

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-512496  
(P2008-512496A)

(43) 公表日 平成20年4月24日(2008.4.24)

(51) Int.Cl.

**C07D** 209/38 (2006.01)  
**C07D** 491/052 (2006.01)  
**A61P** 1/04 (2006.01)  
**C07B** 61/00 (2006.01)  
**A61K** 31/407 (2006.01)

F 1

C O 7 D 209/38 C S P  
C O 7 D 491/052  
A 6 1 P 1/04  
C O 7 B 61/00 3 0 0  
A 6 1 K 31/407

### テーマコード（参考）

4C050  
4C086  
4C204  
4H039

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

|               |                              |
|---------------|------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2007-531440 (P2007-531440) |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年9月9日 (2005. 9. 9)       |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成19年4月19日 (2007. 4. 19)     |
| (86) 國際出願番号   | PCT/US2005/032484            |
| (87) 國際公開番号   | W02006/031770                |
| (87) 國際公開日    | 平成18年3月23日 (2006. 3. 23)     |
| (31) 優先権主張番号  | 60/608, 995                  |
| (32) 優先日      | 平成16年9月10日 (2004. 9. 10)     |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |

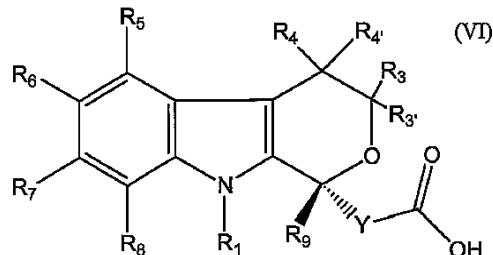
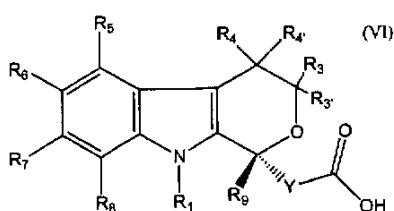
(71) 出願人 591011502  
　　ワイス  
　　W y e t h  
　　アメリカ合衆国 0 7 9 4 0 - 0 8 7 4 ニュ  
　　ージャージー州 マディソン、ファイブ・  
　　ジラルダ・ファームズ  
(74) 代理人 100092783  
　　弁理士 小林 浩  
(74) 代理人 100095360  
　　弁理士 片山 英二  
(74) 代理人 100120134  
　　弁理士 大森 規雄  
(74) 代理人 100104282  
　　弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1, 3, 4, 9-テトラヒドロピラノ [3, 4-b] インドール誘導体の大規模実施可能な合成方法

(57) 【要約】

本発明は、式(VI)：



[但し、R<sub>1</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びYが明細書に規定されている。]

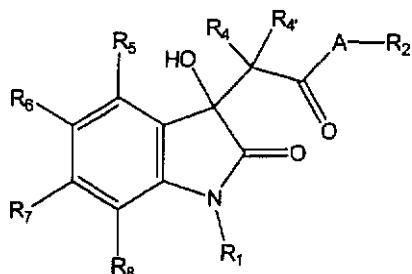
で表される化合物の合成方法を対象とし、該方法は、化合物の大規模合成に有用である。更に本発明は、式(ⅤⅠ)で表される化合物の合成に有用な中間体及び該中間体の合成方法を対象とする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



(I)

10

20

30

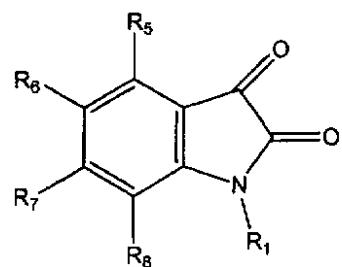
40

50

で表される化合物の合成方法であって、

式 (II) :

## 【化 2】



(II)

で表される化合物を  $M^{+} \cdot C(R_4 R_{4'}) C(O) - A - R_2$  と反応させる工程、及び〔但し、 $R_1$  が H、炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルケニル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニル、又は炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリールを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

$R_2$  が炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルケニル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニル、炭素原子数 2 ~ 12 個のアルコキシアルキル、炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数 2 ~ 16 個のアルキルチオアルキル、炭素原子数 4 ~ 24 個のシクロアルキル - アルキル、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール、又は炭素原子数 2 ~ 9 個のヘテロシクロアルキルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

$R_4$  及び  $R_{4'}$  が相互に独立して、H、炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルケニル、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール、フラニルメチル、炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、又は

$R_4$  及び  $R_{4'}$  は、これらに結合する環の炭素原子をともなう場合、カルボニル基を表し、

$R_5$  ~  $R_8$  が、

(a) 相互に独立して、H、炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 2 ~ 7 個のア

ルケニル、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール、炭素原子数 2 ~ 9 個のヘテロシクロアルキル、フラニルメチル、炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニル、フェニルアルキニル、炭素原子数 1 ~ 8 個のアルコキシ、炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルコキシ、炭素原子数 1 ~ 12 個のフルオロアルコキシ、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロエチルチオ、炭素原子数 1 ~ 7 個のアシル、COOH、COO-アルキル、CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、F、Cl、Br、I、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、炭素原子数 1 ~ 8 個のアルキルスルフィニル、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキルスルホニル、ピロリジニル、又はチアゾリジニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、又は

10

(b) 少なくとも 1 個の R<sub>5</sub> ~ R<sub>8</sub> がハロ、-O-トリフレート、-O-メシレート又は-O-トシレートからなる群から選択される脱離基を表し、

R<sub>12</sub> ~ R<sub>13</sub> が相互に独立して、H、炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール又は炭素原子数 2 ~ 9 個のヘテロシクロアルキルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

A が O 又は S を表し、そして

M<sup>+</sup> が金属カチオンを表す。]

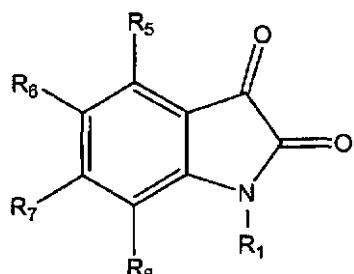
必要により、少なくとも 1 個の R<sub>5</sub> ~ R<sub>8</sub> が、ハロ、-O-トリフレート、-O-メシレート又は-O-トシレートからなる群から選択される脱離基を表す場合に製造される式(I)の化合物を、式(I)の対応の化合物 [但し、R<sub>5</sub> ~ R<sub>8</sub> が上述の(a)と同義である。] に転化する工程、を含むことを特徴とする合成方法。

20

【請求項 2】

式(I) :

【化 3】

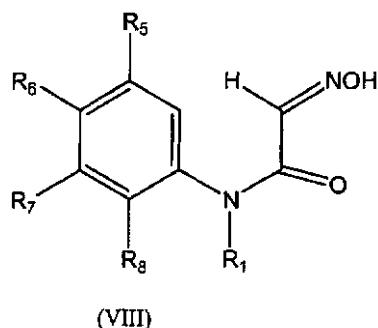


(II)

30

で表される化合物が、式(VIII) :

## 【化4】



10

で表される化合物を、酸の存在下で環化する工程を含む方法によって製造される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

式(VIII)で表される化合物の環化に使用される酸が強無機酸又はルイス酸である、請求項2に記載の方法。

## 【請求項4】

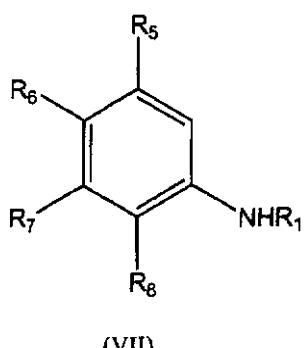
式(VIII)で表される化合物の環化に使用される酸が硫酸である、請求項3に記載の方法。

20

## 【請求項5】

式(VIII)で表される化合物が、下式：

## 【化5】



30

で表される化合物をトリハロアセトアルデヒド水和物及びヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させる工程を含む方法によって製造される、請求項2～4のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項6】

トリハロアセトアルデヒド水和物が抱水クロラールである、請求項5に記載の方法。

40

## 【請求項7】

更に、クロマトグラフィ精製を行わないで、式(I)で表される化合物を製造する、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項8】

R<sub>1</sub>がH又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項9】

R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>7</sub>～C<sub>12</sub>アルキルアリール、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>アリール及びC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択される基である、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項10】

50

$R_2$  が  $C_1 \sim C_4$  アルキル又は  $C_6 \sim C_{12}$  アリールである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1】

$R_2$  が  $t$  - ブチルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

$R_4$  及び  $R_{4'}$  が H である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

$R_5 \sim R_8$  が相互に独立して、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、F、Cl、Br、CN 又は  $CF_3$  である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

$R_5$  が Br である請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

A が O である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

$M^+$  が Li である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

使用され又は形成される化合物は、

$R_1$  が H を表し、

$R_2$  が  $t$  - ブチルを表し、

$R_4$  及び  $R_{4'}$  が H を表し、

$R_5$  が Br を表し、

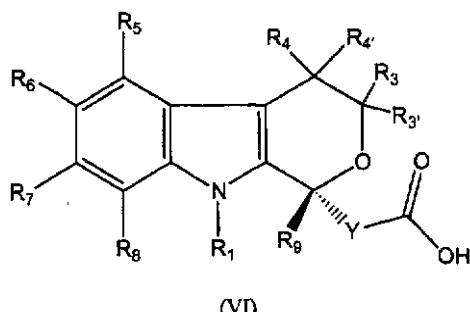
$R_6$  及び  $R_7$  が H を表し、そして

$R_8$  が  $CH_3$  を表す、ことによって定義される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

式 (V I) :

【化 6】



で表される化合物の合成方法であって、

式 (V) :

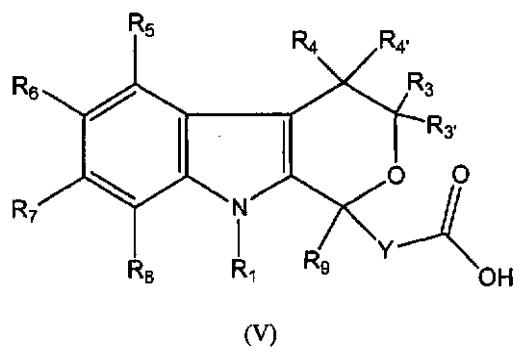
10

20

30

40

【化7】



10

で表される化合物を分割剤と一緒に溶剤に溶解させる工程、及び

[ 但し、R<sub>1</sub>がH、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数2～7個のアルキニル、又は炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリールを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

R<sub>3</sub>及びR<sub>3'</sub>がHを表し、

R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数6～12個のアリール、フラニルメチル、炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数2～7個のアルキニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、又は

20

R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>は、これらに結合する環の炭素原子をともなう場合、カルボニル基を表し

、  
R<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数6～12個のアリール、炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキル、フラニルメチル、炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数2～7個のアルキニル、フェニルアルキニル、炭素原子数1～8個のアルコキシ、炭素原子数7～12個のアリールアルコキシ、炭素原子数1～12個のフルオロアルコキシ、炭素原子数1～6個のアルキルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロエチルチオ、炭素原子数1～7個のアシル、COOH、COO-アルキル、CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、F、Cl、Br、I、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、炭素原子数1～8個のアルキルスルフィニル、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル、ピロリジニル、又はチアゾリジニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

30

R<sub>12</sub>～R<sub>13</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数6～12個のアリール又は炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

40

R<sub>9</sub>がH、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数2～7個のアルキニル、炭素原子数2～12個のアルコキシアルキル、炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数1～8個のシアノアルキル、炭素原子数2～16個のアルキルチオアルキル、炭素原子数4～24個のシクロアルキル-アルキル、炭素原子数6～12個のアリール、又は炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキルを表し、そして

Yが結合、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、炭素原子数6～12個のアリールを表すか、又はR<sub>9</sub>と

50

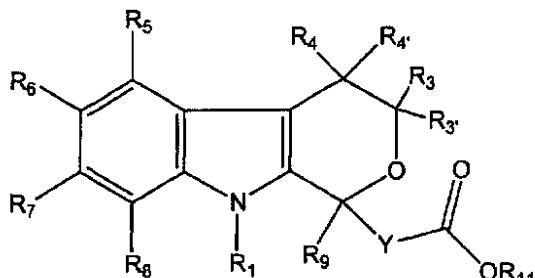
Yは、これらに結合する環の炭素原子をともなう場合、炭素原子数3～8個のスピロ環シクロアルキルリングを更に形成しても良い。】

環化して、式(VI)で表される化合物を得る工程、を含む、合成方法。

【請求項19】

式(V)で表される化合物が、式(IV)：

【化8】



(IV)

10

20

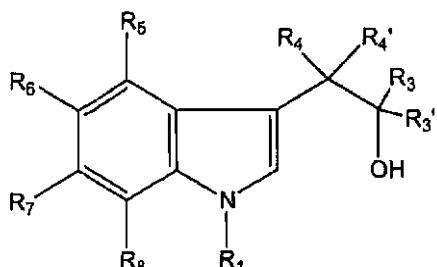
[但し、R<sub>1</sub>～R<sub>9</sub>が請求項18と同義であり、R<sub>11</sub>がアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アリールアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、又はヘテロシクロアルキルを表し、これらの全ては、必要により置換されていても良い。】

で表される化合物を加水分解する工程を含む方法によって製造される請求項18に記載の方法。

【請求項20】

式(IV)で表される化合物が、式(III)：

【化9】



(III)

30

40

で表される化合物を、酸の存在下、式R<sub>9</sub>-C(=O)-Y-COOOR<sub>11</sub>で表される化合物と反応させる工程、及び

[但し、Y及びR<sub>1</sub>～R<sub>11</sub>が請求項18と同義であり、或いはR<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>がハロ、-O-トリフレート、-O-メシレート又は-O-トシレートからなる群から選択される脱離基を表す。】

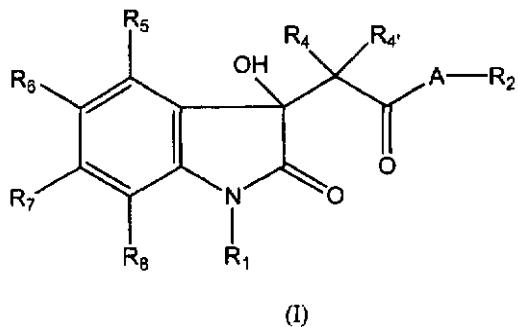
必要により、少なくとも1個のR<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>がハロ、-O-トリフレート、-O-メシレート又は-O-トシレートからなる群から選択される脱離基を表す場合に製造される式(IV)の化合物を、式(IV)の対応の化合物[但し、R<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>が請求項19と同義である。]に転化する工程、を含む方法によって製造される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

式(III)で表される化合物が、式(I)：

50

## 【化10】



10

20

30

40

50

[但し、R<sub>2</sub>が炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数2～7個のアルキニル、炭素原子数2～12個のアルコキシアルキル、炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数2～16個のアルキルチオアルキル、炭素原子数4～24個のシクロアルキル-アルキル、炭素原子数6～12個のアリール、又は炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、そして

AがO又はSを表す。]

で表される化合物を還元する工程を含む方法によって製造される、請求項20に記載の方法。

## 【請求項22】

R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>7</sub>～C<sub>12</sub>アルキルアリール、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>アリール及びC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択され、必要により置換されていても良い基である、請求項21に記載の方法。

## 【請求項23】

R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>アリールである、請求項21に記載の方法。

## 【請求項24】

R<sub>2</sub>がt-ブチルである、請求項21に記載の方法。

## 【請求項25】

R<sub>1</sub>がH又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである、請求項18～24のいずれか1項に記載の方法。

。

## 【請求項26】

R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>がHである、請求項18～25のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項27】

R<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、F、Cl、Br、CN又はCF<sub>3</sub>である、請求項18～26のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項28】

R<sub>5</sub>がBrである、請求項18～27のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項29】

AがOである、請求項18～28のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項30】

R<sub>9</sub>がH又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである、請求項18～28のいずれか1項に記載の方法。

。

## 【請求項31】

Yが-CH<sub>2</sub>-である、請求項18～28のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項32】

使用され又は形成される化合物は、

R<sub>1</sub>がHを表し、

$R_5 \sim R_8$  が相互に独立して、H、炭素原子数 1 ~ 4 個の直鎖のアルキル、F、Cl、Br 又は CN を表し、

$R_9$  が H 又は 炭素原子数 1 ~ 4 個の直鎖のアルキルを表し、そして

A が O を表す、ことによって定義される、請求項 18 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

使用され又は形成される化合物は、

$R_2$  が t - ブチルを表し、

$R_5$  が CN を表し、

$R_6$  及び  $R_7$  が H を表し、

$R_8$  が  $CH_3$  を表し、そして

$R_9$  が n - プロピルを表す、ことによって定義される、請求項 18 ~ 24 及び 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

使用され又は形成される化合物は、

$R_1$  が H 又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルを表し、

$R_2$  が  $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_7 \sim C_{12}$  アルキルアリール、 $C_6 \sim C_{12}$  アリール及び  $C_2 \sim C_9$  ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し、

$R_3$ 、 $R_{3'}$ 、 $R_4$  及び  $R_{4'}$  が H を表し、

$R_5 \sim R_8$  が相互に独立して、H、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、F、Cl、Br、CN 又は  $CF_3$  を表し、

A が O 又は S を表し、

$R_9$  が H 又は  $C_1 \sim C_8$  アルキルを表し、そして

Y が結合、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、若しくは  $C_6 \sim C_{12}$  アリールを表すか、又は  $R_9$  と Y が、これらに結合する環の炭素原子をともなう場合、炭素原子数 3 ~ 8 個のスピロ環シクロアルキルリングを更に形成しても良い、ことによって定義される請求項 18 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

分割剤が、(+)シンコニン、(-)ブルシン、(-)エフェドリン、 $R - (-) - 2 -$  アミノ - 1 - ブタノール、(R) - (-) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール、 $R - (-) - 2 -$  アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール、 $R - (+) - 2 -$  アミノ - 3 - 3 - ジメチルブタン、 $R - (+) - 2 -$  アミノ - 3 - フェニル - 1 - プロパノール、(R) - フェニルエチルアミン、(S) - フェニルエチルアミン、S - (+) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール、S - (+) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール、S - (+) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール、N - メチル - D - グルカミン、(R) - (+) - N, N - ジメチル - 1 - フェネチルアミン、(S) - (-) - N, N - ジメチル - 1 - フェネチルアミン、(1R, 2R) - (-) - 偽エフェドリン、(1R, 2S) - (-) - エフェドリン、(1S, 2S) - (+) - 偽エフェドリン、(R) - (-) - エピネフリン、ニコチン、キニーネ、及びストリキニーネから選択される、請求項 18 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

分割剤が (+)シンコニンである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

式 (III) で表される化合物の式 (IV) で表される化合物への転化で使用される酸がルイス酸である、請求項 20 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

ルイス酸が、 $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 $ZnCl_2$ 、 $AlCl_3$ 、 $BCl_3$ 、 $BBr_3$  及び  $FeCl_3$  からなる群から選択される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 39】

更に、クロマトグラフィ精製を行わないで、式 (VI) で表される化合物を製造する、

10

20

40

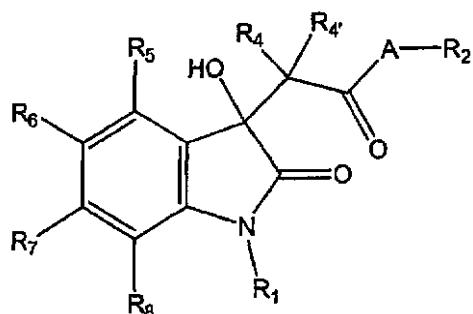
50

請求項 18～37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

式 (I) :

【化 11】



(I)

[但し、R<sub>1</sub>がH、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数2～7個のアルキニル、又は炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリールを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

R<sub>2</sub>が炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数2～7個のアルキニル、炭素原子数2～12個のアルコキシアルキル、炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数2～16個のアルキルチオアルキル、炭素原子数4～24個のシクロアルキル-アルキル、炭素原子数6～12個のアリール、又は炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数6～12個のアリール、フラニルメチル、炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数2～7個のアルキニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、又は

R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>は、これらに結合する環の炭素原子をともなう場合、カルボニル基を表し、

R<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数6～12個のアリール、炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキル、フラニルメチル、炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数2～7個のアルキニル、フェニルアルキニル、炭素原子数1～8個のアルコキシ、炭素原子数7～12個のアリールアルコキシ、炭素原子数1～12個のフルオロアルコキシ、炭素原子数1～6個のアルキルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロエチルチオ、炭素原子数1～7個のアシル、COOH、COO-アルキル、CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、F、Cl、Br、I、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、炭素原子数1～8個のアルキルスルフィニル、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル、ピロリジニル、又はチアゾリジニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

R<sub>12</sub>～R<sub>13</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数6～12個のアリール又は炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキルを表し、そして

10

20

30

40

50

AがO又はSを表す。】

で表される化合物。

【請求項41】

R<sub>1</sub>がH又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである、請求項40に記載の化合物。

【請求項42】

R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>7</sub>～C<sub>12</sub>アルキルアリール、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>アリール及びC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択される基である、40又は41に記載の化合物。

【請求項43】

R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>アリールである、請求項42に記載の化合物。

【請求項44】

R<sub>2</sub>がt-ブチルである、請求項42に記載の化合物。

【請求項45】

R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>がHである、請求項40～44のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項46】

R<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、F、Cl、Br、CN又はCF<sub>3</sub>である、請求項40～45のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項47】

R<sub>5</sub>がBrである、請求項40～46のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項48】

AがOである、請求項40～47のいずれか1項に記載の化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1,3,4,9-テトラヒドロピラン[3,4-b]インドール誘導体及びその中間体の大規模実施可能な合成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ピラノインドール誘導体は、C型肝炎、結腸直腸ガン、アルツハイマー病、関節炎及び炎症と結びつく他の疾患を含む多数の疾患における処理に有用な場合がある活性を有していることが示してきた。

30

【0003】

以下の米国特許において、ピラノインドール誘導体が開示され、そして化合物は、抗うつ作用及び抗潰瘍作用を有していることが述べられている（米国特許第3880853号公報及び米国特許第4118394号公報）。米国特許第4179503号公報において、ピラノインドールが開示され、そして利尿作用を有していることが述べられている。以下の米国特許において、ピラノインドール誘導体が開示され、そして化合物は、抗炎症作用、鎮痛作用、抗菌作用及び抗真菌作用を有していることが述べられている（米国特許第3843681号公報、米国特許第3939178号公報、米国特許第3974179号公報、米国特許第4070371号公報及び米国特許第4076831号公報）。以下の米国特許において、ピラノインドール誘導体が開示され、そして化合物は、抗炎症作用及び鎮痛作用を有していることが述べられている（米国特許第4670462号公報、米国特許第4686213号公報、米国特許第4785015号公報、米国特許第4810699号公報、米国特許第4822781号公報及び米国特許第4960902号公報）。米国特許第5776967号公報及び米国特許第5830911号公報において、ピラノインドール誘導体が開示され、そして化合物は、シクロオキセグナーゼ-2を阻害し、関節疾患、結腸直腸ガン及びアルツハイマー病の処理に有用であると言われている。

40

【0004】

更に、以下の米国特許において、ピラノインドール誘導体の製造方法が開示されている（米国特許第4012417号公報、米国特許第4036842号公報、米国特許第4585877号公報及び米国特許第4822893号公報）。ラセミ化合物のピラノインド

50

ール誘導体の分割方法が米国特許第4501899号公報、米国特許第4515961号公報、米国特許第4520203号公報及び米国特許第4544757号公報に開示されている。

【0005】

米国特許第4822893号公報において、ピラノインドール誘導体をトリプトホール中間体から合成する方法が記載され、フェニルヒドラジンを2,3-ジヒドロフランと縮合させ、次に、酸性の条件下、環化するか、或いはイサチンをエチル又はプロピオン酸メチルでアルキル化することによって中間体を形成する。同様に、米国特許第4012417号公報において、フェニルヒドラジンをヒドロキシアルデヒドと反応させることによってトリプトホール中間体を形成することについて開示している。しかしながら、これらの方法では、中間体を精製した後、次の工程で反応させる必要がある。従って、ピラノインドール誘導体をトリプトホール中間体から合成する方法であって、中間体が十分に純粋に得られ、これを更にクロマトグラフィー精製することなく次の工程で使用可能である方法が必要とされている。かかる方法それ自体は、ピラノインドール誘導体の大規模な調製的合成 (preparative synthesis) に最適であろう。なぜなら、大規模な精製を行うことが困難な場合があり、クロマトグラフィー精製の場合には、殆ど不可能だからである。

10

【発明の開示】

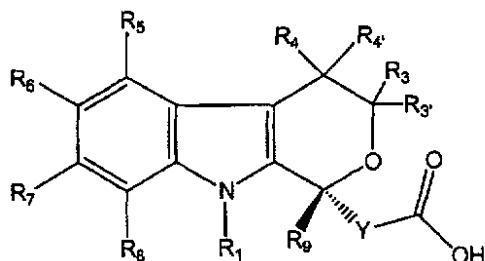
【0006】

[発明の概要]

本発明は、式(VI)：

20

【化12】

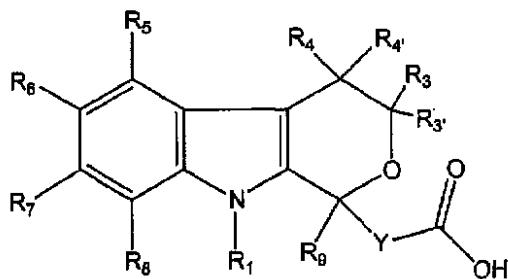


(VI)

30

で表される化合物を、式(V)：

【化13】



(V)

40

で表される化合物から合成する方法を対象としている。

[但し、R1がH、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数2～7個のアルキニル、又は炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリールを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

50

$R_3$  及び  $R_{3'}$  が H を表し、

$R_4$  及び  $R_{4'}$  が相互に独立して、H、炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルケニル、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール、フラニルメチル、炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、又は

$R_4$  及び  $R_{4'}$  は、これらに結合する環の炭素原子をともなう場合、カルボニル基を表し、

$R_5$  ~  $R_8$  が相互に独立して、H、炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルケニル、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール、炭素原子数 2 ~ 9 個のヘテロシクロアルキル、フラニルメチル、炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニル、フェニルアルキニル、炭素原子数 1 ~ 8 個のアルコキシ、炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルコキシ、炭素原子数 1 ~ 12 個のフルオロアルコキシ、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロエチルチオ、炭素原子数 1 ~ 7 個のアシル、COOH、COO-C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub>アルキル、CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、F、Cl、Br、I、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、炭素原子数 1 ~ 8 個のアルキルスルフィニル、炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキルスルホニル、ピロリジニル、又はチアゾリジニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  が相互に独立して、H、炭素原子数 1 ~ 8 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール又は炭素原子数 6 ~ 12 個のヘテロシクロアルキルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

$R_9$  が H、炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルケニル、炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニル、炭素原子数 2 ~ 12 個のアルコキシアルキル、炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数 1 ~ 8 個のシアノアルキル、炭素原子数 2 ~ 16 個のアルキルチオアルキル、炭素原子数 4 ~ 24 個のシクロアルキル - アルキル、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール、又は炭素原子数 2 ~ 9 個のヘテロシクロアルキルを表し、そして

Y が結合、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、炭素原子数 6 ~ 12 個のアリールを表すか、又は  $R_9$  と Y が、これらに結合する環の炭素原子をともなう場合、炭素原子数 3 ~ 8 個のスピロ環シクロアルキルリングを更に形成しても良い。] ; 上記の方法では、式 (V) で表される化合物を分割剤と一緒に溶解させて、再結晶化によって式 (VI) で表される化合物を得る工程を含む。

### 【0007】

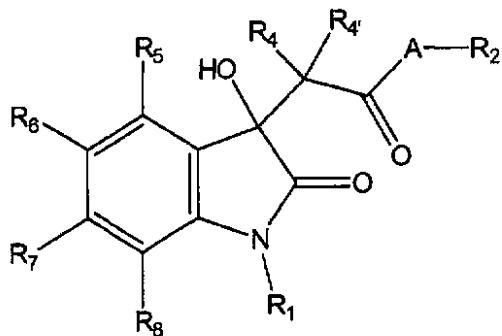
更に本発明は、式 (I) :

10

20

30

【化14】



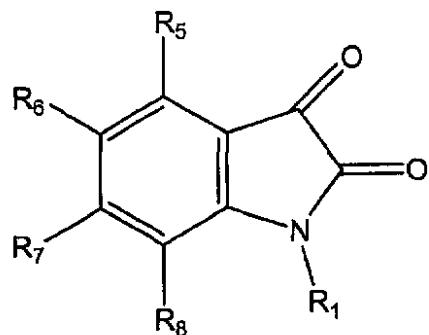
(I)

10

で表される化合物の合成方法であって、

式(II)：

【化15】



(II)

20

30

で表される化合物を式  $M^{+} \cdot C(R_4 R_4 \cdot) C(O) - A - R_2$  で表される試薬と反応させる工程を含む方法に関する。[ 但し、  $R_1$ 、  $R_4$  及び  $R_4 \cdot$  が上述した通りであり、 そして

$R_2$  が炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、 炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、 炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、 炭素原子数 2 ~ 7 個のアルケニル、 炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニル、 炭素原子数 2 ~ 12 個のアルコキシアルキル、 炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、 炭素原子数 2 ~ 16 個のアルキルチオアルキル、 炭素原子数 4 ~ 24 個のシクロアルキル - アルキル、 炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール、 又は炭素原子数 2 ~ 9 個のヘテロシクロアルキルを表し、 これらの全ては必要により置換されていても良く、

 $R_5 \sim R_8$  が、

40

(a) 相互に独立して、 H、 炭素原子数 1 ~ 12 個の直鎖のアルキル、 炭素原子数 3 ~ 12 個の分岐アルキル、 炭素原子数 3 ~ 12 個のシクロアルキル、 炭素原子数 2 ~ 7 個のアルケニル、 炭素原子数 6 ~ 12 個のアリール、 炭素原子数 2 ~ 9 個のヘテロシクロアルキル、 フラニルメチル、 炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、 炭素原子数 2 ~ 7 個のアルキニル、 フェニルアルキニル、 炭素原子数 1 ~ 8 個のアルコキシ、 炭素原子数 7 ~ 12 個のアリールアルコキシ、 炭素原子数 1 ~ 12 個のフルオロアルコキシ、 炭素原子数 1 ~ 6 個のアルキルチオ、 トリフルオロメトキシ、 トリフルオロエトキシ、 トリフルオロメチルチオ、 トリフルオロエチルチオ、 炭素原子数 1 ~ 7 個のアシル、  $COOH$ 、  $COO - C_1 \sim C_{12}$  アルキル、  $CONR_{12}R_{13}$ 、 F、 Cl、 Br、 I、

50

C N、C F<sub>3</sub>、N O<sub>2</sub>、炭素原子数1～8個のアルキルスルフィニル、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル、ピロリジニル、又はチアゾリジニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、又は

(b)少なくとも1個のR<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>がハロ、-O-トリフレート、-O-メシレート又は-O-トシレートからなる群から選択される脱離基を表し、

R<sub>12</sub>～R<sub>13</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分歧アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数6～12個のアリール又は炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良く、

AがO又はSを表し、そして

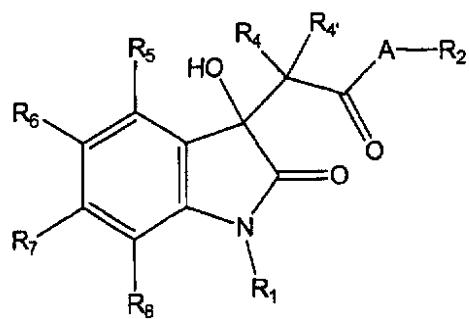
10

M<sup>+</sup>が金属カチオンを表す。]更に本発明は、必要により、少なくとも1個のR<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>がハロ、-O-トリフレート、-O-メシレート又は-O-トシレートからなる群から選択される脱離基を表す場合に製造される式(I)の化合物を、式(I)の化合物[但し、R<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>が上述の(a)と同義である。]に転化する工程を含む。

本発明の別の態様は、式(I)：

20

【化16】

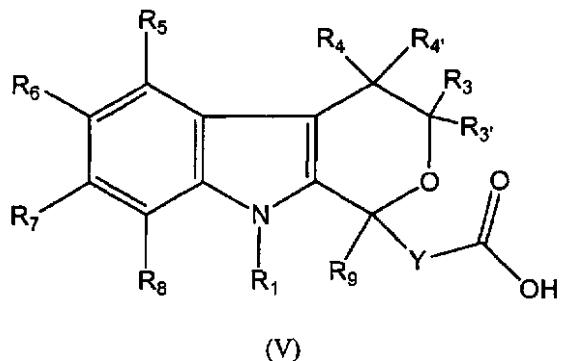


(I)

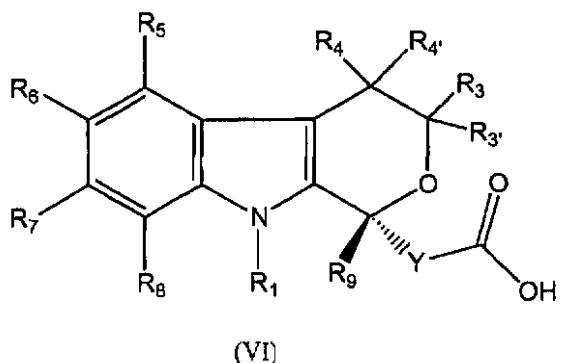
で表され、式(V)及び(VI)：

30

【化17】



10



20

で表される化合物の合成における有用な中間体である化合物である。

[但し、R<sub>1</sub>～R<sub>4</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>'及びAが上述した通りであり、

R<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1～12個の直鎖のアルキル、炭素原子数3～12個の分岐アルキル、炭素原子数3～12個のシクロアルキル、炭素原子数2～7個のアルケニル、炭素原子数6～12個のアリール、炭素原子数2～9個のヘテロシクロアルキル、フラニルメチル、炭素原子数7～12個のアリールアルキル若しくはアルキルアリール、炭素原子数2～7個のアルキニル、フェニルアルキニル、炭素原子数1～8個のアルコキシ、炭素原子数7～12個のアリールアルコキシ、炭素原子数1～12個のフルオロアルコキシ、炭素原子数1～6個のアルキルチオ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロエチルチオ、炭素原子数1～7個のアシル、COOH、COO-C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル、CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>、F、Cl、Br、I、CN、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、炭素原子数1～8個のアルキルスルフィニル、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル、ピロリジニル、又はチアゾリジニルを表し、これらの全ては必要により置換されていても良い。]

30

【0008】

40

[詳細な説明]

本発明において、式(VI)で表される化合物は、クロマトグラフィの必要なく式(I)で表される化合物から合成される。本発明の方法で必要な精製は、最終生成物のエナンチオマー分解を行うための結晶化だけである。

【0009】

50

一般的な還元剤を用いて、式(I)で表される化合物を、対応の、式(III)で表されるトリプトホールに還元する。その後、かかるトリプトホール化合物を、酸性の条件下に式R<sub>9</sub>-C(O)-Y-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> [但し、R<sub>9</sub>、Y及びR<sub>11</sub>が本願明細書で規定した通りである。]で表される試薬と反応させて、式(IV)で表されるピラノインドールエステルを得る。その後、ピラノインドールエステルを式(V)で表される対応の酸に加水分

解する。その後、式(V)で表されるピラノインドール酸を分割剤で再結晶化させることによって、式(VI)で表される純粋なエナンチオマー最終生成物を得る。本発明の方法により、エナンチオマー分解まで精製の必要なく生成物の多工程合成を可能にするので、式(VI)で表される化合物の大規模製造のための使用に最適である。

## 【0010】

本発明の別の態様は、上述の方法で用いられる出発材料である式(I)の化合物の製造方法である。式(VII)で表されるアニリンをトリハロアセトアルデヒド水和物及びヒドロキシリルアミン塩酸塩と最初に反応させて、式(VIII)で表される化合物を形成し、次に、酸の存在下で環化して、対応の、式(II)で表されるイサチエンを得る。その後、かかるイサチエンを、式 $M^+ - C(R_4R_4^+)C(O) - A - R_2$  [但し、 $M^+$ が金属カチオンを表し、そしてA、 $R_2$ 、 $R_4$ 及び $R_4^+$ が本願明細書で規定した通りである。]で表される有機金属試薬と反応させて、対応の、式(I)で表される化合物を得る。式(I)で表される化合物を製造する方法では、精製も必要なく、更に、式(I)で表される化合物を、上述したように、精製無しに式(VI)で表される化合物の合成に使用可能である。これにより、本願明細書に記載されている方法を用いて、式(VI)で表される最終生成物を、最終工程で行われるエナンチオマー分解まで精製無しに式(VIII)で表される出発アニリンから合成可能である。

10

## 【0011】

本発明の場合、“アルキル”なる用語は、炭素原子数12個以下の長さを有する直鎖部分を含むものであるが、炭素原子数1~8個が好ましく、更に好ましくは炭素原子数1~4個である。“アルキル”なる用語は、炭素原子数3~12個の分岐部分も含む。“アルケニル”なる用語は、1個の二重結合を含有する脂肪族炭化水素基を称し、炭素原子数2~7個の直鎖部分及び分岐部分の両方を含む。かかるアルケニル部分は、E又はZ配置に在っても良く；本発明の化合物は、両方の配置を含む。“アルキニル”なる用語は、2~7個の炭素原子を含み且つ少なくとも1個の三重結合を有する直鎖及び分岐部分の両方を含む。“シクロアルキル”なる用語は、炭素原子数3~12個の脂環式炭化水素基を称し、以下のものを含むが、それに限定されるものではない：すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、ノルボルニル、又はアダマンチル。

20

## 【0012】

本発明の場合、“アリール”なる用語は、芳香族炭化水素部分として定義され、そして置換されても又は無置換であっても良く、単環式、二環式又は三環式であって良く、そして少なくも1個の芳香族環を有していて良い。アリールは、以下の群から選択されても良いが、それに限定されるものではない：すなわち、フェニル、-ナフチル、-ナフチル、ビフェニル、アントリル、テトラヒドロナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インダニル、ビフェニルエニル、アセナフトエニル、アセナフチルエニル、又はフェナントレニル。一実施の形態において、置換アリールは、必要により、以下の群から選択されるものの、それに限定されるものではない置換基でモノ置換、ジ置換、トリ置換又はテトラ置換されても良い：すなわち、アルキル、ハロアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロプロピル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、メルカプト、ハロアルキルチオ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、ヘテロシクロアルコキシ、ヘテロシクロアルキルチオ、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHアルキル、-SO<sub>2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>NHアルキル及び-CO<sub>2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>。アリール及びヘテロシクロアルキルの場合に好ましい置換基としては、以下のものである：アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アリールアルキル及びアルキルアリール。6~12個の炭素原子からなるアリール基が好ましい。

30

40

50

## 【0013】

本発明の場合、“ヘテロシクロアルキル”なる用語は、5～14員の芳香族で、部分飽和又は飽和複素環式基（単環式、二環式又は三環式）として定義され、且つ複素環式部分は、S、N及びOからなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含み、そして以下のものを含むものの、それに限定されるものではない：（1）5又は6員環、例えばフラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピロール、N-メチルピロール、ピラゾール、N-メチルピラゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-トリアゾール、1-メチル-1,2,4-トリアゾール、1H-テトラゾール、1-メチルテトラゾール；（2）二環式の芳香族複素環であり且つフェニル、ピリジン、ピリミジン又はピリジジン環が以下のものに縮合されている：（i）1個の窒素原子を有する6員の芳香族（不飽和）複素環、例えばキノリン；（ii）2個の窒素原子を有する5又は6員の芳香族（不飽和）複素環、例えばキナゾリン；（iii）1個の窒素原子を1個の酸素原子又は1個の硫黄原子と共に有する5員の芳香族（不飽和）複素環、例えばベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズイミダゾール、N-メチルベンズイミダゾール、アザベンズイミダゾール、インドール；又は（iv）O、N又はSから選択されるヘテロ原子を1個有する5員の芳香族（不飽和）複素環、例えばインドール、ベンゾフラン、アザインドール。ヘテロシクロアルキル基は、2～9個の炭素原子からなるのが好ましい。飽和又は部分飽和のヘテロシクロアルキル基は、以下の部分から選択される複素環を含んでいるものの、それに限定されるものではない：すなわち、アゼチジニル、1,4-ジオキサン二ル、ヘキサヒドロアゼビニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、ジヒドロ-1,4-ジオキサン二ル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニル。

## 【0014】

本発明の場合、“アルコキシ”なる用語は、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル-O-と定義されるものの、1～8個の炭素原子からなるのが好ましく；“アリールオキシ”なる用語は、アリール-O-と定義され；“ヘテロシクロアルコキシ”なる用語は、ヘテロシクロアルキル-O-と定義され；且つアルキル、アリール及びヘテロシクロアルキルは、上記と同義である。

## 【0015】

本発明の場合、“アリールアルキル”なる用語は、アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-と定義されるものの、部分全体は、7～12個の炭素原子を含むのが好ましい。アリールアルキル部分として、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル等が挙げられる。

## 【0016】

本発明の場合、“アルキルアリール”なる用語は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-アリール-と定義されるものの、部分全体は、7～12個の炭素原子を含むのが好ましい。

## 【0017】

本発明の場合、“アルキルチオ”なる用語は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル-S-と定義される。

## 【0018】

本発明の場合、“アルコキシアルキル”、“シクロアルキル-アルキル”及び“アルキルチオアルキル”なる用語は、上述したアルコキシ、シクロアルキル又はアルキルチオ基で更に置換されている上述のアルキルを示す。“シクロアルキル-アルキル”部分は、4

10

20

30

40

50

~ 2 4 個の炭素原子からなるのが好ましく、そして“アルキルチオアルキル”部分は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-S-C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキル-からなるものの、2~16個の炭素原子からなるのが好ましい。

【0019】

本発明の場合、“アリールアルコキシ”及び“フルオロアルコキシ”は、上述したアリール基か、又は少なくとも1個のフルオロ原子で更に置換されている上述のアルコキシ基を示す。“アリールアルコキシ”部分は、7~12個の炭素原子からなるのが好ましい。

【0020】

本発明の場合、“フェニルアルキニル”は、フェニル基で更に置換されているアルキニル基である。

10

【0021】

“モノアルキルアミノ”及び“ジアルキルアミノ”なる用語は、1個又は2個のアルキルを有する部分を称し、且つアルキル鎖が1~8個の炭素原子を含み、基が相互に同一でも又は異なっていても良い。モノアルキルアミノアルキル及びジアルキルアミノアルキルなる用語は、炭素原子数1~8個のアルキル基に連結する窒素原子に結合した1個又は2個のアルキル基（同一又は異なっている）を有するモノアルキルアミノ及びジアルキルアミノ部分である。

【0022】

“アシル”は、式-(C=O)-アルキル又は-(C=O)-ペルフルオロアルキルで表される基であり、且つアルキル基又はペルフルオロアルキル基は、1~7個の炭素原子であり；好ましい例示は、以下のものであるが、それに限定されるものではない：すなわち、アセチル、プロピオニル、ブチリル、トリフルオロアセチル。

20

【0023】

本発明の場合、“アルキルスルフィニル”なる用語は、R'SO-基[但し、R'が炭素原子数1~8個のアルキル基である。]と定義される。アルキルスルホニルは、R'SO<sub>2</sub>-基[但し、R'が炭素原子数1~6個のアルキル基である。]である。アルキルスルホニアミド、アルケニルスルホニアミド、アルキニルスルホニアミドは、R'SO<sub>2</sub>NH基[但し、R'が炭素原子数1~8個のアルキル基、炭素原子数2~8個のアルケニル基、又は炭素原子数2~8個のアルキニル基をそれぞれ表す。]である。

30

【0024】

“シアノアルキル”なる用語は、シアノ基で更に置換されている上述のアルキル基を称する。好ましい実施の形態において、アルキル基は、1~8個の炭素原子を含む。

【0025】

“カルボニル”及び“オキソ”なる用語は、-C(=O)-部分を称する。

【0026】

“トリハロアセトアルデヒド水和物”なる用語は、式CX<sub>3</sub>CH(OH)<sub>2</sub>[但し、Xがハロゲンを表す。]で表される化合物を称する。かかる化合物の一例は、抱水クロラールである。

【0027】

本願明細書で使用される“置換基”なる用語は、分子上の水素ラジカルと置き換わる原子ラジカル、官能基ラジカル又は部分ラジカルを称する。特段述べない限り、所定の置換基は、必要により、1個以上の以下の基で置換されていても良いと推測されるであろう：アルキル、ハロアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロプロピル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルチオ、メルカプト、ハロアルキルチオ、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、ヘテロシクロアルコキシ、ヘテロシクロアルキルチオ、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHアルキル、-SO<sub>2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>NHアルキル及び-CO<sub>2</sub>N(アルキル)<sub>2</sub>。かかる列挙は、例示目的であって、

40

50

網羅することを意図するものではない。

【0028】

本発明の場合、“置換”は、分子上の水素ラジカルを別の原子ラジカル、官能基ラジカル又は部分ラジカルに置き換えたことを称し：その際、これらのラジカルは、“置換基”と称されるのが一般的である。

【0029】

本発明の方法により製造される化合物は不斉炭素原子を含んでいても良く、そして本発明の化合物の一部は、1個以上の不斉中心を含むことにより、立体異性体、例えばエナンチオマー及びジアステレオマーを生じさせることが可能である。本発明の立体異性体は、Cahn-Ingold-Prelog法に従って命名される。式(I)及び(V)で立体化学(原子団の配置)を考慮せずに示されているものの、本発明は、考え得る全ての特有の立体異性体を含み；並びに、例えば式(VI)で特段述べない限り、RとS立体異性体のラセミ混合物及び他の混合物(等モル量のエナンチオマーの混合物であるscalemic混合物)を含む。キラル中心で同一の相対配置を有する本発明の立体異性体は、所定のキラル中心での置換に応じて相互に異なるR及びS記号をやはり有していても良いことに留意すべきである。

10

【0030】

2個のキラル中心を含む本願明細書に記載の化合物の場合、4種類の立体異性体が考え得る；これら4種類の立体異性体は、2組のラセミ化合物対のジアステレオマーとして分類される。これらの化合物は、ラセミ化合物のジアステレオマーとして存在していても良く、the 1997 Chemical Abstracts Index Guide, Appendix IV (Columbus, OH)に記載の慣例に従って示されるのに対して、最初に列挙されたキラル原子は、R\*と示され、次に列挙されたキラル原子は、最初に列挙された立体中心と同一のキラリティを有する場合、R\*と示され、又は最初に列挙された立体中心と反対のキラリティを有する場合、S\*と示される。或いは、本発明の化合物は、所定の立体中心の存在に起因して、2種類のジアステレオマーの非ラセミ混合物として存在していても良い。かかる例示において、所定の立体中心は、Cahn-Ingold-Prelog法に基づいて同定され、未定義の立体中心は、R\*と示されて、かかる中心においてR及びS立体異性体の混合物を示す。2個のキラル中心を有するものの、単一の立体異性体として存在する本発明の化合物は、Cahn-Ingold-Prelog法を用いて記載される。

20

【0031】

式(I)で表される化合物の考え得る実施の形態において、R<sub>1</sub>がH又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルを表し、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>7</sub>～C<sub>12</sub>アルキルアリール、C<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>アリール及びC<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>6</sub>～C<sub>12</sub>アリールを表すのが好ましく、t-ブチルを表すのが最も好ましく、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>がHを表し、R<sub>5</sub>～R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、F、C<sub>1</sub>～B<sub>r</sub>、C<sub>N</sub>又はC<sub>F</sub><sub>3</sub>を表し、B<sub>r</sub>を表すのが好ましく、そしてAがOを表す。

30

【0032】

式(I)で表される化合物の特定の実施の形態において、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>がHを表し、R<sub>2</sub>がt-ブチルを表し、R<sub>5</sub>がB<sub>r</sub>を表し、そしてR<sub>8</sub>がC<sub>H</sub><sub>3</sub>を表す。

40

【0033】

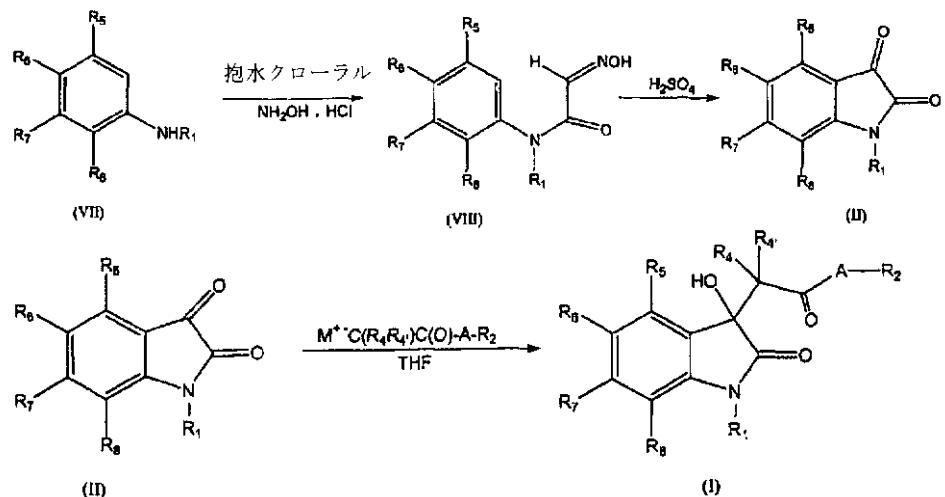
本発明の方法における一実施の形態において、トリプトホール中間体は、変形サンドマイヤー法(T. Sandmeyer, Helv. Chem. Acta, Vol. 2, 234頁(1919)に記載され、これを参考することにより本願明細書に取り込まれる)を用いて合成される。かかる方法により、十分な純度の中間体を得る利益を提供するので、更なる精製無しに次の工程で使用することが可能である。これは、中間体をクロマトグラフィ精製する必要のあった従来技術に対する主たる改善である。本発明の合成方法では、クロマトグラフィ精製を終始必要としない。このような理由から、本発明の方法は、ピラノインドール誘導体の大規模な調製的合成に最適である。

【0034】

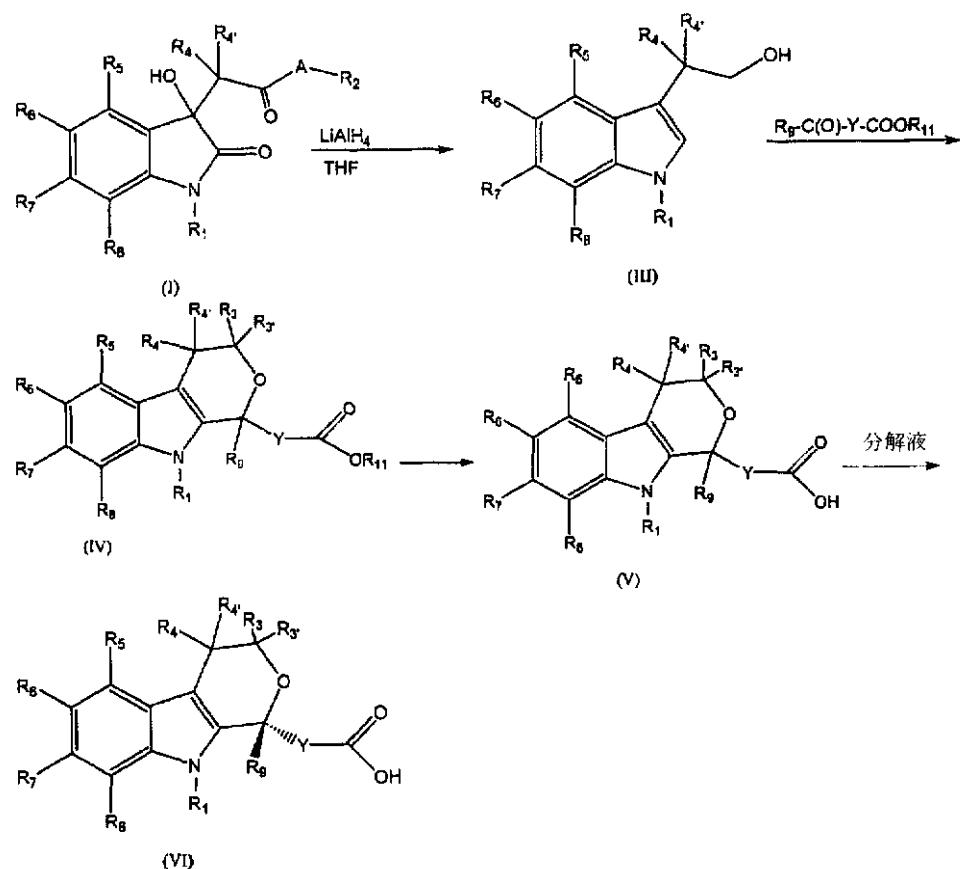
50

本発明の方法における種々の実施の形態を、以下のスキーム I 及び II で示す：  
【化 18】

スキーム I



スキーム II



## 【0035】

スキーム I において、式 (VII) で表され、 $R_1$  及び  $R_5 \sim R_8$  が上記と同義である化合物を、トリハロアセトアルデヒド水和物、例えば抱水クロラール、及びヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、式 (VII) で表される化合物を製造する。

## 【0036】

その後、式(VIII)で表される化合物を酸の存在下に環化して、式(II)で規定される対応のイサチンを得る。酸は、強無機酸又はルイス酸であっても良い。酸は、硫酸であるのが好ましい。

## 【0037】

式(I)で表される化合物を得るために、式(II)で表されるイサチンを式 $M^{+} \cdot C(R_4R_4 \cdot)C(O) \cdot A \cdot R_2$  [但し、 $M^+$ が金属カチオンを表し、Aが酸素又は硫黄原子を表し、そして $R_2$ 、 $R_4$ 及び $R_4 \cdot$ が上記と同義である。]で表される有機金属試薬と反応させる。金属カチオンの具体例は、 $Na^+$ 、 $K^+$ 及び $Li^+$ である。当業者であれば、例えば対応の有機化合物を金属水素化物、例えば $NaH$ 又は $KH$ か、或いは有機金属強塩基、例えば $LiN(TMS)_2$ 、n-ブチルLi又はt-ブチルLiと反応させることによって有機金属試薬を容易に生成可能である。一実施の形態において、有機金属試薬を、 $LiN(TMS)_2$ とt-ブチルアセテートとの反応によって形成する。

10

## 【0038】

スキームIに示される方法における他の実施の形態において、使用され又は形成される化合物は、 $R_1$ がH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルを表し、 $R_2$ が $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_7 \sim C_{12}$ アルキルアリール、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール及び $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し、更に好ましい実施の形態において、 $R_2$ が $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_6 \sim C_{12}$ アリール基を表し、最も好ましい実施の形態において、 $R_2$ がt-ブチルを表し、 $R_3$ 、 $R_3 \cdot$ 、 $R_4$ 及び $R_4 \cdot$ がHを表し、 $R_5 \sim R_8$ が相互に独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、F、Cl、Br、CN又は $CF_3$ を表し、最も好ましい実施の形態において、Brを表し、そしてAがOを表すように定義される。

20

## 【0039】

スキームIに示される方法における特定の実施の形態において、使用され又は形成される化合物は、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_3 \cdot$ 、 $R_4$ 、 $R_4 \cdot$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ がHを表し、 $R_2$ がt-ブチルを表し、 $R_5$ がBrを表し、そして $R_8$ がメチルを表すように定義される。

30

## 【0040】

スキームIに示される方法における他の実施の形態において、式(I)で表される化合物の合成全体は、クロマトグラフィ精製をすることなく行われる。

## 【0041】

スキームIIでは、式(VI)で表される立体特異性のピラノインドール誘導体を式(I)で表される化合物から合成可能であることを明らかにしている。

## 【0042】

式(I)で表される化合物を、式(III)で表される対応のトリプトホールに最初に還元する。還元は、還元剤、例えば $LiAlH_4$ 又は $NaBH_4$ 及び $BF_3 \cdot Et_2O$ を用いて行うことが可能である。他の還元剤も可能であり、当業者はかかる試薬を知っている。このような還元により、トリプトホール化合物が十分な純度でもたらされる。従って、クロマトグラフィ又は他の精製を必要としないことにより、化合物を合成における次の工程に進める前に得る。

40

## 【0043】

その後、式(III)で表されるトリプトホールを、式 $R_9 \cdot C(O) \cdot Y \cdot CO_2R_{11}$  [ $R_9$ 及びYが上記と同義であり、そして $R_{11}$ がアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキアルキル、アリールアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル-アルキルアリール又はヘテロシクロアルキル(これらの基は、必要により置換されていても置換されていても良い。)からなる群から選択される基を含む。]で表される試薬と反応させる。かかる反応を酸の存在下で行って、式(V)で表される化合物を得る。当業者であれば、かかる反応での使用に好適な酸を容易に決定可能である。ルイス酸、例えば $BF_3 \cdot Et_2O$ 、 $ZnCl_2$ 、 $AlCl_3$ 、 $BCl_3$ 、 $BBr_3$ 及び $FeCl_3$ が良好に作用する。このような反応例の場合、溶剤としては、THF、 $Et_2O$ 及び $EtOAc$ が挙げられるものの、当業者は、他の好適な溶剤を知っているだろう。

50

## 【0044】

式(IV)で表されるピラノインドールエステルの加水分解後、式(V)で表される化合物を得る。かかる加水分解を、R<sub>11</sub>基の性質に応じて酸、塩基又は中性の条件下で行うことが可能である。当業者であれば、これを理解し、そしてR<sub>11</sub>基に基づいて、どの条件が適当であるのかを知っているだろう。

## 【0045】

その後、式(V)で表されるラセミ化合物のピラノインドール酢酸を、分割剤の存在下で再結晶化させて、式(VI)で表される純粋な(R)エナンチオマーの化合物を得ることが可能である。かかる再結晶化を溶剤、例えばメタノール、エタノール又は類似のアルキルアルコール中で行うことが可能である。更に、共溶剤を用いても良い。アルコールと共に使用される一般的な共溶剤は、ヘキサン、エチルエーテル、酢酸エチル、アセトン及びメチルエチルケトン(MEK)である。当業者であれば、再結晶化で一般的に用いられる他の多くの溶剤を知っているだろう。文献には、再結晶化で使用可能な多数の分割剤が十分記載されており、例えば(+)-シンコニン、(-)-ブルシン、(-)-エフェドリン、R-(+)-2-アミノ-1-ブタノール、(R)-(-)-2-アミノ-1-プロパノール、R-(-)-2-アミノ-3-ジメチルブタン、R-(+)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール、(R)-フェニルエチルアミン、(S)-フェニルエチルアミン、S-(+)-2-アミノ-1-ブタノール、S-(+)-2-アミノ-1-プロパノール、S-(+)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール、N-メチル-D-グルカミン、(R)-(+)-N,N-ジメチル-1-フェニルアミン、(S)-(-)-N,N-ジメチル-1-フェニルアミン、(1R,2R)-(-)-偽エフェドリン、(1R,2S)-(-)-エフェドリン、(1S,2S)-(+)-偽エフェドリン、(R)-(-)-エピネフリン、ニコチン、キニーネ、及びストリキニーネ等である。当業者であれば、他の類似の試薬を知っているだろう。(+)シンコニンが好ましい。

10

20

30

40

## 【0046】

その後、再結晶化から回収される塩結晶を、好適な水非混和性有機溶剤、例えばトルエン、EtOAc又はCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>等と酸の水溶液、例えば1~6規定のHCl又はH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>等との混合物に溶解させる。その後、有機溶剤を分離し、取り除いて、式(VI)で表されるエナンチオマーの純粋な化合物を得る。

## 【0047】

スキームIIに示される方法での考え得る実施の形態において、反応させ又は形成される化合物は、R<sub>1</sub>がH又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルを表し、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>アルキルアリール、C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>アリール及びC<sub>6</sub>~C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>アリールを表すのが好ましく、t-ブチルを表すのが最も好ましく、R<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>4</sub>がHを表し、R<sub>5</sub>~R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、F、Cl、Br、CN又はCF<sub>3</sub>を表し、Brを表すのがより好ましく、AがOを表し、R<sub>9</sub>がH又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルを表し、そしてYがCH<sub>2</sub>を表すように定義される。更に特定の実施の形態において、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>アリールを表し、R<sub>9</sub>がH又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルを表し、そしてYがCH<sub>2</sub>を表す。

## 【0048】

スキームIIに示される方法の他の実施の形態において、反応させ又は形成される化合物は、R<sub>1</sub>がHを表し、R<sub>5</sub>~R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、炭素原子数1~4個の直鎖のアルキル、F、Br、Cl又はCNを表し、AがOを表し、そしてR<sub>9</sub>がH又は炭素原子数1~4個の直鎖のアルキルを表すことによって定義される。これにおける特定の実施の形態において、R<sub>2</sub>がt-ブチルを表し、R<sub>5</sub>がCNを表し、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>がHを表し、R<sub>8</sub>がCH<sub>3</sub>を表し、そしてR<sub>9</sub>がn-プロピルを表す。

## 【0049】

少なくとも1個のR<sub>5</sub>~R<sub>8</sub>が、ハロ、-O-トリフレート、-O-メシレート又は-O

50

- トシレートからなる群から選択される脱離基を表す式 (I) 及び / 又は (IV) の化合物を、スキームIIに示すような、化合物の各次の工程での反応前にアリール化することによって更に誘導することが可能である。アリール化は、非酸性条件下で種々の試薬を用いて起こすことができる。アリール脱離基、例えば上述の基を有する化合物を、アリールシアニド、アリールアルカン、ビアリール、アリールアルキン及びアリールアルカンエーテルに転化することが可能である。これは、網羅的な列挙を意味するものではなく、当業者であれば、他の考え得る生成物を知っているだろう。

## 【0050】

スキームIIに示される方法における他の実施の形態において、上述の考え得るアリール化工程を含む、式(VI)で表される化合物の合成全体は、クロマトグラフィ精製無しに行われる。

10

## 【0051】

スキームIIに示される方法における他の実施の形態において、使用され又は形成される化合物は、R<sub>1</sub>がH又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルを表し、R<sub>2</sub>がC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>アルキルアリール、C<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>アリール及びC<sub>2</sub>~C<sub>9</sub>ヘテロシクロアルキルから選択される基を表し、R<sub>3</sub>、R<sub>3'</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>4'</sub>がHを表し、R<sub>5</sub>~R<sub>8</sub>が相互に独立して、H、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、F、Cl、Br、CN又はCF<sub>3</sub>を表し、AがO又はSを表し、R<sub>9</sub>がH又はC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルを表し、そしてYが結合、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>若しくはC<sub>6</sub>~C<sub>12</sub>アリールを表すか、又はR<sub>9</sub>とYが、これらに結合する環の炭素原子をともなう場合、炭素原子数3~8個のスピロ環シクロアルキルリングを更に形成しても良いことによって定義される。

20

## 【0052】

少なくとも1個のR<sub>5</sub>~R<sub>8</sub>が、ハロ、-O-トリフレート、-O-メシレート又は-O-トシレートからなる群から選択される脱離基を表す式(I)及び/又は(IV)の化合物を、スキームIIに示すような、化合物の各次の工程での反応前でアリール化することによって更に誘導することが可能である。アリール化は、非酸性条件下で種々の試薬を用いて起こすことができる。アリール脱離基、例えば上述の基を有する化合物を、アリールシアニド、アリールアルカン、ビアリール、アリールアルキン及びアリールアルカンエーテルに転化することが可能である。これは、網羅的な列挙を意味するものではなく、当業者であれば、他の考え得る生成物を知っているだろう。

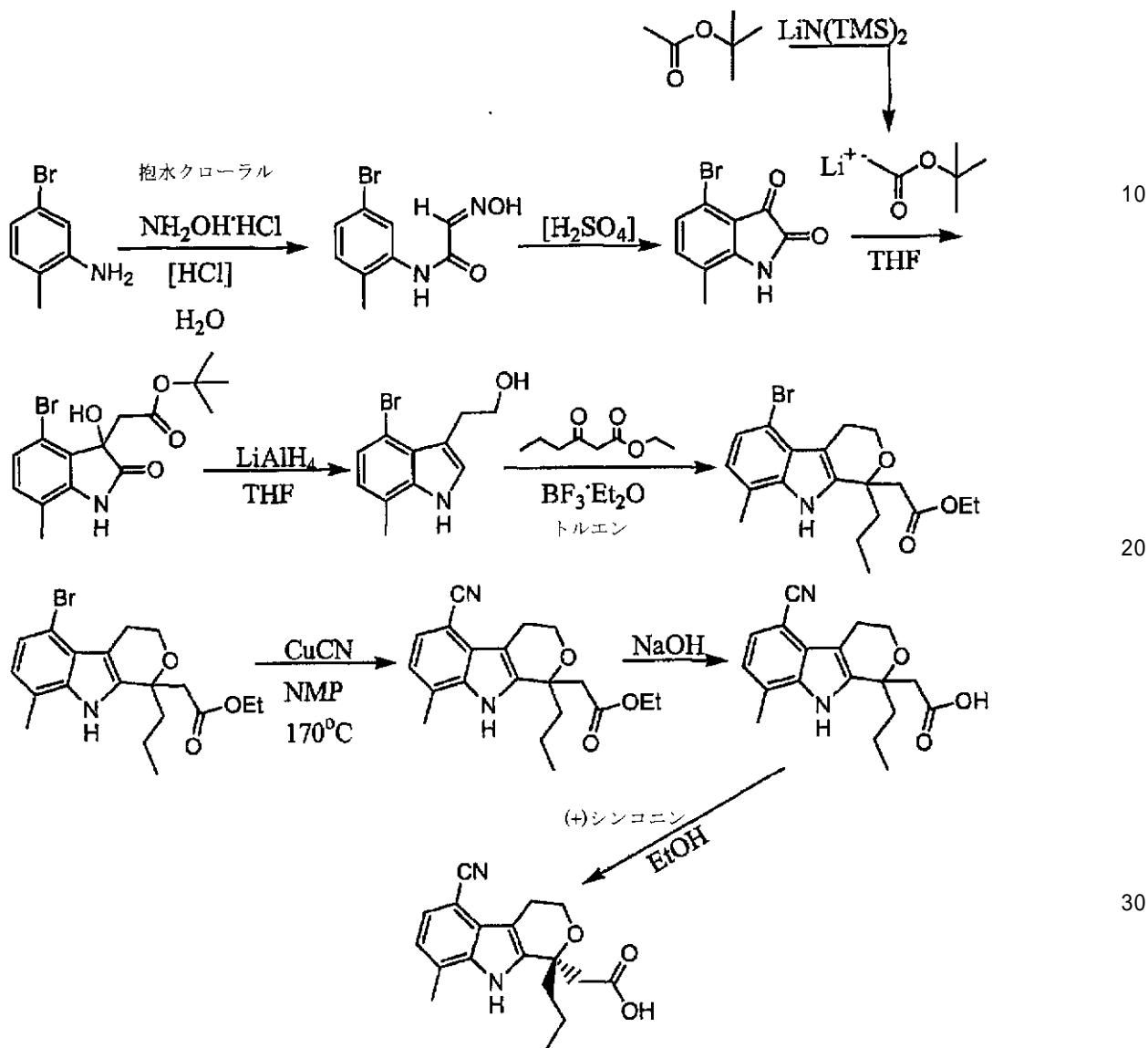
30

## 【0053】

(R)5-シアノ-8-メチル-1-プロピル-1,3,4,9-テトラヒドロピラン[3,4b]-インドリル-1-酢酸の特定の合成、すなわち実施例1を、以下のスキームIIで説明する。

## 【化19】

スキーム III



## 【0054】

## 4-プロモ-7-メチルイサチニンの調製

水(3.6 L)中の抱水クロラール(0.39 kg、2.36モル)の混合物に対して、硫酸ナトリウム(1.22 kg)を加えた。5-プロモ-2-メチルアニリン(0.40 kg、2.15モル)、水(1.84 L)及び濃HCl(0.22 kg)を抱水クロラール混合物の水溶液に添加した後、ヒドロキシリルアミンヒドロクロリド(0.488 kg)を水(0.96 L)に溶解した水溶液を添加した。混合物を70~75℃に加熱し、10%未満の5-プロモ-2-メチルアニリンがTLCによって残留するまで最低6時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ろ過し、そしてケーク(cake)を水(2×1.2 L)で洗浄した。湿潤固体(5-プロモ-2-メチルイソニトロソアセトアニリド)を、70~75℃の条件下、熱硫酸(2.94 kg)に添加し、そして2%未満の出発材料がTLCによって残留するまで最低30分間攪拌した。混合物を氷水(6.4 L)中で四十分間に亘って冷却及びクエンチした。沈殿した固体をろ過し、水(2.4 L)中で再びスラリーにし、そしてろ過した。湿潤ケークをヘプタンで洗浄した(3×0.80 L)。固体

40

50

を乾燥して(65、10mmHg、24~48時間)、4-ブロモ-7-メチルイサチ  
ンを出発のアニリンから63%の全収率で得た。

【0055】

t-ブチル4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-7-メチル-2-オキソ  
-1H-インドリル-3-アセテートの調製

THF(1.45L)中におけるt-ブチルアセテート(0.725kg)の攪拌混合物を-45±5に冷却した。温度を-45±5で保持しつつ、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1MのTHF溶液(6.24L)を添加した。30分後、この溶液に、THF(1.50L)中における4-ブロモ-7-メチルイサチ(0.30kg)のスラリーを添加し、そして混合物を30分で室温まで暖めた。5%未満のイサチがTLCによって残留した場合、反応を終了した。混合物を3.5Lの体積まで濃縮し、そして0~10に冷却した。混合物を水(0.67L)でクエンチし、そして6NのHCl(~2.1L)でpH2~3に酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出し(2×2.33L)、水(3.2L)、10%のブライン(brine)(2.67L)で洗浄し、そして硫酸ナトリウム(0.67kg)で乾燥した。有機溶剤を~0.90Lの体積まで濃縮して、生成物を沈殿させた。ヘプタン(0.67L)を添加して、生成物を更に沈殿させた。混合物を冷却し、固体をろ過し、そしてヘプタン(2×0.33L)で洗浄した。固体を乾燥して(65、10mmHg、24~48時間)、生成物を50%の収率で得た。

10

20

【0056】

4-ブロモ-7-メチルトリプトホールの調製

THF(1.08L)中におけるt-ブチル4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-7-メチル-2-オキソ-1H-インドリル-3-アセテート(0.215kg)の攪拌混合物を0~10に冷却した。水素化リチウムアルミニウムの1MのTHF溶液(1.75L)を、0~10を保持しつつ1.5~2時間で添加した。混合物を30分間保持し、2.5時間加熱還流し、その後、室温に冷却した。1%未満の出発材料がTLCによって残留した場合、反応を終了した。反応物を0~10に更に冷却し、酢酸エチル(1.0L)及び水(0.063L)でクエンチし、その後、6NのHCl(~1.6L)でpH2~3に酸性化した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル(0.32L)で抽出した。有機層を集めた後に、水(1.0L)及び10%のブライン(1.0L)で洗浄し、その後、硫酸ナトリウム(0.32kg)で乾燥した。溶液を蒸留して油にし、粗なトリプトホールを得て、これを更に精製することなく使用した。

30

【0057】

エチル5-ブロモ-8-メチル-1-プロピル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ  
[3,4b]-インドリル-1-アセテートの調製

粗なトリプトホール(0.107kg)をトルエン(1.81L)に溶解させた。溶液を10~15に冷却し、そして酢酸エチルブチリル(0.067kg)を添加した後、三フッ化ホウ素ジエチルエテレート(0.060kg)を添加した。1%未満のトリプトホールがHPLCによって残留するまで、混合物を最低2時間攪拌した。反応物を、炭酸水素ナトリウム(0.022kg)を水(0.27L)に溶解した水溶液でクエンチし、ろ過して、不溶物を取り除いた。ろ液を分離した後、続けて有機層を8%の炭酸水素ナトリウム水溶液(0.27L)、10%のブライン(2×0.21L)、水(0.21L)及び10%のブライン(0.21L)で洗浄した。その後、有機層を硫酸ナトリウム(0.15kg)で乾燥した。溶液を蒸留して油(~0.18L)にし、ピラノインドールを得て、これを更に精製することなく使用した。

40

【0058】

エチル5-シアノ-8-メチル-1-プロピル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ  
[3,4b]-インドリル-1-アセテートの調製

粗なピラノインドール(130~140g)をNMP(1.9L)に溶解させ、そして溶液を蒸留して、残留トルエンを除去した。シアノ化銅(0.060kg)を添加し、そ

50

して1%未満のプロモピラノインドールがHPLCによって残留するまで、混合物を170まで5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水(10.0L)でクエンチした。酢酸エチル(4.0L)を添加し、そして混合物をセライトでろ過し、水(0.20L)と酢酸エチル(0.10L)の混合物で洗浄した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチル(3.0L)で再洗浄した。有機層を集めて、10%のブライン(2×0.75L)、水(0.75L)で洗浄し、そして硫酸ナトリウム(0.15kg)で乾燥した。溶液を蒸留して半固体にし、これをエタノール(0.23L)中でスラリーにすることによって精製した。混合物をろ過し、エタノール(0.065L)で洗浄した。これにより得られた固体を乾燥して(40、10mmHg、24~48時間)、生成物をオフホワイト色の固体として3段階で50%にて得た。

10

## 【0059】

5-シアノ-8-メチル-1-プロピル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4b]-インドリル-1-酢酸の調製

3:1のTHF:水(1.36L)中におけるエチル5-シアノ-8-メチル-1-プロピル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4b]-インドリル-1-アセテート(0.068kg)の攪拌混合物に対して、1NのNaOH(0.38L)を室温条件下に20分で添加した。加水分解(<1%の出発材料)がHPLCによって終了するまで、溶液を室温条件下で攪拌した。THFを蒸留によって除去し、そして塩基性の水性層をヘプタン(2×0.20L)で抽出した。水性層を0~10に冷却し、1NのHCl(~0.40L)でpH2~3に酸性化した。これにより得られた混合物を30分間攪拌し、ろ過し、冷水(0.14L)で洗浄した。固体を乾燥して(40、10mmHg、4~24時間)、生成物を98%の収率で得た。

20

## 【0060】

(R)5-シアノ-8-メチル-1-プロピル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4b]-インドリル-1-酢酸

エタノール(6.97L)中におけるラセミ化合物の5-シアノ-8-メチル-1-プロピル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4b]-インドリル-1-酢酸(0.465kg)と(+)シンコニン(0.531kg)の攪拌混合物を還流条件下(78~80)で2時間加熱した。混合物に、生成物のシンコニン塩(0.30g)をシード添加し、そして11時間に亘って室温まで徐々に冷却した。これにより得られた固体をろ過し、そして冷たいエタノール(3×0.25L)で洗浄して、(R)-シンコニン塩(0.30kg)を85%を超えるエナンチオ純度で提供した。塩をエタノール中で2回再結晶化させて、99.5%を超えるエナンチオ純度の塩を提供した。固体を乾燥して(45、10mmHg、2時間)、0.28kgとなった。塩を酢酸エチル(2.50L)に懸濁させた。1NのHCl(1.20L)を添加し、混合物を室温条件下で10分間攪拌した。透明層を分離し、そして水性層を酢酸エチル(0.50L)で再洗浄した。有機層を集めて、1NのHCl(0.50L)、水(1.0L)及び10%のブライン(1.0L)で洗浄し、そして硫酸ナトリウム(0.30kg)で乾燥した。混合物を~1.0Lの体積まで濃縮し、そしてヘプタン(4.50L)を添加して、生成物を沈殿させた。混合物を0~5に冷却し、ろ過し、冷たいヘプタン(2×0.25L)で洗浄した。生成物を乾燥して(55、10mmHg、24時間)、遊離酸(0.102kg、22%の収率)を得た。生成物中の残留シンコニンを、更に1NのHClでの洗浄により除去可能である。生成物を、IPA/水から再結晶化させても良い。シンコニン塩の最初の滴下により得られるろ液は、主として(S)-エナンチオマーであり、これをラセミ化して、再循環させて、更に(R)エナンチオマーを提供する。

30

## 【実施例】

## 【0061】

## [実施例1]

(R)-5-シアノ-8-メチル-1-プロピル-1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4b]-インドリル-1-酢酸

40

50

この化合物は、スキームIIIに示され且つ上述したようにして合成された。

【0062】

[実施例2]

4-クロロ-7-メチルイサチン

水(3.6L)中の抱水クロラール(0.39kg、2.36モル)の混合物に対して、硫酸ナトリウム(1.22kg)を加えた。5-クロロ-2-メチルアニリン(0.40kg、2.15モル)、水(1.84L)及び濃HCl(0.22kg)を水性の抱水クロラール混合物に添加した後、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド(0.488kg)を水(0.96L)に溶解した水溶液を添加した。混合物を70~75に加熱し、10%未満の5-クロロ-2-メチルアニリンがTLCによって残留するまで最低6時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ろ過し、そしてケーキを水(2×1.2L)で洗浄した。湿潤固体(5-クロロ-2-メチルイソニトロソアセトアニリド)を、70~75の条件下、熱硫酸(2.94kg)に添加し、そして2%未満の出発材料がTLCによって残留するまで最低30分間攪拌した。混合物を冷却し、氷水(6.4L)中で40分間に亘ってクエンチした。沈殿した固体をろ過し、水(2.4L)中で再びスラリーにし、そしてろ過した。湿潤ケーキをヘプタンで洗浄した(3×0.80L)。固体を乾燥して(65、10mmHg、24~48時間)、4-クロロ-7-メチルイサチンを出発のアニリンから63%の全収率で得た。

10

20

30

40

50

【0063】

[実施例3]

t-ブチル4-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-7-メチル-2-オキソ-1H-インドリル-3-アセテート

THF(1.45L)中におけるt-ブチルアセテート(0.725kg)の攪拌混合物を-45±5に冷却した。温度を-45±5で保持しつつ、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1MのTHF溶液(6.24L)を添加した。30分後、この溶液に、THF(1.50L)中における4-クロロ-7-メチルイサチン(0.30kg)のスラリーを添加し、そして混合物を30分で室温まで暖めた。5%未満のイサチンがTLCによって残留した場合、反応を終了した。混合物を~3.5Lの体積まで濃縮し、そして0~10に冷却した。混合物を水(0.67L)でクエンチし、そして6NのHCl(~2.1L)でpH2~3に酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出し(2×2.33L)、水(3.2L)、10%のブライン(2.67L)で洗浄し、そして硫酸ナトリウム(0.67kg)で乾燥した。有機溶剤を~0.90Lの体積まで濃縮して、生成物を沈殿させた。ヘプタン(0.67L)を添加して、生成物を更に沈殿させた。混合物を冷却し、固体をろ過し、そしてヘプタン(2×0.33L)で洗浄した。固体を乾燥して(65、10mmHg、24~48時間)、生成物を50%の収率で得た。

【0064】

[実施例4]

エチル4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-7-メチル-2-オキソ-1H-インドリル-3-アセテート

THF(1.45L)中における酢酸エチル(0.725kg)の攪拌混合物を-45±5に冷却した。温度を-45±5で保持しつつ、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの1MのTHF溶液(6.24L)を添加した。30分後、この溶液に、THF(1.50L)中における4-ブロモ-7-メチルイサチン(0.30kg)のスラリーを添加し、そして混合物を30分で室温まで暖めた。5%未満のイサチンがTLCによって残留した場合、反応を終了した。混合物を~3.5Lの体積まで濃縮し、そして0~10に冷却した。混合物を水(0.67L)でクエンチし、そして6NのHCl(~2.1L)でpH2~3に酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出し(2×2.33L)、水(3.2L)、10%のブライン(2.67L)で洗浄し、そして硫酸ナトリウム(0.67kg)で乾燥した。有機溶剤を~0.90Lの体積まで濃縮して、生成物を沈殿させた。ヘプタン(0.67L)を添加して、生成物を更に沈殿させた。混合物を冷却し、固

体をろ過し、そしてヘプタン（ $2 \times 0.33\text{ L}$ ）で洗浄した。固体を乾燥して（65、  
10 mmHg、24～48時間）、生成物を50%の収率で得た。

【0065】

[実施例5]

エチル4-クロロ-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-7-メチル-2-オキソ-1  
H-インドリル-3-アセテート

THF（1.45 L）中における酢酸エチル（0.725 kg）の搅拌混合物を-45  
±5に冷却した。温度を-45±5で保持しつつ、リチウムビス（トリメチルシリル）  
アミドの1MのTHF溶液（6.24 L）を添加した。30分後、この溶液に、THF  
（1.50 L）中における4-クロロ-7-メチルイサチン（0.30 kg）のスラリー  
を添加し、そして混合物を30分で室温まで暖めた。5%未満のイサチンがTLCによ  
つて残留した場合、反応を終了した。混合物を~3.5 Lの体積まで濃縮し、そして0~1  
0に冷却した。混合物を水（0.67 L）でクエンチング処理し、そして6NのHCl  
(~2.1 L)でpH 2~3に酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出し（ $2 \times 2.33\text{ L}$ ）、  
水（3.2 L）、10%のブライン（2.67 L）で洗浄し、そして硫酸ナトリウム（0.67 kg）  
で乾燥した。有機溶剤を~0.90 Lの体積まで濃縮して、生成物を沈殿させた。  
ヘプタン（0.67 L）を添加して、生成物を更に沈殿させた。混合物を冷  
却し、固体をろ過し、そしてヘプタン（ $2 \times 0.33\text{ L}$ ）で洗浄した。固体を乾燥して（  
65、10 mmHg、24～48時間）、生成物を50%の収率で得た。

10

20

【0066】

実施例は、例示目的で提供されたものであり、本発明の範囲を限定するように解釈すべきではない。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
/US2005/032484

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
C07D209/38 C07D491/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category <sup>a</sup> | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------------------|--|-----------------------|
| X                     | EP 0 306 149 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 8 March 1989 (1989-03-08)<br>page 6, line 1 - page 7, line 46  | 1, 7-39,<br>44        |
| Y                     | YAMAGISHI M ET AL: "Biological Activities and Quantitative Structure-Activity Relationships of Spiro'imidazolidine-4-4'(1'H)-quinazoline-2,2',5(3'H)-triones as Aldose Reductase Inhibitors"<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, 1992, pages 2085-2094,<br>XP002361046<br>Scheme I | 2-6                   |
| X                     | US 4 925 955 A (ASSELIN ET AL)<br>15 May 1990 (1990-05-15)<br>Scheme I examples 1,2  | 18                    |
|                       |  | -/-                   |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>a</sup> Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

28 December 2005

18/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Usually, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

US2005/032484

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X  | US 4 501 899 A (ABRAHAM ET AL)<br>26 February 1985 (1985-02-26)<br>cited in the application<br>claim 1<br>-----   | 18                    |
| X  | SOLL R M ET AL: "Multigram preparation of 1,8-diethyl-7-hydroxy-1,3,4,9-tetrahydropyra no'3,4-b!indole-1-acetic acid, a phenolic metabolite of the analgesic and antiinflammatory agent etodolac"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 53, no. 12, 1988, pages 2844-2847, XP002244796<br>ISSN: 0022-3263<br>Scheme I<br>----- | 1,7-13,<br>15,16,44   |
| X  | BRENNER E ET AL: "New Enzymatic and Chemical Approaches to Enantiopure Etodolac"<br>TETRAHEDRON, vol. 53, no. 52, 1997, pages 17769-17779, XP002361047<br>page 17773, line 1 - page 17773, line 17<br>-----   | 18                    |
| X  | WOODS M ET AL: "A Scalable Combined Resolution and Improved Dosage Form for Etodolac with Recycle of the Off-Isomer"<br>ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, vol. 4, 2000, pages 418-426, XP002361048<br>Schemes 1, 5, 6 tables 1-3<br>-----   | 18,19                 |
| X  | HINMAN R L ET AL: "Reactions of 3-Bromooxindoles. The Synthesis of 3-Methyleneoxindole"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 29, 1964, pages 2431-2437, XP002361049<br>compound VII<br>-----   | 44                    |
| X  | DATABASE BEILSTEIN<br>BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE;<br>XP002361078<br>Database accession no. BRN: 5970347<br>abstract<br>& DILBER S ET AL: PHARMAZIE, vol. 44, no. 9, 1989, pages 649-650,<br>-----  | 44                    |
| P,X  | GOPLSAMY A ET AL: "Discovery of Pyrano'3,4-b!indoles as Potent and Selective HCV NS5B Polymerase Inhibitors"<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 47, 26 December 2004 (2004-12-26), pages 6603-6608, XP002361050<br>Schemes 1 and 2<br>-----  | 18,19                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/032484

| Patent document cited in search report | Publication date |  | Patent family member(s)   | Publication date   |
|--|------------------|--|---|--|
| EP 0306149                             | A 08-03-1989     | AU<br>DE<br>DK<br>GB<br>GR<br>JP<br>PT<br>US | 2025988 A<br>3860604 D1<br>443188 A<br>2209162 A<br>3000974 T3<br>1068377 A<br>88215 A<br>4824961 A | 02-03-1989<br>18-10-1990<br>28-02-1989<br>04-05-1989<br>10-12-1991<br>14-03-1989<br>30-06-1989<br>25-04-1989 |
| US 4925955                             | A 15-05-1990     |  | NONE  |  |
| US 4501899                             | A 26-02-1985     |  | NONE  |  |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.            | F I           | テーマコード(参考) |
|-------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 P 1/16 (2006.01)  | A 6 1 P 1/16  |            |
| A 6 1 P 19/02 (2006.01) | A 6 1 P 19/02 |            |
| A 6 1 P 31/12 (2006.01) | A 6 1 P 31/12 |            |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 |            |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 |            |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01) | A 6 1 P 25/24 |            |
| A 6 1 P 31/10 (2006.01) | A 6 1 P 31/10 |            |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 |            |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1      |
| A 6 1 P 25/28 (2006.01) | A 6 1 P 25/28 |            |

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

(72)発明者 チュー, ワレン  
カナダ国 ケベック州 エイチ2ヴィ 3ダブリュ8, ウートルモン, カーベス アベニュー 7  
51  
(72)発明者 チェアル, グロリア, カレン  
カナダ国 ケベック州 エイチ9ダブリュ 4アール6, ピーコンズフィールド, レイクビュー  
ブルバード 87  
(72)発明者 ルネット, ジャックリン, フランセスカ  
カナダ国 ケベック州 エイチ9エイチ 5シー3, ピエッレフォンズ, プレヴォスト 4300  
(72)発明者 デマーソン, クリストファー, エー.  
カナダ国 ケベック州 エイチ9エイチ 4ゼット9, カークランド, ジェーバイズ ストリート  
19

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC18 EE01 FF02 FF03 GG01 HH01  
4C086 AA04 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA75 ZA96 ZB11 ZB26  
ZB33  
4C204 BB04 CB03 DB18 DB30 EB10 FB01 GB03 GB24  
4H039 CA42 CH40