

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5425915号
(P5425915)

(45) 発行日 平成26年2月26日(2014.2.26)

(24) 登録日 平成25年12月6日(2013.12.6)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 231/56	(2006.01)	C O 7 D 231/56	C
C O 7 D 453/02	(2006.01)	C O 7 D 453/02	
C O 7 D 209/38	(2006.01)	C O 7 D 209/38	
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 0 0

請求項の数 15 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2011-530467 (P2011-530467)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成21年10月6日 (2009.10.6)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2012-505175 (P2012-505175A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成24年3月1日 (2012.3.1)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/062952		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開番号	W02010/043515		グレンツァーヘルストラツセ124
(87) 国際公開日	平成22年4月22日 (2010.4.22)	(74) 代理人	100078662
審査請求日	平成23年6月10日 (2011.6.10)		弁理士 津国 肇
(31) 優先権主張番号	61/104,777	(74) 代理人	100116919
(32) 優先日	平成20年10月13日 (2008.10.13)		弁理士 齋藤 房幸
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	クリアリー, トーマス・ピー
			アメリカ合衆国、サウスカロライナ 29
			501、フローレンス、サセックス・コー
			ト 3424
			最終頁に続く

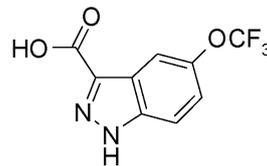
(54) 【発明の名称】 二環5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H-3-インダゾールカルボン酸アミドの合成におけるインダゾール中間体のジアゾニウムフリーの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化19】



(3)

10

で示される化合物(3)の調製方法であって、以下：

(a) 溶媒中、5-トリフルオロメトキシイサチンをケトン保護試薬と反応させてケトンが保護された化合物を得る工程；

(b) 不活性溶媒中、工程(a)からのケトンが保護された化合物をクロロアミン、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸、窒素原子において非置換であるオキサジリジン、N-アシルオキサジリジン又は4-ニトロベンゾイルO-ヒドロキシルアミンで処理して求電子的にアミノ化された化合物を得る工程；及び

(c) 塩基性条件下、工程(b)からの求電子的にアミノ化された化合物を加水分解し

20

て開環中間体を形成し、中間体を酸水溶液で処理して中間体を閉環し、ケトン保護基を脱保護して(3)を得る工程を含む方法。

【請求項2】

工程(a)におけるケトン保護試薬が、 $\text{HC}(\text{OEt})_3 / \text{EtOH}$ である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

工程(a)におけるケトンが保護された化合物が、3,3-ジエトキシ-5-トリフルオロメトキシイサチンである、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

工程(a)におけるケトンが保護された化合物を、5-トリフルオロメトキシイサチンと、酸カチオン交換樹脂と、 $\text{HC}(\text{OEt})_3$ と、無水エタノールとの混合物を加熱還流することにより調製する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

工程(b)における求電子アミノ化試薬が、4-ニトロベンゾイルO-ヒドロキシルアミンである、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

工程(b)における求電子的にアミノ化された化合物が、N-アミノ-3,3-ジエトキシ-5-トリフルオロメトキシイサチンである、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

工程(b)における求電子的にアミノ化された化合物を、3,3-ジエトキシ-5-トリフルオロメトキシイサチンとN-メチルピロリドンとを順次混合し、混合物に、<25で、テトラヒドロフラン中のカリウムtert-ブトキシド溶液を加え、次に該混合物に、N-メチルピロリドン中の4-ニトロベンゾイルO-ヒドロキシルアミンを加えることにより調製する、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

工程(c)の塩基性条件下での加水分解を、水酸化ナトリウム水溶液を用いて実施する、請求項1に記載の方法。

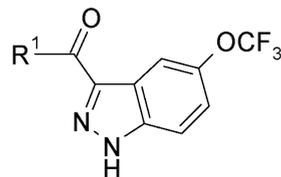
【請求項9】

工程(c)の酸水溶液中での中間体の処理を、<5で酢酸水溶液中で実施する、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

式(3)で示される化合物を、ペプチドカップリング試薬の存在下で、式 $\text{R}^1\text{-H}$ のピシクロアミンと反応させて、式(1)：

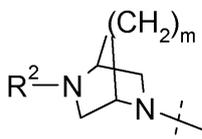
【化20】



(1)

{ 式中、 R^1 は、

【化21】



10

20

30

40

50

[式中、

R^2 は、H、あるいは非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^4R^5 、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{1-4} -アルキルであり；

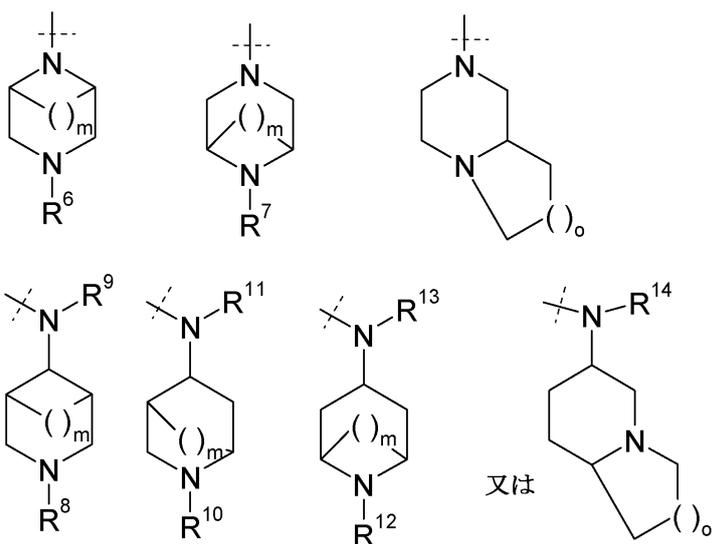
R^4 及び R^5 は、各々独立してH、あるいは各々が非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 C_{3-8} -シクロアルキル、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている、Ar、Ar- C_{1-4} -アルキル、Het、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル若しくは C_{4-8} -シクロアルキルアルキルであり、そして

m は、1、2又は3である] であるか；

あるいは

R^1 は、 A_1 [ここで、 A_1 は、

【化22】



であり；

式中、 $R^6 \sim R^{14}$ は、各々独立して

H、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、Ar若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{1-4} -アルキル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、Ar若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルケニル、

非置換であるか、あるいはF、Cl、Br、I、CN、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ若しくはAr又はその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルキニル、

非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1~4個の炭素原子を有するアルキル、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている、3~10個、好ましくは3~8個の炭素原子を有するシクロアルキル、

非置換であるか、あるいはシクロアルキル部分及び/又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている、4~16個、好ましくは4~12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、

Ar-アルキル、あるいは

10

20

30

40

50

- H e t - アルキルであり ;
 ここで、
 A r は、
 非置換であるか、あるいは
- 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、
 - 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルコキシ、
 - ハロゲン、
 - アミノ、
 - シアノ、
 - ヒドロキシル、
 - ニトロ、
 - 1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、
 - 1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、
 - 1 ~ 8 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、
 - 2 ~ 8 個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、
 - 3 ~ 8 個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、
 - 1 ~ 8 個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、
 - ジアルキルアミノ (ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する)、
 - カルボキシ、
 - アルコキシカルボニル、
 - アルキルアミノカルボニル、
 - アシルアミド、
 - アシルオキシ、
 - 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルチオ、
 - 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、
 - 1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、
 - スルホ、
 - スルホニルアミノ、
 - H e t、
 - シクロアルキルアミノ (ここで、シクロアルキル基は、3 ~ 7 個の炭素原子を有し、
 かつハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロ
 ゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ
 (ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ (ここで
 、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する)、C O R ^{1 7}、C S R ^{1 7}、シア
 ノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、
 - アリーロキシ (ここで、アリール部分は、6 ~ 10 個の炭素原子を含み、かつハロ
 ゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化ア
 ルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ (ここで
 、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ (ここで、アルキ
 ル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する)、C O R ^{1 7}、C S R ^{1 7}、シアノ、ヒド
 ロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、
 - アリールチオ (ここで、アリール部分は、6 ~ 10 個の炭素原子を含み、かつハロゲ
 ン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アル
 キル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ (ここで、
 アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ (ここで、アルキル
 部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する)、C O R ^{1 7}、C S R ^{1 7}、シアノ、ヒドロ
 キシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、
 - シクロアルキルオキシ (ここで、シクロアルキル基は、3 ~ 7 個の炭素原子を有し、
 かつハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロ
 ゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ

10

20

30

40

50

(ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、又はその組合せにより1回以上置換されている6～10個の炭素原子を含むアリール基であり;

Ar - アルキルは、

アリール - アルキレン基(ここで、アルキレン部分は1～4個の炭素原子を含み、かつ非置換であるか、又はハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ若しくはチオにより1回以上置換されており、そしてアリール部分は上記のように定義されるArである)であり;

Hetは、

完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、非置換であるか、あるいは

1～8個の炭素原子を有するアルキル、

1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、

ハロゲン、

アミノ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ニトロ、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、

1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、

2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、

3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、

ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、

カルボキシ、

アルコキシカルボニル、

アルコキシカルボニルメチル、

アルキルアミノカルボニル、

アシルアミド、

アシルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、

オキソ、

スルホ、

スルホニルアミノ、

シクロアルキルアミノ(ここで、シクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有し、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、

アリール(6～10個の炭素原子を含み、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有

10

20

30

40

50

するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

アリール-アルキレン基（ここで、アリール部分は6～10個の炭素原子を含み、アルキレン部分は1～4個の炭素原子を含み、そして非置換であるか、又はハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ若しくはチオにより1回以上置換されている）、

10

アリーロキシ（ここで、アリール部分は6～10個の炭素原子を含み、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個のC原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

アリールチオ（ここで、アリール部分は、6～10個の炭素原子を含み、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

20

シクロアルキルオキシ（ここで、シクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有し、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

複素環式基（完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、非置換であるか、又はハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ若しくはチオにより1回以上置換されている）、

30

複素環式-アルキル基（ここで、複素環部分は完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、アルキル部分は1～4個の炭素原子を含むアルキレン基であり、ここで該複素環式-アルキル基は、非置換であるか、あるいはハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより1回以上置換されている）、又は

40

その組合せにより1回以上置換されている複素環式基であり；

R¹⁵及びR¹⁶は、各々独立して

H、

Ar、

Ar-アルキル、

50

H e t、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 C_{3-8} -シクロアルキル、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{1-4} -アルキル、

非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている3～10個、好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、Ar、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルケニル、あるいは

10

非置換であるか、あるいはF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、若しくはAr、又はその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルキニルであり；

R^{17} は、H、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $NR^{15}R^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{16} 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{1-6} -アルキル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $NR^{15}R^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルケニル、

20

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $NR^{15}R^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルキニル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $NR^{15}R^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、非置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-8} -シクロアルキル、

30

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、 $NR^{15}R^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、非置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{4-8} -シクロアルキルアルキルであり、

mは、上記のとおりであり；そして

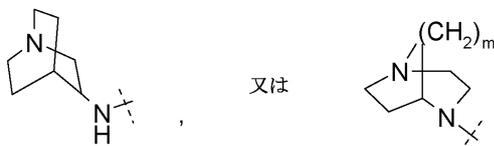
oは、1又は2である]であるか；

あるいは

R^1 は、

40

【化23】



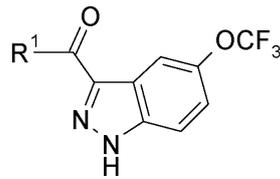
(式中、mは、上記のとおりである)である}で示される化合物を得る、請求項1～9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】

50

式(3)の化合物をその対応する酸塩化物に変換し、それを、ペプチドカップリング試薬の存在下で、式 R^1-H のビスクロアミンと反応させて、式(1)：

【化24】

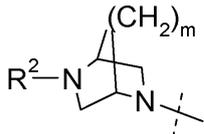


(1)

10

{ 式中、 R^1 は、

【化25】



[式中、

R^2 は、H、あるいは非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、 NR^4R^5 若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{1-4} -アルキルであり；

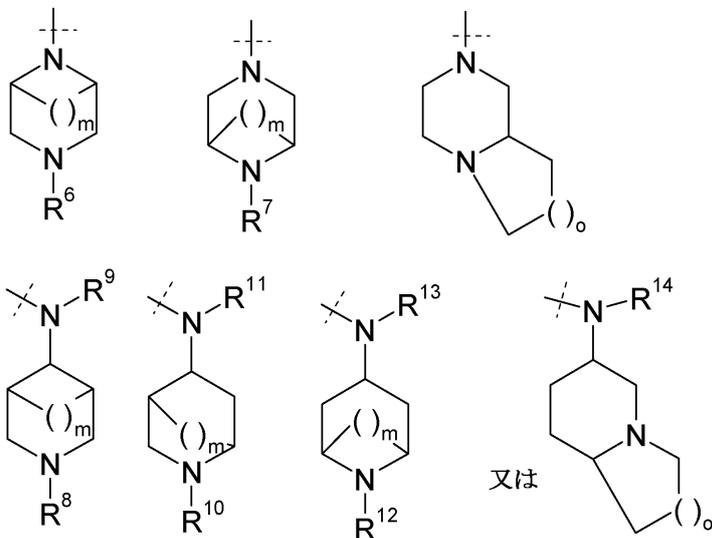
R^4 及び R^5 は、各々独立してH、あるいは各々が非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 C_{3-8} -シクロアルキル、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている、Ar、 $Ar-C_{1-4}$ -アルキル、Het、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル若しくは C_{4-8} -シクロアルキルアルキルであり、そして

mは、1、2又は3である]であるか；

あるいは

R^1 は、 A_1 [ここで、 A_1 は、

【化26】



であり；

式中、 $R^6 \sim R^{14}$ は、各々独立して

20

30

40

50

H、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、Ar若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₁₋₄-アルキル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、Ar若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₃₋₆-アルケニル、

非置換であるか、あるいはF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ若しくはAr又はその組み合わせにより1回以上置換されているC₃₋₆-アルケニル、

非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている、3～10個、好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル、

非置換であるか、あるいはシクロアルキル部分及びノ又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている、4～16個、好ましくは4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル、

Ar-アルキル、あるいは

Het-アルキルであり；

ここで、

Arは、

非置換であるか、あるいは

1～8個の炭素原子を有するアルキル、

1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、

ハロゲン、

アミノ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ニトロ、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、

1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、

2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、

3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、

ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、

カルボキシ、

アルコキシカルボニル、

アルキルアミノカルボニル、

アシルアミド、

アシルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、

スルホ、

スルホニルアミノ、

Het、

シクロアルキルアミノ（ここで、シクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有し、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ

10

20

30

40

50

(ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、

アリーロキシ(ここで、アリール部分は、6～10個の炭素原子を含み、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、

アリールチオ(ここで、アリール部分は、6～10個の炭素原子を含み、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、

シクロアルキルオキシ(ここで、シクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有し、かつハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている)、又はその組合せにより1回以上置換されている6～10個の炭素原子を含むアリール基であり;

Ar - アルキルは、

アリール - アルキレン基(ここで、アルキレン部分は1～4個の炭素原子を含み、かつ非置換であるか、又はハロゲン、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する)、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ若しくはチオにより1回以上置換されており、そしてアリール部分は上記のように定義されるArである)であり;そして

Hetは、

完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、非置換であるか、あるいは

- 1～8個の炭素原子を有するアルキル、
- 1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、
- ハロゲン、
- アミノ、
- シアノ、
- ヒドロキシル、
- ニトロ、

- 1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、
- 1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、
- 1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、
- 2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、
- 3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、
- 1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、
- ジアルキルアミノ(ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する)、
- カルボキシ、
- アルコキシカルボニル、

10

20

30

40

50

アルコキシカルボニルメチル、

アルキルアミノカルボニル、

アシルアミド、

アシルオキシ、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルチオ、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、

オキソ、

スルホ、

スルホニルアミノ、

シクロアルキルアミノ（ここで、シクロアルキル基は、3 ~ 7 個の炭素原子を有し、かつハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、 $\text{COR}^{1,7}$ 、 $\text{CSR}^{1,7}$ 、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

アリール（6 ~ 10 個の炭素原子を含み、かつハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、 $\text{COR}^{1,7}$ 、 $\text{CSR}^{1,7}$ 、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

アリール - アルキレン基（ここで、アリール部分は 6 ~ 10 個の炭素原子を含み、アルキレン部分は 1 ~ 4 個の炭素原子を含み、そして非置換であるか、又はハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、 $\text{COR}^{1,7}$ 、 $\text{CSR}^{1,7}$ 、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ若しくはチオにより 1 回以上置換されている）、

アリールオキシ（ここで、アリール部分は 6 ~ 10 個の炭素原子を含み、かつハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の C 原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、 $\text{COR}^{1,7}$ 、 $\text{CSR}^{1,7}$ 、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

アリールチオ（ここで、アリール部分は、6 ~ 10 個の炭素原子を含み、かつハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、 $\text{COR}^{1,7}$ 、 $\text{CSR}^{1,7}$ 、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

シクロアルキルオキシ（ここで、シクロアルキル基は、3 ~ 7 個の炭素原子を有し、かつハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、 $\text{COR}^{1,7}$ 、 $\text{CSR}^{1,7}$ 、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

複素環式基（完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも 1 個の環原子が N、O 又は S 原子である 5 ~ 10 個の環原子を有し、非置換であるか、又はハロゲン、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、

10

20

30

40

50

1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ若しくはチオにより1回以上置換されている）、

複素環式 - アルキル基（ここで、複素環部分は完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5 ~ 10個の環原子を有し、アルキル部分は1 ~ 4個の炭素原子を含むアルキレン基であり、ここで、該複素環式 - アルキル基は、非置換であるか、あるいはハロゲン、1 ~ 8個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1 ~ 8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより1回以上置換されている）、又は

その組合せにより1回以上置換されている複素環式基であり；

R¹⁵及びR¹⁶は、各々独立して

H、

Ar、

Ar - アルキル、

Het、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、C₃₋₈-シクロアルキル、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₁₋₄-アルキル、

非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている3 ~ 10個、好ましくは3 ~ 8個の炭素原子を有するシクロアルキル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、Ar、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₃₋₆-アルケニル、あるいは

非置換であるか、あるいはF、Cl、Br、I、CN、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、若しくはAr、又はその組み合わせにより1回以上置換されているC₃₋₆-アルキニルであり；

R¹⁷は、H、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、NR¹⁵R¹⁶、SH、SR¹⁵、SOR¹⁶、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R¹⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₁₋₆-アルキル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、NR¹⁵R¹⁶、SH、SR¹⁵、SOR¹⁵、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R¹⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₃₋₆-アルケニル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、NR¹⁵R¹⁶、SH、SR¹⁵、SOR¹⁵、C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R¹⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₃₋₆-アルキニル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4個の炭素原子を有するアルコキシ、NR¹⁵R¹⁶、SH、SR¹⁵、SOR¹⁵、非置換C₃₋₈-シクロアルキル、SO₂R¹⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₃₋₈-シクロアルキル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1 ~ 4個の炭素原子を有する

10

20

30

40

50

アルコキシ、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 SH 、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、非置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 Ar 、 Het 、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{4-8} -シクロアルキルアルキル

であり、

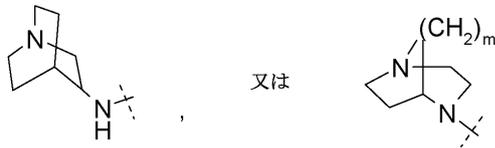
m は、上記のとおりであり；そして

o は、1又は2である]であるか；

あるいは

R^1 は、

【化27】



10

(式中、 m は、上記のとおりである)である}で示される化合物を得る、請求項1~9のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

カップリング試薬が、 HBTU 、 HATU 、又は HOBT 及び EDCI である、請求項10~11のいずれかに記載の方法。

20

【請求項13】

カップリング反応を室温で行う、請求項11~12のいずれかに記載の方法。

【請求項14】

R^1 が、(3S)-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルである、請求項10~13のいずれかに記載の方法。

【請求項15】

式(1)の化合物が、 $\text{N}-[(3\text{S})-1\text{-アザビシクロ}[2.2.2]\text{オクタ}-3\text{-イル}]-5\text{-}(\text{トリフルオロメトキシ})\text{-}1\text{H-インダゾール}-3\text{-カルボキサミド塩酸塩}$ である、請求項10~14のいずれかに記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ニコチン性 α -7受容体のアゴニスト及び部分アゴニストとして活性がある式(1)の種々の二環アミドの調製の有用な前駆体である5-(トリフルオロメトキシ)-1H-3-インダゾールカルボン酸(3)の新規な調製方法を提供する。式(1)の化合物は、不全又は異常機能ニコチン性アセチルコリン受容体に関連する病状、とりわけ脳の病状の処置、例えば、アルツハイマー病及び統合失調症の処置、ならびに他の精神障害及び神経障害の処置におけるその使用のために研究されている。本発明は、スケールアップしたレベルで化合物(3)を調製するのに有用である。

40

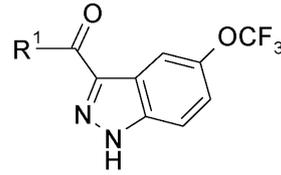
【0002】

発明の背景

式(1)の二環インダゾールアミドは、WO 2005/063767、WO 2005/092890、WO 2005/111038、WO 2006/001894及びWO 2006/069097に記載されている。

【0003】

【化1】



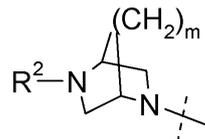
(1)

{ 式中、

R¹ は、

【0004】

【化2】



[式中、

R² は、H、あるいは非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ(例えばOCH₃)、NR⁴R⁵、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₁₋₄-アルキル(例えばCH₃)であり;

R⁴ 及びR⁵ は、各々独立してH、あるいは各々が非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ(例えばOCH₃)、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ(例えばジエチルアミノ)、C₃₋₈-シクロアルキル、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている、Ar、Ar-C₁₋₄-アルキル、Het、C₁₋₄-アルキル(例えばCH₃)、C₃₋₈-シクロアルキル(例えばシクロプロピル)、若しくはC₄₋₈-シクロアルキルアルキル(例えばシクロプロピルメチル)であり、そして

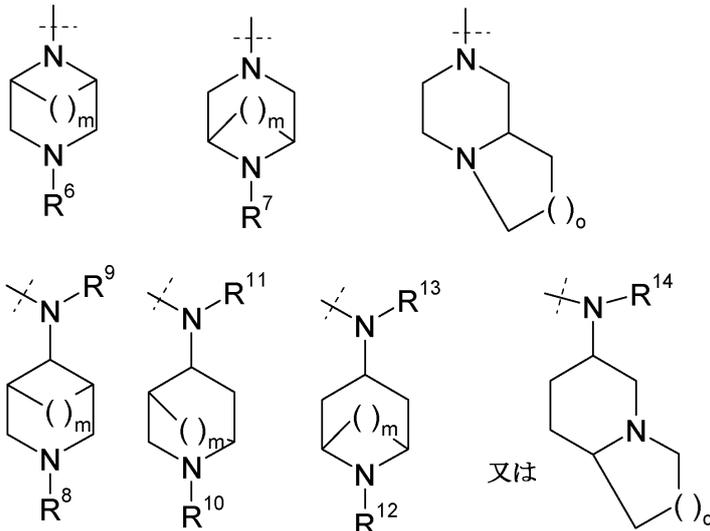
mは、1、2又は3である]であるか;

あるいは

R¹ は、A₁ [ここで、A₁ は、

【0005】

【化3】



10

20

30

40

50

であり；

式中、 $R^6 \sim R^{14}$ は、各々独立して

H、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば OCH_3 ）、Ar（例えばフェニル）、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{1-4} -アルキル（例えば CH_3 ）、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば OCH_3 ）、Ar（例えばフェニル）、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルケニル、

非置換であるか、あるいはF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば OCH_3 ）、若しくはAr（例えばフェニル）又はその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルキニル、

非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている3～10個、好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えばシクロペンチル）、

非置換であるか、あるいはシクロアルキル部分及びノ又はアルキル部分においてハロゲン、オキソ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている、4～16個、好ましくは4～12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル（例えばシクロペンチルメチル、シクロプロピルメチルなど）、

Ar-アルキル（例えばベンジル）、あるいは

Het-アルキル（例えばチエニルメチル）であり；

ここで、

Arは、

非置換であるか、あるいは

1～8個の炭素原子を有するアルキル、

1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、

ハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、

アミノ、

シアノ、

ヒドロキシル、

ニトロ、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、

1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、

1～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、

2～8個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、

3～8個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、

1～8個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、

ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、

カルボキシ、

アルコキシカルボニル、

アルキルアミノカルボニル、

アシルアミド（例えばアセトアミド）、

アシルオキシ（例えばアセトキシ）、

1～8個の炭素原子を有するアルキルチオ、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、

1～8個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、

スルホ、

10

20

30

40

50

スルホニルアミノ、

H e t、

シクロアルキルアミノ（ここで、シクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有し、かつハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

アリーロキシ（ここで、アリール部分は、6～10個の炭素原子を含み（例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル）、かつハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

アリールチオ（ここで、アリール部分は、6～10個の炭素原子を含み（例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル）、かつハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

シクロアルキルオキシ（ここで、シクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有し、かつハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、又は

その組合せにより1回以上置換されている6～10個の炭素原子を含むアリール基であり；

A r - アルキルは、

アリール - アルキレン基（例えばベンジル、フェネチル、フェンプロピル）（ここで、アルキレン部分は、1～4個の炭素原子を含み、かつ非置換であるか、又はハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、若しくはチオにより1回以上置換されており、そしてアリール部分は上記で定義されるA rである）であり；そして

H e tは、

完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、非置換であるか、あるいは

1～8個の炭素原子を有するアルキル、

1～8個の炭素原子を有するアルコキシ、

ハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、

アミノ、

シアノ、

10

20

30

40

50

ヒドロキシル、
ニトロ、

1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、
1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルコキシ、
1 ~ 8 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、
2 ~ 8 個の炭素原子を有するヒドロキシアルコキシ、
3 ~ 8 個の炭素原子を有するアルケニルオキシ、
1 ~ 8 個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ、
ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、
カルボキシ、

10

アルコキシカルボニル、
アルコキシカルボニルメチル、
アルキルアミノカルボニル、
アシルアミド（例えばアセトアミド）、
アシルオキシ（例えばアセトキシ）、
1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルチオ、
1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルスルフィニル、
1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル、
オキソ、

スルホ、

20

スルホニルアミノ、

シクロアルキルアミノ（ここで、シクロアルキル基は、3 ~ 7 個の炭素原子を有し、かつハロゲン（F、Cl、Br 若しくは I、好ましくは F 若しくは Cl）、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、COR^{1,7}、CSR^{1,7}、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

アリール（6 ~ 10 個の炭素原子を含み（例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル）、かつハロゲン（F、Cl、Br 若しくは I、好ましくは F 若しくは Cl）、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、COR^{1,7}、CSR^{1,7}、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

30

アリール - アルキレン基（例えばベンジル、フェネチル、フェンプロピル）（ここで、アリール部分は 6 ~ 10 個の炭素原子を含み、アルキレン部分は 1 ~ 4 個の炭素原子を含み、そして非置換であるか、又はハロゲン（F、Cl、Br 若しくは I、好ましくは F 若しくは Cl）、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、COR^{1,7}、CSR^{1,7}、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ若しくはチオにより 1 回以上置換されている）、

40

アリールオキシ（ここで、アリール部分は、6 ~ 10 個の炭素原子を含み（例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル）、かつハロゲン（F、Cl、Br 若しくは I、好ましくは F 若しくは Cl）、1 ~ 8 個の炭素原子を有するアルキル、1 ~ 8 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は 1 ~ 8 個の C 原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々 1 ~ 8 個の炭素原子を有する）、COR^{1,7}、CSR^{1,7}、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

50

アリールチオ（ここで、アリール部分は、6～10個の炭素原子を含み（例えばフェニル、ナフチル、ピフェニル）、かつハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

シクロアルキルオキシ（ここで、シクロアルキル基は、3～7個の炭素原子を有し、かつハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ又はチオにより場合により置換されている）、

複素環式基（完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、非置換であるか、又はハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、若しくはチオにより1回以上置換されている）（例えばフリル、チエニル、メチルチエニル、ピチエニル、ベンジルピラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル）、

複素環式-アルキル基（ここで、複素環部分は完全飽和、部分飽和又は完全不飽和であり、少なくとも1個の環原子がN、O又はS原子である5～10個の環原子を有し、アルキル部分は1～4個の炭素原子を含むアルキレン基であり、ここで、該複素環式-アルキル基は非置換であるか、あるいはハロゲン（F、Cl、Br若しくはI、好ましくはF若しくはCl）、1～8個の炭素原子を有するアルキル、1～8個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する）、ジアルキルアミノ（ここで、アルキル部分は、各々1～8個の炭素原子を有する）、COR¹⁷、CSR¹⁷、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、又はチオにより1回以上置換されている）（例えばピペリジニルエチル）、又は

その組み合わせにより1回以上置換されている複素環式基であり；

R¹⁵及びR¹⁶は、各々独立して

H、

Ar、

Ar-アルキル（例えばベンジル、フルオロベンジル、メトキシベンジル、フェネチル、フェンプロピル）、

Het、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えばOCH₃）、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ（例えばジエチルアミノ）、C₃₋₈-シクロアルキル、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されているC₁₋₄-アルキル（例えばCH₃）、

非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、1～4個の炭素原子を有するアルキル、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている3～10個、好ましくは3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル（例えばシクロペンチル）、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、1～4個の炭素原子を有するアルコ

10

20

30

40

50

キシ（例えば OCH_3 ）、Ar（例えばフェニル）、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルケニル、あるいは

非置換であるか、あるいはF、Cl、Br、I、CN、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば OCH_3 ）、若しくはAr（例えばフェニル）又はその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルキニルであり；

R^{17} は、H、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば OCH_3 ）、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{16} 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{1-6} -アルキル（例えば CH_3 ）、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば OCH_3 ）、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルケニル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば OCH_3 ）、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-6} -アルキニル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば OCH_3 ）、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、非置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{3-8} -シクロアルキル、

非置換であるか、又はF、Cl、Br、I、CN、OH、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ（例えば、 OCH_3 ）、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、SH、 SR^{15} 、 SOR^{15} 、非置換 C_{3-8} -シクロアルキル、 SO_2R^{15} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、Ar、Het、若しくはその組み合わせにより1回以上置換されている C_{4-8} -シクロアルキルアルキルであり、

mは、上記のとおりであり；そして

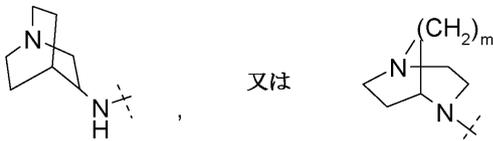
oは、1又は2である]であるか；

あるいは

R^1 は、

【0006】

【化4】



（式中、mは、上記のとおりである）である}。

【0007】

WO 2005/063767、WO 2005/092890、WO 2005/111038、WO 2006/001894及びWO 2006/069097に記載されている式(1)の化合物は、中枢神経系においてみられる高度に分化した受容体に作用する、ニコチン性 $\alpha 7$ 受容体部分アゴニストとしての経口剤としてのその可能性を判定するために研究されている。この受容体に作用する化合物は、アルツハイマー病及び統合失調症、ならびに他の精神障害及び神経障害の処置に有益である可能性がある。

【0008】

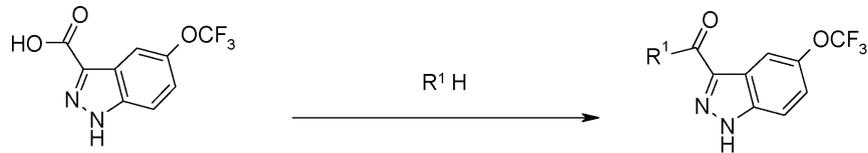
(1)を調製する方法は、WO 2005/063767、WO 2005/092890、WO 2005/111038、WO 2006/001894及びWO 2006/069097にも記載されており、これらは、式(1)の化合物が、以下

においてスキーム 1 に示すように、適切なピシクロ塩基 $R^1 H$ (ここで、 R^1 は上記で定義されるとおりである) 及び 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - 3 - インダゾールカルボン酸 (3) から調製できることを開示している。

【 0 0 0 9 】

【 化 5 】

スキーム 1



5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (3)

(1)

10

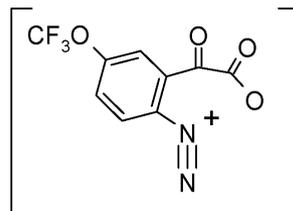
【 0 0 1 0 】

化合物 (3) は、式 (1) の化合物を合成するための主要な中間体である。中間体 (3) の合成経路は、WO 2005/063767、WO 2005/092890、WO 2005/111038、WO 2006/001894 及び WO 2006/069097 に開示されている。この合成経路は、中程度の収率での 5 - トリフルオロメトキシイサチンのジアゾ化反応を含む。しかしながら、このような芳香族ジアゾニウム塩 (5) は、5 を超える温度では一般に安定ではなく (Richard C. Wedlich, Chemical Engineering Progress, October 2001)、ラージスケールの調製にはあまり好適ではない。

20

【 0 0 1 1 】

【 化 6 】



ジアゾニウム中間体 (5)

30

【 0 0 1 2 】

したがって、(3) を調製するための新規で効率的な方法が求められている。

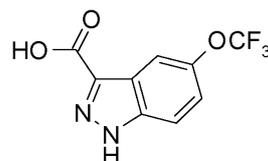
【 0 0 1 3 】

発明の概要

本発明は、式：

【 0 0 1 4 】

【 化 7 】



(3)

40

で示される化合物 (3) の調製方法であって、以下：

(a) 溶媒中、5 - トリフルオロメトキシイサチンをケトン保護試薬と反応させてケトンが保護された化合物を得る工程；

50

(b) 不活性溶媒中、工程(a)からのケトンが保護された化合物を求電子アミノ化試薬で処理して求電子的にアミノ化された化合物を得る工程；及び

(c) 塩基性条件下、工程(b)からの求電子的にアミノ化された化合物を加水分解して開環中間体を形成し、中間体を酸水溶液で処理して中間体を閉環し、ケトン保護試薬を除去して(3)を得る工程

を含む方法を提供する。

【0015】

発明の詳細な説明

本明細書で使用されるとき、以下の用語は、以下に示す意味を有する。

【0016】

用語「不活性有機溶媒」は、化学的に反応を妨げない溶媒を指す。

【0017】

薬学的に許容しうる担体、賦形剤などの用語「薬学的に許容しうる」は、特定の化合物を投与する被検者に対して薬理的に許容することができかつ実質的に非毒性であることを意味する。

【0018】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性及び性質を保持する慣用の酸付加塩又は塩基付加塩を指し、好適な非毒性有機若しくは無機酸又は有機若しくは無機塩基から形成される。酸付加塩の例としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸に由来のもの、ならびに有機酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸由来のものなどが挙げられる。塩基付加塩の例としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、第4級水酸化アンモニウム、例えば、水酸化テトラメチルアンモニウム由来のものなどが挙げられる。医薬化合物(例えば、薬物)の塩への化学修飾は、化合物の物理的及び化学的安定性、吸湿性及び溶解性を改善するための薬化学者に周知の技術である。例えば、H. Ansel et.al, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) at pp. 196 and 1456-1457参照。

【0019】

用語「プロドラッグ」は、薬理効果を示す前に変換を受ける化合物を指す。薬学上の問題を克服するための薬物の化学修飾は、「薬物潜在化(drug latentiation)」とも称される。薬物潜在化は、インビボでの酵素による攻撃を受けると親化合物を遊離する新規な化合物を形成するための、生物学的に活性な化合物の化学修飾である。親化合物の化学的变化(chemical alterations)は、物理化学的特性の変化が吸収、分布及び酵素代謝に影響するような変化である。また、薬物潜在化の定義はまた拡大されて、親化合物の非酵素的再生も含むようになっている。再生は、加水分解的、解離的、及び必ずしも酵素が介在しない他の反応の結果として生じる。用語プロドラッグ、潜在化薬物(latentiated drugs)、及び生物可逆的誘導体は、交換可能に使用される。推論により、潜在化とは、インビボでの生物活性親分子を再生するのに関与する時間差要素又は時間成分を示唆する。用語プロドラッグは、潜在化薬物誘導体、ならびに、投与後に、受容体と結合する実際の物質に変換する物質を含む点で全般的である。用語プロドラッグは、薬理作用を示す前に生体内変化を受ける薬剤の総称である。

【0020】

本発明は、安全で、容易にスケラブルなジアゾニウムフリーの経路を介して、主要中間体5-(トリフルオロメトキシ)-1H-3-インダゾールカルボン酸(3)を調製する新規な方法を提供する。新規な方法は、以下のスキーム2に記載されている市販の5-(トリフルオロメトキシ)イサチン(4)から出発して、3工程で(3)を提供する。

【0021】

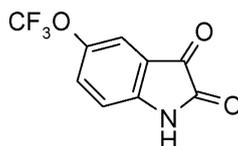
10

20

30

40

【化 8】



(4)

【 0 0 2 2 】

(4)における反応性ケトン官能基を、溶媒中、ケトン保護試薬で保護してケトンが保護された化合物を形成することができる。本発明における後の反応を妨げない任意のケトン保護試薬を用いてよい。ケトン保護試薬でのケトンの保護は周知であり、例えば、Green's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, J.F. Wuts et al., Wiley InterScience, 2006, Chapter 4で論じられている。ケトンが保護された化合物の例証的な非制限的例は、ジアルキルケタール及び環状ケタールを含む。ジアルキルケタールは、ジメトキシケタール、ジエトキシケタール、混合ジアルキルケタールなどを含む。環状ケタールは、1,3-ジオキサランケタールなどを含む。

10

【 0 0 2 3 】

好ましくは、ケトン保護試薬はHC(OEt)₃/EtOHであり、好ましいケトンが保護された化合物は以下のスキーム2に記載のジエトキシケタール(ジエチルアセタール)、3,3-ジエトキシ-5-トリフルオロメトキシイサチン(7)である。好ましくは、ケトンが保護された化合物は、(4)と、酸カチオン交換樹脂、例えば、Amberlite(登録商標)FPC22H樹脂と、HC(OEt)₃と、無水エタノールとの混合物を加熱還流することにより調製する。酸カチオン交換樹脂は強酸カチオン交換樹脂であることができる。

20

【 0 0 2 4 】

ケトンが保護された化合物を、次に不活性溶媒中、求電子アミノ化試薬で処理して、求電子的にアミノ化された化合物を得る。本発明における後の反応を妨げない任意の求電子アミノ化試薬を用いてよい。求電子アミノ化試薬でのアミンの求電子的アミノ化は、周知である。求電子アミノ化試薬の例証的な非制限的例は、アミノ基、アルキルアミノ基及びアシルアミノ基を含む。好ましい求電子アミノ化剤は、クロロアミン、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸、窒素原子において非置換であるオキサジリジン、及びN-アシルオキサジリジンなどである。

30

【 0 0 2 5 】

好ましくは、求電子アミノ化試薬は4-ニトロベンゾイルO-ヒドロキシルアミンであり、求電子的にアミノ化された化合物は以下のスキーム2に記載のN-アミノ-3,3-ジエトキシ-5-トリフルオロメトキシイサチン(6)である。好ましくは、求電子的にアミノ化された化合物は、(7)とN-メチルピロリドンとを順次混合し、混合物に、< 25 で、テトラヒドロフラン中のカリウムtert-ブトキシド溶液を加え、次に混合物に、N-メチルピロリドン中の4-ニトロベンゾイルO-ヒドロキシルアミンを加えて調製する。

40

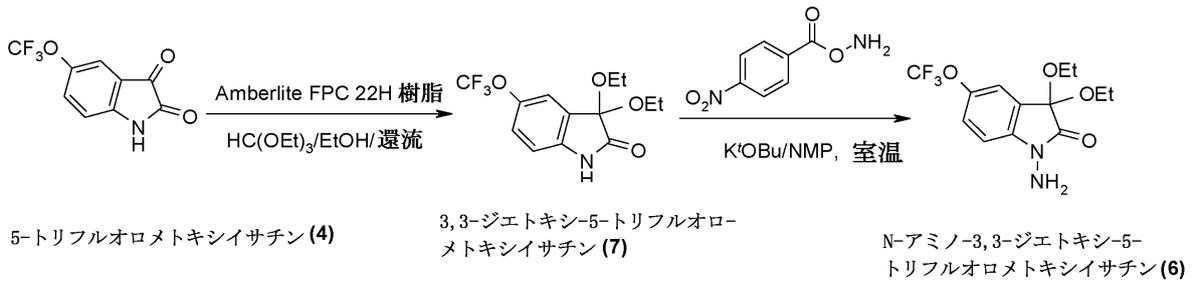
【 0 0 2 6 】

ワンポット反応において、求電子的にアミノ化された化合物を、次に塩基性条件下で加水分解して開環中間体を形成し、中間体を次に酸水溶液で処理して中間体を閉環し、ケトン保護試薬を除去して、以下のスキーム2に記載したような(3)を得る。好ましくは、加水分解は、塩基性条件下、水酸化ナトリウム水溶液で実施し、中間体を< 5 で酢酸水溶液で処理する。

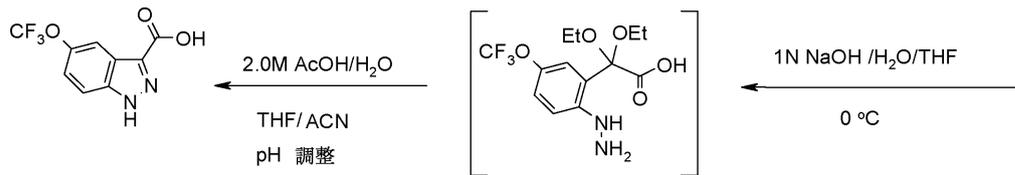
【 0 0 2 7 】

【化9】

スキーム2



10



20

【0028】

好ましい実施態様では、化合物(6)は、以下に記載する市販の(4)から出発して2工程で調製することができる。最初に、中間体(7)は、強酸性樹脂の存在下で、エタノール中、オルトギ酸トリエチルとともに(4)を加熱還流することにより調製することができる。

【0029】

【化10】



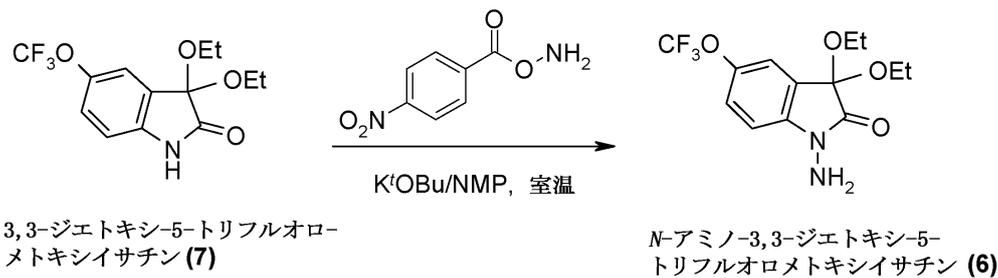
30

【0030】

N-メチルピロリドン(NMP)中、20で、カリウム-t-ブトキシドの存在下、O-ベンゾイルヒドロキシルアミン誘導体を用いた(7)の求電子アミノ化により、(6)を得る。

【0031】

【化11】



40

【0032】

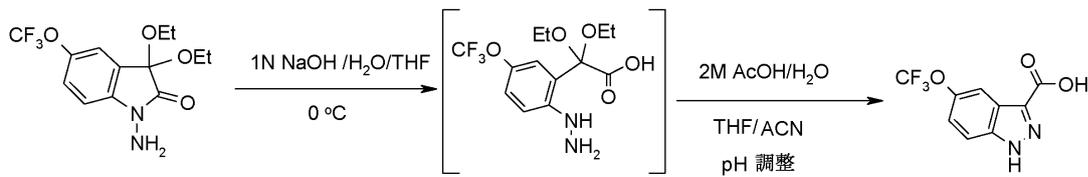
最終反応は、テトラヒドロフラン(THF)中、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いた

50

(6) のワンポット塩基触媒開環後、2 M 酢酸によるジエチルアセタール基の除去と中間体の環化により、(3) を優れた収率及び純度で得ることである。

【0033】

【化12】



N-アミノ-3,3-ジエトキシ-5-
トリフルオロメトキシイサチン (6)

5-(トリフルオロメトキシ)-1H-3-インダゾール
カルボン酸 (3)

10

【0034】

上記したように、本発明の化合物は、WO 2005/063767、WO 2005/092890、WO 2005/111038、WO 2006/001894及びWO 2006/069097に記載の順序に従って、式(I)の化合物を調製するのに使用することができる。特に、式(I)のビスクロアミドは、カルボン酸、例えば、化合物(3)及び式R¹-Hのビスクロアミンから、標準的なペプチドカップリング剤、例えば、HBTU(O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスファート)、HATU(2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートメタンアミニウム)、又はHOBT(N-ヒドロキシベンゾトリアゾール)及びEDCI(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を用いて調製するか、又は酸を対応する酸塩化物に変換後、ビスクロアミンと反応させることにより調製することができる(Macor, J.E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R.A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; and J. E. Macor et al., "The 5-HT3-Antagonist Tropicsetron (ICS 205-930) was a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist," Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321)。カップリングは、一般に、室温で18~24時間行う。好ましくは、室温は、18~25℃を意味する。次に、得られた付加物を、当業者により実施される標準的方法、例えば、クロマトグラフィー又は再結晶化により単離及び精製する。

20

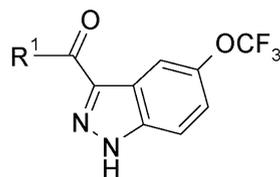
30

【0035】

本発明の別の実施態様は、式(3)の化合物を、ペプチドカップリング試薬の存在下で、式R¹-Hのビスクロアミンと反応させて、式(1)：

【0036】

【化13】



(1)

40

(式中、R¹は、上記で定義されるとおりである)
で示される化合物を得るための、上記で定義される方法に関する。

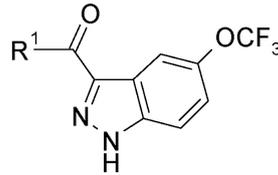
【0037】

別の実施態様は、式(3)の化合物を、その対応する酸塩化物に変換し、それを、ペプチドカップリング試薬の存在下で、式R¹-Hのビスクロアミンと反応させて、式(1)：

【0038】

50

【化14】



(1)

(式中、R¹は、上記で定義されるとおりである)
 で示される化合物を得るための、上記で定義される方法に関する。

10

【0039】

好ましくは、カップリング試薬は、HBTU、HATU、又はHOBT及びEDCIである。さらに、カップリング反応は室温で行うことが好ましい。R¹は、(3S)-アザピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルであることも好ましい。好ましくは、式(1)の化合物は、N-[(3S)-1-アザピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド、より好ましくはN-[(3S)-1-アザピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド塩酸塩である。

【0040】

20

本発明の化合物は、以下に記載する実施例に従って調製することができる。実施例は、本発明の化合物及び組成物の調製を実証する目的で提示するものであるが、これらを制限するものではない。

【0041】

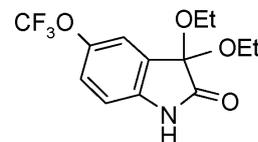
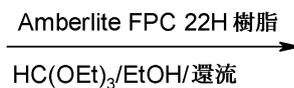
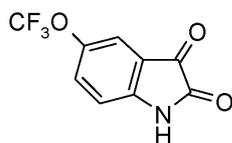
実施例

実施例1

エタノールでの5-トリフルオロメトキシイサチン(4)のケタール化(工程1)

【0042】

【化15】



5-トリフルオロメトキシイサチン(4)

3,3-ジエトキシ-5-トリフルオロメトキシイサチン(7)

30

【0043】

熱電対、窒素入口/バブラー、凝縮器及びメカニカルスターラーを備えた1Lの四つ口ジャケットフラスコに、5-トリフルオロメトキシイサチン(4)(例えば、Aldrich社製市販品)50gと、Amberlite(登録商標)FPC22H樹脂25gを入れた。

40

【0044】

樹脂は、トルエン(200ml/100g)とともに3回蒸留し、真空下、40℃で一晩乾燥させた。HC(OEt)₃ 43ml及び無水エタノール400ml量を使用した。反応混合物を、加熱還流した。バッチ温度は76.5℃であり、ジャケットを90℃に設定した。混合物を還流保持し、HC(OEt)₃ 21.5ml量を、90分、180分及び300分の間隔で入れた。混合物をさらに2時間保持し、バッチを20℃に冷却し、セライトベッドを通して濾過した。溶液を集め、真空下で蒸留乾固した。粗残留物を、1:10 EtOAc/ヘプタン80mlに再スラリー化し、0℃で1時間攪拌し、濾過して生成物を集めた。中間体(7)を、収率80%及びHPLC純度>99%で得た。

50

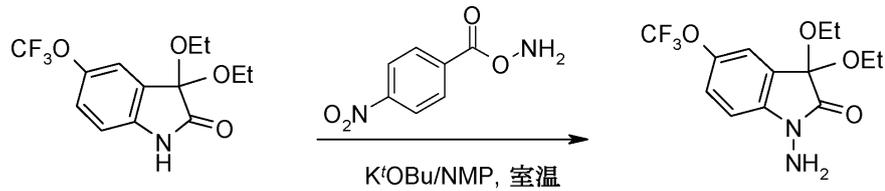
【 0 0 4 5 】

実施例 2

O - ベンゾイルヒドロキシルアミンでの 3 , 3 - ジエトキシ - 5 - トリフルオロメトキシイサチン (7) のアミノ化 (工程 2)

【 0 0 4 6 】

【 化 1 6 】



3,3-ジエトキシ-5-トリフルオロ-
メトキシイサチン (7)

N-アミノ-3,3-ジエトキシ-5-
トリフルオロメトキシイサチン (6)

10

【 0 0 4 7 】

熱電対、窒素入口 / バブラー、凝縮器及びメカニカルスターラーを備えた 1 L の四つ口ジャケットフラスコに、3 , 3 - ジエトキシ - 5 - トリフルオロメトキシイサチン (7) 52 . 8 g 及び無水 N - メチルピロリドン (NMP) 300 ml を入れた。混合物を攪拌して、明澄な明褐色溶液を形成した。THF 中、1 M カリウム tert - ブトキシド溶液 227 . 0 ml 量を、 < 25 で滴加して入れ、添加が完了した後、その温度で 1 時間保持した。次に、4 - ニトロベンゾイル O - ヒドロキシルアミン 44 . 4 g 量を、NMP 100 ml 中の溶液として入れ、添加が完了した後、混合物を 2 時間攪拌した。反応を、温度 < 25 で、水 300 ml でクエンチした。水層を EtOAc 2×150 ml で抽出し、合わせた有機層を NaHCO₃ 溶液 100 ml、それから水 3×200 ml 及びブライン 200 ml で洗浄した。有機溶液を、濃縮乾固し、さらに精製することなく実施例 3 で使用した。

20

【 0 0 4 8 】

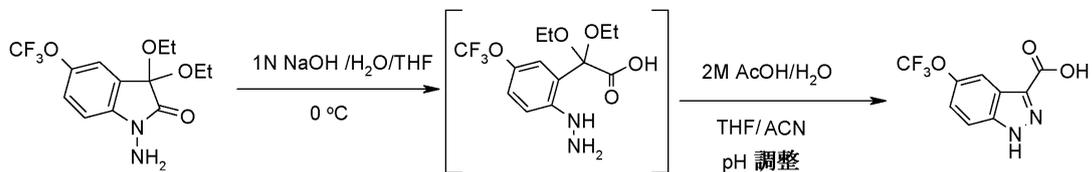
実施例 3

N - アミノ - 3 , 3 - ジエトキシ - 5 - トリフルオロメトキシイサチン (6) の開環、脱保護及び再環化 (工程 3)

30

【 0 0 4 9 】

【 化 1 7 】



N-アミノ-3,3-ジエトキシ-5-
トリフルオロメトキシイサチン (6)

5-(トリフルオロメトキシ)-1H-3-
インダゾール-3-カルボン酸 (3)

40

【 0 0 5 0 】

熱電対、窒素入口 / バブラー、凝縮器及びメカニカルスターラーを備えた 1 L の四つ口ジャケットフラスコに、実施例 2 から粗 N - アミノ - 3 , 3 - ジエトキシ - 5 - トリフルオロメトキシイサチン (6) 及び THF 300 ml を入れた。混合物を攪拌して溶液を形成し、次に 0 に冷却した。1 N NaOH 溶液 300 ml 量を、温度 < 5 でゆっくりと入れた。混合物を、0 で 2 時間攪拌した。アセトニトリル 300 ml 量をバッチにゆっくりと入れ、反応物の最終 pH が 4 に到達するまで、温度 < 5 での滴加により、2 . 0 M 酢酸水溶液で、0 で、反応をクエンチした。添加が完了した後、反応物を室温まで暖め、一晩保持した。有機溶媒を室温で蒸留し、反応混合物を EtOAc 300×150 ml で抽出した。合わせた有機層を、水 3×100 ml、それからブライン 100 ml で洗浄した

50

。有機層を、濃縮乾固し、1 : 10 EtOAc / ヘプタンに再スラリー化し、1 時間攪拌し、次に濾過して最終生成物を集めた。化合物 (4) 基準で、総収率は 70 %、HPLC 純度 98.5 % であった。

【 0051 】

本発明のいくつかの実施態様を説明したが、基本的な構成を変更して、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明を利用する他の実施態様を提供することができるのは明らかである。全てのこのような修正及び変更は、例として提示された特定の実施態様ではなく添付の特許請求の範囲に定義される本発明の範囲内に含まれるものであることが意図される。

【 0052 】

一般的手順 A

3 - アミノキヌクリジンとカルボン酸をカップリングして対応するカルボキサミドを形成する方法

N, N - ジメチルホルムアミド (65 mL) 中のカルボン酸 (16.1 mmol) の溶液に、HBTU (16.1 mmol) 又は HATU (16.1 mmol)、触媒量のジメチルアミノピリジン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (96.6 mmol) 及び 4 活性化モレキュラーシーブ (2.6 g) を加えた。反応混合物を、窒素下、室温で 2 時間維持し、次に 3 - アミノキヌクリジン二塩酸塩 (16.1 mmol) を加えた。18 時間後、溶媒を減圧下で除去した。油状残留物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL) とジクロロメタン (100 mL) とに分配した。水層をさらに 9 / 1 ジクロロメタン / メタノール (5 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー [90 / 10 / 1 ジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウム又は 1 / 1 ~ 0 / 1 酢酸エチル / (70 / 30 / 1 酢酸エチル / メタノール / 水酸化アンモニウム)]、又は分取 HPLC により精製して、生成物を収率 30 % ~ 70 % で得た。

【 0053 】

遊離塩基を、メタノールに溶解 (3.5 mL / mmol 出発酸) し、エーテル中の 1 N 塩酸 (3.5 mL / mmol 出発酸) で処理した。得られた懸濁液を、エーテルで希釈 (7 mL / mmol 出発酸) し、室温で 2 時間維持した。固体を濾取し、エーテルですすぎ、乾燥させ、塩酸塩を収率 40 ~ 60 % で得た。

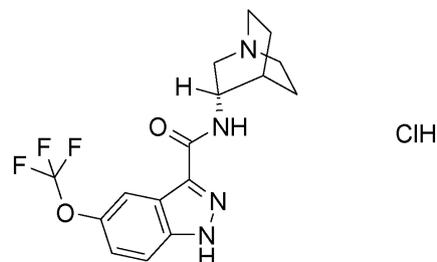
【 0054 】

実施例 4

N - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2.2.2] オクタ - 3 - イル] - 5 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド塩酸塩

【 0055 】

【 化 18 】



【 0056 】

標記化合物を、一般的手順 A を用いて、収率 60 % で調製した。LC / MS (EI) t_R 5.13、m / z 355 (M⁺ + 1)。

10

20

30

40

フロントページの続き

(72)発明者 ジ, ヤオホイ

中華人民共和国、シャンハイ 201901、バオシャン、ヤンハン、ヤンタイ 2エヌディー・
ビレッジ 26-501

(72)発明者 ラウルパリー, ティンマ

アメリカ合衆国、サウスカロライナ 29501、フローレンス、トレントン・ストリート 33
13

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2006/069097(WO, A1)

国際公開第2007/038367(WO, A1)

ORGANIC LETTERS, 2005年 5月19日, Vol.7 No.12, P.2449-2451

CHEMISCHE BERICHTE, 1924年, Vol.57, P.1123-1124

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 231/56

C07D 453/02

C07D 209/38

CAplus/REGISTRY(STN)