



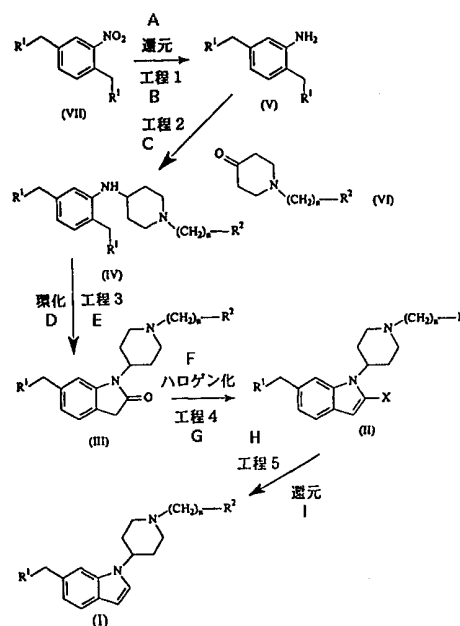
(51) 国際特許分類7 C07D 401/04, 211/58	A1	(11) 国際公開番号 WO00/61575 (43) 国際公開日 2000年10月19日(19.10.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02381 (22) 国際出願日 2000年4月12日(12.04.00) (30) 優先権データ 特願平11/104084 1999年4月12日(12.04.99) JP 特願2000/73283 2000年3月16日(16.03.00) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 佐生 学(SASHO, Manabu)(JP/JP) 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-22-2-506 Ibaraki, (JP) 小松雄毅(KOMATSU, Yuki)(JP/JP) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮4-5-62 Ibaraki, (JP) 宮澤 守(MIYAZAWA, Mamoru)(JP/JP) 〒314-0144 茨城県鹿島郡神栖町大野原1-3-38 ヴィラ神柳1番館202 Ibaraki, (JP) 松尾公博(MATSUO, Kimihiro)(JP/JP) 〒314-0112 茨城県鹿島郡神栖町知手中央6-17-25 Ibaraki, (JP)		井上 晋(INOUE, Susumu)(JP/JP) 〒314-0144 茨城県鹿島郡神栖町大野原1-4-22 ガーデンアイリス23 Ibaraki, (JP) 上野貢嗣(UENO, Koshi)(JP/JP) 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-49 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF INDOLE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREFOR

(54)発明の名称 インドール誘導体の製造法およびその中間体

(57) Abstract

A novel industrially excellent process for the production of 1,4-substituted cyclic amine derivatives useful as drugs; and intermediates therefor. Specifically, a process for the production of indole derivatives (I), characterized by reducing a 1,4-substituted-2-nitrophenyl derivative (VII) into a 1,4-substituted-2-aminophenyl derivative (V), reacting the derivative (V) with an N-substituted-4-piperidone derivative (VI) to form a 1,4-substituted-2-piperidylaminophenyl derivative (IV), cyclizing the derivative (IV) into a 2-oxoindoline derivative (III), halogenating the derivative (III) into a 2-haloindole derivative (II), reducing the derivative (II), and, if necessary, subjecting the resulting product to alcoholysis or aminolysis.



(式中、R¹、R²は置換基を、Xはハロゲン原子を、nは添数を意味する。)

(wherein R¹ and R² are each a substituent; X is halogeno; and n is a number)

A...REDUCTION

B...STEP 1

C...STEP 2

D...CYCLIZATION

E...STEP 3

F...HALOGENATION

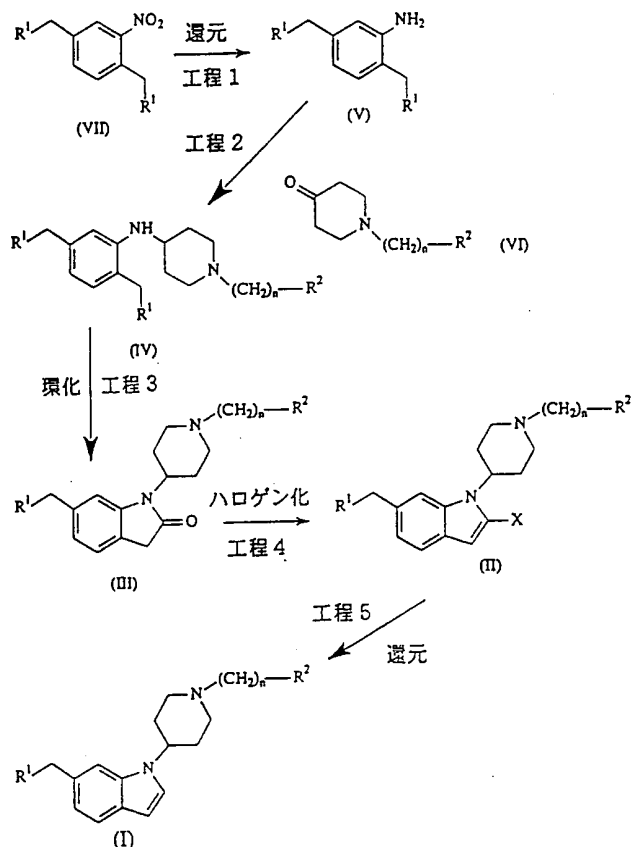
G...STEP 4

H...STEP 5

I...REDUCTION

(57)要約

医薬として有用な1,4-置換環状アミン誘導体の、工業的に優れた新規製造法、およびその製造中間体を提供する。すなわち、1,4-置換-2-ニトロフェニル誘導体(VII)を還元して1,4-置換-2-アミノフェニル誘導体(V)とし、N-置換-4-ピペリドン誘導体(VI)と反応させて1,4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体(IV)とし、環化して2-オキシインドリン誘導体(III)とし、ハロゲン化して2-ハロゲン化インドール誘導体(II)とし、還元し、さらに必要に応じてアルコリスまたはアミノリスすることを特徴とするインドール誘導体(I)の製造法である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ		TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

インドール誘導体の製造法およびその中間体

発明の属する技術分野：

本発明は、例えばW098/43, 956号公報に開示された医薬として有用な1, 4-置換環状アミン誘導体の、工業的に優れた新規製造法、およびその製造中間体に関する。

従来技術：

例えばW098/43, 956号公報に開示された1, 4-置換環状アミン誘導体のうち、本発明の対象であるインドール誘導体は、主としてまず対応するインドリン誘導体を合成し、次いでこれを酸化して得てきた。

これは、インドールのNH基は反応性が低く、側鎖を直接付加させるのは難しいためである。

上記インドールの酸化においては、各種酸化剤を利用することができるが、通常汎用される二酸化マンガンでは、不均一反応であるため攪拌律速であり、工業的に大量処理することが難しいことに加え、触媒活性化度に反応性が依存し、通常数時間、場合によっては一昼夜以上を要することもあった。また二酸化マンガンは反復再利用すると活性が低下するので、製造コストに対する影響も大きかった。

一方、過マンガン酸塩、過酸化水素、硝酸、四酢酸鉛、酢酸水銀、ニトロソジスルホン酸カリウム(フレミー塩)、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(DDQ)、テトラクロロベンゾキノン(クロラニル)等の、その他の酸化剤は反応性においては優れるものの、逆に活性が強く副反応も起こしやすい問題点と、保存性が悪い問題点、毒性や安全性上の問題点、あるいは一般に高価であるなどの問

題点があり、必ずしも工業的には適してはいなかった。

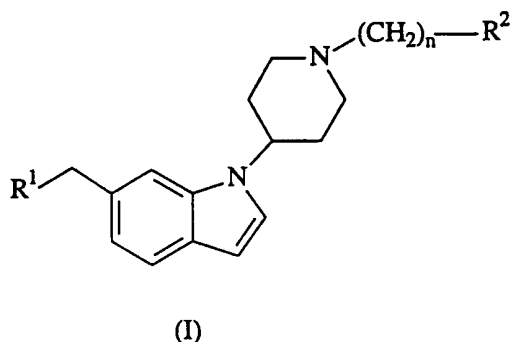
そこで本発明者らは、原料安定性、製造コスト、操作性 (作業性・安全性・非毒性)、最終製品純度などの観点から有用性を有する新規製造法を求め、鋭意研究を重ねてきた。

その結果、以下に詳述する製法が前記課題を一挙に解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

発明の開示

従って本発明の目的は、医薬品等のファイン・ケミカルズとして有用なインドール誘導体の製造に有用な新規方法、ならびにその製造中間体を提供することにある。

ここで、本発明にかかるインドール誘導体 (I) は、下記一般式で表される。



式中、R¹はヒドロキシメチル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基を意味する。

R²は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基または置換されていてもよいベンゾヘテロアリール基を意味する。

nは、0または1~6の整数を意味する。)

上記定義におけるヒドロキシメチル基とは式-CH₂OHで表される基を意味し、カルボキシ基とは式-COOHで表される基を意味する。

低級アルコキシカルボニル基とは、式-COORで表される基を意味し、式中Rは炭素数1～6の直鎖または分枝状の低級アルキル基を意味する。

置換されていてもよいカルバモイル基とは、窒素原子が低級アルキル基等で置換されていてもよいカルバモイル基を意味し、窒素原子が環状アミンの一部である場合も含まれる。具体的には例えばカルバモイル基 (-CONH₂)、N-メチルカルバモイル基 (-CONHCH₃)、N, N-ジメチルカルバモイル基 [-CON(CH₃)₂]、N-エチルカルバモイル基 (-CONHC₂H₅)、N, N-ジエチルカルバモイル基 [-CON(C₂H₅)₂]、N-メチル-N-エチルカルバモイル基 [-CON(CH₃)C₂H₅]、N-プロピルカルバモイル基 (-CONHC₃H₇)、1-ピロリジニルカルボニル基、1-ピラゾリニルカルボニル基、1-ピペリジニルカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、4-モルホリニルカルボニル基、4-チオモルホリニルカルボニル基等を挙げることができる。これらの中でもN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基またはN-プロピルカルバモイル基が、薬理活性および安全性上、より好ましい。

続いて置換されていてもよいアリール基とは、無置換あるいは置換基を有する、フェニル基あるいはナフチル基等の芳香環から誘導される基を意味し、置換基としては、例えば以下の基を挙げることができる。

- (1) ハロゲン原子
- (2) 水酸基
- (3) 低級アルキル基
- (4) 低級アルコキシ基
- (5) 低級アルコキシアルコキシ基
- (6) 窒素原子が置換されていてもよいアミノ基
- (7) ニトロ基
- (8) シアノ基
- (9) ホルミル基

- (10) 低級アシル基
- (11) 芳香族アシル基
- (12) ヘテロアリールカルボニル基
- (13) ハロゲン化低級アルキル基
- (14) 低級アルコキシアルコキシ基
- (15) ヒドロキシ低級アルキル基
- (16) ヒドロキシ低級アルコキシ基
- (17) 低級アルコキシカルボニル基
- (18) 窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基
- (19) 低級アルキルスルホニル基
- (20) 低級アルキルスルフィニル基
- (21) 窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル基
- (22) 低級アシルアミノ基
- (23) 低級アルコキシカルボニルアミノ基
- (24) 低級アルキルスルホニルアミノ基
- (25) 窒素原子が置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基
- (26) 低級アルキルスルホニルオキシ基
- (27) アルキレンジオキシ基
- (28) アラルキル基
- (29) アラルキルオキシ基
- (30) トリ低級アルキルシリル基

これらの中でもハロゲン原子がより好ましい。またハロゲン原子として、さらに具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができ、薬理活性および安全性上、塩素原子、フッ素原子がより好ましい。

置換されていてもよいヘテロアリール基とは、無置換あるいは置換基を有する、

ヘテロ芳香環から誘導される基を意味し、具体的には例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基等を挙げることができ、置換基としては、前記置換されていてもよいアリール基と同様の基を挙げることができる。

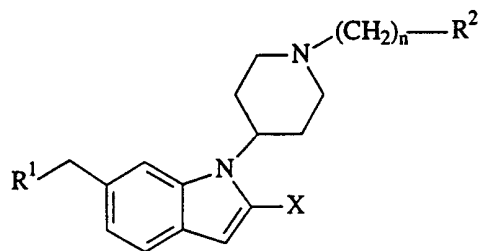
置換されていてもよいベンゾヘテロアリール基とは、無置換あるいは置換基を有する、ベンゾヘテロ芳香環から誘導される基を意味し、具体的には例えばインドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基等を挙げることができ、置換基としては、前記置換されていてもよいアリール基と同様の基を挙げることができる。

ここで、本発明にかかるインドール誘導体 (I) として、さらに具体的には、例えば以下の化合物を挙げることができるが、限定されない。

- (1) 1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイルメチルインドール
- (2) 1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-(N,N-ジメチルカルバモイル) メチルインドール
- (3) 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイルメチルインドール
- (4) 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-エチルカルバモイルメチルインドール
- (5) 1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-(1-ピペリジニルカルボニル) メチルインドール

次に、本発明にかかる2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) は、下記一般式で表される。(式中、Xはハロゲン原子を意味し、R¹、R²およびnは前記と同様の意味

を有する。)



(II)

2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) は新規化合物であり、本発明にかかるインドール誘導体 (I) の新規製造法において、製造中間体として有用である。

2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) としてさらに具体的には例えば以下の化合物を挙げることができるが、これらに限定されない。

- (1) [1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-クロロインドール-6-イル] 酢酸エチル
- (2) [1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロモインドール-6-イル] 酢酸エチル
- (3) [1-[1-(3-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-クロロインドール-6-イル] 酢酸エチル
- (4) [1-[1-(3-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロモインドール-6-イル] 酢酸エチル
- (5) [1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-クロロインドール-6-イル] 酢酸エチル
- (6) [1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロモインドール-6-イル] 酢酸エチル
- (7) [1-[1-(2-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-クロロインドール-6-イル] 酢酸エチル

(8) [1-[1-(2-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロモインドール-6-イル] 酢酸エチル

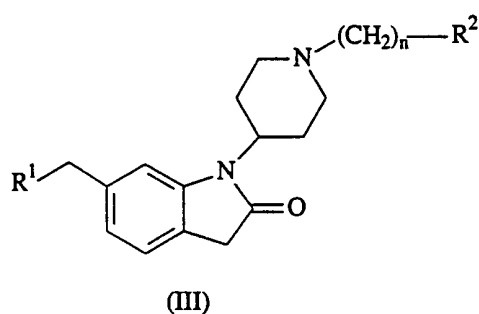
(9) [1-[1-(3-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-クロロインドール-6-イル] 酢酸エチル

(10) [1-[1-(3-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロモインドール-6-イル] 酢酸エチル

(11) [1-[1-(4-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-クロロインドール-6-イル] 酢酸エチル

(12) [1-[1-(4-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-ブロモインドール-6-イル] 酢酸エチル

続いて、本発明にかかる2-オキシインドリン誘導体 (III) は、下記一般式で表される。(式中、 R^1 、 R^2 および n は前記と同様の意味を有する。)



2-オキシインドリン誘導体 (III) は新規化合物であり、本発明にかかるインドール誘導体 (I) の新規製造法において、製造中間体として有用である。

2-オキシインドリン誘導体 (III) としてさらに具体的には例えば以下の化合物を挙げることができるが、これらに限定されない。

(1) [1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-オキシインドリン-6-イル] 酢酸エチル

(2) [1-[1-(3-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-オキシインドリン-6-

イル] 酢酸エチル

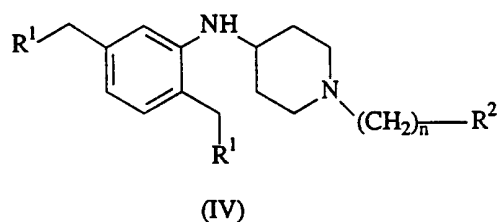
(3) [1-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-オキシインドリン-6-イル] 酢酸エチル

(4) [1-[1-(2-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-オキシインドリン-6-イル] 酢酸エチル

(5) [1-[1-(3-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-オキシインドリン-6-イル] 酢酸エチル

(6) [1-[1-(4-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-オキシインドリン-6-イル] 酢酸エチル

続いて、本発明にかかる1, 4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体 (IV) は、下記一般式で表される。(式中、 R^1 、 R^2 および n は前記と同様の意味を有する。)



1, 4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体 (IV) は新規化合物であり、本発明にかかるインドール誘導体 (I) の新規製造法において、製造中間体として有用である。

1, 4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体 (IV) としてさらに具体的には例えば以下の化合物を挙げることができるが、これらに限定されない。

(1) 2-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル] アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸エチル

(2) 2-[1-(3-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル] アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸メチル

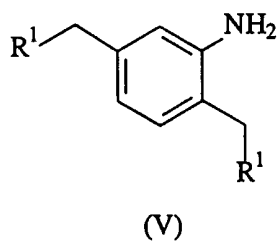
(3) 2-[1-(4-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル] アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸プロピル

(4) 2-[1-(2-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル] アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸エチル

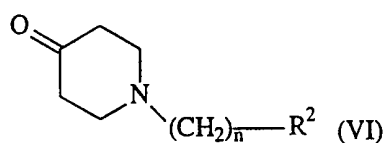
(5) 2-[1-(3-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル] アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸メチル

(6) 2-[1-(4-クロロフェネチル) ピペリジン-4-イル] アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸プロピル

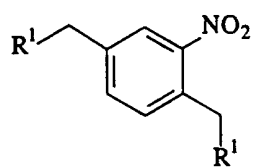
続いて、本発明にかかる1, 4-置換-2-アミノフェニル誘導体 (V) は、下記一般式で表される。(式中、 R^1 は前記と同様の意味を有する。)



続いて、本発明にかかるN-置換-4-ピペリドン誘導体 (VI) は、下記一般式で表される。(式中、 R^2 および n は前記と同様の意味を有する。)

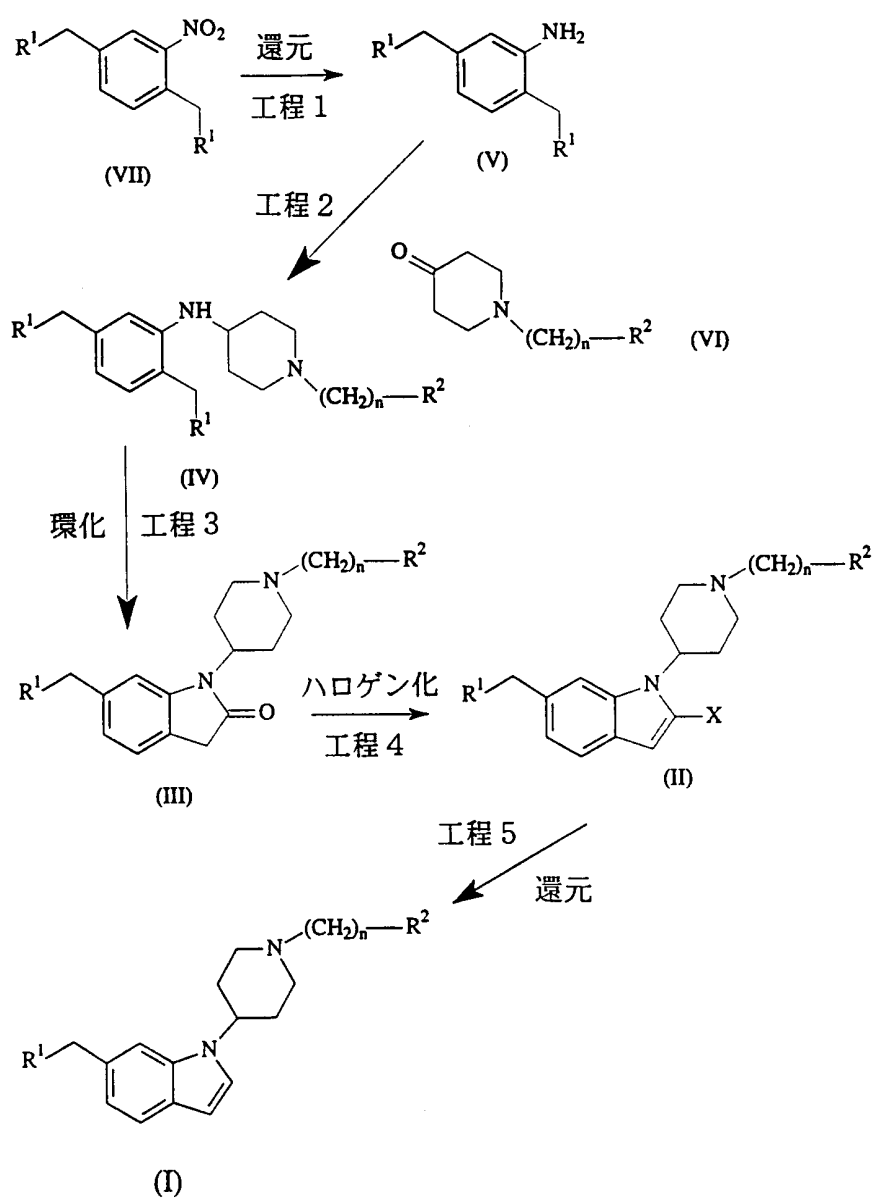


最後に、本発明にかかる1, 4-置換-2-ニトロフェニル誘導体 (VII) は、下記一般式で表される。(式中、 R^1 は前記と同様の意味を有する。)



(VII)

続いて、本発明にかかるインドール誘導体 (I) の新規製造法を化学反応式で表せば、以下の通りである。(式中、 R^1 、 R^2 、 X および n は前記と同様の意味を有する。)



以下に、上記製造法を工程式を参照してさらに詳しく述べる。

(1) 工程 1

本工程は、1, 4-置換-2-ニトロフェニル誘導体 (VII) を還元して、1, 4-置換-2-アミノフェニル誘導体 (V) を得る工程である。

本反応は、通常実施されるニトロ基の還元法であれば限定されないが、接触還元により簡便・高収率に実施することができる。

(2) 工程 2

本工程は、1, 4-置換-2-アミノフェニル誘導体 (V) とN-置換-4-ピペリドン誘導体 (VI) を、還元的アミノ化反応させて、1, 4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体 (IV) を得る工程である。

この場合は、例えば丸善発行、新実験化学講座14-III, 1380頁に記載された方法に従って実施することができる。

この際の還元方法あるいは還元剤も限定されないが、具体的には例えばボラン、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等を利用することができる。

また本反応においては、三ふっ化ほう素／ジエチルエーテル錯体、四塩化チタン等のルイス酸存在下において、より速やかに、選択性高く、反応を進行させることもできる。

(3) 工程 3

本工程は、1, 4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体 (IV) を環化させて、2-オキシインドリン誘導体 (III) を得る工程である。

本反応は、硫酸、ポリリン酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸・一水和物等の酸性条件下に、常法に従って行うことができる。

(4) 工程 4

本工程は、2-オキシインドリン誘導体 (III) をハロゲン化して、2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) を得る工程である。

本反応は、通常有機合成において用いられるハロゲン化剤により実施することができるが、具体的には例えば塩化ホスホリル (オキシ塩化リン)、塩化チオニル、塩化スルフリル、三塩化リン、五塩化リン、塩化オキサリル、臭化チオニル、三臭化リン等を挙げることができる。

(5) 工程 5

本工程は、2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) を還元して、目的とするインドール誘導体 (I) を得る工程である。

本反応も工程 1 と同様に、通常実施されるハロゲン原子の還元法であれば限定されないが、接触還元により簡便・高収率に実施することができる。

また、目的とするインドール誘導体 (I) は、定法によりカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。この化合物は結晶化により精製することもでき、結晶化溶媒は通常使用されるものであれば限定されないが、特にヘプタン、エタノール、酢酸イソプロピル、ノルマルプロパノール、およびイソプロパノールからなる群より選ばれた 1 またはそれ以上の混合溶媒を使用することにより回収率、純度の点で優れた化合物を得ることができる。この場合、混合溶媒としてはヘプタン-エタノール、ヘプタン-酢酸イソプロピル、ヘプタン-ノルマルプロパノール、ヘプタン-イソプロパノールなどを例示することができる。

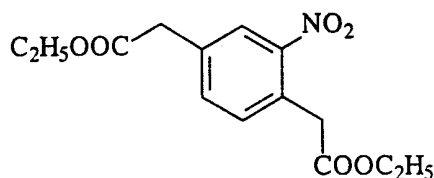
実施例

続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

実施例 1 1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモ

イルメチルインドールの合成

1-1) 2-ニトロベンゼン-1, 4-ジ酢酸エチル

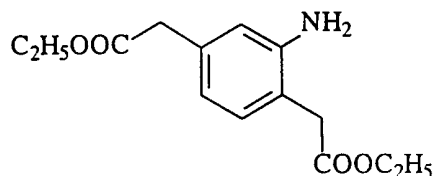


特開昭57-183,740号公報等に従って得た、ベンゼン-1, 4-ジ酢酸エチル [CAS登録番号: 36076-26-3] 14.0g (55.937mmol) / 濃硫酸 (28ml) 溶液をエタノール / ドライアイスで冷やし、-5~10℃で、90%硝酸 4.0g (57.134mmol) を滴下した。10分後、反応液を酢酸エチル (140ml) / 氷水 (140ml) 溶液に滴下した後、有機層を分離し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム、活性炭を加えた。濾過後溶媒を留去し、標題化合物 16.16g (54.726mmol, 97.8%) を得た。

融点 ; 50-51℃

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.27 (3H, t, J=7.1Hz) 、 1.28 (3H, t, J=7.1Hz) 、 3.70 (2H, s) 、 4.00 (2H, s) 、 4.17 (2H, q, J=7.1Hz) 、 4.18 (2H, q, J=7.1Hz) 、 7.32 (1H, d, J=7.9Hz) 、 7.53 (1H, dd, J=7.9, 1.5Hz) 、 8.05 (1H, d, J=1.5Hz) .

1-2) 2-アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸エチル



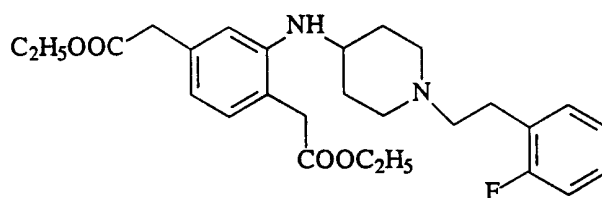
氷冷下、2-ニトロベンゼン-1, 4-ジ酢酸エチル 16.16g (54.726mmol) / 酢酸エチ

ル (100ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (50%) : 1.6gを加え、系内を水素置換 (常圧) した後、氷浴を取り除き4時間水添した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加え、濾過後溶媒を留去し、標題化合物 14.32g (53.977mmol, 98.6%) を得た。

融点 ; 46-47°C

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.25 (6H, t, J=7.1Hz) 、 3.50 (2H, s) 、 3.52 (2H, s) 、 4.13 (2H, q, J=7.1Hz) 、 4.14 (2H, q, J=7.1Hz) 、 4.25 (2H, bs) 、 6.65 (1H, d, J=1.5Hz) 、 6.66 (1H, dd, J=8.2, 1.5Hz) 、 7.03 (1H, d, J=8.2Hz) .

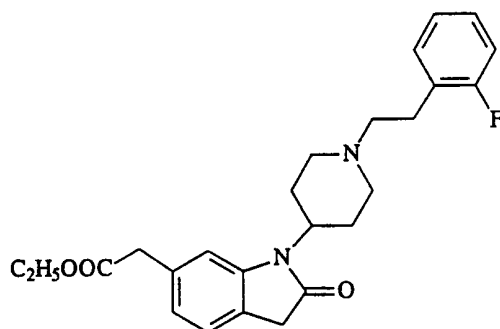
1-3) 2-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル] アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸エチル



室温下、2-アミノベンゼン-1, 4-ジ酢酸エチル 10.0g (37.693mmol) / 酢酸エチル (100ml) 溶液に、W098/43, 956号公報の実施例348-1) に記載された1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-オン 9.34g (42.211mmol) 、三ふっ化ほう素/ジエチルエーテル錯体 5.5ml (43.402mmol) を加えた。20分攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (95%) 10.3g (46.169mmol) を加え、一晚攪拌した。反応液を2N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム、活性炭を加えた。濾過後溶媒を留去し、油状の標題化合物 18.7gを (定量的) 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.22-1.28 (6H, m) 、 1.54-1.68 (2H, m) 、 2.04-2.12 (2H, m) 、 2.30 (2H, bt, J=9.9Hz) 、 2.59-2.65 (2H, m) 、 2.82-2.89 (2H, m) 、 2.89-2.97 (2H, m) 、 3.40 (1H, bs) 、 3.48 (2H, s) 、 3.53 (2H, s) 、 4.08-4.17 (4H, m) 、 4.46-4.54 (1H, m) 、 6.59 (1H, s) 、 6.98-7.09 (3H, m) 、 7.15-7.26 (3H, m) .

1-4) [1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-オキシインドリン-6-イル] 酢酸エチル

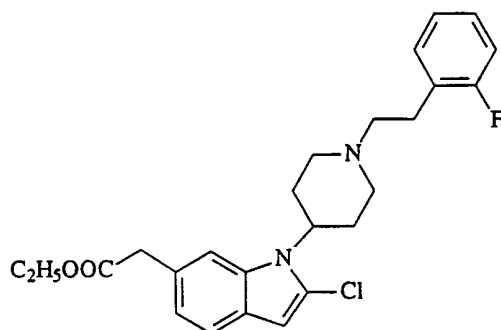


室温下、2-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル] アミノベンゼン-1,4-ジ酢酸エチル 15.8g (33.576mmol) / エタノール (160ml) 溶液に、濃硫酸 7.6g (73.613mmol) を滴下し、一晚攪拌した (結晶析出)。エタノールを留去後、酢酸エチルを加え、2N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム、活性炭を加えた。濾過後溶媒を留去し、標題化合物 14.08g (33.168mmol, 98.8%) を得た。

融点 ; 119-120℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、1.69-1.75 (2H, m)、2.23 (2H, td, $J=12.0, 2.2\text{Hz}$)、2.43-2.54 (2H, m)、2.62-2.68 (2H, m)、2.85-2.91 (2H, m)、3.15 (2H, bd, $J=12.0\text{Hz}$)、3.49 (2H, s)、3.63 (2H, s)、4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)、4.29-4.39 (1H, m)、6.93 (1H, dd, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$)、7.02 (1H, ddd, $J=10.0, 8.2, 1.3\text{Hz}$)、7.07 (1H, dd, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$)、7.09 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)、7.16-7.26 (3H, m)。

1-5) [1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-クロロインドール-6-イル] 酢酸エチル

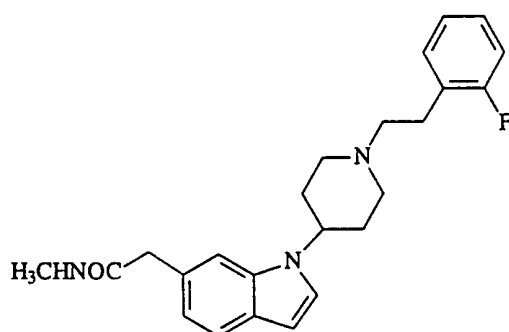


[1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-2-オキシインドリン-6-イル] 酢酸エチル 32.5g (76.559mmol) / 塩化ホスホリル (75.0ml) 懸濁液を、2.5時間加熱還流した(30分後溶解)。溶媒を留去後、酢酸エチル(100ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液を加え有機層を分離し、2N-水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム、活性白土を加えた。濾過後溶媒を留去し、標題化合物 33.2g (74.952mmol, 97.9%) を得た。

融点 ; 82-83℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、1.82-1.89 (2H, m)、2.27 (2H, td, $J=11.8, 2.1\text{Hz}$)、2.62-2.74 (4H, m)、2.88-2.94 (2H, m)、3.21 (2H, d, $J=11.8\text{Hz}$)、3.71 (2H, s)、4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)、4.42-4.51 (1H, m)、6.41 (1H, s)、7.05-7.07 (2H, m)、7.10 (1H, dd, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$)、7.17-7.27 (2H, m)、7.45 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)、7.50 (1H, bs)。

1-6) 1-[1-(2-フルオロフェネチル) ピペリジン-4-イル]-6-メチルカルバモイル
メチルインドール



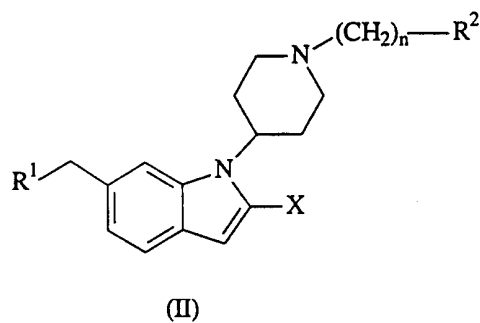
室温下、[1-[1-(2-フルオロフェネチル)ピペリジン-4-イル]-2-クロロインドール-6-イル]酢酸エチル 33.0g (74.501mmol) / メタノール (330ml) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (50%) 3.3gを加え、5時間水添 (常圧下) した。反応液をセライト濾過後溶媒を留去し、得られた個体を40%メチルアミンメタノール溶液 (330ml) に溶解し、室温下、一晚攪拌した。メタノールを留去後、酢酸エチルを加え、2N-水酸化ナトリウム、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム、活性白土を加えた。濾過後溶媒留去し、得られた残査を酢酸イソプロピルから再結晶して、標題化合物 20.36g (51.741mmol, 76.7%) を得た。

融点 ; 146-147°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.07-2.13 (4H, m)、2.25-2.37 (2H, m)、2.66-2.72 (2H, m)、2.73 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$)、2.87-2.92 (2H, m)、3.20 (2H, bd, $J=12.5\text{Hz}$)、3.72 (2H, s)、4.20-4.29 (1H, m)、5.41 (1H, bd, $J=4.6\text{Hz}$)、6.52 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$)、6.96 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$)、7.00-7.06 (1H, m)、7.06-7.10 (1H, m)、7.17-7.28 (4H, m)、7.61 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) .

請求の範囲

1. 下記一般式で表される2-ハロゲン化インドール誘導体 (II)



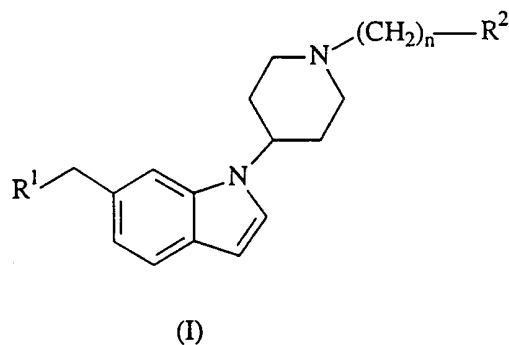
(式中、 R^1 はヒドロキシメチル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基または窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基を意味する。

R^2 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基または置換されていてもよいベンゾヘテロアリール基を意味する。

X は、ハロゲン原子を意味する。

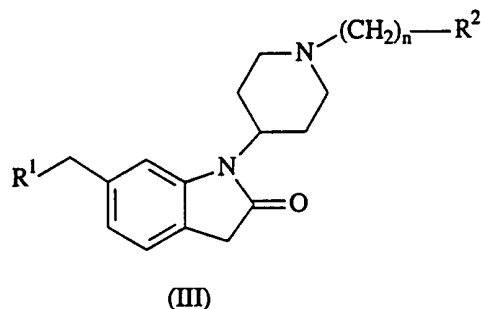
n は、0または1～6の整数を意味する。)

を還元し、次いで必要に応じてアルコリスまたはアミノリスすることを特徴とする、下記一般式で表されるインドール誘導体 (I) の製造法。



(式中、 R^1 、 R^2 および n は前記と同様の意味を有する。)

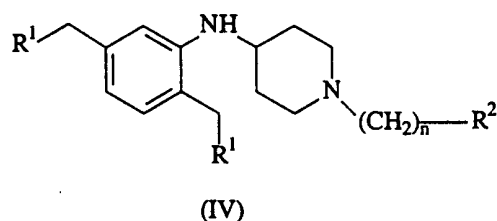
2. 下記一般式で表される2-オキシインドリン誘導体 (III)



(式中、 R^1 、 R^2 および n は前記と同様の意味を有する。)

をハロゲン化して2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) とし、次いで還元し、さらに必要に応じてアルコリスまたはアミノリスすることを特徴とする、インドール誘導体 (I) の製造法

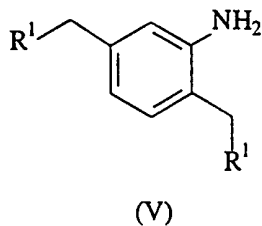
3. 下記一般式で表される1, 4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体 (IV)



(式中、 R^1 、 R^2 および n は前記と同様の意味を有する。)

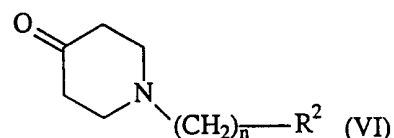
を環化して2-オキシインドリン誘導体 (III) とし、次いでハロゲン化して2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) とし、次いで還元し、さらに必要に応じてアルコリスまたはアミノリスすることを特徴とする、インドール誘導体 (I) の製造法。

4. 下記一般式で表される1, 4-置換-2-アミノフェニル誘導体 (V)



(式中、R¹は前記と同様の意味を有する。)

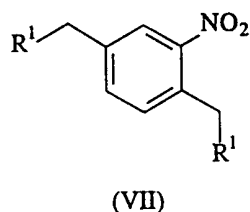
を下記一般式で表されるN-置換-4-ピペリドン誘導体 (VI)



(式中、R²およびnは前記と同様の意味を有する。)

と反応させて1, 4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体 (IV) とし、次いで環化して2-オキシインドリン誘導体 (III) とし、次いでハロゲン化して2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) とし、次いで還元し、さらに必要に応じてアルコリスまたはアミノリスすることを特徴とする、インドール誘導体 (I) の製造法。

5. 下記一般式で表される1, 4-置換-2-ニトロフェニル誘導体 (VII)



(式中、R¹は前記と同様の意味を有する。)

を還元して1, 4-置換-2-アミノフェニル誘導体 (V) とし、次いでN-置換-4-ピペリドン誘導体 (VI) と反応させて1, 4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体 (IV) とし、次いで環化して2-オキシインドリン誘導体 (III) とし、次いでハロゲン化して2-ハロゲン化インドール誘導体 (II) とし、次いで還元し、さらに必要に応じてアルコリスまたはアミノリスすることを特徴とする、インドール誘導体 (I) の製造法。

6. R^1 が窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基である、請求項1ないし5の何れかに記載の製造法。

7. R^1 がカルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基またはN,N-アルキレンカルバモイル基である、請求項1ないし6の何れかに記載の製造法。

8. R^2 が置換されていてもよいアリール基である、請求項1ないし7の何れかに記載の製造法。

9. R^2 がフェニル基、または下記から選ばれた同一または相異なる置換基を少なくとも1つ有するフェニル基である、請求項1ないし8の何れかに記載の製造法。

- (1) ハロゲン原子
- (2) 水酸基
- (3) 低級アルキル基
- (4) 低級アルコキシ基
- (5) 低級アルコキシアルコキシ基
- (6) 窒素原子が置換されていてもよいアミノ基
- (7) ニトロ基
- (8) シアノ基
- (9) ホルミル基
- (10) 低級アシル基
- (11) 芳香族アシル基
- (12) ヘテロアリールカルボニル基
- (13) ハロゲン化低級アルキル基
- (14) 低級アルコキシアルコキシ基
- (15) ヒドロキシ低級アルキル基

- (16) ヒドロキシ低級アルコキシ基
- (17) 低級アルコシカルボニル基
- (18) 窒素原子が置換されていてもよいカルバモイル基
- (19) 低級アルキルスルホニル基
- (20) 低級アルキルスルフィニル基
- (21) 窒素原子が置換されていてもよいスルファモイル基
- (22) 低級アシルアミノ基
- (23) 低級アルコシカルボニルアミノ基
- (24) 低級アルキルスルホニルアミノ基
- (25) 窒素原子が置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基
- (26) 低級アルキルスルホニルオキシ基
- (27) アルキレンジオキシ基
- (28) アラルキル基
- (29) アラルキルオキシ基
- (30) トリ低級アルキルシリル基

1 0. R^1 がN-低級アルキルカルバモイル基であり、 R^2 がハロゲン化フェニル基であり、 n が0または1~3の整数である、請求項1ないし9の何れかに記載の製造法。

1 1. R^1 がN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基またはN-プロピルカルバモイル基であり、 R^2 がクロロフェニル基またはフルオロフェニル基であり、 n が1~3の整数である、請求項1ないし10の何れかに記載の製造法。

1 2. 請求項1記載の、2-ハロゲン化インドール誘導体(II)。

1 3. 請求項2記載の、2-オキソインドリン誘導体(III)。

1 4. 請求項3記載の、1,4-置換-2-ピペリジルアミノフェニル誘導体(IV)。

1 5. 請求項1記載の、インドール誘導体(I)をヘプタン、エタノール、酢酸イ

ソプロピル、ノルマルプロパノール、およびイソプロパノールからなる群より選ばれた 1 またはそれ以上の混合溶媒から結晶化する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D401/04, 211/58

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)
Int.Cl.⁷ C07D401/04, 211/58

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 practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 98/43956, A1 (EISAI CO., LTD.), 08 October, 1998 (08.10.98), especially, see implementation example 294-305 & AU, 9865209, A & EP, 976732, A1 & NO, 9904720, A	15 1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* 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
26 June, 2000 (26.06.00)

Date of mailing of the international search report
04 July, 2000 (04.07.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D401/04, 211/58

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D401/04, 211/58

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 98/43956, A1 (エーザイ株式会社), 8. 10 月. 1998 (08. 10. 98), 特に実施例294-305 & AU, 9865209, A&EP, 976732, A1 & NO, 9904720, A	15 1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 06. 00

国際調査報告の発送日

04.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490