

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-106981

(P2012-106981A)

(43) 公開日 平成24年6月7日(2012.6.7)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/58	(2006.01)	C O 7 D 215/58	4 C O 3 1
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0	4 H O 3 9

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2011-183674 (P2011-183674)	(71) 出願人	507190994 上海交通大学 中華人民共和国上海市閔行区東川路800号
(22) 出願日	平成23年8月25日 (2011.8.25)	(71) 出願人	000230593 日本化学工業株式会社 東京都江東区亀戸9丁目11番1号
(31) 優先権主張番号	201010551149.0	(74) 代理人	100076532 弁理士 羽鳥 修
(32) 優先日	平成22年11月16日 (2010.11.16)	(74) 代理人	100101292 弁理士 松嶋 善之
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(72) 発明者	張 万斌 中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内

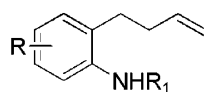
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テトラヒドロキノリン類化合物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】効率が高くコストが低いテトラヒドロキノリン類化合物の製造方法を提供すること。

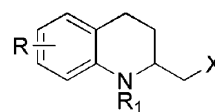
【解決手段】二価のパラジウム塩の存在下で、下記一般式(1)で表される化合物と下記一般式(2)で表される銅塩とを溶媒中で反応させて、下記一般式(3)で表されるテトラヒドロキノリン類化合物を得る。下記一般式(1)~(3)中、Rは、水素、電子吸引基または電子供与基を表し、R₁は、水素または電子吸引基を表し、Xは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素およびR₂COO(R₂はフッ素で置換されていてもよいメチル基を表す)から選択されるいずれか1種を表す。



(1)



(2)



(3)

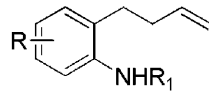
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

二価のパラジウム塩の存在下で、下記一般式(1)で表される化合物と下記一般式(2)で表される銅塩とを溶媒中で反応させて、下記一般式(3)で表されるテトラヒドロキノリン類化合物を得ることを特徴とする、テトラヒドロキノリン類化合物の製造方法。

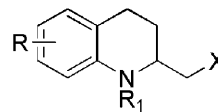
【化 1】



(1)



(2)



(3)

10

[式中、Rは、水素、電子吸引基または電子供与基を表し、

R₁は、水素または電子吸引基を表し、

Xは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素およびR₂COO(R₂はフッ素で置換されていてもよいメチル基を表す)から選択されるいずれか1種を表す]

【請求項 2】

20

Rが、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル基、およびメトキシ基から選択されるいずれか1種を表すことを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【請求項 3】

R₁が、水素、アシル基、およびスルホニル基から選択されるいずれか1種を表すことを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【請求項 4】

前記銅塩が、酢酸銅、臭化銅、塩化銅、ヨウ化銅およびトリフルオロ酢酸銅から選択される少なくとも1種であることを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【請求項 5】

前記二価のパラジウム塩が、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、臭化パラジウム、およびジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)から選択される少なくとも1種であることを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

30

【請求項 6】

前記溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アセトン、DMSO、DMF、NMP、アセトニトリル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、ベンゼン、およびトリフルオロメチルベンゼンから選択される少なくとも1種であることを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

【請求項 7】

さらに、添加剤の存在下で、前記一般式(1)で表される化合物と前記銅塩とを反応させることを特徴とする、請求項1に記載の製造方法。

40

【請求項 8】

前記添加剤が、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、安息香酸、および酢酸から選択される少なくとも1種であることを特徴とする、請求項7に記載の製造方法。

【請求項 9】

前記二価のパラジウム塩と前記一般式(1)で表される化合物とのモル比として、二価のパラジウム塩：一般式(1)で表される化合物 = 0.1 : 1 ~ 0.4 : 1であることを特徴とする、請求項1から8のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 10】

前記銅塩と前記一般式(1)で表される化合物とのモル比として、銅塩：一般式(1)

50

で表される化合物 = 1 . 2 : 1 ~ 4 : 1であることを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 1 1】

前記添加剤と前記一般式 (1) で表される化合物とのモル比として、添加剤 : 一般式 (1) で表される化合物 = 1 . 2 : 1 ~ 4 : 1であることを特徴とする、請求項 7 または 8 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はテトラヒドロキノリン類化合物の製造方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

テトラヒドロキノリン化合物は幾つかの天然産物および生物活性を有するある種の分子中に広範に存在している (非特許文献 1) 。例えば、抗腫瘍性抗生物質 *Dynemicin* は、テトラヒドロキノリン上に形成され、それをコア構造とする分子である (非特許文献 2 および 3) 。

【0003】

近年、テトラヒドロキノリン類化合物は、抗菌薬 (非特許文献 4) 、抗真菌薬 (非特許文献 5) 、または農薬 (非特許+文献 6) として広範に報告されている。また、テトラヒドロキノリン類化合物は、人間の疾病に関連する幾つかの酵素および受容体に対する阻害作用の故に、抗鬱病 (非特許文献 7) および抗糖尿病 (非特許文献 8) などの分野においても広範に注目されている。

20

【0004】

そのうちで、テトラヒドロキノリン類化合物の 1 種である 2 - 置換 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン類化合物は、さらに、選択的エストロゲン受容体調節物質 (非特許文献 9) およびコレステロールエステル転送タンパク阻害剤 (非特許文献 10) を設計するのに用いられている。これらの生物活性により、テトラヒドロキノリン類化合物は、エストロゲンの影響を受ける癌、およびコレステロールによって引き起こされる骨粗鬆症を治療する潜在的医薬になり得る。

【0005】

30

テトラヒドロキノリン類化合物の合成に関してはすでに多くの報告がある (非特許文献 11 ~ 13) 。例えば、パラジウム触媒酸化法を用いて含窒素複素環を合成することが報告されているが、6 員の含窒素複素環は触媒量のパラジウムの作用下では形成されにくい (非特許文献 14) 。Pd (II) 触媒酸化法を用いてジヒドロキノリンが合成されたが、大多数の生成物は 5 員および 6 員複素環の混合物である (非特許文献 15 および 16) 。Pd (II) 触媒酸化法を用いてキノリン類似体のみが合成されている (非特許文献 17) 。また、Cu (II) を酸化剤とする Pd (II) 触媒酸化反応を用いてテトラヒドロキノリン類化合物が合成されたが、得られたのはテトラヒドロキノリンとジヒドロインドールの混合物である (非特許文献 18) 。

【先行技術文献】

40

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献 1】Michael, J. P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. Nat. Prod. Rep. 2008, 25, 166-187.

【非特許文献 2】Konishi, et al. Crystal and Molecular Structure of Dynemicin A: A Novel 1,5-Diyn-3-ene Antitumor Antibiotic. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3715-3716.

【非特許文献 3】Wender, P. A., et al. A Photochemically Triggered DNA Cleaving Agent: Synthesis, Mechanistic and DNA Cleavage Studies on a New Analog of the Antitumor Antibiotic Dynemicin. J. Org. Chem. 1993, 58, 5867-5869.

50

【非特許文献 4】Ramesh, E., et al. Synthesis and antibacterial property of quinolines with potent DNA gyrase activity. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 660-666.

【非特許文献 5】Urbina, J. M., et al. Inhibitors of the Fungal Cell Wall. Synthesis of 4-Aryl-4-N-arylamine-1-butenes and Related Compounds with Inhibitory Activities on (1-3) Glucan and Chitin Synthases. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 691-698.

【非特許文献 6】Smith, H. C., et al. Synthesis and SAR of cis-1-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Ligands for Control of Gene Expression in Ecdysone Responsive Systems. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 1943-1946.

【非特許文献 7】Scott, J. D., et al. Tetrahydroquinoline sulfonamides as vasopressin 1b receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 6018-6022. 10

【非特許文献 8】Parmenon, C., et al. 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-based PPAR / agonists. Part I: Synthesis and pharmacological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 1617-1622.

【非特許文献 9】Wallace, O. B., et al. Tetrahydroquinoline-Based Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 1907-1910.

【非特許文献 10】Rano, T., et al. Design and synthesis of potent inhibitors of cholesteryl ester transfer protein (CETP) exploiting a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline platform. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 2456-2460.

【非特許文献 11】Katritzky, A. R., et al. Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron* 1996, 52, 15031-15070. 20

【非特許文献 12】Larock, R. C., et al. *Tetrahedron* 1998, 54, 9961-9980.

【非特許文献 13】Hara O., et al, *Tetrahedron* 2007, 63, 6170-6181.

【非特許文献 14】Hegedus, L. S., et al, *J. M. J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 2444-2451.

【非特許文献 15】Larock, R. C., et al. *P. J. Org. Chem.* 1996, 61, 3584-3585.

【非特許文献 16】Roger, M. M., et al. *Org. Lett.* 2006, 8, 2257-2260.

【非特許文献 17】Zhang, Z., et al, *Org. Lett.* 2008, 10, 173-175.

【非特許文献 18】Manzoni, M. R., et al. *Organometallics* 2004, 23, 5618-5621.

【発明の概要】 30

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、上記従来技術に存在する欠点に対して、効率が高くコストが低いテトラヒドロキノリン類化合物の製造方法を提供することである。

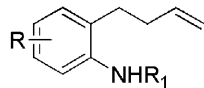
【課題を解決するための手段】

【0008】

上記の課題を解決するために、本発明のテトラヒドロキノリン類化合物の製造方法によれば、二価のパラジウム塩の存在下で、下記一般式(1)で表される化合物と下記一般式(2)で表される銅塩とを溶媒中で反応させて、下記一般式(3)で表されるテトラヒドロキノリン類化合物を得る。

【0009】 40

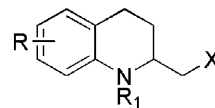
【化 1】



(1)



(2)



(3)

[式中、Rは、水素、電子吸引基または電子供与基を表し、

R₁は、水素または電子吸引基を表し、

Xは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素およびR₂COO(R₂はフッ素で置換されていてもよいメチル基を表す)から選択されるいずれか1種を表す]

10

【0010】

かつ、本発明の製造方法において、Rは、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル基、およびメトキシ基から選択されるいずれか1種を表す。R₁は、水素、アシル基、およびスルホニル基から選択されるいずれか1種を表す。

かつ、本発明の製造方法において、前記銅塩は、酢酸銅、臭化銅、塩化銅、ヨウ化銅およびトリフルオロ酢酸銅から選択される少なくとも1種である。

20

【0011】

また、本発明の製造方法において、前記二価のパラジウム塩は、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、臭化パラジウム、およびジクロロピス(アセトニトリル)パラジウム(II)から選択される少なくとも1種である。

【0012】

また、本発明の製造方法において、前記溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アセトン、DMSO、DMF、NMP、アセトニトリル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、ベンゼン、およびトリフルオロメチルベンゼンから選択される少なくとも1種である。

【0013】

また、本発明の製造方法において、前記一般式(1)で表される化合物(アニリン類化合物)を反応させるときに、さらに、添加剤を共存させる。かつ、前記添加剤は、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、安息香酸、および酢酸から選択される少なくとも1種である。

30

【0014】

また、本発明の製造方法において、前記二価のパラジウム塩と前記一般式(1)で表される化合物とのモル比として、二価のパラジウム塩：一般式(1)で表される化合物 = 0.1 : 1 ~ 0.4 : 1である。

また、本発明の製造方法において、前記銅塩と前記一般式(1)で表される化合物とのモル比として、銅塩：一般式(1)で表される化合物 = 1.2 : 1 ~ 4 : 1である。

40

また、本発明の製造方法において、前記添加剤と前記一般式(1)で表される化合物とのモル比として、添加剤：一般式(1)で表される化合物 = 1.2 : 1 ~ 4 : 1である。

【発明を実施するための形態】

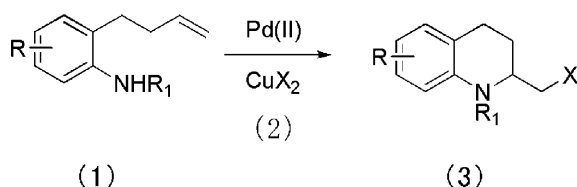
【0015】

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明のテトラヒドロキノリン類化合物の製造方法は、その反応式は下記の通りである。

【0016】

【化 2】



【0017】

10

上記反応式において、二価のパラジウム塩（Pd(II)）の存在下で、一般式（1）で表される化合物（すなわち、ベース物質）と一般式（2）で表される銅塩（CuX₂）とを溶媒中で反応させて、一般式（3）で表されるテトラヒドロキノリン類化合物を得る。

【0018】

式中、Rは、水素、電子吸引基または電子供与基を表し、ここで、電子吸引基の具体例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、電子供与基の具体例としては、メチル基およびメトキシ基などが挙げられる。かつ、Rは、好ましくは水素、塩素またはメチル基である。かつ、一般式（1）および（3）において、Rは、窒素原子が結合している炭素原子に対してオルト位、メタ位またはパラ位に位置してよい。

20

【0019】

R₁は、水素または電子吸引基を表し、ここで、電子吸引基の具体例としては、アシル基およびスルホニル基が挙げられる。かつ、R₁は、好ましくはスルホニル基である。

【0020】

Xは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素およびR₂COO（R₂はフッ素で置換されていてもよいメチル基を表す。R₂COOは、R₂COOHで表されるカルボン酸からHを除去した残基である。）から選択されるいずれか1種を表し、好ましくは塩素、臭素またはヨウ素であり、より好ましくは臭素である。

【0021】

反応において、銅塩は、酸化剤として働く。銅塩の具体例としては、酢酸銅、臭化銅、塩化銅、ヨウ化銅およびトリフルオロ酢酸銅などが挙げられる。そのうちで、好ましくは臭化銅、塩化銅またはヨウ化銅であり、より好ましくは臭化銅である。

30

【0022】

かつ、前記銅塩と前記一般式（1）で表される化合物とのモル比、すなわち前記銅塩：前記一般式（1）で表される化合物は1.2：1～4：1であり、好ましくは1.2：1～3：1である。前記モル比が4：1より大きい場合、触媒反応の収率はほぼ変わらないが、銅塩の浪費をもたらす。前記モル比が1.2：1より小さい場合、不完全な反応を引き起こす。

【0023】

反応において、二価のパラジウム塩は、触媒として働く。二価のパラジウム塩の具体例としては、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、臭化パラジウム、およびジクロロビス（アセトニトリル）パラジウム（II）などが挙げられる。そのうちで、好ましくは臭化パラジウムである。

40

【0024】

かつ、前記二価のパラジウム塩と前記一般式（1）で表される化合物とのモル比、すなわち二価のパラジウム塩：一般式（1）で表される化合物は0.1：1～0.4：1であり、好ましくは0.1：1～0.3：1である。前記モル比が0.4：1より大きい場合、触媒反応の収率はほぼ変わらないが、二価のパラジウム塩の浪費をもたらす。前記モル比が0.1：1より小さい場合、有効な触媒効果を達成することができない。

【0025】

50

上記反応は溶媒中で行われる。溶媒の具体例としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アセトン、DMSO、DMF、NMP、アセトニトリル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、ベンゼン、およびトリフルオロメチルベンゼンなどが挙げられる。そのうちで、好ましくはメタノール、テトラヒドロフラン、DMF、アセトニトリルまたはジエチルエーテルであり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

【0026】

さらに、前記反応は、さらに、添加剤の存在下で、前記一般式(1)で表される化合物と前記銅塩とを反応させる。

前記添加剤は、反応の順調な進行を有効に促進することができる。添加剤の具体例としては、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、安息香酸、および酢酸が挙げられる。そのうちで、好ましくは酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムであり、より好ましくは炭酸カリウムである。

10

【0027】

前記添加剤と前記一般式(1)で表される化合物とのモル比、すなわち添加剤：前記一般式(1)で表される化合物は1.2：1～4：1である。前記モル比が4：1より大きい場合、触媒反応の収率はほぼ変わらないが、添加剤の浪費をもたらす。前記モル比が1.2：1より小さい場合、反応の進行を促進する効果を達成することができない。

【0028】

20

本発明のテトラヒドロキノリン類化合物の製造方法は、具体的に以下のステップからなる。

第1ステップ：一般式(1)で表される化合物、銅塩、および必要な場合は添加剤を溶媒に添加して撹拌する。

第2ステップ：冷却する。

第3ステップ：二価のパラジウム塩を加え、昇温し、その後に撹拌してテトラヒドロキノリン類化合物を得る。

【0029】

上記第1ステップにおいて、撹拌は、好ましくは、室温(20～25)、不活性ガス雰囲気中で行われ、撹拌時間は、好ましくは、0.5～1時間である。

30

上記第2ステップにおいて、好ましくは-20～0まで冷却し、より好ましくは0まで冷却する。

上記第3ステップにおいて、好ましくは25～45まで昇温し、より好ましくは25まで昇温する。かつ撹拌時間は、好ましくは1～5日であり、より好ましくは3日である。

【実施例】

【0030】

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は下記の実施例によって限定されるものではない。

【0031】

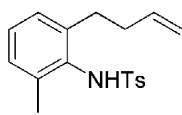
40

製造例1

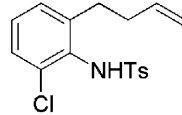
公知の方法に従って以下の化合物S1～S6を合成して(Rogers M.M., Wendlandt J.E., Guzei I.A., Stahl S.S., Org.Lett.2006, 8, 2257-2260. 参照)ベース物質とし、以下の実施例においてテトラヒドロキノリン類化合物の製造に用いた。

【0032】

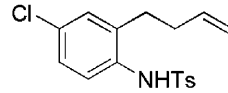
【化3】



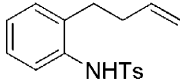
S1



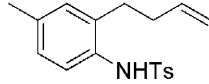
S2



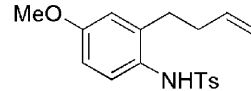
S3



S4



S5



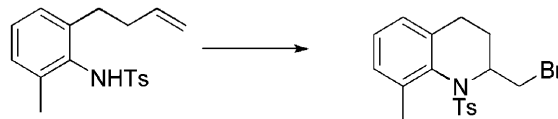
S6

10

【実施例1】

【0033】

【化4】



20

【0034】

室温(20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質S1の31.5mg(0.1mmol)、炭酸カリウム27.6mg(0.2mmol)、臭化銅67.0mg(0.3mmol)をテトラヒドロフラン3mlに加え、室温(20)で60分撹拌した後、0まで冷却して15分撹拌した後、臭化パラジウム5.3mg(0.02mmol)を加え、室温(20)まで自然に昇温して撹拌し、TLCにより反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル=10：1で溶離して、白色固体30.0mgを得、収率は76%であった。

30

【0035】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.42 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 7.10 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.34-1.10 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 144.2, 139.6, 139.2, 136.0, 134.4, 130.2, 129.8, 127.9, 127.3, 124.9, 57.5, 37.3, 31.0, 26.4, 21.8, 19.8.

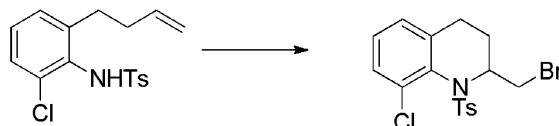
40

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値393.0398, 実測値393.0379.

【実施例2】

【0036】

【化5】



【0037】

50

室温 (20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S 2 の 33.6 mg (0.1 mmol)、炭酸カリウム 27.6 mg (0.2 mmol)、臭化銅 67.0 mg (0.3 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に加え、室温 (20) で 60 分撹拌した後、0 まで冷却して 15 分撹拌した後、臭化パラジウム 5.3 mg (0.02 mmol) を加え、室温 (20) まで自然に昇温して撹拌し、TLC により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 で溶離して、白色固体 27.8 mg を得、収率は 67 % であった。

【 0038 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.63 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.14 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 4H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 1H). 10

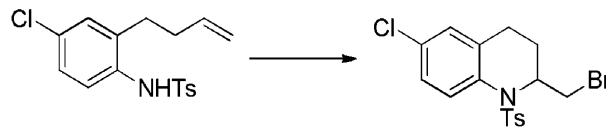
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 144.5, 141.6, 136.1, 135.1, 133.4, 130.0, 129.4, 128.4, 128.2, 126.0, 57.1, 36.5, 31.1, 26.7, 21.8.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_2\text{S}$ の計算値, 412.9852, 実測値 412.9823.

【 実施例 3 】

【 0039 】

【 化 6 】



20

【 0040 】

室温 (20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S 3 の 33.6 mg (0.1 mmol)、炭酸カリウム 27.6 mg (0.2 mmol)、臭化銅 67.0 mg (0.3 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に加え、室温 (20) で 60 分撹拌した後、0 まで冷却して 15 分撹拌した後、臭化パラジウム 5.3 mg (0.02 mmol) を加え、室温 (20) まで自然に昇温して撹拌し、TLC により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 で溶離して、白色固体 37.7 mg を得、収率は 91 % であった。 30

【 0041 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.65 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 2H).

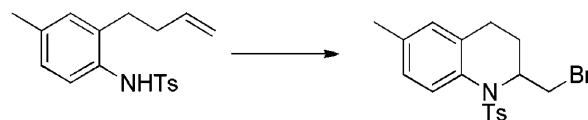
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 144.3, 136.4, 135.3, 134.1, 131.9, 129.9, 129.3, 127.7, 127.5, 127.3, 56.8, 36.3, 28.5, 25.0, 21.8.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_2\text{S}$ の計算値, 412.9852, 実測値 412.9850.

【 実施例 4 】

【 0042 】

【 化 7 】



40

【 0043 】

室温 (20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S 5 の 31.5 mg (0.1 mmol)、炭酸カリウム 27.6 mg (0.2 mmol)、臭化銅 67.0 mg (0.3 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に加え、室温 (20) で 60 分撹拌した後、0 まで冷却して 15 分撹拌した後、臭化パラジウム 5.3 mg (0.02 mmol) を加え、室温 (20) まで自然に昇温して撹拌し、TLC により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 で溶離して、白色固体 27.8 mg を得、収率は 67 % であった。 50

o 1) をテトラヒドロフラン 3 ml に加え、室温 (20) で 60 分攪拌した後、0 ま
 で冷却して 15 分攪拌した後、臭化パラジウム 5.3 mg (0.02 mmol) を加え、
 室温 (20) まで自然に昇温して攪拌し、TLC により反応が終了するまで追跡し、濾
 過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸
 エチル = 10 : 1 で溶離して、白色固体 33.9 mg を得、収率は 86 % であった。

【0044】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.17
 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.75-3.71
 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-
 2.10 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 143.9, 136.3, 135.6, 134.7, 132.7, 129.7, 128.4, 1
 28.0, 127.9, 127.3, 56.9, 36.6, 29.0, 25.1, 21.8, 21.2.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値 393.0398, 実測値 393.0392.

【実施例 5】

【0045】

【化 8】



【0046】

室温 (20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S5 の 31.5 mg (0.1 mmol)、炭酸カリウム 27.6 mg (0.2 mmol)、臭化銅 67.0 mg (0.3 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に加え、室温 (20) で 60 分攪拌した後、0 ま
 で冷却して 15 分攪拌した後、臭化パラジウム 2.7 mg (0.01 mmol) を加え、
 室温 (20) まで自然に昇温して攪拌し、TLC により反応が終了するまで追跡し、濾
 過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸
 エチル = 10 : 1 で溶離して、白色固体 20.9 mg を得、収率は 53 % であった。

【0047】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.17
 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.75-3.71
 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-
 2.10 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H).

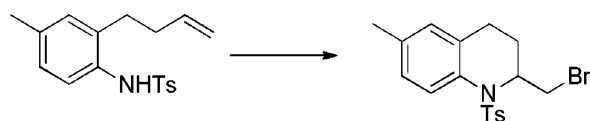
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 143.9, 136.3, 135.6, 134.7, 132.7, 129.7, 128.4, 1
 28.0, 127.9, 127.3, 56.9, 36.6, 29.0, 25.1, 21.8, 21.2.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値 393.0398, 実測値 393.0392.

【実施例 6】

【0048】

【化 9】



【0049】

室温 (20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S5 の 31.5 mg (0.1 mmol)、炭酸カリウム 27.6 mg (0.2 mmol)、臭化銅 67.0 mg (0.3 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に加え、室温 (20) で 60 分攪拌した後、0 ま

10

20

30

40

50

で冷却して15分撹拌した後、臭化パラジウム4.0mg(0.015mmol)を加え、室温(20)まで自然に昇温して撹拌し、TLCにより反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル=10：1で溶離して、白色固体27.2mgを得、収率は69%であった。

【0050】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H).

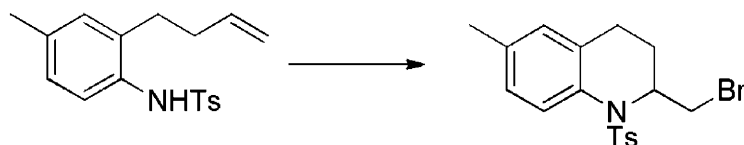
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 143.9, 136.3, 135.6, 134.7, 132.7, 129.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.3, 56.9, 36.6, 29.0, 25.1, 21.8, 21.2.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値393.0398, 実測値393.0392.

【実施例7】

【0051】

【化10】



20

【0052】

室温(20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質S5の31.5mg(0.1mmol)、炭酸カリウム27.6mg(0.2mmol)、臭化銅67.0mg(0.3mmol)をテトラヒドロフラン3mlに加え、室温(20)で60分撹拌した後、0まで冷却して15分撹拌した後、臭化パラジウム8.1mg(0.03mmol)を加え、室温(20)まで自然に昇温して撹拌し、TLCにより反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル=10：1で溶離して、白色固体35.1mgを得、収率は89%であった。

30

【0053】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H).

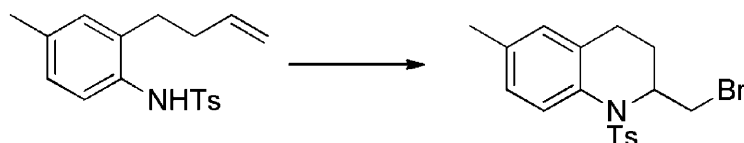
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 143.9, 136.3, 135.6, 134.7, 132.7, 129.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.3, 56.9, 36.6, 29.0, 25.1, 21.8, 21.2.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値393.0398, 実測値393.0392.

【実施例8】

【0054】

【化11】



40

【0055】

室温(20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質S5の31.5mg(0.1mmol)

50

1)、炭酸カリウム 27.6 mg (0.2 mmol)、臭化銅 67.0 mg (0.3 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に加え、室温 (20) で 60 分 攪拌 した 後、0 まで冷却して 15 分 攪拌 した 後、臭化パラジウム 10.6 mg (0.04 mmol) を加え、室温 (20) まで自然に昇温して攪拌し、TLC により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 で溶離して、白色固体 35.1 mg を得、収率は 89 % であった。

【0056】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H).

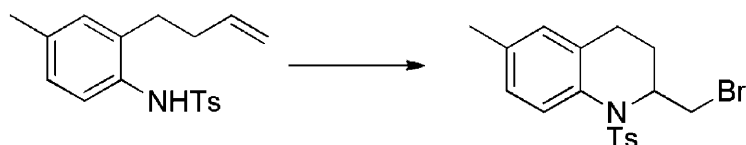
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 143.9, 136.3, 135.6, 134.7, 132.7, 129.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.3, 56.9, 36.6, 29.0, 25.1, 21.8, 21.2.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値 393.0398, 実測値 393.0392.

【実施例 9】

【0057】

【化 12】



20

【0058】

室温 (20)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S5 の 31.5 mg (0.1 mmol)、炭酸カリウム 27.6 mg (0.2 mmol)、臭化銅 26.8 mg (0.12 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に加え、室温 (20) で 60 分 攪拌 した 後、0 まで冷却して 15 分 攪拌 した 後、臭化パラジウム 5.3 mg (0.02 mmol) を加え、室温 (20) まで自然に昇温して攪拌し、TLC により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 で溶離して、白色固体 29.9 mg を得、収率は 76 % であった。

30

【0059】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 143.9, 136.3, 135.6, 134.7, 132.7, 129.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.3, 56.9, 36.6, 29.0, 25.1, 21.8, 21.2.

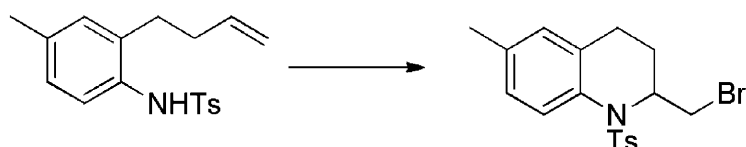
HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値 393.0398, 実測値 393.0392.

40

【実施例 10】

【0060】

【化 13】



50

【 0 0 6 1 】

室温 (2 0)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S 5 の 3 1 . 5 m g (0 . 1 m m o l)、炭酸カリウム 2 7 . 6 m g (0 . 2 m m o l)、臭化銅 8 9 . 4 m g (0 . 4 m m o l) をテトラヒドロフラン 3 m l に加え、室温 (2 0) で 6 0 分 攪拌 した 後、0 まで冷却して 1 5 分 攪拌 した 後、臭化パラジウム 5 . 3 m g (0 . 0 2 m m o l) を加え、室温 (2 0) まで自然に昇温して攪拌し、T L C により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 1 0 : 1 で溶離して、白色固体 3 3 . 9 m g を得、収率は 8 6 % であった。

【 0 0 6 2 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H).

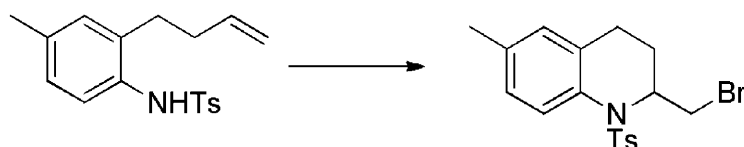
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 143.9, 136.3, 135.6, 134.7, 132.7, 129.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.3, 56.9, 36.6, 29.0, 25.1, 21.8, 21.2.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値 393.0398, 実測値 393.0392.

【 実施例 1 1 】

【 0 0 6 3 】

【 化 1 4 】



【 0 0 6 4 】

室温 (2 0)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S 5 の 3 1 . 5 m g (0 . 1 m m o l)、炭酸カリウム 1 6 . 6 m g (0 . 1 2 m m o l)、臭化銅 6 7 . 0 m g (0 . 3 m m o l) をテトラヒドロフラン 3 m l に加え、室温 (2 0) で 6 0 分 攪拌 した 後、0 まで冷却して 1 5 分 攪拌 した 後、臭化パラジウム 5 . 3 m g (0 . 0 2 m m o l) を加え、室温 (2 0) まで自然に昇温して攪拌し、T L C により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 1 0 : 1 で溶離して、白色固体 3 1 . 9 m g を得、収率は 8 1 % であった。

【 0 0 6 5 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.59-1.41 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 143.9, 136.3, 135.6, 134.7, 132.7, 129.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.3, 56.9, 36.6, 29.0, 25.1, 21.8, 21.2.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値 393.0398, 実測値 393.0392.

【 実施例 1 2 】

【 0 0 6 6 】

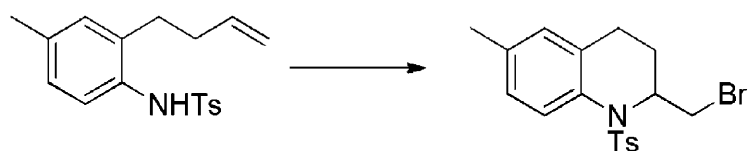
10

20

30

40

【化 1 5】



【 0 0 6 7 】

室温 (2 0)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S 5 の 3 1 . 5 m g (0 . 1 m m o l)、炭酸カリウム 5 5 . 2 m g (0 . 4 m m o l)、臭化銅 6 7 . 0 m g (0 . 3 m m o l) をテトラヒドロフラン 3 m l に加え、室温 (2 0) で 6 0 分 攪拌 した 後、0 まで冷却して 1 5 分 攪拌 した 後、臭化パラジウム 5 . 3 m g (0 . 0 2 m m o l) を加え、室温 (2 0) まで自然に昇温して攪拌し、T L C により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 1 0 : 1 で溶離して、白色固体 3 1 . 1 m g を得、収率は 7 9 % であった。

10

【 0 0 6 8 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 7.57 (d , $J = 8\text{Hz}$, 1 H) , 7.33 (d , $J = 8\text{Hz}$, 2 H) , 7.17 (d , $J = 8\text{Hz}$, 2 H) , 7.07-7.03 (m , 1 H) , 6.77 (s , 1 H) , 4.36-4.28 (m , 1 H) , 3.75-3.71 (m , 1 H) , 3.38-3.32 (m , 1 H) , 2.38 (s , 3 H) , 2.30 (s , 3 H) , 2.26-2.19 (m , 1 H) , 2.18-2.10 (m , 1 H) , 1.59-1.41 (m , 2 H) .

20

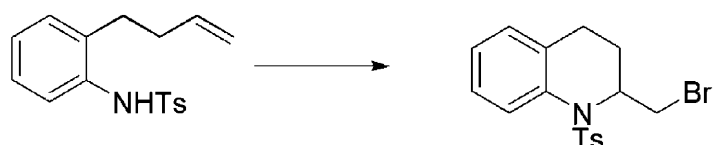
$^{13}\text{C NMR}$ (1 0 0 M H z , CDCl_3) 143.9 , 136.3 , 135.6 , 134.7 , 132.7 , 129.7 , 128.4 , 128.0 , 127.9 , 127.3 , 56.9 , 36.6 , 29.0 , 25.1 , 21.8 , 21.2 .

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値 393.0398 , 実測値 393.0392 .

【 実施例 1 3 】

【 0 0 6 9 】

【 化 1 6 】



30

【 0 0 7 0 】

室温 (2 0)、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質 S 4 の 3 0 . 1 m g (0 . 1 m m o l)、炭酸カリウム 2 7 . 6 m g (0 . 2 m m o l)、臭化銅 6 7 . 0 m g (0 . 3 m m o l) をテトラヒドロフラン 3 m l に加え、室温 (2 0) で 6 0 分 攪拌 した 後、0 まで冷却して 1 5 分 攪拌 した 後、臭化パラジウム 5 . 3 m g (0 . 0 2 m m o l) を加え、室温 (2 0) まで自然に昇温して攪拌し、T L C により反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル = 1 0 : 1 で溶離して、白色固体 3 2 . 3 m g を得、収率は 8 5 % であった。

40

【 0 0 7 1 】

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) 7.70 (d , $J = 8\text{Hz}$, 1 H) , 7.32 (d , $J = 8\text{Hz}$, 2 H) , 7.27-7.22 (m , 1 H) , 7.17-7.10 (m , 3 H) , 6.96 (d , $J = 8\text{Hz}$, 1 H) , 4.40-4.31 (m , 1 H) , 3.75-3.71 (m , 1 H) , 3.40-3.34 (m , 1 H) , 2.37 (s , 3 H) , 2.32-2.24 (m , 1 H) , 2.22-2.12 (m , 1 H) , 1.62-1.47 (m , 2 H) .

$^{13}\text{C NMR}$ (1 0 0 M H z , CDCl_3) 144.0 , 135.6 , 135.3 , 134.9 , 129.7 , 128.1 , 127.7 , 127.3 , 127.2 , 126.5 , 57.0 , 36.5 , 28.9 , 25.2 , 21.8 .

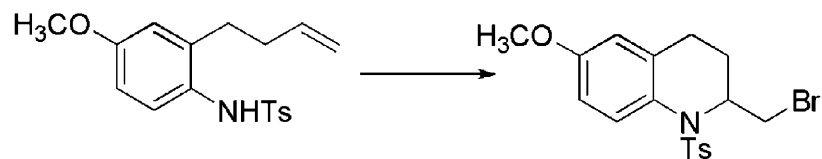
HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$ の計算値 , 379.0242 , 実測値 379.0237 .

50

【実施例 14】

【0072】

【化17】



10

【0073】

室温（20℃）、窒素ガス雰囲気中で、ベース物質S6の31.7mg（0.1mmol）、炭酸カリウム27.6mg（0.2mmol）、臭化銅67.0mg（0.3mmol）をテトラヒドロフラン3mlに加え、室温（20℃）で60分撹拌した後、0℃まで冷却して15分撹拌した後、臭化パラジウム5.3mg（0.02mmol）を加え、室温（20℃）まで自然に昇温して撹拌し、TLCにより反応が終了するまで追跡し、濾過して不溶物を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル：酢酸エチル＝10：1で溶離して、白色固体33.2mgを得、収率は81%であった。

【0074】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.59 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.51-6.48 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.54-1.34 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 158.0, 143.9, 136.8, 135.4, 129.7, 129.5, 128.1, 127.3, 113.0, 112.2, 56.9, 55.6, 36.7, 29.2, 25.6, 21.8.

HRMS (マイクロマスLCT) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3\text{S}$ の計算値, 409.0347, 実測値409.0352.

20

フロントページの続き

(72)発明者 江 峰

中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内

(72)発明者 吳 正興

中華人民共和国上海市閔行区東川路800号 上海交通大学内

Fターム(参考) 4C031 QA01

4H039 CA42 CD10 CH40