

明 細 書

発明の名称：

パラジウム化合物を用いたカップリング法によるフェニル置換複素環誘導体の製造法

技術分野

[0001] 本発明は、フェニル誘導体と複素環誘導体との新規なカップリング法を用いたフェニル置換複素環誘導体の製造方法に関するものである。更に詳細には、本発明は、例えば痛風及び／又は高尿酸血症治療剤等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤として有用なフェニル置換複素環誘導体又はその中間体の優れた製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] 痛風は高尿酸血症を基礎疾患とし、発作の寛解後は高尿酸血症の改善療法が行なわれる。高尿酸血症の治療薬は大別して尿酸排泄促進剤と尿酸合成阻害剤（キサンチンオキシダーゼ阻害剤）に分けられ、疾患の態様や程度に応じて適宜選択される。

[0003] キサンチンオキシダーゼ（XOD）阻害剤としては、2-フェニルチアゾール誘導体（特許文献1～6、非特許文献1）、3-フェニルイソチアゾール誘導体（特許文献7、8）、フェニルピラゾール誘導体（特許文献9～11）、2-フェニルオキサゾール誘導体（特許文献12）、フェニルヘテロアリール誘導体（特許文献13）が挙げられる。特許文献1～12に記載されている製造法は、反応を直線的に連続させた製造方法により複素環を構築していく方法で工程数が長い。特許文献13に記載されている製造法はフェニル環と複素環を直接カップリングして骨格を構築する方法で工程数が短い。しかしながら、この方法ではボロン化合物を製造する必要があるためコストが高く、短工程、低コストの製造方法という観点ではまだ充分とは言えないものである。

[0004] ボロン化合物を用いることなく、複素環上のC-H結合の位置で直接複素

環とフェニル環とを結合させる製造法としては、触媒として、パラジウム化合物（非特許文献2～8）、ロジウム化合物（非特許文献9）、イリジウム化合物（非特許文献10）、銅化合物（非特許文献11）、ニッケル化合物（非特許文献12～13）、及びコバルト化合物（非特許文献14）を用いたカップリング反応による方法が報告されている。その中で、ニッケル化合物を用いた製造法は、キサンチンオキシダーゼ（XOD）阻害剤であるフェニル置換複素環誘導体の製造法に関するものである（非特許文献12）。しかしながら、ニッケル化合物以外の金属触媒を用いて本発明の目的物であるフェニル置換複素環誘導体を製造した例は報告されていない。また、いずれも基質面での制約、コスト面、収率面で満足できる方法ではない。

[0005] パラジウム化合物と銅化合物（非特許文献15～22）、又はパラジウム化合物と銀化合物（非特許文献23）を反応に用いることで、複素環上のC-H結合の位置で直接複素環とフェニル環とを結合させる製造法は既知ではあるが、環境面で好ましくない銅化合物や銀化合物を基質と等量以上に用いている例が多く（非特許文献15～17、23）、また、等量以上用いていない条件（非特許文献18～22）においても、基質面での制約、コスト面、収率面で満足できる方法ではない。

[0006] なお、パラジウム化合物と銅化合物、又はパラジウム化合物と銀化合物にカルボン酸を組み合わせることで反応の収率や選択性、反応速度が向上する例は報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第92/09279号パンフレット

特許文献2：特開平6-293746号公報

特許文献3：特開平6-329647号公報

特許文献4：特開平6-345724号公報

特許文献5：特開平10-139770号公報

特許文献6：特開平11-60552号公報

特許文献7：特開昭57-85379号公報

特許文献8：特開平6-211815号公報

特許文献9：特開昭59-95272号公報

特許文献10：国際公開第98/18765号パンフレット

特許文献11：特開平10-310578号公報

特許文献12：特開平6-65210号公報

特許文献13：国際公開第2007/097403号パンフレット

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Heterocycles 1998：47， 857

非特許文献2：J. Am. Chem. Soc. 2006：128， 16496

非特許文献3：J. Org. Chem. 2009：74， 1826

非特許文献4：Org. Lett. 2009：10(13)， 2909

非特許文献5：Tetrahedron Letters, 2008：49(6)， 1045

非特許文献6：Tetrahedron, 2003：59(30)， 5685

非特許文献7：Chem. A. Eur. J., 2009：15(6)， 1337

非特許文献8：J. Am. Chem. Soc. 2006：128(2)， 581

非特許文献9：J. Am. Chem. Soc. 2008：130， 14926

非特許文献10：Chem. Comm. 2004：1926

非特許文献11：J. Am. Chem. Soc. 2007：129(41)， 12404

非特許文献12：Org. Lett. 2009：11(8)， 1733

非特許文献13：Org. Lett. 2009：11(8)， 1737

非特許文献14：Org. Lett. 2003：5(20)， 3607

非特許文献15：Tetrahedron, 2007：63(9)， 1970

非特許文献16：J. Org. Chem. 2009：74， 5810

非特許文献17：Bull. Chem. Soc. Jpn., 1998：71， 467

非特許文献18：Org. Lett. 2004：6(12)， 2011

非特許文献19：J. Am. Chem. Soc. 2010：132， 3674

非特許文献20：Angew. Chem. Int. Ed. 2006：7781

非特許文献21 : Tetrahedron Letters, 2005 : 46(8), 1349

非特許文献22 : J. Am. Chem. Soc. 2003 : 125, 1700

非特許文献23 : Angew. Chem., Int. Ed. 2007 : 46, 7996

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明が解決しようとする課題は、前記公知製造法とは異なる、痛風及び／又は高尿酸血症治療剤等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤であるフェニル置換複素環誘導体又はその中間体の、短工程の優れた製造法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、

- (i) パラジウム化合物、
- (ii) パラジウム化合物に配位し得る配位子又はその塩、
- (iii) 塩基、
- (iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩、及び
- (v) 銅、銀、及びそれらの塩、ならびにそれらの錯体からなる群から選択される少なくとも1つの添加剤

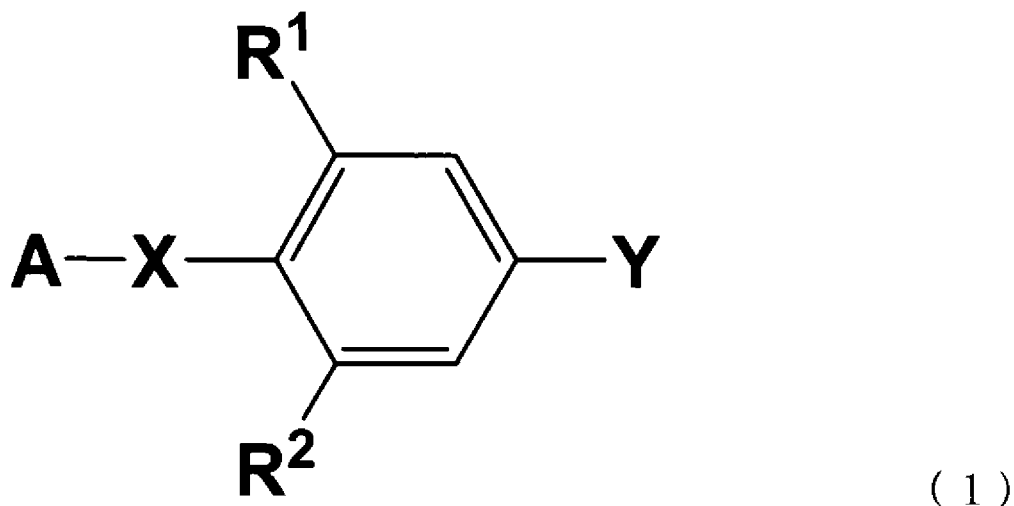
を使用して、フェニル誘導体のフェニル環と複素環誘導体とを、複素環上のC-H結合の位置で直接カップリングでき、かつ高い基質選択性で目的とするカップリング反応が進行するという知見を得た。

[0011] すなわち本発明は、以下のものに関する。

[1] 下記式(1)

[0012]

[化1]



[0013] [式(1)において、

R^1 は、水素原子又はハロゲン原子を表し；

R^2 は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ホルミル基、又はハロメチル基を表し；

Aは、水素原子、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、フェニル基、フッ素原子(Xが結合手の場合に限る)、又は水酸基の保護基(Xが酸素原子の場合に限る)を表し、

Aは1～3個の置換基で置換されていてもよく、かかる置換基は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、及びピリジル基からなる群から選ばれる基であり；

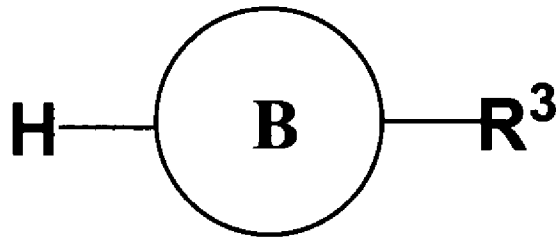
Xは、結合手(ただし、Aが、フェニル基、又はフッ素原子の場合に限る)、又は酸素原子を表し；

Yは、脱離基を表す。]

で表される化合物と、下記式(2)

[0014]

[化2]



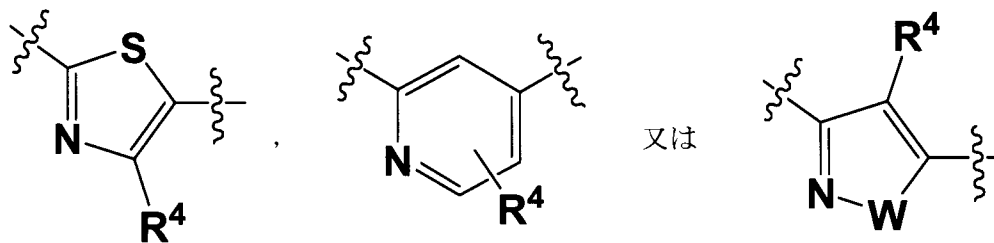
(2)

[0015] [式 (2) において、

Hは、水素原子を表し；

Bは、下記式から選択される基を表し；

[0016] [化3]

[0017] R^3 は、 $-\text{COOR}^{3a}$ 、又は $-\text{COR}^{3b}$ を表し； R^{3a} は、水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基、又はカルボキシ基のエステル系保護基を表し； R^{3b} は、隣接するカルボニル基とアミドを形成する、カルボキシ基のアミド系保護基を表し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基を表し；

Wは、酸素原子、又は硫黄原子を表す。]

で表される化合物とを、

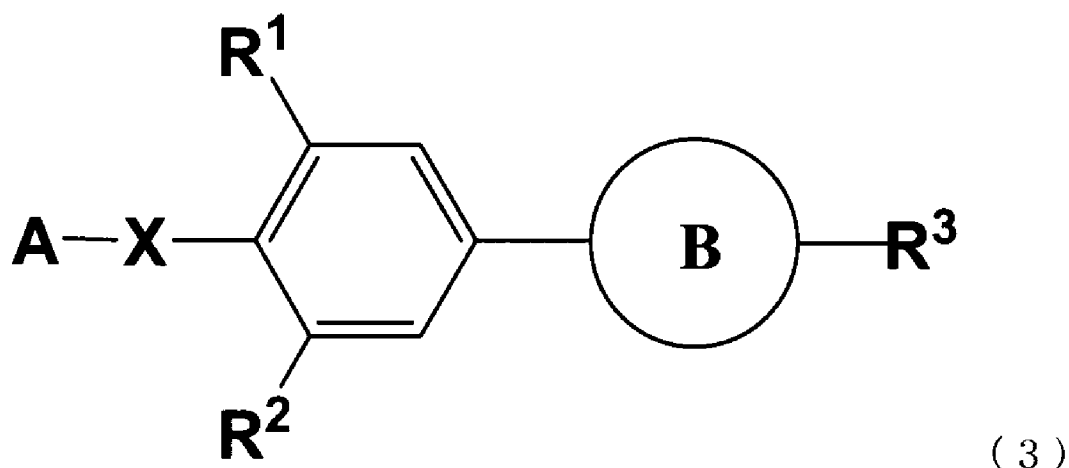
(i) パラジウム化合物、

(ii) パラジウム化合物に配位し得る配位子又はその塩、

(iii) 塩基、

(iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩、及び
 (v) 銅、銀、及びそれらの塩、ならびにそれらの錯体からなる群から選択される少なくとも1つの添加剤
 の存在下において反応させることによる、
 下記式(3)

[0018] [化4]



[0019] [式(3)において、

A、X、 R^1 、及び R^2 は式(1)の定義と同じであり、B、及び R^3 は式(2)の定義と同じである。]

[2] Aが、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基である[1]記載の製造法。

[3] Aが、イソブチル基である[1]記載の製造法。

[4] Xが、酸素原子である[1]～[3]のいずれかに記載の製造法。

[5] R^1 が、水素原子である[1]～[4]のいずれかに記載の製造法。

[6] R^2 が、シアノ基である[1]～[5]のいずれかに記載の製造法。

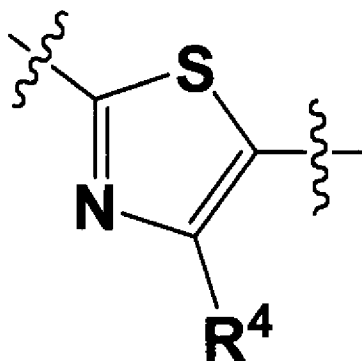
[7] Yが、ハロゲン原子、 $-OCO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル基)、 $-OCO_2-$ (フェニル基)、 $-OSO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル基)、 $-OSO_2-$ (フェニル基)、又はジアゾニウム基を表し、

Y中の、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、フェニル基はハロゲン原子及び $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される任

意の 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい [1] ～ [6] のいずれかに記載の製造法。

[8] B が、以下の基で表される [1] ～ [7] のいずれかに記載の製造法。

[0020] [化 5]



[0021] [9] R^3 が $COOR^{3a}$ であり、 R^{3a} が $C_1 \sim C_4$ アルキル基である [1] ～ [8] のいずれかに記載の製造法。

[1 0] R^4 が、メチル基である [1] ～ [9] のいずれかに記載の製造法。

[1 1] パラジウム化合物が、0 価のパラジウム、又は 1 価もしくは 2 価のパラジウムの塩である [1] ～ [1 0] のいずれかに記載の製造法。

[1 2] パラジウム化合物が、0 価のパラジウム、又は 2 価のパラジウムの塩である [1] ～ [1 0] のいずれかに記載の製造法。

[1 3] パラジウム化合物が、酢酸パラジウム (I I) ($Pd(OAc)_2$) 、プロピオン酸パラジウム (I I) ($Pd(O(C=O)CH_2CH_3)_2$) 、2-メチルプロパン酸パラジウム (I I) ($Pd(O(C=O)CH(CH_3)_2)_2$) 、ピバル酸パラジウム ($Pd(OPiv)_2$) 、1-アダマンタンカルボン酸パラジウム (I I) 、塩化パラジウム (I I) ($PdCl_2$) 、臭化パラジウム (I) (Pd_2Br_2) 、臭化パラジウム (I I) ($PdBr_2$) 、又はパラジウム (0) である [1] ～ [1 0] のいずれかに記載の製造法。

[1 4] パラジウム化合物が、酢酸パラジウム (I I) ($Pd(OAc)_2$) 、

プロピオン酸パラジウム (I I) ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチルプロパン酸パラジウム (I I) ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$)、ピバル酸パラジウム ($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$)、塩化パラジウム (I I) (PdCl_2)、臭化パラジウム (I I) (PdBr_2)、又はパラジウム (0) である [1] ~ [10] のいずれかに記載の製造法。

[15] パラジウム化合物が、2-メチルプロパン酸パラジウム (I I) ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$)、ピバル酸パラジウム ($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$)、塩化パラジウム (I I) (PdCl_2)、臭化パラジウム (I I) (PdBr_2)、又はパラジウム (0) である [1] ~ [10] のいずれかに記載の製造法。

[16] 配位子が、ホスフィン系配位子である [1] ~ [13] のいずれかに記載の製造法。

[17] 配位子が、 $\text{R}^5\text{P}(\text{R}^6)\text{R}^7$ (R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ基、脂環式炭化水素基、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ アリール基、ヘテロアリール基、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ アリールオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基を表し、 R^5 及び R^6 は互いに結合し $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキレン基を形成していてもよい。) で表されるホスフィン系配位子である [1] ~ [16] のいずれかに記載の製造法。

[18] $\text{R}^5\text{P}(\text{R}^6)\text{R}^7$ で表されるホスフィン系配位子において、 R^5 及び R^6 が、それぞれ独立して、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ アルキル基、又は脂環式炭化水素基を表し、 R^7 が、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル基、脂環式炭化水素基、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ アリール基、又はヘテロアリール基を表す [17] に記載の製造法。

[19] $\text{R}^5\text{P}(\text{R}^6)\text{R}^7$ で表されるホスフィン系配位子において、リン原子に結合している、 R^5 及び R^6 のそれぞれの炭素原子に結合する水素原子数が0又は1である [18] に記載の製造法。

[20] R^7 が、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ アルキル基、又は脂環式炭化水素基を表す [19] に記載の製造法。

[21] 配位子が、トリ (tert-ブチル) ホスフィン、ジ (tert-

ブチル) メチルホスフィン、ジ (t e r t - ブチル) シクロヘキシルホスフィン、 t e r t - ブチルジシクロヘキシルホスフィン、又はトリ (シクロヘキシル) ホスフィンである [1] ~ [1 6] のいずれかに記載の製造法。

[2 2] 配位子が、ジ (t e r t - ブチル) シクロヘキシルホスフィンである [1] ~ [1 6] のいずれかに記載の製造法。

[2 3] 配位子が、 $R^8 (R^9) PR^{10}P (R^{11}) R^{12}$ で表されるホスフィン系配位子、又は $R^8 (R^9) PR^{10}N (R^{11}) R^{12}$ で表されるアミン-ホスフィン系配位子であって、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、及び R^{12} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、脂環式炭化水素基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、ヘテロアリール基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基を表し、

R^{10} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレン基、2 価の脂環式炭化水素基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリーレン基、又はヘテロアリーレン基を表し、また、 R^{11} 、及び R^{12} が窒素原子に結合している場合、 R^{11} と R^{12} が結合している窒素原子、 R^{11} 及び R^{12} は一緒になってヘテロアリール基を形成していてもよい、[1] ~ [1 6] のいずれかに記載の製造法。

[2 4] $R^8 (R^9) PR^{10}P (R^{11}) R^{12}$ で表されるホスフィン系配位子、又は $R^8 (R^9) PR^{10}N (R^{11}) R^{12}$ で表されるアミン-ホスフィン系配位子において、 R^8 及び R^9 が、それぞれ独立して、 $C_3 \sim C_8$ アルキル基、又は脂環式炭化水素基である [2 3] に記載の製造法。

[2 5] $R^8 (R^9) PR^{10}P (R^{11}) R^{12}$ で表されるホスフィン系配位子、又は $R^8 (R^9) PR^{10}N (R^{11}) R^{12}$ で表されるアミン-ホスフィン系配位子において、リン原子又は窒素原子に結合している、 R^8 及び R^9 のそれぞれの炭素原子に結合する水素原子数が 0 又は 1 である [2 4] に記載の製造法。

[2 6] 塩基が、アルカリ金属もしくは第二族元素の水酸化物、アルカリ金属のフッ化物、アルカリ金属のリン酸塩、又はアルカリ金属もしくは第二族元素の、炭酸塩もしくは炭酸水素塩である [1] ~ [2 5] のいずれかに記

載の製造法。

[27] 塩基が、アルカリ金属の、炭酸塩もしくは炭酸水素塩である [1] ~ [25] のいずれかに記載の製造法。

[28] 塩基が、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸水素ナトリウムである [1] ~ [25] のいずれかに記載の製造法。

[29] 塩基が、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸水素ナトリウムである [1] ~ [25] のいずれかに記載の製造法。

[30] 塩基が、炭酸カリウム、又は炭酸水素カリウムである [1] ~ [25] のいずれかに記載の製造法。

[31] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸において、カルボキシル基の α 位の炭素原子が芳香環上の炭素原子でない [1] ~ [30] のいずれかに記載の製造法。

[32] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸において、カルボキシル基の α 位の炭素原子に結合する水素原子数が 0 又は 1 である [1] ~ [31] のいずれかに記載の製造法。

[33] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸が、1 個のカルボキシル基を有するものである [1] ~ [32] のいずれかに記載の製造法。

[34] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸が、カルボキシル基以外を構成する原子として、炭素原子、及び水素原子のみを有するものである [1] ~ [33] のいずれかに記載の製造法。

[35] カルボン酸が、 $C_1 \sim C_{12}$ のカルボン酸である [1] ~ [34] のいずれかに記載の製造法。

[36] カルボン酸が、2-メチルプロパン酸、又はピバル酸である [1] ~ [30] のいずれかに記載の製造法。

[37] (i) パラジウム化合物と (iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩を独立して用いる代わりに、 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸の 2 価のパラジウムの塩を用いる [1] ~ [36] に記載の製造法。

[38] (iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩と (v) 添加剤を独立して

用いる代わりに、 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸の、1価の銅の塩もしくは1価の銀の塩を用いる[1]～[36]に記載の製造法。

[39] 添加剤が、0価の銅、又は1価の銅の塩である[1]～[37]のいずれかに記載の製造法。

[40] 添加剤が、酸化銅(Ⅰ)、フッ化銅(Ⅰ)、塩化銅(Ⅰ)、臭化銅(Ⅰ)、ヨウ化銅(Ⅰ)、ギ酸銅(Ⅰ)、酢酸銅(Ⅰ)、プロピオン酸銅(Ⅰ)、2-メチルプロパン酸銅(Ⅰ)、2-エチルブタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルブタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルペンタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルヘキサン酸銅(Ⅰ)、2-メチルヘプタン酸銅(Ⅰ)、2,2-ジメチルブタン酸銅(Ⅰ)、2,3-ジメチルブタン酸銅(Ⅰ)、2,2-ジメチルペンタン酸銅(Ⅰ)、2,3,3-トリメチルブタン酸銅(Ⅰ)、2-エチルヘキサン酸銅(Ⅰ)、2,2-ジエチルブタン酸銅(Ⅰ)、2,2,4-トリメチルペンタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルオクタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルウンデカン酸銅(Ⅰ)、2-メチルノナン酸銅(Ⅰ)、ピバル酸銅(Ⅰ)、シクロプロパン酸銅(Ⅰ)、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン酸銅(Ⅰ)、シクロペンタン酸銅(Ⅰ)、及び1-アダマンタンカルボン酸銅(Ⅰ)からなる群から選択される少なくとも1つである[1]～[38]のいずれかに記載の製造法。

[41] 添加剤が、塩化銅(Ⅰ)、臭化銅(Ⅰ)、2-メチルプロパン酸銅(Ⅰ)、及びピバル酸銅(Ⅰ)からなる群から選択される少なくとも1つである[1]～[38]のいずれかに記載の製造法。

[42] 添加剤が、0価の銀、又は1価の銀の塩である[1]～[38]のいずれかに記載の製造法。

[43] 添加剤が、酸化銀(Ⅰ)、フッ化銀(Ⅰ)、塩化銀(Ⅰ)、臭化銀(Ⅰ)、ヨウ化銀(Ⅰ)、ギ酸銀(Ⅰ)、酢酸銀(Ⅰ)、プロピオン酸銀(Ⅰ)、2-メチルプロパン酸銀(Ⅰ)、2-エチルブタン酸銀(Ⅰ)、2-メチルブタン酸銀(Ⅰ)、2-メチルペンタン酸銀(Ⅰ)、2-メチルヘキサン酸銀(Ⅰ)、2-メチルヘプタン酸銀(Ⅰ)、2,2-ジメチルブタン

酸銀（１）、２，３－ジメチルブタン酸銀（１）、２，２－ジメチルペンタン酸銀（１）、２，３，３－トリメチルブタン酸銀（１）、２－エチルヘキサン酸銀（１）、２，２－ジエチルブタン酸銀（１）、２，２，４－トリメチルペンタン酸銀（１）、２－メチルオクタン酸銀（１）、２－メチルウンデカン酸銀（１）、２－メチルノナン酸銀（１）、ピバル酸銀（１）、シクロプロパン酸銀（１）、２，２，３，３－テトラメチルシクロプロパン酸銀（１）、シクロペンタン酸銀（１）、及び１－アダマンタンカルボン酸銀（１）からなる群から選択される少なくとも１つである〔１〕～〔３８〕のいずれかに記載の製造法。

〔４４〕添加剤が、塩化銀（１）、臭化銀（１）、２－メチルプロパン酸銀（１）、及びピバル酸銀（１）からなる群から選択される少なくとも１つである〔１〕～〔３８〕のいずれかに記載の製造法。

〔４５〕反応中、さらに溶媒が存在する〔１〕～〔４４〕のいずれかに記載の製造法。

〔４６〕溶媒が、脂肪族炭化水素類（ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、ウンデカン、ドデカン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、及びシクロオクタン等）、芳香族炭化水素類（トルエン、キシレン、メシチレン、及びクロロベンゼン等）、エーテル類（ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトロヒドロフラン、及びジエチレングリコールジメチルエーテル等）、ケトン類（アセトン、及びメチルイソブチルケトン等）、エステル類（酢酸ブチル、及びプロピオン酸エチル等）、及びこれらの混合溶媒からなる群から選択される少なくとも１つである〔４５〕に記載の製造法。

発明の効果

〔００２２〕 本発明によれば、パラジウム化合物、そのパラジウム化合物に配位し得る配位子、塩基、及び $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸、さらに１種類以上の添加剤を用いて、フェニル誘導体（式（１）で表される化合物）と複素環誘導体（式（２）で表される化合物）とを選択的にカップリング反応させることにより、

短工程で、フェニル置換複素環誘導体（式（3）で表される化合物）を得ることができる。

- [0023] また、短工程であることから、フェニル置換複素環誘導体（式（3）で表される化合物）を高収率かつ低コストで製造することができる。

発明を実施するための形態

- [0024] 本明細書で単独又は組み合わせて用いられる用語を以下に説明する。特段の記載がない限り、各置換基の説明は、各部位において共通するものとする。なお、置換基及び変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に安定な化合物をもたらす場合にだけ許される。置換基自身が2個以上の基で置換される場合、これらの多数の基は、安定な構造が生じる限り、同じ炭素又は異なる炭素に存在し得る。
- [0025] 本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を意味する。
- [0026] 本発明において「C₁～C₈アルキル基」とは、炭素数が1～8個の飽和の直鎖又は分岐状脂肪族炭化水素基を意味し、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、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、n-ヘプチル基、及びn-オクチル基等が挙げられる。
- [0027] 本発明のうち、例えば「C₁」等の「C」は炭素原子を表し、その後に付く数字は炭素数を表す。例えば、「C₁～C₆」は炭素数1から炭素数6までの範囲を表す。もちろんであるが、本発明において、炭素数が異なれば、その炭素数を有するその基を意味することとなる。例えば、「C₁～C₄アルキル基」は、「C₁～C₈アルキル基」で説明しているうち、炭素数が1から4であるアルキルを意味する。他の基における炭素数の扱いも同様である。
- [0028] 本発明において「C₁～C₄アルコキシ基」とは、「C₁～C₄アルキル基」

とオキシ基とからなる基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、及び *tert*-ブチルオキシ基等が挙げられる。

[0029] 本発明において「脂環式炭化水素基」とは、3～12個の炭素原子からなる、炭素環が飽和構造の、単環性、二環性又は三環性の脂環式炭化水素基を意味する。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、1-ノルボルニル基、2-ノルボルニル基、7-ノルボルニル基、1-アダマンチル基、2-アダマンチル基、及び3-ノルアダマンチル基等が挙げられる。

[0030] 本発明において「C₃～C₈シクロアルキル基」とは、「脂環式炭化水素基」のうち、3～8個の炭素原子からなる単環性の脂環式炭化水素基を意味し、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、及びシクロオクチル基等が挙げられる。

[0031] 本発明において「C₁～C₈アルキレン基」とは、炭素数が1～8個の飽和の直鎖又は分岐状脂肪族炭化水素基の2価の基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、*n*-プロピレン基、*n*-ブチレン基、*n*-ペンチレン基、1-メチルプロピレン基、*n*-ヘキシレン基、イソヘキシレン基、1,1-ジメチルブチレン基、2,2-ジメチルブチレン基、1,3-ジメチルブチレン基、*n*-ヘプチレン基、及び*n*-オクチレン基等が挙げられる。

[0032] 本発明において「2価の脂環式炭化水素基」とは、3～12個の炭素原子からなる、炭素環が飽和構造の、単環性、二環性又は三環性の脂環式炭化水素基の2価の基を意味する。例えば、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロペンチレン基、シクロヘキシレン基、シクロヘプチレン基、シクロオクチレン基、ノルボルニレン基、及びノルアダマンチレン基等が挙げられる。

[0033] 本発明において「C₃～C₈シクロアルキレン基」とは、「2価の脂環式炭化水素基」のうち、3～8個の炭素原子からなる単環性の脂環式炭化水素基の2価の基を意味し、例えば、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シ

クロペンチレン基、シクロヘキシレン基、シクロヘプチレン基、及びシクロオクチレン基等が挙げられる。

[0034] 本発明において「 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基」とは、炭素数が6～12個の芳香族炭化水素の環炭素原子に結合する水素原子を1個除去することにより生成される官能基を意味し、例えば、フェニル基、ビフェニル基、及びナフチル基等が挙げられる。

[0035] 本発明において「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有する、5～12員の芳香族複素環から1個の水素原子を除去することにより生成される官能基を意味し、例えば、フリル基、チオフリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、及びピリジル基等が挙げられる。

[0036] 本発明において「 $C_6 \sim C_{12}$ アリールオキシ基」とは、「 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基」とオキシ基からなる基を意味し、例えば、フェノキシ基、ビフェノキシ基、及びナフトキシ基等が挙げられる。

[0037] 本発明において「ヘテロアリールオキシ基」とは、「ヘテロアリール基」とオキシ基からなる基を意味し、例えば、フリルオキシ基、チオフリルオキシ基、ピロールオキシ基、イミダゾールオキシ基、ピラゾールオキシ基、チアゾールオキシ基、オキサゾールオキシ基、インドールオキシ基、ベンゾチアゾールオキシ基、ベンゾイミダゾールオキシ基、ベンゾオキサゾールオキシ基、トリアゾールオキシ基、テトラゾールオキシ基、及びピリジンオキシ基等が挙げられる。

[0038] 本発明において「 $C_6 \sim C_{12}$ アリーレン基」とは、炭素数が6～12個の芳香族炭化水素の環炭素原子に結合する水素原子を2個除去することにより生成される2価の官能基を意味し、例えば、フェニレン基、ビフェニレン基、及びナフチレン基等が挙げられる。

[0039] 本発明において「ヘテロアリーレン基」とは、酸素原子、硫黄原子、及び

窒素原子からなる群より選ばれる 1～4 個のヘテロ原子を含有する、5～12 員の芳香族複素環から 2 個の水素原子を除去することにより生成される官能基を意味し、例えば、フリレン基、チオフリレン基、ピロリレン基、イミダゾリレン基、ピラゾリレン基、チアゾリレン基、オキサゾリレン基、インドリレン基、ベンゾチアゾリレン基、ベンゾイミダゾリレン基、ベンゾオキサゾリレン基、トリアゾリレン基、及びピリジレン基等が挙げられる。

[0040] 本発明において「 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基」とは、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」とチオ基とからなる基を意味し、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、及び *tert*-ブチルチオ基等が挙げられる。

[0041] 本発明において、 $R^5 P (R^6) R^7$ もしくは $R^8 (R^9) P R^{10} P (R^{11}) R^{12}$ で表されるホスフィン系配位子、 $R^8 (R^9) P R^{10} N (R^{11}) R^{12}$ で表されるアミン-ホスフィン系配位子、又は $R^8 (R^9) N R^{10} N (R^{11}) R^{12}$ で表されるアミン系配位子中に存在する、「 $C_1 \sim C_8$ アルキル基」、「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」、「脂環式炭化水素基」、「2 価の脂環式炭化水素基」、「 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基」、「ヘテロアリール基」、「 $C_6 \sim C_{12}$ アリールオキシ基」、「ヘテロアリールオキシ基」、「 $C_6 \sim C_{12}$ アリーレン基」、及び「ヘテロアリーレン基」は、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、ヘテロアリール基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、第一級アミノ基、第二級アミノ基、及びハロメチル基等からなる群から選択される 1～4 個の基で、置換されていてもよい。

[0042] 本発明において「第一級アミノ基」とは、アミノ基の窒素原子に、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、脂環式炭化水素基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、及びヘテロアリール基」からなる群から選択される 1 個の基、及び 1 個の水素原子が結合した官能基を意味し、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、*tert*-ブチルアミノ基、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、1-ノルボルニルアミノ基、2-ノルボルニルアミノ基、7-ノルボルニルアミノ基、1-アダマンチルアミノ基、2-アダマンチルアミノ基、3-ノルアダマンチルアミノ基、アニリノ基、ビフェニルアミノ基、ナフチルアミノ基、フリルアミノ基、チオフリルアミノ基、ピロリルアミノ基、イミダゾリルアミノ基、ピラゾリルアミノ基、チアゾリルアミノ基、オキサゾリルアミノ基、インドリルアミノ基、ベンゾチアゾリルアミノ基、ベンゾイミダゾリルアミノ基、ベンゾオキサゾリルアミノ基、トリアゾリルアミノ基、テトラゾリルアミノ基、及びピリジルアミノ基等が挙げられる。

[0043] 本発明において「第二級アミノ基」とは、アミノ基の窒素原子に、「C₁～C₄アルキル基、脂環式炭化水素基、C₆～C₁₂アリール基、及びヘテロアリール基」からなる群から独立して選択される2個の基が結合した官能基、又はアミノ基の窒素原子に「C₁～C₈アルキレン基」が、それぞれ独立して、その2個の結合手によって結合した官能基を意味する。

[0044] 第二級アミノ基において、アミノ基の窒素原子に「C₁～C₄アルキル基、脂環式炭化水素基、C₆～C₁₂アリール基、及びヘテロアリール基」からなる群から独立して選択される2個の基が結合した官能基の例として、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(n-ブチル)アミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジtert-ブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基、ジシクロプロピルアミノ基、ジシクロブチルアミノ基、ジシクロペンチルアミノ基、ジシクロヘキシルアミノ基、ジシクロヘプチルアミノ基、ジシクロオクチルアミノ基、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロオクチル(n-プロピル)アミノ基、メチルー1-ノルボルニルアミノ基、エチルー2-ノルボルニルアミノ基、n-プロピルー7-ノルボルニルアミノ基、イソプロピルー1-アダマンチルアミノ基、イソブチルー2-アダマンチルアミノ基、シクロプロピルー3-ノルアダマンチルアミノ基、ジフ

フェニルアミノ基、ビフェニルフェニルアミノ基、ナフチルフェニルアミノ基、ジフルリルアミノ基、ジチオフリルアミノ基、ジピロリルアミノ基、ジイミダゾリルアミノ基、ジピラゾリルアミノ基、ジチアゾリルアミノ基、ジオキサゾリルアミノ基、ジインドリルアミノ基、ジベンゾチアゾリルアミノ基、ジベンゾイミダゾリルアミノ基、ジベンゾオキサゾリルアミノ基、ジトリアゾリルアミノ基、ジテトラゾリルアミノ基、及びジピリジルアミノ基等が挙げられる。

[0045] アミノ基の窒素原子に「C₁~C₈アルキレン基」が、それぞれ独立して、その2個の結合手によって結合した官能基の例として、アジリジノ基、アゼチジノ基、ピロリジノ基、及びピペリジノ基等が挙げられる。

[0046] 本発明において「ヘテロアレーン」とは、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群より選ばれる1~4個のヘテロ原子を含有する、5~12員の芳香族複素環化合物を意味し、例えば、フラン、チオフラン、ピラン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、及びピリジン等が挙げられる。本発明においてヘテロアレーンは、単座、及び二座の配位子として用いられる。ヘテロアレーンは、ハロゲン原子、C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基、C₆~C₁₂アリール基、ヘテロアリール基、C₆~C₁₂アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、第一級アミノ基、第二級アミノ基、及びハロメチル基等からなる群から選択される1~3個の基で、置換されていてもよい。

[0047] 本発明において「ハロメチル基」とは、1~3個のハロゲン原子で置換されたメチル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、フルオロメチル基、トリクロロメチル基、ジクロロメチル基、クロロメチル基、トリブロモメチル基、ジブロモメチル基、及びブロモメチル基等が挙げられる。

[0048] 本発明において、「脱離基」とは、置換反応又は脱離反応等において、反応基質から離れていく原子又は原子団を意味する。かかる「脱離基」として

は、例えば、ハロゲン原子、 $-\text{OCO}_2-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基)、 $-\text{OCO}_2-$ (フェニル基)、 $-\text{OSO}_2-$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基)、 $-\text{OSO}_2-$ (フェニル基)、又はジアゾニウム基 ($-\text{N}^+\equiv\text{N}$) 等が挙げられる。また、脱離基を構成する、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、フェニル基はハロゲン原子及び $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル基から選択される任意の1～5個の置換基で置換されていてもよい。ただし、これらに限定されない。

[0049] 「水酸基の保護基」とは、水酸基を保護する基を意味する。このような「水酸基の保護基」は、当技術分野において周知であるが、エーテル系保護基、シリルエーテル系保護基、エステル系保護基、カルボナート系保護基、ホスフィン系保護基、及びスルホナート系保護基等に分類され、例えば、ベンジルオキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、フェニルチオメチル基、フェナシルメチル基、4-ブromoフェナシルメチル基、シクロプロピルメチル基、アリル基、プロパルギル基、シクロヘキシル基、ベンジル基、オルト-ニトロベンジル基、4-(ジメチルアミノ)カルボニルベンジル基、4-メチルスルフィニルベンジル基、9-アントラニルメチル基、4-ピコリル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ホルミル基、 $-(\text{C}=\text{O})-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル基})$ 、ベンゾイル基、4-オキソ-ペンタノイル基、ピバロイル基、メチルエステル基、1-アダマンチルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、4-メチルスルフィニルベンジルオキシカルボニル基、2,4-ジメチルペント-3-イルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\sim\text{C}_4\text{アルキル基})$ 、メタンスルホニル基、及びトルエンスルホニル基等、グリーン (T. W. Greene) 及びウッツ (P. G. M. Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」(第3版、1994年)、(第4版、2006年)のフェノールの保護

基に記載される基等を挙げることができる。ただし、ここに例示した基に限定されず、水酸基の保護基として利用される基であればよい。ここで、Aとしての水酸基の保護基は、Xが酸素原子の場合に水酸基の保護基として用いられるものである。例えば、ベンジル基が保護基の場合、 $A-X$ は $PhCH_2-O-$ となる。

[0050] 本発明における「カルボキシル基のエステル系保護基」とは、保護するカルボキシル基の酸素原子と結合し、エステルを形成する、カルボキシル基を保護する基を意味する。このような「カルボキシル基のエステル系保護基」としては、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、9-フルオレニルメチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、メトキシエトキシメチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、フェニルアセトキシメチル基、トリイソプロピルシリルメチル基、パラ-ブromoフェナシル基、 α -メチルフェナシル基、パラ-メトキシファナシル基、デシル基、カルボキサミドメチル基、パラ-アゾベンゼンカルボキサミドメチル基、N-フタルイミドメチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、2-ハロエチル基、 ω -クロロアルキル基、2-(トリエチルシリル)エチル基、2-メチルチオエチル基、1,3-ジチアニル-2-メチル基、2-(パラ-ニトロフェニルスルフェニル)エチル基、2-(パラ-トルエンスルホニル)エチル基、2-(2'-ピリジル)エチル基、2-(パラ-メトキシフェニル)エチル基、2-(ジフェニルホスフィノ)エチル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、2-(4-アセチル-2-ニトロフェニル)エチル基、2-シアノエチル基、ジシクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アリル基、メタリル基、2-メチルブト-3-エン-2-イル基、3-メチルブト-2-(プレニル)基、3-ブテン-1-イル基、4-(トリメチルシリル)-2-ブテン-1-イル基、シンナミル基、 α -メチルシンナミル基、プロプ-2-インイル(プロパルギル)基、フェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、2,6-ジイソプロピルフェニル基

、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メチルフェニル基、2,6-ジ(tert-ブチル)-4-メトキシフェニル基、パラ-(メチルチオ)フェニル基、ペンタフルオロフェニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基、ジフェニルメチル基、ビス(オルト-ニトロフェニル)メチル基、9-アントラニルメチル基、2-(9,10-ジオキソ)アントラニルメチル基、5-ジベンゾスベリル基、1-ピレニルメチル基、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチル基、2,4,6-トリメチルベンジル基、パラ-ブロモベンジル基、オルト-ニトロベンジル基、パラ-ニトロベンジル基、パラ-メトキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、4-(メチルスルフィニル)ベンジル基、4-スルホベンジル基、4-アジドメトキシベンジル基、ピペロニル基、4-ピコニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、フェニルジメチルシリル基、ジ-(tert-ブチル)メチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、C₁~C₆アルキルチオ基、オキサゾール基、2-アルキル-1,3-オキサゾリン基、4-アルキル-5-オキソ-1,3-オキサゾリジン基、2,2-ビス(トリフルオロメチル)-4-アルキル-5-オキソ-1,3-オキサゾリジン基、5-アルキル-4-オキソ-1,3-ジオキサラン基、及びジオキサノン基等、グリーン(T. W. Greene)及びウッツ(P. G. M. Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1994年)、(第4版、2006年)」のカルボキシル基のエステル系保護基に記載される基を挙げることができる。ただし、ここに例示した基に限定されず、カルボキシル基の保護基として利用される基であればよい。

[0051] 本発明における「カルボキシル基のアミド系保護基」とは、保護するカルボキシル基のカルボニル炭素原子に結合し、アミドを形成する、カルボキシル基を保護する基を意味する。このような「カルボキシル基のアミド系保護基」としては、例えば、N,N-ジメチルアミノ基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、5,6-ジヒドロフェナントリジニル基、オルト-ニトロフェニ

ルアミノ基、N-7-ニトロインドリル基、N-8-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、N-フェニルヒドラジル基、及びN, N'-ジイソプロピルヒドラジル基等、グリーン (T. W. Greene) 及びウッツ (P. G. M. Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1994年、第4版、2006年)」のカルボキシル基の保護基に記載される基を挙げることができる。ただし、ここに例示した基に限定されず、カルボキシル基の保護基として利用されるアミノ基であればよい。

[0052] 本発明における「保護基」は樹脂やシリカゲルのような固体に担持されていてもよい。

本発明における「ジアゾニウム基」は塩を形成し得る。かかる塩としては、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、及びテトラフルオロホウ酸塩等を挙げることができる。

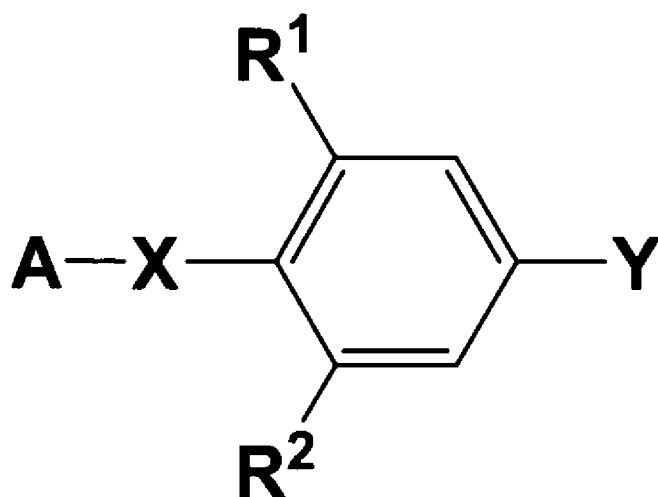
[0053] 本発明で使用する略称は以下の通りである。

O T f : トリフルオロメタンスルホンルオキシ基、O M s : メタンスルホンルオキシ基、O T s : トルエンスルホンルオキシ基、M e : メチル基、E t : エチル基、n - P r : n - プロピル基、i - P r : イソプロピル基、i - B u : イソブチル基、t - B u : t e r t - ブチル基、M e O : メトキシ基、P h : フェニル基、O A c : アセチルオキシ基、4 - M e O - P h : 4 - メトキシフェニル基、C y : シクロヘキシル基、P i v : ピバロイル基

本発明は、前記式 (1)

[0054]

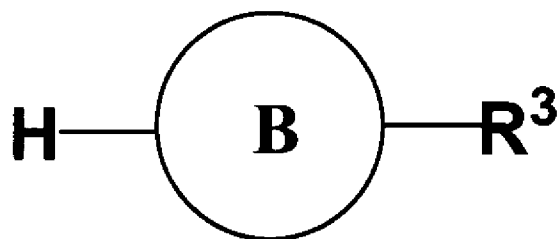
[化6]



(1)

[0055] で表される化合物と、下記式 (2)

[0056] [化7]



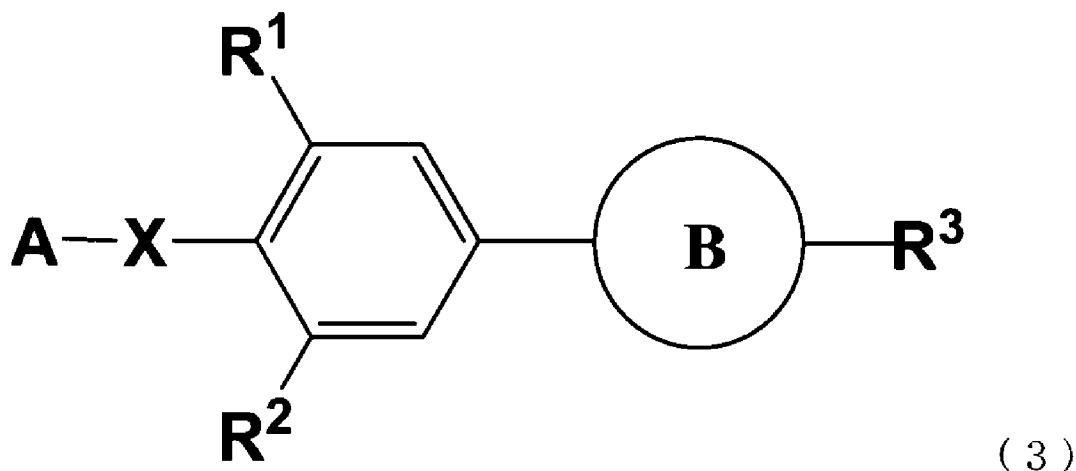
(2)

[0057] で表される化合物とを、

- (i) パラジウム化合物、
 - (ii) パラジウム化合物に配位し得る配位子又はその塩、
 - (iii) 塩基、
 - (iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩、及び
 - (v) 銅、銀、及びそれらの塩、ならびにそれらの錯体からなる群から選択される少なくとも 1 つの添加剤
- の存在下において反応させることによる、下記式 (3)

[0058]

[化8]



[0059] で表されるフェニル置換複素環誘導体を製造する方法に関する。

[0060] 前記式 (1) 及び (3) 中、 R^1 は、水素原子、又はハロゲン原子を表す。

[0061] R^1 における「ハロゲン原子」としては、塩素原子、又はフッ素原子が好ましく、さらにはフッ素原子が好ましい。

[0062] R^1 全体としては、水素原子が好ましい。

[0063] 前記式 (1) 及び (3) 中、 R^2 は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ホルミル基、又はハロメチル基を表す。

[0064] R^2 における「ハロゲン原子」としては、臭素原子が好ましい。

[0065] R^2 における「ハロメチル基」としては、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、又はトリフルオロメチル基が好ましい。

[0066] R^2 全体としては、シアノ基、ニトロ基、又はホルミル基が好ましく、中でもシアノ基が好ましい。

[0067] 前記式 (1) 及び (3) 中、A は、水素原子、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、フェニル基、フッ素原子 (X が結合手の場合に限る)、又は水酸基の保護基 (X が酸素原子の場合に限る) を表す。ここで、A としての水酸基の保護基は、X が酸素原子である場合に水酸基の保護基として用いられるものである。例えば、保護基がベンジル基の場合、 $A-X-$ は $PhCH_2-O-$ となる。

- [0068] また、Aは、1～3個の置換基で置換されていてもよく、かかる置換基は、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_4$ アルキル基、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1\sim C_4$ アルキルチオ基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、及びピリジル基からなる群から選ばれる基である。
- [0069] Aにおける「 $C_1\sim C_8$ アルキル基」としては、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、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、又はネオペンチル基が好ましく、中でもイソブチル基、又はネオペンチル基が好ましく、さらにはイソブチル基が好ましい。
- [0070] A全体としては、 $C_1\sim C_5$ アルキル基が好ましい。
- [0071] 前記式(1)及び(3)中、Xは、結合手(ただし、Aが、フェニル基、又はフッ素原子の場合に限る。)、又は酸素原子を表す。中でも、酸素原子が好ましい。
- [0072] 前記式(1)中、Yは、脱離基を表す。中でも、ハロゲン原子、 $-OCO_2-$ ($C_1\sim C_4$ アルキル基)、 $-OCO_2-$ (フェニル基)、 $-OSO_2-$ ($C_1\sim C_4$ アルキル基)、 $-OSO_2-$ (フェニル基)、又はジアゾニウム基が好ましい。
- [0073] Yとしての脱離基が、「 $-OCO_2-(C_1\sim C_4$ アルキル基)」、又は「 $-OSO_2-(C_1\sim C_4$ アルキル基)」である場合、かかるY中の「 $C_1\sim C_4$ アルキル基」としては、メチル基が好ましい。
- [0074] Yとしての脱離基が「 $-OCO_2-(C_1\sim C_4$ アルキル基)」、又は「 $-OSO_2-(C_1\sim C_4$ アルキル基)」である場合、かかるY中の「 $C_1\sim C_4$ アルキル基」は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい。かかる「ハロゲン原子」としては、フッ素原子が好ましく、特に3個のフッ素原子で置換されていることが好ましい。
- [0075] Yとしての脱離基が「 $-OCO_2-($ フェニル基 $)$ 」、又は「 $-OSO_2-($ フェニル基 $)C_1\sim C_4$ アルキル基から選択される任意の1～5個の置換基で置換され

ていてもよい。かかる「C₁~C₄アルキル基」としては、メチル基が好ましい。

[0076] Yとしての脱離基が「ハロゲン原子」である場合、「ハロゲン原子」としては、ヨウ素原子、臭素原子、又は塩素原子が好ましく、中でもヨウ素原子、又は臭素原子が好ましい。

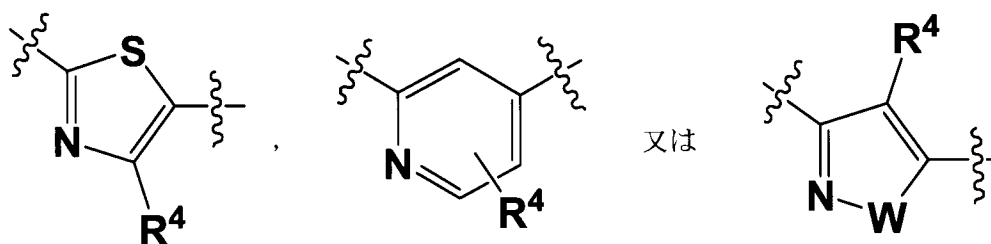
[0077] 「ジアゾニウム基」は塩を形成し得る。Yとしての脱離基が「ジアゾニウム基」を表す場合、「ジアゾニウム基」の塩としては、テトラフルオロホウ酸塩が好ましい。

[0078] Y全体としては、ヨウ素原子、臭素原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が好ましい。

[0079] 前記式(2)中、Hは、水素原子を表す。

[0080] 前記式(2)及び(3)中、Bは、下記式から選択される基を表す。なお、下記の各式の右側の結合手はR³に結合するものであり、左側の結合手は、式(2)では水素原子に、式(3)ではフェニル基に結合するものである。

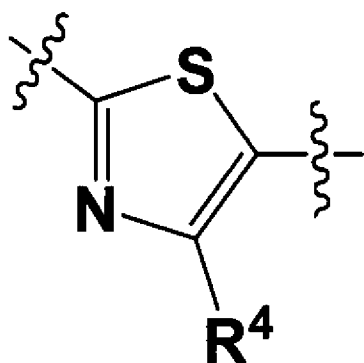
[0081] [化9]



[0082] 中でも、以下の基が好ましい。

[0083]

[化10]



[0084] 前記式(2)及び(3)中、 R^3 は、 $COOR^{3a}$ 、又は COR^{3b} を表す。

[0085] R^{3a} は、水素原子、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、又はカルボキシ基のエステル系保護基を表す。ここで、 R^{3a} としてのカルボキシ基のエステル系保護基は、 R^{3a} が置換するカルボキシ基を保護するものである。

[0086] R^{3a} としては、水素原子、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基が好ましく、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基がより好ましい。

[0087] R^{3b} は、隣接するカルボニル基とアミドを形成する、カルボキシ基のアミド系保護基を表す。

[0088] R^3 全体としては、 $COOR^{3a}$ が好ましく、 R^{3a} としては、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基が好ましい。

[0089] 前記式(2)及び(3)中、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表す。

[0090] R^4 における「ハロゲン原子」としては、フッ素原子が好ましい。

[0091] R^4 における「 $C_1 \sim C_4$ アルキル基」としては、メチル基が好ましい。

[0092] R^4 全体としては、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基が好ましく、中でもメチル基が好ましい。

[0093] 前記式(2)及び(3)におけるB中、Wは、酸素原子、又は硫黄原子を表す。

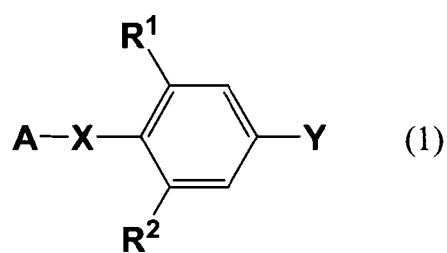
[0094] 前記式(3)において、A、X、 R^1 、 R^2 の定義及び好ましい基は、式(

1) のものとそれぞれ同じであり、B、 R^3 の定義及び好ましい基は式(2)のものとそれぞれ同じである。

[0095] 式(1)で表される化合物の具体的な例を表1～4に、式(2)で表される化合物の具体的な例を表5～7に、列挙する。ただし、式(1)及び式(2)で表される化合物は、かかる具体例に限定されるものではない。

[0096]

[表1]



No.	A	X	R ¹	R ²	Y
1	i-Bu	O	H	CN	I
2	i-Bu	O	H	CN	Br
3	i-Bu	O	H	CN	Cl
4	i-Bu	O	H	CN	OTf
5	i-Bu	O	H	CN	OMs
6	i-Bu	O	H	CN	OTs
7	i-Bu	O	H	CHO	I
8	i-Bu	O	H	CHO	Br
9	i-Bu	O	H	CHO	Cl
10	i-Bu	O	H	CHO	OTf
11	i-Bu	O	H	CHO	OMs
12	i-Bu	O	H	CHO	OTs
13	i-Bu	O	H	NO ₂	I
14	i-Bu	O	H	NO ₂	Br
15	i-Bu	O	H	NO ₂	Cl
16	i-Bu	O	H	NO ₂	OTf
17	i-Bu	O	H	NO ₂	OMs
18	i-Bu	O	H	NO ₂	OTs
19	i-Bu	O	H	H	I
20	i-Bu	O	H	H	Br
21	i-Bu	O	H	H	Cl
22	i-Bu	O	H	H	OTf
23	i-Bu	O	H	H	OMs
24	i-Bu	O	H	H	OTs
25	i-Bu	O	H	Br	I
26	i-Bu	O	H	Br	Br
27	i-Bu	O	H	Br	Cl
28	i-Bu	O	H	Br	OTf
29	i-Bu	O	H	Br	OMs
30	i-Bu	O	H	Br	OTs
31	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	I
32	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	Br
33	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	Cl
34	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OTf
35	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OMs
36	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CN	OTs
37	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	I
38	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	Br
39	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	Cl
40	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OTf
41	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OMs
42	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	CHO	OTs

[0097] [表2]

No.	A	X	R ¹	R ²	Y
43	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	I
44	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	Br
45	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	Cl
46	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OTf
47	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OMs
48	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	NO ₂	OTs
49	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	I
50	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	Br
51	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	Cl
52	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OTf
53	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OMs
54	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	H	OTs
55	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	I
56	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	Br
57	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	Cl
58	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OTf
59	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OMs
60	(CH ₃) ₃ CCH ₂	O	H	Br	OTs
61	Benzyl	O	H	CN	I
62	Benzyl	O	H	CN	Br
63	Benzyl	O	H	CN	Cl
64	Benzyl	O	H	CN	OTf
65	Benzyl	O	H	CN	OMs
66	Benzyl	O	H	CN	OTs
67	Benzyl	O	H	CHO	I
68	Benzyl	O	H	CHO	Br
69	Benzyl	O	H	CHO	Cl
70	Benzyl	O	H	CHO	OTf
71	Benzyl	O	H	CHO	OMs
72	Benzyl	O	H	CHO	OTs
73	Benzyl	O	H	NO ₂	I
74	Benzyl	O	H	NO ₂	Br
75	Benzyl	O	H	NO ₂	Cl
76	Benzyl	O	H	NO ₂	OTf
77	Benzyl	O	H	NO ₂	OMs
78	Benzyl	O	H	NO ₂	OTs
79	Benzyl	O	H	H	I
80	Benzyl	O	H	H	Br
81	Benzyl	O	H	H	Cl
82	Benzyl	O	H	H	OTf
83	Benzyl	O	H	H	OMs
84	Benzyl	O	H	H	OTs

[0098] [表3]

No.	A	X	R ¹	R ²	Y
85	Benzyl	O	H	Br	I
86	Benzyl	O	H	Br	Br
87	Benzyl	O	H	Br	Cl
88	Benzyl	O	H	Br	OTf
89	Benzyl	O	H	Br	OMs
90	Benzyl	O	H	Br	OTs
91	Ph	bond	H	CN	I
92	Ph	bond	H	CN	Br
93	Ph	bond	H	CN	Cl
94	Ph	bond	H	CN	OTf
95	Ph	bond	H	CN	OMs
96	Ph	bond	H	CN	OTs
97	Ph	bond	H	CHO	I
98	Ph	bond	H	CHO	Br
99	Ph	bond	H	CHO	Cl
100	Ph	bond	H	CHO	OTf
101	Ph	bond	H	CHO	OMs
102	Ph	bond	H	CHO	OTs
103	Ph	bond	H	NO ₂	I
104	Ph	bond	H	NO ₂	Br
105	Ph	bond	H	NO ₂	Cl
106	Ph	bond	H	NO ₂	OTf
107	Ph	bond	H	NO ₂	OMs
108	Ph	bond	H	NO ₂	OTs
109	Ph	bond	H	H	I
110	Ph	bond	H	H	Br
111	Ph	bond	H	H	Cl
112	Ph	bond	H	H	OTf
113	Ph	bond	H	H	OMs
114	Ph	bond	H	H	OTs
115	Ph	bond	H	Br	I
116	Ph	bond	H	Br	Br
117	Ph	bond	H	Br	Cl
118	Ph	bond	H	Br	OTf
119	Ph	bond	H	Br	OMs
120	Ph	bond	H	Br	OTs
121	4-MeO-Ph	bond	H	CN	I
122	4-MeO-Ph	bond	H	CN	Br
123	4-MeO-Ph	bond	H	CN	Cl
124	4-MeO-Ph	bond	H	CN	OTf
125	4-MeO-Ph	bond	H	CN	OMs
126	4-MeO-Ph	bond	H	CN	OTs

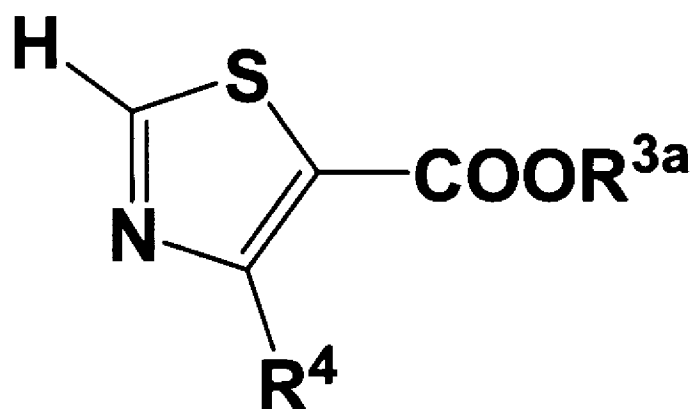
[0099]

[表4]

No.	A	X	R ¹	R ²	Y
127	4-MeO-Ph	bond	H	CHO	I
128	4-MeO-Ph	bond	H	CHO	Br
129	4-MeO-Ph	bond	H	CHO	Cl
130	4-MeO-Ph	bond	H	CHO	OTf
131	4-MeO-Ph	bond	H	CHO	OMs
132	4-MeO-Ph	bond	H	CHO	OTs
133	4-MeO-Ph	bond	H	NO ₂	I
134	4-MeO-Ph	bond	H	NO ₂	Br
135	4-MeO-Ph	bond	H	NO ₂	Cl
136	4-MeO-Ph	bond	H	NO ₂	OTf
137	4-MeO-Ph	bond	H	NO ₂	OMs
138	4-MeO-Ph	bond	H	NO ₂	OTs
139	4-MeO-Ph	bond	H	H	I
140	4-MeO-Ph	bond	H	H	Br
141	4-MeO-Ph	bond	H	H	Cl
142	4-MeO-Ph	bond	H	H	OTf
143	4-MeO-Ph	bond	H	H	OMs
144	4-MeO-Ph	bond	H	H	OTs
145	4-MeO-Ph	bond	H	Br	I
146	4-MeO-Ph	bond	H	Br	Br
147	4-MeO-Ph	bond	H	Br	Cl
148	4-MeO-Ph	bond	H	Br	OTf
149	4-MeO-Ph	bond	H	Br	OMs
150	4-MeO-Ph	bond	H	Br	OTs

[0100]

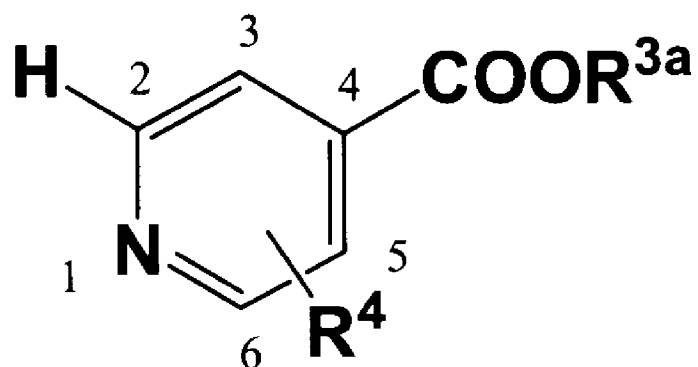
[表5]



No.	R ^{3a}	R ⁴
151	t-Bu	CH ₃
152	n-Pr	CH ₃
153	i-Pr	CH ₃
154	Et	CH ₃
155	Me	CH ₃
156	H	CH ₃
157	t-Bu	H
158	n-Pr	H
159	i-Pr	H
160	Et	H
161	Me	H
162	H	H

[0101]

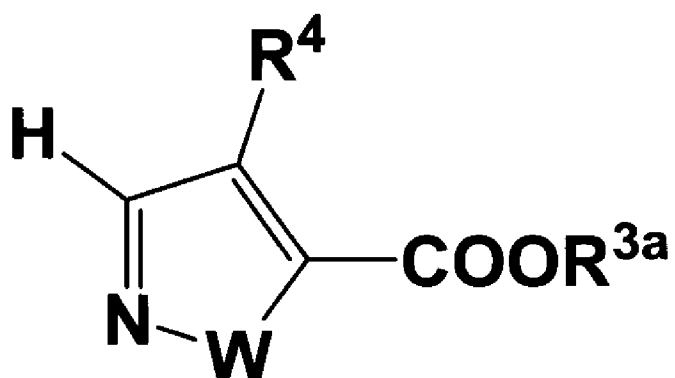
[表6]



No.	R ^{3a}	R ⁴
163	t-Bu	5-CH ₃
164	n-Pr	5-CH ₃
165	i-Pr	5-CH ₃
166	Et	5-CH ₃
167	Me	5-CH ₃
168	H	5-CH ₃
169	t-Bu	H
170	n-Pr	H
171	i-Pr	H
172	Et	H
173	Me	H
174	H	H
175	t-Bu	3-F
176	n-Pr	3-F
177	i-Pr	3-F
178	Et	3-F
179	Me	3-F
180	H	3-F
181	t-Bu	5-Cl
182	n-Pr	5-Cl
183	i-Pr	5-Cl
184	Et	5-Cl
185	Me	5-Cl
186	H	5-Cl

[0102]

[表7]



No.	W	R^{3a}	R^4
187	O	t-Bu	CH_3
188	O	n-Pr	CH_3
189	O	i-Pr	CH_3
190	O	Et	CH_3
191	O	Me	CH_3
192	O	H	CH_3
193	O	t-Bu	H
194	O	n-Pr	H
195	O	i-Pr	H
196	O	Et	H
197	O	Me	H
198	O	H	H
199	S	t-Bu	CH_3
200	S	n-Pr	CH_3
201	S	i-Pr	CH_3
202	S	Et	CH_3
203	S	Me	CH_3
204	S	H	CH_3
205	S	t-Bu	H
206	S	n-Pr	H
207	S	i-Pr	H
208	S	Et	H
209	S	Me	H
210	S	H	H

[0103] 本発明の製造法は、

(i) パラジウム化合物、

(ii) パラジウム化合物に配位し得る配位子又はその塩、

(iii) 塩基、

(iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩、及び

(v) 銅、銀、及びそれらの塩、ならびにそれらの錯体からなる群から選択される少なくとも1つの添加剤

を用いて反応させることが特徴である。

[パラジウム化合物]

本発明において用いられるパラジウム化合物としては、0価のパラジウム、又は1価もしくは2価のパラジウムの塩が好ましい。

[0104] 1価のパラジウムの塩としては、例えば、ジブロモジパラジウム(Ⅰ)、及びその水和物等が挙げられる。

[0105] 2価のパラジウムの塩としては、例えば、酢酸パラジウム(ⅠⅠ)、プロピオン酸パラジウム(ⅠⅠ)、ブタン酸パラジウム(ⅠⅠ)、2-メチルプロパン酸パラジウム(ⅠⅠ)、3-メチルブタン酸パラジウム(ⅠⅠ)、2-メチルブタン酸パラジウム(ⅠⅠ)、2-エチルブタン酸パラジウム(ⅠⅠ)、ピバル酸パラジウム(ⅠⅠ)、3,3-ジメチルブタン酸パラジウム(ⅠⅠ)、2,2,3,3-テトラメチルブタン酸パラジウム(ⅠⅠ)、1-アダマンタンカルボン酸パラジウム(ⅠⅠ)、2-アダマンタンカルボン酸パラジウム(ⅠⅠ)、3-ノルアダマンタンカルボン酸パラジウム(ⅠⅠ)、トリフルオロ酢酸パラジウム(ⅠⅠ)、硝酸パラジウム(ⅠⅠ)、塩化パラジウム(ⅠⅠ)、臭化パラジウム(ⅠⅠ)、ヨウ化パラジウム(ⅠⅠ)、パラジウム(ⅠⅠ)アセチルアセトナート、過塩素酸パラジウム(ⅠⅠ)、クエン酸パラジウム(ⅠⅠ)、シュウ酸パラジウム(ⅠⅠ)、シクロヘキサノ酸パラジウム(ⅠⅠ)、安息香酸パラジウム(ⅠⅠ)、ステアリン酸パラジウム(ⅠⅠ)、スルファミンパラジウム(ⅠⅠ)、炭酸パラジウム(ⅠⅠ)

ⅠⅠ)、チオシアン酸パラジウム(ⅠⅠ)、トリフルオロメタンスルホン酸パラジウム(ⅠⅠ)、ビス(4-ジエチルアミノジチオベンジル)パラジウム(ⅠⅠ)、シアン化パラジウム(ⅠⅠ)、フッ化パラジウム(ⅠⅠ)、ホウ化パラジウム(ⅠⅠ)、ホウ酸パラジウム(ⅠⅠ)、次亜リン酸パラジウム(ⅠⅠ)、硫酸アンモニウムパラジウム(ⅠⅠ)、水酸化パラジウム(ⅠⅠ)、シクロペンタジエニルパラジウム(ⅠⅠ)、及びこれらの水和物等が挙げられる。

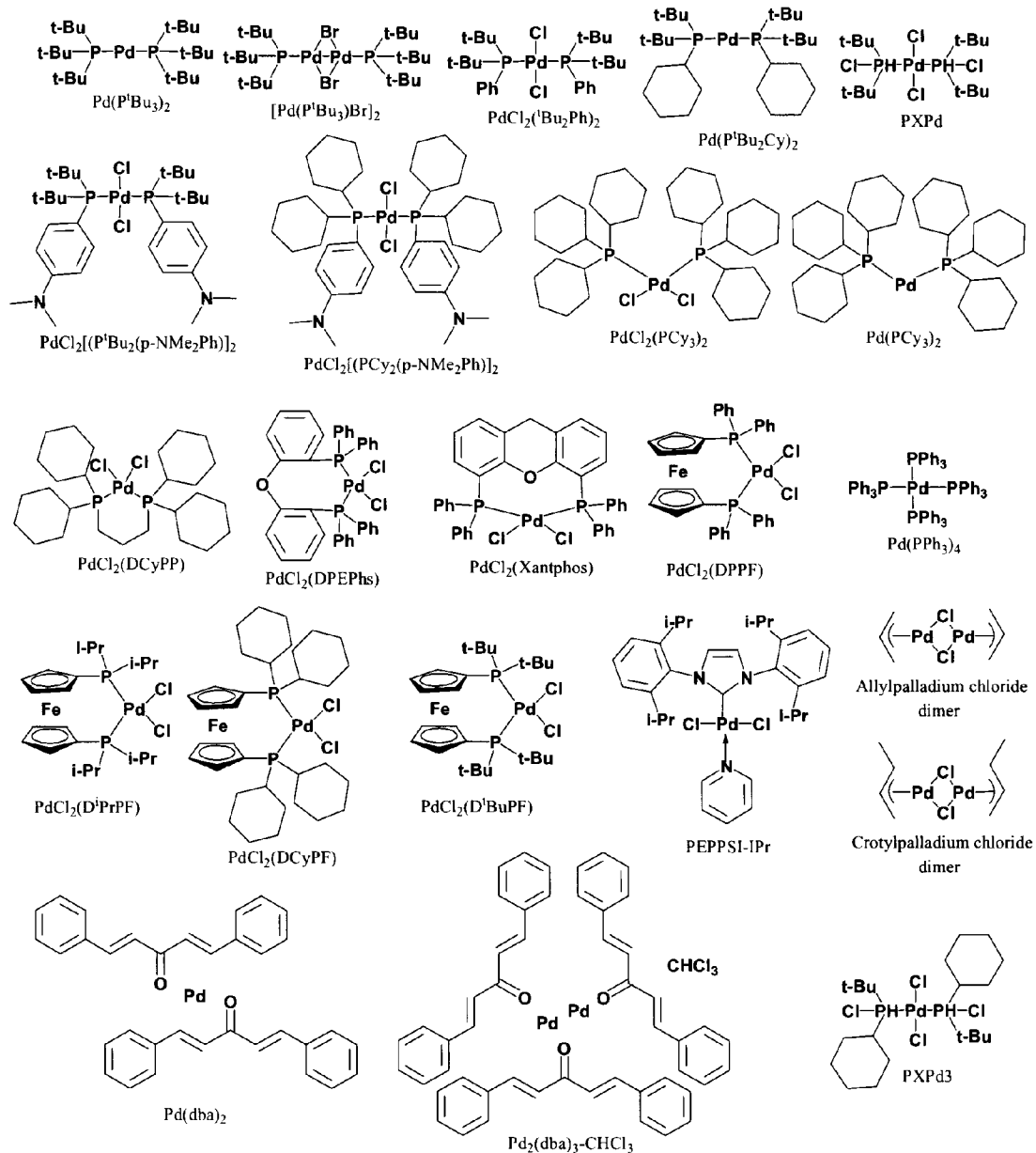
[0106] 中でも、酢酸パラジウム(ⅠⅠ) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、プロピオン酸パラジウム(ⅠⅠ) ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチルプロパン酸パラジウム(ⅠⅠ) ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$)、ピバル酸パラジウム(ⅠⅠ) ($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$)、1-アダマンタンカルボン酸パラジウム(ⅠⅠ)、塩化パラジウム(ⅠⅠ) (PdCl_2)、臭化パラジウム(Ⅰ) (Pd_2Br_2)、臭化パラジウム(ⅠⅠ) (PdBr_2)、又は、パラジウム(0)が好ましく、特に、2-メチルプロパン酸パラジウム(ⅠⅠ) ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$)、ピバル酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OPiv})_2$)、臭化パラジウム(ⅠⅠ) (PdBr_2)、塩化パラジウム(ⅠⅠ) (PdCl_2)、又はパラジウム(0)が好ましい。

[0107] これらのパラジウム化合物は、混合して使用してもよい。

[0108] これらパラジウム化合物は、配位子を事前に配位させた化合物を使用してもよい。そのような配位子が配位したパラジウム化合物としては、例えば、以下のパラジウム化合物が挙げられる。ただし、この限りではない。

[0109]

[化11]



[0110] [パラジウム化合物に配位し得る配位子又はその塩]

反応中、パラジウム化合物に配位し得る配位子が存在することにより、フェニル誘導体のフェニル環と複素環誘導体とを、複素環上のC-H結合の位置で選択性良くカップリングでき、式(3)で表される化合物の収率を上げることができる。かかる本発明の製造法に使用する配位子としては、カルボン酸系、アミド系、ホスフィン系、オキシム系、スルフィド系、スルホン酸

系、1, 3-ジケトン系、シッフ塩基系、オキサゾリン系、ジアミン系、炭化水素系、一酸化炭素、及びカルベン系の配位子等が挙げられる。ただし、この限りではない。配位子における配位原子は窒素原子、リン原子、酸素原子及び硫黄原子等であり、配位子には配位原子を1箇所のみ有する単座配位子と2箇所以上を有する多座配位子がある。炭化水素系、一酸化炭素、カルベン系に関しては、炭素原子を配位原子とする。これら配位子は塩として使用してもよい。

[0111] 単座の配位子としては、 $R^5P(R^6)R^7$ で表されるホスフィン系配位子（ここで、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_8$ アルキル基、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ基、脂環式炭化水素基、 $C_6\sim C_{12}$ アリール基、ヘテロアリール基、 $C_6\sim C_{12}$ アリールオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基を表す。また、 R^5 及び R^6 は互いに結合して $C_2\sim C_8$ アルキレン基を形成していてもよい。）、トリエチルアミン、及びヘテロアレーン等が挙げられる。

[0112] $R^5P(R^6)R^7$ で表されるホスフィン系配位子としては、例えば、tert-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、イソブチルジシクロヘキシルホスフィン、(n-ブチル)ジシクロヘキシルホスフィン、イソプロピルジシクロヘキシルホスフィン、(n-プロピル)ジシクロヘキシルホスフィン、エチルジシクロヘキシルホスフィン、メチルジシクロヘキシルホスフィン、シクロプロピルジシクロヘキシルホスフィン、シクロブチルジシクロヘキシルホスフィン、tert-ブチルジシクロオクチルホスフィン、tert-ブチルジシクロヘプチルホスフィン、tert-ブチルジシクロペンチルホスフィン、tert-ブチルジシクロブチルホスフィン、tert-ブチルジシクロプロピルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリ(n-プロピル)ホスフィン、トリ(イソプロピル)ホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(n-ブチル)ホスフィン、トリ(n-オクチル)ホスフィン、トリ(シクロオクチル)ホスフィン、トリ(シクロヘプチル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、トリ(シクロペンチル)ホスフィン、トリ(シクロブチル)ホスフィン、トリ(シクロプロピル)ホスフィ

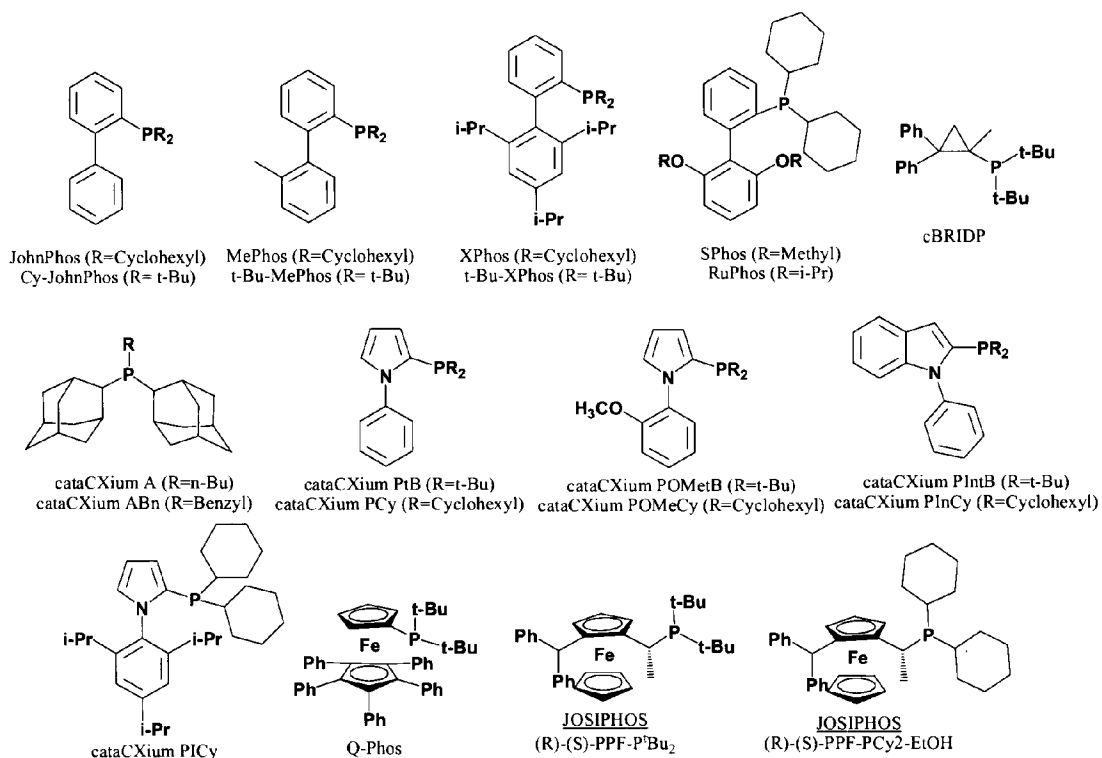
ン、ジ（tert-ブチル）メチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）エチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）n-プロピルホスフィン、ジ（tert-ブチル）イソプロピルホスフィン、ジ（tert-ブチル）n-ブチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）イソブチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）ネオペンチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリ（オルト-トルイル）ホスフィン、トリ（メシチル）ホスフィン、トリ（フェノキシ）ホスフィン、トリー（2-フリル）ホスフィン、トリメトキシホスフィン、トリエトキシホスフィン、トリ（n-プロピルオキシ）ホスフィン、トリ（イソプロピルオキシ）ホスフィン、トリ（n-ブチルオキシ）ホスフィン、トリ（イソブチルオキシ）ホスフィン、トリ（tert-ブチルオキシ）ホスフィン、ジ（tert-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、ジ（イソブチル）シクロヘキシルホスフィン、ジ（n-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、ジ（イソプロピル）シクロヘキシルホスフィン、ジ（n-プロピル）シクロヘキシルホスフィン、ジエチルシクロヘキシルホスフィン、ジメチルシクロヘキシルホスフィン、ジ（tert-ブチル）シクロペンチルホスフィン、ジ（イソブチル）シクロペンチルホスフィン、ジ（n-ブチル）シクロペンチルホスフィン、ジ（イソプロピル）シクロペンチルホスフィン、ジ（n-プロピル）シクロペンチルホスフィン、ジエチルシクロペンチルホスフィン、ジメチルシクロペンチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）シクロオクチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）シクロヘプチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）シクロペンチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）シクロブチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）シクロプロピルホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、ジエチルフェニルホスフィン、ジ（n-プロピル）フェニルホスフィン、ジ（イソプロピル）フェニルホスフィン、ジ（n-ブチル）フェニルホスフィン、ジ（イソブチル）フェニルホスフィン、ジ（tert-ブチル）フェニルホスフィン、ジシクロオクチルフェニルホスフィン、ジシクロヘプチルフェニルホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、ジシクロペンチルフェニルホスフィン、ジ

シクロブチルフェニルホスフィン、ジシクロプロピルフェニルホスフィン、ジシクロヘキシルー（パラートルイル）ーホスフィン、ジシクロヘキシルー（オルトートルイル）ホスフィン、ジシクロヘキシルー（パラートルイル）ホスフィン、ジシクロヘキシルー（2，4，6ートリメチルフェニル）ホスフィン、メチルジフェニルホスフィン、エチルジフェニルホスフィン、（*n*ープロピル）ジフェニルホスフィン、イソプロピルジフェニルホスフィン、（*n*ーブチル）ジフェニルホスフィン、イソブチルジフェニルホスフィン、（*tert*ーブチル）ジフェニルホスフィン、シクロオクチルジフェニルホスフィン、シクロヘプチルジフェニルホスフィン、シクロヘキシルジフェニルホスフィン、シクロペンチルジフェニルホスフィン、シクロブチルジフェニルホスフィン、シクロプロピルジフェニルホスフィン、ビス（パラースルホナートフェニル）フェニルホスフィンカリウム、2ー（2'ージシクロヘキシルホスフィノフェニルー1，3ージオキソラン、*c*BRIDP、XPhos（2ージシクロヘキシルホスフィノー2'，4'，6'ートリイソプロピルー1，1'ービフェニル）、*t*ーBuーXPhos、JohnPhos、CyーJohnPhos、MePhos、*t*ーBuーMePhos、SPhos、RuPhos（2ージシクロヘキシルホスフィノー2'，6'ージイソプロポキシー1，1'ービフェニル）、cataCXium A、cataCXium ABn、cataCXium PtB、cataCXium PCy、cataCXium POMetB、cataCXium POMEcy、cataCXium PlntB、cataCXium Plncy、cataCXium PlCy、QーPhos、及びJOSIPHOS等が挙げられる。

[0113] 上記の $R^5P(R^6)R^7$ で表されるホスフィン系配位子の例として挙げた配位子のうち、略称で記載したものの一部について、化学構造を以下に示す。

[0114]

[化12]



[0115] 二座の配位子としては、 $R^8(R^9)PR^{10}P(R^{11})R^{12}$ で表されるホスフィン系配位子、 $R^8(R^9)PR^{10}N(R^{11})R^{12}$ で表されるアミン-ホスフィン系配位子、 $R^8(R^9)NR^{10}N(R^{11})R^{12}$ で表されるアミン系配位子（ここで、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 、及び R^{12} は、それぞれ独立して、 $C_1\sim C_8$ アルキル基、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ基、脂環式炭化水素基、 $C_6\sim C_{12}$ アリール基、ヘテロアリール基、 $C_6\sim C_{12}$ アリールオキシ基、又はヘテロアリールオキシ基を表す。 R^{10} は、 $C_1\sim C_8$ アルキレン基、2価の脂環式炭化水素基、 $C_6\sim C_{12}$ アリーレン基、又はヘテロアリーレン基を表す。また、 R^{11} 及び R^{12} が窒素原子に結合している場合、 R^{11} と R^{12} が結合している窒素原子、 R^{11} 及び R^{12} は一緒になってヘテロアリール基を形成していてもよい。）、ヘテロアレーン、1,5-シクロオクタジエン、及び2-(ジメチルアミノ)エタノール等が挙げられる。また、アミン系配位子において、 R^{11} と R^{12} が結合している窒素原子、 R^{11} 及び R^{12} が一緒になって形成し得るヘテロアリー

ル基の例として、ピロリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジル基、ピラジル基、及びチアゾリル等が挙げられる。

[0116] $R^8 (R^9) PR^{10}P (R^{11}) R^{12}$ で表されるホスフィン系配位子としては、例えば、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1, 1'-ビス(*tert*-ブチル)フェロセン、ジフェニルホスフィノメタン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)ペンタン、1, 2-ビス(ジペンタフルオロフェニルホスフィノ)エタン、1, 2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン、1, 3- (ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパン、1, 4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)ブタン、1, 2-ビス(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)エタン、1, 3-ビス(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)プロパン、1, 4-ビス(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ブタン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)ベンゼン、BINAP、BIPHEMP、PROPHOS、DIOP、DEGUPHOS、DIPAMP、DuPHOS、NORPHOS、PNNP、SKEWPHOS、BPPFA、SEGPHOS、CHIRAPHOS、DPEphos、及びXantphos等が挙げられる。

[0117] $R^8 (R^9) PR^{10}N (R^{11}) R^{12}$ で表されるアミン-ホスフィン系配位子としては、例えば、2-ジ(*tert*-ブチル)ホスフィノ-2'- (N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、DavePhos、*t*-Bu-DavePhos、TrippyPhos、及びBippyPhos等が挙げられる。

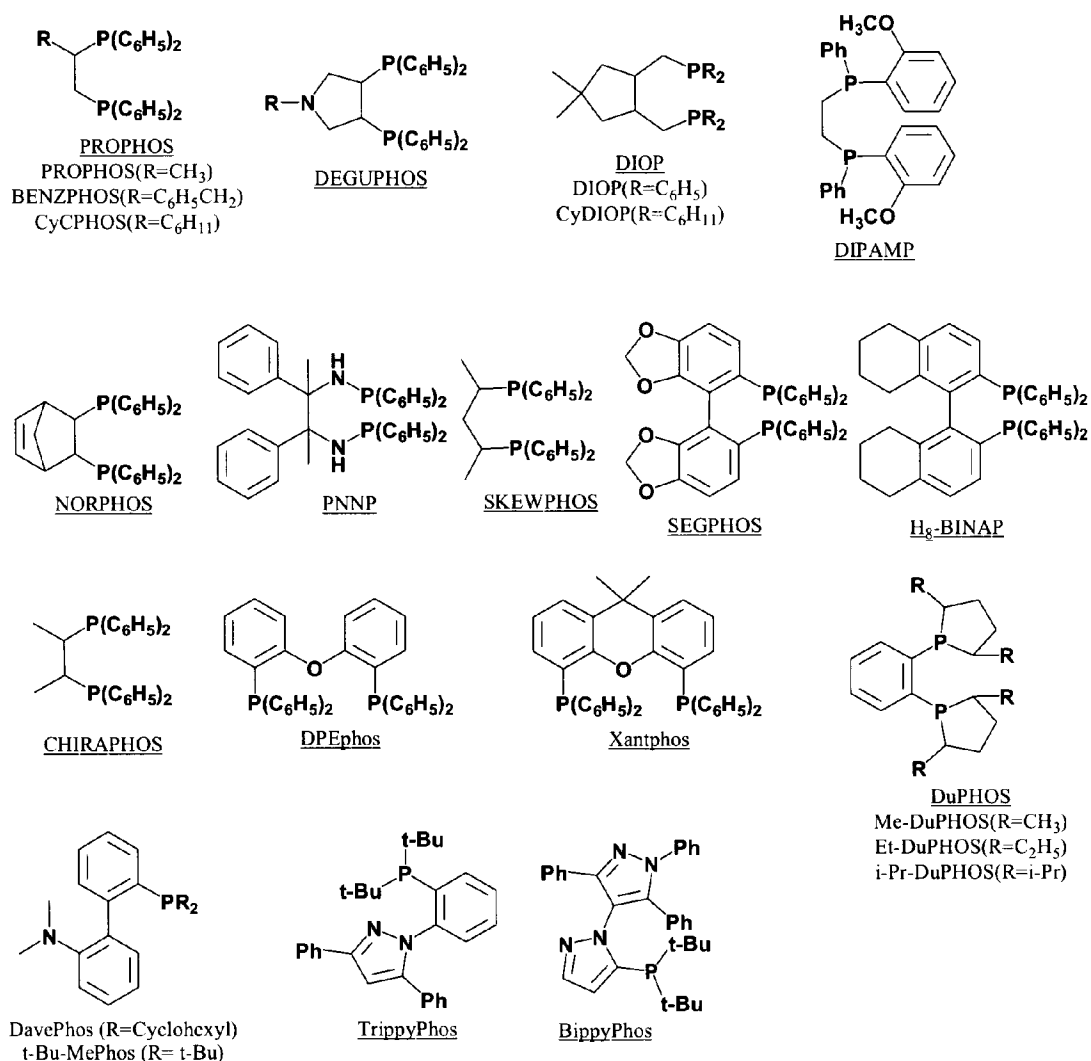
[0118] $R^8 (R^9) NR^{10}N (R^{11}) R^{12}$ で表されるアミン系配位子としては、例えば、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン、テトラメチルエチレンジアミン、N, N-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、2-アミノメチルピリジン、及び(NE)-N- (ピリジ

ン-2-イルメチリデン) アニリン等が挙げられる。

[0119] ヘテロアレーンとしては、例えば、2, 2'-ビピリジル、4, 4'-(tert-ブチル)ビピリジル、フェナントロリン、及び2, 2'-ビピリミジル等が挙げられる。

[0120] 上記の R^8 (R^9) $PR^{10}P$ (R^{11}) R^{12} で表されるホスフィン系配位子の例として挙げた配位子のうち、略称で記載したものの一部について、化学構造を以下に示す。

[0121] [化13]



[0122] BINAPとしては、BINAPの誘導体も含まれ、具体例としては、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビ

ス(ジーパラートリルホスフィノ)ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス(ジーパラー第3級ブチルフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス(ジメタートリルホスフィノ)ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス(ジ-3, 5-ジメチルフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス(ジーパラーメトキシフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス(ジシクロペンチルホスフィノ)ー1, 1'ービナフチル、2, 2'ービス(ジシクロヘキシルホスフィノ)ー1, 1'ービナフチル、2-ジ(β -ナフチル)ホスフィノ-2'ージフェニルホスフィノ-1, 1'ービナフチル、及び2-ジフェニルホスフィノ-2'ージ(パラートリフルオロメチルフェニル)ホスフィノ-1, 1'ービナフチル等が挙げられる。

- [0123] BIPHEMPとしては、BIPHEMPの誘導体も含まれ、具体例としては、2, 2'ージメチル-6, 6'ービス(ジフェニルホスフィノ-1, 1'ービフェニル、2, 2'ージメチル-6, 6'ービス(ジシクロヘキシルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル、2, 2'ージメチル-4, 4'ービス(ジメチルアミノ)ー6, 6'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル、2, 2', 4, 4'ーテトラメチル-6, 6'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル、2, 2'ージメトキシ-6, 6'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル、2, 2', 3, 3'ーテトラメトキシ-6, 6'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル、2, 2', 4, 4'ーテトラメチル-3, 3'ージメトキシ-6, 6'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル、2, 2'ージメチル-6, 6'ービス(ジーパラートリルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル、2, 2'ージメチル-6, 6'ービス(ジーパラ-tert-ブチルフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル、及び2, 2', 4, 4'ーテトラメチル-3, 3'ージメトキシ-6, 6'ービス(ジーパラーメトキシフェニルホスフィノ)ー1, 1'ービフェニル等が挙げられる。

- [0124] 本発明の製造法に用いる配位子は、塩として使用してもよく、そのような

塩として、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、テトラフェニルホウ酸塩、及びテトラフルオロホウ酸塩等が挙げられる。

[0125] 本発明の製造法に用いる配位子としては、中でも、ホスフィン系配位子が好ましく、さらには、 $R^5P(R^6)R^7$ で表されるホスフィン系配位子、 $R^8(R^9)PR^{10}P(R^{11})R^{12}$ で表されるホスフィン系配位子、及び $R^8(R^9)PR^{10}N(R^{11})R^{12}$ で表されるアミン-ホスフィン系配位子が好ましい。

[0126] $R^5P(R^6)R^7$ で表されるホスフィン系配位子に関しては、 R^5 及び R^6 が、それぞれ独立して、 $C_3 \sim C_8$ アルキル基、又は脂環式炭化水素基であるものが好ましく、それに加えて R^7 が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、脂環式炭化水素基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、又はヘテロアリール基であるものがさらに好ましい。具体的にはトリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、tert-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロヘキシルホスフィン、ジ(tert-ブチル)メチルホスフィン、2-(2'-ジシクロヘキシルホスフィノフェニル)-1,3-ジオキサラン、XPhos、SPhos、RuPhos、cataCXium A、cataCXium ABn、cataCXium PtB、cataCXium PCy、cataCXium POMetB、cataCXium POMeCy、cataCXium PlntB、cataCXium PlnCy、cataCXium PlCy、Q-Phos、JOSIPHOSトリ(n-ブチル)ホスフィン、トリ(n-オクチル)ホスフィン、及びそれらの塩等が挙げられる。その中でも、リン原子に結合している、 R^5 及び R^6 のそれぞれの炭素原子に結合する水素原子数が0又は1であるホスフィンが好ましい。具体的には、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、tert-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロヘキシルホスフィン、ジ(tert-ブチル)メチルホスフィン、2-(2'-ジシクロヘキシルホスフィノフェニル)-1,3-ジオキサラン、XPhos、SPhos、RuPho

s、cataCXium A、cataCXium ABn、cataCXium PtB、cataCXium PCy、cataCXium POMetB、cataCXium POMeCy、cataCXium PlntB、cataCXium PlnCy、cataCXium PlCy、Q-Phos、JOSIPHOS、及びそれらの塩等が挙げられる。さらには、R⁷が、C₃~C₈アルキル基、又は脂環式炭化水素基であるものが好ましい。具体的には、トリ（tert-ブチル）ホスフィン、ジ（tert-ブチル）メチルホスフィン、ジ（tert-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、tert-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、又はそれらの塩が好ましく、特にジ（tert-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、又はその塩が好ましい。

[0127] R⁸ (R⁹) PR¹⁰P (R¹¹) R¹²で表されるホスフィン系配位子、及びR⁸ (R⁹) PR¹⁰N (R¹¹) R¹²で表されるアミン-ホスフィン系配位子に関しては、R⁸及びR⁹が、それぞれ独立して、C₃~C₈アルキル基、又は脂環式炭化水素基であるものが好ましい。更には、リン原子、又は窒素原子に結合している、R⁸及びR⁹のそれぞれの炭素原子に結合する水素原子数が0もしくは1である配位子が好ましい。具体的には1, 1'-ビス（tert-ブチル）フェロセン、1, 2-ビス（ジシクロヘキシルホスフィノ）エタン、1, 3-（ジシクロヘキシルホスフィノ）プロパン、1, 4-ビス（ジシクロヘキシルホスフィノ）ブタン、1, 2-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）エタン、1, 3-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）プロパン、1, 4-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ブタン、Dave Phos、t-Bu-Dave Phos、Trippy Phos、Bippy Phos、及びそれらの塩等が挙げられる。

[0128] また、配位子は、事前にパラジウム化合物に配位させて使用することもできる。そのような場合も、好ましい配位子を配位させて使用するのが好ましい。

[0129] これらの配位子又は塩は、混合して使用してもよい。

[0130] [塩基]

反応中、塩基を併用することにより、式(3)で表される化合物の収率を上げることができる。このような本発明の製造法に用いる塩基としては、特に限定されないが、中でも、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、アルカリ金属の水酸化物(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、及び水酸化セシウム)、第二族元素の水酸化物(水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、及び水酸化バリウム)アルカリ金属のフッ化物(フッ化リチウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、及びフッ化セシウム)、アルカリ金属のリン酸塩(リン酸三リチウム、リン酸三ナトリウム、リン酸三ナトリウム、及びリン酸三セシウム)、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、アルカリ金属又は第二族元素の炭酸塩(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、及び炭酸バリウム)、アルカリ金属又は第二族元素の炭酸水素塩(炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム、及び炭酸水素バリウム)、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシドの金属塩(リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、及びマグネシウム塩)、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルアニオンの金属塩(リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、及びマグネシウム塩)、テトラ($C_1 \sim C_4$ のアルキル)アンモニウムのハロゲン化物(フッ化物、塩化物、及び臭化物)、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビスクロウンデセン、ジアザビスクロオクタン、ならびにイミダゾール等が挙げられる。

[0131] 本発明の製造法に用いる塩基としての「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシドの金属塩(リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、及びマグネシウム塩)」における「 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシド」としては、メトキシド、エトキシド、*n*-ブチルオキシド、イソブチルオキシド、*n*-ペンチルオキシド、イソペンチルオキシド、*tert*-ブチルオキシド、*n*-ヘプチルオキシド、イソヘプチルオキシド、1-メチルプロピルオキシド、*n*-ヘ

キシロキシド、イソヘキシロキシド、1,1-ジメチルブチロキシド、2,2-ジメチルブチロキシド、及び3,3-ジメチルブチロキシド等が挙げられる。

[0132] 本発明の製造法に用いる塩基としての「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルアニオンの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、及びマグネシウム塩）」における「 $C_1 \sim C_6$ のアルキルアニオン」としては、メチルアニオン、エチルアニオン、*n*-プロピルアニオン、イソプロピルアニオン、*n*-ブチルアニオン、イソブチルアニオン、*tert*-ブチルアニオン、*n*-ペンチルアニオン、イソペンチルアニオン、ネオペンチルアニオン、1-メチルプロピルアニオン、*n*-ヘキシルアニオン、イソヘキシルアニオン、1,1-ジメチルブチルアニオン、2,2-ジメチルブチルアニオン、及び3,3-ジメチルブチルアニオン等が挙げられる。

[0133] 本発明の製造法に用いる塩基としては、アルカリ金属もしくは第二族元素の水酸化物、アルカリ金属のフッ化物、アルカリ金属のリン酸塩、アルカリ金属もしくは第二族元素の炭酸塩、又はアルカリ金属もしくは第二族元素の炭酸水素塩が好ましく、中でも、アルカリ金属の炭酸塩、又はアルカリ金属の炭酸水素塩が好ましい。更には、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、又は炭酸セシウムが好ましく、特に、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸水素ナトリウムが好ましく、更に特に、炭酸カリウム、又は炭酸水素カリウムが好ましい。

[0134] 塩基は、これらの塩基を混合して使用してもよい。

[0135] [$C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸、又はその塩]

反応中、 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸を添加することにより、式（3）で表される化合物の収率、及び／又は反応速度をさらに上げることができる。これらの $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸は塩として用いてもよい。そのような塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などの第二族元素の塩；アルミニウム塩、鉄塩、

銅塩、銀塩などの金属塩、アンモニウム塩などのような無機塩；*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシルアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N*, *N*'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジルフェネルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩などのアミン塩などの有機塩が挙げられる。

- [0136] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸は、カルボキシル基の炭素を含めて炭素数が1～40個のものであり、ハロゲン原子、オキソ基、エーテル結合を含んでもよい。例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、2-メチルプロパン酸、ペンタン酸、3-メチルブタン酸、2-メチルブタン酸、ピバル酸、3, 3-ジメチルブタン酸、2-メチルペンタン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘプタン酸、ペンタンカルボン酸、ヘキサン酸、4-メチルペンタン酸、3, 3-ジメチルブタン酸、2-エチルブタン酸、3-メチルペンタン酸、2, 2-ジメチルブタン酸、2, 3-ジメチルブタン酸、ヘプタン酸、3-メチルヘキサン酸、4-メチルヘキサン酸、5-メチルヘキサン酸、2, 2-ジメチルペンタン酸、2, 3, 3-トリメチルブタン酸、オクタン酸、2-プロピルペンタン酸、2-エチルヘキサン酸、3-メチルヘプタン酸、4-メチルヘプタン酸、6-メチルヘプタン酸、2, 2-ジメチルヘプタン酸、3-メチルヘプタン酸、2, 2-ジエチルブタン酸、2, 2, 4-トリメチルペンタン酸、2-メチルオクタン酸、2-メチルウンデカン酸、2-メチルノナン酸、2-メチルデカン酸、2-エチルデカン酸、2, 2-ジメチルウンデカン酸、2-エチルウンデカン酸、2-プロピルデカン酸、2-ヘキシルデカン酸、2-メチルペンタデカン酸、2-メチルヘキサデカン酸、2-ヘプチルウンデカン酸、2-メチルオクタデカン酸、プリスタン酸、2-デシルドデカン酸、2-ドデシルテトラデカン酸、2-テトラデシルヘキサデカン酸、2-ヘキサデシル-オクタデカン酸、2-オクタデシルエイ

コサン酸、 α -メチルシンナミル酸、シクロプロピル酢酸、3-シクロプロピルプロピオン酸、シクロブチル酢酸、シクロペンチル酢酸、シクロヘキシル酢酸、シクロペンチルプロピオン酸、(2-メチルシクロペンチル)酢酸、シクロペンタンカルボン酸、3-オキソシクロペンタンカルボン酸、シクロプロパンカルボン酸、シクロブタンカルボン酸、シクロヘキサンカルボン酸、シクロヘプタンカルボン酸、1-メチルシクロプロパンカルボン酸、2-メチルシクロプロパンカルボン酸、2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパンカルボン酸、2-オクチル-シクロプロパンカルボン酸、1-(4-メチルフェニル)-1-シクロプロパンカルボン酸、2-パラートルイル-シクロプロパンカルボン酸、1-(2-フルオロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、1-(3-フルオロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、1-(4-フルオロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、1-(4-クロロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、1-(3-クロロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、2-(4-クロロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、1-(2,4-ジクロロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、1-(3,4-ジクロロフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、2-フルオロ-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸、1-(4-メトキシフェニル)-シクロプロパンカルボン酸、2-(4-(tert-ブチル)フェニル)-シクロプロパンカルボン酸、2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸、2,2-ジクロロシクロプロパンカルボン酸、2-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸、1-トリフルオロメチルシクロプロパンカルボン酸、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパンカルボン酸、シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸、2,2'-オキシジ酢酸、2,3-ジメチル-シクロプロパンジカルボン酸、2,2-ジメチルマロン酸、2,3-ジメチルこはく酸、2,2,3-トリメチルこはく酸、2,2,3,3-テトラメチルこはく酸、2,4-ジメチルグルタル酸、2,2,4-トリメチルグルタル酸、2,2,4,4-テトラメチルグルタル酸、2,5-ジメチルアジピ

ン酸、2, 2, 5-トリメチルアジピン酸、2, 2, 5, 5-テトラメチルアジピン酸、2, 5-ジメチルアジピン酸、2, 2, 5-トリメチルアジピン酸、2, 2, 5, 5-テトラメチルアジピン酸、2, 6-ジメチルピメリン酸、2, 2, 6-トリメチルピメリン酸、2, 2, 6, 6-テトラメチルピメリン酸、4-メチルシクロブタンカルボン酸、4-エチルシクロプロパンカルボン酸、3-メトキシシクロブタンカルボン酸、3-クロロシクロブタンカルボン酸、4-クロロブタンカルボン酸、3-オキソシクロブタンカルボン酸、3, 3-ジメチルシクロブタンカルボン酸、1-メチルシクロペンタンカルボン酸、3-シクロペンテンカルボン酸、1-メチルシクロペンタンカルボン酸、1-メチルシクロヘキサンカルボン酸、4-メチルシクロヘキサンカルボン酸、2-メチルシクロヘキサンカルボン酸、3-メチルシクロヘキサンカルボン酸、シクロオクタンカルボン酸、スピロ [2. 2] ペンタン-1-カルボン酸、スピロ [2. 3] ヘキサン-1-カルボン酸、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプタン-7-カルボン酸、トリシクロ [3. 2. 1. 0^{2, 4}] オクタン-3-カルボン酸、ビスクロ [6. 1. 0] ノナン-9-カルボン酸、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸、7, 7-ジメチルトリシクロ [2. 2. 1. 0^{2, 6}] ヘプタン-1-カルボン酸、5-ノルボルネン-2-カルボン酸、ノルボルナン-2-カルボン酸、1-アダマンタンカルボン酸、3-メチル-アダマンタン-1-カルボン酸、3-フルオロ-アダマンタン-1-カルボン酸、3, 5-ジメチル-アダマンタン-1-カルボン酸、3-エチル-アダマンタン-1-カルボン酸、3-クロロ-アダマンタン-1-カルボン酸、3, 5, 7-トリメチル-アダマンタン-1-カルボン酸、3-ブromo-アダマンタン-1-カルボン酸、5-ブromo-3-メチル-アダマンタン-1-カルボン酸、5-ブromo-3-エチル-アダマンタン-1-カルボン酸、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸、テトラヒドロフラン-3-カルボン酸、テトラヒドロピラン-4-カルボン酸、テトラヒドロピラン-3-カルボン酸、メトキシ酢酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、クロロ

酢酸、フルオロ酢酸、2-フルオロ-2-メチルプロパン酸、ジフルオロ酢酸、2-クロロプロパン酸、3-フルオロプロピオン酸、2-フルオロプロピオン酸、2-クロロプロピオン酸、3-クロロプロピオン酸、2-クロロブタン酸、3-クロロブタン酸、4-クロロブタン酸、2-クロロ-2-メチルプロパン酸、3-クロロ-2, 2-ジメチルプロパン酸、5-クロロペンタン酸、2-クロロ-3-メチルブタン酸、ジクロロ酢酸、1-フルオロ-1-クロロ酢酸、2, 2-ジフルオロプロピオン酸、2, 2-ジフルロブタン酸、2, 2-ジクロロプロピオン酸、2, 3-ジクロロプロピオン酸、クロロジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸、2-メチル-4, 4, 4-トリフルオロブタン酸、4, 4, 4-トリフルオロブタン酸、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸、及び2, 3, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸等が挙げられる。但し、この限りではない。

[0137] 本発明の製造法において用いられる $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸としては、カルボキシル基の α 位の炭素原子が芳香環上の炭素原子でないカルボン酸が好ましい。例えば、酢酸、プロピオン酸、2-メチルプロパン酸、2-エチルブタン酸、ピバル酸、2-メチルブタン酸、2-メチルペンタン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘプタン酸、2, 2-ジメチルブタン酸、2, 3-ジメチルブタン酸、2, 2-ジメチルペンタン酸、2, 3, 3-トリメチルブタン酸、2-エチルヘキサン酸、2, 2-ジエチルブタン酸、2, 2, 4-トリメチルペンタン酸、2-メチルオクタン酸、2-メチルウンデカン酸、2-メチルノナン酸、2-メチルデカン酸、2-エチルデカン酸、2, 2-ジメチルウンデカン酸、2-エチルウンデカン酸、2-プロピルデカン酸、2-ヘキシルデカン酸、2-メチルペンタデカン酸、2-メチルヘキサデカン酸、2-ヘプチルウンデカン酸、2-メチルオクタデカン酸、プリスタン酸、2-デシルドデカン酸、2-ドデシルテトラデカン酸、2-テトラデシルヘキサデカン酸、2-ヘキサデシル-オクタデカン酸、2-オクタデシルエイコサン酸、3, 5-ジメチル-アダマンタン-1-カルボン酸、シク

ロプロパン酸、2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパン酸、シクロペンタン酸、1-アダマンタンカルボン酸、2-クロロ-2-メチルプロパン酸、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸、2, 2'-オキシジ酢酸、2, 3-ジメチル-シクロプロパンジカルボン酸、2, 3-ジメチル-シクロプロパンジカルボン酸、2, 2-ジメチルマロン酸、2, 3-ジメチルこはく酸、2, 2, 3-トリメチルこはく酸、2, 2, 3, 3-テトラメチルこはく酸、2, 4-ジメチルグルタル酸、2, 2, 4-トリメチルグルタル酸、2, 2, 4, 4-テトラメチルグルタル酸、2, 5-ジメチルアジピン酸、2, 2, 5-トリメチルアジピン酸、2, 2, 5, 5-テトラメチルアジピン酸、2, 5-ジメチルアジピン酸、2, 2, 5-トリメチルアジピン酸、2, 2, 5, 5-テトラメチルアジピン酸、2, 6-ジメチルピメリン酸、2, 2, 6-トリメチルピメリン酸、2, 2, 6, 6-テトラメチルピメリン酸、及びシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸等が挙げられる。

[0138] 中でも、カルボキシル基の α 位の炭素原子に結合する水素原子数が0又は1である $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸がより好ましい。例えば、2-メチルプロパン酸、2-エチルブタン酸、ピバル酸、2-メチルブタン酸、2-メチルペンタン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘプタン酸、2, 2-ジメチルブタン酸、2, 3-ジメチルブタン酸、2, 2-ジメチルペンタン酸、2, 3, 3-トリメチルブタン酸、2-エチルヘキサン酸、2, 2-ジエチルブタン酸、2, 2, 4-トリメチルペンタン酸、2-メチルオクタン酸、2-メチルウンデカン酸、2-メチルノナン酸、2-メチルデカン酸、2-エチルデカン酸、2, 2-ジメチルウンデカン酸、2-エチルウンデカン酸、2-プロピルデカン酸、2-ヘキシルデカン酸、2-メチルペンタデカン酸、2-メチルヘキサデカン酸、2-ヘプチルウンデカン酸、2-メチルオクタデカン酸、プリスタン酸、2-デシルドデカン酸、2-ドデシルテトラデカン酸、2-テトラデシルヘキサデカン酸、2-ヘキサデシル-オクタデカン酸、2-オクタデシルエイコサン酸、3, 5-ジメチル-アダマンタン-1-カルボン酸、シクロプロパン酸、2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロ

ロパン酸、シクロペンタン酸、1-アダマンタンカルボン酸、2-クロロ-2-メチルプロパン酸、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸、2,3-ジメチル-シクロプロパンジカルボン酸、2,2-ジメチルマロン酸、2,3-ジメチルコハク酸、2,2,3-トリメチルコハク酸、2,2,3,3-テトラメチルコハク酸、2,4-ジメチルグルタル酸、2,2,4-トリメチルグルタル酸、2,2,4,4-テトラメチルグルタル酸、2,5-ジメチルアジピン酸、2,2,5-トリメチルアジピン酸、2,2,5,5-テトラメチルアジピン酸、2,5-ジメチルアジピン酸、2,2,5-トリメチルアジピン酸、2,2,5,5-テトラメチルアジピン酸、2,6-ジメチルピメリン酸、2,2,6-トリメチルピメリン酸、2,2,6,6-テトラメチルピメリン酸、及びシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸等が挙げられる。

[0139] さらに、カルボキシル基を1個有する $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸が好ましい。例えば、2-メチルプロパン酸、2-エチルブタン酸、ピバル酸、2-メチルブタン酸、2-メチルペンタン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘプタン酸、2,2-ジメチルブタン酸、2,3-ジメチルブタン酸、2,2-ジメチルペンタン酸、2,3,3-トリメチルブタン酸、2-エチルヘキサン酸、2,2-ジエチルブタン酸、2,2,4-トリメチルペンタン酸、2-メチルオクタン酸、2-メチルウンデカン酸、2-メチルノナン酸、2-メチルデカン酸、2-エチルデカン酸、2,2-ジメチルウンデカン酸、2-エチルウンデカン酸、2-プロピルデカン酸、2-ヘキシルデカン酸、2-メチルペンタデカン酸、2-メチルヘキサデカン酸、2-ヘプチルウンデカン酸、2-メチルオクタデカン酸、プリスタン酸、2-デシルドデカン酸、2-ドデシルテトラデカン酸、2-テトラデシルヘキサデカン酸、2-ヘキサデシル-オクタデカン酸、2-オクタデシルエイコサン酸、3,5-ジメチル-アダマンタン-1-カルボン酸、シクロプロパン酸、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン酸、シクロペンタン酸、1-アダマンタンカルボン酸、2-クロロ-2-メチルプロパン酸、及びテトラヒドロフラ

ン-2-カルボン酸等が挙げられる。

[0140] 特には、カルボキシル基以外は炭素原子、及び水素原子のみで構成される $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸がより好ましい。例えば、2-メチルプロパン酸、2-エチルブタン酸、ピバル酸、2-メチルブタン酸、2-メチルペンタン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘプタン酸、2,2-ジメチルブタン酸、2,3-ジメチルブタン酸、2,2-ジメチルペンタン酸、2,3,3-トリメチルブタン酸、2-エチルヘキサン酸、2,2-ジエチルブタン酸、2,2,4-トリメチルペンタン酸、2-メチルオクタン酸、2-メチルウンデカン酸、2-メチルノナン酸、2-メチルデカン酸、2-エチルデカン酸、2,2-ジメチルウンデカン酸、2-エチルウンデカン酸、2-プロピルデカン酸、2-ヘキシルデカン酸、2-メチルペンタデカン酸、2-メチルヘキサデカン酸、2-ヘプチルウンデカン酸、2-メチルオクタデカン酸、プリスタン酸、2-デシルドデカン酸、2-ドデシルテトラデカン酸、2-テトラデシルヘキサデカン酸、2-ヘキサデシル-オクタデカン酸、2-オクタデシルエイコサン酸、3,5-ジメチル-アダマンタン-1-カルボン酸、シクロプロパン酸、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン酸、シクロペンタン酸、及び1-アダマンタンカルボン酸等が挙げられる。

[0141] これらの中でも、 $C_1 \sim C_{34}$ のカルボン酸がより好ましく、特に、 $C_1 \sim C_{12}$ のカルボン酸がより好ましい。例えば、2-メチルプロパン酸、2-エチルブタン酸、ピバル酸、2-メチルブタン酸、2-メチルペンタン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘプタン酸、2,2-ジメチルブタン酸、2,3-ジメチルブタン酸、2,2-ジメチルペンタン酸、2,3,3-トリメチルブタン酸、2-エチルヘキサン酸、2,2-ジエチルブタン酸、2,2,4-トリメチルペンタン酸、2-メチルオクタン酸、2-メチルウンデカン酸、2-メチルノナン酸、シクロプロパン酸、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン酸、シクロペンタン酸、及び1-アダマンタンカルボン酸等が挙げられる。中でも、2-メチルプロパン酸、又はピバル酸が好ましい。

[0142] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩は、これらの $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩を混合して使用してもよい。

[0143] [添加剤]

反応中、銅、銀、及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1つの添加剤を添加することにより、式(3)で表される化合物の収率、反応速度の向上、パラジウム化合物の使用量の低減、及び／又は副反応の進行の抑制等を達成することができる。

[0144] 銅及びその塩としては、0価の銅、1価の銅の塩、及び2価の銅の塩が挙げられるが、中でも0価の銅、又は1価の銅の塩が好ましい。1価の銅の塩としては、例えば、ハロゲン化銅(I) (フッ化銅(I)、塩化銅(I)、臭化銅(I)、及びヨウ化銅(I))、カルボン酸銅(I) (ギ酸銅(I)、酢酸銅(I)、プロピオン酸銅(I)、2-メチルプロパン酸銅(I)、2-エチルブタン酸銅(I)、2-メチルブタン酸銅(I)、2-メチルペンタン酸銅(I)、2-メチルヘキサン酸銅(I)、2-メチルヘプタン酸銅(I)、2,2-ジメチルブタン酸銅(I)、2,3-ジメチルブタン酸銅(I)、2,2-ジメチルペンタン酸銅(I)、2,3,3-トリメチルブタン酸銅(I)、2-エチルヘキサン酸銅(I)、2,2-ジエチルブタン酸銅(I)、2,2,4-トリメチルペンタン酸銅(I)、2-メチルオクタン酸銅(I)、2-メチルウンデカン酸銅(I)、2-メチルノナン酸銅(I)、ピバル酸銅(I)、シクロプロパン酸銅(I)、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン酸銅(I)、シクロペンタン酸銅(I)、及び1-アダマンタンカルボン酸銅(I)等、ただしこの限りではない)、テトラフルオロホウ酸銅(I)、硫酸銅(I)、硝酸銅(I)、シアン化銅(I)、チオシアン化銅(I)、リン酸銅(I)、酸化銅(I)、硫化銅(I)、ならびにこれらの水和物等が挙げられる。

[0145] 中でも、酸化銅(I)、ハロゲン化銅(I)、又はカルボン酸銅(I)が好ましい。特に、塩化銅(I)、臭化銅(I)、2-メチルプロパン酸銅(I)、又はピバル酸銅(I)が好ましい。

[0146] 銀及びその塩としては、0価の銀、1価の銀の塩、及び2価の銀の塩が挙げられるが、中でも0価の銀、又は1価の銀の塩が好ましい。1価の銀の塩としては、例えば、ハロゲン化銀(1)(フッ化銀(1)、塩化銀(1)、臭化銀(1)、及びヨウ化銀(1))、カルボン酸銀(1)(ギ酸銀(1)、酢酸銀(1)、プロピオン酸銀(1)、2-メチルプロパン酸銀(1)、2-エチルブタン酸銀(1)、2-メチルブタン酸銀(1)、2-メチルペンタン酸銀(1)、2-メチルヘキサン酸銀(1)、2-メチルヘプタン酸銀(1)、2,2-ジメチルブタン酸銀(1)、2,3-ジメチルブタン酸銀(1)、2,2-ジメチルペンタン酸銀(1)、2,3,3-トリメチルブタン酸銀(1)、2-エチルヘキサン酸銀(1)、2,2-ジエチルブタン酸銀(1)、2,2,4-トリメチルペンタン酸銀(1)、2-メチルオクタン酸銀(1)、2-メチルウンデカン酸銀(1)、2-メチルノナン酸銀(1)、ピバル酸銀(1)、シクロプロパン酸銀(1)、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン酸銀(1)、シクロペンタン酸銀(1)、及び1-アダマンタンカルボン酸銀(1)等、ただしこの限りではない)、テトラフルオロホウ酸銀(1)、硫酸銀(1)、硝酸銀(1)、シアン化銀(1)、チオシアン化銀(1)、炭酸銀(1)、リン酸銀(1)、酸化銀(1)、硫化銀(1)、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ化銀(1)、ならびにこれらの水和物等が挙げられる。

[0147] 中でも、酸化銀(1)、ハロゲン化銀(1)、又はカルボン酸銀(1)が好ましい。特に、塩化銀(1)、臭化銀(1)、2-メチルプロパン酸銀(1)、又はピバル酸銀(1)が好ましい。

[0148] また、本発明の製造法において添加剤として使用する、銅、銀、及びそれらの塩は、錯体を形成させて使用しても良い。そのような例として、ジメチルスルフィド錯体、トリフェニルホスフィン錯体、トリメチルホスフィン錯体、及びテトラヒドロフラン錯体などが挙げられる。

[0149] 添加剤は、これらの添加剤を混合して使用してもよい。

[0150] 入手可能又は製造が容易であれば、「パラジウム化合物」と「 $C_1 \sim C_{40}$ の

カルボン酸又はその塩」を独立して用いる代わりに、パラジウム化合物のカルボン酸塩（例えば、プロピオン酸パラジウム（I I））、又はその錯体を使用してもよい。同様に、「 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩」と「添加剤」を独立して用いる代わりに、銅もしくは銀のカルボン酸塩、又はその錯体を使用してもよい。そのような $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸の塩としては、2価のパラジウムの塩、1価の銅の塩、又は1価の銀の塩が挙げられる。

[0151] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸の、パラジウム化合物の塩、銅の塩、もしくは銀の塩、又はその錯体を使用する場合、さらに「 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩」を使用してもよい。

[0152] 入手可能又は製造が容易な $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸の、2価のパラジウムの塩、1価の銅の塩、又は1価の銀の塩における、 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、2-メチルプロパン酸、2-エチルブタン酸、2-メチルブタン酸、2-メチルペンタン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘプタン酸、2, 2-ジメチルブタン酸、2, 3-ジメチルブタン酸、2, 2-ジメチルペンタン酸、2, 3, 3-トリメチルブタン酸、2-エチルヘキサン酸、2, 2-ジエチルブタン酸、2, 2, 4-トリメチルペンタン酸、2-メチルオクタン酸、2-メチルウンデカン酸、2-メチルノナン酸、ピバル酸、シクロプロパン酸、2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパン酸、シクロペンタン酸、及び1-アダマンタンカルボン酸等が挙げられる。

[0153] 本発明の製造法には、パラジウム化合物とともにパラジウム化合物を還元する還元剤を併用してもよい。例えば、亜鉛、マグネシウム、トリエチルシラン、及び樹脂やシリカゲル等に担持されたシラン等が挙げられる。

[0154] 本発明の製造法には、パラジウム化合物とともにパラジウム化合物の酸化を防ぐ、抗酸化剤を併用してもよい。例えば、アスコルビン酸等が挙げられる。

[0155] 本発明の製造法は、広い温度範囲内において実施することができる。一般には、 $0^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。また、反応は常

圧の下で行うことが望ましいが、加圧又は減圧下で行うこともできる。反応時間は、0.1～144時間であり、好ましくは、0.1～48時間である。空气中での反応も可能だが、アルゴンガス、窒素ガス等の反応に悪影響のないガス雰囲気下が望ましい。また、本反応においてマイクロ波を照射してもよい。

[0156] 本発明の製造法に使用する溶媒は特に限定されないが、脂肪族炭化水素類（ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン、デカン、ウンデカン、ドデカン、シクロヘプタン、及びシクロオクタン等）、脂肪族ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、及びジクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、及びクロロベンゼン等）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン（DME）、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、tert-ブチルメチルエーテル、テトロヒドロフラン、ジオキサン、及びジエチレングリコールジメチルエーテル等）、ケトン類（アセトン、及びメチルイソブチルケトン等）、エステル類（酢酸エチル、及びプロピオン酸エチル等）、酸アミド類（ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセタミド（DMA）、及びN-メチルピロリドン（NMP）等）、ニトリル類（アセトニトリル、及びプロピオニトリル等）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水、ならびにこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

[0157] 中でも脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、ケトン類、エステル類、又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

[0158] 本発明の製造法で使用する、式（1）の化合物に対する式（2）の化合物の使用量は1モル％～1000モル％の範囲で使用してよい。好ましくは50モル％～200モル％の範囲であり、さらに好ましくは、75モル％～125モル％の範囲である。

[0159] 本発明の製造法に使用する、パラジウム化合物、配位子又はその塩、及びC₁～C₄₀のカルボン酸又はその塩の使用量は、それぞれ、使用する式（1）

の化合物又は式（２）の化合物の１００モル％以下の範囲で使用してよい。
好ましくは０．００１モル％～２０モル％の範囲であり、更に好ましくは０．０１モル％～５モル％の範囲である。

[0160] 本発明の製造法に使用する添加剤の使用量は、使用する式（１）の化合物又は式（２）の化合物の１０００モル％以下の範囲で使用してよい。好ましくは０．００１モル％～１００モル％の範囲であり、更に好ましくは０．０１モル％～２０モル％の範囲である。

[0161] 本発明の製造法に使用する塩基の使用量は、式（１）の化合物又は式（２）の化合物の１０００モル％以下の範囲で使用してよい。好ましくは２５モル％～５００モル％の範囲である。

[0162] 本発明の製造法に使用する溶媒量は、式（１）の化合物又は式（２）の化合物の重量の１０００倍以下の重量で使用してよい。好ましくは、０．１倍～１００倍である。さらに好ましくは、０．１倍～２０倍である。さらに、より好ましくは、０．５倍～２０倍である。

[0163] 本発明の製造法で使用する、式（１）の化合物、式（２）の化合物、パラジウム化合物、配位子又はその塩、塩基、 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩、添加剤、及び溶媒の加える順序については任意であり、使用する試薬の組み合わせにより、最適な順序が選択されてよい。

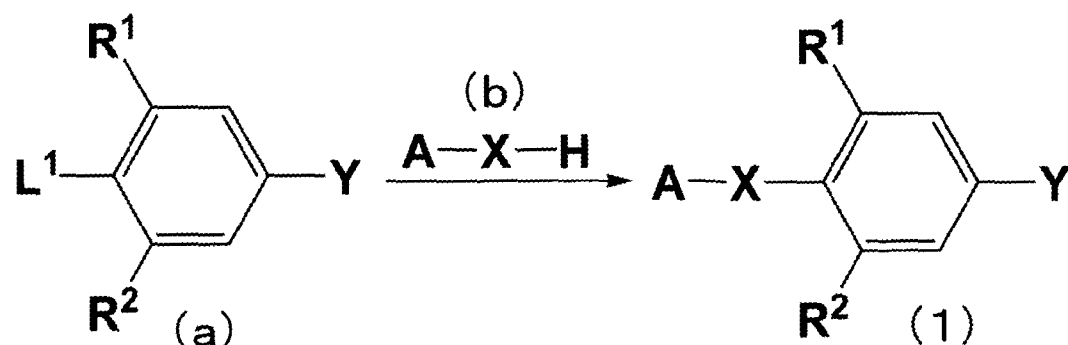
[0164] 「モル％」は、ある物質のモル数を関係物質１００モルで割って表されるその物質の濃度を表す。

[0165] 本発明の製造法に使用される式（１）で表される化合物は以下の方法で製造することが可能である。

[0166]

合成法（１）

[化14]



[0167] 反応式中、Xは酸素原子であり、 R^1 、 R^2 、A、Yは式(1)の定義と同じである。 L^1 は脱離基を表し、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、及びパラートルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

[0168] 具体的には、化合物(a)を適当な塩基存在下、適当な溶媒中、適当な温度条件下で化合物(b)と反応させることで、式(1)で表される化合物を製造することができる。

[0169] 使用する溶媒は特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、シクロヘキサン、及びヘプタン等）、脂肪族ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、及びジクロロエタン等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、及びメシチレン等）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン（DME）、シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、テトロヒドロフラン、及びジオキサン等）、エステル類（酢酸エチル、及びプロピオン酸エチル等）、酸アミド類（ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセタミド（DMA）、及びN-メチルピロリドン（NMP）等）、ニトリル類（アセトニトリル、及びプロピオニトリル等）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水、ならびにこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

[0170] 使用する塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸

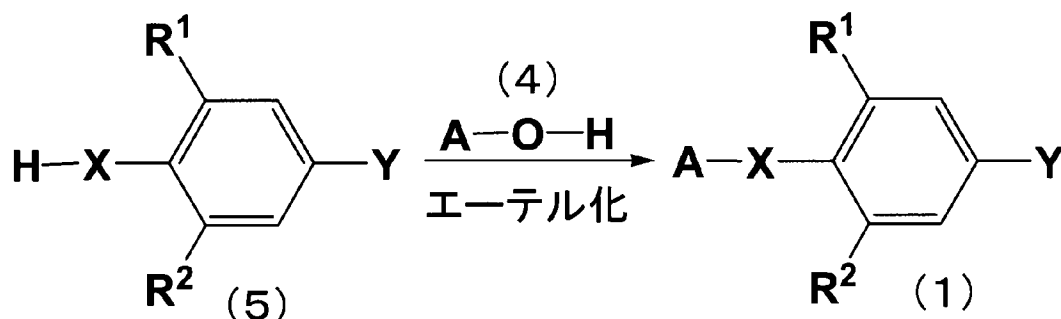
カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシドの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、及びカリウム塩）、 $C_1 \sim C_6$ のアルキルアニオンの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、及びカリウム塩）、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロオクタン、ならびにイミダゾール等を挙げることができる。

[0171] 例えば、本発明の参考例、又は「Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004:14,2547-2550」等を参考に合成することができる。

[0172]

合成法（2）

[化15]



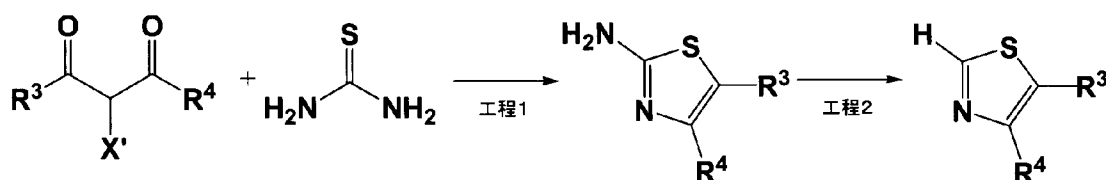
[0173] 反応式中、Xは酸素原子であり、 R^1 、 R^2 、A、Yは式（1）の定義と同じである。この反応は光延反応を使用することができる。例えば、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIPAD）、1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（ADDP）、又は1, 1'-アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）（TMAD）等の存在下、かつトリフェニルホスフィン、又はトリブチルホスフィン等の存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、又はトルエン等の溶媒中、 0°C から 150°C の温度範囲で反応を行うことができる。

[0174] 光延反応及びその類縁反応「Bull. Chem. Soc. Jpn., 1967年, 第40巻, p. 2380」、「Synthesis, 1981年, p. 1」、「Org. React., 1992年, 第42巻, p. 335」を用いて反応させることで、式(1)で表される化合物を合成することができる。

[0175] 式(1)で表される化合物は他にも、既存の一般的なエーテル合成の手法を用いて合成可能である。例えば、「丸善(株)社団法人日本化学会編 第4版 実験化学講座20 有機合成ⅠⅠアルコール・アミン、p187-205」等の一般的な有機合成化学の書物を参考に合成することができる。

[0176] 式(2)で表される化合物のうち、Bがチアゾール環である化合物は、市販されている場合もあるが、例えば、以下のスキームを参考に合成できる。

[0177] [化16]



[0178] 上記反応スキーム中、 R^3 、及び R^4 は本発明の式(2)における定義と同じである。 X' はハロゲン原子を表す。

[0179] 工程1のチアゾール環化反応による2-アミノチアゾール誘導体は、「Pharmaceutical Chemistry Journal, 2007年, 第41巻, p. 105-108」、「Pharmaceutical Chemistry Journal, 2001年, 第35巻, p. 96-98」、「国際公開第2005/075435号パンフレット」、「国際公開第2005/026137号パンフレット」等を参考に合成できる。工程2の反応は、「Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985年, 第22巻, p. 1621-1630」、「Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions1:Organic and Bi

o-Organic Chemistry, 1982年, 第1巻, p. 159-164」, 「Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008年, 第18巻, p. 6231-6235」を参考に実施可能である。他にも、例えば、「国際公開第2002/051849号パンフレット」、「国際公開第2001/062250号パンフレット」を参考に式(2)で表されるチアゾール誘導体を合成することができる。

[0180] 式(2)で表される化合物のうち、Bがピリジン環である化合物は、種々市販されており、購入可能であるとともに広く合成法が報告されており、それらの技術を利用することにより合成できる。

[0181] 式(2)で表される化合物のうち、Bがイソキサゾール環、イソチアゾール環(式(2)中、Wが酸素原子、又は硫黄原子)である化合物は市販されている場合もあるが、例えば、「Tetrahedron Letters, 1968年, p. 5209-5213」、「Synthesis, 1970年, p. 344-350」、「Angewandte Chemie, 1967年, 第79巻, p. 471-472」、「Chemische Berichte, 1973年, 第106巻, p. 3291-3311」記載の方法を参考に合成できる。

本発明の式(3)で表される化合物を中間体として用いるときは、加水分解反応等によって最終化合物であるフェニル置換複素環誘導体に導くことができる。

実施例

[0182] 本発明を以下に実施例等によって具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はこれらの実施例によっていかなる意味においても制限されるものではない。

[0183] 本実施例において、分析、精製は、以下の機器等を使用した。

TLC: E. Merck silica gel 60 F254 (0.25 mm)

Flash column chromatography: Biotage
Flash, Si40

Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS)

Analytical System: SHIMAZU LCMS-2010A

Software: LCMS Solution

Experimental Condition:

カラム: Phenomenex Gemini 3 μ m 4.6mm $\times$ 30mm

流速: 1.2 mL/min

測定温度: 40°C

ASolv: 5% MeCN / 95% H₂O + 0.05% TFA

BSolv: 95% MeCN / 5% H₂O + 0.05% TFA

MS-mode: ESI+

ESI Voltage: 4.5 kV

Source Temp: 130°C

Desolvation Temp: 320°C

[0184] [表8]

	Time [min]	A [%]	B [%]	Flow [ml/min]
1	0.01	95	5	1.2
2	0.3	60	40	1.2
3	2.3	0	100	1.2
4	3.8	0	100	1.2
5	4.0	95	5	1.2
6	4.5	95	5	0

デュアルカラム方式採用

[0185] High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Analytical System: G1315A Hewlett Packard series 1100

Software: ChemStation for LC 3D

Experimental Condition:

Column: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl $5\mu\text{m}$ $4.6\times 100\text{mm}$

Flow: $1.0\text{mL}/\text{min}$

Wave Length: 240nm

Temperature: 40°C

A Solvent: $5\%\text{MeCN}/95\%\text{H}_2\text{O}+0.05\%\text{TFA}$

B solvent: $95\%\text{MeCN}/5\%\text{H}_2\text{O}+0.05\%\text{TFA}$

Gradient:

$0\Rightarrow 1\text{min}$ 10% B_Solv.

$1\Rightarrow 14\text{min}$ $10\Rightarrow 70\%$ B_Solv.

$14\Rightarrow 24\text{min}$ $70\Rightarrow 80\%$ B_Solv.

$24\Rightarrow 25\text{min}$ $80\Rightarrow 100\%$ B_Solv.

$25\Rightarrow 30\text{min}$ 100% B_Solv.

$30\Rightarrow 32\text{min}$ $100\Rightarrow 10\%$ B_Solv.

$32\Rightarrow 35\text{min}$ 10% B_Solv.

Nuclear magnetic resonance (NMR): JEOL JNM-AL400 (1H 400MHz) 1H -NMRのシフト値は、ppm表示、テトラメチルシランのシフト値 ($\delta 0.0\text{ppm}$) を基準として表示した。データは以下の略称で表示した。

s=singlet, d=doublet, dd=doublet of doublets, t=triplet, q=quartet, m=mul

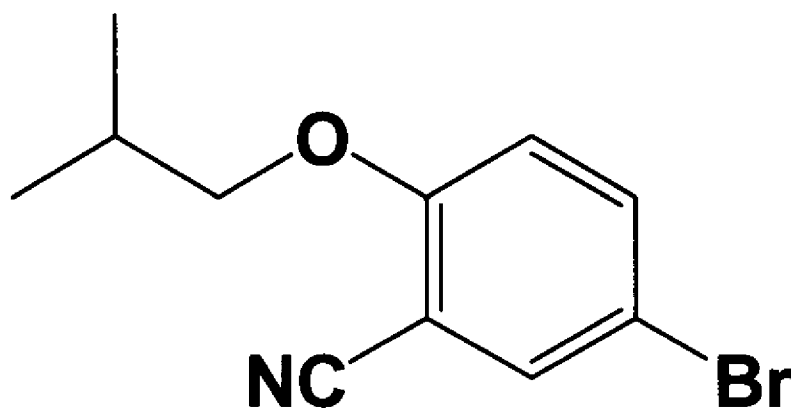
t i p l e t , b r = b r o a d s i g n a l) .

なお、参考例及び実施例の $^1\text{H-NMR}$ において、カルボン酸におけるプロトンシグナルは溶媒等の測定条件により、確認できない場合もある。

[0186] [参考例1]

5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリルの合成

[化17]



[0187] 水素化ナトリウム (1.64 g, 60% suspension in mineral oil, 37.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 懸濁液を 0°C に冷却した後、2-メチルー1-プロパノール (3.47 mL, 37.5 mmol) を少しずつ加えた。反応液を 25°C で20分間攪拌した。再び、反応液を 0°C に冷却し、2-フルオロ-5-ブロモベンゾニトリル (5.00 g, 25.0 mmol) を少しずつ加えた後、反応液を 25°C で15時間攪拌した。反応終了後、水 (100 mL) を加え、酢酸エチル ($3 \times 100\text{ mL}$) で抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水 ($2 \times 50\text{ mL}$) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別除去した後、溶媒を減圧濃縮し、得られた粗体をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製し、表題化合物 (6.04 g) を得た。収率95%。

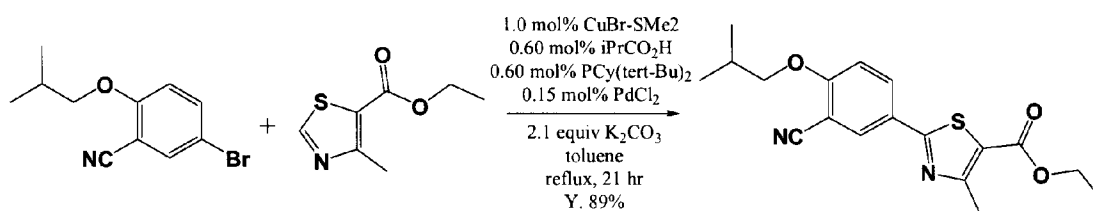
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J=2.4$

H z, 1 H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 2.22–2.12 (m, 1 H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 6 H).

[0188] [実施例 1]

エチル 2-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

[化18]



[0189] 反応容器に、参考例 1 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル (5.08 g, 20.0 mmol)、エチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (3.60 g, 21.0 mmol)、塩化パラジウム (5.3 mg, 0.030 mmol)、ジ (tert-ブチル) シクロヘキシルホスフィン (27.4 mg, 0.120 mmol)、2-メチルプロパン酸 (10.6 mg, 0.120 mmol)、臭化銅 (I)-ジメチルスルフィド錯体 (41.1 mg, 0.20 mmol)、炭酸カリウム (5.80 g, 42.0 mmol)、及びトルエン (15.2 mL) を加えた後、窒素雰囲気下、25℃で 5 分攪拌し、さらに加熱還流させて、21 時間攪拌した。反応終了後、熱時ろ過を行い、不溶物を除去した。ろ液を減圧濃縮し、得られた粗体を精製し、表題化合物 (6.11 g) を得た。収率 89%。

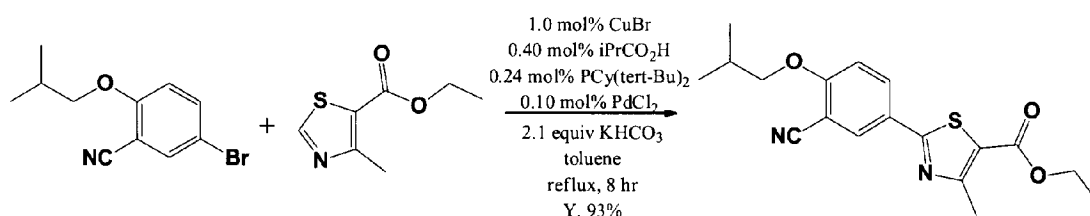
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J=2.44 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=8.78 Hz, 2.20 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 4.36 (q, J=7.07 Hz, 2 H), 3.90 (d, J=6.34 Hz, 2 H), 2.77 (s

, 3 H), 2.26–2.16 (m, 1 H), 1.39 (t, J = 7.19 Hz, 3 H), 1.09 (d, J = 6.83 Hz, 6 H).

[0190] [実施例 2]

エチル 2-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

[化19]

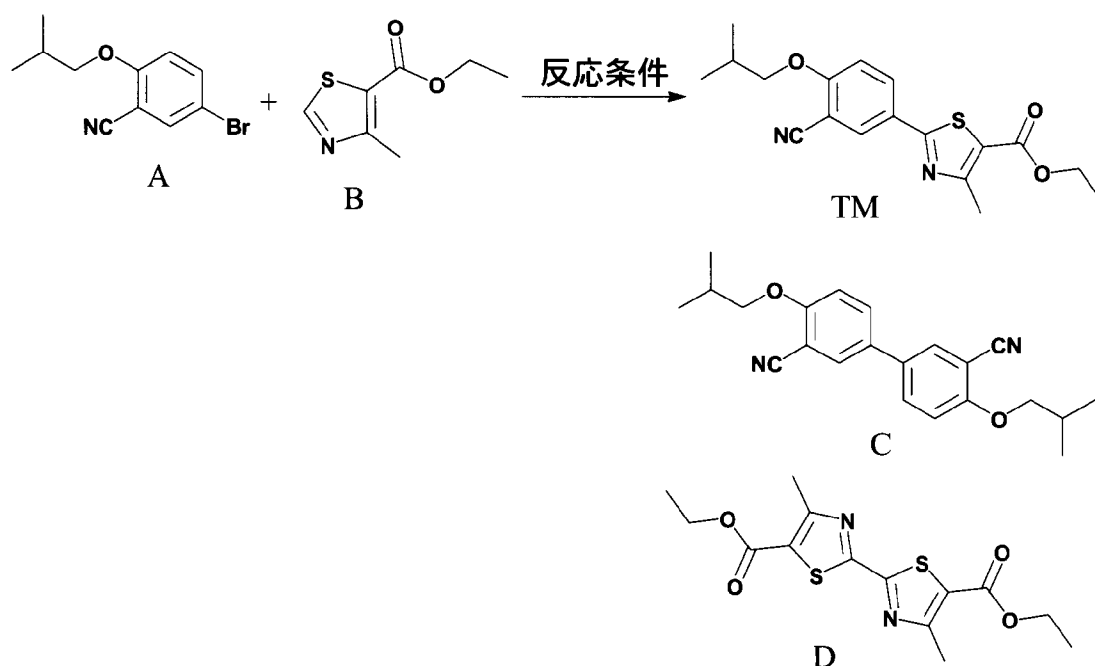


[0191] 反応容器に、参考例 1 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル (5.08 g, 20.0 mmol)、エチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (3.60 g, 21.0 mmol)、塩化パラジウム (3.5 mg, 0.020 mmol)、ジ(tert-ブチル)シクロヘキシルホスフィン (11.0 mg, 0.048 mmol)、2-メチルプロパン酸 (7.0 mg, 0.080 mmol)、臭化銅 (I) (28.7 mg, 0.20 mmol)、炭酸水素カリウム (4.21 g, 42.0 mmol)、及びトルエン (15.2 mL) を加えた後、窒素雰囲気下、25℃で 5 分攪拌し、さらに加熱還流させて、8 時間攪拌した。反応終了後、熱時ろ過を行い、不溶物を除去した。ろ液を減圧濃縮し、得られた粗体を精製し、表題化合物 (6.38 g) を得た。収率 93%。

[0192] [実施例 3]

エチル 2-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

[化20]



[0193] 試験管型反応容器（60 mL）に、エチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート（2.14 g, 12.5 mmol）、参考例1で得られた5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル（2.54 g, 10.0 mmol）、及びキシレン（7.6 mL）、ならびにパラジウム化合物（0.025 mmol）、配位子（0.10 mmol）、塩基（21.0 mmol）、カルボン酸（0.10 mmol）、及び添加剤（1.0 mmol）として、表9に記載したものを加えた後、反応容器に窒素を充填し密栓した状態で、140℃に加熱し、24時間攪拌した。反応終了後、反応液の一部をキシレンとDMSOで希釈し、得られた溶液をHPLCで測定し、化合物A～DおよびTMのHPLC area%合計を100%に補正し、それぞれのHPLC area%から、目的物の計算収率を算出した。目的物のHPLC area%からの、目的物の計算収率の算出は、以下の計算式に当てはめることにより行った。

$$\text{TMの収率 (\%)} = \text{TMの総量 (mol)} / \{ \text{Aの総量 (mol)} + \text{Cの総} \}$$

量 (mol) $\times 2 + \text{TMの総量 (mol)}$ }] $\times 100$

各化合物の総量 (mol) = 各化合物のHPLCでの面積値 (mAU) / 各
化合物の1 molあたりのHPLCでの面積値 (mAU/mol)

結果を表9に示す。

[0194]

[表9]

実験番号	塩基	パラジウム	反応条件				HPLC area %				計算収率%	
			配位子	カルボン酸	添加剤	TM	A	B	C	D	TM	
1	-	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPrCO ₂ H	CuBr-SMe ₂	0.1	56.1	43.5	0.0	0.3	0.0	
2	K ₂ CO ₃	-	tBu ₂ PCy	iPrCO ₂ H	CuBr-SMe ₂	0.3	55.6	44.1	0.0	0.0	0.2	
3	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	-	iPrCO ₂ H	CuBr-SMe ₂	7.7	50.4	41.2	0.2	0.6	5.9	
4	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	-	CuBr-SMe ₂	4.2	53.4	42.1	0.0	0.3	3.2	
5	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPrCO ₂ H	-	45.7	25.0	28.6	0.0	0.7	43.3	
6	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPrCO ₂ H	CuBr-SMe ₂	88.0	0.0	11.5	0.2	0.4	99.3	

表中の略称は以下を表す。

- : 使用していない

tBu₂PCy : ジ (t e r t - ブチル) シクロヘキシルホスフィン

iPrCO₂H : 2 - メチルプロパン酸

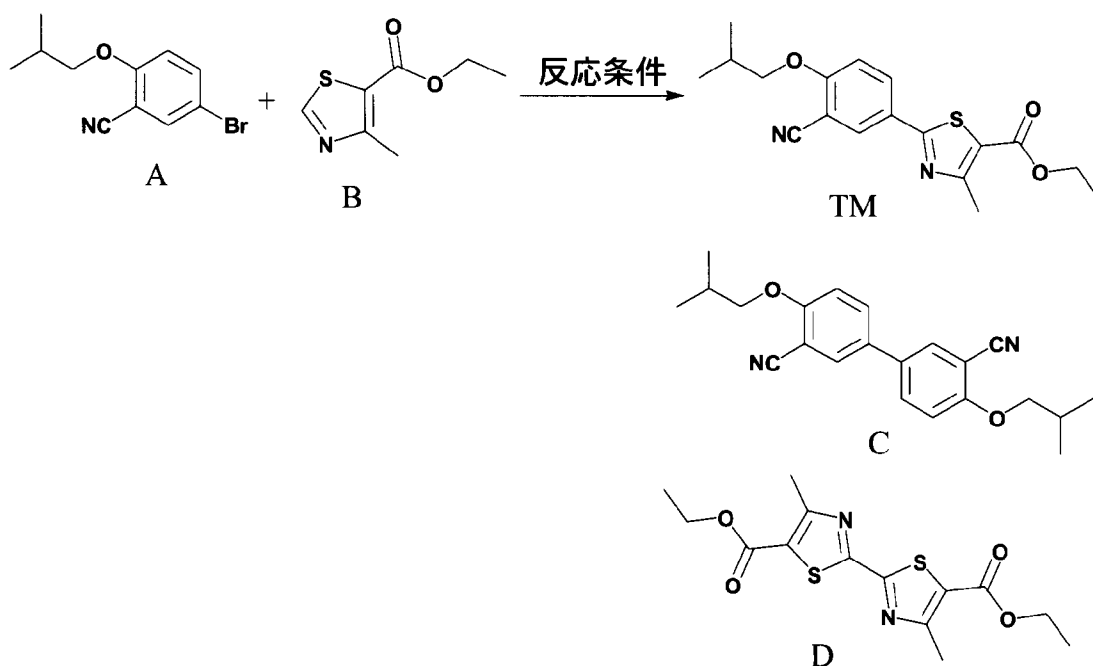
CuBr-SMe₂ : 臭化銅 (I) ジメチルスルフィド錯体

[0195] 実験番号 1 ～ 4 に示すように、塩基、パラジウム化合物、配位子、カルボン酸は、それぞれが反応を進行させるのに必要な要素である。また、実験番号 5 及び 6 に示すように、添加剤が存在しなくても反応は進行するが、添加剤を加えることにより、反応の進行を飛躍的に向上させることができた。

[0196] [実施例 4]

エチル 2- (3-シアノ-4-イソブトキシフェニル) -4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート

[化21]



[0197] 試験管型反応容器 (60 mL) に、エチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (2.14 g, 12.5 mmol)、及び参考例 1 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンズニトリル (2.54 g, 10.0 mmol)、ならびに溶媒 (7.6 mL)、パラジウム化合物 (0.025 mmol)、配位子 (0.10 mmol)、塩基 (21.0 mmol)、カルボン酸 (0.10 mmol)、添加剤 (0.10 mmol)、及び還元剤 (0.10 mmol) として、表 10 に記載したものを加えた後、反応容器

に窒素を充填し密栓した状態で、140℃に加熱し、24時間攪拌した。反応終了後、反応液の一部をキシレンとDMSOで希釈し、得られた溶液をHPLCで測定し、化合物A～DおよびTMのHPLC area%合計を100%に補正し、それぞれのHPLC area%から、目的物の計算収率を算出した。目的物のHPLC area%からの、目的物の計算収率の算出は、以下の計算式に当てはめることにより行った。

$$\text{TMの収率 (\%)} = \text{TMの総量 (mol)} / \{ \text{Aの総量 (mol)} + \text{Cの総量 (mol)} \times 2 + \text{TMの総量 (mol)} \} \times 100$$

$$\text{各化合物の総量 (mol)} = \text{各化合物のHPLCでの面積値 (mAU)} / \text{各化合物の1 molあたりのHPLCでの面積値 (mAU/mol)}$$

結果を表10に示す。なお、表10中実験番号22の結果は、溶媒として酢酸n-ブチルを用いたため、化合物TM、化合物B、及び化合物D中のエチルエステルが、一部、ブチルエステルに変換されたことから、それぞれ、エチルエステル体及びブチルエステル体のHPLC area%を合算した値を記載した。

[0198]

[表10]

実験番号	溶媒	塩基	パラジウム	配位子	カルボン酸	添加剤	還元剤	HPLC area %					計算収率%
								TM	A	B	C	D	
7	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	PCy ₃ -HBF ₄	iPr-CO ₂ H	CuBr-SMe ₂	-	83.9	0.0	15.3	0.5	0.3	97.4
8	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	1-ad-CO ₂ H	CuCl	-	88.2	0.0	11.5	0.0	0.3	100.0
9	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBuPCy ₂	PivOH	Cu(OAc)	-	84.8	0.0	14.5	0.3	0.4	98.6
10	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₃ P-HBF ₄	2-Me-BuCO ₂ H	CuBr	-	88.5	0.0	11.0	0.0	0.5	100.0
11	Xylene	K ₂ CO ₃	PdBr ₂	tBu ₃ P-HBF ₄	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	87.3	0.0	11.7	0.0	1.0	100.0
12	Xylene	K ₂ CO ₃	PdBr ₂	tBu ₂ PCy	1-ad-CO ₂ H	CuCl	-	87.8	0.0	11.7	0.0	0.5	100.0
13	Xylene	K ₂ CO ₃	PdBr ₂	tBuPCy ₂	iPr-CO ₂ H	Cu(OAc)	-	83.8	0.0	15.2	0.6	0.4	97.2
14	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OPiv) ₂	tBu ₂ PCy	-	CuBr	-	87.3	0.0	12.4	0.0	0.2	100.0
15	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OPiv) ₂	tBu ₂ PCy	PivOH	CuBr	-	88.6	0.0	11.0	0.0	0.4	100.0
16	Xylene	K ₂ CO ₃	Crotlyl Dimer	tBu ₂ PCy	PivOH	CuCl	-	87.9	0.0	11.6	0.0	0.5	100.0
17	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(dba) ₂	tBu ₂ PCy	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	87.8	0.0	11.9	0.0	0.3	100.0
18	Xylene	Na ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	87.5	0.0	11.3	0.1	1.1	99.3
19	Xylene	KHCO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	88.2	0.0	11.2	0.0	0.6	100.0
20	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPr-CO ₂ H	CuBr	Et ₃ SiH	86.2	0.0	13.3	0.1	0.4	99.4
21	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPr-CO ₂ H	CuBr	Zn	86.4	0.0	13.2	0.0	0.4	100.0
22	酢酸n-ブチル	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	83.8	0.0	16.1	0.0	0.1	100.0
23	Diglyme	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	81.0	0.0	18.5	0.3	0.2	98.3
24	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	iPr-CO ₂ H	AgCl	-	86.6	0.0	13.0	0.0	0.5	100.0
25	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	n-Hexadec. n-octadec.CO ₂ H	CuBr	-	86.7	0.0	12.1	0.0	1.3	100.0
26	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	tBu ₂ PCy	3,5-diMe- 1-ad-CO ₂ H	CuBr	-	88.5	0.0	11.5	0.0	0.0	100.0
27	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	Cy ₂ P(C ₆ H ₄)- 1,3-dioxorane	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	87.3	0.0	12.7	0.0	0.0	100.0
28	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	RuPhos	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	87.6	0.0	11.5	0.0	0.9	100.0
29	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	XPhos	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	86.7	0.0	12.1	0.0	1.2	100.0
30	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	SPhos	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	87.3	0.0	11.5	0.0	1.2	100.0
31	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	Cy ₂ P(CH ₂) ₄ PCy ₂	iPr-CO ₂ H	CuBr	-	85.5	0.0	13.6	1.0	0.0	95.5

[0199] 表 10 に示すように、本発明は、種々の溶媒、塩基、パラジウム化合物、配位子、カルボン酸及び添加剤を用いて実施することができる。

[0200] 実験番号 14 に示すように、パラジウム化合物とカルボン酸を独立して用いる代わりに、パラジウム化合物のカルボン酸塩を使用した場合においても、反応は円滑に進行する。

[0201] 表 10 中の略称は以下を表す。

$\text{PCy}_3\text{-HBF}_4$: トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロホウ酸塩

tBuPCy_2 : *tert*-ブチルジシクロヘキシルホスフィン

$1\text{-ad-CO}_2\text{H}$: 1-アダマンタンカルボン酸

$\text{tBu}_3\text{P-HBF}_4$: トリ *tert*-ブチルホスフィンテトラフルオロホウ酸塩

PivOH : ピバル酸

Cu(OAc) : 酢酸銅 (I)

$2\text{-Me-BuCO}_2\text{H}$: 2-メチルブタン酸

Pd(OPiv)_2 : ピバル酸パラジウム

Crotlyl Dimer : 塩化クロチルパラジウム二量体 (II)

Pd(dba)_2 : ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)

Et_3SiH : トリエチルシラン

Diglyme : ジエチレングリコールジメチルエーテル

$n\text{-Hexadec. } n\text{-octadec. CO}_2\text{H}$: 2-ヘキサデシルオクタデカン酸

$3, 5\text{-diMe-1-ad-CO}_2\text{H}$: 3, 5-ジメチル-1-アダマンタンカルボン酸

$\text{Cy}_2\text{P(C}_6\text{H}_4\text{)-1, 3-dioxorane}$:

2-(2'-ジシクロヘキシルホスフィノフェニル-1, 3-ジオキソラン

$\text{Cy}_2\text{P(CH}_2\text{)}_4\text{PCy}_2$: 1, 4-ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ)

ブタン

産業上の利用可能性

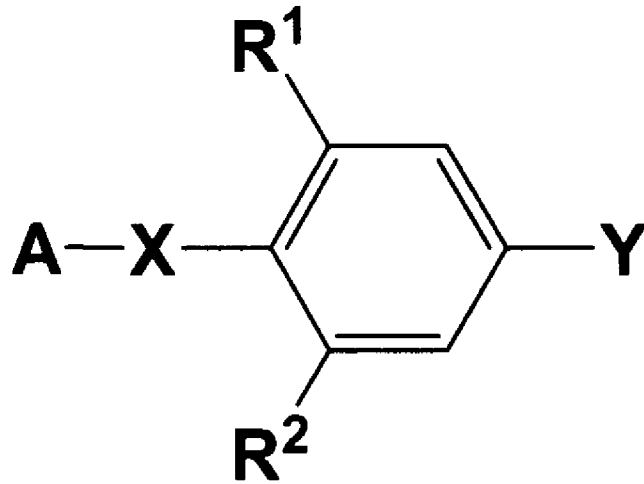
[0202] 本発明の式 (1) で表されるフェニル誘導体と式 (2) で表される複素環誘導体とを、パラジウム化合物、パラジウム化合物に配位し得る配位子、塩

基、及び $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸、さらに1種類以上の添加剤の存在下でカップリングし、式(3)で表されるフェニル置換複素環誘導体を得る新規のカップリング法は、高尿酸血症の治療薬であるキサンチンオキシダーゼ阻害薬又はその中間体を短工程で、ひいては高収率かつ低コストで製造するのに有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (1)

[化1]



(1)

[式 (1) において、

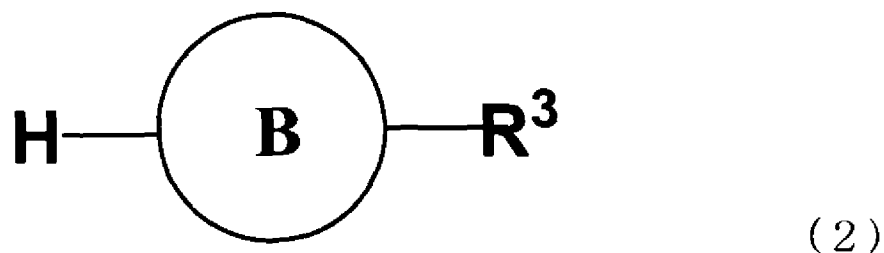
R¹は、水素原子又はハロゲン原子を表し；R²は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ホルミル基、又はハロメチル基を表し；Aは、水素原子、C₁～C₈アルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基、フェニル基、フッ素原子（Xが結合手の場合に限る）、又は水酸基の保護基（Xが酸素原子の場合に限る）を表し、Aは1～3個の置換基で置換されていてもよく、かかる置換基は、ハロゲン原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₃～C₆シクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、及びピリジル基からなる群から選ばれる基であり；

Xは、結合手（ただし、Aが、フェニル基、又はフッ素原子の場合に限る。）、又は酸素原子を表し；

Yは、脱離基を表す。]

で表される化合物と、下記式 (2)

[化2]

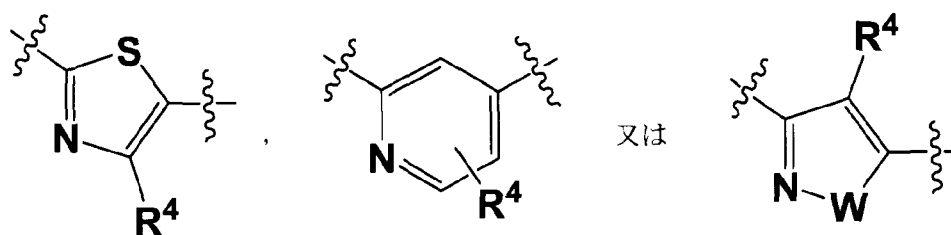


[式(2)において、

Hは、水素原子を表し；

Bは、下記式から選択される基を表し；

[化3]

 R^3 は、 $-\text{COOR}^{3a}$ 、又は $-\text{COR}^{3b}$ を表し； R^{3a} は、水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基、又はカルボキシル基のエステル系保護基を表し； R^{3b} は、隣接するカルボニル基とアミドを形成する、カルボキシル基のアミド系保護基を表し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルを表し；

Wは、酸素原子、又は硫黄原子を表す。]

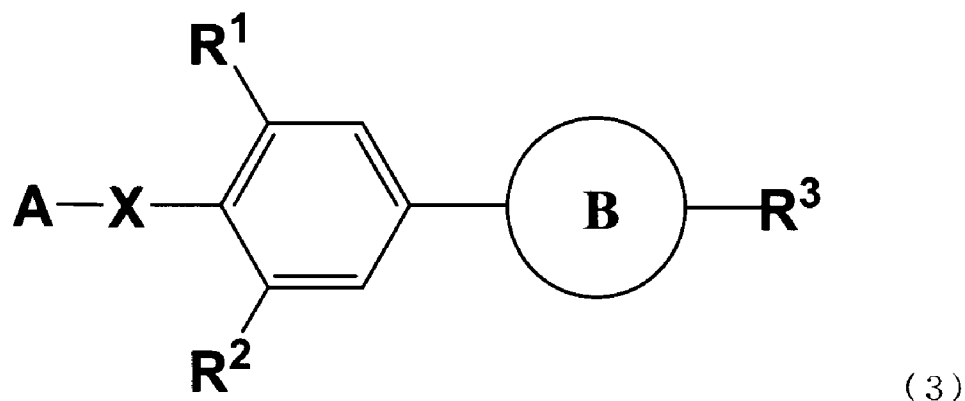
で表される化合物とを、

- (i) パラジウム化合物、
- (ii) パラジウム化合物に配位し得る配位子又はその塩、
- (iii) 塩基、

(iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩、及び

(v) 銅、銀、及びそれらの塩、ならびにそれらの錯体からなる群から選択される少なくとも1つの添加剤の存在下において反応させることによる、下記式(3)

[化4]



[式(3)において、

A、X、 R^1 、及び R^2 は式(1)の定義と同じであり、B、及び R^3 は式(2)の定義と同じである。]で表されるフェニル置換複素環誘導体を製造する方法。

[請求項2] Aが、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基である請求項1に記載の製造法。

[請求項3] Aが、イソブチル基である請求項1に記載の製造法。

[請求項4] Xが、酸素原子である請求項1～3のいずれかに記載の製造法。

[請求項5] R^1 が、水素原子である請求項1～4のいずれかに記載の製造法。

[請求項6] R^2 が、シアノ基である請求項1～5のいずれかに記載の製造法。

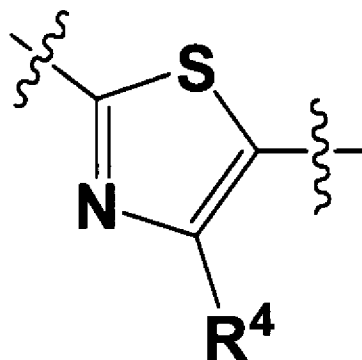
[請求項7] Yが、ハロゲン原子、 $-OCO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル基)、 $-OCO_2-$ (フェニル基)、 $-OSO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル基)、 $-OSO_2-$ (フェニル基)、又はジアゾニウム基を表し、
Y中の、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基は1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよく、フェニル基はハロゲン原子及び $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される任意の1～5個の置換基で置換されていてもよい請求

項 1 ～ 6 のいずれかに記載の製造法。

[請求項8] Bが、以下の基で表される請求項1～7のいずれかに記載の製造法

。

[化5]



[請求項9] R^3 が $COOR^{3a}$ であり、 R^{3a} が $C_1 \sim C_4$ アルキル基である請求項1～8のいずれかに記載の製造法。

[請求項10] R^4 が、メチル基である請求項1～8のいずれかに記載の製造法。

〔請求項11〕 パラジウム化合物が、0価のパラジウム、又は1価もしくは2価の
パラジウムの塩である請求項1～10のいずれかに記載の製造法。

[請求項12] パラジウム化合物が、酢酸パラジウム（ⅠⅠ）（ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ）、プロピオン酸パラジウム（ⅠⅠ）（ $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ）、2-メチルプロパン酸パラジウム（ⅠⅠ）（ $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ ）、ピバル酸パラジウム（ⅠⅠ）（ $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ ）、塩化パラジウム（ⅠⅠ）（ PdCl_2 ）、臭化パラジウム（ⅠⅠ）（ PdBr_2 ）、又はパラジウム（0）である請求項1～10のいずれかに記載の製造法。

[請求項13] パラジウム化合物が、2-メチルプロパン酸パラジウム(II) ($\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$)、ピバル酸パラジウム(II) ($\text{Pd}(\text{O}i\text{Pr})_2$)、塩化パラジウム(II) (PdCl_2)、臭化パラジウム(II) (PdBr_2)、又はパラジウム(0)であ

る請求項 1 ～ 1 0 のいずれかに記載の製造法。

[請求項14] 配位子が、ホスフィン系配位子である請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の製造法。

[請求項15] ホスフィン系配位子が、 $R^5P(R^6)R^7$ (R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して、 $C_3 \sim C_8$ アルキル基、又は脂環式炭化水素基であり、リン原子に結合している、 R^5 及び R^6 のそれぞれの炭素原子に結合する水素原子数が 0 又は 1 である。 R^7 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、脂環式炭化水素基、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、又はヘテロアリール基である) で表されるホスフィン系配位子である請求項 1 4 に記載の製造法。

[請求項16] ホスフィン系配位子が、トリ (tert-ブチル) ホスフィン、ジ (tert-ブチル) メチルホスフィン、tert-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ (tert-ブチル) シクロヘキシルホスフィン、又はトリ (シクロヘキシル) ホスフィンである請求項 1 5 に記載の製造法。

[請求項17] 塩基が、アルカリ金属もしくは第二族元素の水酸化物、アルカリ金属のフッ化物、アルカリ金属のリン酸塩、又はアルカリ金属もしくは第二族元素の、炭酸塩もしくは炭酸水素塩である請求項 1 ～ 1 6 のいずれかに記載の製造法。

[請求項18] 塩基が、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸水素ナトリウムである請求項 1 7 に記載の製造法。

[請求項19] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸において、カルボキシル基の α 位の炭素原子が芳香環上の炭素原子でなく、カルボキシル基の α 位の炭素原子に結合する水素原子数が 0 又は 1 である請求項 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の製造法。

[請求項20] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸が、1 個のカルボキシル基を有し、かつカルボキシル基以外を構成する原子としては、炭素原子、及び水素原子のみを有するものである請求項 1 9 に記載の製造法。

- [請求項21] $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸が、2-メチルプロパン酸、又はピバル酸である請求項20に記載の製造法。
- [請求項22] (i) パラジウム化合物と (iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩を独立して用いる代わりに、 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸の、2価のパラジウム塩を用いる請求項1～21に記載の製造法。
- [請求項23] (iv) $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸又はその塩と (v) 添加剤を独立して用いる代わりに、 $C_1 \sim C_{40}$ のカルボン酸の、1価の銅の塩もしくは1価の銀の塩を用いる請求項1～21に記載の製造法。
- [請求項24] 添加剤が、0価の銅、又は1価の銅の塩である請求項1～22のいずれかに記載の製造法。
- [請求項25] 添加剤が、酸化銅(Ⅰ)、フッ化銅(Ⅰ)、塩化銅(Ⅰ)、臭化銅(Ⅰ)、ヨウ化銅(Ⅰ)、ギ酸銅(Ⅰ)、酢酸銅(Ⅰ)、プロピオン酸銅(Ⅰ)、2-メチルプロパン酸銅(Ⅰ)、2-エチルブタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルブタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルペンタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルヘキサン酸銅(Ⅰ)、2-メチルヘプタン酸銅(Ⅰ)、2,2-ジメチルブタン酸銅(Ⅰ)、2,3-ジメチルブタン酸銅(Ⅰ)、2,2-ジメチルペンタン酸銅(Ⅰ)、2,3,3-トリメチルブタン酸銅(Ⅰ)、2-エチルヘキサン酸銅(Ⅰ)、2,2-ジエチルブタン酸銅(Ⅰ)、2,2,4-トリメチルペンタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルオクタン酸銅(Ⅰ)、2-メチルウンデカン酸銅(Ⅰ)、2-メチルノナン酸銅(Ⅰ)、ピバル酸銅(Ⅰ)、シクロプロパン酸銅(Ⅰ)、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン酸銅(Ⅰ)、シクロペンタン酸銅(Ⅰ)、及び1-アダマンタンカルボン酸銅(Ⅰ)からなる群から選択される少なくとも1つである請求項1～23のいずれかに記載の製造法。
- [請求項26] 添加剤が、0価の銀、又は1価の銀の塩である請求項1～23のいずれかに記載の製造法。
- [請求項27] 添加剤が、酸化銀(Ⅰ)、フッ化銀(Ⅰ)、塩化銀(Ⅰ)、臭化銀

(1)、ヨウ化銀(1)、ギ酸銀(1)、酢酸銀(1)、プロピオン酸銀(1)、2-メチルプロパン酸銀(1)、2-エチルブタン酸銀(1)、2-メチルブタン酸銀(1)、2-メチルペンタン酸銀(1)、2-メチルヘキサン酸銀(1)、2-メチルヘプタン酸銀(1)、2,2-ジメチルブタン酸銀(1)、2,3-ジメチルブタン酸銀(1)、2,2-ジメチルペンタン酸銀(1)、2,3,3-トリメチルブタン酸銀(1)、2-エチルヘキサン酸銀(1)、2,2-ジエチルブタン酸銀(1)、2,2,4-トリメチルペンタン酸銀(1)、2-メチルオクタン酸銀(1)、2-メチルウンデカン酸銀(1)、2-メチルノナン酸銀(1)、ピバル酸銀(1)、シクロプロパン酸銀(1)、2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパン酸銀(1)、シクロペンタン酸銀(1)、及び1-アダマンタンカルボン酸銀(1)からなる群から選択される少なくとも1つである請求項1～23のいずれかに記載の製造法。