

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5412422号
(P5412422)

(45) 発行日 平成26年2月12日(2014.2.12)

(24) 登録日 平成25年11月15日(2013.11.15)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 209/08	(2006.01)	C07D 209/08
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04 104Z
C07B 61/00	(2006.01)	C07B 61/00 300

請求項の数 12 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2010-502442 (P2010-502442)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月29日 (2008.3.29)
 (65) 公表番号 特表2010-523605 (P2010-523605A)
 (43) 公表日 平成22年7月15日 (2010.7.15)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2008/002519
 (87) 國際公開番号 WO2008/125207
 (87) 國際公開日 平成20年10月23日 (2008.10.23)
 審査請求日 平成23年3月14日 (2011.3.14)
 (31) 優先権主張番号 07007585.8
 (32) 優先日 平成19年4月13日 (2007.4.13)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504456798
 サノフィ
 フランス国、エフ - 75008・パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・54
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 ニシュ・ハーランド
 ドイツ連邦共和国 65926 フランクフル
 ト・アム・マイン、サノフィーアベンティ
 ス・ドイチュラント・ゲー・エム・ベー・
 ハー

最終頁に続く

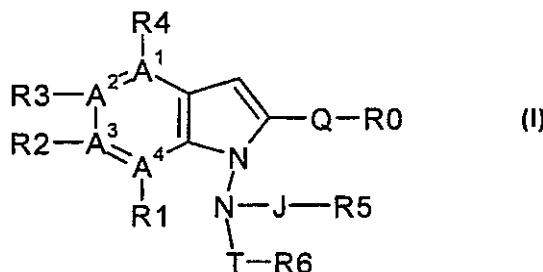
(54) 【発明の名称】 N-アミノインドールの遷移金属触媒合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中 A 1、A 2、A 3 および A 4 は、互いに独立して、炭素原子または窒素原子から選択され、式 I 中の 2 個の炭素原子と一緒にになって、安定な芳香環または芳香族複素環を形成し；

Q は、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン (ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R₁ 4 で一、二もしくは三置換されている)；
- (C₃ - C₈) - シクロアルキル (ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R₁ 4 で一、二もしくは三置換されている)；

20

- (C₆ - C₁₄) - アリール(ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)であり；

Jは、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

- (C₂ - C₆) - アルケニレン(ここで、アルケニレンは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

- (C₂ - C₆) - アルキニレン(ここで、アルキニレンは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

- (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

- (C₆ - C₁₄) - アリール(ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)であり；

Tは、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

- (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

- (C₆ - C₁₄) - アリール(ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)であり；

R0、R1、R2、R3およびR4は、互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR13で1～3回置換されている)；

c) ハロゲン、

d) フェニルオキシ - (ここで、フェニルオキシは非置換であるか、またはR13で1～3回置換されている)；

e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) - N(R10) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR13で1～3回置換されている)；

g) - (C₆ - C₁₄) - アリール(ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；

h) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；

i) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、該シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；

j) 窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む3～7員の環式残基(ここで、該環式残基は非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；

k) - O - CF₃、

l) - O - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR13で1～3回置換されている)；

m) - NO₂、

10

20

30

40

50

- n) - C N、
 o) - O H、
 p) - C (O) - R 1 0、
 q) - C (O) - O - R 1 1、
 r) - C (O) - N (R 1 1) - R 1 2、
 s) - N (R 1 1) - R 1 2、
 t) - N (R 1 0) - S O₂ - R 1 0、
 u) - S - R 1 0、
 v) - S O_n - R 1 0 (ここで、nは1または2である)、
 w) - S O₂ - N (R 1 1) - R 1 2、もしくは
 x) - O - S O₂ - R 1 3、もしくは
 y) 1つまたはそれ以上のA 1、A 2、A 3またはA 4が窒素原子である場合、少なくともR 1、R 2、R 3またはR 4の1つは存在しない、であるか、またはR 1とR 2、R 2とR 3、またはR 3とR 4は、それらが結合する原子と一緒にになって、窒素、硫黄または酸素から選択される0、1、2、3もしくは4個までのヘテロ原子を含む5 - もしくは8 - 員環(ここで、該環は非置換であるか、またはR 1 4で1、2、3もしくは4回置換されている)を形成し、
 R 5およびR 6は互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして
- a) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 1 3で1 ~ 3回置換されている)、
 b) ハロゲン、
 c) フェニルオキシ - (ここで、フェニルオキシは非置換であるか、またはR 1 3で1 ~ 3回置換されている)、
 d) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、
 e) - N (R 1 0) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 1 3で1 ~ 3回置換されている)、
 f) (C₆ - C₁₄) - アリール(ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3で1、2、3もしくは4回置換されている)、
 g) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3で1、2、3もしくは4回置換されている)、
 h) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、該シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3で1、2、3もしくは4回置換されている)、
 i) 窒素、硫黄または酸素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む3 - ~ 7 - 員の環式残基(該環式残基は非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3で1、2、3もしくは4回置換されている)、
 j) - O - C F₃、
 k) - O - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 1 3で1 ~ 3回置換されている)、
 l) - N O₂、
 m) - C N、
 n) - O H、
 o) - C (O) - R 1 0、
 p) - C (O) - O - R 1 1、
 q) - C (O) - N (R 1 1) - R 1 2、
 r) - N (R 1 1) - R 1 2、
 s) - N (R 1 0) - S O₂ - R 1 0、
 t) - S - R 1 0、
 u) - S O_n - R 1 0 (ここで、nは1または2である)、
 v) - S O₂ - N (R 1 1) - R 1 2、または
 w) - O - S O₂ - R 1 3であり、

R 1 0 は水素原子、 - (C₁ - C₃) - フルオロアルキルまたは - (C₁ - C₆) - アルキルであり、

R 1 1 および R 1 2 は互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₆) - アルキル (ここで、アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で一、二もしくは三置換されている)、

c) - (C₆ - C₁₄) - アリール - (ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で一、二もしくは三置換されている)、または

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で一、二もしくは三置換されている) であり、

R 1 3 が、ハロゲン、 - NO₂、 - CN、 = O、 - OH、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルコキシ、 - CF₃、フェニルオキシ - 、 - C(O) - R 1 0 、 - C(O) - O - R 1 7 、 - C(O) - N(R 1 7) - R 1 8 、 - N(R 1 7) - R 1 8 、 - N(R 1 0) - SO₂ - R 1 0 、 - S - R 1 0 、 - SO_n - R 1 0 (ここで、n は 1 または 2 である)、 - SO₂ - N(R 1 7) - R 1 8 、 - (C₆ - C₁₄) - アリール (ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている)、 - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている)、 - (C₃ - C₈) - シクロアルキル (ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている)、または窒素、硫黄もしくは酸素から選択される 1、2、3 もしくは 4 個のヘテロ原子を含む 3 - ~ 7 - 員の環式残基 (ここで、環式残基は非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) であり、

R 1 4 はハロゲン、 - OH、 = O、 - CN、 - CF₃、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₄) - アルコキシ、 - NO₂、 - C(O) - OH、 - N(R 1 1) - R 1 2 、 - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルキルスルホニル、 - C(O) - NH - (C₁ - C₈) - アルキル、 - C(O) - N[(C₁ - C₈) - アルキル]₂、 - C(O) - NH₂、 - S - R 1 0 、 - N(R 1 0) - C(O) - NH - (C₁ - C₈) - アルキル、または - N(R 1 0) - C(O) - N[(C₁ - C₈) - アルキル]₂ であり、

R 1 7 および R 1 8 は、互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₆) - アルキル、

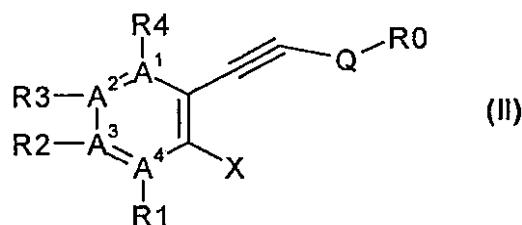
c) - (C₆ - C₁₄) - アリール - または

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールである]

の化合物、および / または式 I の化合物の全ての立体異性形態、および / またはこれら形態の任意の比率の混合物、および / または式 I の化合物の生理学的に許容される塩を製造する方法であつて、

該方法は、パラジウム触媒の存在下、式 II :

【化 2】



(式中、R 0、R 1、R 2、R 3、R 4、A 1、A 2、A 3、A 4 および Q は式 I に定義される通りであり、そして X は Cl、Br、I、トリフレート、ノナフレート、トシレート、アルキルスルホネートまたはアリールスルホネートである) の化合物を、

式 III :

10

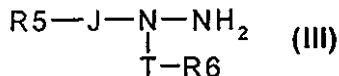
20

30

40

50

【化3】



(式中、J、T、R5およびR6は式Iに定義される通りである)の化合物またはその任意の塩と反応させて、式Iの化合物を得、そして場合により、式Iの化合物をその生理的に許容される塩に変換することを含む、方法。

【請求項2】

A1、A2、A3およびA4が、式I中の2個の炭素原子と一緒にになって、ベンゼン、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、トリアジンまたはテトラジンを形成し、
Qが、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは、アクリジニル、アザイントール(1H-ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、4,5-ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、3,3-ジオキソ[1,3,4]オキサチアジニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチア

10

20

30

40

50

ゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルから選択され、そしてここでヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている)であり;

Jが、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R 14で一、二もしくは三置換されている);

- (C₂ - C₆) - アルケニレン(ここで、アルケニレンは非置換であるか、または互いに独立して、R 14で一、二もしくは三置換されている); 10

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 14で一、二もしくは三置換されている);

フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている);または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている)であり;

Tが、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R 14で一、二もしくは三置換されている); 20

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 14で一、二もしくは三置換されている);

フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている);または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている)であり;

R 0、R 1、R 2、R 3およびR 4が互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) F、

c) C 1 または Br、

d) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 13で1、2もしくは3回置換されている);

e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) フェニルまたはナフチル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、またはR 13で1、2もしくは3回置換されている);

g) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている); 40

h) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている);

i) アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1, 3 - ジオキソレン、1, 3 - ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサチエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサジン、1 50

, 3 - オキサジン、1 , 4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン チアジアゾール、1 , 2 - チアジン、1 , 3 - チアジン、1 , 4 - チアジン、1 , 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1 , 2 , 3 - トリアジン、1 , 2 , 4 - トリアジン、1 , 3 , 5 - トリアジン、1 , 2 , 3 - トリアゾールまたは1 , 2 , 4 - トリアゾールから選択され、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で1、2、3もしくは4回置換されている3 - ~ 7 - 員の環式残基,

10

j) - O - C F₃,k) - O - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 13 で1、2もしくは3回置換されている)、l) - N (R 10) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 13 で1、2もしくは3回置換されている)、

m) - C N,

n) - O H,

o) フェニルオキシ - (ここで、フェニルオキシは非置換であるか、またはR 13 で1、2もしくは3回置換されている)、

p) - C (O) - O - R 11 ,

20

q) - C (O) - N (R 11) - R 12 ,

r) - N (R 11) - R 12 ,

s) - N (R 10) - S O₂ - R 10 ,

t) - S - R 10 ,

u) - S O_n - R 10 (ここで、nは1または2である)、v) - S O₂ - N (R 11) - R 12 ,

w) - C (O) - R 10 ,

x) - O - S O₂ - R 13 、または

y) 1つまたはそれ以上のA 1、A 2、A 3またはA 4が窒素原子である場合、少なくともR 1、R 2、R 3またはR 4の1つが存在しない、であり,

30

R 5およびR 6が互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) F,

b) C 1 ,

c) B r ,

d) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 13 で1、2もしくは3回置換されている)、e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) フェニルまたはナフチル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、またはR 13 で1、2もしくは3回置換されている)、

g) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で1、2、3もしくは4回置換されている)、

40

h) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で1、2、3もしくは4回置換されている)、

i) アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1 , 4 - ジアゼパン、1 , 2 - ジアゼピン、1 , 3 - ジアゼピン、1 , 4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1 , 3 - ジオキソレン、1 , 3 - ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサジン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1 , 2 - オキ

50

サチエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン チアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - トリアゾールから選択され、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13 10 で1, 2, 3もしくは4回置換されている3 - ~ 7 - 員の環式残基、

j) - O - CF₃、

k) - O - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 13 3で1, 2もしくは3回置換されている)、

l) - N(R 10) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 13 で1, 2もしくは3回置換されている)、

m) - CN、

n) - OH、

o) フェニルオキシ - (ここで、フェニルオキシは非置換であるか、またはR 13 で1, 2もしくは3回置換されている)、

p) - C(O) - O - R 11、

q) - C(O) - N(R 11) - R 12、

r) - N(R 11) - R 12、

s) - N(R 10) - SO₂ - R 10、

t) - S - R 10、

u) - SO_n - R 10 (ここで、nは1または2である)、

v) - SO₂ - N(R 11) - R 12、

w) - C(O) - R 10、または

x) - O - SO₂ - R 13 であり、

R 10 が水素原子、- (C₁ - C₃) - フルオロアルキルまたは- (C₁ - C₆) - アルキルであり、

R 11 および R 12 が、互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で一、二もしくは三置換されている)、

c) フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で一、二もしくは三置換されている)、

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここでヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で一、二もしくは三置換されている)であり、

R 13 が F、Cl、- CN、= O、- OH、- (C₁ - C₈) - アルキル、- (C₁ - C₈) - アルコキシ、- CF₃、フェニルオキシ - 、- C(O) - R 10、- C(O) - O - R 17、- C(O) - N(R 17) - R 18、- N(R 17) - R 18、- N(R 10) - SO₂ - R 10、- S - R 10、- SO_n - R 10 (ここで、nは1または2である)、- SO₂ - N(R 17) - R 18、フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 14 で一、二もしくは三置換されている)、- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 14 で一、二もしくは三置換されている)、- (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 14 で一、二もしくは三置換されている)、または3 - ~ 7 - 員の環式残基(50

上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている)であり、

R 1 4 が F、C 1、- OH、= O、- CN、- CF₃、- (C₁- C₈) - アルキル、- (C₁- C₄) - アルコキシ、- C(O) - OH、- N(R 1 1) - R 1 2、- C(O) - O - (C₁- C₄) - アルキル、- (C₁- C₈) - アルキルスルホニル、- C(O) - NH₂、- C(O) - NH - (C₁- C₈) - アルキル、- C(O) - N [(C₁- C₈) - アルキル] ₂、- S - R 1 0、- N(R 1 0) - C(O) - NH - (C₁- C₈) - アルキルまたは- N(R 1 0) - C(O) - N [(C₁- C₈) - アルキル] ₂であり、

R 1 7 および R 1 8 が互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして、

a) 水素原子、

10

b) - (C₁- C₄) - アルキル、

c) フェニルまたは

d) - (C₄- C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りである)であり、そして

X が C 1、B r、I、トリフレート、ノナフレートまたはトシレートである、式 I の化合物を製造する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

A 1、A 2、A 3 および A 4 が、式 I 中の 2 個の炭素原子と一緒にになって、ベンゼンまたはピリジンを形成し、

Q が、共有結合、メチレン、エチレン、フェニルまたはピリジルであり；

20

J が、共有結合、メチレン、エチレン、フェニルまたはピリジルであり、

T が、共有結合、メチレン、エチレン、フェニルまたはピリジルであり、

R 0、R 1、R 2、R 3 および R 4 が、互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) F、

c) C 1 または B r、

d) - (C₁- C₄) - アルキル、

e) - (C₁- C₃) - フルオロアルキル、

f) フェニル、

30

g) ピリジル、

h) - (C₃- C₆) - シクロアルキル、

k) - O - (C₁- C₄) - アルキル、または

l) - C(O) - O - R 1 1、または

m) 1 つまたはそれ以上の A 1、A 2、A 3 または A 4 が窒素原子である場合、少なくとも R 1、R 2、R 3 または R 4 の 1 つが存在しない、であり、

R 5 および R 6 が互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) F、

b) C 1、

c) B r、

40

d) - (C₁- C₄) - アルキル、

e) - (C₁- C₃) - フルオロアルキル、

f) フェニル、

g) ピリジル、

h) - (C₃- C₆) - シクロアルキル、

k) - O - (C₁- C₄) - アルキル、または

l) - C(O) - O - R 1 1、

であり、

R 1 1 が、水素原子または - (C₁- C₄) - アルキルであり、そして

X が、C 1、B r、I またはトシレートである、

50

請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

以下の式 I の化合物のうちの 1 つを製造する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法：フェニル - (2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル；(6 - フルオロ - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - フェニル - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル；フェニル - (2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - インドール - 1 - イル) - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル；(6 - メトキシ - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - フェニル - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル；メチル - (2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル；フェニル - (2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - カルバミン酸エチルエステル；フェニル - (2 - ピリジン - 2 - イル - インドール - 1 - イル) - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル；1 - (t e r t - プトキシカルボニル - フェニル - アミノ) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル；フェニル - (2 - フェニル - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル) - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル；1 - (t e r t - プトキシカルボニル - フェニル - アミノ) - 2 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル。
10

【請求項 5】

パラジウム触媒が以下：P d - ハロゲン化物、P d - ハロゲン化物錯体、P d - ホスフイン錯体および P d - アルケン錯体の群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。
20

【請求項 6】

パラジウム触媒が以下：塩化パラジウム (II)、臭化パラジウム (II)、ヨウ化パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、トリフルオロ酢酸パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) またはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

方法が塩基の存在下行われ、該塩基が、対イオンとして適切な金属またはアルカリ金属を有する炭酸塩、リン酸塩、フッ化物、アルコキシドおよび水酸化物の群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。
30

【請求項 8】

塩基が、炭酸カリウム、リン酸カリウムおよび炭酸セシウムの群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

方法がリガンドの存在下行われ、該リガンドが、トリ - t e r t - プチルホスフィン、トリ - t e r t - プチルホスフィンテトラフルオロボラート塩、トリシクロヘキシリホスフィン、ジシクロヘキシリフェニルホスフィン、メチルジフェニルホスフィン、ジメチルフェニル - ホスフィン、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、2 - ジシクロヘキシリホスフィノ - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 1 , 1' - ビフェニルまたは 2 , 2' - ビス (ジ - t e r t - プチルホスフィノ) ビフェニルの群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。
40

【請求項 10】

方法が溶媒の存在下行われ、該溶媒が、N , N - ジメチル - ホルミアミド、N - メチルピロリジノン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1 , 2 - ジメトキシエタン、トリエチルアミンおよびピリジンの群から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

式 II と式 III の化合物間の反応が、60 ~ 150 の温度範囲で行われる、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。
50

【請求項 12】

式IIと式IIIの化合物間の反応が、100～130の温度範囲で行われる、請求項11に記載の方法。

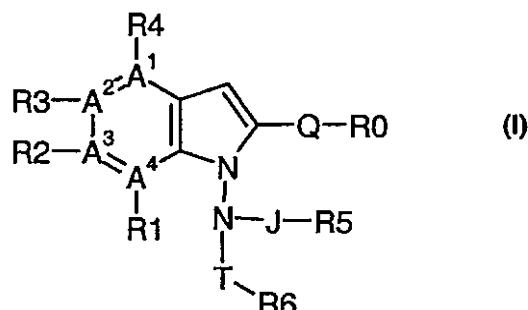
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式I：

【化1】



の化合物（ここで、該R0、R1、R2、R3、R4、R5、R6、A1、A2、A3、A4、Q、TおよびJは以下に示される意味を有する）の位置選択的合成法に関し、そして式Iの化合物は価値ある薬剤活性成分の製造中間体として有用である。

【背景技術】

【0002】

本発明は、2-ハロ-フェニルアセチレンまたは（2-スルホナト）フェニルアセチレンおよびN,N-二置換ヒドラジンからの様々な式Iの多感応性置換N-アミノインドールを製造するための直接的遷移金属触媒法に関する。

【0003】

インドール骨格は、多数の天然産物さらに、必須アミノ酸トリプトファンにおいて見出され、従ってタンパク質中においても見出される。インドール誘導体は、多種多様な生物活性を示し、従って、薬学研究における特別な構造とみなすことができる。インドール骨格の様々な生物学的標的との相互作用を仲介する能力は、認められる生物活性に関する多数の報告により、さらに多くの市販薬がこの複素環を含むという事実により十分に立証されている（非特許文献1およびその中の参考文献）。インドール構造要素を有する市販薬の例としては、抗炎症薬インドメタシン、遮断薬ピンドロール、抗片頭痛薬スミトリプタンおよび5-HT₃アンタゴニストオンドンセトロンが挙げられる。

【0004】

もちろん、インドールまたはアザインドールの使用は、上記の薬物応用に限定されず、そしてインドールは多数の他の応用に有用であり得ることが周知である。例えば、1H-インドール-3-酢酸は、植物成長調節剤として使用され、そして3-メチル-インドール（スカトール）および様々な他のインドールは、香水および香料の成分として使用される。N-アミノインドールもまた、とりわけ、抗うつ剤（非特許文献2）、鎮痛剤（特許文献1）、アセチルコリンエステラーゼ阻害（非特許文献3）、トロンビン阻害（非特許文献4）およびCa²⁺-依存性K⁺チャンネル開口（非特許文献5）のような様々な生物活性を示す。さらに、いくつかの化合物は、薬物として積極的に開発中である（例えば、ネリスピルデン）（特許文献2）。

【0005】

インドールの興味深い物理的および生物学的特性を背景として、それらを製造するための多数の合成法が開発されているが、殆どのプロトコルは厳しい条件下で行われる多段階手順であるものの、より穏やかな遷移金属触媒プロトコルも発表されている（非特許文献6）。既存の遷移金属触媒インドール合成法の中でも、少しの例のみにアミンと2-ハロ-フェニルアセチレン間のカップリング、続く環化を用いられているが（非特許文献7；

10

20

30

40

50

非特許文献 8 ; 非特許文献 9 ; 非特許文献 10)、ヒドラジンを用いる例は報告されていない。

【 0 0 0 6 】

容易に入手可能な 2 - ハロ - フェニルアセチレンおよびヒドラジンからインドールおよび N - アミノインドールを形成するための効率的な合成プロトコルがないことは、合成方法の欠如を明らかに示しており、それにより、可能性ある原薬または所望の特性を有する他の化合物のような重要な化合物の合成および最適化を妨げている。従って、本発明は、例えば薬物応用および農業応用において、生物活性化合物の中間体または最終生成物を製造するのに有用であり得る。

【先行技術文献】

10

【特許文献】

【 0 0 0 7 】

【特許文献 1 】 U S 4 9 8 3 6 0 8

【特許文献 2 】 W O 2 0 0 5 0 9 7 1 9 9

【非特許文献】

【 0 0 0 8 】

【非特許文献 1 】 J . A . Joule , i n S c i e n c e o f S y n t h e s i s 2 0 0 0 , 1 0 , 3 6 1 f f

【非特許文献 2 】 F . Schatz , U . Jahn , T . Wagner - Jauregg , L . Zirngibl , K . Thiele Arzneimittelforschung 1 9 8 0 , 3 0 , 9 1 9 - 2 3

20

【非特許文献 3 】 Klein et al . J . M e d . C h e m . 1 9 9 6 , 3 9 , 5 7 0 - 5 8 1

【非特許文献 4 】 J . J . Cui et al . B i o o r g . M e d . C h e m , L e t t . 2 0 0 2 , 1 2 , 2 9 2 5 - 2 9 3 0

【非特許文献 5 】 S . Hu , C . A . Fink , H . S . Kim , R . W . Lappe Drug . D e v . R e s . 1 9 9 7 , 4 1 , 1 0

【非特許文献 6 】 G . R . H u m p r e y , J . T . Kue the C h e m . R e v . 2 0 0 6 , 1 0 5 , 2 8 7 5 - 2 9 1 1

【非特許文献 7 】 T . Konno , J . Chae , T . Ishihara , H . Yama naka J . O r g . C h e m . 2 0 0 4 , 2 4 , 8 2 5 8 - 8 2 6 5

30

【非特許文献 8 】 J . Chae , T . Konno , T . Ishihara , H . Yama naka C h e m . L e t t . 2 0 0 4 , 3 3 , 3 1 4 - 3 1 5

【非特許文献 9 】 L . Ackermann Org . Lett . 2 0 0 5 , 7 , 4 3 9 - 4 4 2

【非特許文献 10 】 L . T . Kaspar , L . Ackermann T e t r a h e d r o n 2 0 0 5 , 6 1 , 1 1 3 1 1 - 1 1 3 1 6

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

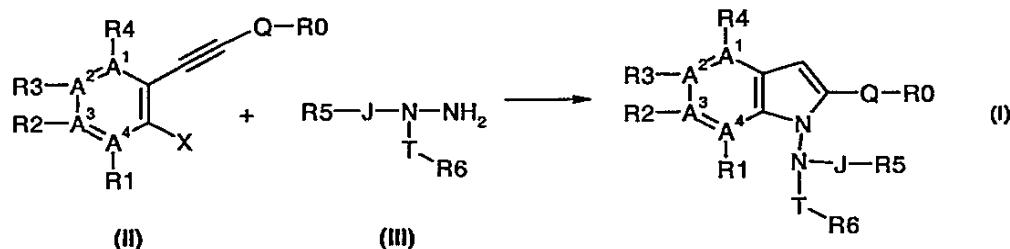
40

本発明は、式 I I の 2 - ハロ - フェニルアセチレンまたは(2 - スルホネート) フェニルアセチレンおよび式 I I I の N , N - 二置換ヒドラジンから出発する、多種多様な式 I の多感応性 N - アミノインドールについての直接的遷移金属触媒合成経路を提供する。

【 0 0 1 0 】

提供される本方法の利点は、N - アミノインドールを合成するための直接的で、触媒による、穏やかでかつ汎用的な方法を構成することである。多段階の反応を单一の触媒のみを使用するワンポットドミノ反応シーケンスとして進められるので、この方法は非常に時間効率がよく、そして費用効率が高く、さらに環境にやさしい。さらに、反応条件は反応の汎用性を確実にする幅広い官能基および多数の出発物質と適合する。

【化 2】



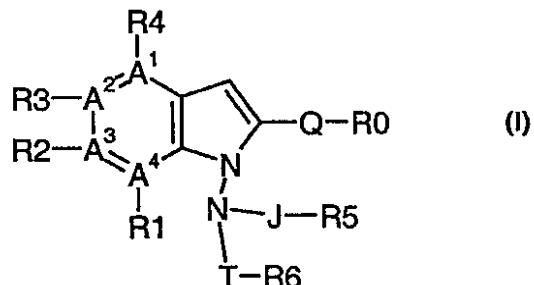
【課題を解決するための手段】

10

[0 0 1 1]

式工：

【化 3】



20

[式中、A1、A2、A3およびA4は、互いに独立して、炭素原子または窒素原子から選択され、式I中の2個の炭素原子と一緒にになって、安定な芳香環または芳香族複素環を形成し；

[0 0 1 2]

Ωは、共有結合

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R 1.4で二、二もしくは三置換されている)：

- (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R₁ R₂ で二、一もしくは三置換されている)：

- ($C_6 - C_{14}$) - アリール（ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、B13で1、2、3もしくは4回置換されている）；または

- ($C_4 - C_{14}$) - ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている) であり:

」は、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン (ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) ;

- (C₂ - C₆) - アルケニレン(ここで、アルケニレンは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)、

- (C₂ - C₆) - アルキニレン(ここで、アルキニレンは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)、

- (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R₁4で一、二もしくは三置換されている)；

- ($C_6 - C_{14}$) - アリール (ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている) ; または

- ($C_4 - C_{14}$) - ヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 13で1、2、3もしくは4回置換されている）であり；

Tは、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン (ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独

立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) ;

- (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) ;

- (C₆ - C₁₄) - アリール(ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) ; または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) であり ;

【0013】

R 0、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5 および R 6 は、互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

10

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、または R 1 3 で 1 ~ 3 回置換されている)、

c) ハロゲン、

d) フェニルオキシ - (ここで、フェニルオキシは非置換であるか、または R 1 3 で 1 ~ 3 回置換されている)、

e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) - N (R 1 0) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、または R 1 3 で 1 ~ 3 回置換されている)、

g) - (C₆ - C₁₄) - アリール(ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている)、

20

h) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている)、

i) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、該シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている)、

j) 窒素、硫黄または酸素から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含む 3 - ~ 7 - 員の環式残基(ここで、該環式残基は非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている)、

k) - O - C F₃、

l) - O - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、または R 1 3 で 1 ~ 3 回置換されている)、

30

m) - N O₂、

n) - C N、

o) - O H、

p) - C (O) - R 1 0、

q) - C (O) - O - R 1 1、

r) - C (O) - N (R 1 1) - R 1 2、

s) - N (R 1 1) - R 1 2、

t) - N (R 1 0) - S O₂ - R 1 0、

u) - S - R 1 0、

40

v) - S O_n - R 1 0 (ここで、n は 1 または 2 である)、

w) - S O₂ - N (R 1 1) - R 1 2、または

x) - O - S O₂ - R 1 3、または

y) 1 つまたはそれ以上の A 1、A 2、A 3 または A 4 が窒素原子である場合、少なくとも R 1、R 2、R 3 または R 4 の 1 つは存在しない、であるか、または

【0014】

R 1 と R 2、R 2 と R 3、または R 3 と R 4 は、それらが結合する原子と一緒にになって、窒素、硫黄もしくは酸素から選択される 0、1、2、3 もしくは 4 個までのヘテロ原子を含む 5 - もしくは 8 - 員環(ここで、該環は非置換であるか、または R 1 4 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている)を形成し、

50

R 1 0 は水素原子、 - (C₁ - C₃) - フルオロアルキルまたは - (C₁ - C₆) - アルキルであり、

R 1 1 および R 1 2 は互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₆) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で一、二もしくは三置換されている)、

c) - (C₆ - C₁₄) - アリール - (ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で一、二もしくは三置換されている)、または

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で一、二もしくは三置換されている)であり、

R 1 3 が、ハロゲン、 - NO₂、 - CN、 = O、 - OH、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルコキシ、 - CF₃、フェニルオキシ - 、 - C(O) - R 1 0 、 - C(O) - O - R 1 7 、 - C(O) - N(R 1 7) - R 1 8 、 - N(R 1 7) - R 1 8 、 - N(R 1 0) - SO₂ - R 1 0 、 - S - R 1 0 、 - SO_n - R 1 0 (ここで、n は 1 または 2 である)、 - SO₂ - N(R 1 7) - R 1 8 、 - (C₆ - C₁₄) - アリール(ここで、アリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている)、 - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている)、 - (C₃ - C₈) - シクロアルキル(ここで、該シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている)、または窒素、硫黄もしくは酸素から選択される 1、2、3 もしくは 4 個までのヘテロ原子を含む 3 - ~ 7 - 員の環式残基(ここで、該環式残基は非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている)であり、

R 1 4 はハロゲン、 - OH、 = O、 - CF₃、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₄) - アルコキシ、 - NO₂、 - C(O) - OH、 - N(R 1 1) - R 1 2 、 - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルキルスルホニル、 - C(O) - NH - (C₁ - C₈) - アルキル、 - C(O) - N[(C₁ - C₈) - アルキル]₂、 - C(O) - NH₂、 - S - R 1 0 、 - N(R 1 0) - C(O) - NH - (C₁ - C₈) - アルキル、または - N(R 1 0) - C(O) - N[(C₁ - C₈) - アルキル]₂ であり、

R 1 7 および R 1 8 は互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₆) - アルキル、

c) - (C₆ - C₁₄) - アリール - または

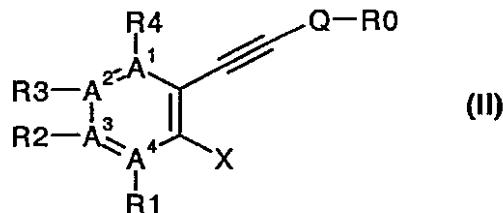
d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールである]

の化合物、ならびに / または式 I の化合物の全ての立体異性形態、および / またはこれら形態の任意の比率の混合物、および / または式 I の化合物の生理学的に許容される塩を製造する方法であって、

【0015】

該方法は、遷移金属触媒の存在下、式 I I :

【化 4】



(式中、R₀、R₁、R₂、R₃、R₄、A₁、A₂、A₃、A₄ および Q は式 I に定義される通りであり、そして X は C₁、Br、I、トリフレート、ノナフレート、トシレート、アルキルスルホネートまたはアリールスルホネートである) の化合物を

10

20

30

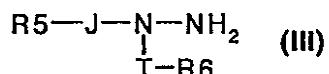
40

50

【0016】

式 I I I :

【化5】



(式中、J、T、R5およびR6は式Iに定義される通りである)の化合物またはその任意の塩と反応させて、式Iの化合物を得、そして場合により、式Iの化合物をその生理的に許容される塩に変換することを含む。

【0017】

10

2) 本発明はまたは、選択された式Iの化合物を製造する方法であって、ここで

A1、A2、A3およびA4が、式I中の2個の炭素原子と一緒にになって、ベンゼン、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、トリアジンまたはテトラジンを形成し、Qが、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R14で一、二もしくは三置換されている)；

フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R13で1、2、3もしくは4回置換されている)；または

20

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは、アクリジニル、アザインドール(1H-ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、4,5-ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、3,3-ジオキソ[1,3,4]オキサチアジニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チ

30

オキサチアジニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チ

40

50

アジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレンイル、1, 2 - チアジニル、1, 3 - チアジニル、1, 4 - チアジニル、1, 3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルから選択され、そしてここでヘテロアリールは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) であり;

【0018】

10

J が、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) ;

- (C₂ - C₆) - アルケニレン(ここで、アルケニレンは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) ;

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) ;

フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) ; または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) であり;

T が、共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン(ここで、アルキレンは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) ;

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4 で一、二もしくは三置換されている) ;

フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) ; または

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) であり;

【0019】

30

R 0、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5 および R 6 が互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) F、

c) C 1 または Br、

d) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、または R 1 3 で 1、2 もしくは 3 回置換されている) ;

e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) フェニルまたはナフチル(ここで、フェニルまたはナフチルは非置換であるか、または R 1 3 で 1、2 もしくは 3 回置換されている) ;

g) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) ;

h) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル(ここで、該シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 3 で 1、2、3 もしくは 4 回置換されている) ;

i) アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオ

40

50

キサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1, 3 - ジオキソレン、1, 3 - ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサチエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン チアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾールまたは1, 2, 4 - トリアゾールから選択され、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で1, 2, 3 もしくは4回置換されている3 - ~ 7 - 員の環式残基、
10

j) - O - CF₃、k) - O - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 13 で1, 2 もしくは3回置換されている)、l) - N (R 10) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、またはR 13 で1, 2 もしくは3回置換されている)、
20

m) - CN、

n) - OH、

o) フェニルオキシ - (ここで、フェニルオキシは非置換であるか、またはR 13 で1, 2 もしくは3回置換されている)、

p) - C (O) - O - R 11、

q) - C (O) - N (R 11) - R 12、

r) - N (R 11) - R 12、

s) - N (R 10) - SO₂ - R 10、

t) - S - R 10、

u) - SO_n - R 10 (ここで、nは1または2である)、
30v) - SO₂ - N (R 11) - R 12、

w) - C (O) - R 10、

x) - O - SO₂ - R 13、または

y) 1つまたはそれ以上のA 1、A 2、A 3 またはA 4が窒素原子である場合、少なくともR 1、R 2、R 3 またはR 4の1つが存在しない、であり、

【0020】

R 10が水素原子、- (C₁ - C₃) - フルオロアルキルまたは- (C₁ - C₆) - アルキルであり、

R 11およびR 12が、互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、
40b) - (C₁ - C₄) - アルキル(ここで、アルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で一、二もしくは三置換されている)、

c) フェニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で一、二もしくは三置換されている)、

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 13 で一、二もしくは三置換されている)であり、R 13がF、Cl、- CN、= O、- OH、- (C₁ - C₈) - アルキル、- (C₁ - C₈) - アルコキシ、- CF₃、フェニルオキシ - 、- C (O) - R 10、- C (O) - O - R 17、- C (O) - N (R 17) - R 18、- N (R 17) - R 18、- N (R 10)
50

- S O₂ - R 1 0、 - S - R 1 0、 - S O_n - R 1 0 (ここで、nは1または2である)、 - S O₂ - N (R 1 7) - R 1 8、フェニル (ここで、フェニルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4で一、二もしくは三置換されている)、 - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4で一、二もしくは三置換されている)、 - (C₃ - C₆) - シクロアルキル (ここで、シクロアルキルは非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4で一、二もしくは三置換されている)、または3 - ~ 7 - 員の環式残基 (上記で定義される通りであり、そして非置換であるか、または互いに独立して、R 1 4で一、二もしくは三置換されている)であり、

R 1 4 が F、C 1、- O H、= O、- C N、- C F₃、- (C₁ - C₈) - アルキル、- (C₁ - C₄) - アルコキシ、- C (O) - O H、- N (R 1 1) - R 1 2、- C (O) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、- (C₁ - C₈) - アルキルスルホニル、- C (O) - N H₂、- C (O) - N H - (C₁ - C₈) - アルキル、- C (O) - N [(C₁ - C₈) - アルキル]₂、- S - R 1 0、- N (R 1 0) - C (O) - N H - (C₁ - C₈) - アルキルまたは- N (R 1 0) - C (O) - N [(C₁ - C₈) - アルキル]₂であり、

R 1 7 および R 1 8 が、互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₄) - アルキル、

c) フェニルまたは

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールは上記で定義される通りである)であり、そして

X が C 1、B r、I、トリフレート、ノナフレートまたはトシレートである、方法に関する。

【0021】

3) 本発明はまた、式 I の化合物を製造する方法であって、ここで、

A 1、A 2、A 3 および A 4 が、式 I 中の 2 個の炭素原子と一緒にになって、ベンゼンまたはピリジンを形成し、

Q が、共有結合、メチレン、エチレン、フェニルまたはピリジルであり；

J が、共有結合、メチレン、エチレン、フェニルまたはピリジルであり、

T が、共有結合、メチレン、エチレン、フェニルまたはピリジルであり、

R 0、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5 および R 6 が、互いに独立して、同一であるか、または異なり、そして

a) 水素原子、

b) F、

c) C 1 または B r、

d) - (C₁ - C₄) - アルキル、

e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) フェニル、

g) ピリジル、

h) - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、

k) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、または

l) - C (O) - O - R 1 1、または

m) 1 つまたはそれ以上の A 1、A 2、A 3 または A 4 が窒素原子である場合、少なくとも R 1、R 2、R 3 または R 4 の 1 つが存在しない、であり、

R 1 1 が、水素原子または - (C₁ - C₄) - アルキルであり、そして

X が、C 1、B r、I またはトシレートである、方法に関する。

【0022】

種々のプロトン性または非プロトン性溶媒 (極性非プロトン性溶媒を含む) 中、または場合によっては無溶媒でも、反応を行うことができる。前記溶媒の例としては、以下が挙げられる： t e r t - ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、アセト

ニトリル、プロピオニトリル、テトラヒドロフラン、2 - メチル - テトラヒドロフラン、N , N - ジメチルホルミアミド、N - メチルピロリジノン、N , N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1 , 2 - ジメトキシエタン、tert - ブチルメチルエーテル、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジン。N , N - ジメチルアセトアミド、N , N - ジメチルホルミアミド、N - メチルピロリジノンが好ましい。N , N - ジメチルホルミアミドが最も好ましい。

【0023】

本発明の方法に有用な塩基は、使用される遷移金属触媒の触媒活性を阻害することなくプロトン受容体として作用する塩基性の有機化合物または無機化合物である。このような塩基の適切な種類は、例えば対イオンとして適切な金属またはアルカリ金属を有する炭酸塩、リン酸塩、アルコキシド、水酸化物、アミド、水素化物である。本発明の方法において、炭酸塩およびリン酸塩が好ましい塩基である。炭酸カリウムまたはリン酸カリウム、特に、炭酸セシウムが好ましい塩基である。塩基は単独の形態で使用してもよく、またはいくつかの塩基の混合物を使用してもよい。

【0024】

塩基は、一般に、式IIの2 - ハロフェニル - アセチレンまたは(2 - スルホネート)フェニルアセチレンに基づいて適度な過剰量で使用される。有用な範囲は、式IIの2 - ハロフェニル - アセチレンまたは(2 - スルホネート)フェニルアセチレンに基づいて0 . 5 ~ 10倍過剰である。式IIの2 - ハロフェニルアセチレンまたは(2 - スルホネート)フェニルアセチレンに基づいて1 . 1 ~ 2 . 0倍過剰がなおより有用な範囲である。塩基は、式IIの2 - ハロフェニルアセチレンまたは(2 - スルホネート)フェニルアセチレンに基づいて1 . 4倍過剰で使用するのが好都合であり得る。ヒドラジンを塩として、例えば塩酸塩として使用する場合の反応では、インサイチュでヒドラジンを生成させるために添加される塩に対して、さらに1当量の塩基を反応混合物に添加する。あるいは、ヒドラジンまたはヒドラジン塩と強塩基との反応により製造される対応するアミドとしてヒドラジンを使用する場合、この反応はまた塩基を用いることなく行なうことができる。

【0025】

遷移金属触媒の活性化形態は知られていない。従って、本発明における用語「遷移金属触媒」は、任意の触媒作用の遷移金属、および/または反応容器中に導入され、そしてインサイチュで活性型に変換される触媒前躯体、さらに反応の任意の部分を促進する触媒の活性型を含むものとする。遷移金属触媒は任意の量で使用することができるが、一般に、0 . 0 0 0 0 5 ~ 9 0 m o l %で使用することになる。0 . 0 1 ~ 2 0 m o l %の使用が好ましく、そして0 . 5 ~ 1 0 m o l %の使用がなおより好ましく、そして1 ~ 5 m o l %の遷移金属触媒の使用が最も好ましい。一般に、反応を媒介し得る任意の適切な遷移金属触媒を使用することができ、これらとしては周期表の3 ~ 12族の元素さらにランタニドが挙げられる。好ましい遷移金属としては、プラチナ、パラジウム、ニッケル、金、銅、鉄、ルテニウム、ロジウムおよびイリジウムが挙げられる。ニッケルおよびパラジウムがなおより好ましく、そしてパラジウムが最も好ましい。遷移金属触媒は溶解性でもまたは不溶性であってもよく、そして本方法に有用な特定の遷移金属源としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：Pd - ハロゲン化物、Pd - ハロゲン化物錯体、Ni - ハロゲン化物、Ni - ハロゲン化物錯体、Pd - ホスフィン錯体、Ni - ホスフィン錯体、Pd - アルケン錯体、Ni - アルケン錯体、Pd - アルカノエート、Pd - アルカノエート錯体、Pd - アセトネート、Ni - アルカノエート、Ni - アルカノエート錯体、Ni - アセトネート、ラネーニッケル、Pd / CもしくはNi / C、またはポリマー担持パラジウムもしくはニッケル種またはそれらの混合物。典型的な例としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：塩化パラジウム(I I)、臭化パラジウム(I I)、ヨウ化パラジウム(I I)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(I I)、トリフルオロ酢酸パラジウム(I I)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)、テトラキス(ト

10

20

30

40

50

リフェニルホスフィン) パラジウム(0)、塩化ニッケル(II)、臭化ニッケル(II)、ヨウ化ニッケル(II)、Ni(acac)₂、Ni(1,5-シクロオクタジエン)₂、アセタト(2'-ジ-tert-ブチルホスフィノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)、(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)ジクロロパラジウム(II)、ビス[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)、過塩素酸[(2S,3S)-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン][eta 3-アリル]パラジウム(II)、1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン(1,4-ナフトキノン)パラジウム(0)二量体、塩化2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルパラジウム(II)。好ましい遷移金属源は、塩化パラジウム(II)、臭化パラジウム(II)、ヨウ化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)であり、そして塩化パラジウム(II)、臭化パラジウム(II)、ヨウ化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)がなおより好ましい。最も好ましいパラジウム源は、塩化パラジウム(II)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)である。

【0026】

本方法に有用なりガンドの群は、キレートでもまたは非キレートであってもよく、そしてアルキルもしくはアリールホスフィンまたはそれらのハイブリッド、例えばジシクロヘキシリフェニルホスフィン、またはアリールもしくはアルキルジホスフィンまたはそれらのハイブリッド、ジアミン、イミン、複素環カルベンまたはそれらのハイブリッドが挙げられ得る。リガンドはその遊離形態で、または塩として、例えば塩酸塩またはテトラフルオロボレート塩として使用できる。ほんの一例として、リガンドは以下の化合物から選択され得るが、これらに限定されない：トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボレート塩、トリシクロヘキシリホスフィン、ジシクロヘキシリフェニルホスフィン、メチルジフェニルホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、2,2'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、(+/-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン、(9,9-ジメチル-9h-キサンテン-4,5-ジイル)ビス[ジフェニルホスフィン]、(R)-(-)-1-[S]-2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジシクロヘキシリホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、(R)-(-)-1-[S]-2-(ジシクロヘキシリホスフィノ)フェロセニル]-エチルジ-tert-ブチルホスフィン、(R)-(+)-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソ-プロピルアミド)フェロセン、(S,S)-1-[1-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)エチル]-2-(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン、(1R,2R)-(+)-1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N'-ビス(2-ジフェニル-ホスフィノ-1-ナフトイル、(-)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジイソプロピルホスホラノ)-ベンゼン、ビス[(2-ジフェニル-ホスフィノ)フェニル]エーテル、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジ-バラ-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、4,5-ビス(ビス(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-ホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン。好ましいリガンドは、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボレート塩、トリシクロヘキシリホスフィン、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニルである。なお好ましいリガンドは、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボレート塩であり、そしてトリ-tert-ブチル

10

20

30

40

50

ホスフィンテトラフルオロボレート塩が最も好ましい。

【0027】

特に、それ自体がホスフィンを含まないパラジウム源、例えば、塩化パラジウム(II)、臭化パラジウム(II)、ヨウ化パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)との組み合わせのトリ-tert-ブチルホスフィンまたはトリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボレートが最も好都合に使用される。

【0028】

リガンドは任意の量で使用することができるが、一般に、0.00005~90 mol %で使用することになる。0.01~40 mol %の使用が好ましく、そして0.5~20 mol %の使用がなにより好ましく、そして1~10 mol %のリガンドの使用が最も好ましい。リガンド対遷移金属の比率は、一般に、約1~20、好ましくは約1~5、そして最も好ましくは2である。

【0029】

反応工程は、通常、0~300、好ましくは25~150、そして最も好ましくは80~130の温度範囲で行われる。通常、反応は、不活性雰囲気下(例えば、アルゴンまたは窒素雰囲気下)のような空気および湿気を排除した下、大気圧下で行われる。反応時間は、通常、2~48時間である。

【0030】

反応の進行は、当業者に公知の方法、例えば薄層シリカゲルクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、核磁気共鳴、赤外線分光法、および紫外検出または質量分析と組み合わせた高压液体クロマトグラフィーによってモニターすることができる。薄層シリカゲルクロマトグラフィーおよび質量分析と組み合わせた高压液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用することが好ましい。例えば、セライト含有カートリッジに通す濾過、水性後処理(aqueous work-up)、有機溶媒を用いる抽出、蒸留、結晶化、シリカでのクロマトグラフィー、および順相または逆相での高压液体クロマトグラフィーのような、本発明の方法によって得られる化合物に有用な単離および精製手順は、当業者によく知られている。好ましい方法は例示したものを含むが、これらの例に限定されない。

【0031】

「-(C₁-C₈)-アルキル」または「-(C₁-C₈)-アルキレン」の例は、1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を含むアルキル残基であり、これらとしては、例えばメチル、メチレン、エチル、エチレン、プロピレン、プロピル、ブチル、ブチレン、ペンチル、ペンチレン、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチル、これら全ての残基のn-異性体、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチル-ブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、sec-ブチル、tert-ペンチル、sec-ブチル、tert-ブチルまたはtert-ペンチルが挙げられる。「-(C₂-C₆)-アルケニル」または「-(C₂-C₆)-アルケニレン」の例は、2、3、4、5または6個の炭素原子を含むアルケニル類であり、これらとしては、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(=アリル)、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニルまたは1,3-ペンタジエニルが挙げられる。「-(C₂-C₆)-アルキニル」または「-(C₂-C₆)-アルキニレン」の例は、2、3、4、5または6個の炭素原子を含むアルキニルであり、これらとしては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニルまたは2-ブチニルが挙げられる。用語「-(C₃-C₈)-シクロアルキル」とは、当然ながら環状アルキル残基であり、これらは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオキチルのような3、4、5、6、7または8個の環状炭素原子を含むシクロアルキル残基であり、これらはまた置換されていてもよくおよび/または不飽和であってもよい。不飽和環状アルキル基としては、例えば、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルが挙げられる。

【0032】

10

20

30

40

50

用語「アルキルスルホネート」は、当然ながらスルホネートで置換されている1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含むアルキル残基である。このような残基の例としては、メチルスルホネート(メシレート)、エチルスルホネート、プロピルスルホネート、ブチルスルホネート、ペンチルスルホネートまたはヘキシルスルホネートが挙げられる。用語「A1、A2、A3、A4は、互いに独立して、炭素原子または窒素原子から選択され、式I中の2個の炭素原子と一緒にになって安定な芳香環または芳香族複素環を形成する」とは、ベンゼン、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、トリアジンまたはテトラジンのような化合物から誘導され得る残基をいう。用語「-(C₆-C₁₄)-アリール」とは、当然ながら環中に6~14個の炭素原子を含む芳香族炭化水素基を意味する。

- (C₆-C₁₄)-アリール基の例としては、フェニル、ナフチル(例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチル)、ビフェニリル(例えば、2-ビフェニリル、3-ビフェニリルおよび4-ビフェニリル)、アントリルまたはフルオレニルが挙げられる。ビフェニリル基、ナフチル基、および特にフェニル基は、好ましいアリール基である。用語「アリールスルホネート」とは、当然ながら本明細書で定義したようなアリールであり、これがスルホネートで置換されている。このような残基の例としては、ベンゼンスルホネート、トシレート、ニトロベンゼンスルホネートまたはプロモベンゼンスルホネートが挙げられる。

【0033】

用語「-(C₄-C₁₄)-ヘテロアリール」とは、4~14個の環炭素原子のうちの1個またはそれ以上が1個またはそれ以上の窒素、酸素または硫黄のようなヘテロ原子によって置き換えられている、単環系、二環系または三環系をいう。例としては、アクリジニル、アザインドール(1H-ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテロラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、4,5-ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、3,3-ジオキソ[1,3,4]オキサチアジニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]-テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトビペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリトイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロ-キノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオ-フェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル

10

20

30

40

50

、チアントレニル、1，2 - チアジニル、1，3 - チアジニル、1，4 - チアジニル、1，3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1，2，3 - トリアジニル、1，2，4 - トリアジニル、1，3，5 - トリアジニル、1，2，3 - トリアゾリル、1，2，3 - トリアゾリル、1，2，4 - トリアゾリル、1，2，5 - トリアゾリル、1，3，4 - トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられる。

【0034】

用語「1、2、3または4個のヘテロ原子を含む3 - ~ 7 - 員の環式残基」とは、複素環の構造をいい、これらとしては、例えばアゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1，4 - ジアゼパン、1，2 - ジアゼピン、1，3 - ジアゼピン、1，4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1，3 - ジオキソレン、1，3 - ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1，2 - オキサ - チエパン、1，2 - オキサチオラン、1，4 - オキサゼパン、1，2 - オキサジン、1，3 - オキサジン、1，4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジンチアジアゾール、1，2 - チアジン、1，3 - チアジン、1，4 - チアジン、1，3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1，2，3 - トリアジン、1，2，4 - トリアジン、1，3，5 - トリアジン、1，2，3 - トリアゾールまたは1，2，4 - トリアゾールが挙げられる。

【0035】

用語「R1とR2、R2とR3、またはR3とR4が、それらが結合する原子と一緒にになって、窒素、硫黄または酸素から選択される0、1、2、3または4個までのヘテロ原子を含む5 - または8 - 員環を形成する」とは、例えばアゼピン、アジリン、アゾカン、アゾカン - 2 - オン、シクロヘプチル、シクロヘキシリ、シクロオクタン、シクロオクテン、1，4 - ジアゼパン、1，2 - ジアゼピン、1，3 - ジアゼピン、1，4 - ジアゼピン、[1，2]ジアゾカン - 3 - オン、[1，3]ジアゾカン - 2 - オン、[1，4]ジアゾカン、ジオキサジン、ジオキサゾール、[1，4]ジオキソカン、1，3 - ジオキソラン、ジオキソール、1，3 - ジオキソレン、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソオキサゾリン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1，2 - オキサ - チエパン、1，2 - オキサチオラン、1，4 - オキサゼパン、1，2 - オキサジン、1，3 - オキサジン、1，4 - オキサジン、オキサジリジン、[1，4]オキサゾカン、[1，3]オキサゾカン - 2 - オン、オキソカン、オキソカン - 2 - オン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、フェニル、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリール、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、5，6，7，8 - テトラヒドロ - 1H - アゾシン - 2 - オン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1，2 - チアジン、1，3 - チアジン、1，4 - チアジン、チアゾール、1，3 - チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1，2，3 - トリアジン、1，2，4 - トリアジン、1，3，5 - トリアジン、1，2，3 - トリアゾールまたは1，2，4 - トリアゾールである残基をいう。

【0036】

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素、塩素または臭素、特に好ましくは塩素または臭素である。用語「トリフレート」とは、トリフルオロ-メタンスルホン酸エステルまたはトリフルオロメタンスルホネートをいう。用語「ノナフレート」とは、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-1-ブタンスルホン酸エステルまたは1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-1-ブタンスルホネートをいう。

10

【 0 0 3 8 】

用語「1つまたはそれ以上のA1、A2、A3またはA4が窒素原子である場合、少なくともR1、R2、R3またはR4の1つが存在しない」とは、窒素原子がどの残基によっても置換されていない残基をいい、例えば、A1が窒素原子であり、そしてA2、A3およびA4が各々炭素原子であり、そしてR4が存在せず、そしてR1、R2およびR3が各々水素原子である場合、残基ピリジンが形成される。R1、R2およびR3が各々水素原子でないが、b)～x)に指定される残基の1つである場合、置換ピリジン残基が形成される。A1およびA2が各々窒素原子であり、そしてA3およびA4が各々炭素原子であり、そしてR4およびR3が存在せず、そしてR1およびR2が各々水素原子である場合、残基ピリダジンが形成される。R1およびR2が各々水素原子でないが、b)～x)に指定される残基の1つである場合、置換ピリダジン残基が形成される。

20

[0 0 3 9]

式(Ⅰ)の化合物中に存在する光学活性な炭素原子は、互いに独立して、R配置またはS配置を有し得る。式(Ⅰ)の化合物は、純粹な鏡像異性体もしくは純粹なジアステレオマーの形態または鏡像異性体および/もしくはジアステレオマーの混合物の形態、例えばラセミ体の形態で存在し得る。本発明は、純粹な鏡像異性体および鏡像異性体の混合物さらに純粹なジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物に関する。本発明は、2つまたはそれ以上の式(Ⅰ)の立体異性体の混合物を含み、そして全ての比率の立体異性体の混合物を含む。式(Ⅰ)の化合物がE異性体またはZ異性体(すなわち、シス異性体またはトランス異性体)として存在し得る場合、本発明は、純粹なE異性体および純粹なZ異性体ならびに全ての比率のE/Z混合物の両方に関する。本発明はまた、式(Ⅰ)の化合物の全ての互変異性体の形態を含む。E/Z異性体を含むジアステレオマーは、例えば、クロマトグラフィーによって個々の異性体に分離できる。ラセミ体は、従来の方法によって、例えばキラル相のクロマトグラフィーによって、または例えば、光学活性な酸または塩基を用いて得られたジアステレオマー塩の結晶化による分割によって、2つの鏡像異性体に分離できる。立体化学的に均一な式(Ⅰ)の化合物はまた、立体化学的に均一な出发物質を利用することによって、または立体選択反応を用いることによって得ることができる。

30

【 0 0 4 0 】

式(Ⅰ)の化合物の製造に適用できる一般的な合成手順に使用するための出発物質または

50

はビルディングブロックは、当業者に容易に入手可能である。多くの場合、それらは市販されているか、または文献に記載されている。そうでなければ、それらは、文献に記載された手順と同様にして、または本明細書に記載される手順によって、またはこれと同様にして、容易に入手可能な前駆体化合物から製造できる。

【0041】

さらに、式(I)のN-アミノインドールまたはN-アミノアザインドール環系のベンゼン核および複素環核中で所望の置換基を得るために、環系中に導入される官能基はN-アミノインドールまたはN-アミノアザインドールの合成の間に化学修飾できる。特に、N-アミノインドールまたはN-アミノアザインドール環系に存在する基は、多様な反応によって修飾され、従って、所望の残基R0、R1、R2、R3、R4、R5およびR6を得ることができる。例えば、ベンゼン核に存在するエステル基を、対応するカルボン酸に加水分解でき、これは次いで活性化した後、標準的な条件下、アミンまたはアルコールと反応させることができる。ベンゼン核に存在するエーテル基、例えばベンジルオキシ基または他の容易に開裂可能なエーテル基を開裂して、ヒドロキシル基を得ることができ、次いでこれを様々な試薬、例えばエーテル化剤またはヒドロキシル基の他の基への交換を可能にする活性化剤と反応させることができる。硫黄含有基を同様に反応させ得る。

10

【0042】

本発明の場合において、官能基がN-アミノインドールまたはN-アミノアザインドール環に結合しているという事実の結果、特定の場合において、反応条件を特異的に適合させるか、変換反応に原則として使用できる様々な試薬から特定の試薬を選択するか、または別の方として、所望の変換を達成するための処置をとる、例えば保護基の技術を使用することが必要となり得る。しかし、このような場合における適切な反応の変法および反応条件を見出すことは当業者にとってなんら問題とならない。

20

【0043】

式Iの化合物の製造過程において、合成において所望でない反応または副反応を軽減または防止する官能基を、後に所望の官能基に変換される前駆体基の形態で導入するか、またはその合成課題に適した保護基戦略によって官能基を一時的にブロックすることは、一般に有利であるか、またはその必要があり得る。このような戦略は、当業者によく知られている。前駆体基の例としては、シアノ基が挙げられ、これは後の段階でカルボン酸誘導体にまたは還元によってアミノメチル基に変換することができる。保護基はまた、固相の意味を有し得、そして固相からの切断は保護基の除去を表す。このような技術の使用は、当業者に公知であり、例えばフェノール性ヒドロキシ基は、トリチル-ポリスチレン樹脂に結合でき、これを保護基として機能させ、そして合成の後の段階で、TFAで処理することによってこの樹脂から分子を切断する。合成過程において、反応を速めるか、促進するかまたは可能にするためマイクロ波の補助を使用することは多くの場合、有益であるか、または必要でさえあり得る。いくつかの反応は、例えばP. Lidsstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57 (2001), 9225によって記載されている。

30

【0044】

式Iの化合物の生理学的に許容される塩は、生理学的に受容可能な非毒性塩、特に製剤的に利用可能な塩である。酸性基、例えばカルボキシル基(COOH)を含む式Iの化合物のこのような塩としては、例えばアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩)、さらに生理学的に許容される第四級アンモニウムイオン(例えば、テトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウム)との塩、およびアンモニアおよび生理的に許容される有機アミン(例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス(2-ヒドロキシエチル)アミン)との酸の付加塩が挙げられる。式Iの化合物中に含まれる塩基性基、例えばアミノ基またはグアニジノ基は、例えば無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸)と、または有機カルボン酸およびスルホン酸(例えば、ギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リン

40

50

ゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸)と酸付加塩を形成する。塩基性基および酸性基、例えばグアニジノ基およびカルボキシル基を同時に含む式Iの化合物はまた、両性イオン(ベタイン)として存在し得、これは同様に本発明の範囲に含まれる。式Iの化合物の塩は、当業者に公知の従来の方法によって、例えば式Iの化合物を溶媒または分散剤中で無機もしくは有機の酸または塩基と化合させることによって、または他の塩から陽イオン交換または陰イオン交換することによって得ることができる。本発明はまた、生理学的な許容性が低いため直接薬剤に使用するのに適していないが、例えば式Iの化合物のさらなる化学修飾を実施するための中間体としてまたは生理学的に許容される塩を製造するための出発物質として適している式Iの化合物の全ての塩を含む。

10

【0045】

本発明のさらなる側面は、薬剤、診断用薬、液晶、ポリマー、除草剤、殺菌剤、線虫駆除薬、殺寄生虫薬、殺虫剤、ダニ駆除剤および節足動物駆除薬を製造するための、本発明の方法によって製造される式Iの化合物の使用である。さらに、式Iの化合物は、他の化合物、特に例えば置換基の導入または官能基の修飾によって式Iの化合物から得ることができる他の薬剤活性成分を製造するための合成中間体として使用することができる。

【0046】

本発明において有用な化合物を製造するため的一般的な合成順序を、以下に記載する実施例で概説する。適切な場合には、本発明の種々の側面の説明、およびそのための実際の手順の両方を記載する。実施例に記載した条件および方法の公知の変法を用いて本発明の化合物を合成できることは、当業者には容易に当然のこととして理解されるであろう。

20

【実施例】

【0047】

化合物の合成の最終段階においてトリフルオロ酢酸または酢酸のような酸を使用した場合、例えばトリフルオロ酢酸を利用してtBu基を除去した場合、またはこのような酸を含有する溶離液を用いるクロマトグラフィーにより化合物を精製する場合、場合によっては、後処理手順、例えば凍結乾燥方法の細目に依存して、化合物は、使用した酸の塩の形態、例えば酢酸塩もしくはトリフルオロ酢酸塩または塩酸塩の形態で、部分的または完全に得られた。

【0048】

30

使用される略語：

t e r t - ブチル	t B u
N , N - ジメチルホルミアミド	D M F
酢酸エチル	E t O A c
高速原子衝撃	F A B
質量分析を備えた液体クロマトグラフィー	L C - M S
室温、21 ~ 24	R T
トリフルオロアセテート	T F A

【0049】

2 - ハロアセチレンおよびN , N - 二置換ヒドラジンからN - アミノインドールをワンポット生成させるための一般法：磁気攪拌棒が入っているオーブンで乾燥させた反応管に、Pd源、リガンド、溶媒および塩基を添加した。反応管をセプタムで密閉し、そして試薬を添加する前に不活性雰囲気(窒素またはアルゴン)下、RTで30分間攪拌した。試薬を添加し、そして混合物を所望の温度に加熱し、そして反応進行をLC - MSで追跡した。LCMSにより判断して反応が完了したら、反応混合物をRTに放冷し、そしてNaHCO₃(飽和水)でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、次いで濾過またはVarian cartridge Chem Elut 12198007に通してフィルタリングした後溶媒を回転エバポレーターで除去し、そして残留物をCH₂Cl₂/ヘプタン/EtOAc混合物を使用して、シリカのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。回転エバポレーターによって有機溶媒を除去した後、所望

40

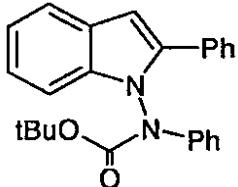
50

のN-アミノインドールを高純度で得た。

【0050】

実施例1：フェニル-(2-フェニル-インドール-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化6】



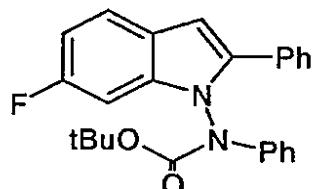
10

上記の一般法に従って、反応管にPdCl₂(4.4mg、5mol%)、tBu₃PHBF₄(14.5mg、10mol%)、Cs₂CO₃(228.1mg、1.4当量)およびDMF(2.5mL)を仕込んだ。アルゴン流れ下RTで30分間攪拌した後、1-クロロ-2-フェニルエチニル-ベンゼン(106.3mg、1.0当量)およびN-フェニルヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル(145.8mg、1.4当量)を添加し、そして反応液を110°で3時間加熱した。RTに冷却した後、反応混合物をNaHCO₃(飽和水)(30mL)でクエンチし、そしてEtOAc(2×30mL)で抽出し、そして有機相をVarian Chem Elut 12198007カートリッジに通して溶出することにより乾燥した。溶媒を除去して暗褐色油状物として粗N-アミノインドールを得、これをCH₂Cl₂/ヘプタンを使用して、シリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、黄色がかかった油状物としてフェニル-(2-フェニル-インドール-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(164.8mg、86%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)(1.25(s, 9H), 6.85(s, 1H), 7.10-7.14(m, 3H), 7.15-7.18(m, 1H), 7.23(d, 2H, J=4.0Hz), 7.26-7.30(m, 2H), 7.39-7.41(m, 1H), 7.44(t, J=7.2Hz, 2H), 7.52(d, 2H, J=7.9Hz), 7.65(d, 1H, J=7.8Hz); ¹³C-NMR(DMSO-d₆)(27.3, 82.5, 101.4, 109.2, 120.8, 121.0, 123.1, 125.3, 125.7, 127.4, 128.4, 128.7, 128.8, 130.5, 136.7, 139.7, 140.9, 152.0; HRMS(FAB)：計算値C₂₅H₂₅N₂O₂(M+H⁺)385.1916, 実測値385.1917。

【0051】

実施例2：(6-フルオロ-2-フェニル-インドール-1-イル)-フェニル-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化7】



40

実施例1に従って、2-クロロ-4-フルオロ-1-フェニルエチニル-ベンゼン(15.3mg)を使用して、そして110°の反応温度で3時間反応を行った。これにより、表題化合物(189.6mg、94%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)(1.27(s, 9H), 6.87(s, 1H), 7.03(d, 1H, J=9.8, 8.6, 2.3Hz), 7.07-7.16(m, 4H), 7.29(t, 2H, J=7.9Hz), 7.39-7.42(m, 1H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.66(d, 1H, J=8.7, 5.3Hz); ¹³C-NMR(DMSO-d₆)(27.3, 82.7, 95.9(d, J=27.2Hz), 1

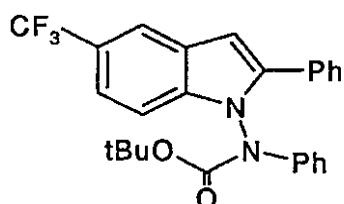
50

0 1 . 4 , 1 0 9 . 7 (d , J = 2 4 . 3 H z) , 1 2 1 . 2 , 1 2 2 . 2 (d , J = 9 . 9 H z) , 1 2 2 . 3 , 1 2 5 . 5 , 1 2 7 . 4 , 1 2 8 . 5 , 1 2 8 . 8 , 1 2 8 . 9 , 1 3 6 . 9 (d , J = 1 1 . 9 H z) , 1 4 0 . 5 (d , J = 4 . 3 H z) , 1 4 0 . 6 , 1 5 1 . 8 , 1 5 9 . 7 (d , J = 2 3 8 . 6 H z) ; H R M S (F A B) : 計算値 C₂₅H₂₄N₂O₂F (M + H⁺) 4 0 3 . 1 8 2 2 、実測値 4 0 3 . 1 8 1 5 。

【0052】

実施例3：フェニル - (2 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - インドール - 1 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化8】



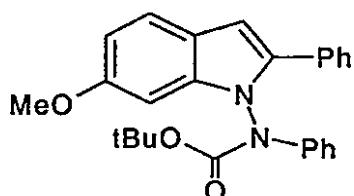
10

実施例1に従って、1 - クロロ - 2 - フェニルエチニル - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン (1 4 0 . 3 m g) を使用して、そして 1 1 0 の反応温度で 3 時間反応を行った。これにより、表題化合物 (2 0 3 . 5 m g、9 0 %) を得た。¹H - N M R (D M S O - d₆) (1 . 2 5 (s, 9 H) , 7 . 0 3 (s, 1 H) , 7 . 1 1 - 7 . 1 7 (m, 3 H) , 7 . 3 0 (t, 2 H, J = 7 . 9 H z) , 7 . 4 1 - 7 . 4 9 (m, 4 H) , 7 . 5 2 - 7 . 5 6 (m, 3 H) , 8 . 0 8 (s, 1 H) ; ¹³C - N M R (D M S O - d₆) (2 7 . 3 , 8 3 . 0 , 1 0 2 . 1 , 1 1 0 . 1 , 1 1 8 . 5 , 1 1 9 . 7 , 1 2 2 . 2 (q, J = 3 1 . 3 H z) , 1 2 5 . 1 (q, J = 2 7 1 . 6 H z) , 1 2 5 . 2 , 1 2 5 . 6 , 1 2 7 . 6 , 1 2 8 . 3 (q, J = 3 9 . 0 H z) , 1 2 8 . 9 , 1 2 9 . 0 , 1 2 9 . 8 , 1 3 8 . 1 , 1 4 0 . 6 , 1 4 1 . 7 , 1 5 1 . 7 ; H R M S (F A B) : 計算値 C₂₆H₂₄N₂O₂F₃ (M + H⁺) 4 5 3 . 1 7 9 0 、実測値 4 5 3 . 1 7 8 5 。

【0053】

実施例4：(6 - メトキシ - 2 - フェニル - インドール - 1 - イル) - フェニル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化9】



30

実施例1に従って、2 - クロロ - 4 - メトキシ - 1 - フェニルエチニル - ベンゼン (1 2 1 . 4 m g) を使用して、そして 1 1 0 の反応温度で、5 時間反応を行った。これにより、表題化合物 (2 0 5 . 6 m g、9 9 %) を得た。¹H - N M R (D M S O - d₆) (1 . 2 7 (s, 9 H) , 3 . 7 4 (s, 3 H) , 6 . 6 7 (d, 1 H, J = 1 . 9 H z) , 6 . 7 6 (d, 1 H, J = 0 . 6 H z) , 6 . 8 3 (dd, 1 H, J = 8 . 5 , 2 . 2 H z) , 7 . 1 0 - 7 . 1 3 (m, 3 H) , 7 . 2 7 (t, 2 H, J = 7 . 8 H z) , 7 . 3 3 - 7 . 3 7 (m, 1 H) , 7 . 4 1 (t, 2 H, J = 7 . 6 H z) , 7 . 4 5 - 7 . 4 8 (m, 2 H) , 7 . 5 3 (d, 1 H, J = 8 . 5 H z) ; ¹³C - N M R (D M S O - d₆) (2 7 . 3 , 5 5 . 3 , 8 2 . 4 , 9 2 . 8 , 1 0 1 . 3 , 1 1 0 . 5 , 1 1 9 . 7 , 1 2 1 . 0 , 1 2 1 . 6 , 1 2 5 . 2 , 1 2 7 . 1 , 1 2 7 . 9 , 1 2 8 . 6 , 1 2 8 . 8 , 1 3 0 . 8 , 1 3 7 . 8 , 1 3 8 . 5 , 1 4 0 . 8 , 1 5 1 . 9 , 1 5 6 . 8 ; H R M S (F A B) : 計算値 C₂₆H₂₇N₂O₃ (M + H⁺) 4 1 5 . 2 0 2 2 、実測値 4 1

40

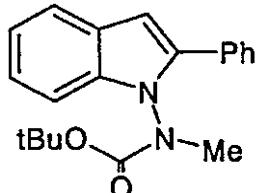
50

5.2028。

【0054】

実施例5：メチル-(2-フェニル-インドール-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化10】



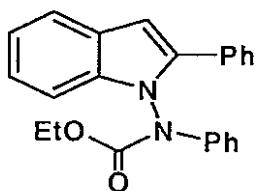
10

実施例1に従って、N-メチル-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル(73.1mg)を使用して、そして110の反応温度で3時間反応を行った。これにより、回転異性体の2:1の混合物として表題化合物(107.2mg、67%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)(1.08(s,6H), 1.48(s,3H), 3.09(s,1H), 3.27(s,2H), 6.72(s,1H), 7.15(t,1H,J=7.9Hz), 7.22-7.31(m,2H), 7.41-7.45(m,1H), 7.51(t,2H,J=7.0Hz), 7.54-7.59(m,2H), 7.61(d,1H,J=7.6Hz); ¹³C-NMR(DMSO-d₆)(27.3, 27.7, 36.9, 37.8, 80.6, 81.5, 100.6, 100.8, 108.9, 109.0, 120.6, 120.9, 122.7, 125.7, 127.5, 128.2, 128.7, 130.6, 130.8, 135.9, 136.3, 139.3, 139.7, 153.8, 154.1; HRMS(FAB)：計算値C₂₀H₂₃N₂O₂(M+H⁺)323.1760、実測値323.1761。

【0055】

実施例6：フェニル-(2-フェニル-インドール-1-イル)-カルバミン酸エチルエステル

【化11】



30

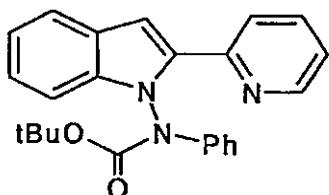
実施例1に従って、N-フェニル-ヒドラジンカルボン酸エチルエステル(126.1mg)を使用して、そして110の反応温度で3時間反応を行った。これにより、表題化合物(154.4mg、87%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)(1.06(brt,3H,J=6.7Hz), 4.21(m,2H), 6.86(s,1H), 7.06(d,2H,J=7.8Hz), 7.12(t,1H,J=7.4Hz), 7.17(t,1H,J=7.4Hz), 7.22-7.28(m,3H), 7.33(d,1H,J=8.0Hz), 7.38-7.42(m,1H), 7.45(t,1H,J=7.4Hz), 7.50-7.53(m,2H), 7.65(d,1H,J=7.8Hz); ¹³C-NMR(DMSO-d₆)(14.0, 62.8, 101.7, 109.4, 120.8, 121.3, 121.4, 123.2, 125.6, 125.8, 127.4, 128.4, 128.8, 128.9, 130.4, 136.5, 139.3, 140.6, 153.6; HRMS(FAB)：計算値C₂₃H₂₁N₂O₂(M+H⁺)357.1603、実測値357.1595。

【0056】

実施例7：フェニル-(2-ピリジン-2-イル-インドール-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

50

【化12】

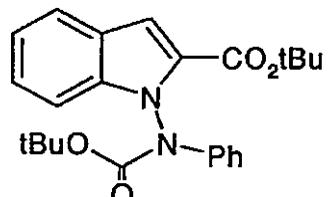


実施例1に従って、2-(2-クロロ-フェニルエチニル)-ピリジン(106.8mg)を使用して、そして110の反応温度で3時間反応を行った。これにより、表題化合物(154.0mg、80%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)(1.23(brs,9H), 7.05-7.09(m,1H), 7.15(t,1H,J=7.4Hz), 7.22-7.31(m,8H), 7.67(d,1H,J=7.8Hz), 7.86(dt,1H,J=1,7,7.4Hz), 7.92(d,1H,J=8.0Hz), 8.53(d,1H,J=4.7Hz);)¹³C-NMR(DMSO-d₆)(27.4, 81.5, 102.9, 109.1, 121.1, 121.6, 121.8, 122.5, 123.9, 124.7, 124.8, 128.4, 136.7, 136.8, 137.2, 141.4, 149.1, 149.8, 151.9; HRMS(FAB):計算値C₂₄H₂₄N₃O₂(M+H⁺)386.1869、実測値386.1874。

【0057】

実施例8: 1-(tert-ブトキシカルボニル-フェニル-アミノ)-1H-インドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化13】

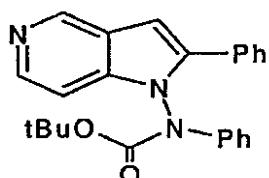


実施例1に従って、(2-クロロ-フェニル)-プロピオン酸tert-ブチルエステル(118.4mg)を使用して、そして110の反応温度で3時間反応を行った。これにより、表題化合物(135.7mg、64%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)(1.32(brs,9H), 1.46(s,9H), 7.15(t,1H,J=7.2Hz), 7.20(t,1H,J=7.4Hz), 7.26-7.30(m,3H), 7.33(d,1H,J=8.0Hz), 7.36(d,1H,J=8.5Hz), 7.75(d,1H,J=8.0Hz);¹³C-NMR(DMSO-d₆)(27.5, 27.7, 81.4, 82.0, 109.4, 109.9, 120.9, 121.7, 122.6, 123.2, 124.9, 126.3, 128.3, 128.5, 137.4, 141.0, 151.6, 158.8; HRMS(FAB):計算値C₂₄H₂₈N₂O₄Na(M+Na⁺)431.1947、実測値431.1952。

【0058】

実施例9: フェニル-(2-フェニル-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【化14】



10

20

30

40

50

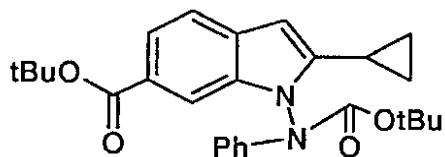
実施例 1 に従って、4 - クロロ - 3 - フェニルエチニル - ピリジン (106.8 mg) を使用して、そして 110 の反応温度で 3 時間反応を行った。これにより、表題化合物 (172.4 mg、89%) を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) (1.26 (brs, 9H), 7.00 (s, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 3H), 7.26 - 7.36 (m, 3H), 7.42 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.94 (brs, 1H); ¹³C - NMR (DMSO - d₆) (27.3, 82.9, 100.3, 104.6, 121.2, 122.3, 125.7, 127.7, 128.8, 129.0, 129.7, 140.4, 140.5, 140.7, 142.2, 143.4, 151.5; HRMS (FAB) : 計算値 C₂₄H₂₄N₃O₂ (M + H⁺) 386.1869、実測値 386.1882。

10

【0059】

実施例 10 : 1 - (tert - プトキシカルボニル - フェニル - アミノ) - 2 - シクロプロピル - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 15】



20

実施例 1 に従って、3 - クロロ - 4 - シクロプロピルエチニル - 安息香酸 tert - ブチルエステル (138.4 mg) を使用して、そして 110 の反応温度で 3 時間反応を行った。これにより、表題化合物 (196.0 mg、87%) を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) (0.67 - 0.77 (m, 2H), 0.85 - 0.92 (m, 1H), 1.01 - 1.07 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 1.71 - 1.77 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.21 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.30 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.64 (dd, 1H, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.68 (s, 1H); ¹³C - NMR (DMSO - d₆) (6.5, 7.4, 7.9, 27.4, 27.8, 80.1, 82.7, 96.1, 109.0, 119.7, 121.3, 124.6, 125.5, 129.0, 129.1, 135.1, 140.9, 147.1, 151.7, 165.5; HRMS (FAB) : 計算値 C₂₇H₃₃N₂O₄ (M + H⁺) 449.2440、実測値 449.2459。

30

フロントページの続き

(72)発明者 エム・ナザリー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 アンドレーアス・リンデンシュミット
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 オマール・ルキーク
モロッコ王国タンジール . ラーラチャファイアストリート 3 ナンバー 2

(72)発明者 マティーアス・ウルマン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 ホルヘ・アーローンソウ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特開昭 6 3 - 2 8 0 0 7 9 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.CI. , DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)