/4709 |
| A 6 1 K 31/47 (2006.01) | A 6 1 K 31/47 |
| C 0 7 D 405/12 (2006.01) | C 0 7 D 405/12 |
| C 0 7 D 405/14 (2006.01) | C 0 7 D 405/14 |
| C 0 7 D 409/12 (2006.01) | C 0 7 D 409/12 |
| C 0 7 D 417/12 (2006.01) | C 0 7 D 417/12 |
| C 0 7 D 409/14 (2006.01) | C 0 7 D 409/14 |
| C 0 7 D 401/12 (2006.01) | C 0 7 D 401/12 |
| C 0 7 D 215/48 (2006.01) | C 0 7 D 215/48 |
| C 0 7 D 215/38 (2006.01) | C 0 7 D 215/38 |
| C 0 7 D 215/12 (2006.01) | C 0 7 D 215/12 |
| C 0 7 D 215/14 (2006.01) | C 0 7 D 215/14 |
| C 0 7 D 215/20 (2006.01) | C 0 7 D 215/20 |
| C 0 7 D 215/36 (2006.01) | C 0 7 D 215/36 |
| A 6 1 P 31/10 (2006.01) | A 6 1 P 31/10 |
| A 6 1 P 33/06 (2006.01) | A 6 1 P 33/06 |
| C 0 7 D 417/14 (2006.01) | C 0 7 D 417/14 |

- (72)発明者 塚田 格
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 田中 圭悟
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 松倉 正幸
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 羽田 融
茨城県神栖市砂山2番地 エーザイ株式会社 鹿島事業所内
- (72)発明者 井上 諭
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 上田 教博
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 阿部 信也
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 畑 桂
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内
- (72)発明者 渡邊 直彰
茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内

審査官 富永 保

- (56)参考文献 特開平11-152275(JP,A)
国際公開第2003/037860(WO,A1)
特開平08-012579(JP,A)
特表2001-515464(JP,A)
特表2001-525365(JP,A)
特表2002-544162(JP,A)
特表2002-537396(JP,A)

特表平09 - 507245 (JP, A)
特表2000 - 504336 (JP, A)
国際公開第02 / 022583 (WO, A1)
特表2003 - 506466 (JP, A)
特開平07 - 025853 (JP, A)
特開昭61 - 148178 (JP, A)
特開平03 - 161470 (JP, A)
国際公開第02 / 083645 (WO, A1)
国際公開第03 / 045385 (WO, A1)
特開昭59 - 206353 (JP, A)
特開平01 - 246264 (JP, A)
特開昭54 - 002325 (JP, A)
特表平10 - 505600 (JP, A)
特開平03 - 066689 (JP, A)
Journal of the American Chemical Society (1952), 74, 3617-21
Journal of Combinatorial Chemistry (2001), 3(6), 518-520
Journal of Medicinal Chemistry (1999), 42(16), 3023-3025
Synthesis, (1998), No.10, p.1467-75

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 213/82
A61K 31/404
CA/REGISTRY(STN)