(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 1 月 6 日(06.01.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/002076 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 487/04 (2006.01) *C07D 209/08* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/061311

(22) 国際出願日: 2010 年 7 月 2 日(02.07.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-158272 2009 年 7 月 2 日(02.07.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋１丁目１５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 多々良　明訓(TATARA Akinori) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 岡戸　康太朗(OKADO Kotaro) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 宮永　渉(MIYANAGA Wataru) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 野口　昌嗣(NOGUCHI Masatsugu) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 濱垣　卓也 (HAMAGAKI Takuya) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 丹羽　誠司 (NIWA Seiji) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 小林　浩，外(KOBAYASHI Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目８番７号 福岡ビル９階　阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

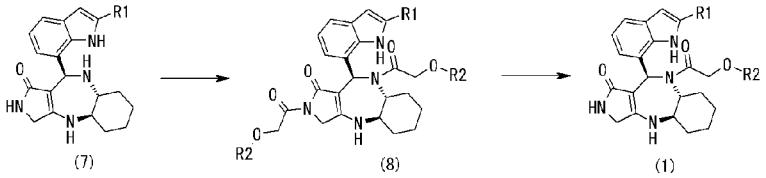
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: METHOD FOR PRODUCING LACTAM COMPOUND AND PRODUCTION INTERMEDIATE THEREOF

(54) 発明の名称 : ラクタム化合物の製造方法およびその製造中間体



(57) **Abstract**: Disclosed is a method for commercially producing a lactam compound with high yield and high quality. Specifically disclosed is a method for producing a lactam compound via an intermediate that is represented by formula (8). (In the formula, R^1 and R^2 may be the same or different and each represents a C_{1-6} alkyl group.)

(57) 要約:　本発明は、収率、品質よくラクタム化合物を製造する工業的製法を提供する。　上記課題は、式（８）で示される中間体を経由する製造方法によって達成できる。　（式中、Ｒ１およびＲ２は同一または異なってＣ１－６アルキル基を表す。）

WO 2011/002076 A1

明　細　書

発明の名称 ： ラクタム化合物の製造方法およびその製造中間体

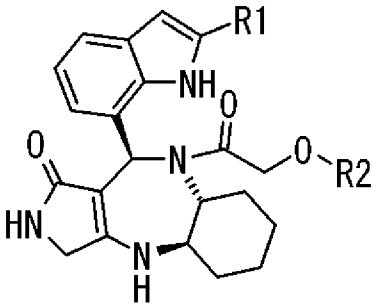
技術分野

[0001] 本発明は、ラクタム化合物の新規な製造法およびその製造中間体に関する。さらに詳しくは、本発明は、穏和で安全な条件で実施でき、糖尿病治療薬あるいはその製造中間体としてのラクタム化合物の簡便な、効率的な製造法、およびそのような製造法に有用な製造中間体に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、近年、著しく増加している生活習慣病であり、その治療剤の開発が盛んに行われている。例えば下記式（１）に含まれる化合物は、優れた糖輸送増強作用、血糖降下作用を有することが報告されている（特許文献１）。

[化1]

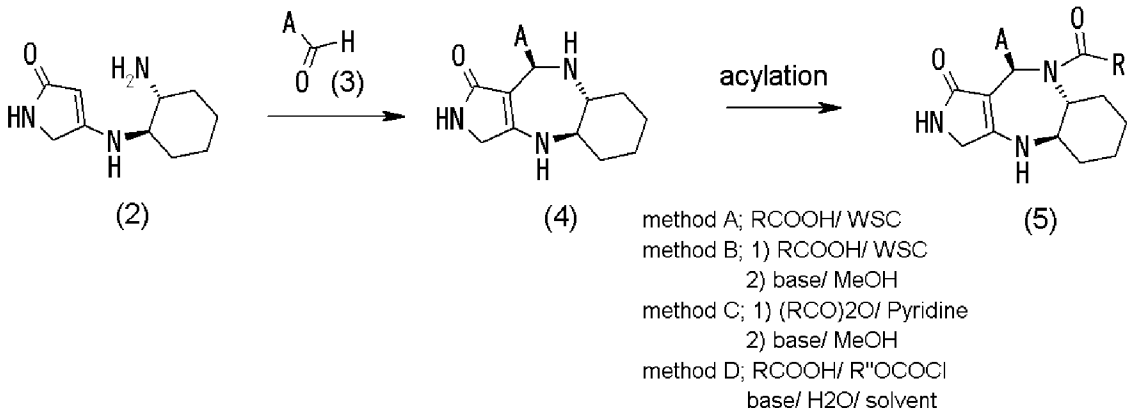


(1)

（式中、R^1およびR^2は、C_{1-6}アルキル基を表す。）

[0003] ところで式（１）を含む、下記一般式（５）の化合物類の合成法として下記スキームに示す方法が示されている（例えば、特許文献１、および特許文献２参照）。

[化2]

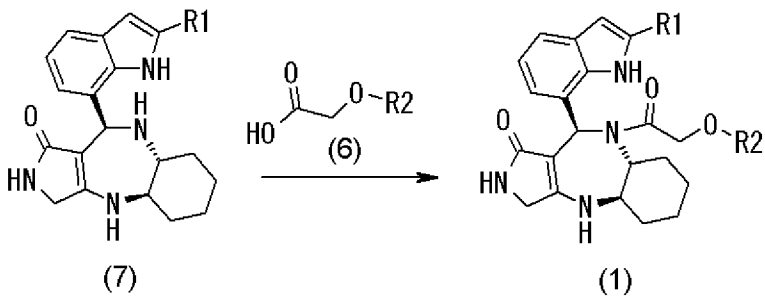


[式中の記号は、前記特許文献１を参照のこと。]

式（２）で表されるシクロヘキサン誘導体と芳香族アルデヒド（３）を反応させ環化体（４）を得た後アシル化などを行うことにより化合物（５）を得ている。しかしながら、これらは式（１）の化合物の工業的製造方法とするにはいくつかの課題があることが判明した。

[0004] 例えば、式（４）においてＡが２－メチルインドールなどの２位に置換基を有するインドール（以下、２－置換インドール）を表す化合物である化合物（７）から、化合物（１）を得るには、下記スキームに示すように式（６）で表されるメトキシ酢酸を１－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド塩酸塩のような縮合剤を用いて、化合物（７）と縮合する方法がある。

[化3]



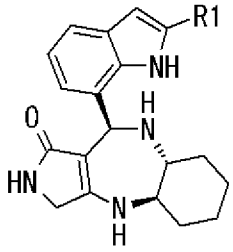
（式中、Ｒ[1]およびＲ[2]の定義は前記の通りである。）

[0005] しかし、この縮合反応では縮合剤および（６）を大過剰に使用しないと十

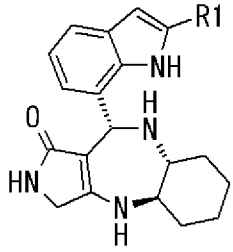
分な速度で反応が進行せず、工業的規模で製造するにはより安価で効率的な方法が望まれる。

[0006] 一方、上記化合物（７）の製造にも課題があることがわかった。式（１）の化合物を得るための中間体である式（７）で表される（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）－８－（２－置換インドール－７－イル）－２，５，９－トリアザトリシクロ［８．４．０．０^{3,7}］テトラデカ－３（７）－エン－６－オンは、特許文献１に記載の方法に従い合成することができる。しかし、下記式（１０）で表される（１Ｒ，８Ｓ，１０Ｒ）体との立体選択性は良好ではなく、さらに分解反応が進むことから、必要な立体化学構造を有する（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）体（７）を収率良く得ることは困難であった。

[化4]



(7)

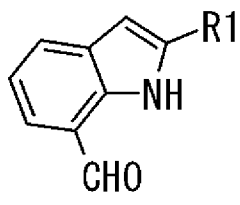


(10)

（式中、Ｒ^{1}の定義は前記の通りである。）

[0007] また、上記化合物（７）の原料となる式（１１）の化合物の製造にも課題があることがわかった。式（１１）で表される２－置換インドール－７－カルボアルデヒドは、特許文献１に記載の方法に従い合成することができる。しかし、低収率であることに加え、－４０℃という低温反応条件、シリカゲルカラム精製など、工業的プロセスとするには相応しくない方法を行う必要があった。

[化5]



(11)

（式中、Ｒ[1]の定義は前記の通りである。）

[0008] このように化合物（１）は有用な糖尿病治療薬として期待できるものの従来の製造方法では経済性、生産性が悪く、工業的に効率良く製造し得る新しい方法が望まれていた。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第２００６／１１８３４１号パンフレット

特許文献2：国際公開第２００２／０４４１８０号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

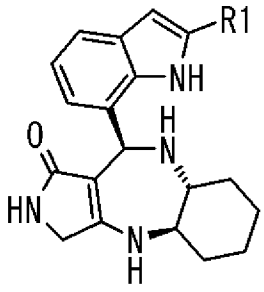
[0010] 従来方法よりも収率、品質よく式（１）で表されるラクタム化合物を製造する工業的製法が望まれていた。

課題を解決するための手段

[0011] 即ち本発明は、以下に示すラクタム化合物を製造する工業的製法、およびそれに用いられる新規な中間体に関する。

［１］ 下記式（７）

[化6]



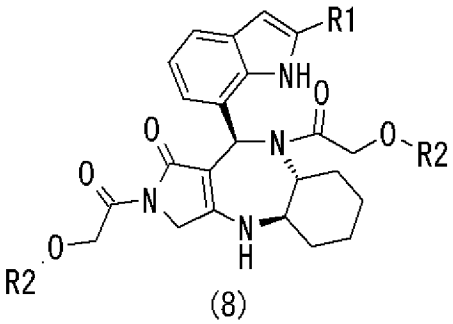
(7)

（式中、、Ｒ[1]はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩を

下記式（８）

[化7]

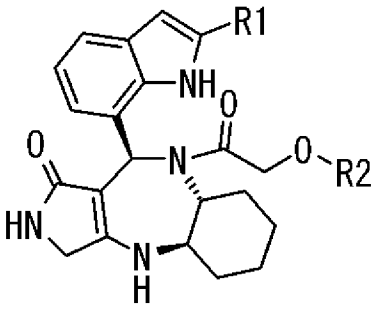


(8)

（式中、R^1およびR^2は同一または異なってC_{1-6}アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩に変換する工程を含む、下記式（１）

[化8]



(1)

（式中、R^1およびR^2の定義は前記の通りである。）

の化合物またはその塩を製造する方法。

［２］　式（７）の化合物またはその塩を式（１２）

$XCOCH_2OR^2$　（１２）

（式中、Ｘは、ハロゲン原子、R^2はC_{1-6}アルキル基を示す。）の化合物またはその塩

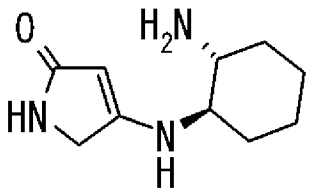
と反応させる工程を含む、前記［１］に記載の方法。

［３］　塩基存在下で反応させる前記［２］に記載の方法。

［４］　式（８）の化合物またはその塩を塩基で処理する工程を含む前記［１］～［３］に記載の方法。

[0012] ［５］　下記式（２）

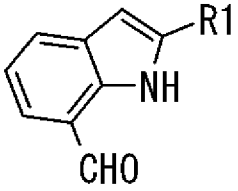
[化9]



(2)

の化合物またはその塩と下記式（１１）

[化10]



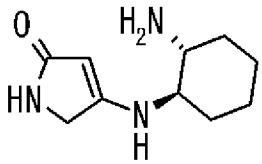
(11)

（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩をアルカリ性条件下で縮合環化させ式（７）の化合物またはその塩を得る工程を含む、前記［１］に記載の方法。

［５－２］　下記式（２）

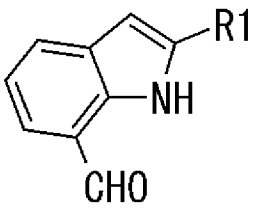
[化11]



(2)

の化合物またはその塩と下記式（１１）

[化12]

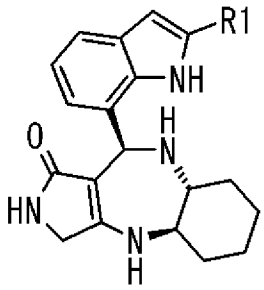


(11)

（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩をアルカリ性条件下で縮合環化させる式（７）

[化13]



(7)

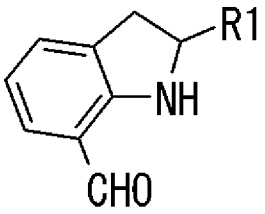
（式中、Ｒ^{1}の定義は前記の通りである。）

の化合物またはその塩の製造方法。

［６］　アルコール溶媒中で行う前記［５］または［５－２］に記載の方法。

［７］　式（１３）

[化14]



(13)

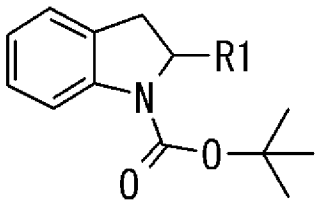
（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩を酸化剤で処理することにより、式（１１）の化合物またはその塩に変換する工程を含む前記［５］に記載の方法。

［８］　酸化剤がキノン類である前記［７］に記載の方法。

[0013] ［９］　下記式（１４）

[化15]



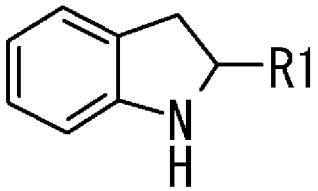
(14)

（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩を、ホルミル化剤を用いて反応させ、次いで酸で処理することにより式（１３）の化合物を得る工程を含む前記［７］に記載の方法。

［１０］　下記式（１５）

[化16]



(15)

（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

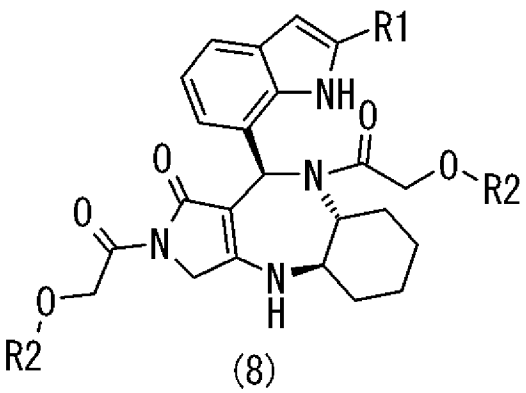
の化合物またはその塩を、ジーtertーブチルージカーボネートと反応させ式（１４）の化合物を得る工程を含む前記［９］に記載の方法。

［１１］　酸がプロトン酸である前記［９］に記載の方法。

［１２］　カラム精製を要しない前記［１］乃至［１１］のいずれかに記載の方法。

[0014] ［１３］　下記式（８）

[化17]



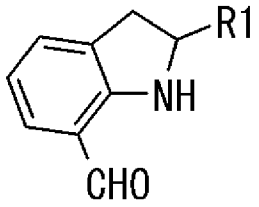
(8)

（式中、Ｒ[1]およびＲ[2]は同一または異なってＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩。

［１４］　式（１３）

[化18]



(13)

（式中、Ｒ[1]はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩。

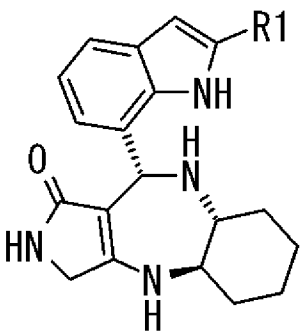
［１５］　アセトニトリルを含む溶媒を用いる、前記［２］に記載の方法。

［１６］　式（８）の化合物又はその塩に変換後、該化合物を回収した後次の反応に供する、前記［１］乃至［３］に記載の方法。

［１７］　回収が、濾過分離による精製工程を含む、前記［１６］に記載の方法。

［１８］　式（７）の化合物又はその塩と同時に、式（１０）

[化19]



(10)

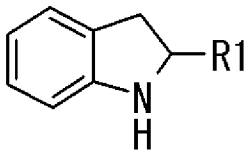
（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物又はその塩を得る前記［５］または［５－２］に記載の方法。

［１９］　ろ過分離によって、式（７）の化合物又はその塩を回収する方法を含む、前記［５］または［５－２］に記載の方法。

［２０］　（ｉ）下記式（１５）

[化20]

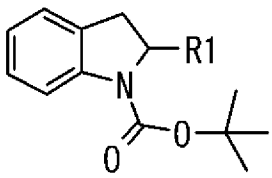


(15)

（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩を、下記式（１４）

[化21]



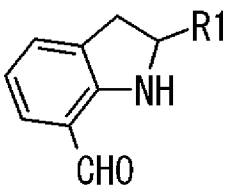
(14)

（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物に変換する工程；及び

（ｉｉ）式（１４）の化合物を式（１３）

[化22]



(13)

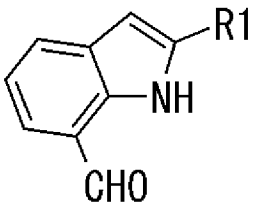
（式中、R^1はC_{1-6}アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩に変換する工程；及び

（ｉｉｉ）式（１３）の化合物またはその塩を

式（１１）

[化23]



(11)

（式中、R^1はC_{1-6}アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩変換する工程；

を含む前記［５］に記載の方法。

[0015] ［２１］　式（７）の化合物をメトキシアセチルクロライドと反応させて式（８）の化合物とし、これを濾過分離により回収した後に、金属アルコキシドと反応させて式（１）の化合物またはその塩に変換することを含む、前記［１］記載の方法。

［２２］工程（ｉ）において、式（１５）の化合物又はその塩と、ジーtertーブチルージカーボネートを反応させることを含む、前記［２０］に記載の方法。

［２３］　工程（ｉ）において、シクロペンチルメチルエーテルを含む溶媒を用いる、前記［２１］に記載の方法。

［２４］　工程（ｉｉ）において、塩基存在下に反応を行う、前記［２０］

に記載の方法。

［２５］　塩基がアルキルリチウムとテトラメチルエチレンジアミンの組合わせである、前記［２４］に記載の方法。

［２６］　アルキルリチウムがsec-ブチルリチウムである、前記［２５］に記載の方法。

［２７］　ホルミル化剤がN,N-ジメチルホルムアミドである、前記［９］に記載の方法。

［２８］　プロトン酸が塩化水素である、前記［１１］に記載の方法。

［２９］　工程（ｉｉ）によって得られる式（１３）の化合物又はその塩を回収して、工程（ｉｉｉ）に供する、前記［２０］に記載の方法。

［３０］　回収が、減圧蒸留による精製工程を含む、前記［２９］に記載の方法。

［３１］　酸化剤が３，４－ジクロロ－５，６－ジシアノベンゾキノンである、前記［７］に記載の方法。

［３２］　トルエンを含む溶媒を用いる、前記［７］に記載の方法。

［３３］　反応終了後に脱色処理を含む、前記［３１］または［３２］に記載の方法。

［３４］　脱色処理が、水酸化カリウム水溶液による洗浄とシリカゲルによる吸着を含む、前記［３３］に記載の方法。

［３５］　工程（ｉｉｉ）によって得られる式（１１）の化合物を回収する、前記［２０］に記載の方法。

［３６］　回収が、２－プロパノールを含む溶媒からの再結晶と濾過分離による精製工程を含む、前記［３５］に記載の方法。

［３７］　式（１５）の化合物をジ－tert－ブチルージカーボネートと反応させて式（１４）の化合物とし、これを塩基とホルミル化剤と反応させた後に酸と反応させて式（１３）の化合物とし、これを減圧蒸留によって精製した後に、酸化剤と反応させて式（１１）の化合物へと変換して再結晶と濾過分離によって回収することを含む、前記［２０］に記載の方法。

発明の効果

[0016] 本発明はラクタム誘導体の大量合成に適した製造方法および新規な中間体を提供する。本発明の製造方法を用いることにより、立体選択的に中間体である環化体を得ることができ、ジアシル化体を経由することにより収率よく高純度で目的化合物であるラクタム誘導体を製造することができる。また、原料であるインドール誘導体の大量合成に適した製造方法を提供する。

発明を実施するための形態

[0017] 上述の［１］～［３７］の可能な組み合わせは好ましく、また、本明細書に記載された複数の好ましい実施形態を組み合わせた実施形態は好ましい。

[0018] 本発明における「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられ、塩素原子が好ましい。

「C_{1-6}アルキル基」とは、炭素数１～６の直鎖状および分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を１個除いて誘導される１価の基である。具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、２，３－ジメチルプロピル基、ヘキシル基などが挙げられる。好ましくはC_{1-3}アルキル基である。

[0019] 本発明で用いられる塩としては、化学的に許容されうる酸類との塩と化学的に許容されうる塩基類との塩が含まれる。

[0020] 本発明に用いられる化学的に許容されうる酸類との塩としては、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸、等）、有機カルボン酸（例えば、炭酸、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、トリフルオロ酢酸、タンニン酸、酪酸、デカン酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等）、有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等）との塩などが挙げられる。

[0021] 化学的に許容されうる塩基類との塩としては、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカ

ルシウム塩、マグネシウム塩等）、金属塩（例えばアルミニウム塩等）などが挙げられる。

[0022] 化合物（１）の塩は、医学的に許容される塩が好ましい。

[0023] 医学的に許容される塩としては、無機酸塩、有機酸塩、スルホン酸塩などの酸付加塩；アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、金属塩、アンモニウム塩などの塩基付加塩が挙げられる。無機酸塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などが挙げられる。有機酸塩としては、例えば、炭酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。スルホン酸塩としては、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などが挙げられる。アルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。金属塩としては、例えば、アルミニウム塩などが挙げられる。

[0024] 式（１）の化合物またはその塩（以下、「化合物（１）」と称することもある）には、それらの水和物、溶媒和物も含まれる。

[0025] 式（１）の化合物は、塩の形態をとらないものが好ましい。

式（７）、（８）および（１０）で示される化合物またはその化学的に許容されうる塩（以下、それぞれ「化合物（７）」等と称することもある）には、それらの水和物、溶媒和物も含まれる。

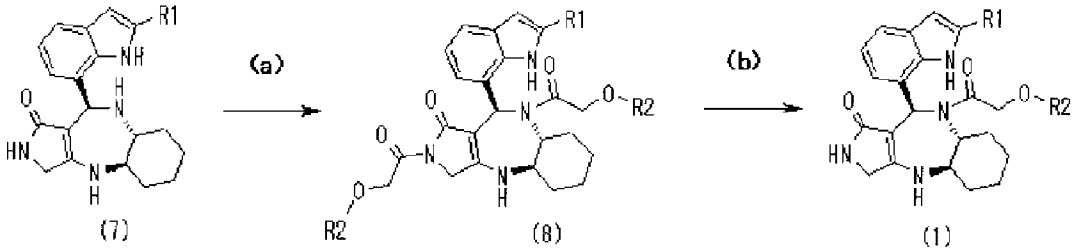
[0026] １．ラクタム化合物（１）の製造方法

本発明は式（１）で示される化合物又はその医薬的に許容されうる塩を製造する方法であって、以下の工程（ａ）および（ｂ）を用いることを特徴とするラクタム化合物の製造方法である。

[0027] 工程（ａ）は式（７）で示される化合物またはその塩を式（８）の化合物またはその塩に変換する工程である。また、工程（ｂ）は、式（８）で示される化合物またはその塩を式（１）の化合物またはその塩に変換する工程である。

[0028] すなわち、次式に示すように、工程（ａ）は、式（７）で表される環化体をアシル化して式（８）で示されるジアシル化体を得る工程であり、工程（ｂ）ではこのジアシル化体を脱アシル化して式（１）で表されるラクタム化合物を得る工程である。

[化24]



（式中、Ｒ[1]およびＲ[2]の定義は前記の通りである。）

ここで、化合物（７）、（８）はそれぞれ塩の形態をとらないものが好ましい。

[0029] 以下、好ましい実施形態について更に詳細に記載する。

（工程（ａ））

工程（ａ）では、好ましくは塩基の存在下で式（１２）で表されるメトキシ酢酸ハロゲン化物（ＸＣＯＣＨ$_2$ＯＲ[2]；式中、ＸおよびＲ[2]の定義は前記の通りである。）を環化体（７）に対して２当量以上用いてアシル化することにより式（８）で表されるジアシル化体が選択性よく得られる。

式（８）の化合物は物性的に取り扱い易く単離精製が容易であり良好な収率および品質で得ることができる。例えば、本化合物（８）は濾過分離により固体として取得することにより単離精製することもできる。

式（１２）で表されるメトキシ酢酸ハロゲン化物のＸはハロゲン原子を示すが、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられ、塩素原子が好ましい。

酸ハロゲン化物は環化体に対して２当量以上用いられるが収率、副生物の抑制、経済的な観点から３．２～３．８当量が最も好ましい。

塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，

Ｎ－ジイソプロピル－Ｎ－エチルアミン等が用いられるがトリエチルアミンが最も好ましい。

塩基は、用いられる酸ハロゲン化物に対して１当量以上を用いるのが好ましい。酸ハロゲン化物が環化体に対して、３．２～３．８当量用いられる場合、塩基は環化体に対して３．４当量～４．８当量用いられるのが最も好ましい。

[0030] アシル化の反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アセトン、２－ブタノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類、およびこれらの混合物が用いられる。このうち、ニトリル類が好ましく、アセトニトリルが最も好ましい。

[0031] 原料及び試薬の投入順序については特に限定はしないが式（１２）の酸ハロゲン化物、式（７）の環化体、塩基の順に投入する方が収率、副反応の抑制の観点から好ましい。

反応温度は０℃から反応混合物の沸点までの間で行なわれる。３０℃以下が好ましく、１０℃～２５℃が最も好ましい。

塩基の滴下時間は２時間以上５時間以下が好ましい。反応時間は、溶媒の種類や温度に依存するが、概ね１～２４時間である。

[0032] 反応終了後は水を加えて過剰の酸塩化物を不活性化させ反応を停止させる。アセトニトリルを溶媒として反応を行った場合は減圧濃縮し、または減圧濃縮せずに貧溶媒、例えば水等を加えた後に析出物を濾過分離して目的物を固体として得ることが可能である。

[0033] なお、上記のようにして得られる式（８）の化合物は新規であり、式（１）で表される最終生成物を製造する中間体として有用である。したがって、

本発明は、式（８）の化合物を新規な中間体として提供するものであり、好ましくは、（（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）－５，９－ビス（２－メトキシアセチル）－８－（２－メチルインドール－７－イル）－２，５，９－トリアザトリシクロ［８．４．０．０^{3,7}］テトラデカ－３（７）－エン－６－オン）である。

[0034] （工程（ｂ））

つぎに、工程（ｂ）について説明する。

工程（ａ）で得られるジアシル化体（８）について塩基で処理を行うと５位に導入されたメトキシアセチル基が除去され、式（１）で表されるラクタム化合物が得られる。すなわち（７）から（８）を経由することにより良好な収率および品質で簡便に化合物（１）を製造することができる。

[0035] 塩基処理における溶媒としてはメタノール、エタノール、２－プロパノール等のアルコール類、水、アルコール類と水の混合物、トルエン等の芳香族炭化水素、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素、アルコール類とトルエン等の芳香族炭化水素やヘキサン、ヘプタン等の炭化水素との混合物等が用いられる。アルコール類が特に好ましい。

[0036] 塩基として、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属ヒドロキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属カルボネート、などが挙げられるが、金属ヒドロキシドが好ましく特に水酸化カリウムが好ましい。また、金属アルコキシドも好ましく特にナトリウムメトキシドが好ましい。ナトリウムメトキシドはそのメタノール溶液を用いてもよい。

塩基の量は特に限定はないが、塩基として金属ヒドロキシドを用い反応溶媒としてアルコール類を含有する溶媒を用いた場合、ジアシル化体（８）に対して０．１～１当量が好ましく、副反応の抑制の観点及び経済的な観点から０．２～０．４当量が最も好ましい。

[0037] 原料及び試薬の投入順序については特に限定はない。

反応温度は０℃から反応混合物の沸点までの間で行なわれる。１０℃以上が好ましく２５℃～３５℃が最も好ましい。

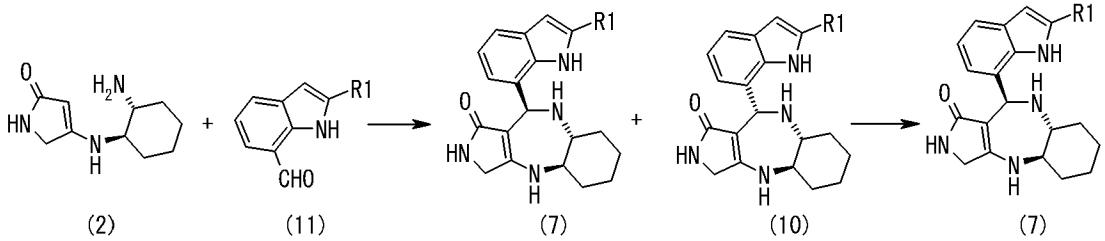
反応時間は、溶媒の種類や温度に依存するが、概ね０．５～５時間である。

反応終了後、貧溶媒、例えば水等を加えた後に室温から０℃に冷却し、析出物を濾過分離して目的物を固体として得ることが可能である。

[0038] ２．環化体（７）の製造方法

本発明における式（７）で表される環化体の製造方法について説明する。この製造方法は、次式に示すように、縮合環化反応によって（７）と（１０）の異性体混合物を生成し、晶析によって（７）のみを選択的に固体として取得するものである。

[化25]



（式中、Ｒ[1]の定義は前記の通りである。）

[0039] 以下、好ましい実施形態について更に詳細に記載する。

縮合環化反応は、式（２）で表されるシクロヘキサン誘導体又はその化学的に許容されうる塩、式（１１）の化合物、メタノール等のアルコール溶媒を用いて行われ、環化体を式（７）で表される（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）体と式（１０）で表される（１Ｒ，８Ｓ，１０Ｒ）体の混合物として与えるか、または選択的に高収率の式（７）で表される（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）体として与える。

[0040] 式（２）で表されるシクロヘキサン誘導体はフリー体であっても化学的に許容されうる塩であってもよいが、取り扱いやすさからは、化学的に許容されうる酸類との塩が好ましく、特に塩酸塩が好ましい。

[0041] 本縮合環化反応は、化学的に許容されうる酸類との塩を用いて行う場合に

は、アルカリ性条件下で行うのが好ましい。アルカリ性条件下で行うと、式（７）で表される（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）体を選択的に高収率（例えば、７０％以上）で得ることができる。

ここでアルカリ性条件とは、用いられる化合物（２）が化学的に許容されうる酸類との塩である場合に、該酸類に対してやや過剰量の塩基を反応混合物に加えた条件を意味する。やや過剰量の塩基としては、１．０２～１．０８当量が好ましく、特に１．０４～１．０６当量の塩基が好ましい。また、ｐＨ値としては、ｐＨ１０．０～１３．５が好ましく、特にｐＨ１２．１～１２．５が好ましい。使用できる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属ヒドロキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属カルボネート、などが挙げられるが、金属ヒドロキシドが好ましく特に水酸化カリウムが好ましい。また、金属アルコキシドも好ましく特にナトリウムメトキシドが好ましい。ナトリウムメトキシドはそのメタノール溶液を用いてもよい。さらに、トリエチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチルモルホリン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル－Ｎ－エチルアミンなどを用いることもできる。

[0042] 式（２）の化合物が酸類との塩である場合に中和する塩基としては、例えば上述の塩基が挙げられるが、金属ヒドロキシドが好ましく特に水酸化カリウムが好ましい。また、金属アルコキシドも好ましく特にナトリウムメトキシドが好ましい。

[0043] 式（２）の化合物と式（１１）の化合物の比率には特に限定はないが、経済的観点からはモル比１：０．８～１：１．２が好ましく、さらに好ましくはモル比１：０．９５～１：１．０５である。

反応温度は０℃から反応混合物の沸点までの間で行なわれる。好ましくは４０℃以上、さらに好ましくは５５℃～６５℃が用いられる。

反応時間は温度等に依存するが、概ね５０～１２０時間である。

反応に用いられるアルコール溶媒としてはメタノールを含有する溶媒が好

ましく、特にメタノールが好ましい。

縮合環化反応後は貧溶媒、例えばトルエン等を加えた後に室温～０℃まで冷却後、析出物を濾過分離して式（７）の化合物を選択的に固体として得ることが可能である。

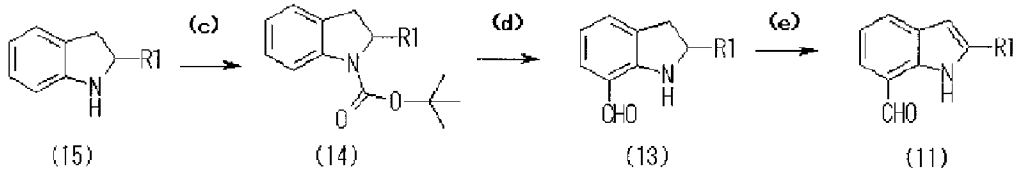
[0044] ３．インドール（１１）の製造方法

本発明は式（１１）で示される化合物を製造する方法であって、以下の工程（ｃ）、（ｄ）および（ｅ）を用いることを特徴とするインドール誘導体の製造方法である。

工程（ｃ）は式（１５）で示される化合物を式（１４）の化合物またはその塩に変換する工程である。工程（ｄ）は、式（１４）で示される化合物を式（１３）の化合物またはその塩に変換する工程である。工程（ｅ）は、式（１３）で示される化合物を式（１１）で示される化合物に変換する工程である。

すなわち、次式に示すように、工程（ｃ）は、式（１５）で表されるインドリンをＢｏｃ化して式（１４）で示されるＮ－Ｂｏｃ体を得る工程であり、工程（ｄ）ではこのＮ－Ｂｏｃ体をホルミル化反応と、それに引き続く脱Ｂｏｃ化反応によって式（１３）で表されるホルミルインドリン体を得る工程である。工程（ｅ）は、このホルミルインドリン体を酸化してインドール（１１）を得る工程である。

[化26]



（式中、R1の定義は前記の通りである。）

以下、好ましい実施形態について更に詳細に記載する。

[0045] （工程（ｃ））

工程（ｃ）では、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートを用いてＢｏｃ化

することにより式（１４）で表されるＮ－Ｂｏｃ体が得られる。

ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカ－ボネ－トは化合物（１５）に対して１当量以上用いられるが、収率、経済的な観点から、１．０～１．２当量が最も好ましい。

Ｂｏｃ化の溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエ－テル、１，２－ジメトキシエタン等のエ－テル類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アセトン、２－ブタノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類、およびこれらの混合物が用いられる。このうちエ－テル類が好ましく、特にシクロペンチルメチルエ－テルが好ましい。

原料及び試薬の投入順序については特に限定はしない。

反応温度は０℃から反応混合物の沸点までの間で行なわれる。１０℃以上が好ましく、２５℃～３５℃が最も好ましい。反応時間は、溶媒の種類や温度に依存するが、概ね１～２４時間である。

反応終了後は、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカ－ボネ－トの分解剤、例えばＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンを加えて過剰のジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカ－ボネ－トを分解し、水等で洗浄を行う。

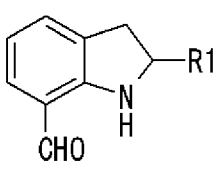
有機層を減圧濃縮して、化合物（１４）を得ることができる。有機層は一部だけを減圧濃縮して、そのまま工程（ｄ）に使用してもよい。

[0046] （工程（ｄ））

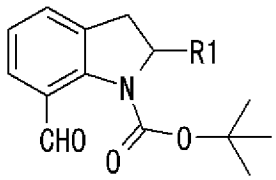
つぎに、工程（ｄ）について説明する。

工程（ｃ）で得られるＮ－Ｂｏｃ体を塩基で処理した後に、ホルミル化剤と反応させることによってホルミル化が進行し、化合物（１３）と、式（１３ａ）の化合物の混合物が得られる。この混合物を酸で処理することで脱Ｂｏｃ化が進行し、ホルミルインドリン（１３）が得られる。

[化27]



(13)



(13a)

（式中、R^1の定義は前記の通りである。）

ホルミル化の溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、およびこれらの混合物が用いられる。このうちエーテル類が好ましく、特にシクロペンチルメチルエーテルが好ましい。

塩基としてはノルマルブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、ｔｅｒｔ－ブチルリチウム等のアルキルリチウムが挙げられるが、ｓｅｃ－ブチルリチウムが最も好ましい。Ｎ，Ｎ，Ｎ‘－Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン等を添加剤として用いるのが好ましい。

塩基はＮ－Ｂｏｃ体に対して１当量以上用いられるが、収率、副生成物の抑制、経済的な観点から１．１当量～１．４当量が最も好ましい。添加剤は塩基に対して１当量以上用いられるが、収率、経済的な観点から０．９５～１．０５当量が最も好ましい。

塩基での処理温度は０℃以下で行われる。－４０℃以下が好ましく、－７０℃～－６０℃が最も好ましい。反応時間は、溶媒の種類や温度に依存するが、概ね１～５時間である。

[0047] ホルミル化剤としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－ホルミルモルホリン、Ｎ－ホルミルピペリジンが挙げられるが、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが最も好ましい。

ホルミル化剤はＮ－Ｂｏｃ体に対して１当量以上用いられるが、収率、副生成物の抑制、経済的な観点から１．８当量～２．２当量が最も好ましい。

ホルミル化反応温度は０℃以下で行われる。－４０℃以下が好ましく、－

６０℃～－５０℃が最も好ましい。反応時間は、溶媒の種類や温度に依存するが、概ね１～５時間である。

反応終了後は、メタノールを加えて過剰のアルキルリチウムを不活性化させて反応を停止させる。０℃から室温まで昇温後、反応液を水等で洗浄し、ホルミルインドリン（１３）と式（１３ａ）で示される化合物の混合物を溶液として得る。

この溶液を減圧濃縮し、酸で処理することによって脱Ｂｏｃ化を行い、ホルミルインドリン（１３）を得る。減圧濃縮させるのは溶媒の一部だけであってもよい。

脱Ｂｏｃ化反応の溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アセトン、２－ブタノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類、およびこれらの混合物が用いられる。このうちアルコール類とエーテル類の混合物が好ましく、特にメタノールとシクロペンチルメチルエーテルの混合物が好ましい。

[0048] 酸としてはプロトン酸が好ましく、本発明において用いるプロトン酸とは、水中で容易に解離してプロトン（H+）を放出する酸を意味する。具体的には、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸等）、有機酸（例えば、酢酸、カンファースルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、安息香酸、ピバリン酸、マロン酸、クエン酸、シュウ酸、酒石酸等）が挙げられるが、硫酸、塩酸、トリフルオロ酢酸が好ましく、塩酸が最も好ましい。

酸はＮ－Ｂｏｃ体（１３ａ）に対して触媒量以上用いられるが、収率、反応時間の観点から２．０当量～３．０当量が最も好ましい。

脱Ｂｏｃ化反応温度は０℃から反応混合物の沸点までの間で行なわれる。１０℃以上が好ましく、２５℃～３５℃が最も好ましい。反応時間は、溶媒の種類や温度に依存するが、概ね１～２４時間である。

反応終了後はアルカリで中和後、水等で有機層を洗浄する。有機層を減圧濃縮後、減圧蒸留で精製し、目的物を油状物として得る。

中和に用いるアルカリは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属ヒドロキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の金属カルボネート、などが挙げられるが、金属ヒドロキシドが好ましく、特に水酸化ナトリウムが好ましい。

[0049] （工程（ｅ））

つぎに、工程（ｅ）について説明する。

工程（ｄ）で得られるホルミルインドリン体（１３）を酸化剤で処理すると酸化反応が進行し、インドール（１１）が得られる。

酸化反応の溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アセトン、２－ブタノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類、およびこれらの混合物が用いられる。このうち芳香族炭化水素が好ましく、特にトルエンが好ましい。

酸化剤としては、クロラニル、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノベンゾキノン等のキノン類、トリクロロイソシアヌル酸等のイソシアヌル酸類、二酸化マンガン、クロム酸等の金属酸化物、パラジウム、ニッケル等の金属触媒、サレン錯体／酸素、過酸化水素、過酸化ベンゾイル、ｔｅｒｔ－ブチルハイドロパーオキシド等の有機過酸化物などが挙げられるが、キノン類が

好ましく、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノベンゾキノンが特に好ましい。

酸化剤はホルミルインドリン体（１３）に対して１当量以上用いられるが、収率および経済的な観点から１．０当量～１．３当量が好ましい。

酸化反応温度は０℃から反応混合物の沸点までの間で行われる。１０℃以上が好ましく、２５℃～３５℃が最も好ましい。反応時間は、溶媒の種類や温度に依存するが、概ね１～２４時間である。

[0050] 反応終了後は反応混合液を水酸化カリウム水溶液および水で洗浄した後に、脱色剤を用いて脱色処理を行う。

脱色剤は活性炭、シリカゲル、次亜塩素酸塩、過酸化水素水などが挙げられるが、シリカゲルが最も好ましい。

脱色処理温度は０℃から反応混合物の沸点までの間で行われる。１０℃以上が好ましく、２５℃～３５℃が最も好ましい。反応時間は、溶媒の種類や温度に依存するが、概ね１～２４時間である。

脱色処理後は、脱色剤を濾過分離し、溶媒を減圧濃縮してインドール（１１）の粗生成物を得る。

[0051] ここで得られた粗生成物を再結晶により精製する。再結晶の良溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アセトン、２－ブタノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類、水およびこれらの混合物が用いられる。このうちアルコール類が好ましく、特に２－プロパノールが好ましい。

良溶媒に溶かした溶液に、貧溶媒、例えば水等を加えてインドール（１１）を析出させて、これを濾過分離して目的物の結晶を得ることが可能である。

実施例

[0052] 以下、実施例によって本発明の詳細を述べるが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

（分析条件）

[0053] 以下の実施例における分析は、下記の測定装置を用いて、常法に従って行った。

（１）^{1}Ｈ－ＮＭＲおよび^{13}Ｃ－ＮＭＲ

[0054] 装置：ブルカー（ＢＲＵＫＥＲ） ＡＶＡＮＣＥ４００

（２）ＥＳＩ－ＭＳ

[0055] 装置：サーモクエスト（Ｔｈｅｒｍｏ Ｑｕｅｓｔ）ＴＳＱ７００、あるいは、日本ウォーターズＺＱ２０００

（３）ＨＰＬＣ

カラム：資生堂製 ＣＡＰＣＥＬＬ ＰＡＫ Ｃ１８ ＭＧＩＩ ４．６ｍｍＩＤ Ｘ １５０ｍｍ、５μｍ

カラム温度：４０℃

検出波長：ＵＶ２５４ｎｍ

流量：１．０ｍＬ／ｍｉｎ

[0056] 分析条件１

移動相：Ａ液 １０ｍＭリン酸（ナトリウム）水溶液［Na_2HPO_4，NaH_2PO_4各５ｍＭ，ｐＨ７］、Ｂ液 アセトニトリル

グラジエント条件：Ａ液／Ｂ液 初期７５／２５、５分後７５／２５、３０分後１５／８５

分析条件２

移動相：Ａ液 １０ｍＭリン酸（ナトリウム）水溶液［Na_2HPO_4，NaH_2PO_4各５ｍＭ，ｐＨ７］／アセトニトリル＝７５／２５（ｖｏｌ．）、Ｂ液 １０ｍＭリン酸（ナトリウム）水溶液［Na_2HPO_4，NaH_2PO_4各５ｍＭ，ｐＨ７］／アセトニトリル＝１５／８５（ｖｏｌ．） グラジエント条件：Ａ液／Ｂ液 初期１００／０、５分後１００／０、３０分後０／

１００

分析条件３

移動相：Ａ液　１０ｍＭリン酸（ナトリウム）水溶液［Na_2HPO_4，NaH_2PO_4各５ｍＭ，ｐＨ７］／アセトニトリル＝７５／２５（ｖｏｌ．）、Ｂ液　１０ｍＭリン酸（ナトリウム）水溶液［Na_2HPO_4，NaH_2PO_4各５ｍＭ，ｐＨ７］／アセトニトリル＝１５／８５（ｖｏｌ．）　グラジエント条件：Ａ液／Ｂ液　初期１００／０、５分後１００／０、３０分後２０／８０

分析条件４

移動相：Ａ液　１０ｍＭリン酸（ナトリウム）水溶液［Na_2HPO_4，NaH_2PO_4各５ｍＭ，ｐＨ７］／アセトニトリル＝７５／２５（ｖｏｌ．）、Ｂ液　アセトニトリル　グラジエント条件：Ａ液／Ｂ液　初期１００／０、５分後１００／０、３０分後２０／８０

なお、合成の各工程において、取得した目的物の含量値（％）はＨＰＬＣのエリア面積を標品のものと比較することによって得た。

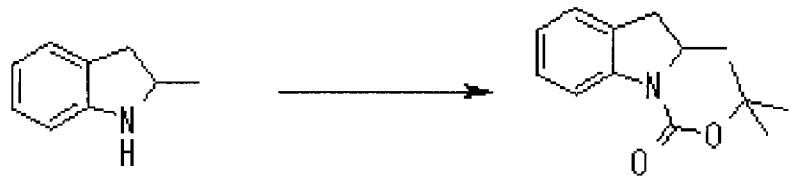
[0057] （実施例１）

化合物（１）（（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）－９－（２－メトキシアセチル）－８－（２－メチルインドール－７－イル）－２，５，９－トリアザトリシクロ［８．４．０．$0^{3,7}$］テトラデカ－３（７）－エン－６－オン）の合成

[0058] （工程１）

１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－２－メチルインドリンの合成

[化28]



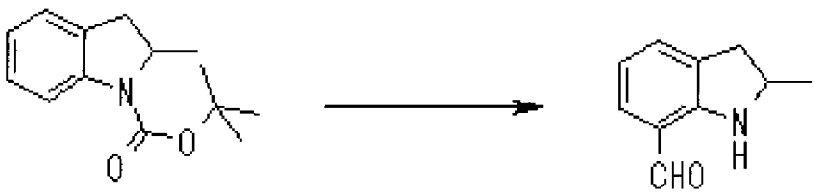
シクロペンチルメチルエーテル８２ｋｇにジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート２７．４ｋｇ（１２５ｍｏｌ）を投入し、３０℃にて２－メチルインド

リン１６．０ｋｇ（１１９ｍｏｌ）とシクロペンチルメチルエーテル１３．７ｋｇの混合溶液を１時間で滴下した。５時間２０分撹拌の後、ジメチルエチレンジアミン２．１２ｋｇ（２４ｍｏｌ）を３０分かけて滴下した。１時間撹拌の後、１０%塩酸１６．７ｋｇを１時間１３分かけて滴下した。３０分撹拌の後、静置分層し、シクロペンチルメチルエーテル層を５%重曹水１６．４ｋｇ、水１５．９ｋｇで順次洗浄した。減圧濃縮して表題化合物のシクロペンチルメチルエーテル溶液４６．８ｋｇを得た（表題化合物含量２６．８ｋｇ、収率９６．３%）。

[0059] （工程２）

２－メチルインドリン－７－カルボキシアルデヒドの合成

[化29]



工程１で得た濃縮液４６．８ｋｇにシクロペンチルメチルエーテル１３２ｋｇとテトラメチルエチレンジアミン１７．４ｋｇ（１５０ｍｏｌ）を加え、－６０℃以下に冷却した。ｓｅｃ-ブチルリチウム９０．１ｋｇ(１０．６% シクロヘキサン/ｎ－ヘキサン溶液)を２時間３０分で滴下し、－６０℃以下で１時間撹拌後、－６０℃でＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１６．９ｋｇ（２３０ｍｏｌ）を１時間３０分で滴下した。－５０℃以下で1時間撹拌後、メタノール１１．１ｋｇを２５分間で滴下した。０℃付近まで昇温後、１０%塩化アンモニウム水溶液８２．９ｋｇを加え、抽出、分層を行った。有機層を水８０．５ｋｇで洗浄し、減圧濃縮で溶媒の一部を留去した。

メタノール４２．４ｋｇとシクロペンチルメチルエーテル５８．５ｋｇの混合溶液に塩化水素ガス１１．４ｋｇを吹き込んだ。この溶液に上記濃縮液８９．５ｋｇを３０℃で１時間３０分かけて滴下した。３０℃で４時間撹拌後、１０%水酸化ナトリウム水溶液１１９ｋｇを１時間１０分かけて滴下し

た。３０分撹拌後、静置分層し、有機層を水８１ｋｇで２回洗浄した。有機層を濃縮後、減圧蒸留し、表題化合物１３．０ｋｇを得た（含量８９．７%、収率７０．３%）。

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.31(d, 3H), 2.62(dd, 1H), 3.18(dd, 1H), 4.20(m, 1H), 6.59(dd, 1H), 6.76(brs, 1H), 7.14(d, 1H), 7.27(d, 1H), 9.82(s, 1H).

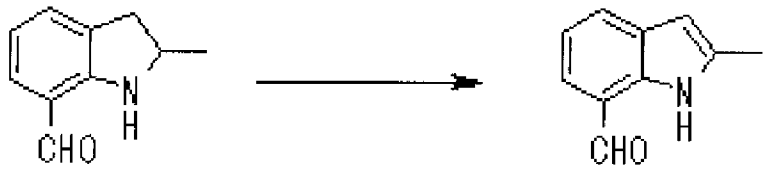
^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$): δ23.07, 36.34, 55.72, 116.24, 116.34, 129.69, 130.87, 131.14, 152.98, 192.87.

ESI-MS: m/z 162 $(M+H)^+$.

[0060] （工程３）

２－メチルインドール－７－カルボキシアルデヒドの合成

[化30]



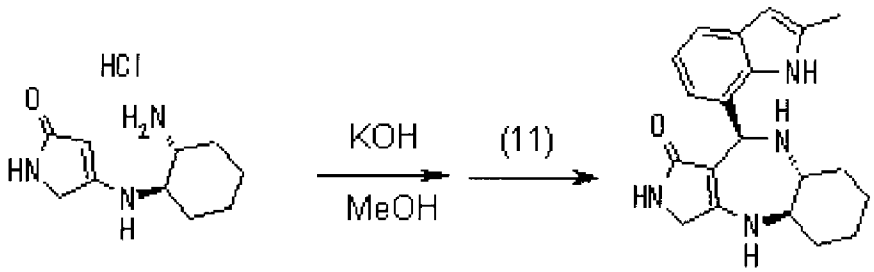
トルエン５６．３ｋｇに３，４－ジクロロ－５，６－ジシアノベンゾキノン１６．９ｋｇ（７３．９ｍｏｌ）を加え、工程２で得た化合物１１．９８ｋｇ（含量１０．８ｋｇ）のトルエン９．４０ｋｇ溶液を１時間かけて滴下した。３０℃にて４時間４０分撹拌し、３，４－ジクロロ－５，６－ジシアノベンゾキノン１．５４ｋｇを追加して２時間３０分撹拌した。１５%水酸化カリウム水溶液７２．５ｋｇに反応液を移送し、トルエン１２．７ｋｇで洗いこんだ。水層を引き抜いた後にトルエン層にラジオライト３．３ｋｇを加え１時間撹拌した。不溶物をろ過分離後、ろ液に１５%水酸化カリウム２４．７ｋｇを加えて抽出洗浄を行った。トルエン層を水２１．７ｋｇで洗浄後、トルエン層にシリカゲル５．４２ｋｇを加えて３０℃で1時間撹拌した。シリカゲルを分離後、減圧濃縮し、２－プロパノール８０ｋｇを加えて約３０Ｌまで濃縮した。２－プロパノール２５ｋｇを加えて追加濃縮後、全体量

を３８．１Ｌに濃度調整し、４４℃まで昇温して溶解させた後、３８℃で種晶を加えた。40℃で1時間３０分熟成し、水５４．５ｋｇを１時間２０分かけて滴下後、２０℃まで冷却した。析出した結晶を分離し、５０℃で真空乾燥を行って表題化合物８．３２ｋｇを取得した（含量１００%、収率７８．０%）。

[0061] （工程４）

（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）－８－（２－メチルインドール－７－イル）－２，５，９－トリアザトリシクロ［８．４．０．$0^{3,7}$］テトラデカ－３（７）－エン－６－オンの合成

[化31]



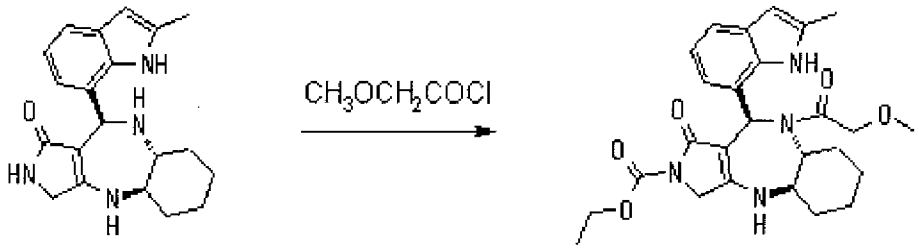
メタノール２３２ｇに水酸化カリウム１２．７ｇ（含量９６．２%、２１７ｍM）を溶解し、４－［（１R、２R）－２－アミノシクロヘキシルアミノ］－３－ピロリン－２－オン塩酸塩５５．０ｇ（含量８８．８%、２１１ｍｍｏｌ）を加えた。２５℃で撹拌、中和の後、析出した塩化カリウムをろ過し、メタノール５８ｇでケークを洗浄した。ろ液に２０%水酸化カリウム－メタノール溶液を滴下してｐＨを１２．２０に調整した後にメタノール１３５ｇと工程３で得られる化合物３３．７ｇ（２１１ｍｍｏｌ）を順次加えて９９時間還流した。６０～６５℃に冷却後、トルエン１０６ｇを約２時間かけて滴下し、２５℃まで７時間かけて冷却した。一晩撹拌の後に遠心分離し、湿結晶を６０℃で減圧乾燥して表題化合物５８．５ｇを得た（含量８８．３%、収率７２．８%）。

[0062] （工程５）

（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）－５，９－ビス（２－メトキシアセチル）－８－（

２－メチルインドール－７－イル）－２，５，９－トリアザトリシクロ［８．４．０．$0^{3,7}$］テトラデカ－３（７）－エン－６－オンの合成

[化32]



アセトニトリル４３２ｇに工程４で得られる化合物５６．６ｇ（１４９ｍｍｏｌ）を加え、約１４ｋＰａで減圧濃縮した。約８．５Ｌ／ｋｇ（対表題化合物）まで濃縮した後にアセトニトリルを約２Ｌ／ｋｇ追加して同様に８．５Ｌ／ｋｇまで濃縮した。１５℃に冷却後、メトキシアセチルクロリド５８．１ｇ（５２５ｍｍｏｌ）を滴下し、引き続きトリエチルアミン５１．８ｇ（５６５ｍｍｏｌ）を２時間で滴下した。水１５０ｍＬを加え、終夜撹拌の後に約１４ｋＰａで３Ｌ／ｋｇの溶媒を濃縮した。水１５０ｍＬを追加後、さらに３Ｌ／ｋｇの溶媒を濃縮し、４０℃に温度調整した。３時間で１０℃まで冷却後、熟成した。析出した結晶を遠心分離し、６０℃で減圧乾燥後に表題化合物６４．２ｇを取得した（含量９２．７%、収率８３．３%）。

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.45(m, 1H), 0.79(brd, 1H), 0.97(m, 1H), 1.08(m, 1H), 1.37(brd, 1H), 1.45(brd, 1H), 2.01(brd, 1H), 2.32(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.94(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.93(d, 1H), 4.13(m, 1H), 4.24(d, 1H), 4.37(d, 1H), 4.41(d, 1H), 4.47(d, 1H), 4.53(d, 1H), 5.96(brs, 1H), 6.19(brs, 1H), 6.79(d, 1H), 6.91(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 7.63(s, 1H), 10.16(brs, 1H).

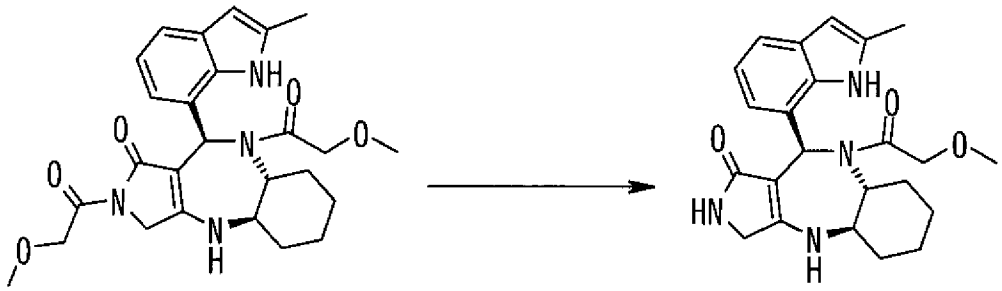
^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6): δ 13.49, 23.03, 24.79, 27.78, 33.65, 47.36, 54.30, 55.90, 58.07, 58.49, 58.75, 71.74, 73.48, 99.59, 99.90, 118.65, 119.11, 119.38, 119.94, 129.29, 134.03, 135.38, 157.45, 168.33, 168.73, 168.93.

ESI-MS: m/z 479 $(M-H)^-$.

[0063] （工程６）

（１Ｒ，８Ｒ，１０Ｒ）－９－（２－メトキシアセチル）－８－（２－メチルインドール－７－イル）－２，５，９－トリアザトリシクロ［８．４．０．$0^{3,7}$］テトラデカ－３（７）－エン－６－オンの合成

[化33]

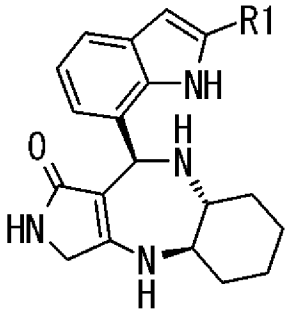


メタノール１４０ｍＬに水酸化カリウム２．０ｇ（３５ｍｍｏｌ）を溶解し、３０℃で工程５で得られる化合物６０．７ｇ（１１７ｍｍｏｌ）を加えて２時間撹拌した。メンブランフィルターでろ過し、メタノール２８ｍＬで洗浄した。５０℃に昇温後、水１７ｍＬを加え、接種した。１時間熟成後、水１５１ｍＬを２時間かけて滴下し、１０℃に４時間かけて冷却した。一晩熟成後、遠心分離し、５０℃で減圧乾燥して表題化合物４７．４ｇを取得した(含量１００％、収率９９．１％)。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（７）

[化1]



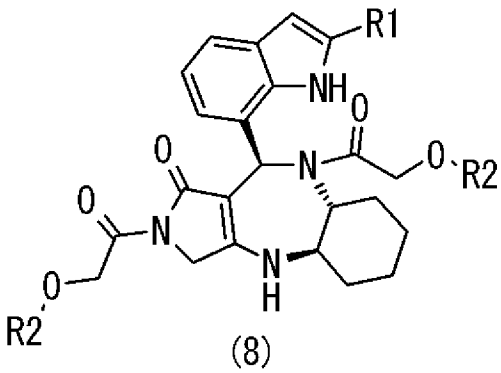
(7)

（式中、Ｒ[1]はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩を

下記式（８）

[化2]

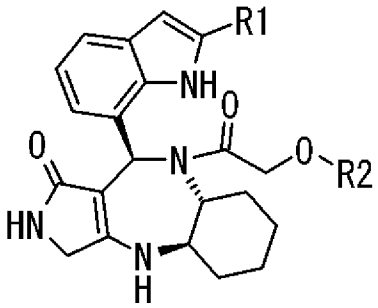


(8)

（式中Ｒ[1]およびＲ[2]は同一または異なってＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩に変換する工程を含む、下記式（１）：

[化3]



(1)

（式中、Ｒ[1]およびＲ[2]の定義は前記の通りである。）

の化合物またはその塩を製造する方法。

[請求項2] 式（７）の化合物またはその塩を式（１２）

$$XCOCH_2OR^2 \quad (12)$$

（式中、Ｘは、ハロゲン原子、Ｒ[2]はC_{1-6}アルキル基を表す。）の化合物またはその塩

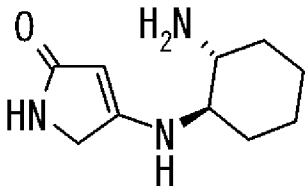
と反応させる工程を含む、請求項１に記載の方法。

[請求項3] 塩基存在下で反応させる請求項２に記載の方法。

[請求項4] 式（８）の化合物またはその塩を塩基で処理する工程を含む請求項１乃至３のいずれかに記載の方法。

[請求項5] 下記式（２）

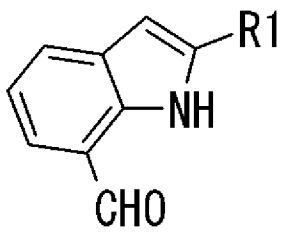
[化4]



(2)

の化合物またはその塩と下記式（１１）

[化5]



(11)

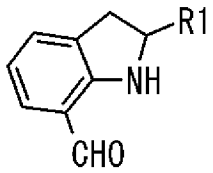
（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩をアルカリ性条件下で縮合環化させ式（７）の化合物またはその塩を得る工程を含む、前記請求項１に記載の方法。

[請求項6] アルコール溶媒中で行う請求項５に記載の方法。

[請求項7] 式（１３）

[化6]



(13)

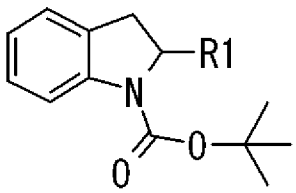
（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩を酸化剤で処理することにより、式（１１）の化合物またはその塩に変換する工程を含む請求項５に記載の方法。

[請求項8] 酸化剤がキノン類である請求項５に記載の方法。

[請求項9] 下記式（１４）

[化7]



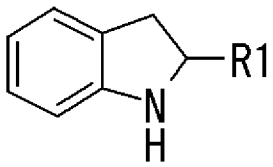
(14)

（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩を、ホルミル化剤を用いて反応させ、次いで酸で処理することにより式（１３）の化合物を得る工程を含む請求項７に記載の方法。

[請求項10] 下記式（１５）

[化8]



(15)

（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

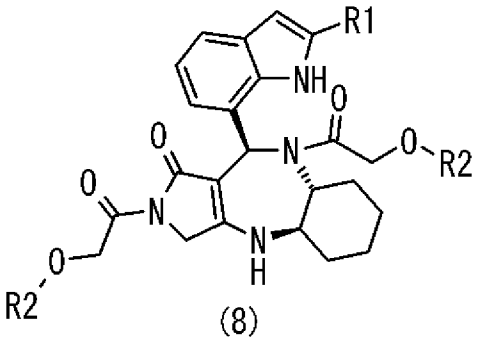
の化合物またはその塩を、ジ－tert－ブチルージカーボネートと反応させ式（１４）の化合物を得る工程を含む請求項９に記載の方法。

[請求項11] 酸がプロトン酸である請求項９に記載の方法。

[請求項12] カラム精製を要しない請求項１乃至１１のいずれかに記載の方法。

[請求項13] 下記式（８）

[化9]



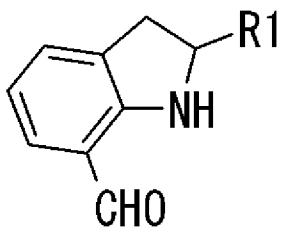
(8)

（式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は同一または異なってＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩。

[請求項14] 式（１３）

[化10]



(13)

（式中、R^1はC_{1-6}アルキル基を表す。）

の化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/061311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D487/04(2006.01)i, *C07D209/08*(2006.01)i

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)
C07D487/04, C07D209/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2006/118341 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 09 November 2006 (09.11.2006), examples; page 15, line 2 to page 17, line 15 & EP 1878734 A1 & US 2008/0108604 A1	1-6,12,13 7-11,14
Y A	WO 2008/136394 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 13 November 2008 (13.11.2008), claims; page 12, line 21 to page 18, line 27 (Family: none)	1-6,12,13 7-11,14
A	WO 2002/044180 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 06 June 2002 (06.06.2002), entire text & EP 1346993 A1 & US 2004/0048847 A1	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 application or patent 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
16 July, 2010 (16.07.10)	03 August, 2010 (03.08.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/061311

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/042536 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 12 May 2005 (12.05.2005), entire text & EP 1683798 A1 & US 2006/0194789 A1	1-14
A	WO 2005/068467 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 28 July 2005 (28.07.2005), entire text & EP 1707567 A1 & US 2006/0258637 A1	1-14

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０６１３１１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D487/04(2006.01)i, C07D209/08(2006.01)i

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.Cl.　C07D487/04, C07D209/08

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１０年

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）

CAplus(STN), 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	関連する請求項の番号
Y A	WO 2006/118341 A1 (味の素株式会社) 2006.11.09, 実施例、第１５頁第２行－第１７頁第１５行 & EP 1878734 A1 & US 2008/0108604 A1	1-6,12,13 7-11,14
Y A	WO 2008/136394 A1 (味の素株式会社) 2008.11.13, 請求の範囲、第１２頁第２１行－第１８頁第２７行（ファミリーなし）	1-6,12,13 7-11,14
A	WO 2002/044180 A1 (味の素株式会社) 2002.06.06, 全文 & EP 1346993 A1 & US 2004/0048847 A1	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 １６．０７．２０１０	国際調査報告の発送日 ０３．０８．２０１０
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）　４Ｐ　３５４２ 大野　晃 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　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	関連する請求項の番号
A	WO 2005/042536 A1 (味の素株式会社) 2005.05.12, 全文 & EP 1683798 A1 & US 2006/0194789 A1	1-14
A	WO 2005/068467 A1 (味の素株式会社) 2005.07.28, 全文 & EP 1707567 A1 & US 2006/0258637 A1	1-14