

明 細 書

発明の名称：

遷移金属触媒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、遷移金属触媒を用いた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、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に記載されている特許文献記載の製造法は、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十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結合を直接フェニル環

と結合させる製造法としては、触媒として、パラジウム（非特許文献2～10）、ロジウム（非特許文献11）、イリジウム（非特許文献12）、銅（非特許文献13）、ニッケル（非特許文献14～15）、コバルト（非特許文献16）、パラジウム－銅（非特許文献17～19）、パラジウム－銀（非特許文献20）を用いたカップリングが報告されている。その中で、ニッケル触媒による製造法は、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合成法に関するものである（非特許文献9）。しかしながら、ニッケル触媒以外の金属触媒を用いて本発明のフェニル置換複素環誘導体を合成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反応ではない。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 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

- [0006] 非特許文献1：Heterocycles 1998:47, 857
非特許文献2：J. Am. Chem. Soc. 2003:125, 1700

- 非特許文献3 : J. Am. Chem. Soc. 2006:128, 16496
- 非特許文献4 : Angew. Chem., Int. Ed. 2007:46, 7996
- 非特許文献5 : J. Org. Chem. 2009:74, 1826
- 非特許文献6 : Org. Lett. 2009 : 10(13), 2909
- 非特許文献7 : Tetrahedron Letters, 2008 : 49(6), 1045
- 非特許文献8 : Tetrahedron Letters, 2003 : 59(30), 5685
- 非特許文献9 : Bull. Chem. Soc. Jpn., 1998 : 71, 467
- 非特許文献10 : Chem. A. Eur. J., 2009 : 15(6), 1337
- 非特許文献11 : J. Am. Chem. Soc. 2008:130, 14926
- 非特許文献12 : Chem. Comm. 2004:1926
- 非特許文献13 : J. Am. Chem. Soc. 2007:129(41), 12404
- 非特許文献14 : Org. Lett. 2009 : 11(8), 1733
- 非特許文献15 : Org. Lett. 2009 : 11(8), 1737
- 非特許文献16 : Org. Lett. 2003 : 5(20), 3607
- 非特許文献17 : Tetrahedron, 2007 : 63(9), 1970
- 非特許文献18 : Org. Lett. 2004 : 6(12), 2011
- 非特許文献19 : J. Am. Chem. Soc. 2003:125, 1700
- 非特許文献20 : Angew. Chem. Int. Ed. 2007:46, 7996

発明の概要

発明が解決しようとする課題

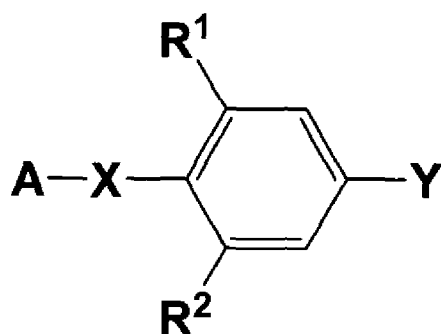
- [0007] 本発明が解決しようとする課題は、前記公知製造法とは異なる、痛風・高尿酸血症治療剤等のキサンチンオキシダーゼ阻害剤であるフェニル置換複素環誘導体又はその中間体の、短工程の優れた製造法を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0008] 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、遷移金属化合物を使用して、フェニル誘導体のフェニル環と複素環誘導体上のC-H結合とを選択性良く直接カップリングできるという知見を得た。
- [0009] すなわち本発明は、以下のものに関する。

[1] 下記式 (1)

[0010] [化1]



(1)

[0011] [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、

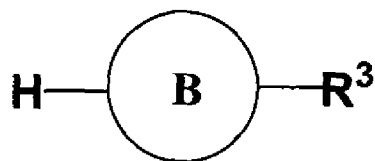
Aは1～3個の置換基で置換されていてもよく、かかる置換基は、ハロゲン原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₃～C₆シクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、及びピリジル基からなる群から選ばれる基を表し；

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)

[0012] [化2]



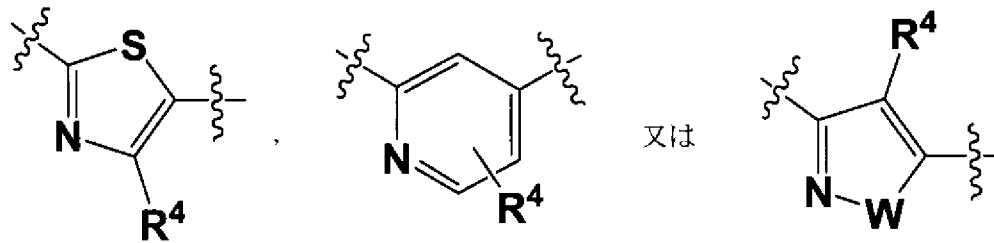
(2)

[0013] [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；

[0014] [化3]



[0015] R^3 は、 COOR^{3a} 、又は 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；

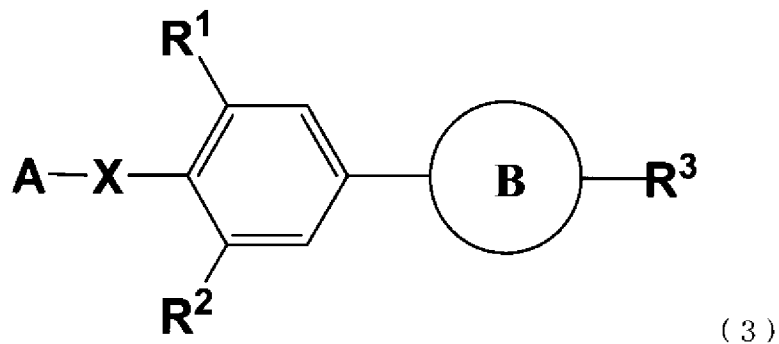
R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基を表し；

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、遷移金属化合物存在下において反応させることによる、

下記式(3)

[0016] [化4]



[0017] 式(3)において、

A、X、R¹、及びR²は式(1)の定義と同じであり、B、及びR³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の製造法。

[2] Aが、C₁~C₅アルキル基である [1] 記載の製造法。

[3] Aが、イソチアル基である [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] R¹が、水素原子である [1] ~ [4] のいずれかに記載の製造法。

[6] R²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、-OCO₂- (C₁~C₄アルキル基)、-OCO

O₂- (フェニル基)、-OSO₂- (C₁~C₄アルキル基)、-OSO₂-

フェニル基)、又はジアリニウム基を表し、

Y中の、C₁~C₄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

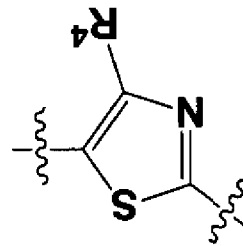
よく、フェニル基は1~3個の、ハロゲン原子又はC₁~C₄アルキル基で置

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。

[0018] [化5]



[0019] [9] R⁴が、メチル基である [1] ~ [8] のいずれかに記載の製造法。

[10] 遷移金属化合物が、0価の銅、又は1価の銅の塩である [1] ~

[9] のいずれかに記載の製造法。

[11] 遷移金属化合物が、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] ~ [9] のいずれかに記載の製造法。

[12] 遷移金属化合物が、0価のパラジウム、又は2価のパラジウムの

塩である [1] ~ [9] のいずれかに記載の製造法。

[13] 遷移金属化合物が、0 価のコバルト、又は 2 価のコバルトの塩で

ある [1] ~ [9] のいずれかに記載の製造法

[14] 遷移金属化合物が、ヨウ化銅 (I) (CuI) である [1] ~ [

9] のいずれかに記載の製造法。

[15] 遷移金属化合物が、酢酸パラジウム (I) (Pd(OAc)₂)、

プロピオン酸パラジウム (I) (Pd(O (C=O) CH₂CH₃)₂)、2-

メチルプロピオン酸パラジウム (I) (Pd(O (C=O) CH (CH₃)₂)₂)

、ピバール酸パラジウム (Pd(OPiv)₂)、塩化パラジウム (I) (P

dCl₂)、臭化パラジウム (I) (Pd₂Br₂)、又は水酸化パラジウム (

II) (Pd(OH)₂) である [1] ~ [9] のいずれかに記載の製造法。

[16] 遷移金属化合物が、酢酸パラジウム (I) (Pd(OAc)₂)、

プロピオン酸パラジウム (I) (Pd(O (C=O) CH₂CH₃)₂)、2-

メチルプロピオン酸パラジウム (I) (Pd(O (C=O) CH (CH₃)₂)₂)

、又はピバール酸パラジウム (Pd(OPiv)₂) である [1] ~ [9] のい

ずれかに記載の製造法。

[17] 遷移金属化合物が、酢酸パラジウム (I) (Pd(OAc)₂)、

塩化パラジウム (I) (PdCl₂)、又は水酸化パラジウム (I) (P

d(OH)₂) である [1] ~ [9] のいずれかに記載の製造法。

[18] 遷移金属化合物が、酢酸コバルト (I) (Co(OAc)₂) であ

る [1] ~ [9] のいずれかに記載の製造法。

[19] 反応中、さらに遷移金属化合物に配位し得る配位子が存在する [

1] ~ [18] のいずれかに記載の製造法。

[20] 該配位子が、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 (t e r t -ブチル) メチルホスフィン、t e r t -ブチ

ルジシクロヘキシルホスフィン、ジ (t e r t -ブチル) 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、2-ジシクロヘキシルホス

フィン-2' , 6' -ジイソプロポキシ-1 , 1' -ビフェニル、2-ジシ

クロヘキシルホスゲン-2'、4'、6'-トリイソプロピル-1、1'-
 ービフェニル、フエナントロリン、1、1'-ビス（ジフェニルホスゲン）
 ）フエロセン、又はそれらの塩である[19]記載の製造法。

[21] 該配位子が、トリフェニルホスゲン、トリ（*tert*-ブチルジシクロヘキシルホスゲン、ジ（*tert*-ブチルジシクロヘキシルホスゲン、又は1
 スゲン、トリ（シクロヘキシル）ホスゲン、フエナントロリン、又は1
 、1'-ビス（ジフェニルホスゲン）フエロセンである[19]記載の製
 造法。

[22] 該配位子が、トリフェニルホスゲン、フエナントロリン、又は
 1、1'-ビス（ジフェニルホスゲン）フエロセンである[19]記載の
 製造法。

[23] 該配位子が、ホスゲン系配位子である[19]記載の製造法。
 [24] 該配位子が、トリ（*tert*-ブチル）ホスゲン、*tert*-ブチル
 ジシクロヘキシルホスゲン、ジ（*tert*-ブチル）メチルホスフ
 ゲン、ジ（*tert*-ブチル）シクロヘキシルホスゲン、トリ（シクロヘ
 キシル）ホスゲン、2-ジシクロヘキシルホスゲン-2'、6'-ジイ
 ソプロポキシ-1、1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスゲン-
 2'、4'、6'-トリイソプロピル-1、1'-ビフェニル、又はそれら
 の塩である[23]記載の製造法。

[25] 該配位子が、トリ（*tert*-ブチル）ホスゲン、*tert*-ブチル
 ジシクロヘキシルホスゲン、ジ（*tert*-ブチル）メチルホスフ
 ゲン、ジ（*tert*-ブチル）シクロヘキシルホスゲン、又はトリ（シク
 ロヘキシル）ホスゲンである[23]記載の製造法。
 [26] 反応中、さらに塩基が存在する[1]～[25]のいずれかに記
 載の製造法。

[27] 該塩基が、*tert*-ブチリチウムである[26]記載の製
 造法。

〔28〕 該塩基が、炭酸カリウム、又は炭酸セシウムである〔26〕記載の製造法。

〔29〕 反応中、さらに銀塩が存在する〔1〕～〔28〕のいずれかに記載の製造法。

〔30〕 該銀塩が、炭酸銀である〔29〕記載の製造法。

〔31〕 反応中、さらに $C_1 \sim C_{12}$ のカルボン酸又はその塩が存在する〔1〕～〔30〕のいずれかに記載の製造法。

〔32〕 反応中、さらに $C_1 \sim C_6$ のカルボン酸又はその塩が存在する〔1〕～〔30〕のいずれかに記載の製造法。

〔33〕 該カルボン酸又はその塩が、2-メチルプロパン酸、ピバル酸、又はそれらの塩である〔32〕記載の製造法。

〔34〕 該カルボン酸又はその塩が、ピバル酸である〔32〕記載の製造法。

発明の効果

[0020] 本発明によれば、遷移金属触媒を用いて、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することにより、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。

[0021] 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

[0022] 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。

[0023] 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。

[0024] 本発明において「 $C_1 \sim C_8$ 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。

[0025] 本発明において「 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基」とは、「 $C_1 \sim C_4$ 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。

[0026] 本発明において「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」とは、3～6個の炭素原子からなる環状アルキル基を意味し、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、及びシクロヘキシル基等が挙げられる。

[0027] 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。

[0028] 本発明において「ハロメチル基」とは、1個以上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。

[0029] 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、 $-OCO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ 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

エニル基)、又はジアゾニウム基 ($-N^+ \equiv N$) 等が挙げられる。また、脱離基を構成する、 $C_1 \sim C_4$ 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1~3個の、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_4$ アルキル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。

[0030] 「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、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-ブロモ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、 $-(C=O)-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル基)、ベンゾイル基、4-オキソ-ペンタノイル基、ヒバロイル基、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、 $-(C=O)NH-$ ($C_1 \sim C_4$ 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。

[0031] 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（オルトーニトロフェニル）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、オルトーニトロベンジル基、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、パラ-P-ベンジル基、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。

[0032] 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、オルトー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-フェニルヒドラジニル基、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) 及びウツツ (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、カルボキシ基の保護基として利用されるアミノ基であればよい。

[0033] 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」で定義するアルキル基の炭素数が1から4であるものを意味する。他の基における炭素数の扱いも同様である。

[0034] 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、フッ化塩、塩化塩、臭化塩、ヨウ化塩、及びテトラフルオロボラン塩等を挙げることができる。

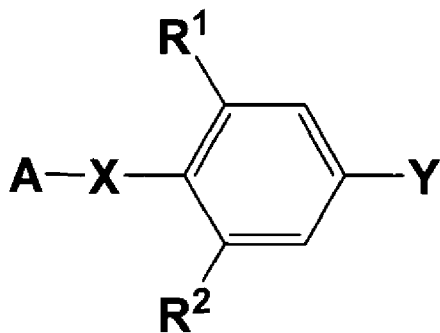
[0035] 本発明で使用する略称は以下の通りである。

TfO: トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、MsO: メタンスルホニルオキシ基、TsO: トルエンスルホニルオキシ基、Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基、i-Pr: イソプロピル基、i-Bu: イソブチル基、t-Bu: tert-ブチル基、MeO: メトキシ基、Ph: フェニル基、OAc: アセチルオキシ基、4-MeO-Ph: 4-メトキシフェニル基、Cy: シクロヘキシル基、Piv: ピバロイル基

本発明は、前記式(1)

[0036]

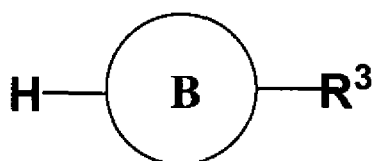
[化6]



(1)

[0037] で表される化合物と、下記式 (2)

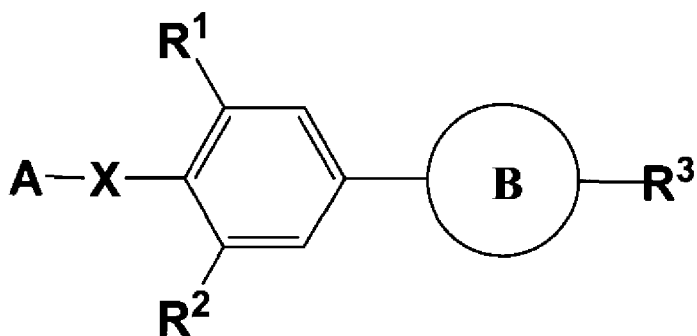
[0038] [化7]



(2)

[0039] で表される化合物とを、遷移金属化合物存在下において反応させることによる、下記式 (3)

[0040] [化8]



(3)

[0041] 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。

[0042] 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。[0043] 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。[0044] R^1 全体としては、水素原子が好ましい。

- [0045] 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。
- [0046] 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。
- [0047] 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。
- [0048] 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。
- [0049] 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。
- [0050] 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を表す。
- [0051] 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。
- [0052] A全体としては、 $C_1 \sim C_5$ アルキル基が好ましい。
- [0053] 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。
- [0054] 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

～C₄アルキル基)、-OSO₂- (フェニル基)、又はジアゾニウム基が好ましい。

[0055] Yとしての脱離基が、「-OCO₂- (C₁～C₄アルキル基)」、又は「-OSO₂- (C₁～C₄アルキル基)」である場合、かかるY中の「C₁～C₄アルキル基」としては、メチル基が好ましい。

[0056] Yとしての脱離基が「-OCO₂- (C₁～C₄アルキル基)」、又は「-OSO₂- (C₁～C₄アルキル基)」である場合、かかるY中の「C₁～C₄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。

[0057] Yとしての脱離基が「-OCO₂- (フェニル基)」、又は「-OSO₂- (フェニル基)」である場合、かかるY中の「フェニル基」は1～3個の、ハロゲン原子又はC₁～C₄アルキル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。

[0058] 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。

[0059] 「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、テトラフルオロボラン塩が好ましい。

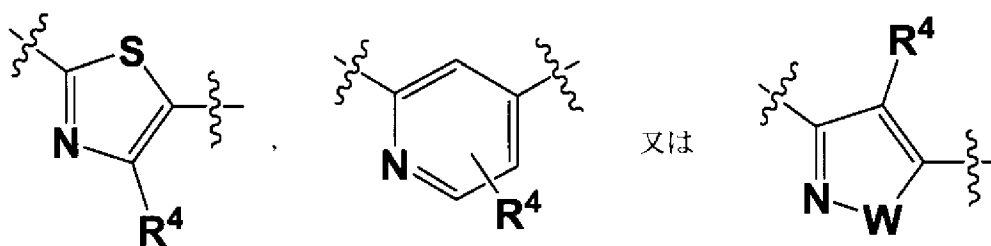
[0060] Y全体としては、ヨウ素原子、臭素原子、又はトリフルオロメタンスルホンルオキシ基等が好ましい。

[0061] 前記式(2)中、Hは、水素原子を表す。

[0062] 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。

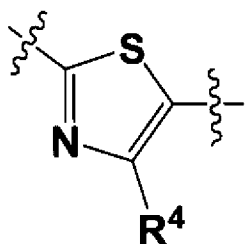
[0063]

[化9]



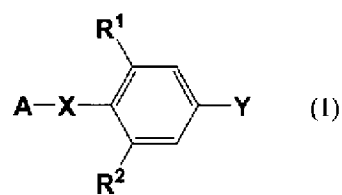
[0064] 中でも、以下の基が好ましい。

[0065] [化10]

[0066] 前記式(2)及び(3)中、 R^3 は、 COOR^{3a} 、又は COR^{3b} を表す。[0067] 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。[0068] R^{3a} としては、水素原子、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基が好ましい。[0069] 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。[0070] R^3 全体としては、 COOR^{3a} が好ましい。[0071] 前記式(2)及び(3)中、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基を表す。[0072] 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。[0073] R^4 における「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基」としては、メチル基が好ましい。[0074] R^4 全体としては、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基が好ましく、中でもメチル基が好ましい。

- [0075] 前記式（２）及び（３）中、Wは、酸素原子、又は硫黄原子を表す。
- [0076] 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。
- [0077] 式（１）に表される化合物の具体的な例を表１～４に、式（２）に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）に表される化合物は、かかる具体例に限定されるものではない。
- [0078]

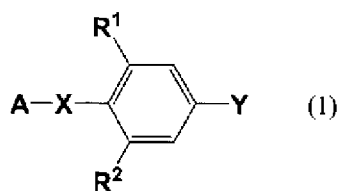
[表1]



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

[0079]

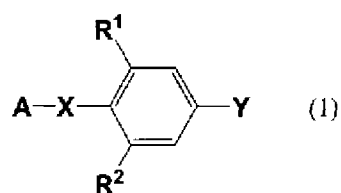
[表2]



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

[0080]

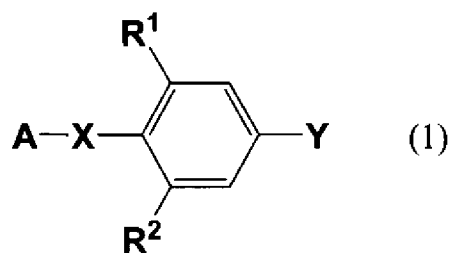
[表3]



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

[0081]

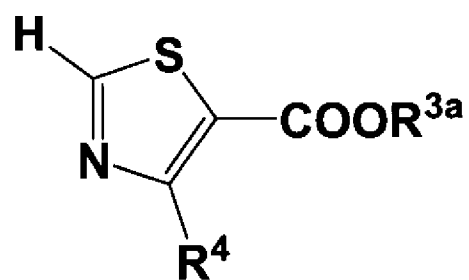
[表4]



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

[0082]

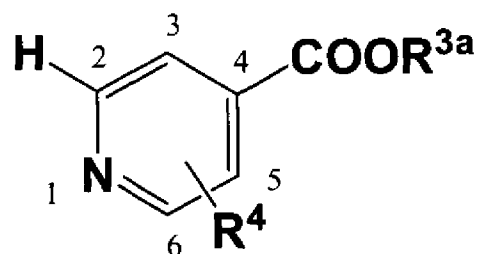
[表5]



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

[0083]

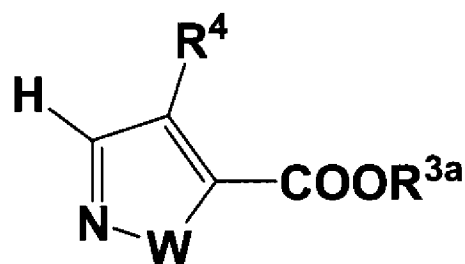
[表6]



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

[0084]

[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

[0085] 本発明の製造法は、触媒として遷移金属化合物を用いることが特徴である。本発明の製造法において、使用する遷移金属化合物における遷移金属はニッケル以外であり、銅、パラジウム、コバルト、鉄、ロジウム、ルテニウム、及びイリジウム等が挙げられる。中でも、銅、パラジウム、又はコバルトが好ましい。銅においては、0価のCu(0)、1価のCu(I)、及び2価のCu(II)が挙げられ、0価のCu(0)、又は1価のCu(I)が好ましい。パラジウムにおいては、0価のPd(0)、1価のPd(I)、

- 又は2価のPd (11) が好ましい。コバルトにおいては、0価のCo (0) 、1価のCo (1) 、2価のCo (11) 、及び3価のCo (111) が挙げられ、0価のCo (0) 、1価のCo (1) が好ましい。鉄においては、0価のFe (0) 、2価のFe (11) 、及び3価のFe (111) が挙げられ、2価のFe (11) 、又は3価のFe (111) が好ましい。ロジウムとしては、0価のRh (0) 、又は1価のRh (1) が好ましい。ルテニウムとしては、0価のRu (0) 、又は2価のRu (11) が好ましい。イリジウムとしては、0価のIr (0) 、1価のIr (11) 、2価のIr (11) 、3価のIr (111) 、及び4価のIr (1111) が挙げられ、3価のIr (111) が好ましい。
- [0086] Cu (1) の塩としては、塩化銅 (1) 、臭化銅 (1) 、酢酸銅 (1) 、テトラフルオロホウ酸銅、チオフェン-2-カルボン酸銅、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。
- [0087] Cu (11) の塩としては、フッ化銅 (11) 、塩化銅 (11) 、臭化銅 (11) 、ヨウ化銅 (11) 、酢酸銅 (11) 、ギ酸銅 (11) 、水酸化銅 (11) 、硝酸銅 (11) 、炭酸銅 (11) 、銅 (11) アセチルアセトナート、ホウ酸銅 (11) 、シユウ酸銅 (11) 、フタル酸銅 (11) 、酒石酸銅 (11) 、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (11) 、安息香酸銅 (11) 、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。
- [0088] 中でも、ヨウ化銅 (1) (Cu1) が好ましい。
- [0089] Pd (1) の塩としては、ジプロモジパラジウム (1) 、及びその水和物等が挙げられる。
- [0090] Pd (11) の塩としては、酢酸パラジウム (11) 、ジプロピオン酸パラジウム (11) 、フタジ酸パラジウム (11) 、2-メチルプロピオン酸パラジウム (11) 、3-メチルフタジ酸パラジウム (11) 、2-エチルフタジ酸パラジウム (11) 、ピバリン酸パラジウム (11) 、3-ジメチルフタジ酸パラジウム (11) 、2, 3, 3-トリメチルフタジ酸パラジウム (11) 、トリフルオロ酢

酸パラジウム (11)、硝酸パラジウム (11)、塩化パラジウム (11)、臭化パラジウム (11)、ヨウ化パラジウム (11)、パラジウム (11)、アセチルアセトナート、過塩素酸パラジウム (11)、クエン酸パラジウム (11)、シクロヘキサノ酪酸パラジウム (11)、安息香酸パラジウム (11)、ステアリン酸パラジウム (11)、チオシアソ、スルホアミンパラジウム (11)、炭酸パラジウム (11)、酸パラジウム (11)、トリフルオロメタンホルン酸パラジウム (11)、ピス (4 - ジエチルアミノジチオベンジル) パラジウム (11)、シア、パラジウム (11)、フッ化パラジウム (11)、ホウ化パラジウム (11)、ホウ酸パラジウム (11)、次亜リン酸パラジウム (11)、硫酸、アセモニウムパラジウム (11)、水酸化パラジウム (11)、シクロペンタジエンルパラジウム (11)、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。中でも、酢酸パラジウム (11)、 $(\text{Pd}(\text{OAc})_2)$ 、プロピオン酸パラジウム (11)、 $(\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、2-メチルプロピオン酸パラジウム (11)、 $(\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2)$ 、 $(\text{Pd}(\text{OPiV})_2)$ 、塩化パラジウム (1)、 (PdCl_2) 、臭化パラジウム (1)、 (Pd_2Br_2) 、又は水酸化パラジウム (11)、 $(\text{Pd}(\text{OH})_2)$ が好ましく、特に酢酸パラジウム (11)、 $(\text{Pd}(\text{OAc})_2)$ 、プロピオン酸パラジウム (11)、 $(\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、2-メチルプロピオン酸パラジウム (11)、 $(\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2)$ 、 $(\text{Pd}(\text{OPiV})_2)$ 、塩化パラジウム (1) が好ましい。

[0091] コバルト (11) の塩としては、酢酸コバルト (11)、硝酸コバルト (11)、塩化コバルト (11)、臭化コバルト (11)、ヨウ化コバルト (11)、コバルト (11) アセチルアセトナート、過塩素酸コバルト (11)、クエン酸コバルト (11)、シユウ酸コバルト (11)、フタル酸コバルト (11)、グルコン酸コバルト (11)、安息香酸コバルト (11)、乳酸コバルト (11)、ステアリン酸コバルト (11)、スルホアミン酸

バルト (I I)、炭酸コバルト (I I)、チオシアン酸コバルト (I I)、フッ化コバルト (I I)、リン酸コバルト (I I)、硫酸コバルト (I I)、水酸化コバルト (I I)、硫化コバルト (I I)、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。中でも、酢酸コバルト (I I) ($\text{Co}(\text{OAc})_2$) が好ましい。

[0092] コバルト (I I I) の塩としては、フッ化コバルト (I I I)、塩化コバルト (I I I)、臭化コバルト (I I I)、ヨウ化コバルト (I I I)、コバルト (I I I) アセチルアセトナート、硫酸コバルト (I I I)、硝酸コバルト (I I I)、リン酸コバルト (I I I)、過塩素酸コバルト (I I I)、クエン酸コバルト (I I I)、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

[0093] 鉄 (I I) の塩としては、フッ化鉄 (I I)、塩化鉄 (I I)、臭化鉄 (I I)、ヨウ化鉄 (I I)、硫酸鉄 (I I)、硝酸鉄 (I I)、シュウ酸鉄 (I I)、フマル酸鉄 (I I)、酢酸鉄 (I I)、乳酸鉄 (I I)、グルコン酸鉄 (I I)、安息香酸鉄 (I I)、ステアリン酸鉄 (I I)、鉄 (I I) アセチルアセトナート、硫化鉄 (I I)、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

[0094] 鉄 (I I I) の塩としては、フッ化鉄 (I I I)、塩化鉄 (I I I)、臭化鉄 (I I I)、ヨウ化鉄 (I I I)、硫酸鉄 (I I I)、リン酸鉄 (I I I)、過塩素酸鉄 (I I I)、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

[0095] ロジウム (I) の塩としては、塩化ロジウム (I)、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

[0096] ルテニウム (I I) の塩としては、塩化ルテニウム (I I)、及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

[0097] イリジウム (I I I) の塩としては、塩化イリジウム (I I I)、臭化イリジウム (I I I)、酢酸イリジウム (I I I)、イリジウム (I I I) カルボニル、アセチルアセトナトイリジウム (I I I)、ヘキサクロロイリジ

ウム (111) 酸カリウム、ペンタクロロニトロシルイリジウム (111) カリウム、2, 4-ペンタゾニオン酸イリジウム (111)、ペンタメチルシクロペンタジエニルイリジウム (111) ジクロリド二量体、二塩化 (ペンタメチルシクロペンタジエニル) イリジウム (111) 二量体、[ペンタメチルシクロペンタジエニル] 塩化水素イリジウム] 二量体及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

[0098]

これらの遷移金属化合物は、混合物として使用してもよい。

[0099]

これら遷移金属化合物のうち、特に好ましい金属種としては、パラジウム

である。

[0100]

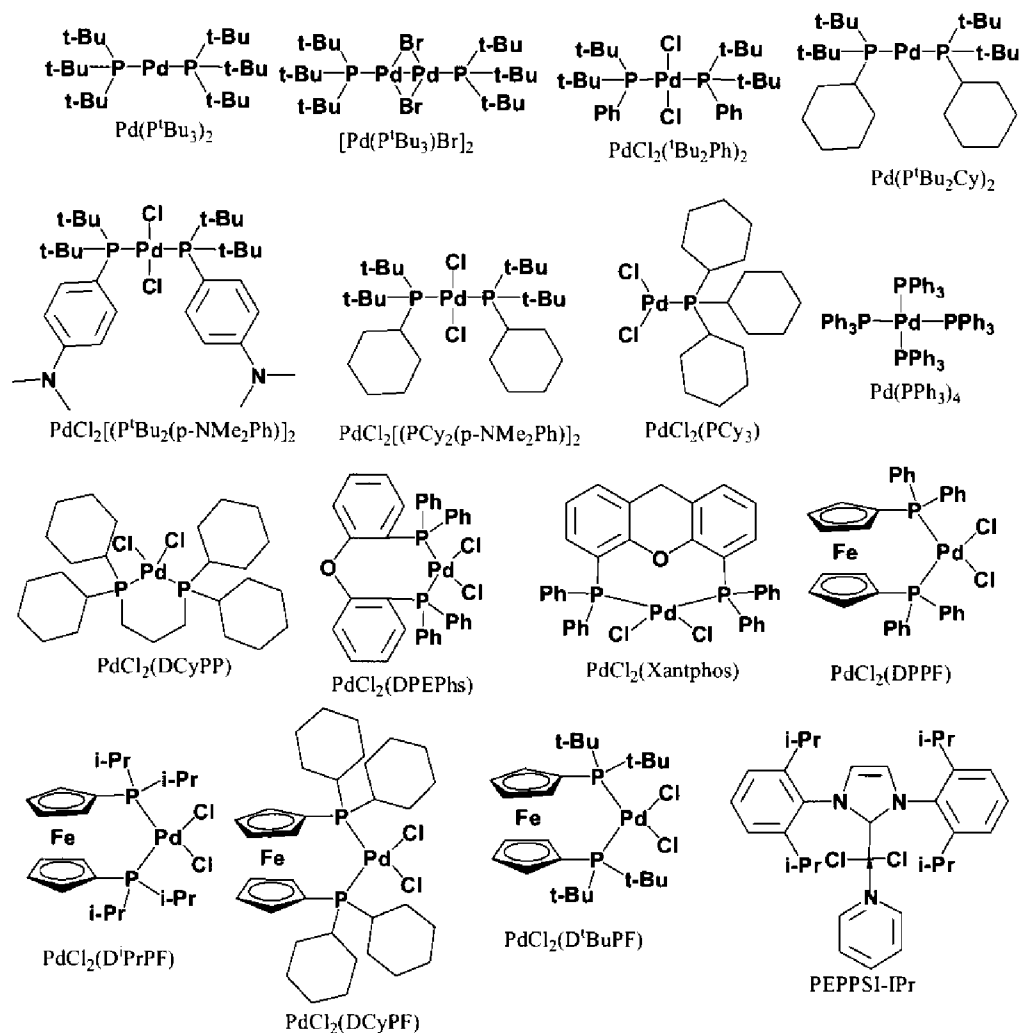
これら遷移金属化合物としては、配位子を事前に配位させた化合物を使用

してもよい。そのような配位子が配位した遷移金属化合物としては、例えば

、以下の遷移金属化合物が挙げられる。ただし、この限りではない。

[0101]

[化11]



[0102] 本発明の製造法において、遷移金属化合物とともに、遷移金属に配位し得る配位子を存在させてもよい。反応中、遷移金属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上のC-H結合とを選択性が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。

[0103] 単座の配位子としては、 $PR^5R^6R^7$ 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、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル基、フェニル基、ビフェニル基、フェノキシ基、フリル基を表す。 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル基はさらに $C_1\sim C_4$ アルキル基で置換されてもよい。フェニル基はさらにメチル基、スルホン酸またはその塩で置換されてもよい。ビフェニル基はさらにそれぞれ独立して、 $C_1\sim C_4$ アルキル基、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ基、ジメチルアミノ基で置換されてもよい。）、トリエチルアミン、及びピリジン等が挙げられる。

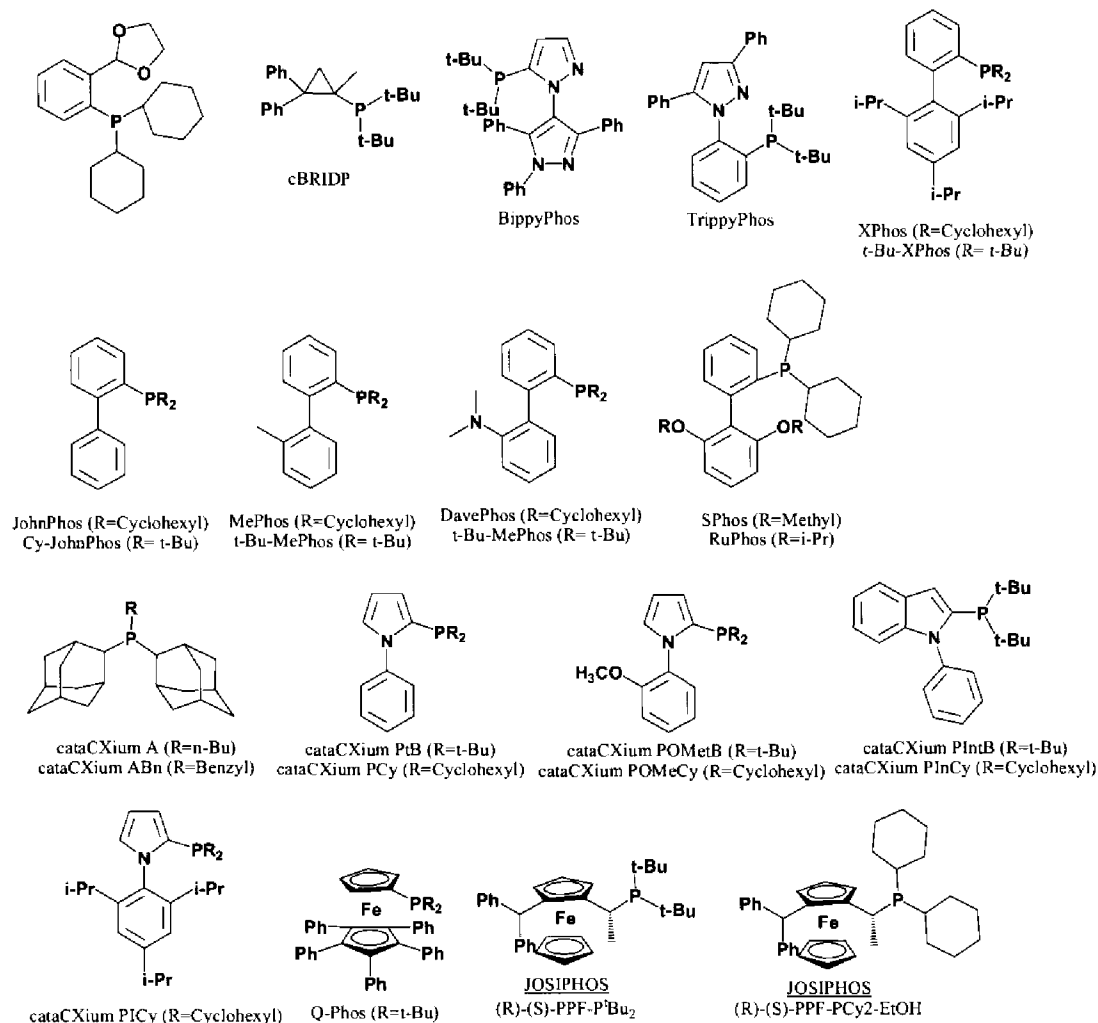
[0104] $PR^5R^6R^7$ で表されるホスフィン系配位子としては、例えば、*tert*-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、イソブチルジシクロヘキシルホスフィン、(*n*-ブチル)ジシクロヘキシルホスフィン、イソプロピルジシクロヘキシルホスフィン、(*n*-プロピル)ジシクロヘキシルホスフィン、エチルジシクロヘキシルホスフィン、メチルジシクロヘキシルホスフィン、シクロプロピルジシクロヘキシルホスフィン、シクロブチルジシクロヘキシルホスフィン、*tert*-ブチルジシクロオクチルホスフィン、*tert*-ブチルジシクロヘプチルホスフィン、*tert*-ブチルジシクロペンチルホスフィン、*tert*-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（オルトトリイル）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（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-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*-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*-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*-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、*c*BRIDP、*BippyPhos*、*TrippyPhos*、*XPhos*（2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 4', 6'-トリイソプロピルー-1, 1'-ビフェニル）、*t*-Bu-*XPhos*、*JohnPhos*、*Cy-JohnPhos*、*MePhos*、*t*-Bu-*MePhos*、*DavePhos*、*t*-Bu-*DavePhos*、*SPhos*、*RuPhos*（2-ジシクロヘキシルホスフィノー-2', 6'-ジイソプロポキシー-1, 1'-ビフェニル）、*cataCXium A*、*cataCXium ABn*、*cataCXium PtB*、*cataCXium PCy*、*cataCXium POMetB*、*cataCXium POMeCy*、*cataCXium PIntB*、*cataCXium PInCy*、*cataCXium PICy*、*Q-Phos*、*JOSIPHOS*等、及びこれらの混合物が挙げられる。

[0105]

[化12]

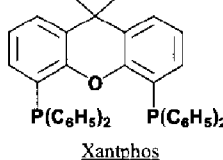
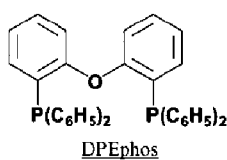
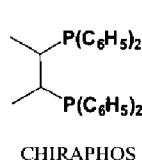
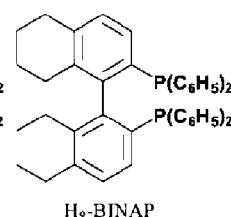
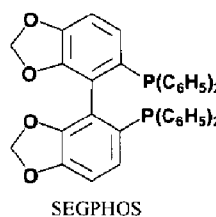
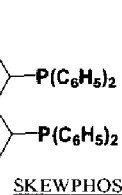
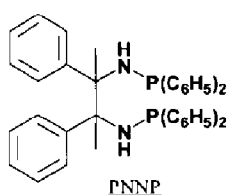
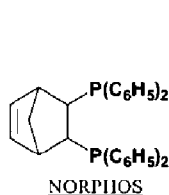
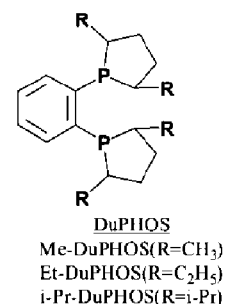
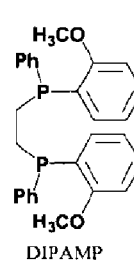
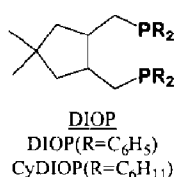
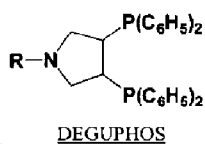
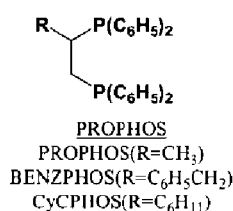


[0106] 二座の配位子としては、2, 2'-ビピリジル、4, 4'-(tert-ブチル)ビピリジル、フェナントロリン、2, 2'-ビピリミジル、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン、2-(ジメチルアミノ)エタノール、テトラメチルエチレンジアミン、N, N-ジメチルエチレンジアミン、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、2-アミノメチルピリジン、(NE)-N-(ピリジン-2-イルメチリデン)アニリン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1, 1'-ビス(tert-ブチル)フェロセン、ジフェニルホスフィノメタン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1, 3-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, 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, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ) ベンゼン、1, 5-シクロオクタジエン、BINAP、BIPHEMP、PROPHOS、DIOP、DEGUPHOS、DIPAMP、DuPHOS、NORPHOS、PNNP、SKEWPHOS、BPPFA、SEGP HOS、CHIRAPHOS、DPEphos、Xantphos等、及びこれらの混合物が挙げられる。

[0107] [化13]

DPEphos



[0108] 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-パラートリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-パラ-第3級ブチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-メタートリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジ-3, 5-ジメチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

ル、2, 2'-ビス(ジーパラメトキシフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジシクロペンチルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2, 2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2-ジ(β -ナフチル)ホスフィノ-2'-ジフェニルホスフィノ-1, 1'-ビナフチル、及び2-ジフェニルホスフィノ-2'-ジ(p-パラートリフルオロメチルフェニル)ホスフィノ-1, 1'-ビナフチル等が挙げられる。

[0109] BIPHEMPとしては、BIPHEMPの誘導体も含まれ、具体例としては、2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメチル-4, 4'-ビス(ジメチルアミノ)-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2', 4, 4'-テトラメチル-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2', 3, 3'-テトラメトキシ-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2', 4, 4'-テトラメチル-3, 3'-ジメトキシ-6, 6'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス(ジーパラトリルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス(ジーパラ-tert-ブチルフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル、及び2, 2', 4, 4'-テトラメチル-3, 3'-ジメトキシ-6, 6'-ビス(ジーパラメトキシフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビフェニル等が挙げられる。

[0110] 本発明の反応に使用する配位子は、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、及びテトラフルオロホウ酸塩等が挙げられる。

[0111] パラジウム触媒を用いる場合、配位子としては、ホスフィン系配位子が好ましい。中でも、 $PR^5R^6R^7$ で表されるホスフィン系配位子が好ましい。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-ジシクロヘキシルホスフィノー2'，6'-ジイソプロポキシ-1，1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2'，4'，6'-トリイソプロピル-1，1'-ビフェニル、又はそれらの塩が好ましく、さらにはトリ（*tert*-ブチル）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。

[0112] 配位子を事前に配位させる場合も、好ましい配位子をパラジウムに配位子させて使用することができる。

[0113] 配位子は、混合物として使用してもよい。また、配位子は、事前に遷移金属化合物に配位させて使用することもできる。なお、本発明の反応に使用する配位子は、場合によっては使用しなくてもよい。

[0114] 本発明の製造法は、遷移金属化合物とともに塩基を併用してもよい。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、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、カリウム塩、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、マグネシウム塩）、テトラ（ $C_1 \sim C_4$ のアルキル）アンモニウム塩（フッ化物塩、塩化物塩、臭化物塩）、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、又はイミダゾール等が好ましい。

[0115] 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、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*-プロピルオキシド、イソプロピルオキシド、*n*-ブチルオキシド、イソブチルオキシド、*tert*-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、ネオペンチルオキシド、1-メチルプロピルオキシド、*n*-ヘキシルオキシド、イソヘキシルオキシド、1,1-ジメチルブチルオキシド、2,2-ジメチルブチルオキシド、及び3,3-ジメチルブチルオキシド等が挙げられる。また、これらの混合物を用いてもよい。

[0116] 本発明の反応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、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。また、これらの混合物を用いてもよい。

[0117] パラジウム触媒を用いる場合、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、又はフッ化テトラ*n*-ブチルアンモニウムが好ましく、特に、炭酸カリウム、又は炭酸セシウムが好ましい。

[0118] 銅触媒を用いる場合の好ましい塩基は、リン酸カリウムであり、コバルト触媒を用いる場合の好ましい塩基はフッ化セシウムである。

[0119] 本発明の反応に使用する塩基は、場合によっては使用しなくてもよい。

[0120] 本発明の製造法は、遷移金属化合物とともに遷移金属を還元する還元剤を併用してもよい。例えば、亜鉛等が挙げられる。

[0121] 本反応の製造法において、銀塩を添加してもよい。銀塩を添加することにより、式（3）で表される化合物の収率をさらに上げることができる。かかる銀塩としては、例えば、炭酸銀等が挙げられる。

$$1 = (1 - \lambda) \frac{1}{1 - \lambda} + \lambda \frac{1}{1 - \lambda} = 1 - \lambda + \lambda = 1$$

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 $C_1 \sim C_{12}$ のカルボン酸又はその塩は混合物を用いてもよい。 $C_1 \sim C_{12}$ 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 ～ 12 個のものであり、ハロゲン原子、オキシ基、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、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘキサン酸、4-メチルヘキサン酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘキサン酸、ヘキサン酸、3-メチルヘキサン酸、3-メチルヘキサン酸、2-メチルヘキサン酸、2-メチルヘキサン酸、5-メチルヘキサン酸、2, 2-ジメチルヘキサン酸、2, 3-ジメチルヘキサン酸、2-メチルブタン酸、2-プロピルペンタン酸、2-エチルヘキサン酸、2-メチルヘブタン酸、3-メチルヘブタン酸、4-メチルヘブタン酸、6-メチルヘブタン酸、2, 2-ジメチルヘブタン酸、3-メチルヘブタン酸、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、 α -メチルシナミル酸、シクロプロピル酢酸、3-シクロプロピル酢酸、 α -メチルシクロプロピル酢酸、シクロブチル酢酸、シクロヘキシル酢酸、シクロヘキシル酢酸、3-オキシシクロヘキシル酢酸、シクロヘキシル酢酸、シクロヘブタンカルボン酸、1-メチルシクロヘキシル酢酸、2-メチルシクロヘキシル酢酸、2, 2-ジメチルシクロヘキシル酢酸、2, 3-ジメチルシクロヘキシル酢酸、2, 3-トリメチルシクロヘキシル酢酸、2-メチルシクロヘキシル酢酸、1-(4-メチルフェニル)-1-シクロプロピルカルボン酸、1-(4-メチルフェニル)-1-シクロプロピルカルボン酸、2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロヘキシル酢酸、2-オクタリン

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-(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、1, 2-ジメチル-シクロプロ
 パンジカルボン酸、4-メチルシクロプロパンカルボン酸、4-エチルシク
 ロプロパンカルボン酸、3-メトキシシクロプロパンカルボン酸、3-クロロ
 シクロプロパンカルボン酸、4-クロロシクロプロパンカルボン酸、3-オキソ-シク
 ロプロパンカルボン酸、3, 3-ジメチルシクロプロパンカルボン酸、1-メチ
 ルシクロペンタンカルボン酸、3-シクロペンチンカルボン酸、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カルボン酸、4-メ
 チルシクロヘキサカルボン酸、2-メチルシクロヘキサカルボン酸、3
 -メチルシクロヘキサカルボン酸、シクロオクタシカルボン酸、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、スピロ [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、スピロ [6. 1. 0] ノナン-9-カルボン酸、スピロ [2. 2. 1]
 ヘプタン-1-カルボン酸、スピロ [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-ブロモ-アダマンタン-1-カルボン酸、5-ブロモ-3-メチル-アダマンタン-1-カルボン酸、5-ブロモ-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-ジフルオロブタン酸、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。

[0123] $C_1 \sim C_{12}$ 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く、ハロゲン原子およびエーテル結合を含んでもよいカルボン酸がより好ましい。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、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、及びシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸等が挙げられる。

[0124] 中でも、カルボキシル基が一つである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、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。

[0125] さらに、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もしくは1である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、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。

[0126] 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、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。

[0127] さらに特には、炭素数が1~8のカルボン酸が好ましく、炭素数が1~6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、シクロプロパン酸、及びシクロペンタン酸等が挙げられる。より特に、2-メチルプロパン酸、又はピバル酸が好ましい。

[0128] 本発明の反応に使用する $C_1 \sim C_{12}$ カルボン酸は、塩として使用してもよい。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アルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩などの金属塩、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、 G -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' -ジベンジリ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、 p -ペラジン塩、 α -トラマチルアモニウム塩、トリアス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどの有機塩などのアミン塩が挙げられる。

[0129] 本発明の反応に使用する C_{12} カルボン酸及びその塩は、通常、添加剤とされる。

として使用し得るが、遷移金属化合物のカルボン酸塩（例えば、プロピオン酸パラジウム（ 11 ））として入手可能又は製造が容易であれば、遷移金属化合物のカルボン酸塩を使用してもよい。

[0130] 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なうこともできる。反応時間は、 $0.1\sim 72$ 時間であり、好ましくは、 $0.1\sim 48$ 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。

[0131] 本発明の製造法に使用する溶媒としては、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、

シクロヘキサン、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、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、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 ）、 t -ブチルエーテル、メチルエーテル、 α -クロロプロパン、ジオキサン 等）、エステル類（酢酸エチル、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 ）、 N -メチルピロリドン（ NMP ）

P) 等)、ニトリル類(アセトニトリル、プロピオニトリル 等)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、及びこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

[0132] 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、80モル%~120モル%の範囲である。

[0133] 本発明の製造法に使用する遷移金属化合物、配位子の使用量は、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20モル%以下の範囲である。配位子は場合によっては使用しなくてもよい。

[0134] 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500モル%以下の範囲である。

[0135] 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、100倍以下である。さらに好ましくは、20倍以下である。

[0136] 本発明の製造法で使用する、式(1)の化合物、式(2)の化合物、遷移金属化合物、配位子、塩基、 $C_1 \sim C_{12}$ のカルボン酸、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。

[0137] 本発明の製造法で使用する、 $C_1 \sim C_{12}$ のカルボン酸の使用量は使用する遷移金属化合物の50000モル%以下で使用してよい。好ましくは5000モル%以下であり、さらに好ましくは1000モル%以下であり、特に好ましくは500モル%以下である。

[0138] 本発明の製造法で使用する、銀塩の使用量は式(1)の化合物の500モル%以下である。好ましくは200モル%以下である。

[0139] 「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

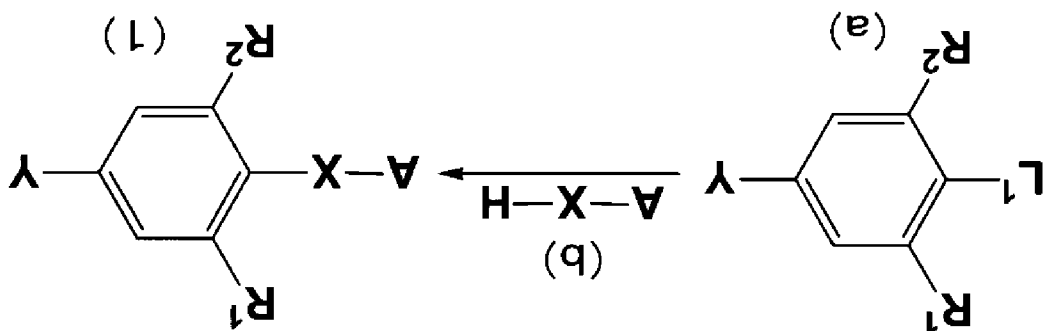
の物質の濃度を表す。

[0140] 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。

合成法 (1)

[0141] [化14]



[0142] 反応式中、Xは酸素原子であり、R¹、R²、A、Yは式 (1) の定義と同

じである。L¹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。

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) に示される化合物を製

造することができる。

[0143] 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、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、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、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)、ネトロヒドロ

フラン、ジオキサン 等)、エステル類 (酢酸エチル、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)、N-メチルピロリドン (NMP) 等)、ニトリル類 (アセ

トニトリル、プロピオニトリル 等)、ジメチルスルホキシド (DMSO)

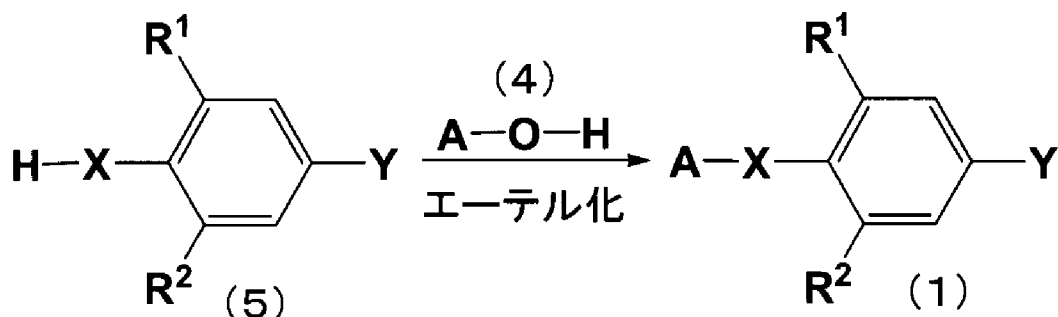
、水、及びこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

[0144] 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、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、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、ジアザビスクロウンデセン、ジアザビスクロオクタン、及びイミダゾール等を挙げることができる。

[0145] 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。

[0146] 合成法（２）

[0147] [化15]



[0148] 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（DIA）、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

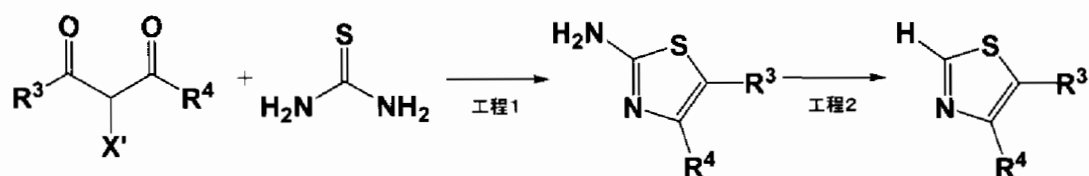
を行うことができる。

[0149] 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)に示される化合物を製造することができる。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] [化16]



[0153] 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' はハロゲン原子を示す。

[0154] 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, Pe

rk in Transactions 1: Organic and Bio-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)に示されるチアゾール誘導体を合成することができる。

[0155] 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。

[0156] 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〕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。

実施例

[0157] 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。

[0158] 本実施例において、分析、精製は、以下の機器等を使用した。

[0159] TLC: E. Merck silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm)

Flash column chromatography: Biotage Flash, Si40

Preparative thin-layer chromatography (PTLC) : Merck silica gel 60 F₂₅₄ (1mm)

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: 1.2mL/min

測定温度: 40°C

A Solv: 5%MeCN/95%H₂O+0.05%TFA

B Solv: 95%MeCN/5%H₂O+0.05%TFA

MS-mode: ESI+

ESI Voltage: 4.5KV

Source Temp: 130°C

Desolvation Temp: 320°C

[0160]

[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

[0161] 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 (δ 0.0 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=multiplet, br=broad signal) .

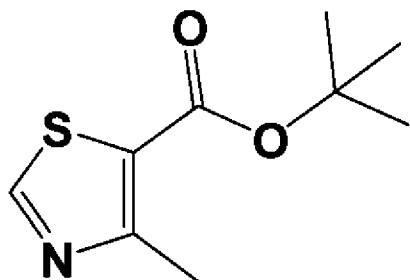
なお、参考例及び実施例の ^1H -NMRにおいて、カルボン酸におけるプロトンシグナルは溶媒等の測定条件により、確認できない場合もある。

[参考例1]

tert-ブチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレートの合成

[0162]

[化17]



[0163] 4-メチルー5-チアゾールカルボン酸（1.36 g, 9.48 mmol）と塩化チオニル（28.7 mL）との混合物を80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して塩化チオニルを除去し、得られた粗体を減圧乾燥した。この粗体のジクロロメタン（5.68 mL）溶液に、tert-ブタノール（2.84 mL）とピリジン（16.9 mL）を加えて、60℃で終夜攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、得られた粗体に飽和炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、酢酸エチルを分離後、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に酢酸エチルを加え、抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシ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＝85／15）で精製し、表題化合物（964 mg）を得た。収率51%。

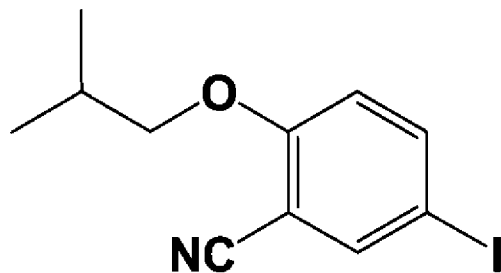
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.72（s, 1H）, 2.74（s, 3H）, 1.58（s, 9H）.

[参考例2]

5-ヨード-2-イソブトキシベンゾニトリルの合成

[0164]

[化18]



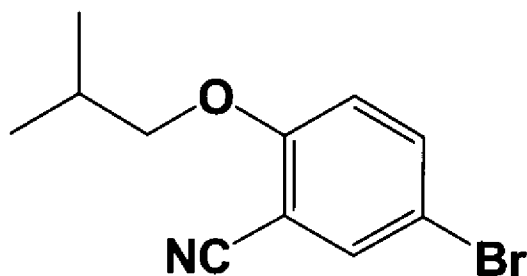
[0165] 2-メチルー1-プロパノール（0.56 mL, 6.06 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム（242 mg, 60% suspension in mineral oil, 6.06 mmol）を少しずつ加えた。懸濁した反応液を0℃で5分間攪拌した後、温度を23℃まで上昇させた後、室温で10分間攪拌し、再び0℃に冷却した。反応液に2-フルオロ-5-ヨードベンゾニトリル（1.0 g, 4.04 mmol）を加え、反応液を室温まで温度上昇させ、1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液に水（20 mL）を加え、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水（3×30 mL）で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシ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＝98／2）で精製し、表題化合物（950 mg）を得た。収率78%。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ 7.81（d, $J=2.2$ Hz, 1H）, 7.76（dd, $J=8.8$ Hz, 2.2 Hz, 1H）, 6.72（d, $J=8.8$ Hz, 1H）, 3.80（d, $J=6.3$ Hz, 2H）, 2.21–2.11（m, 1H）, 1.06（d, $J=6.8$ Hz, 6H）.

[参考例3]

5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリルの合成

[0166] [化19]



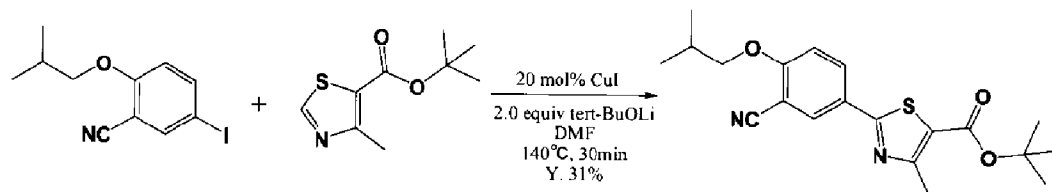
[0167] 水素化ナトリウム（1.64 g, 60% suspension in mineral oil, 37.5 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（50 mL）懸濁液を0℃に冷却した後、2-メチルー1-プロパノール（3.47 mL, 37.5 mmol）を少しずつ加えた。反応液を室温で20分間攪拌した。再び、反応液を0℃に冷却し、2-フルオロ-5-ブロモベンゾニトリル（5.00 g, 25.0 mmol）を少しずつ加えた後、反応液を室温で15時間攪拌した。反応終了後、水（100 mL）を加え、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水（2×50 mL）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, $J=2.4$ Hz, 1H）, 7.60（d, $J=9.0$ Hz, 2.4 Hz, 1H）, 6.84（d, $J=8.8$ Hz, 1H）, 3.81（d, $J=6.6$ Hz, 2H）, 2.22–2.12（m, 1H）, 1.06（d, $J=6.6$ Hz, 6H）。

[実施例1]

tert-ブチル 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-カルボキシレートの合成

[0168] [化20]



[0169] 反応容器に、参考例1で得られた *tert*-ブチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (49.8 mg, 0.25 mmol)、参考例2で得られた 5-ヨード-2-イソブトキシベンゾニトリル (112.9 mg, 0.375 mmol)、及び無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.25 mL) を加えた。窒素雰囲気下、*tert*-ブトキシリチウム (40.0 mg, 0.5 mmol) とヨウ化銅 (I) (9.5 mg, 0.05 mmol) を加えた後、140°C に加熱し、30 分間攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別除去した後、有機溶媒を減圧濃縮し、得られた粗体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=4/1) で精製し、表題化合物 (29.2 mg) を得た。収率 31%。

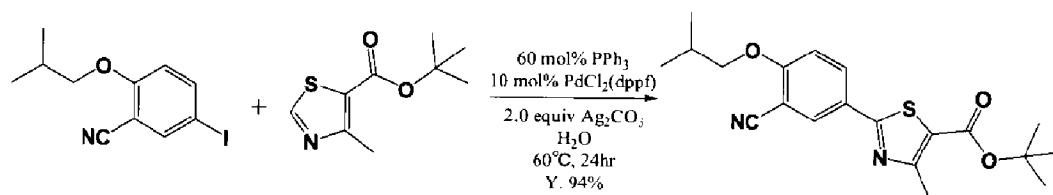
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.24–2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.09 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) .

[実施例 2]

tert-ブチル 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-カルボキシレートの合成

[0170]

[化21]



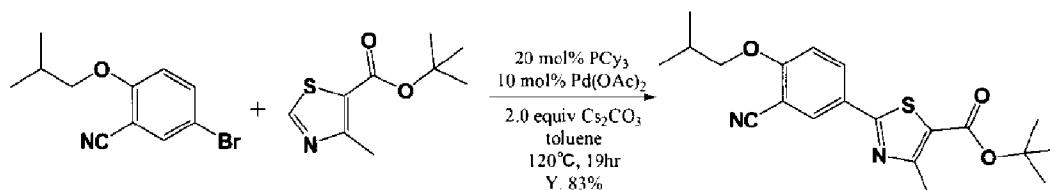
[0171] 反応容器に、参考例1で得られた *tert*-ブチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (49.8 mg, 0.25 mmol)、参考例2で得られた 5-ヨード-2-イソブトキシベンゾニトリル (112.9 mg, 0.375 mmol)、及び水 (0.5 mL) を加えた。窒素雰囲気下、塩化パラジウム (II) の2配位の 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン錯体 [PdCl₂(dppf)] (20.7 mg, 0.025 mmol)、トリフェニルホスフィン (39.3 mg, 0.15 mmol) と炭酸銀 (138.4 mg, 0.5 mmol) を加えた後、60°C に加熱し、24 時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液に酢酸エチル (2.5 mL) を加え、不溶物をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別除去した後、有機溶媒を減圧濃縮し、得られた粗体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=3/1) で精製し、表題化合物 (87.6 mg) を得た。収率 94%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 6H).

[実施例3]

tert-ブチル 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-カルボキシレートの合成

[0172] [化22]



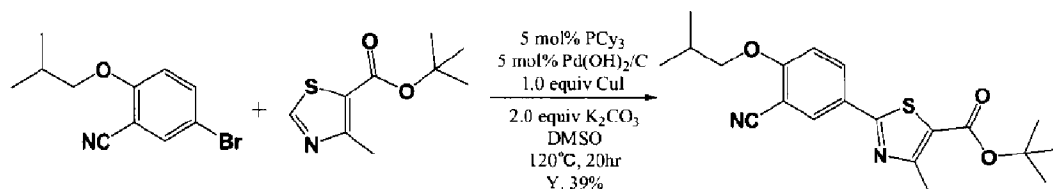
[0173] 試験管型反応容器（50 mL）に、参考例 1 で得られた tert-ブチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート（598 mg, 3.0 mmol）、参考例 3 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンズニトリル（762 mg, 3.0 mmol）、酢酸パラジウム（67.4 mg, 0.30 mmol）、トリ（シクロヘキシル）ホスフィン（168 mg, 0.60 mmol）、炭酸セシウム（1.95 g, 6.0 mmol）、トルエン（11 mL）を加えた後、反応容器に窒素を充填し密栓した状態で、120°C に加熱し、19 時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチル（30 mL）を加え、不溶物をろ別除去した。ろ液に 0.1 mol/L 塩酸（20 mL）を加え、有機相を抽出・分離した。さらに水相を酢酸エチル（20 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（30 mL）、飽和食塩水（30 mL）で洗浄した後、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、有機溶媒を減圧濃縮し、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＝7／1）で精製し、表題化合物（930 mg）を得た。収率 83%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=2.44 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.78 Hz, 2.20 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.78 Hz, 1H), 3.90 (d, J=6.59 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.09 (d, J=6.83 Hz, 6H).

[実施例 4]

tert-ブチル 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-カルボキシレートの合成

[0174] [化23]



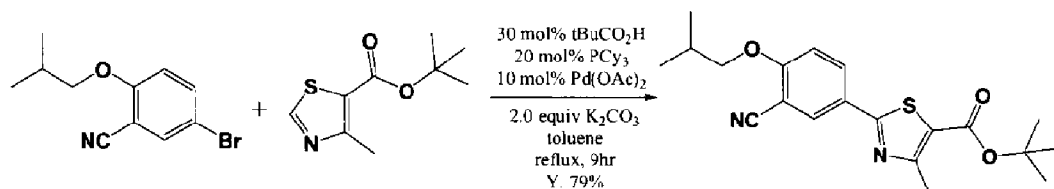
[0175] 試験管型反応容器に、参考例 1 で得られた *tert*-ブチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (180 mg, 0.903 mmol)、参考例 3 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル (230 mg, 0.903 mmol)、水酸化パラジウム (31.7 mg, 0.045 mmol)、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン (12.7 mg, 0.045 mmol)、炭酸カリウム (250 mg, 1.81 mmol)、ヨウ化銅 (172 mg, 0.903 mmol)、ジメチルスルホキシド (3.0 mL) を加えた後、反応容器に窒素を充填し密栓した状態で、120°C に加熱し、20 時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチル (10 mL) と水 (10 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶液をセライトを通じてろ過し、酢酸エチル (20 mL)、水 (10 mL) で洗浄した。ろ液から有機相を分離し、水相をさらに酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、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、有機溶媒を減圧濃縮し、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=49/1~4/1) で精製し、表題化合物の粗体 (188 mg) を得た。これをさらにエタノール (3 mL) に加熱溶解後 (80°C)、10°C まで冷却した後、析出した固体をろ別し、エタノール (2 mL) で洗浄した。固体を室温で減圧乾燥し、表題化合物 (132 mg) を得た。収率 39%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J=2.20\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=8.90\text{Hz}$, 2.32Hz, 1H), 7.00 (d, $J=9.02\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=6.59\text{Hz}$, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.24–2.15 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.09 (d, $J=6.83\text{Hz}$, 6H).

[実施例 5]

tert-ブチル 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-カルボキシレートの合成

[0176] [化24]



[0177] 反応容器に、参考例 1 で得られた *tert*-ブチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (598mg, 3.0mmol)、参考例 3 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル (762mg, 3.0mmol)、酢酸パラジウム (67.4mg, 0.30mmol)、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン (168mg, 0.60mmol)、炭酸カリウム (829mg, 6.0mmol)、トルエン (10mL)、ピバル酸 (92mg, 0.90mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、室温で 30 分攪拌し、さらに加熱還流させて、9 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 (20mL) と酢酸エチル (20mL) を加え、有機相を抽出・分離した。さらに水相を酢酸エチル (20mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別除去した後、有機溶媒を減圧濃縮し、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=100/0→0/100) で精製し、表題化合物 (880mg) を得

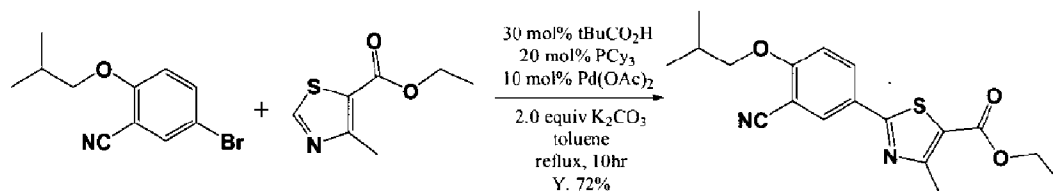
た。収率 79%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J=2.20\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=8.78\text{ Hz}$, 2.20 Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.78\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=6.34\text{ Hz}$, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.09 (d, $J=6.59\text{ Hz}$, 6H)。

[実施例 6]

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-カルボキシレートの合成

[0178] [化25]



[0179] 反応容器に、エチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (514 mg, 3.0 mmol)、参考例 3 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル (762 mg, 3.0 mmol)、酢酸パラジウム (67.4 mg, 0.30 mmol)、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン (168 mg, 0.60 mmol)、炭酸カリウム (829 mg, 6.0 mmol)、トルエン (10 mL)、ピバル酸 (92 mg, 0.90 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、室温で 30 分攪拌し、さらに加熱還流させて、10 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 (20 mL) と酢酸エチル (20 mL) を加え、有機相を抽出・分離した。さらに水相を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別除去した後、有機溶媒を減圧濃縮し、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=100/0→0/100

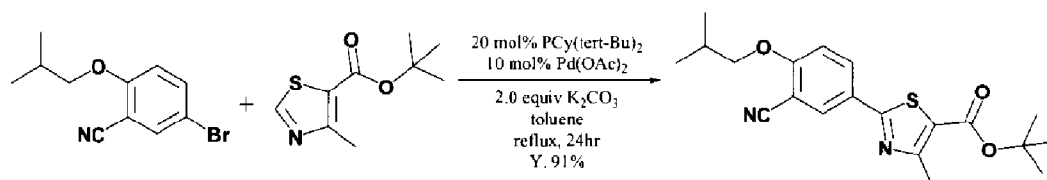
0) で精製し、表題化合物 (734 mg) を得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J=2.44$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=8.78$ Hz, 2.20 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.07$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J=6.34$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.26–2.16 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.19$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=6.83$ Hz, 6H) .

[実施例 7]

tert-ブチル 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-カルボキシレートの合成

[0180] [化26]



[0181] 反応容器に、参考例 1 で得られた *tert*-ブチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (598 mg, 3.0 mmol)、参考例 3 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル (801 mg, 3.15 mmol)、酢酸パラジウム (67.4 mg, 0.30 mmol)、ジ(*tert*-ブチル)シクロヘキシルホスフィン (137 mg, 0.60 mmol)、炭酸カリウム (829 mg, 6.0 mmol)、トルエン (10 mL) を加えた後、窒素雰囲気下、室温で 30 分攪拌し、さらに加熱還流させて、24 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 (15 mL) と酢酸エチル (20 mL) を加え、有機相を抽出・分離した。さらに水相を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別除去した後、有機溶媒を減圧濃縮し、粗体を得た。こ

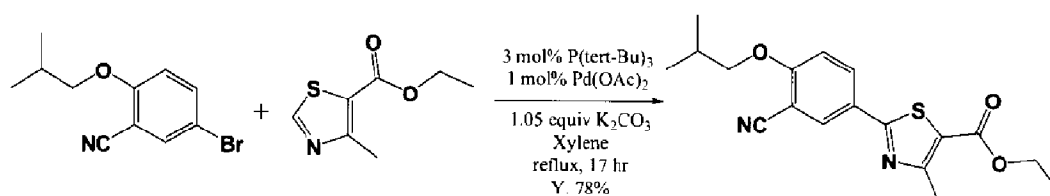
の粗体にトルエン（1 mL）を加えて、70℃で溶解した後、ヘプタン（9 mL）を70℃で加え、室温まで放冷し、さらに0℃に冷却した。析出した固体をろ別し、ヘプタン（20 mL）で洗浄し、表題化合物（611 mg, 1.64 mmol）を得た。さらにろ液を減圧濃縮し、得られた粗体をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝100／0→0／100）で精製し、表題化合物（405 mg, 1.09 mmol）を得た。収率91%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=8.90$ Hz, 2.32 Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=6.34$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.24–2.17 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.09 (d, $J=6.83$ Hz, 6H).

[実施例 8]

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-カルボキシレートの合成

[0182] [化27]



[0183] 反応容器に、エチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート（1.71 g, 10.0 mmol）、参考例 3 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）、酢酸パラジウム（22.4 mg, 0.10 mmol）、トリ（tert-ブチル）ホスフィンの 4 フッ化ホウ酸塩（87.0 mg, 0.30 mmol）、炭酸カリウム（1.45 g, 10.5 mmol）、キシレン（10 mL）を加えた後、

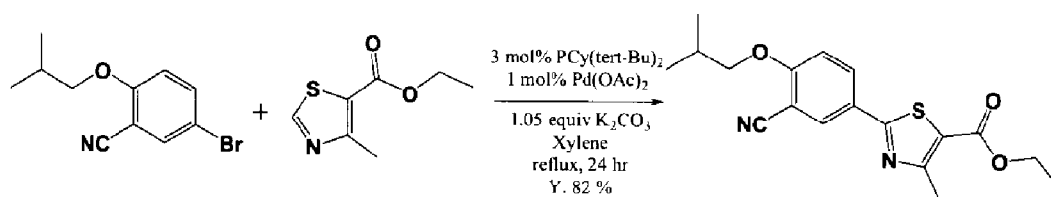
窒素雰囲気下、室温で30分攪拌し、さらに加熱還流させて、17時間攪拌した。反応終了後、熱時ろ過を行い、トルエンとジクロロメタンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、得られた粗体を精製し、表題化合物(2.69 g)を得た。収率78%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J=2.44$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=8.78$ Hz, 2.20 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.07$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J=6.34$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.26–2.16 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.19$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=6.83$ Hz, 6H)。

[実施例9]

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-カルボキシレートの合成

[0184] [化28]



[0185] 反応容器に、エチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート (1.71 g, 10.0 mmol)、参考例3で得られた5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル (2.69 g, 10.5 mmol)、酢酸パラジウム (22.4 mg, 0.10 mmol)、ジ(tert-ブチル)シクロヘキシルホスフィン (68.5 mg, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (1.45 g, 10.5 mmol)、キシレン (10 mL) を加えた後、窒素雰囲気下、室温で30分攪拌し、さらに加熱還流させて、24時間攪拌した。反応終了後、熱時ろ過を行い、トルエンとジクロロメタンで洗浄した。ろ液

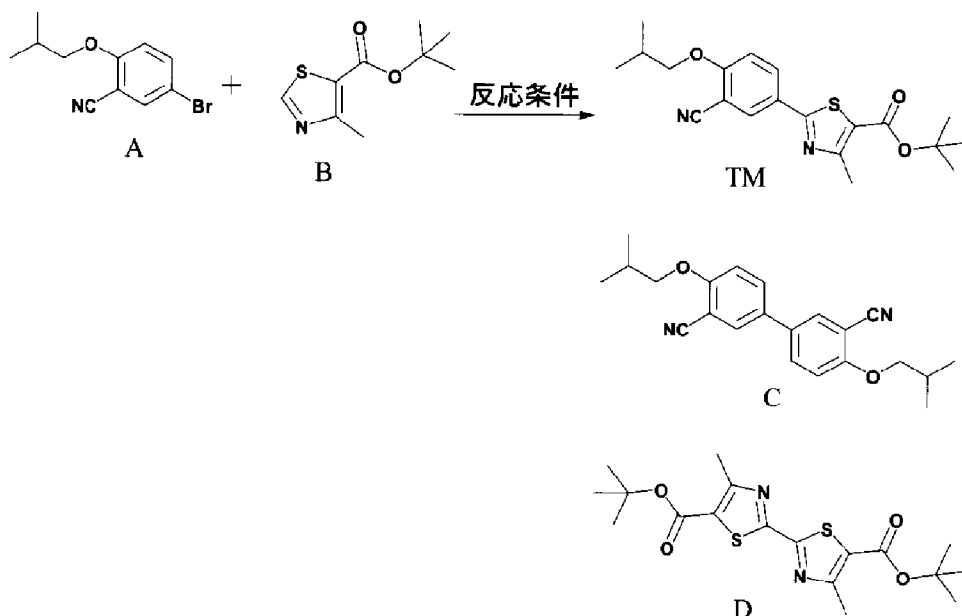
を減圧濃縮し、得られた粗体を精製し、表題化合物（2.83 g）を得た。
収率82%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J=2.44\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J=8.78\text{ Hz}$, 2.20 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.78\text{ Hz}$, 1H), 4.36 (q, $J=7.07\text{ Hz}$, 2H), 3.90 (d, $J=6.34\text{ Hz}$, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.26–2.16 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.19\text{ Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J=6.83\text{ Hz}$, 6H).

[実施例10]

tert-ブチル 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-カルボキシレートの合成

[0186] [化29]



[0187] 試験管型反応容器（10 mL）に、参考例1で得られた tert-ブチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート（59.8 mg, 0.3 m

mol)、参考例3で得られた5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル(76.2mg, 0.3mmol)、酢酸パラジウム(6.7mg, 0.030mmol)、配位子、塩基(0.60mmol)、溶媒(1mL)を加えた後、反応容器に窒素を充填し密栓した状態で、120℃に加熱し、攪拌した。反応終了後、反応液の一部を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、目的物の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。

$$[0188] \text{ TMの収率 (\%)} = \text{TMの総量 (mol)} / [\{ \text{Bの総量 (mol)} + \text{Dの総量 (mol)} \times 2 + \text{TMの総量 (mol)} \} / 2 + \{ \text{Aの総量 (mol)} + \text{Cの総量 (mol)} \times 2 + \text{TMの総量 (mol)} \} / 2] \times 100$$

各化合物の総量 (mol) = 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)

H i g h P e r f o r m a n c e L i q u i d C h r o m a t o g r a p h y

A n a l y t i c a l S y s t e m : G 1 3 1 5 A H e w l e t t P a c k a r d s e r i e s 1 1 0 0

S o f t w a r e : C h e m S t a t i o n f o r L C 3 D

E x p e r i m a n t a l C o n d i t i o n :

C o l u m n : I m t a k t C a d e n z a C D - C 1 8 4 . 6 × 1 0 0 m m

F l o w : 1 . 0 m L / m i n

W a v e _ L e n g t h : 2 5 4 n m

T e m p a r a t u r e : 4 0 ° C

A _ S o l v e n t : 5 % M e C N / 9 5 % H ₂ O + 0 . 0 5 % T F A

B__S o l v e n t : 9 5 % M e C N / 5 % H₂O + 0 . 0 5 % T F A

G r a d i e n t :

0 ⇒ 1 m i n 1 0 % B__S o l v .

1 ⇒ 7 m i n 1 0 ⇒ 5 0 % B__S o l v .

7 ⇒ 1 4 m i n 5 0 ⇒ 8 0 % B__S o l v .

1 4 ⇒ 1 6 m i n 8 0 ⇒ 1 0 0 % B__S o l v .

1 6 ⇒ 2 0 m i n 1 0 0 % B__S o l v .

2 0 ⇒ 2 2 m i n 1 0 0 ⇒ 1 0 % B__S o l v .

2 2 ⇒ 2 5 m i n 1 0 % B__S o l v .

本実施例における結果を以下に示す。

[0189]

[表9]

実験番号	反応条件							HPLC_area %					計算収率 % TM
	溶媒 0.3 M	塩基 2 eq.	Pd 0.1 eq.	配位子 0.2 eq.	添加物 0.3 eq.	温度 ℃	反応時間 hr	TM	A	B	C	D	
1	DME	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.4 eq.)	—	120	24	63.0	4.1	21.6	N. D.	N. D.	98.8
2	NMP	K ₃ PO ₄	Pd(OAc) ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄	—	120	24	20.8	8.2	62.1	3.7	N. D.	89.2
3	NMP	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄	—	120	24	38.2	7.3	38.4	2.7	N. D.	95.0
4	Toluene	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	—	120	24	19.5	6.4	59.6	5.6	N. D.	65.5
5	Toluene	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	dppp	—	120	24	20.8	5.7	56.9	11.6	N. D.	65.8
6	Toluene	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	dppe	—	120	24	20.5	5.4	55.5	13.5	N. D.	64.4
7	Toluene	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	dppf	—	120	24	13.5	5.8	68.8	6.4	N. D.	61.7
8	Toluene	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	dppb	—	120	24	24.9	6.0	53.7	7.8	N. D.	71.0
9	DME	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	—	120	19	15.3	5.9	71.6	5.2	N. D.	90.0
10	EA	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	PivOH	120	24	60.6	0.0	26.5	3.1	9.8	81.9
11	CPME	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	PivOH	120	24	63.6	0.0	35.7	0.7	0.0	87.9
12	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	P(n-Bu) ₃	PivOH	120	24	54.7	0.0	30.0	6.5	8.7	78.8
13	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	P(n-Oct) ₃	PivOH	120	24	55.4	0.0	28.7	7.9	8.1	79.0
14	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	PivOH	80	90	82.7	0.0	13.1	0.0	4.2	92.9

[0190] 表中の略称は以下を表す。

DME：ジメトキシエタン

NMP：N-メチルピロリドン

E A : 酢酸エチル

C P M E : シクロペンチルメチルエーテル

H B F₄ : テトラフルオロホウ酸

d p p p : 1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン

d p p e : 1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン

d p p b : 1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン

d p p f : 1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

P C y₃ : トリシクロヘキシルホスフィン

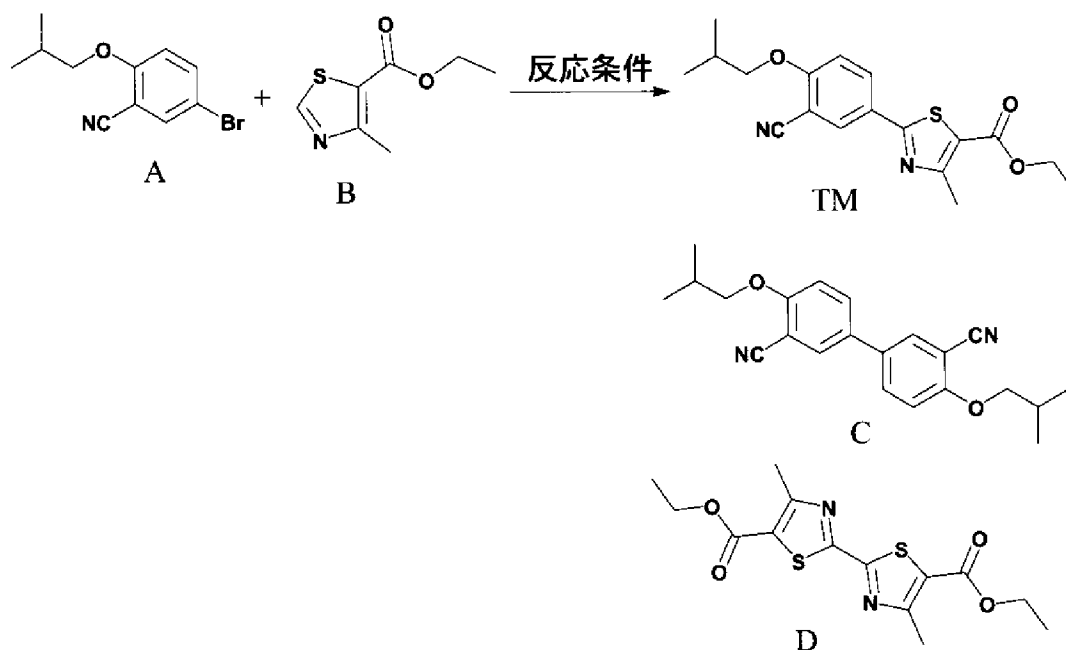
P i v O H : ピバル酸

n - O c t . : n - オクチル

[実施例 11]

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-カルボキシレートの合成

[0191] [化30]



[0192] 試験管型反応容器 (10 mL) に、エチル 4-メチルチアゾール-5-

カルボキシレート（85.5mg, 0.5mmol）、参考例3で得られた5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾニトリル（127.1mg, 0.5mmol）、パラジウム種、配位子、塩基（1.0mmol）、添加物（0.15mmol）、溶媒（1.7mL）を加えた後、反応容器に窒素を充填し密栓した状態で、120℃に加熱し、攪拌した。反応終了後、反応液の一部を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、目的物のHPLC area%から、目的物の計算収率を算出した。結果を表10に示す。

[0193]

High Performance Liquid Chromatography

Analytical System: G1315A Hewlett Packard series 1100

Software: ChemStation for LC 3D

Experimental Condition:

Column: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 5um 4.6x100mm

Flow: 1.0mL/min

Wave Length: 240nm

Temperature: 40℃

A Solvent: 5%MeCN/95%H₂O+0.05%TFA

B solvent: 95%MeCN/5%H₂O+0.05%TFA

Gradient:

0⇒1min 10% B_Solv.

1⇒14min 10⇒70% B_Solv.

14⇒24min 70⇒80% B_Solv.

24⇒25min 80⇒100% B_Solv.

25⇒30min 100% B_Solv.

30 ⇒ 32 min 100 ⇒ 10% B_Sol v.
 32 ⇒ 35 min 10% B_Sol v.

[0194] [表10]

実験番号	溶媒 0.3 M	塩基 2 eq.	反応条件					HPLC area %					計算収率 %
			Pd	配位子	添加物 0.3 eq.	温度 ℃	反応時間 hr	TM	A	B	C	D	TM
1	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.1 eq.)	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.2 eq.)	-	120	5.5	31.4	39.2	29.4	N. D.	N. D.	26.5
2	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.1 eq.)	XPhos (0.2 eq.)	-	120	5.5	31.5	38.0	30.6	N. D.	N. D.	26.5
3	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.1 eq.)	RuPhos (0.2 eq.)	-	120	5.5	39.4	35.7	24.9	N. D.	N. D.	34.0
4	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OPiv) ₂ (0.02 eq.)	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.04 eq.)	-	120	15	90.1	3.1	4.1	0.7	2.1	90.7
5	Toluene	KHCO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.02 eq.)	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.04 eq.)	-	120	15	41.0	34.6	24.1	0.0	0.3	35.7
6	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.02 eq.)	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.04 eq.)	-	120	15	46.0	30.3	22.2	0.8	0.7	40.9
7	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.02 eq.)	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.04 eq.)	AcOH	120	15	47.5	29.6	21.9	0.6	0.4	42.1
8	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.02 eq.)	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.04 eq.)	PivOH	120	15	79.3	10.3	8.2	0.3	1.9	77.1
9	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.02 eq.)	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.04 eq.)	EtCO ₂ H	120	15	62.7	20.0	15.7	0.6	0.9	57.9
10	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ (0.02 eq.)	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄ (0.04 eq.)	i-PrCO ₂ H	120	15	93.4	1.0	3.8	0.6	1.2	93.7
11	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(P(t-Bu) ₃) ₂ (0.1 eq.)	-	-	120	6	8.9	50.2	40.9	0.0	0.0	7.1
12	Toluene	K ₂ CO ₃	(Pd(P(t-Bu) ₃)Br) ₂ (0.1 eq.)	-	-	120	6	11.9	49.7	36.8	1.6	0.0	9.8
13	Toluene	K ₂ CO ₃	Pd(P(t-Bu) ₃) ₂ (0.1 eq.)	-	PivOH	120	6	90.7	0.1	6.7	0.0	2.5	91.4
14	Toluene	K ₂ CO ₃	(Pd(P(t-Bu) ₃)Br) ₂ (0.1 eq.)	-	PivOH	120	6	78.0	10.5	0.5	3.5	7.5	87.0

表中の略称は以下を表す。

AcOH: 酢酸

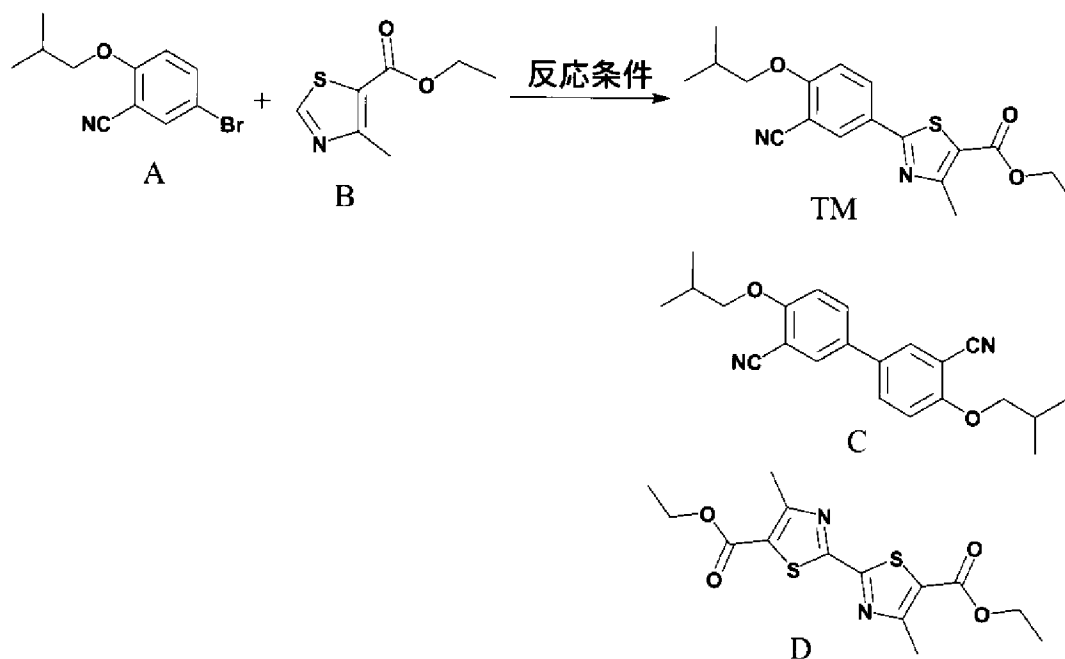
EtCO₂H: プロピオン酸

i-PrCO₂H: 2-メチルプロパン酸

[0195] [実施例 1 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-カルボキシレートの合成

[0196] [化31]



[0197] 試験管型反応容器（20 mL）に、エチル 4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート（381.2 mg, 1.5 mmol）、参考例 3 で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンズニトリル（256.8 mg, 1.5 mmol）、酢酸パラジウム（6.7 mg, 0.030 mmol）、ジ（*tert*-ブチル）シクロヘキシルホスフィン（13.7 mg, 0.060 mmol）、炭酸カリウム（414.6 mg, 3.0 mmol）、添加物（0.45 mmol）、キシレン（5.0 mL）を加えた後、反応容器に窒素を充填し密栓した状態で 120℃ に加熱し、5 時間攪拌した。反応終了後、反応液の一部を 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、目的物の HPLC area% から、目的物の計算収率を算出した。結果を表 11

に示す。

[0198] High Performance Liquid Chromatography

Analytical System: G1315A Hewlett Packard series 1100

Software: ChemStation for LC 3D

Experimental Condition:

Column: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 5 μ m 4.6 $\times$ 100mm

Flow: 1.0mL/min

Wave Length: 240nm

Temperature: 40°C

A Solvent: 5%MeCN/95%H₂O+0.05%TFA

B solvent: 95%MeCN/5%H₂O+0.05%TFA

Gradient:

0 $\Rightarrow$ 1min 10% B_Solv.

1 $\Rightarrow$ 14min 10 $\Rightarrow$ 70% B_Solv.

14 $\Rightarrow$ 24min 70 $\Rightarrow$ 80% B_Solv.

24 $\Rightarrow$ 25min 80 $\Rightarrow$ 100% B_Solv.

25 $\Rightarrow$ 30min 100% B_Solv.

30 $\Rightarrow$ 32min 100 $\Rightarrow$ 10% B_Solv.

32 $\Rightarrow$ 35min 10% B_Solv.

[0199]

[表11]

実験番号	反応条件							HPLC_area %					計算収率 % TM
	溶媒 0.3 M	塩基 2 eq.	Pd 0.02 eq.	配位子 0.04 eq.	添加物 0.3 eq.	温度 ℃	反応時間 hr	TM	A	B	C	D	
1	Xylene	-	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	-	120	5	1.1	59.2	39.5	0.0	0.2	0.9
2	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	-	120	5	31.0	40.5	27.4	0.3	0.8	26.7
3	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	PivOH	120	5	74.6	13.2	9.1	0.0	3.1	72.5
4	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	CyPrCO ₂ H	120	5	28.7	42.5	28.7	0.0	0.1	24.3
5	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	tetraMeCyPrCO ₂ H	120	5	45.5	32.5	19.1	0.0	2.8	41.6
6	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	(CH ₃ CH ₂) ₂ CHCO ₂ H	120	5	61.8	21.2	12.7	0.5	3.8	59.4
7	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	CyPnCO ₂ H	120	5	52.0	28.2	18.7	0.0	1.1	46.8
8	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	1-ad-CO ₂ H	120	5	49.9	29.5	20.1	0.0	0.6	44.4
9	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	CyPenteneCO ₂ H	120	5	37.0	37.1	25.7	0.0	0.3	31.8
10	Xylene	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	(t-Bu) ₂ PCy	3-THFCO ₂ H	120	5	50.5	29.0	20.1	0.0	0.3	44.9
11	Xylene	K ₂ CO ₃	PdCl ₂	(t-Bu) ₂ PCy	PivOH	120	5	86.2	6.1	5.6	0.0	2.1	85.2

表中の略称は以下を表す。

CyPrCO₂H: シクロプロパンカルボン酸

tetraMeCyPrCO₂H: 2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボン酸

CyPnCO₂H: シクロペンタンカルボン酸

1-ad-CO₂H: 1-アダマンタンカルボン酸

CyPenteneCO₂H: 3-シクロペンテンカルボン酸

3-THFCO₂H: テトラヒドロフラン-3-カルボン酸

産業上の利用可能性

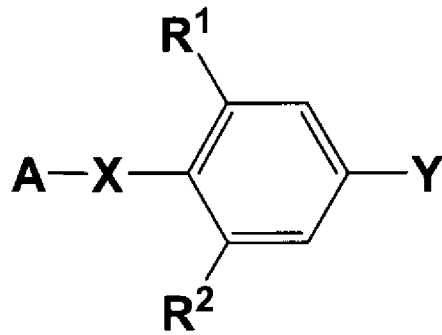
[0200] 本発明の式 (1) で表されるフェニル誘導体と式 (2) で表される複素環誘導体とを、遷移金属化合物存在下でカップリングし、式 (3) で表される

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、

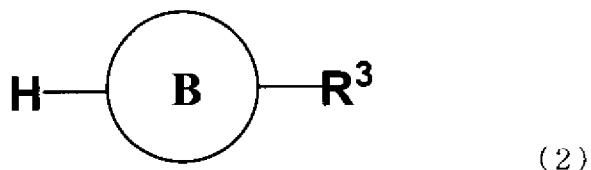
R¹は、水素原子又はハロゲン原子を表し；R²は、水素原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ホルミル基、又はハロメチル基を表し；Aは、水素原子、C₁～C₈アルキル基、C₃～C₆シクロアルキル基、フェニル基、フッ素原子（Xが結合手の場合に限る）、又は水酸基の保護基（Xが酸素原子の場合に限る）を表し、Aは1～3個の置換基で置換されていてもよく、かかる置換基は、ハロゲン原子、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキシ基、C₁～C₄アルキルチオ基、C₃～C₆シクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基、及びピリジル基からなる群から選ばれる基を表し；

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]

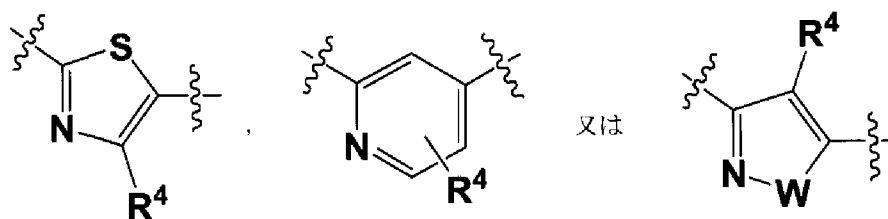


[式 (2) において、

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；

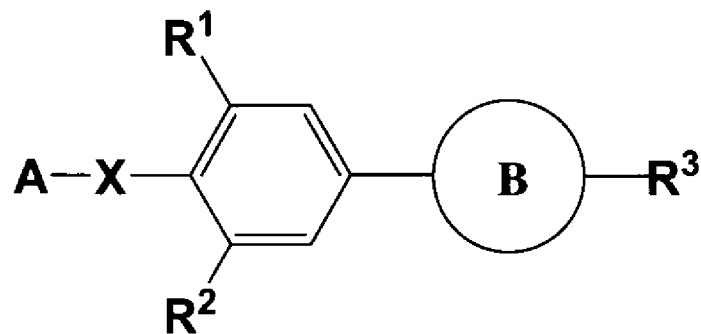
[化3]

 R^3 は、 COOR^{3a} 、又は 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、遷移金属化合物存在下において反応させることによる、下記式 (3)

[化4]



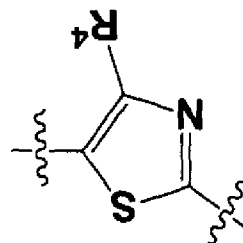
(3)

[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1～3個の、ハロゲン原子又は $C_1 \sim C_4$ アルキル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] R⁴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10] 遷移金属化合物が、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1～9のいずれかに記載の製造法。

[請求項11] 遷移金属化合物が、酢酸パラジウム (11) (Pd(OAc)₂)、ジ

ロピオン酸パラジウム (11) (Pd(O (C=O) CH₂CH₃)₂)

、2-メチルプロピオン酸パラジウム (11) (Pd(O (C=O) C

H (CH₃)₂)₂)、ピバール酸パラジウム (Pd(OPiv)₂)、塩化

パラジウム (11) (PdCl₂)、臭化パラジウム (1) (Pd₂

Br₂)、又は水酸化パラジウム (11) (Pd(OH)₂) である

請求項1～9のいずれかに記載の製造法。

[請求項12]

遷移金属化合物が、酢酸パラジウム (11) (Pd(OAc)₂)、ジ

ロピオン酸パラジウム (11) (Pd(O (C=O) CH₂CH₃)₂)

、2-メチルプロピオン酸パラジウム (11) (Pd(O (C=O) C

H (CH₃)₂)₂)、又はピバール酸パラジウム (Pd(OPiv)₂) で

ある請求項1～9のいずれかに記載の製造法。

[請求項13]

反応中、さらに遷移金属化合物に配位し得る配位子が存在する請求

項1～12のいずれかに記載の製造法。

[請求項14]

該配位子が、ホスフィン系配位子である請求項13記載の製造法。

[請求項15]

該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、トリ (シクロヘキシル) ホスフィン、2-ジシクロヘキシル

ホスフィノー 2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノー 2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル、又はそれらの塩である請求項 14 記載の製造法。

[請求項16] 反応中、さらに塩基が存在する請求項 1～15 のいずれかに記載の製造法。

[請求項17] 該塩基が、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、又はフッ化 テトラ n-ブチルアンモニウムである請求項 16 記載の製造法。

[請求項18] 反応中、さらに銀塩が存在する請求項 1～17 のいずれかに記載の製造法。

[請求項19] 該銀塩が、炭酸銀である請求項 18 記載の製造法。

[請求項20] 反応中、さらに C₁～C₁₂ のカルボン酸又はその塩が存在する請求項 1～17 のいずれかに記載の製造法。

[請求項21] 該カルボン酸又はその塩が、2-メチルプロパン酸、ピバル酸、又はそれらの塩である請求項 20 記載の製造法。