

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-543742

(P2008-543742A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-------------|-------------|
| C07D 413/12 (2006.01) | C07D 413/12 | 4C063 |
| C07C 273/18 (2006.01) | C07C 273/18 | 4H006 |
| C07B 53/00 (2006.01) | C07B 53/00 | G |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2008-511252 (P2008-511252) | (71) 出願人 | 598032106 |
| (86) (22) 出願日 | 平成18年5月9日 (2006.5.9) | | バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成19年12月27日 (2007.12.27) | | VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2006/017817 | | アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 139-4242, ケンブリッジ, ウ ェーバリー ストリート 130 |
| (87) 国際公開番号 | W02006/122072 | | 130 Waverly Street, Cambridge, Massachu setts 02139-4242, U . S. A. |
| (87) 国際公開日 | 平成18年11月16日 (2006.11.16) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 60/679, 022 | (74) 代理人 | 100078282 |
| (32) 優先日 | 平成17年5月9日 (2005.5.9) | | 弁理士 山本 秀策 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビアリアル尿素およびそのアナログの調製プロセス

(57) 【要約】

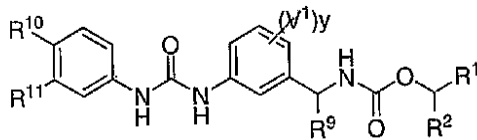
本発明は、ビアリアル (biaryl) 尿素誘導体およびそのアナログの調製プロセスに関する。本発明はまた、本発明のプロセスにおける中間体として有用な化合物を提供する。このプロセスは、IMP DHを阻害する化合物の調製に有用である。本発明によって提供される置換ビアリアル尿素誘導体およびそのアナログは、IMP DH酵素活性の阻害に有用であり、その結果として、IMP DH媒介性疾患の治療薬として有利に使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

(式中、

y は、0、1、2、または3であり、

R¹ および R² は、それぞれ、水素、-CF₃、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル-R⁷、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R⁷ または - R⁷ から独立して選択され、ここで、少なくとも1つの R¹ または R² は、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル-R⁷、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R⁷ または - R⁷ であり、

ここで、任意の前記アルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子が任意選択的且つ独立して R³ に置換されるか、

あるいは、R¹ および R² が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、前記テトラヒドロフラン環中の2個までの水素原子は、-OR⁶ または - R⁷ に任意選択的に置換され、

R³ は、それぞれ、ハロゲン、CN、-OR⁴、または N(R⁵)₂ から独立して選択され、

R⁴ は、水素、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル] - R⁷、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R⁷、-C(O)-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]、-C(O)-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、-C(O)-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル] - N(R⁸)₂、-C(O)-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - N(R⁸)₂、-P(O)(OR⁸)₂、-P(O)(OR⁸)(R⁸)、-C(O)R⁷、S(O)₂N(R⁵)₂、-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル] - CN、または - [(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - CN から選択され、

ここで、任意の前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル中の4個までの水素原子は、-C=O または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

Y は、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、SR⁸、S(O)R⁸、SO₂R⁸、NHR⁸、N(R⁸)₂、COOR⁸、または OR⁸ から選択され、

R⁵ は、それぞれ、水素、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル] - R⁷、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R⁷、-[(C₁~C₆)直鎖アルキル] - CN、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - CN、-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル] - OR⁴、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - OR⁴、-C(O)-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]、-C(O)-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、-C(O)-R⁷、-C(O)O-R⁷、-C(O)O-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、-C(O)O-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、-S(O)₂-(C₁~C₆)直鎖または分岐

20

30

40

50

アルキル、または $-S(O)_2 - R^7$ から独立して選択されるか、2つの R^5 部分は、同一の窒素原子と結合した場合、前記窒素原子と共に3～7員の複素環を形成し、ここで、前記複素環は、N、O、S、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ から独立して選択される1～3個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み、

ここで、任意の前記アルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^6 は、 $-C(O) - CH_3$ 、 $-CH_2C(O) - OH$ 、 $-CH_2 - C(O) - O - tBu$ 、 $-CH_2 - CN$ 、または $-CH_2 - C(CH_3)_2$ から選択され、

R^7 は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、前記環系は、

i. 各環がC、N、O、またはSから独立して選択される3～7個の環原子を含み、

ii. 4個以下の環原子がN、O、またはSから選択され、

iii. 任意の CH_2 が $C(O)$ に任意選択的に置換され、

iv. 任意のSが $S(O)$ または $S(O)_2$ に任意選択的に置換され、

v. 前記単環系中の3個までの水素原子または前記二環系中の6個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

R^8 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意の前記アルキルまたはアルケニル中の4個までの水素原子は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 $SR^{1,7}$ 、 $S(O)R^{1,7}$ 、 $SO_2R^{1,7}$ 、 $NHR^{1,7}$ 、 $N(R^{1,7})_2$ 、 $COOR^{1,7}$ 、または $OR^{1,7}$ に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、 $R^{1,7}$ は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、

R^9 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $(C_3 \sim C_6)$ 脂環式から選択され、

ここで、任意の前記アルキルまたは脂環式中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^{10} は、 R^8 、 $(CH_2)_n - Y$ 、または単環系から選択され、

ここで、前記環系中で、

i. 前記環がC、N、O、またはSから独立して選択される5～7個の環原子を含み、

ii. 4個以下の環原子がN、O、またはSから選択され、

iii. 任意の CH_2 が $C(O)$ に任意選択的に置換され、

iv. 任意のSが $S(O)$ または $S(O)_2$ に任意選択的に置換され、

v. 前記単環系中の3個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

n は、0、1、2、3、または4であり、

R^{11} は、 R^8 または $(CH_2)_n - Y$ から選択され、

V^1 は、それぞれ、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 $OR^{1,2}$ 、 $OC(O)R^{1,3}$ 、 $OC(O)$

$R^{1,2}$ 、 $OC(O)OR^{1,3}$ 、 $OC(O)OR^{1,2}$ 、 $OC(O)N(R^{1,3})_2$ 、 $OP(O)$

$(OR^{1,3})_2$ 、 $SR^{1,3}$ 、 $SR^{1,2}$ 、 $S(O)R^{1,3}$ 、 $S(O)R^{1,2}$ 、 $SO_2R^{1,3}$ 、 $SO_2R^{1,2}$ 、 $SO_2N(R^{1,3})_2$ 、 $SO_2NR^{1,2}R^{1,3}$ 、 $SO_3R^{1,3}$ 、 C

$(O)R^{1,2}$ 、 $C(O)OR^{1,2}$ 、 $C(O)R^{1,3}$ 、 $C(O)OR^{1,3}$ 、 $NC(O)C(O)R^{1,3}$ 、 $NC(O)C(O)R^{1,2}$ 、 $NC(O)C(O)OR^{1,3}$ 、 $NC(O)C(O)N(R^{1,3})_2$ 、 $C(O)N(R^{1,3})_2$ 、 $C(O)N(OR^{1,3})R^{1,3}$ 、 $C(O)N(OR^{1,3})R^{1,2}$ 、 $C(NOR^{1,3})R^{1,3}$ 、 $C(NOR^{1,3})R^{1,2}$ 、 $N(R^{1,3})_2$ 、 $NR^{1,3}C(O)R^{1,2}$ 、 $NR^{1,3}C(O)R^{1,3}$ 、 $NR^{1,3}C(O)R^{1,2}$ 、 $NR^{1,3}C(O)OR^{1,3}$ 、 $NR^{1,3}C(O)OR^{1,2}$ 、 $NR^{1,3}C(O)N(R^{1,3})_2$ 、 $NR^{1,3}C(O)NR^{1,2}R^{1,3}$ 、 $NR^{1,3}SO_2R^{1,3}$ 、 $NR^{1,3}SO_2R^{1,2}$ 、 $NR^{1,3}SO_2N(R^{1,3})_2$ 、 $NR^{1,3}SO_2NR^{1,2}R^{1,3}$ 、 $N(OR^{1,3})R^{1,3}$ 、 $N(OR^{1,3})R^{1,2}$ 、 $P(O)(OR^{1,3})N(R^{1,3})_2$ 、および $P(O)(OR^{1,3})_2$ から独立して選択され、

ここで、 R^{12} は、それぞれ、環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系または二環系であり、ここで、前記環系は、N、O、または S から選択される 4 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、ここで、前記 N、O、または S に隣接する CH_2 を $C(O)$ に置換することができ、 R^{12} は、それぞれ、 R^{11} から選択される 3 個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、 R^{13} は、それぞれ、H、($C_1 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルキル、または ($C_2 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、 R^{13} は、それぞれ、 R^{14} である置換基を任意選択的に含み、

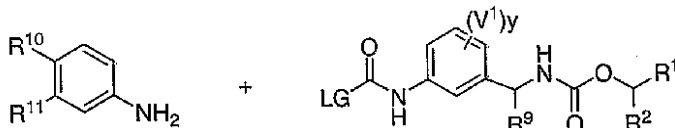
ここで、 R^{14} は、環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系または二環系であり、ここで、前記環系は、N、O、または S から選択される 4 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、ここで、前記 N、O、または S に隣接する CH_2 を $C(O)$ に置換することができ、 R^{14} は、それぞれ、H、($C_1 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルキル、($C_2 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルケニル、1, 2 - メチレンジオキシ、1, 2 - エチレンジオキシ、または (CH_2)_n - Z から独立して選択される 2 個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、Z は、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、S($C_1 \sim C_4$) - アルキル、SO($C_1 \sim C_4$) - アルキル、SO₂($C_1 \sim C_4$) - アルキル、NH₂、NH($C_1 \sim C_4$) - アルキル、N($(C_1 \sim C_4)$ - アルキル)₂、COOH、C(O)O($C_1 \sim C_4$) - アルキル、または O($C_1 \sim C_4$) - アルキルから選択され、

ここで、任意の R^{13} 中の任意の炭素原子は、O、S、SO、SO₂、NH、または N($C_1 \sim C_4$) - アルキルに任意選択的に置換される) の化合物またはその塩の調製プロセスであって、

前記プロセスは、式 I I の化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体を式 I I I の化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体：

【化 2】



III

II

(式中、

LG は、-OR¹⁶ であり、ここで、 R^{16} は、($C_1 \sim C_6$) 直鎖または分岐アルキル、($C_2 \sim C_6$) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、または環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系であり、ここで、前記環系は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、 R^{16} は、それぞれ、($C_1 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルキル、($C_2 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルケニル、または (CH_2)_n - Z から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含み、

V^1 、 y 、 n 、Z、 R^1 、 R^2 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{15} は、上記定義の通りであり、

但し、 R^{16} は、ハロ置換 ($C_2 \sim C_3$) 直鎖アルキルではない)

と、適切な条件で反応させる工程を含む、プロセス。

【請求項 2】

前記適切な条件が、適切な極性または非極性で非プロトン性の実質的に無水の溶媒またはその混合物を含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

前記溶媒が、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、*n*-酢酸ブチル、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、1 - メチル - 2 - ピロリドン (NMP)、N, N, - ジメチルアセトアミド (DMAC)、メチル

10

20

30

40

50

スルホキシド (DMSO)、アセトン、メチルエチルケトンまたは2-ブタノン (MEK)、メチルイソブチルケトンまたは4-メチル-2-ペンタノン (MIBK)、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、アセトン、トルエン、トリフルオロトルエン、ベンゼン、クロロベンゼン、またはジクロロベンゼンから選択される、請求項2に記載のプロセス。

【請求項4】

前記溶媒が、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、n-酢酸ブチル、またはアセトニトリルから選択される、請求項3に記載のプロセス。

【請求項5】

前記適切な条件が、有機塩基、無機塩基、または有機塩基と無機塩基との適切な組み合わせから選択される適切な塩基を含む、請求項1に記載のプロセス。

10

【請求項6】

前記有機塩基が、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、2,6-ルチジン、メチルピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1-メチルイミダゾール、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン、または1,1,3,3-テトラメチルグアニジンから選択される、請求項5に記載のプロセス。

【請求項7】

前記有機塩基が、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、または4-ジメチルアミノピリジンから選択される、請求項6に記載のプロセス。

20

【請求項8】

前記無機塩基が、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Li_2CO_3 、 NaHCO_3 、または KHCO_3 から選択される、請求項5に記載のプロセス。

【請求項9】

前記適切な条件は有機塩基や無機塩基を含まない、請求項1に記載のプロセス。

【請求項10】

前記適切な条件は、実質的に不活性な雰囲気下で反応混合物を約30 ~ 約180 で約1時間 ~ 約48時間加熱することを含む、請求項1に記載のプロセス。

【請求項11】

前記反応混合物を、実質的に不活性な雰囲気下にて約50 ~ 約100 で約5時間 ~ 約30時間加熱する、請求項10に記載のプロセス。

30

【請求項12】

以下の1つまたは複数の工程：

(i) 前記化合物を適切な溶媒の適切な混合物中にて約30 ~ 約100 で加熱し、その後前記混合物を冷却することによって前記式Iの化合物を精製する工程、

(ii) 前記混合物から沈殿した固体を濾過する工程、

(iii) 前記固体を適切な溶媒でリンスする工程、および

(iv) 前記式Iの化合物を約室温 ~ 約100 で真空乾燥させる工程

を含む、請求項1に記載のプロセス。

40

【請求項13】

(i) 前記式Iの化合物を極性非プロトン性溶媒および極性プロトン性溶媒を含む適切な溶媒混合物中で約40 ~ 約80 に加熱し、前記混合物を約室温に冷却し、

(iii) 前記工程(ii)由来の沈殿した固体を極性プロトン性溶媒でリンスし、

(iv) 前記化合物を30 ~ 約80 で真空乾燥させる、請求項12に記載のプロセス

。

【請求項14】

yは0であり、

R^1 および R^2 が一緒になって3-テトラヒドロフラニル環を形成し、

R^9 は水素であり、

50

R^{10} は、単環系であり、ここで、前記単環系は 5 個の環原子を含み、ここで、2 個以下の環原子は、N、O、または S から選択され、ここで、前記環系中の 2 個までの水素原子は V^1 に任意選択的に置換され、

R^{11} は $(CH_2)_n - Y$ であり、ここで、 n は 0 であり、 Y は OR^8 であり、 R^8 は $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキルである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 15】

R^{10} は 5 - オキサゾリルであり、

R^{11} はメトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^{16} は、 $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキルまたは $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含むフェニル環である、請求項 14 に記載のプロセス。

10

【請求項 16】

R^{10} は 5 - オキサゾリルであり、

R^{11} はメトキシであり、

R^{16} はフェニル環である、請求項 15 に記載のプロセス。

【請求項 17】

y は 0 であり、

R^1 または R^2 は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、または $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ から選択されるか、ここで、 R^1 および R^2 が一緒になって 3 - テトラヒドロフラン部分形成し、

20

R^9 は、水素、 (S) - メチル、 (S) - エチル、または (S) - ヒドロキシメチルであり、

R^{10} は、 $-CN$ または 5 - オキサゾリルから選択され、

R^{11} は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 18】

R^1 または R^2 はエチルであり、 R^1 または R^2 の他方は $-CH_2CN$ であり、

R^9 は (S) - メチルであり、

R^{10} は $-CN$ または 5 - オキサゾリルから選択され、

30

R^{11} はメトキシである、請求項 17 に記載のプロセス。

【請求項 19】

R^{16} は環あたり 6 員からなる単環系であり、ここで、前記環系は、N、O、または S から選択される 2 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、 R^{16} は、それぞれ、 $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキルまたは $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 20】

R^{16} は $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキルまたは $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含むフェニル環である、請求項 1 に記載のプロセス。

40

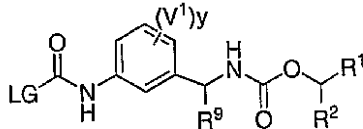
【請求項 21】

R^{16} はフェニル環である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 22】

式 II :

【化3】



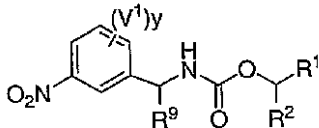
II

の化合物の調製プロセスであって、以下の工程：

(a) 式 V :

10

【化4】

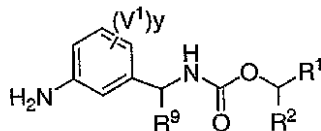


V

の化合物を適切な接触水素化条件下で変換させて、式 I V :

【化5】

20



IV

の化合物またはその塩を得る工程、および

(b) 前記式 I V の化合物を式 $LG C(O) X^1$ の化合物と適切な条件下で反応させる工程を含み、ここで、

X^1 はハロゲンであり、

LG は、 $-OR^{16}$ であり、ここで、 R^{16} は、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、または環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系であり、ここで、前記単環系は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、 R^{16} は、それぞれ、 $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、 $(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニル、または $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含み、

30

ここで、Z は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 $S(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $SO(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $SO_2(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $N((C_1 \sim C_4) - アルキル)_2$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、または $O(C_1 \sim C_4)$ - アルキルから選択され、n は、0、1、2、3、または 4 であり、

40

R^1 および R^2 は、それぞれ、水素、 $-CF_3$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル - R^7 ； $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R^7 、または $-R^7$ から独立して選択され、ここで、少なくとも 1 つの R^1 または R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル - R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R^7 、または R^7 であり、

ここで、任意の前記アルキル、アルケニル、またはアルキニル中の 4 個までの水素原子は、 R^3 に任意選択的に独立して置換されるか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、前記テトラヒドロフラン環中の 2 個までの水素原子は、 $-OR^6$ または $-R^7$ に任意選択的に

50

置換され、

R^3 は、それぞれ、ハロゲン、 CN 、 $-OR^4$ 、または $N(R^5)_2$ から独立して選択され、

R^4 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-R^7$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-R^7$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-N(R^8)_2$ 、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-N(R^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)(R^8)$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-CN$ 、または $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-CN$ から選択され、

ここで、任意の前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル中の 4 個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

Y は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $COOR^8$ 、または OR^8 から選択され、

R^5 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-R^7$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-R^7$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖アルキル] $-CN$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-CN$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-OR^4$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-OR^4$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)O-R^7$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-S(O)_2-R^7$ から独立して選択されるか、2 つの R^5 部分は、同一の窒素原子と結合した場合、前記窒素原子と共に 3 ~ 7 員の複素環を形成し、ここで、前記複素環は、 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ から独立して選択される 1 ~ 3 個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み、

ここで、任意の前記アルキル、アルケニル、またはアルキニル中の 4 個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^6 は、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)-O-tBu$ 、 $-CH_2-CN$ 、または $-CH_2-C-CH$ から選択され、

R^7 は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、前記環系は、

i . 各環が C 、 N 、 O 、または S から独立して選択される 3 ~ 7 個の環原子を含み、

ii . 4 個以下の環原子が N 、 O 、または S から選択され、

iii . 任意の CH_2 が $C(O)$ に任意選択的に置換され、

iv . 任意の S が $S(O)$ または $S(O)_2$ に任意選択的に置換され、

v . 前記単環系中の 3 個までの水素原子または前記二環系中の 6 個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

R^8 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意の前記アルキルまたはアルケニル中の 4 個までの水素原子は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^{17} 、 $S(O)R^{17}$ 、 SO_2R^{17} 、 NHR^{17} 、 $N(R^{17})_2$ 、 $COOR^{17}$ 、または OR^{17} に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、 R^{17} は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、

R⁹ は、水素、- (C₁ ~ C₆) 直鎖または分岐アルキル、または (C₃ ~ C₆) 脂環式から選択され、

ここで、任意の前記アルキルまたは脂環式中の4個までの水素原子は、-C=OまたはYに任意選択的且つ独立して置換され、

但し、R¹⁶ は、ハロ置換 (C₂ ~ C₃) 直鎖アルキルではない、プロセス。

【請求項23】

前記工程 (a) において、前記適切な水素化条件が、1つまたは複数の以下：適切な金属触媒、プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、非極性非プロトン性溶媒、またはその任意の混合物から選択される適切な溶媒、適切な圧力下での水素ガスの適切な反応大気、ならびに適切な反応温度を含み、前記工程 (b) において、前記式 I V の中間体の式 L G C (O) X¹ の化合物との反応のための適切な条件が、1つまたは複数の以下：プロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、またはその混合物から選択される適切な溶媒、適切な無機塩基または有機塩基、適切な反応大気、および適切な反応温度を含む、請求項22に記載のプロセス。

10

【請求項24】

前記プロセスが、1つまたは複数の以下：

前記工程 (a) において、前記金属触媒が約1重量% ~ 約30重量%のパラジウム炭素触媒であり、前記プロトン性溶媒が (C₁ ~ C₅) 直鎖または分岐アルキルアルコールから選択され、前記非プロトン性溶媒がエステル型溶媒から選択され、前記反応大気が約1 ~ 約10気圧の水素ガスを含み、そして前記反応温度が約20 ~ 約60 であること、
前記工程 (b) において、前記適切な溶媒が水と、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、n-酢酸ブチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トリフルオロトルエン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、またはメチル t-ブチルエーテルから選択される非プロトン性溶媒との混合物であり、前記反応大気が空気、窒素、またはアルゴンから選択され、そして前記反応温度が約20 と約80 との間であること

20

を含む、請求項23に記載のプロセス。

【請求項25】

前記プロセスが、1つまたは複数の以下：

(a) 前記金属触媒が約5重量% ~ 約10重量%のパラジウム炭素触媒であり、前記プロトン性溶媒がメタノール、エタノール、またはイソプロパノールから選択され、前記非プロトン性溶媒が酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択され、前記水素ガスの反応大気が約1 ~ 約8気圧であり、そして前記反応温度が約20 ~ 約40 であること、

30

(b) 前記適切な溶媒が水と、酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択される非プロトン性溶媒との混合物であり、前記反応大気が窒素またはアルゴンから選択され、前記無機塩基が Na₂SO₄ から選択され、前記反応温度が約40 と約60 との間であること

を含む、請求項24に記載のプロセス。

【請求項26】

(a) 前記金属触媒が約5重量%のパラジウム炭素触媒であり、前記非プロトン性溶媒が酢酸エチルであり、前記水素ガスの反応大気が約4気圧と8気圧との間であり、前記反応温度が約20 ~ 約30 であり、

40

(b) 前記適切な溶媒が水と、酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択される非プロトン性溶媒との混合物であり、前記反応大気が窒素から選択され、前記反応温度が約40 と約60 との間である、請求項25に記載のプロセス。

【請求項27】

R¹⁶ は環あたり6員からなる単環系であり、ここで、前記環系は、N、O、またはSから選択される2個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、R¹⁶ は、それぞれ、(C₁ ~ C₄) 直鎖または分岐アルキルまたは (CH₂)_n - Z から独立して選択される5個までの置換基を任意選択的に含む、請求項22に記載のプロセス。

50

【請求項 28】

R¹⁶ は、(C₁ ~ C₄) 直鎖または分岐アルキルまたは (CH₂)_n - Z から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含むフェニル環である、請求項 27 に記載のプロセス。

【請求項 29】

R¹⁶ はフェニル環である、請求項 28 に記載のプロセス。

【請求項 30】

y は 0 であり、

R¹ および R² が一緒になって 3 - テトラヒドロフラン環を形成し、

R⁹ は水素である、請求項 22 に記載のプロセス。

10

【請求項 31】

y は 0 であり、

R¹ または R² は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、R¹ または R² の他方は、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、または -CH₂N(CH₂CH₃)₂ から選択されるか、ここで、R¹ および R² が一緒になって 3 - テトラヒドロフラン部分を形成し、

R⁹ は、水素、(S) - メチル、(S) - エチル、または (S) - ヒドロキシメチルである、請求項 22 に記載のプロセス。

【請求項 32】

R¹ または R² はエチルであり、R¹ または R² の他方は -CH₂CN であり、

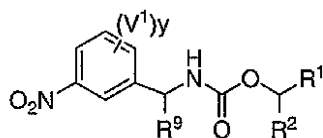
R⁹ は (S) - メチルである、請求項 31 に記載のプロセス。

20

【請求項 33】

前記式 V :

【化 6】



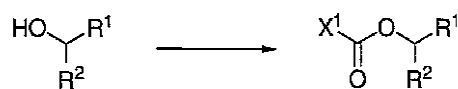
V

30

の化合物を、以下の工程：

(a) 式 V I I の化合物をホスゲン試薬または適切なホスゲン試薬等価物と適切な条件下で反応させて、式 V I I I :

【化 7】



VII

VIII

40

の化合物を調製する工程、および

(b) 前記式 V I I I の化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体を式 I X の化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体：

O (C₁ ~ C₄) - アルキルから選択され、

ここで、n は、0、1、2、3、または4であり、

ここで、R^{1 5} はアミノ保護基であり、

ここで、任意の R^{1 3} 中の任意の炭素原子は、O、S、SO、SO₂、NH、またはN (C₁ ~ C₄) - アルキルに任意選択的に置換される、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 3 4】

前記プロセスが、1つまたは複数の以下：

前記工程 (a) において、前記ホスゲン試薬が約 1 0 % ~ 約 3 0 % のホスゲンのトルエン溶液であり、前記適切な条件が、非極性非プロトン性溶媒から選択される適切な溶媒、適切な有機塩基、適切な反応大気、適切な反応温度、および適切な反応時間を含むこと、

前記工程 (b) において、前記適切な条件が、プロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、またはその混合物から選択される適切な溶媒、適切な無機塩基または有機塩基、適切な反応大気、適切な反応温度、および適切な反応時間を含むこと

を含む、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 5】

前記プロセスが、1つまたは複数の以下：

前記工程 (a) において、前記ホスゲン試薬が約 2 0 % のホスゲンのトルエン溶液であり、前記非極性非プロトン性溶媒がベンゼンまたはトルエンであり、前記有機塩基がピリジンであり、前記適切な反応大気が窒素またはアルゴンであり、前記適切な反応温度が約 2 0 と約 6 0 との間であり、前記適切な反応時間が約 1 時間 ~ 約 4 8 時間であること、

前記工程 (b) において、前記適切な条件が、適切な溶媒混合物、適切な有機塩基、適切な反応大気、適切な反応温度、および適切な反応時間を含み、前記適切な溶媒混合物がプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒との混合物を含み、ここで、前記プロトン性溶媒が水であり、前記非プロトン性溶媒が酢酸エチル、酢酸イソプロピル、n - 酢酸ブチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トリフルオロトルエン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、またはメチル t - ブチルエーテルから選択され、前記無機塩基が Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、Li₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃、NaOH、KOH、LiOH から選択され、前記反応大気が空気、窒素、またはアルゴンから選択され、前記反応温度が約 2 0 と約 8 0 との間

であり、前記反応時間が約 3 0 分間 ~ 約 2 4 時間であること

を含む、請求項 3 4 に記載のプロセス。

【請求項 3 6】

X¹ は塩素である、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 7】

y は 0 であり、

R¹ および R² が一緒になって 3 - テトラヒドロフラニル部分を形成し、

R⁹ は、水素または (S) - メチルである、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 8】

R¹ または R² は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、R¹ または R² の他方は、- CH₂OH、- CH₂CN、- CH₂CH₂CN、または - CH₂N (C H₂CH₃)₂ から選択され、

R⁹ は、水素または (S) - メチルである、請求項 3 3 に記載のプロセス。

【請求項 3 9】

式 V a :

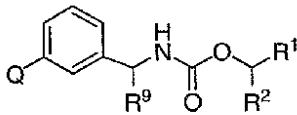
10

20

30

40

【化9】



Va

(式中、

QはNO₂またはNH₂であり、

R¹およびR²は、それぞれ、水素、-CF₃、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル-R⁷、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-R⁷、またはR⁷から独立して選択され、ここで、少なくとも1つのR¹またはR²は、(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル-R⁷、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-R⁷、またはR⁷であり、

ここで、任意の前記アルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子が任意選択的且つ独立してR³に置換されるか、

あるいは、R¹およびR²が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、前記テトラヒドロフラン環中の2個までの水素原子は、-OR⁶または-R⁷に任意選択的に置換され、

R³は、それぞれ、ハロゲン、CN、-OR⁴、または-N(R⁵)₂から独立して選択され、

R⁴は、水素、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]-R⁷、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-R⁷、-C(O)-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]、-C(O)-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、-C(O)-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]-N(R⁸)₂、-C(O)-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-N(R⁸)₂、-P(O)(OR⁸)₂、-P(O)(OR⁸)(R⁸)、-C(O)-R⁷、-S(O)₂N(R⁵)₂、-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]-CN、または-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-CNから選択され、

ここで、任意の前記アルキル、アルケニルまたはアルキニル中の4個までの水素原子は、-C=OまたはYに任意選択的且つ独立して置換され、

Yは、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、SR⁸、S(O)R⁸、SO₂R⁸、NHR⁸、N(R⁸)₂、COOR⁸、またはOR⁸から選択され、

R⁵は、それぞれ、水素、-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]-R⁷、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-R⁷、-[(C₁~C₆)直鎖アルキル]-CN、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-CN、-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]-OR⁴、-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-OR⁴、-C(O)-[(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル]、-C(O)-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、-C(O)R⁷、-C(O)O-R⁷、-C(O)O-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、-C(O)O-[(C₂~C₆)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、-S(O)₂-(C₁~C₆)直鎖または分岐アルキル、または-S(O)₂-R⁷から独立して選択されるか、2つのR⁵部分は、同一の窒素原子と結合した場合、前記窒素原子と共に3~7員の複素環を形成し、ここで、前記複素環は、N、O、S、S(O)、またはS(O)₂から独立して選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み、

10

20

30

40

50

ここで、任意の前記アルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^6 は、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)-O-tBu$ 、 $-CH_2-CN$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2$ から選択され、

R^7 は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、前記環系は、

i. 環がC、N、O、またはSから独立して選択される5~7個の環原子を含み、

ii. 4個以下の環原子がN、O、またはSから選択され、

iii. 任意の CH_2 が $C(O)$ に任意選択的に置換され、

iv. 任意のSが $S(O)$ または $S(O)_2$ に任意選択的に置換され、

v. 前記単環系中の3個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

R^8 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意の前記アルキルまたはアルケニル中の4個までの水素原子は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^{17} 、 $S(O)R^{17}$ 、 SO_2R^{17} 、 NHR^{17} 、 $N(R^{17})_2$ 、 $COOR^{17}$ 、または OR^{17} に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、 R^{17} は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、

R^9 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $(C_3 \sim C_6)$ 脂環式から選択され、

ここで、任意の前記アルキルまたは脂環式中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

但し、

(a) R^1 が水素であり、 R^2 が CH_2Ph である場合、 R^9 は CH_2OR^8 、 $CH_2CO_2R^8$ 、 CO_2R^8 、 CN 、または $C(O)NH_2$ でなく、

但し、以下の化合物が除外される：

(b) メチル 2 - (メトキシカルボニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) アリルカルバメート；

(c) メチル 2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - ニトロフェニル) プロピルカルバメート；

(d) アリル 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) エチルカルバメート；

(e) エチルシアノ(3 - ニトロフェニル)メチルカルバメート；および

(f) エチル 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - オキソブチルカルバメート)

の化合物またはその塩。

【請求項40】

R^1 および R^2 が一緒になって3 - テトラヒドロフラニル環を形成し、

R^9 は水素である、請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

R^1 または R^2 は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、または $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ から選択されるか、ここで、 R^1 および R^2 が一緒になって3 - テトラヒドロフラニル部分を形成し、

R^9 は、水素、 (S) -メチル、 (S) -エチル、または (S) -ヒドロキシメチルである、請求項39に記載の化合物。

【請求項42】

R^1 または R^2 はエチルであり、 R^1 または R^2 の他方は $-CH_2CN$ であり、

R^9 は (S) -メチルである、請求項41に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

(発明の技術分野)

本発明は、ビアリアル (b i a r y l) 尿素誘導体およびそのアナログの調製プロセスに関する。本発明はまた、本発明のプロセスにおける中間体として有用な化合物を提供する。このプロセスは、 I M P D H を阻害する化合物の調製に有用である。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

(発明の背景)

本発明は、置換ビアリアル尿素誘導体およびそのアナログの調製プロセスを提供する。これらの化合物は、 I M P D H 酵素活性の阻害に有用であり、その結果として、 I M P D H 媒介性疾患の治療薬として有利に使用することができる。

10

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

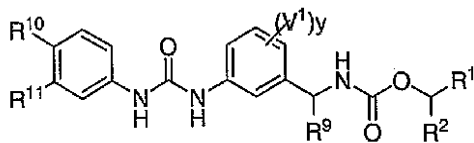
【 0 0 0 3 】

(発明の要旨)

本発明は、式 I :

【 0 0 0 4 】

【 化 1 0 】



20

I

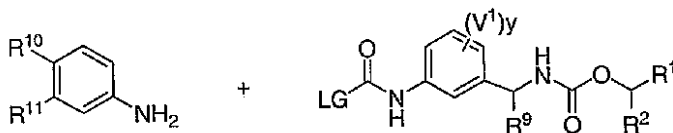
(式中、 V^1 、 y 、 R^1 、 R^2 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、以下に定義の通りである) の化合物またはその塩の調製プロセスであって、プロセスが、以下の工程 :

式 I I の化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体を式 I I I の化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体と、以下の適切な条件 :

【 0 0 0 5 】

30

【 化 1 1 】



III

II

(式中、

L G は、本明細書中に定義の通りである)

で反応させる工程を含む、プロセスを提供する。

40

【 0 0 0 6 】

本発明はまた、本発明のプロセスにおける中間体として有用な化合物を提供する。

【 発明を実施するための最良の形態 】

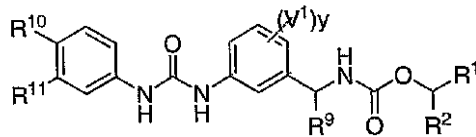
【 0 0 0 7 】

(発明の詳細な説明)

1 つの実施形態によれば、本発明は、式 I :

【 0 0 0 8 】

【化 1 2】



I

(式中、

y は、0、1、2、または3であり、

R^1 および R^2 は、それぞれ、水素、 $-CF_3$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル- R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 または $-R^7$ から独立して選択され、ここで、少なくとも1つの R^1 または R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル- R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 または $-R^7$ であり、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子が任意選択的且つ独立して R^3 に置換されるか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、テトラヒドロフラン環中の2個までの水素原子は、 $-OR^6$ または $-R^7$ に任意選択的に置換され、

R^3 は、それぞれ、ハロゲン、 CN 、 $-OR^4$ 、または $N(R^5)_2$ から独立して選択され、

R^4 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- $N(R^8)_2$ 、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- $N(R^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)(R^8)$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- CN 、または $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- CN から選択され、

ここで、任意のアルキル、アルケニルまたはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

Y は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $COOR^8$ 、または OR^8 から選択され、

R^5 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖アルキル]- CN 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- CN 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- OR^4 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- OR^4 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)-R^7$ 、 $-C(O)O-R^7$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-S(O)_2-R^7$ から独立して選択されるか、2つの R^5 部分は、同一の窒素原子と結合した場合、窒素原子と共に3~7員の複素環を形成し、ここで、複素環は、 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ から独立して選択される1~3個のさら

10

20

30

40

50

なるヘテロ原子を任意選択的に含み、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子は、
- C = O または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R⁶ は、- C (O) - CH₃、- CH₂ C (O) - OH、- CH₂ - C (O) - O - t B u、
- CH₂ - CN、または - CH₂ - C CH から選択され、

R⁷ は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、環系は、

i . 各環が C、N、O、または S から独立して選択される 3 ~ 7 個の環原子を含み、

ii . 4 個以下の環原子が N、O、または S から選択され、

iii . 任意の CH₂ が C (O) に任意選択的に置換され、

iv . 任意の S が S (O) または S (O)₂ に任意選択的に置換され、

v . 単環系中の3個までの水素原子または二環系中の6個までの水素原子が V¹ に任意
選択的に置換され、

R⁸ は、それぞれ、水素、- (C₁ ~ C₄) 直鎖または分岐アルキル、または - (C₂ ~
C₄) 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意のアルキルまたはアルケニル中の4個までの水素原子は、ハロゲン、CN
、NO₂、CF₃、OCF₃、SR¹⁷、S (O) R¹⁷、SO₂ R¹⁷、NHR¹⁷、
N (R¹⁷)₂、COOR¹⁷、または OR¹⁷ に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、R¹⁷ は、水素、- (C₁ ~ C₆) 直鎖または分岐アルキル、- (C₂ ~ C₆)
直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、

R⁹ は、水素、- (C₁ ~ C₆) 直鎖または分岐アルキル、または (C₃ ~ C₆) 脂環式
から選択され、

ここで、任意のアルキルまたは脂環式中の4個までの水素原子は、- C = O または Y に
任意選択的且つ独立して置換され、

R¹⁰ は、R⁸、(CH₂)_n - Y、または単環系から選択され、

ここで、環系中で、

i . 環が C、N、O、または S から独立して選択される 5 ~ 7 個の環原子を含み、

ii . 4 個以下の環原子が N、O、または S から選択され、

iii . 任意の CH₂ が C (O) に任意選択的に置換され、

iv . 任意の S が S (O) または S (O)₂ に任意選択的に置換され、

v . 単環系中の3個までの水素原子が V¹ に任意選択的に置換され、

n は、0、1、2、3、または4であり、

R¹¹ は、R⁸ または (CH₂)_n - Y から選択され、

V¹ は、それぞれ、ハロゲン、NO₂、CN、OR¹²、OC (O) R¹³、OC (O)
R¹²、OC (O) OR¹³、OC (O) OR¹²、OC (O) N (R¹³)₂、OP (O)
(OR¹³)₂、SR¹³、SR¹²、S (O) R¹³、S (O) R¹²、SO₂ R¹³、
SO₂ R¹²、SO₂ N (R¹³)₂、SO₂ NR¹² R¹³、SO₃ R¹³、C
(O) R¹²、C (O) OR¹²、C (O) R¹³、C (O) OR¹³、NC (O) C (O)
R¹³、NC (O) C (O) R¹²、NC (O) C (O) OR¹³、NC (O) C (O)
N (R¹³)₂、C (O) N (R¹³)₂、C (O) N (OR¹³) R¹³、C (O)
N (OR¹³) R¹²、C (NOR¹³) R¹³、C (NOR¹³) R¹²、N (R¹³)₂、NR¹³ C (O) R¹²、
NR¹³ C (O) R¹³、NR¹³ C (O) R¹²、NR¹³ C (O) N (R¹³)₂、NR¹³ C (O) NR¹² R¹³、
NR¹³ SO₂ R¹³、NR¹³ SO₂ R¹²、NR¹³ SO₂ N (R¹³)₂、NR¹³ SO₂ NR¹² R¹³、N (OR¹³) R¹³、
N (OR¹³) R¹²、P (O) (OR¹³) N (R¹³)₂、および P (O) (OR¹³)₂ から独立して
選択され、

ここで、R¹² は、それぞれ、環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系または二環系であり、
ここで、環系は、N、O、または S から選択される 4 個までのヘテロ原子を任意選択的に
含み、ここで、N、O、または S に隣接する CH₂ を C (O) に置換することができ、R¹²
は、それぞれ、R¹¹ から選択される 3 個までの置換基を任意選択的に含み、

10

20

30

40

50

ここで、 R^{13} は、それぞれ、H、($C_1 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルキル、または ($C_2 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、 R^{13} は、それぞれ、 R^{14} である置換基を任意選択的に含み、

ここで、 R^{14} は、環あたり5～6員からなる単環系または二環系であり、ここで、環系は、N、O、またはSから選択される4個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、ここで、N、O、またはSに隣接する CH_2 をC(O)に置換することができ、 R^{14} は、それぞれ、H、($C_1 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルキル、($C_2 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルケニル、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、または(CH_2)_n-Zから独立して選択される2個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、Zは、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、S($C_1 \sim C_4$)-アルキル、SO($C_1 \sim C_4$)-アルキル、SO₂($C_1 \sim C_4$)-アルキル、NH₂、NH($C_1 \sim C_4$)-アルキル、N($(C_1 \sim C_4)$ -アルキル)₂、COOH、C(O)O($C_1 \sim C_4$)-アルキル、またはO($C_1 \sim C_4$)-アルキルから選択され、

10

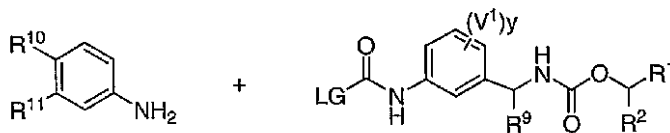
ここで、任意の R^{13} 中の任意の炭素原子は、O、S、SO、SO₂、NH、またはN($C_1 \sim C_4$)-アルキルに任意選択的に置換される)の化合物またはその塩の調製プロセスであって、

プロセスは、式IIの化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体を式IIIの化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体と、以下の適切な条件:

【0009】

【化13】

20



III

II

(式中、

LGは、-OR¹⁶であり、ここで、 R^{16} は-($C_1 \sim C_6$)直鎖または分岐アルキル、-($C_2 \sim C_6$)直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、または環あたり5～6員からなる単環系であり、ここで、環系は、N、O、またはSから選択される3個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、 R^{16} は、それぞれ、($C_1 \sim C_4$)直鎖または分岐アルキル、($C_2 \sim C_4$)直鎖または分岐アルケニル、または(CH_2)_n-Zから独立して選択される5個までの置換基を任意選択的に含み、

30

V^1 、 y 、 n 、Z、 R^1 、 R^2 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{15} は、上記定義の通りであり、

但し、 R^{16} は、ハロ置換($C_2 \sim C_3$)直鎖アルキルではない)で反応させる工程を含む、プロセスを提供する。

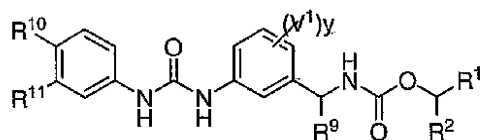
【0010】

40

別の実施形態では、本発明は、式I:

【0011】

【化14】



I

50

(式中、

y は、0、1、2、または3であり、

R^1 および R^2 は、それぞれ、水素、 $-CF_3$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル- R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 または $-R^7$ から独立して選択され、ここで、少なくとも1つの R^1 または R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル- R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 または $-R^7$ であり、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子が任意選択的且つ独立して R^3 に置換されるか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、テトラヒドロフラン環中の2個までの水素原子は、 $-OR^6$ または $-R^7$ に任意選択的に置換され、

R^3 は、それぞれ、ハロゲン、CN、 $-OR^4$ 、または $N(R^5)_2$ から独立して選択され、

R^4 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- $N(R^8)_2$ 、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- $N(R^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)(R^8)$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]-CN、または $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-CN から選択され、

ここで、任意のアルキル、アルケニルまたはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

Y は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $COOR^8$ 、または OR^8 から選択され、

R^5 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖アルキル]-CN、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]-CN、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- OR^4 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- OR^4 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)-R^7$ 、 $-C(O)O-R^7$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-S(O)_2-R^7$ から独立して選択されるか、2つの R^5 部分は、同一の窒素原子と結合した場合、窒素原子と共に3~7員の複素環を形成し、ここで、複素環は、N、O、S、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ から独立して選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^6 は、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)-O-tBu$ 、 $-CH_2-CN$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2$ から選択され、

R^7 は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、環系は、

i . 各環がC、N、O、またはSから独立して選択される3~7個の環原子を含み、

ii . 4個以下の環原子がN、O、またはSから選択され、

10

20

30

40

50

i i i . 任意の CH_2 が $\text{C}(\text{O})$ に任意選択的に置換され、
 i v . 任意の S が $\text{S}(\text{O})$ または $\text{S}(\text{O})_2$ に任意選択的に置換され、
 v . 単環系中の 3 個までの水素原子または二環系中の 6 個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

R^8 は、それぞれ、水素、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$ 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意のアルキルまたはアルケニル中の 4 個までの水素原子は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^{17} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 SO_2R^{17} 、 NHR^{17} 、 $\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 COOR^{17} 、または OR^{17} に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、 R^{17} は、水素、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、

R^9 は、水素、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ 脂環式から選択され、

ここで、任意のアルキルまたは脂環式中の 4 個までの水素原子は、 $-\text{C}=\text{O}$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^{10} は、 R^8 、 $(\text{CH}_2)_n - \text{Y}$ 、または単環系から選択され、

ここで、環系中で、

i . 環が C 、 N 、 O 、または S から独立して選択される 5 ~ 7 個の環原子を含み、

i i . 4 個以下の環原子が N 、 O 、または S から選択され、

i i i . 任意の CH_2 が $\text{C}(\text{O})$ に任意選択的に置換され、

i v . 任意の S が $\text{S}(\text{O})$ または $\text{S}(\text{O})_2$ に任意選択的に置換され、

v . 単環系中の 3 個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

n は、0、1、2、3、または 4 であり、

R^{11} は、 R^8 または $(\text{CH}_2)_n - \text{Y}$ から選択され、

V^1 は、それぞれ、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR^{12} 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 SR^{12} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_2R^{12} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^{13})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^{13})\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{NOR}^{13})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{NOR}^{13})\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{OR}^{13})\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{OR}^{13})\text{R}^{12}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、および $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ から独立して選択され、

ここで、 R^{12} は、それぞれ、環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系または二環系であり、

ここで、環系は、 N 、 O 、または S から選択される 4 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、ここで、 N 、 O 、または S に隣接する CH_2 を $\text{C}(\text{O})$ に置換することができ、 R^{12} は、それぞれ、 R^{11} から選択される 3 個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、 R^{13} は、それぞれ、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ 直鎖または分岐アルキル、または $(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$ 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、 R^{13} は、それぞれ、 R^{14} である置換基を任意選択的に含み、

ここで、 R^{14} は、環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系または二環系であり、ここで、環系は、 N 、 O 、または S から選択される 4 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、ここで、 N 、 O 、または S に隣接する CH_2 を $\text{C}(\text{O})$ に置換することができ、 R^{14} は、それぞれ、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_4)$ 直鎖または分岐アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_4)$ 直鎖または分岐アルケニル、1, 2 - メチレンジオキシ、1, 2 - エチレンジオキシ、または (CH_2)

10

20

30

40

50

n - Z から独立して選択される 2 個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、Z は、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、S(C₁~C₄)-アルキル、SO(C₁~C₄)-アルキル、SO₂(C₁~C₄)-アルキル、NH₂、NH(C₁~C₄)-アルキル、N((C₁~C₄)-アルキル)₂、COOH、C(O)O(C₁~C₄)-アルキル、または O(C₁~C₄)-アルキルから選択され、

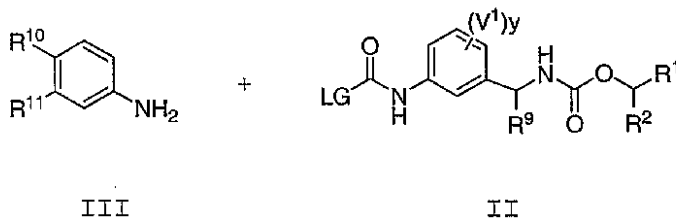
ここで、任意の R¹⁻³ 中の任意の炭素原子は、O、S、SO、SO₂、NH、または N(C₁~C₄)-アルキルに任意選択的に置換される)の化合物またはその塩の調製プロセスであって、

プロセスは、式 I I の化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体を式 I I I の化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体と、以下の適切な条件：

10

【0012】

【化15】



20

(式中、

LG は、-OR¹⁶ であり、ここで、R¹⁶ は -(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、または環あたり 5~6 員からなる単環系であり、ここで、環系は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、R¹⁶ は、それぞれ、(C₁~C₄) 直鎖または分岐アルキル、(C₂~C₄) 直鎖または分岐アルケニル、または (CH₂)_n-Z から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含み、

V¹、y、n、Z、R¹、R²、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹⁵ は、上記定義の通りである)

で反応させる工程を含む、プロセスを提供する。

30

【0013】

本発明の化合物には、一般に上記の化合物が含まれ、本明細書中に開示のクラス、サブクラス、および種によってさらに詳しく説明される。本明細書中で使用される場合、他で定義しない限り、以下の定義を適用するものとする。本発明の目的のために、元素の周期表(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)にしたがって化学元素を同定する。さらに、有機化学の一般的原理は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 および “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 (その全内容が本明細書中で参考として援用される)に記載されている。

40

【0014】

本明細書中で使用される、用語「適切な条件」は、溶媒、温度、反応時間などの反応条件を意味する。このような適切な条件は、当業者に容易に公知であり、所望される特定の化合物に応じて変化する。

【0015】

本明細書中で使用される、用語「適切なホスゲン試薬等価物」には、ジホスゲン、トリホスゲン、および当業者に公知の他の適切な試薬が含まれるが、これらに限定されない。

【0016】

50

本明細書中で使用される、用語「アミノ保護基」は、当該分野でアミノ保護基であることが公知である基を意味する。例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis,” Greene, J. W. et al., 3rd Ed., John Wiley & Sons, 1999 (その内容が本明細書中で参考として援用される)を参照のこと。

【0017】

本明細書中に記載のように、本発明の化合物を、上記に一般的に説明されているか、本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されている1つまたは複数の置換基に任意選択的に置換することができる。句「任意選択的に置換される」は、句「置換または非置換」と交換可能に使用されることが認識されるであろう。一般に、用語「置換」は、用語「任意選択的に」が先行していることに関係なく、所与の構造中の水素ラジカルの特定の置換基のラジカルとの置換をいう。他で示さない限り、任意選択的に置換された基は、基の各置換可能な位置で置換基を有することができ、任意の所与の構造中の1つを超える位置を特定の基から選択される1つを超える置換基に置換することができる場合、置換基は、あらゆる位置で同一でも異なっても良い。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な(feasible)化合物が形成される組み合わせである。本明細書中で使用される、用語「安定な」は、本明細書中に開示の1つまたは複数の目的のために生成、検出され、好ましくは、回収、精製、および使用される条件に供した場合に実質的に変化しない化合物をいう。いくつかの実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分の非存在下または他の化学反応条件下で少なくとも1週間40℃またはそれ未満の温度で保持された場合に実質的に変化しない化合物である。

10

20

【0018】

本明細書中で使用される、用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、完全に飽和しているか1つまたは複数の不飽和単位を含む直鎖(すなわち、非分岐)または分岐した置換または非置換炭化水素鎖または完全に飽和しているか1つまたは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく(本明細書中で「炭素環」、「脂環式」、または「シクロアルキル」ともいう)、1つの他の分子への結合点を有する単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味する。他で特定しない限り、脂肪族基は、1~20個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1~10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1~8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1~6個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1~4個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、「脂環式」(または「炭素環」または「シクロアルキル」)は、完全に飽和しているか1つまたは複数の不飽和単位を含むが芳香族ではなく、1つの他の分子への結合点を有し、二環系中の任意の各環が3~7員を有する単環式C₃~C₈炭化水素または二環式C₈~C₁₂炭化水素をいう。適切な脂肪族基には、直鎖または分岐の置換または非置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそのハイブリッド((シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、または(シクロアルキル)アルケニルなど)が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0019】

本明細書中で使用される、用語「ヘテロ脂肪族」は、1つまたは2つの炭素原子が1つまたは複数の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素に独立して置換された脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分岐または非分岐、環式または非環式であり得、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「複素環の」基が含まれる。

【0020】

本明細書中で使用される、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「複素環の」は、1つまたは複数の環員が独立して選択されたヘテロ原子である非芳香族系、単環系、二環系、または三環系を意味する。いくつかの実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「複素環の」基は、1つまたは複

50

数の環員が酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立して選択されるヘテロ原子である 3 ~ 14 個の環員を有し、系中の各環が 3 ~ 7 個の環員を含む。

【0021】

用語「ヘテロ原子」は、1つまたは複数の1つまたは複数の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形成、任意の塩基性窒素の四級化形態、複素環の置換可能な窒素（例えば、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルなど)、NH(ピロリジニルなど)、またはNR⁺(N置換ピロリジニルなど)が含まれる)を意味する。

【0022】

本明細書中で使用される、用語「非置換」は、一部が1つまたは複数の非置換単位を有することを意味する。

10

【0023】

本明細書中で使用される、用語「アルコキシ」または「チオアルキル」は、前に定義するように、酸素原子（「アルコキシ」）または硫黄原子（「チオアルキル」）を介して主要な炭素鎖に結合したアルキル基をいう。

【0024】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、および「ハロアルコキシ」は、場合によっては、1つまたは複数のハロゲン原子に置換されたアルキル、アルケニル、またはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

20

【0025】

単独またはより大きな部分（「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリーロキシアルキル」など）の一部として使用される、用語「アリール」は、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中の各環が3~7個の環員を含む、全部で5個~14個の環員を有する単環系、二環系、および三環系をいう。用語「アリール」を、用語「アリール環」と交換可能に使用することができる。用語「アリール」はまた、以下に定義のヘテロアリール環系をいう。

【0026】

単独またはより大きな部分（「ヘテロアリール」または「ヘテロアリールアルコキシ」など）の一部として使用される、用語「ヘテロアリール」は、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中の少なくとも1つの環が1つまたは複数のヘテロ原子を含み、系中の各環が3~7個の環員を含む、全部で5個~14個の環員を有する単環系、二環系、および三環系をいう。用語「ヘテロアリール」を、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用することができる。

30

【0027】

本発明の化合物で有用な単環系および二環系の例には、シクロペンタン、シクロペンテン、インダン、インデン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、テトラヒドロナフタレン、デカヒドロナフタレン、ナフタレン、ピリジン、ペペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、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, 4-テトラジン、1, 2, 4, 5-テトラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、キノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 5-ナフチリジン、1, 6-ナフチリジン、1, 7-ナフチリジン、1, 8-ナフチリジン、2, 6-ナフチリジン、2, 7-ナフチリジン、プテリジン、アクリジン、フェナジン、1, 10-フェナトロリン、ジベンゾピラン、1-ベンゾピラン、フェノチアジン、フェノキサジン、チアントレン、ジベンゾ-p-ジオキシン、フェノキサチン、フェノクスチオニン (phenoxthionine)、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、ピラン、ベンゾピラン、1, 4-ジオキササン、1, 3-ジオキササン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピラン、1-ピリンジン、キヌクリジン、トリアゾロピリジン、-カルボリン、インドリジン、キノリジジン、テトラヒドロナフテリジン、ジア

40

50

ザフェナントレン、チオピラン、テトラヒドロチオピラン、ベンゾジオキサソール、フラン、ベンゾフラン、テトラヒドロフラン、ピロール、インドール、チオフエン、ベンゾチオペン、カルバゾール、ピロリジン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾール、1, 2, 3 - チアジアゾール、1, 2, 4 - チアジアゾール、1, 3, 4 - チアジアゾール、1, 2, 5 - チアジアゾール、テトラゾール、ベンゾチアゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾトリアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズイソキサゾール、およびプリンが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0028】

上記説明に分類されるさらなる単環構造および二環構造を、A. R. Katritzky, and C. W. Rees, eds. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry: Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds, Vol. 1 - 8," Pergamon Press, NY (1984) (その開示が本明細書中で参考として援用される)で見出すことができる。

【0029】

アリール基 (アラルキル、アラルコキシ、およびアリールオキシアルキルなどが含まれる) またはヘテロアリール基 (ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどが含まれる) は、1つまたは複数の置換基を含み得る。他で特定しない限り、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、ハロゲン、 $-R^{\circ}$ 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-SR^{\circ}$ 、1, 2 - メチレンジオキシ、1, 2 - エチレンジオキシ、 R° に任意選択的に置換されたフェニル (Ph)、 R° に任意選択的に置換された $-O(Ph)$ 、 R° に任意選択的に置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、 R° に任意選択的に置換された $-CH=CH(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(OR^{\circ})$ 、 $-NR^{\circ}C(S)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(ON(R^{\circ}))_2$ 、 $-NR^{\circ}C(S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(OR^{\circ})$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(ON(R^{\circ}))_2$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(OR^{\circ})$ 、 $-C(O)CH_2C(OR^{\circ})$ 、 $-CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(OR^{\circ})$ 、 $-C(S)R^{\circ}$ 、 $-C(ON(R^{\circ}))_2$ 、 $-C(S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(ON(R^{\circ}))_2$ 、 $-OC(OR^{\circ})$ 、 $-C(ON(OR^{\circ}))R^{\circ}$ 、 $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-OP(O)(OR^{\circ})_2$ 、 $-P(O)(OR^{\circ})_2$ 、 $-P(O)(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-S(O)_3R^{\circ}$ 、 $-SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ 、 $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$ 、 $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ 、または $-(CH_2)_{0-2}NHC(OR^{\circ})$ から選択され、ここで、 R° は、それぞれ独立して存在し、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族、非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリール、または複素環、フェニル、 $-O(Ph)$ 、または $-CH_2(Ph)$ から選択されるか、上記定義にもかかわらず、同一の置換基または異なる置換基上の 2 つの独立して存在する R° は、各 R° 基が結合する原子と共に 5 ~ 8 員のヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリール環または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員のシクロアルキル環を形成する。 R° の脂肪族基上の任意選択的な置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O - ハロ (C_{1-4} 脂肪族)、またはハロ (C_{1-4} 脂肪族) から選択され、ここで、前述の R° の各 C_{1-4} 脂肪族基は、置換されていない。

20

30

40

【0030】

脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環は、1つまたは複数の置換基を含み得る。他で特定しない限り、脂肪族基、ヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環上の適切な置換基は、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記で列挙した置

50

換基から選択され、さらに、以下が含まれる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ （アルキル）、 $=NNHSO_2$ （アルキル）、または $=NR^*$ （ R^* は、それぞれ、水素または任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族から独立して選択される）。 R^* の脂肪族基上の任意選択的な置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O -ハロ（ C_{1-4} 脂肪族）、またはハロ（ C_{1-4} 脂肪族）から選択され、ここで、前述の R^* の C_{1-4} 脂肪族基は置換されていない。

【0031】

他で特定しない限り、非芳香族複素環の窒素上の任意選択的な置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-NR^+SO_2R^+$ から選択され、ここで、 R^+ は、水素、任意選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族、任意選択的に置換されたフェニル、任意選択的に置換された $-O(Ph)$ 、任意選択的に置換された $-CH_2(Ph)$ 、任意選択的に置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、任意選択的に置換された $-CH=CH(Ph)$ 、または酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する非置換の5~6員ヘテロアリアルもしくは複素環、であるか、上記定義にもかかわらず、同一の置換基または異なる置換基上の2つの独立して存在する R^+ は、各 R^+ 基が結合する原子と共に5~8員のヘテロシクリル、アリアル、もしくはヘテロアリアル環、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する3~8員のシクロアルキル環を形成する。 R^+ の脂肪族基上の任意選択的な置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O （ハロ C_{1-4} 脂肪族）、またはハロ（ C_{1-4} 脂肪族）から選択され、ここで、前述の R^+ の各 C_{1-4} 脂肪族基は、置換されていない。

【0032】

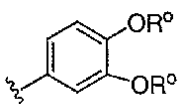
用語「アルキリデン鎖」は、完全に飽和しているか1つまたは複数の不飽和単位を有し得、且つ他の分子への2つの結合点を有する直鎖または分岐炭素鎖をいう。

【0033】

上記で詳述するように、いくつかの実施形態では、2つの独立して存在する R° （または R^+ 、すなわち、本明細書中で同様に定義の任意の他の可変物（variable））は、各可変物が結合する原子と共に5~8員のヘテロシクリル、アリアル、もしくはヘテロアリアル環、または窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する3~8員のシクロアルキル環を形成する。2つの独立して存在する R° （または R^+ 、すなわち、本明細書中で同様に定義の任意の他の可変物）と各可変物が結合する原子とが一緒になった場合に形成される例示的環には、以下が含まれるが、これらに限定されない：a) 同一の原子に結合する2つの独立して存在する R° （または R^+ 、すなわち、本明細書中で同様に定義の任意の他の可変物）がその原子と一緒に環（例えば、 $N(R^\circ)_2$ ）を形成し、存在する両方の R° が窒素原子と共にピペリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、またはモルホリン-4-イル基を形成すること、およびb) 異なる原子に結合する2つの独立して存在する R° （または R^+ 、すなわち、本明細書中で同様に定義の任意の他の可変物）がその原子と一緒に環を形成し、例えば、フェニル基が2つの存在する R° 。

【0034】

【化16】



10

20

30

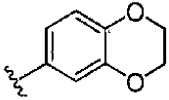
40

50

に置換され、これらの2つの存在するR^oがこれらが結合する酸素原子と共に融合6員酸素含有環：

【0035】

【化17】



を形成すること。2つの独立して存在するR^o（またはR⁺、すなわち、本明細書中で同様に定義の任意の他の可変物）が各可変物が結合する原子と一緒にになる場合、種々の他の環を形成することができ、上に詳述した例は本発明を制限することを意図しないと認識される。

10

【0036】

他で述べられていない限り、本明細書中に記載の構造はまた、構造の全ての異性体形態（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または配座異性体））（例えば、各不斉中心のR体およびS体、（Z）および（E）二本鎖異性体、ならびに（Z）および（E）配座異性体）が含まれることを意味する。したがって、本発明の単一の立体化学的異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（または構造異性体）の混合物は、本発明の範囲内に含まれる。他で述べられていない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。さらに、他で述べられていない限り、本明細書中に示した構造は、1つまたは複数の同位体富化原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、水素の重水素または三重水素への置換または炭素の¹³Cまたは¹⁴C富化炭素への置換を除いて本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内に含まれる。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

20

【0037】

1つの実施形態によれば、本発明は、米国特許第5,807,876号、同第6,054,472号、同第6,344,465号、同第6,541,496号、および同第6,498,178号などに開示のIMP DHインヒビターとして有用なピアリアル尿素化合物の新規の調製プロセスを提供する。

30

【0038】

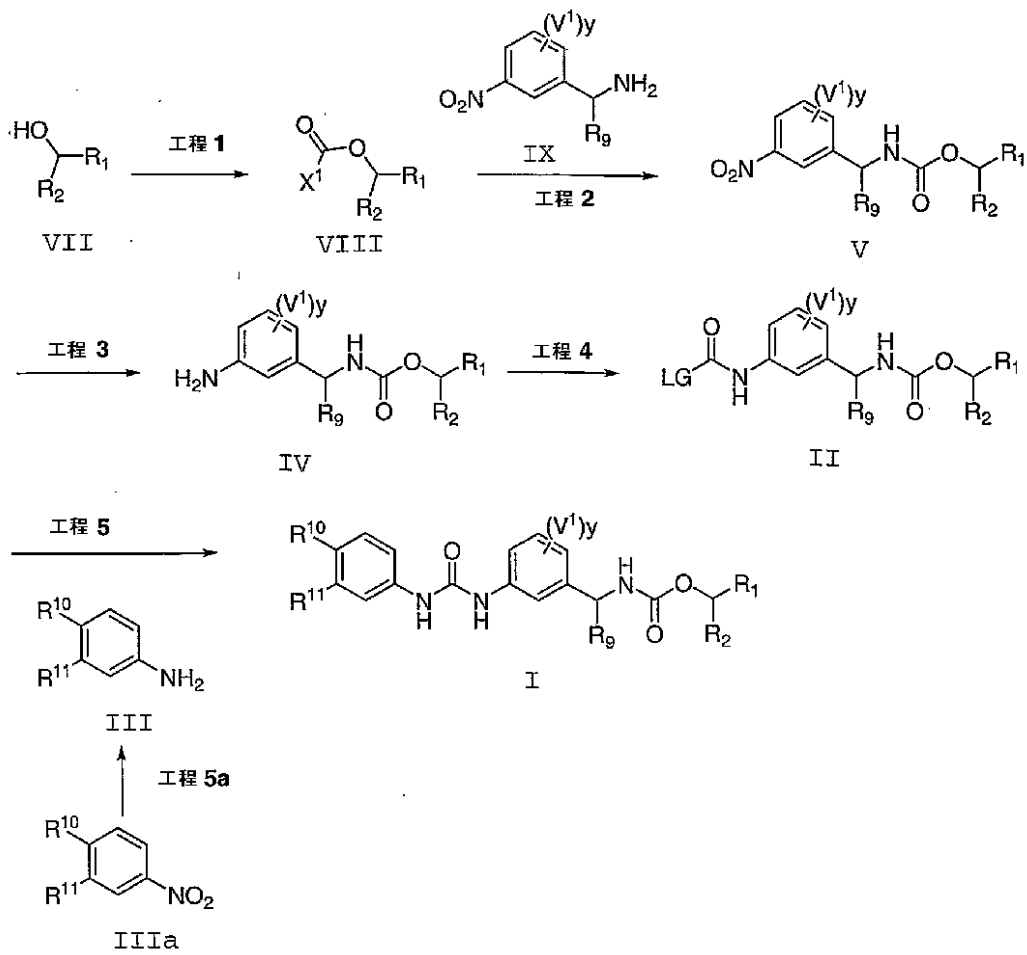
別の実施形態によれば、本発明は、以下のスキーム1に示すプロセスを提供する。

【0039】

スキーム1：

【0040】

【化 1 8】



10

20

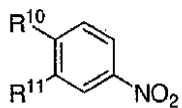
30

工程 5 a の実施形態：

式 III a から式 III の化合物を生成するためのプロセスの 1 つの実施形態によれば、化合物 III a：

【 0 0 4 1】

【化 1 9】



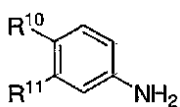
IIIa

40

を、適切な接触水素化条件下で反応させて式 III：

【 0 0 4 2】

【化 2 0】



III

の化合物またはその塩を得る。

【 0 0 4 3】

50

式 I I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、適切な接触水素化条件は、適切な金属触媒、プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、非極性非プロトン性溶媒、またはその任意の混合物から選択される適切な溶媒、適切な圧力下での水素ガスの適切な反応大気、ならびに適切な反応温度を含む。

【 0 0 4 4 】

式 I I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、金属触媒は約 1 重量% ~ 約 3 0 重量% のパラジウム炭素触媒であり、プロトン性溶媒は (C ₁ ~ C ₅) 直鎖または分岐アルキルアルコールから選択され、非プロトン性溶媒はエステル型溶媒から選択され、反応大気は約 1 ~ 約 1 0 気圧の水素ガスを含み、反応温度は約 2 0 ~ 約 6 0 である。

10

【 0 0 4 5 】

式 I I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、金属触媒は約 5 重量% ~ 約 1 0 重量% のパラジウム炭素触媒であり、プロトン性溶媒はメタノール、エタノール、またはイソプロパノールから選択され、非プロトン性溶媒は酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択され、水素ガスの反応大気が約 1 ~ 約 8 気圧であり、反応温度は約 3 0 ~ 約 5 0 である。

【 0 0 4 6 】

式 I I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、金属触媒は約 5 重量% ~ 約 1 0 重量% のパラジウム炭素触媒であり、プロトン性溶媒はメタノール、エタノール、またはイソプロパノールから選択され、非プロトン性溶媒は酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択され、水素ガスの反応大気が約 1 ~ 約 8 気圧であり、反応温度は約 3 0 ~ 約 5 0 である。

20

【 0 0 4 7 】

式 I I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、金属触媒は約 5 重量% のパラジウム炭素触媒であり、非プロトン性溶媒は酢酸イソプロピルであり、水素ガスの反応大気は約 4 気圧であり、反応温度が約 3 5 ~ 約 4 5 である。

【 0 0 4 8 】

式 I I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、金属触媒は約 1 重量% ~ 約 5 重量% の白金金属 + 約 1 重量% ~ 約 5 重量% のバナジウム炭素触媒であり、プロトン性溶媒は使用せず、非プロトン性溶媒はエステル型溶媒から選択され、反応大気は約 1 気圧 ~ 約 1 0 気圧の水素ガスを含み、反応温度は約 2 0 ~ 約 7 0 である。

30

【 0 0 4 9 】

式 I I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、金属触媒は約 1 重量% ~ 約 2 重量% の白金金属 + 約 1 重量% ~ 約 3 重量% のバナジウム炭素触媒であり、プロトン性溶媒は使用せず、非プロトン性溶媒は酢酸エチルであり、反応大気は約 1 気圧 ~ 約 2 気圧の水素ガスを含み、反応温度は約 5 0 ~ 約 6 5 である。

【 0 0 5 0 】

工程 5 の実施形態：

式 I の化合物を生成するためのプロセスの 1 つの実施形態によれば、適切な条件は、適切な極性または非極性で非プロトン性の実質的に無水の溶媒またはその混合物を含む。

40

【 0 0 5 1 】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、n - 酢酸ブチル、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (D M F)、1 - メチル - 2 - ピロリドン (N M P)、N , N , - ジメチルアセトアミド (D M A C)、メチルスルホキシド (D M S O)、アセトン、メチルエチルケトンまたは 2 - ブタノン (M E K)、メチルイソブチルケトンまたは 4 - メチル - 2 - ペンタノン (M I B K)、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、アセトン、トルエン、トリフルオロトルエン、ベンゼン、クロロベンゼン、またはジクロロベンゼンから選択される。

【 0 0 5 2 】

50

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、n - 酢酸ブチル、またはアセトニトリルから選択される。さらに別の実施形態では、溶媒は酢酸エチルである。

【0053】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、適切な条件は、有機塩基、無機塩基、または有機塩基と無機塩基との適切な組み合わせから選択される適切な塩基を含む。

【0054】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、有機塩基は、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、コリジン、2, 6 - ルチジン、メチルピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、N - メチルピロリジン、N - メチルモルホリン、1 - メチルイミダゾール、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン、または1, 1, 3, 3 - テトラアメチルグアニジンから選択される。

10

【0055】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、有機塩基は、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、または4 - ジメチルアミノピリジンから選択される。さらに別の実施形態では、有機塩基はジイソプロピルエチルアミンである。

【0056】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、無機塩基は、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Li_2CO_3 、 NaHCO_3 、または KHCO_3 から選択される。

20

【0057】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、適切な条件は有機塩基や無機塩基を含まない。式 I の化合物を生成するためのプロセスのさらに別の実施形態によれば、適切な条件は、溶媒としての1 - メチル - 2 - ピロリドンおよび約100の温度を含み、有機塩基も無機塩基も添加しない。

【0058】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、適切な条件は、実質的に不活性な雰囲気下で反応混合物を約30 ~ 約180 で約1時間 ~ 約48時間加熱

30

【0059】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、反応混合物を、実質的に不活性な雰囲気下にて約50 ~ 約100 で約5時間 ~ 約30時間加熱する。さらに別の実施形態では、反応混合物を、窒素雰囲気下にて約70 ~ 約80 で約20 ~ 30時間加熱する。別の実施形態では、反応混合物は溶媒として酢酸エチルを含み、反応混合物を窒素雰囲気下で24時間還流する。

【0060】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、反応混合物を、実質的に不活性な雰囲気下にて約50 ~ 約100 で約5時間 ~ 約30時間加熱する。さらに別の実施形態では、反応混合物を、窒素雰囲気下にて約70 ~ 約80 で約20 ~ 30時間加熱する。別の実施形態では、反応混合物は溶媒として酢酸エチルを含み、反応混合物を窒素雰囲気下で24時間還流する。

40

【0061】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、反応混合物は溶媒として酢酸エチル、有機塩基としてジイソプロピルアミンを含み、反応混合物を窒素雰囲気下にて75 ~ 85 で24 ~ 32時間還流する。

【0062】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、プロセスは、以下の1つまたは複数の工程：

50

(i) 化合物を適切な溶媒の適切な混合物中にて約 30 ~ 100 で加熱し、その後に混合物を冷却することによって式 I の化合物を精製する工程、
 (ii) 混合物から沈殿した固体を濾過する工程、
 (iii) 固体を適切な溶媒でリンスする工程、および
 (iv) 式 I の化合物を約室温 ~ 約 100 で真空乾燥させる工程を含む。

【0063】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、プロセスは、以下の 1 つまたは複数の工程：

(i) 式 I の化合物を極性非プロトン性溶媒および極性プロトン性溶媒を含む適切な溶媒混合物中で約 40 ~ 約 80 に加熱し、混合物を約室温に冷却すること、
 (ii) 混合物から沈殿固体を濾過すること、
 (iii) 沈殿した固体を極性プロトン性溶媒でリンスすること、および
 (iv) 化合物を 30 ~ 約 80 で真空乾燥させることを含む。

10

【0064】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、プロセスは、以下の 1 つまたは複数の工程：

(i) 式 I の化合物を 1 - メチル - 2 - ピロリジノンとメタノールとの混合物中で約 40 ~ 約 60 に加熱し、混合物を約 0 に冷却し、その後に室温にすること、
 (ii) 混合物から沈殿固体を濾過すること、
 (iii) 沈殿した固体をメタノールでリンスすること、および
 (iv) 化合物を約 40 ~ 約 60 で真空乾燥させることを含む。

20

【0065】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、式 I の化合物を、40 ~ 80 に加熱した 4 ~ 8 倍体積の 1 - メチル - 2 - ピロリジノン中で式 I の化合物を再結晶し、40 ~ 60 に維持しながら 20 ~ 40 分間にわたって 4 ~ 8 倍体積のメタノールを添加し、約 1 % の式 I の化合物との混合物をシーディング (seeding) し、40 ~ 60 の 4 ~ 8 倍体積を超えるメタノールでシーディングした混合物を希釈し、約 0 で 3 ~ 8 時間にわたってゆっくり冷却することによる再結晶によって精製する。次いで、懸濁液を濾過し、5 ~ 15 倍体積のメタノールで 2 ~ 4 回リンスし、次いで、40 ~ 60 で真空乾燥させる。

30

(i) 式 I の化合物を、1 - メチル - 2 - ピロリジノンとメタノールとの混合物中で約 40 ~ 約 60 に加熱し、混合物を約 0、次いで、約室温に冷却する。
 (ii) 混合物から沈殿固体を濾過する。
 (iii) 沈殿した固体をメタノールでリンスする。
 (iv) 化合物を約 40 ~ 約 60 で真空乾燥させる。

【0066】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、
 y は 0 であり、

R^1 および R^2 が一緒になって 3 - テトラヒドロフラニル環を形成し、
 R^9 は水素であり、

R^{10} は、単環系であり、ここで、単環系は 5 個の環原子を含み、ここで、2 個以下の環原子は、N、O、または S から選択され、ここで、環系中の 2 個までの水素原子は V^1 に任意選択的に置換され、

R^{11} は $(CH_2)_n - Y$ であり、ここで、n は 0 であり、Y は OR^8 であり、 R^8 は $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキルである。

40

【0067】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^{10} は 5 - オキサゾリルであり、

R^{11} はメトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

50

R^{16} は、 $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキルまたは $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含むフェニル環である。

【0068】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^{10} は 5 - オキサゾリルであり、

R^{11} はメトキシであり、

R^{16} はフェニル環である。

【0069】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

y は 0 であり、

R^1 または R^2 は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、または $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ から選択されるか、ここで、 R^1 および R^2 が一緒になって 3 - テトラヒドロフラン部分を形成し、

R^9 は、水素、 (S) - メチル、 (S) - エチル、または (S) - ヒドロキシメチルであり、

R^{10} は、 $-CN$ または 5 - オキサゾリルから選択され、

R^{11} は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。

【0070】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^1 または R^2 はエチルであり、 R^1 または R^2 の他方は $-CH_2CN$ であり、

R^9 は (S) - メチルであり、

R^{10} は CN または 5 - オキサゾリルから選択され、

R^{11} はメトキシである。

【0071】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^{16} は環あたり 6 員環からなる単環系であり、ここで、環系は、 N 、 O 、または S から選択される 2 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、 R^{16} は、それぞれ、 $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキルまたは $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含む。

【0072】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^{16} は $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキルまたは $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含むフェニル環である。

【0073】

式 I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^{16} はフェニル環である。

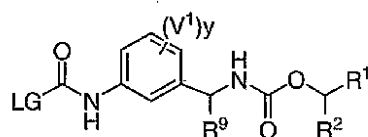
【0074】

工程 3 および工程 4 の実施形態：

別の実施形態によれば、本発明は、式 II：

【0075】

【化 2 1】



II

の化合物の調製プロセスであって、以下の工程：

10

20

30

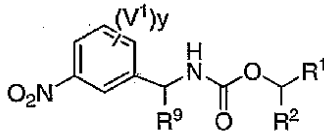
40

50

(a) 式 V :

【 0 0 7 6 】

【 化 2 2 】

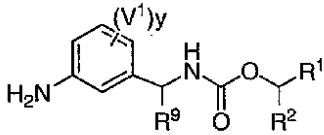


V

の化合物を適切な接触水素化条件下で変換させて、式 I V :

【 0 0 7 7 】

【 化 2 3 】



IV

の化合物またはその塩を得る工程、および

(b) 式 IV の化合物を式 L G C (O) X の化合物と適切な条件下で反応させる工程を含み、ここで、

X はハロゲンであり、

L G は、 $-OR^{16}$ であり、ここで、 R^{16} は、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、または環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系であり、ここで、単環系は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、 R^{16} は、それぞれ、 $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、 $(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニル、または $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、Z は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 $S(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $SO(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $SO_2(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $N((C_1 \sim C_4) - アルキル)_2$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、または $O(C_1 \sim C_4)$ - アルキルから選択され、n は、0、1、2、3、または 4 であり、

R^1 および R^2 は、それぞれ、水素、 $-CF_3$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル - R^7 ; $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R^7 、または $-R^7$ から独立して選択され、ここで、少なくとも 1 つの R^1 または R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル - R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R^7 、または R^7 であり、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の 4 個までの水素原子は、 R^3 に任意選択的且つ独立して置換されるか、

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、テトラヒドロフラン環中の 2 個までの水素原子は、 $-OR^6$ または $-R^7$ に任意選択的に置換され、

R^3 は、それぞれ、ハロゲン、CN、 $-OR^4$ 、または $N(R^5)_2$ から独立して選択され、

R^4 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] - R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R^7 、 $-C(O) - [(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O) - [(C_2 \sim C_6)$ 直鎖また

10

20

30

40

50

は分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-N(R^8)_2$ 、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-N(R^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)(R^8)$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-CN$ 、または $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-CN$ から選択され、

ここで、任意のアルキル、アルケニルまたはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

Y は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $COOR^8$ 、または OR^8 から選択され、

R^5 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-R^7$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-R^7$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖アルキル] $-CN$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-CN$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-OR^4$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-OR^4$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)O-R^7$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-S(O)_2-R^7$ から独立して選択されるか、2つの R^5 部分は、同一の窒素原子と結合した場合、窒素原子と共に3~7員の複素環を形成し、ここで、複素環は、 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ から独立して選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^6 は、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)-O-tBu$ 、 $-CH_2-CN$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2$ から選択され、

R^7 は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、環系は、

i. 各環が C 、 N 、 O 、または S から独立して選択される3~7個の環原子を含み、

ii. 4個以下の環原子が N 、 O 、または S から選択され、

iii. 任意の CH_2 が $C(O)$ に任意選択的に置換され、

iv. 任意の S が $S(O)$ または $S(O)_2$ に任意選択的に置換され、

v. 単環系中の3個までの水素原子または二環系中の6個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

R^8 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意のアルキルまたはアルケニル中の4個までの水素原子は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^{17} 、 $S(O)R^{17}$ 、 SO_2R^{17} 、 NHR^{17} 、 $N(R^{17})_2$ 、 $COOR^{17}$ 、または OR^{17} に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、 R^{17} は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、

R^9 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $(C_3 \sim C_6)$ 脂環式から選択され、

ここで、任意のアルキルまたは脂環式中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

但し、 R^{16} は、ハロ置換 $(C_2 \sim C_3)$ 直鎖アルキルではない、プロセスを提供する。

【0078】

別の実施形態によれば、本発明は、式II:

【0079】

10

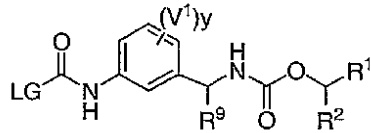
20

30

40

50

【化 2 4】



II

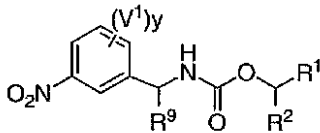
の化合物の調製プロセスであって、以下の工程：

(a) 式 V :

10

【 0 0 8 0】

【化 2 5】



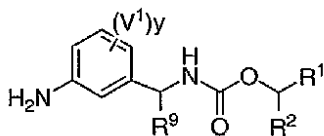
V

の化合物を適切な接触水素化条件下で式 I V の化合物に変換させて、式 I V :

【 0 0 8 1】

20

【化 2 6】



IV

の化合物またはその塩を得る工程、および

(b) 式 I V の化合物を式 L G C (O) X の化合物と適切な条件下で反応させる工程を含み、ここで、

30

X はハロゲンであり、

L G は、 $-OR^{16}$ であり、ここで、 R^{16} は $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、または環あたり 5 ~ 6 員からなる単環系であり、ここで、単環系は、N、O、または S から選択される 3 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、 R^{16} は、それぞれ、 $(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、 $(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニル、または $(CH_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、Z は、ハロゲン、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、OH、 $S(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $SO(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $SO_2(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $N((C_1 \sim C_4) - アルキル)_2$ 、 $COOH$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、または $O(C_1 \sim C_4)$ - アルキルから選択され、n は、0、1、2、3、または 4 であり、

R^1 および R^2 は、それぞれ、水素、 $-CF_3$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル - R^7 ； $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R^7 、または $-R^7$ から独立して選択され、ここで、少なくとも 1 つの R^1 または R^2 は、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル - R^7 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R^7 、または R^7 であり、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の 4 個までの水素原子は、 R^3 に任意選択的に独立して置換されるか、

50

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、テトラヒドロフラン環中の2個までの水素原子は、 $-OR^6$ または $-R^7$ に任意選択的に置換され、

R^3 は、それぞれ、ハロゲン、 CN 、 $-OR^4$ 、または $N(R^5)_2$ から独立して選択され、

R^4 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-R^7$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-R^7$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-N(R^8)_2$ 、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-N(R^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)(R^8)$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-CN$ 、または $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-CN$ から選択され、

ここで、任意のアルキル、アルケニルまたはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

Y は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $COOR^8$ 、または OR^8 から選択され、

R^5 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-R^7$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-R^7$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖アルキル] $-CN$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-CN$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-OR^4$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-OR^4$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)O-R^7$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-S(O)_2-R^7$ から独立して選択されるか、2つの R^5 部分は、同一の窒素原子と結合した場合、窒素原子と共に3~7員の複素環を形成し、ここで、複素環は、 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ から独立して選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^6 は、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)-O-tBu$ 、 $-CH_2-CN$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2$ から選択され、

R^7 は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、環系は、

i . 各環が C 、 N 、 O 、または S から独立して選択される3~7個の環原子を含み、

ii . 4個以下の環原子が N 、 O 、または S から選択され、

iii . 任意の CH_2 が $C(O)$ に任意選択的に置換され、

iv . 任意の S が $S(O)$ または $S(O)_2$ に任意選択的に置換され、

v . 単環系中の3個までの水素原子または二環系中の6個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

R^8 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意のアルキルまたはアルケニル中の4個までの水素原子は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^{17} 、 $S(O)R^{17}$ 、 SO_2R^{17} 、 NHR^{17} 、 $N(R^{17})_2$ 、 $COOR^{17}$ 、または OR^{17} に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、 R^{17} は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C$

10

20

30

40

50

6) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、
 R^9 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $(C_3 \sim C_6)$ 脂環式から選択され、

ここで、任意のアルキルまたは脂環式中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換される、プロセスを提供する。

【0082】

式IIの化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、
 工程(a)において、適切な水素化条件が、1つまたは複数の以下：適切な金属触媒、プロトン性溶媒、極性非プロトン性溶媒、非極性非プロトン性溶媒、またはその任意の混合物から選択される適切な溶媒、適切な圧力下での水素ガスの適切な反応大気、ならびに適切な反応温度を含み、工程(b)において、式IVの中間体の式LGC(O)Xの化合物との反応のための適切な条件下が、1つまたは複数の以下：プロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、またはその混合物から選択される適切な溶媒、適切な無機塩基または有機塩基、適切な反応大気、および適切な反応温度を含む。

10

【0083】

式IIの化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、プロセスは、1つまたは複数の以下：

工程(a)において、金属触媒が約1重量%～約30重量%のパラジウム炭素触媒であり、プロトン性溶媒が $(C_1 \sim C_5)$ 直鎖または分岐アルキルアルコールから選択され、非プロトン性溶媒がエステル型溶媒から選択され、反応大気が約1～約10気圧の水素ガスを含み、そして反応温度が約20～約60であること、

20

工程(b)において、適切な溶媒が水と、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、*n*-酢酸ブチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トリフルオロトルエン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、またはメチル t -ブチルエーテルから選択される非プロトン性溶媒との混合物であり、反応大気が空気、窒素、またはアルゴンから選択され、無機塩基が Na_2SO_4 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Li_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、または $KHCO_3$ から選択され、そして反応温度が約20と約80との間であることを含む。

【0084】

式IIの化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、プロセスは、1つまたは複数の以下：

30

(a) 金属触媒が約5重量%～約10重量%のパラジウム炭素触媒であり、プロトン性溶媒がメタノール、エタノール、またはイソプロパノールから選択され、非プロトン性溶媒が酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択され、水素ガスの反応大気が約1～約8気圧であり、そして反応温度が約20～約40であること、

(b) 適切な溶媒が水と、酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択される非プロトン性溶媒との混合物であり、反応大気が窒素またはアルゴンから選択され、無機塩基が Na_2SO_4 から選択され、反応温度が約40と約60との間であることを含む。

【0085】

40

式IIの化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

(a) 金属触媒が約5重量%のパラジウム炭素触媒であり、非プロトン性溶媒が酢酸エチルであり、水素ガスの反応大気が約4気圧と8気圧との間であり、反応温度が約20～約30であり、

(b) 適切な溶媒が水と、酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択される非プロトン性溶媒との混合物であり、反応大気が窒素から選択され、反応温度が約40と約60との間である。

【0086】

式IIの化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

(a) 金属触媒が約5重量%のパラジウム炭素触媒(含水率50%)であり、非プロトン

50

性溶媒が酢酸エチルであり、水素ガスの反応大気が約 6 気圧 ~ 7 気圧であり、反応温度が約 25 であり、

(b) 適切な溶媒が水と、酢酸エチルまたは酢酸イソプロピルから選択される非プロトン性溶媒との混合物であり、反応大気が窒素から選択され、無機塩基が Na_2SO_4 から選択され、反応温度が約 50 である。

【0087】

式 I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

(a) 金属触媒が約 5 重量%のパラジウム炭素触媒 (含水率 50%) であり、非プロトン性溶媒が酢酸イソプロピルであり、水素ガスの反応大気が約 12 ~ 18 psi であり、反応温度が約 60 であり、

(b) 適切な溶媒が水と、酢酸イソプロピルから選択される非プロトン性溶媒との混合物であり、反応大気が窒素から選択され、無機塩基が Na_2SO_4 から選択され、反応温度が約 70 である。

【0088】

式 I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^{1-6} は環あたり 6 員からなる単環系であり、ここで、環系は、N、O、または S から選択される 2 個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、 R^{1-6} は、それぞれ、($C_1 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルキルまたは $(\text{CH}_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含む。

【0089】

式 I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^{1-6} は、($C_1 \sim C_4$) 直鎖または分岐アルキルまたは $(\text{CH}_2)_n - Z$ から独立して選択される 5 個までの置換基を任意選択的に含むフェニル環である。

【0090】

式 I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^{1-6} はフェニル環である。

【0091】

式 I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

y は 0 であり、

R^1 および R^2 が一緒になって 3 - テトラヒドロフラニル環を形成し、

R^9 は水素である。

【0092】

式 I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

y は 0 であり、

R^1 または R^2 は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、または $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ から選択されるか、ここで、 R^1 および R^2 が一緒になって 3 - テトラヒドロフラニル部分を形成し、

R^9 は、水素、(S) - メチル、(S) - エチル、または (S) - ヒドロキシメチルである。

【0093】

式 I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、

R^1 または R^2 はエチルであり、 R^1 または R^2 の他方は $-\text{CH}_2\text{CN}$ であり、

R^9 は (S) - メチルである。

【0094】

工程 1 および工程 2 の実施形態：

式 I I の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、式 V：

【0095】

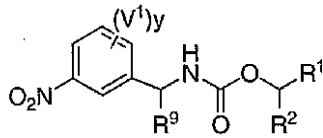
10

20

30

40

【化27】



V

の化合物を、以下の工程：

(a) 式VIIの化合物をホスゲン試薬または適切なホスゲン試薬等価物と適切な条件下で反応させて、式VIII：

【0096】

【化28】



VII

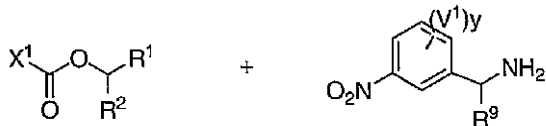
VIII

の化合物を調製する工程、および

(b) 式VIIIの化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体を式IXの化合物またはその許容可能な合成アナログもしくは誘導体：

【0097】

【化29】



VIII

IX

と適切な条件下で反応させる工程を含むプロセスによって調製し、
ここで、

X¹ はハロゲンであり、

y は0であり、

R¹ または R² は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、R¹ または R² の他方は、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、または -CH₂N(CH₂CH₃)₂ から選択されるか、ここで、R¹ および R² が一緒になって3-テトラヒドロフラン部分形成し、

R⁹ は、水素、(S)-メチル、(S)-エチル、または(S)-ヒドロキシメチルであり、

V¹ は、それぞれ、ハロゲン、NO₂、CN、OR^{1,2}、OC(O)R^{1,3}、OC(O)R^{1,2}、OC(O)OR^{1,3}、OC(O)OR^{1,2}、OC(O)N(R^{1,3})₂、OP(O)(OR^{1,3})₂、SR^{1,3}、SR^{1,2}、S(O)R^{1,3}、S(O)R^{1,2}、SO₂R^{1,3}、SO₂R^{1,2}、SO₂N(R^{1,3})₂、SO₂NR^{1,2}R^{1,3}、SO₃R^{1,3}、C(O)R^{1,2}、C(O)OR^{1,2}、C(O)R^{1,3}、C(O)OR^{1,3}、NC(O)C(O)R^{1,3}、NC(O)C(O)R^{1,2}、NC(O)C(O)OR^{1,3}、NC(O)C(O)N(R^{1,3})₂、C(O)N(R^{1,3})₂、C(O)N(OR^{1,3})R^{1,3}、C(O)N(OR^{1,3})R^{1,2}、C(NOR^{1,3})R^{1,3}、C(NOR^{1,3})R^{1,2}、N(R^{1,3})₂、NR^{1,3}C(O)R^{1,2}、NR^{1,3}C(O)R^{1,3}、NR^{1,3}C(O)R^{1,2}、NR^{1,3}C(O)OR^{1,3}、NR^{1,3}C(O)OR^{1,2}、NR^{1,3}C(O)N(R^{1,3})

10

20

30

40

50

)₂、NR^{1 3}C(O)NR^{1 2}R^{1 3}、NR^{1 3}SO₂R^{1 3}、NR^{1 3}SO₂R^{1 2}、NR^{1 3}SO₂N(R^{1 3})₂、NR^{1 3}SO₂NR^{1 2}R^{1 3}、N(OR^{1 3})R^{1 3}、N(OR^{1 3})R^{1 2}、P(O)(OR^{1 3})N(R^{1 3})₂、およびP(O)(OR^{1 3})₂から独立して選択され、

ここで、R^{1 2}は、それぞれ、環あたり5～6員からなる単環系または二環系であり、ここで、環系は、N、O、またはSから選択される4個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、ここで、N、O、またはSに隣接するCH₂をC(O)に置換することができ、R^{1 2}は、それぞれ、R^{1 1}から選択される3個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、R^{1 3}は、それぞれ、H、(C₁～C₄)直鎖または分岐アルキル、または(C₂～C₄)直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、R^{1 3}は、R^{1 4}である置換基を任意選択的に含み、

ここで、R^{1 4}は、環あたり5～6員からなる単環系または二環系であり、ここで、環系は、N、O、またはSから選択される4個までのヘテロ原子を任意選択的に含み、ここで、N、O、またはSに隣接するCH₂をC(O)に置換することができ、R^{1 4}は、それぞれ、H、(C₁～C₄)直鎖または分岐アルキル、(C₂～C₄)直鎖または分岐アルケニル、1,2-メチレンジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、または(CH₂)_n-Zから独立して選択される2個までの置換基を任意選択的に含み、

ここで、Zは、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、S(C₁～C₄)-アルキル、SO(C₁～C₄)-アルキル、SO₂(C₁～C₄)-アルキル、NH₂、NH(C₁～C₄)-アルキル、N((C₁～C₄)-アルキル)₂、N((C₁～C₄)-アルキル)R^{1 5}、COOH、C(O)O(C₁～C₄)-アルキル、またはO(C₁～C₄)-アルキルから選択され、

ここで、nは、0、1、2、3、または4であり、

ここで、R^{1 5}はアミノ保護基であり、

ここで、任意のR^{1 3}中の任意の炭素原子は、O、S、SO、SO₂、NH、またはN(C₁～C₄)-アルキルに任意選択的に置換される。

【0098】

式Vの化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、プロセスは、1つまたは複数の以下：

工程(a)において、ホスゲン試薬が約10%～約30%のホスゲンのトルエン溶液であり、適切な条件が、非極性非プロトン性溶媒から選択される適切な溶媒、適切な有機塩基、適切な反応大気、適切な反応温度、および適切な反応時間を含むこと、

工程(b)において、適切な条件が、プロトン性溶媒、非プロトン性溶媒、またはその混合物から選択される適切な溶媒、適切な無機塩基または有機塩基、適切な反応大気、適切な反応温度、および適切な反応時間を含むことを含む。

【0099】

式Vの化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、プロセスは、1つまたは複数の以下：

工程(a)において、ホスゲン試薬が約20%のホスゲンのトルエン溶液であり、非極性非プロトン性溶媒がベンゼンまたはトルエンであり、有機塩基がピリジンであり、適切な反応大気が窒素またはアルゴンであり、適切な反応温度が約20と約60との間であり、適切な反応時間が約1時間～約48時間であること、

工程(b)において、適切な条件が、適切な溶媒混合物、適切な有機塩基、適切な反応大気、適切な反応温度、および適切な反応時間を含み、適切な溶媒混合物がプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒との混合物を含み、ここで、プロトン性溶媒が水であり、非プロトン性溶媒が酢酸エチル、酢酸イソプロピル、n-酢酸ブチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トリフルオロトルエン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、またはメチルト-ブチルエーテルから選択され、無機塩基がNa₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、Li₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃、NaOH、KOH、LiOHから選択され、反応大気が空気、窒素、またはアルゴン

10

20

30

40

50

から選択され、反応温度が約 20 と約 80 との間であり、反応時間が約 30 分間～約 24 時間であることを含む。

【0100】

式 V の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、工程 (b) において、適切な溶媒混合物が水とトルエンとの混合物であり、無機塩基が Na_2CO_3 から選択され、反応温度が約 50 であり、反応時間が約 2 時間であることを含む。

【0101】

式 V の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、 X^1 は塩素である。

10

【0102】

式 V の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、 y は 0 であり、 R^1 および R^2 が一緒になって 3-テトラヒドロフラン部分を形成し、 R^9 は、水素または (S)-メチルである。

【0103】

式 V の化合物を生成するためのプロセスの別の実施形態によれば、 R^1 または R^2 は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、 R^1 または R^2 の他方は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、または $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ から選択され、 R^9 は、水素または (S)-メチルである。

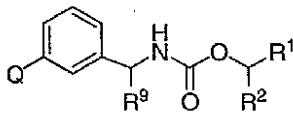
20

【0104】

別の実施形態によれば、本発明は、式 Va :

【0105】

【化 30】



Va

30

(式中、

Q は NO_2 または NH_2 であり、

R^1 および R^2 は、それぞれ、水素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルキル- R^7 、 $-[(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 、または R^7 から独立して選択され、ここで、少なくとも 1 つの R^1 または R^2 は、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルキル- R^7 、 $-[(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 、または R^7 であり、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の 4 個までの水素原子が任意選択的且つ独立して R^3 に置換されるか、

40

あるいは、 R^1 および R^2 が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、テトラヒドロフラン環中の 2 個までの水素原子は、 $-\text{OR}^6$ または $-\text{R}^7$ に任意選択的に置換され、

R^3 は、それぞれ、ハロゲン、 CN 、 $-\text{OR}^4$ 、または $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ から独立して選択され、

R^4 は、水素、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルキル]- R^7 、 $-[(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]- R^7 、 $-\text{C}(\text{O})-$ $-[(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 直鎖または分岐アルキル]、 $-\text{C}(\text{O})-$ $-[(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ 直鎖また

50

は分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-N(R^8)_2$ 、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-N(R^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)(R^8)$ 、 $-C(O)-R^7$ 、 $-S(O)_2N(R^5)_2$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-CN$ 、または $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-CN$ から選択され、

ここで、任意のアルキル、アルケニルまたはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

Y は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^8 、 $S(O)R^8$ 、 SO_2R^8 、 NHR^8 、 $N(R^8)_2$ 、 $COOR^8$ 、または OR^8 から選択され、

R^5 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-R^7$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-R^7$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖アルキル] $-CN$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-CN$ 、 $-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル] $-OR^4$ 、 $-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] $-OR^4$ 、 $-C(O)-[(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-C(O)-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)O-R^7$ 、 $-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-C(O)O-[(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-S(O)_2-R^7$ から独立して選択されるか、2つの R^5 部分は、同一の窒素原子と結合した場合、窒素原子と共に3~7員の複素環を形成し、ここで、複素環は、 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ から独立して選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

R^6 は、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-C(O)-OH$ 、 $-CH_2-C(O)-O-tBu$ 、 $-CH_2-CN$ 、または $-CH_2-C(CH_3)_2$ から選択され、

R^7 は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、環系は、

i. 環が C 、 N 、 O 、または S から独立して選択される5~7個の環原子を含み、

ii. 4個以下の環原子が N 、 O 、または S から選択され、

iii. 任意の CH_2 が $C(O)$ に任意選択的に置換され、

iv. 任意の S が $S(O)$ または $S(O)_2$ に任意選択的に置換され、

v. 単環系中の3個までの水素原子が V^1 に任意選択的に置換され、

R^8 は、それぞれ、水素、 $-(C_1 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルキル、または $-(C_2 \sim C_4)$ 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意のアルキルまたはアルケニル中の4個までの水素原子は、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 SR^{17} 、 $S(O)R^{17}$ 、 SO_2R^{17} 、 NHR^{17} 、 $N(R^{17})_2$ 、 $COOR^{17}$ 、または OR^{17} に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、 R^{17} は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、 $-(C_2 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、

R^9 は、水素、 $-(C_1 \sim C_6)$ 直鎖または分岐アルキル、または $(C_3 \sim C_6)$ 脂環式から選択され、

ここで、任意のアルキルまたは脂環式中の4個までの水素原子は、 $-C=O$ または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

但し、

(a) R^1 が水素であり、 R^2 が CH_2Ph である場合、 R^9 は CH_2OR^8 、 $CH_2CO_2R^8$ 、 CO_2R^8 、 CN 、または $C(O)NH_2$ でなく、

但し、以下の化合物が除外される：

(b) メチル2-(メトキシカルボニル)-1-(3-ニトロフェニル)アリルカルバメ

10

20

30

40

50

ート；

(c) メチル 2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - ニトロフェニル) プロピルカルバメート；

(d) アリル 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) エチルカルバメート；

(e) エチルシアノ (3 - ニトロフェニル) メチルカルバメート；および

(f) エチル 2 - (エトキシカルボニル) - 1 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - オキソブチルカルバメート)

の化合物またはその塩を提供する。

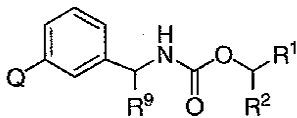
【 0 1 0 6 】

別の実施形態によれば、本発明は、式 Va：

10

【 0 1 0 7 】

【 化 3 1 】



Va

(式中、

Q は NO₂ または NH₂ であり、

20

R¹ および R² は、それぞれ、水素、-CF₃、-(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル-R⁷、-[(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R⁷、または R⁷ から独立して選択され、ここで、少なくとも 1 つの R¹ または R² は、(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル-R⁷、-[(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R⁷、または R⁷ であり、

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の 4 個までの水素原子が任意選択的且つ独立して R³ に置換されるか、

あるいは、R¹ および R² が一緒になってテトラヒドロフラン環を形成し、ここで、テトラヒドロフラン環中の 2 個までの水素原子は、-OR⁶ または -R⁷ に任意選択的に置換され、

30

R³ は、それぞれ、ハロゲン、CN、-OR⁴、または -N(R⁵)₂ から独立して選択され、

R⁴ は、水素、-(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-[(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル] - R⁷、-[(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R⁷、-C(O)-[(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル]、-C(O)-[(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、-C(O)-[(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル] - N(R⁸)₂、-C(O)-[(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - N(R⁸)₂、-P(O)(OR⁸)₂、-P(O)(OR⁸)(R⁸)、-C(O)-R⁷、-S(O)₂N(R⁵)₂、-[(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル] - CN、または -[(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - CN から選択され、

40

ここで、任意のアルキル、アルケニルまたはアルキニル中の 4 個までの水素原子は、-C=O または Y に任意選択的且つ独立して置換され、

Y は、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、SR⁸、S(O)R⁸、SO₂R⁸、NHR⁸、N(R⁸)₂、COOR⁸、または OR⁸ から選択され、

R⁵ は、それぞれ、水素、-(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル、-(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル、-[(C₁~C₆) 直鎖または分岐アルキル] - R⁷、-[(C₂~C₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - R⁷、

50

- [(C ₁ ~ C ₆) - 直鎖アルキル] - CN、 - [(C ₂ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - CN、 - [(C ₁ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルキル] - OR⁴、 - [(C ₂ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル] - OR⁴、 - C (O) - (C ₁ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルキル、 - C (O) - [(C ₂ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 - C (O) R⁷、 - C (O) O - R⁷、 - C (O) O - (C ₁ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルキル、 - C (O) O - [(C ₂ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニル]、 - S (O)₂ - (C ₁ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルキル、または - S (O)₂ - R⁷ から独立して選択されるか、2つのR⁵部分は、同一の窒素原子と結合した場合、窒素原子と共に3~7員の複素環を形成し、ここで、複素環は、N、O、S、S (O)、またはS (O)₂ から独立して選択される1~3個のさらなるヘテロ原子を任意選択的に含み、

10

ここで、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニル中の4個までの水素原子は、 - C = OまたはYに任意選択的且つ独立して置換され、

R⁶は、 - C (O) - CH₃、 - CH₂ - C (O) - OH、 - CH₂ - C (O) - O - t Bu、 - CH₂ - CN、または - CH₂ - C CHから選択され、

R⁷は、それぞれ、単環系または二環系であり、ここで、環系は、

i . 環がC、N、O、またはSから独立して選択される5~7個の環原子を含み、

ii . 4個以下の環原子がN、O、またはSから選択され、

iii . 任意のCH₂がC (O)に任意選択的に置換され、

iv . 任意のSがS (O)またはS (O)₂に任意選択的に置換され、

v . 単環系中の3個までの水素原子がV¹に任意選択的に置換され、

20

R⁸は、それぞれ、水素、 - (C ₁ ~ C ₄) 直鎖または分岐アルキル、または - (C ₂ ~ C ₄) 直鎖または分岐アルケニルから独立して選択され、

ここで、任意のアルキルまたはアルケニル中の4個までの水素原子は、ハロゲン、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、SR¹⁷、S (O) R¹⁷、SO₂ R¹⁷、NHR¹⁷、N (R¹⁷)₂、COOR¹⁷、またはOR¹⁷に任意選択的且つ独立して置換され、

ここで、R¹⁷は、水素、 - (C ₁ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルキル、 - (C ₂ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルケニルまたはアルキニルから選択され、

R⁹は、水素、 - (C ₁ ~ C ₆) 直鎖または分岐アルキル、または (C ₃ ~ C ₆) 脂環式から選択され、

30

ここで、任意のアルキルまたは脂環式中の4個までの水素原子は、 - C = OまたはYに任意選択的且つ独立して置換される)の化合物またはその塩を提供する。

【0108】

式Vaの化合物についての別の実施形態によれば、

R¹およびR²が一緒になって3-テトラヒドロフラニル環を形成し、

R⁹は水素である。

【0109】

式Vaの化合物についての別の実施形態によれば、

R¹またはR²は、水素、メチル、エチル、またはフェニルから選択され、R¹またはR²の他方は、 - CH₂OH、 - CH₂CN、 - CH₂CH₂CN、または - CH₂N (C H₂CH₃)₂から選択されるか、ここで、R¹およびR²が一緒になって3-テトラヒドロフラニル部分を形成し、

40

R⁹は、水素、(S)-メチル、(S)-エチル、または(S)-ヒドロキシメチルである。

【0110】

式Vaの化合物についての別の実施形態によれば、

R¹またはR²はエチルであり、R¹またはR²の他方は - CH₂CNであり、

R⁹は(S)-メチルである。

【0111】

本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩には、薬学的に許容可能な無機および有機の酸

50

および塩基由来の塩が含まれる。適切な酸性塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンホラート、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩が含まれる。塩基性塩には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩およびカリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩基との塩（ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなど）、およびアミノ酸との塩（アルギニンおよびリジンなどなど）が含まれる。

10

【0112】

また、塩基性窒素含有基を、低級アルキルハライド（塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチルなど）、硫酸ジアルキル（硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミルなど）、長鎖ハライド（塩化、臭化、およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルなど）、アラルキルハライド（臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなど）などの作用物質（agent）で四級化することができる。その結果、水溶性または脂溶性または分散性生成物が得られる。

20

【0113】

式III、式IV、およびIXの化合物を、塩として都合良く調製することができる。式III、IV、およびIXの化合物の塩の生成に有用な特定の酸性塩を、当該分野で公知の酸から選択することができる。例えば、“Practical Process, Research & Development,” Anderson, Neal G., Academic Press, 2000（その内容が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。

【0114】

本発明をより完全に理解するために、以下のスキームおよび実施例を記載する。スキームおよび実施例は、例として提供し、本発明を制限しない。

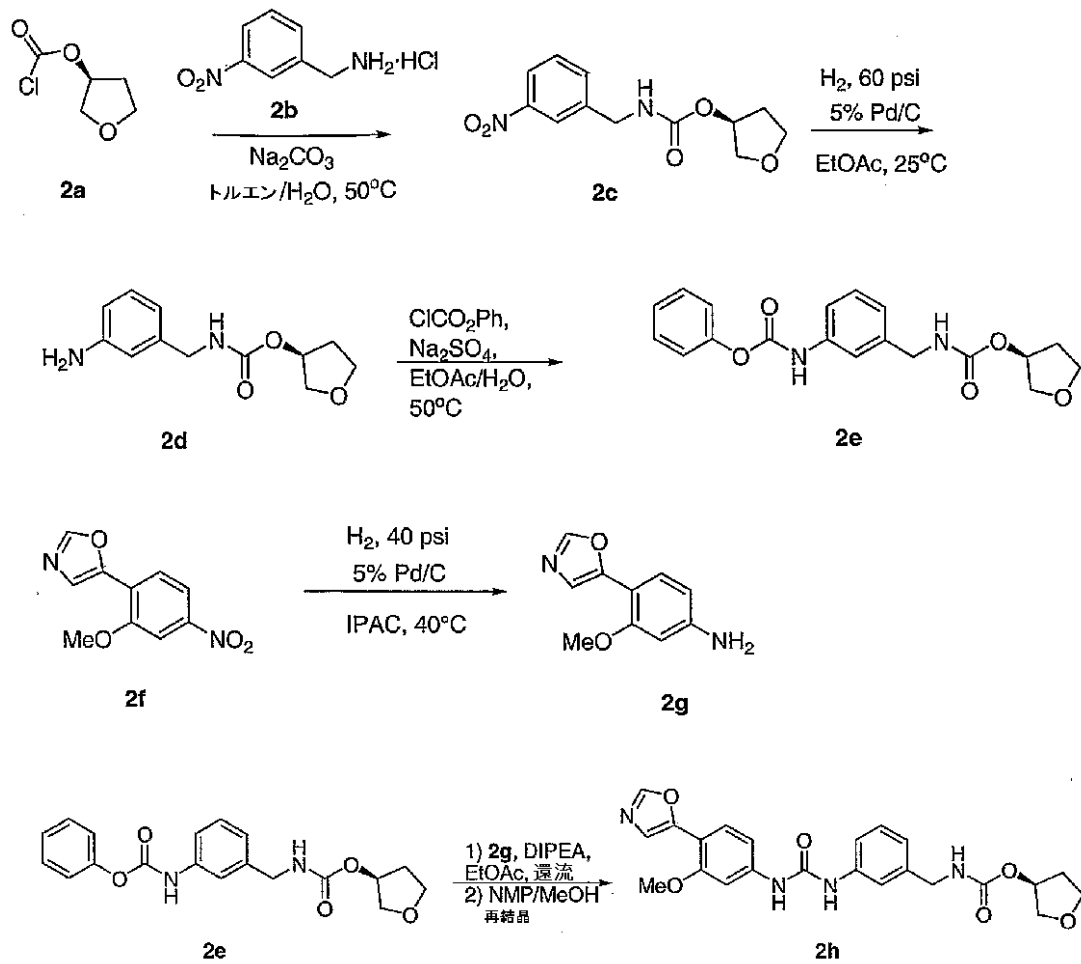
30

【0115】

スキーム2：

【0116】

【化 3 2】



10

20

30

40

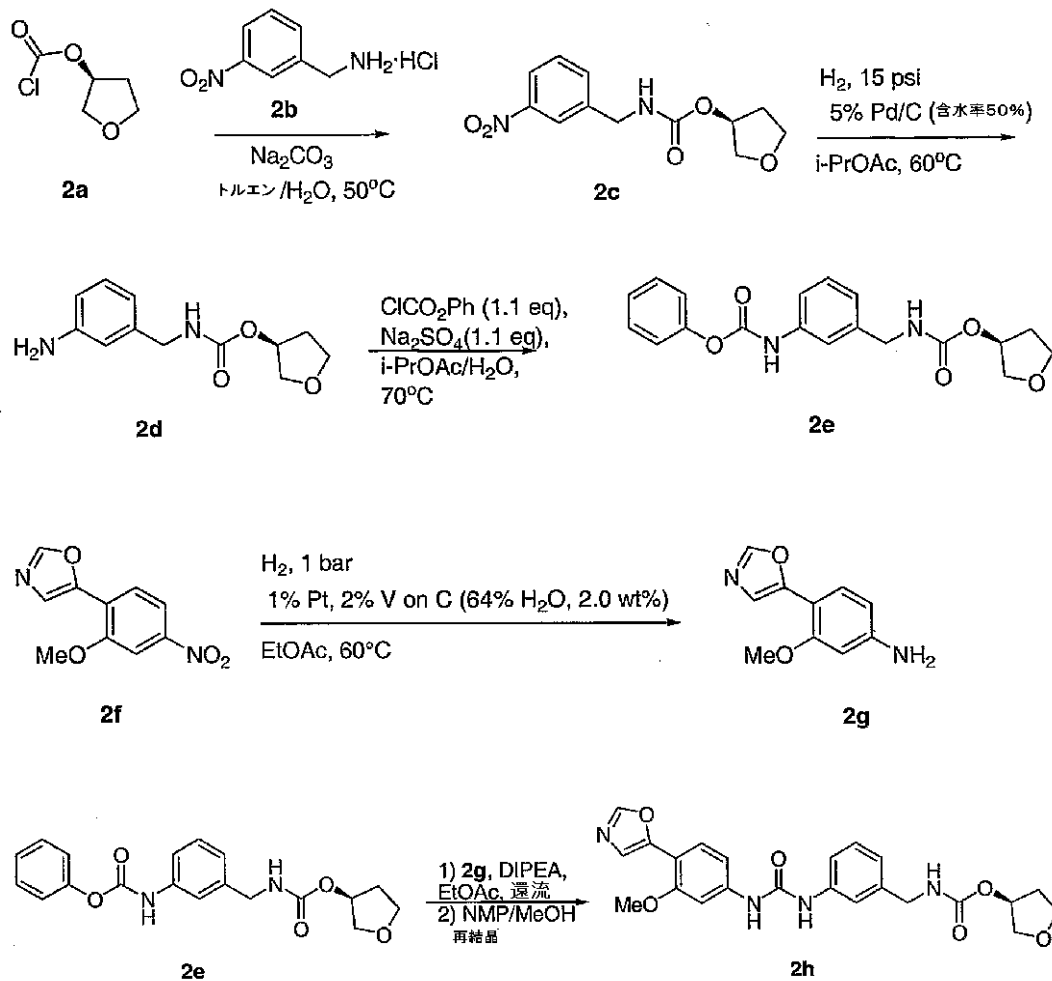
上記スキーム 2 は、化合物 2 h を調製するために使用された本発明のプロセスの実施形態を例示する。スキーム中、市販のクロロホルメート 2 a を、50 の二相性塩基条件下で市販の塩酸 3 - ニトロベンジルアミン 2 b と反応させてカルバメート 2 c を得た。EtOAc 中で 5% Pd/C を使用したニトロ中間体 2 c の接触水素化により、高収率でアニリン 2 d を得て、直ちに加温二相性混合物中でフェニルクロロホルメートと反応させて、結晶性固体としてフェニルカルバメート 2 e を得た。i-PrOAc 中で 5% Pd/C を使用した市販のニトロ中間体 2 f の接触水素化により、アニリン 2 g を得た。最後に、アニリン 2 g およびカルバメート 2 e を、ヒューニッヒ塩基の存在下で還流して、粗尿素 2 h を得て、1 - メチル - 2 - ピロリジノンおよびメタノールからの再結晶によってさらに精製した。

【0117】

スキーム 2 A :

【0118】

【化 3 3】



10

20

30

40

上記スキーム 2 A は、化合物 2 h を調製するために使用された本発明の別のプロセスの実施形態を例示する。スキーム中、市販のクロロホルメート 2 a を、50 の二相性塩基条件下で市販の塩酸 3 - ニトロベンジルアミン 2 b と反応させてカルバメート 2 c を得た。EtOAc 中で 5% Pd/C (含水率 50%) を使用したニトロ中間体 2 c の接触水素化により、高収率でアニリン 2 d を得て、直ちに加温二相性混合物中でフェニルクロロホルメート (1.1 当量) および硫酸ナトリウム (1.1 当量) と反応させて、固体としてフェニルカルバメート 2 e を得た。i-PrOAc 中で 1% Pt、2% バナジウム炭素触媒 (含水率 64%、乾燥時 2.0 重量%、Degussa Type CF1082) を使用した市販のニトロ中間体 2 f の接触水素化により、アニリン 2 g を得た。最後に、アニリン 2 g およびカルバメート 2 e を、ヒューニツヒ塩基 (1.0 当量) の存在下で酢酸エチル中にて還流して、粗尿素 2 h を得て、1 - メチル - 2 - ピロリジノンおよびメタノールからの再結晶によってさらに精製した。

【実施例】

【0119】

適切な重水素 (deuterio) 溶媒を使用して溶液中で ^1H - NMR スペクトルを取り、Bruker AMX 500 装置を使用して 500 MHz で記録した。マススペクトルサンプルを、エレクトロスプレーイオン化を使用してシングル MS モードにて操作した MicroMass ZQ または Quattro II 質量分析器で分析した。サンプルを、フローインジェクション (FIA) またはクロマトグラフィを使用した質量分析器に導入した。全質量分析のための移動相は、調整剤 (modifier) として 0.2

50

%ギ酸を含むアセトニトリル - 水混合物からなる。

【0120】

本明細書中で使用され得る、用語「Rt(分)」は、化合物に関連するHPLC保持時間(分)をいう。列挙したHPLC保持時間を、マススペクトルデータから得るか、以下の方法を使用して得た。

【0121】

装置：Agilent 1100 HPLC

カラム：Atlantis dC-18、4.6 x 100 mm、粒子サイズ3ミクロン

移動相 A：0.025% (v/v) H₃PO₄ を含む H₂O

移動相 B：100% CH₃CN

勾配 / 勾配時間：

0分、移動相 B が 10%；

1分、移動相 B が 10%；

10分、移動相 B が 55%；

15分、移動相 B が 95%；

15.1分、移動相 B が 10%；

17分、移動相 B が 10%；

流速：1.5 ml / 分；

検出波長：210 nm；

カラム温度：35 ；

注入体積：10 μl

10

20

選択された化合物の化学名の命名を、CambridgeSoft Corporation から提供されている命名プログラム (ChemDraw Ultra (登録商標)、バージョン 7.0.1 およびバージョン 8.0) を使用して行った。

【0122】

溶媒を、商業的に購入し (Baker, Aldrich)、窒素下で実質的に乾燥状態を保持した。他で特定しない限り、全温度は、内部反応温度をいう。

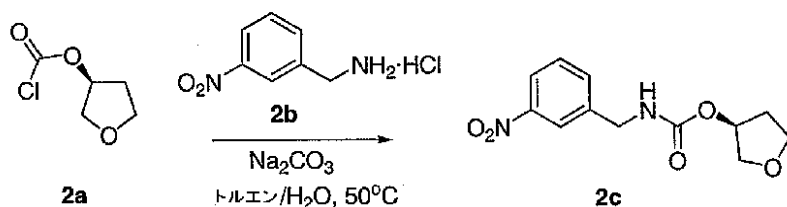
【0123】

実験手順：

30

【0124】

【化34】



40

(S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル 3 - ニトロベンジルカルバメート (2c)

13.84 g の Na₂CO₃ を、機械的攪拌機、さらなる漏斗、および熱電対を備えた 500 ml の三口丸底フラスコに添加した。次いで、86 ml の水を添加し、全てが溶解するまで室温で攪拌した。20 g 塩酸 3 - ニトロベンジルアミン HCl 2b を添加し、その後に 154 ml トルエンを添加した。混合物を 50 に加熱し、透明な二相性溶液が得られた。(S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルクロロホルメート 2a (16 g) を含むトルエン (80 ml) の 20% v/v 溶液を 45 分間にわたって滴下し、微小の発熱が認められた。反応混合物をさらに 1 時間攪拌後、50 で層を分離した。混合物を約 85 ml に濃縮し、0 に冷却し、0 で 1 時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過によって回収し、53 で 18 時間乾燥させて、均一な白色結晶固体として 26.64 g (収率

50

94.4%、99.90% (a/a) の (S)-テトラヒドロフラン-3-イル3-ニトロベンジルカルバメート (2c) を得た。

【0125】

【化35】

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):

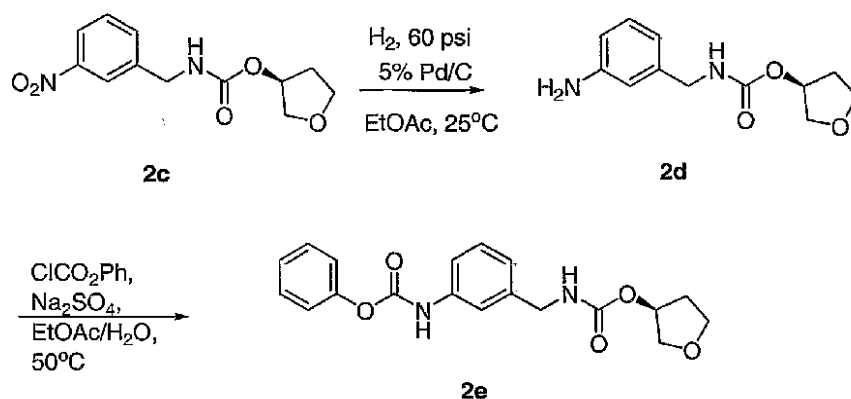
8.10 (m, 2H); 7.90 (m, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.62 (t, 1H); 5.10 (br, 1H); 4.30 (d, 2H); 3.72 (m, 4H); 2.10 (m, 1H); 1.87 (m, 1H) ppm.

{ 3 - [((S) - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルオキシカルボニルアミノ) - メチル] - フェニル } - カルバミン酸フェニルエステル (2e)

10

【0126】

【化36】



20

15 g の (S)-テトラヒドロフラン-3-イル3-ニトロベンジルカルバメート 2c を含む 120 ml EtOAc を、 N_2 ブランケット下にて室温で 1 L パールポンプに入れた。攪拌機を始動させ、容器を N_2 で 0.75 bar に加圧し、その後に圧力を緩めた。この手順を 3 回繰り返す、攪拌機を停止させ、0.225 g の 5% Pd/C を添加した。攪拌機を始動させ、容器を N_2 で 0.75 bar に加圧し、その後に圧力を緩めた。この手順を 3 回繰り返す、次いで、攪拌機を停止させた。容器を N_2 で 2 bar に加圧し、その後に圧力を緩めた。この手順を 3 回繰り返す、容器を H_2 で 6.75 bar に加圧した。攪拌機を始動させ、HPLC によって完全な変換が明らかとなるまで懸濁液を攪拌した。 H_2 による加圧を緩め、容器を N_2 で 0.75 bar に再加圧し、その後に圧力を緩めた。この手順を 3 回繰り返す、次いで、攪拌機を停止させた。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキを 30 ml EtOAc でリンスして、EtOAc 溶液として粗 (S)-テトラヒドロフラン-3-イル3-アミノベンジルカルバメート 2d を得た。

30

【0127】

17.6 g の Na_2SO_4 を、別のコンテナ中で 20 の 105 ml の水に溶解した。アニリン 2d の EtOAc 溶液および Na_2SO_4 水溶液を、 N_2 をパージした 250 ml のガラスジャケット付き容器に入れた。攪拌機を始動させてこれらの相をブレンドし、混合物を 50 に加熱した。クロロギ酸フェニル (7.72 ml) を、温度を 50 に維持しながら溶液に 1 時間にわたって滴下した。反応を、HPLC によって 2d およびクロロギ酸フェニルの消費についてモニタリングした。一旦反応が完了すると、攪拌機を停止させ、相を分離し、攪拌機を再始動した。50 の 60 ml の水を添加し、内容物を 50 で 30 分間攪拌し、攪拌機を停止させ、相を分離し、攪拌機を再始動した。

40

【0128】

反応混合物を 4 倍体積まで濃縮し、酢酸イソプロピル (150 ml) で処理し、4 倍体積に濃縮し、酢酸イソプロピル (150 ml) で処理し、4 倍体積に濃縮し、15 ~ 20 に冷却し、30 分間攪拌した。スラリーを濾過し、内容物の重量まで 45 で据え

50

付けの (house) 真空下にて乾燥させて、均一な無色結晶固体として 17.72 (収率 88%、99.86% a/a) の {3-[(S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ]-メチル}-フェニル}-カルバミン酸フェニルエステル 2e を得た。

【0129】

【化37】

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO):

10.20 (br, 1H); 7.85 (br, 1H); 7.40 (m, 4H);

7.25 (t, 2H); 7.20 (d, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.75 (m, 1H); 5.15

(m, 1H); 4.15 (d, 2H); 3.75 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 2.10 (m,

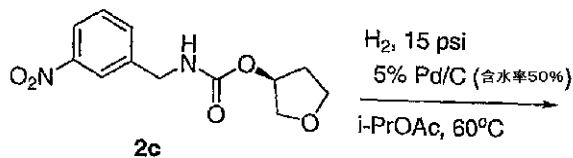
1H); 1.90 (m, 1H) ppm.

10

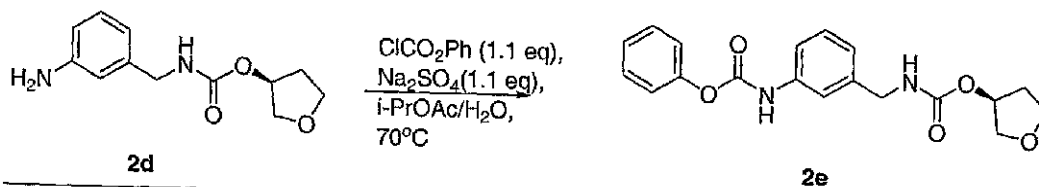
{3-[(S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ]-メチル}-フェニル}-カルバミン酸フェニルエステル (2e)

【0130】

【化38】



20



30

2c (50 g、1.00 当量)、5% Pd/C (0.75 g、50% 水、0.75 重量%)、および酢酸イソプロピル (400 ml、8 倍体積) の混合物を、窒素下で水素化容器に添加し、60 に加熱した。容器を、水素 (1.00 bar 超過気圧) で加圧し、混合物を 60 で攪拌した。反応が 3 時間以内に完了した。圧力を緩め、容器を窒素でパージした。混合物をセライト (登録商標) パットで濾過し、水素化容器およびパットを酢酸イソプロピル (100 ml、2 倍体積) でリンスした。次いで、2d の酢酸イソプロピル溶液を、硫酸ナトリウム (29.3 g、1.10 当量) の水溶液 (150 ml、3 倍体積) と合わせ、混合物を 70 に加熱した。次いで、温度を 70 に維持しながら、クロロギ酸フェニル (25.7 ml、1.10 当量) を混合物に添加した。添加終了から 30 分間反応物を攪拌し、その後に攪拌を停止した。相を分離し、水相を除去した。水 (150 ml、3 倍体積) を添加し、混合物をさらに 30 分間攪拌後、攪拌を停止した。相を分離し、水相を除去した。次いで、混合物を大気圧下で共沸蒸溜して、有機相から水を除去した。全ての水が除去された時に化合物 2e が溶液から沈殿した。4 倍体積の溶媒が残存するまで蒸溜を継続した。混合物を 5 時間にわたって 20 に冷却し、濾過して固体を単離した。反応装置および濾過ケーキを酢酸イソプロピル (2 倍体積) で洗浄した。次いで、ケーキを 50 で真空乾燥させて、61.1 g (91%) の 2e を得た。

40

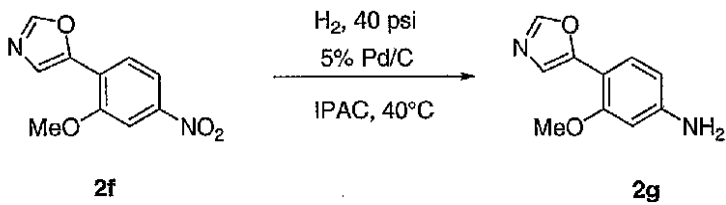
【0131】

3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)ベンゼンアミン (2 g)

【0132】

50

【化39】



10 g の 5 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) オキサゾール 2 f を、 500 ml の 3 口フラスコに添加し、 1.0 g の Nuchar SA. 20 活性炭を添加した。次に、 200 ml の酢酸イソプロピルを添加し、反応容器を窒素下で 40 に加熱し、 40 で 2 時間攪拌し、 80 に加熱し、熱濾過して活性炭を除去した。濾過物を、ロータリーエバポレーターで体積を 1 / 2 に濃縮し、 600 mg の 5 % Pd / C (含水率 50 %) を含む 500 ml のパールポンプに溶液を添加した。懸濁液を、窒素で 20 分間パージし、次いで、系をシールし、攪拌機を始動した。窒素流を維持しながら混合物を 40 に加熱し、ポンプを水素を使用して 40 psi に加圧した。圧力を緩め、次いで、容器を水素を使用して 40 psi に再加圧し、このプロセスを 3 回を超えて繰り返した。最後に、中圧クロマトグラフィが 3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) ベンゼンアミン 2 g への完全な変換を示すまで、 40 psi の水素を維持した。

10

【0133】

20

反応物に窒素を通過させ、混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、 20 ml の酢酸イソプロピルでリンスし、 47 の減圧下でロータリーエバポレーターにて濾過物の体積を 1 / 3 に減少させた。混合物を室温に冷却し、 100 ml の n - ヘプタンを充填し、 47 の減圧下でロータリーエバポレーターにて濾過物の体積を 1 / 3 に減少させ、このプロセスを 1 回を超えて繰り返した。混合物を室温に冷却し、濾過し、据え付けの真空オープン中にて 45 で乾燥させて、均一な黄色固体として 7.91 g の 3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) ベンゼンアミン 2 g (収率 91%、 99.7% a / a) を得た。

【0134】

【化40】

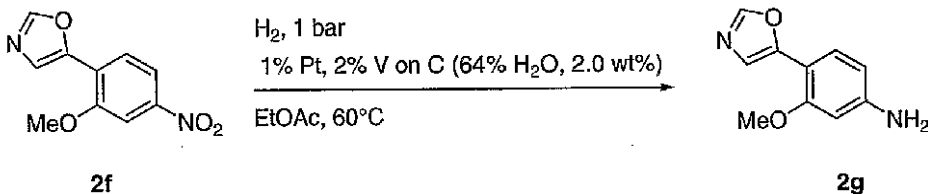
30

¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO): 8.20 (s, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.31 (s, 1H); 6.25 (d, 1H); 5.50 (s, 2H); 3.80 (s, 3H) ppm.

3 - メトキシ - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) ベンゼンアミン (2 g)

【0135】

【化41】



40

化合物 2 f (50 g、 1.0 当量、 Nippon Soda) および 1 % Pt、 2 % ナジウム炭素触媒 (2.78 g、 含水率 64%、 乾燥状態で 2.0 重量%、 Degussa Type CF1082) を、窒素下で水素化容器に入れた。酢酸エチル (500 ml、 10 倍体積) を添加し、混合物を 60 に加熱した。容器を水素 (1.00 bar 超過気圧) で加圧し、混合物を 60 で攪拌した。反応が 3 時間以内に完了した。圧力を緩め、反応混合物に窒素をバブリングした。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、 EtOAc (100 ml、 2 倍体積) で洗浄した。減圧下での蒸留によって溶媒レベル

50

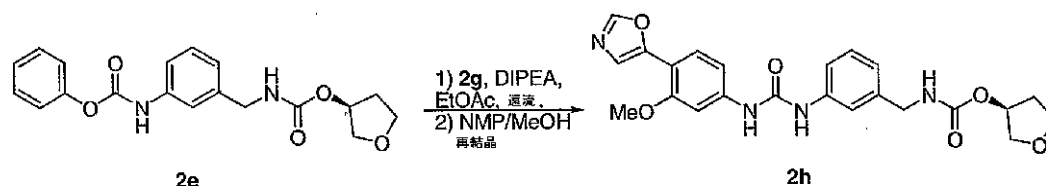
を4倍体積に減少させ、トルエン(500ml、10倍体積)を容器に入れた。減圧下での蒸留によって溶媒レベルを4倍体積に減少させ、第2のトルエン部分(500ml、10倍体積)を容器に入れた。減圧下で溶媒レベルを5倍体積に減少させ、混合物を大気圧下で90に加熱して、任意の固体を溶解させた。次いで、溶液を20にゆっくり冷却して再結晶を誘導した。得られた黄色固体を濾過し、トルエン(100ml、2倍体積)で洗浄して化合物2gを得た。これを、一定重量(39.4g(91%))が得られるまで、窒素流を使用した50の真空オープン中で乾燥させた。

【0136】

(S)-テトラヒドロフラン-3-イル3-(3-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ウレイド)ベンジルカルバメート(2h)

【0137】

【化42】



15gの{3-[((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル}-カルバミン酸フェニルエステル2eおよび8.58gの3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)ベンゼンアミン2gを500mlの三口フラスコに添加し、この系に窒素をパージ後、225mlの酢酸エチルを添加した。次に、5.43gのジイソプロピルエチルアミンを1分間にわたって添加し、24時間加熱還流した。一旦反応が完了すると、混合物を室温に冷却し、さらに1時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、45mlのEtOAcで2回洗浄し、58で18時間(1%未満のLODが達成されるまで)乾燥させて、白色結晶固体として17.46gの粗(S)-テトラヒドロフラン-3-イル3-(3-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ウレイド)ベンジルカルバメート2h(収率90.4%、98.46% a/a)を得た。

【0138】

粗2hを、以下の手順によって500mlの三口フラスコ中で再結晶した。15gの2hを84mlのNMPに溶解し、20で10分間攪拌した。混合物を48に加熱し、次いで、MeOH(67.5ml)を、シリンジポンプを使用して20分間にわたって滴下し、混合物を0.15gの粗2hと共にシーディングした。混合物を48で10分間攪拌し、その間に薄いスラリーが得られた。さらなるMeOH(88.5ml)を、シリンジポンプを使用して48で90日間にわたって滴下した。添加完了後、反応装置を5時間にわたって0に冷却し、1で1時間さらに攪拌した。懸濁液を濾過し、MeOH(各150ml)で2回洗浄した。各洗浄では周囲温度で1時間攪拌し、次いで、窒素を使用して加圧乾燥させた。固体を据え付けの真空オープン中にて50で5時間乾燥させて、均一な白色結晶固体として11.7gの(S)-テトラヒドロフラン-3-イル3-(3-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ウレイド)ベンジルカルバメート2h(収率78%、99.93% a/a)を得た。

【0139】

10

20

30

40

【化43】

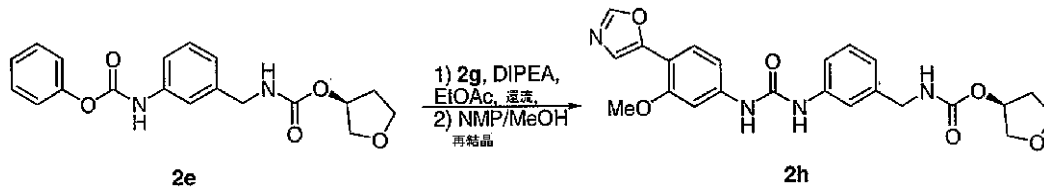
^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):

8.90 (br, 1H); 8.75 (br, 1H); 8.35 (s, 1H);
7.75 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.38
(m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.85 (d,
1H); 5.15 (m, 1H); 4.15 (d, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.77 (m, 2H);
3.70 (m, 2H); 2.10 (m, 1H); 1.90 (m, 1H) ppm.

(S)-テトラヒドロフラン-3-イル3-(3-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ウレイド)ベンジルカルバメート(2h) 10

【0140】

【化44】



2e (15 g、1.0当量)および2g (8.58 g、1.07当量)を、適切なサイズのジャケット付きの反応装置に添加後、さらなる酢酸エチル(225 ml、15倍体積)およびジイソプロピルエチルアミン(5.43 g、1.0当量)を添加し、次いで、混合物を24時間還流した(75~85)。一旦反応が完了すると、混合物を室温に冷却し、さらに1時間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、EtOAcで2回洗浄し(各洗浄あたり45 ml、3倍体積)、58 ので18時間(1%未満のLODが達成されるまで)乾燥させて、白色結晶固体として17.46 gの粗2h(収率90.4%、98.46% a/a)を得た。 20

【0141】

粗2hを、以下の手順によって500 mlの三口フラスコ中で再結晶した。15 gの2hを84 mlのNMPに溶解し、20 で10分間撹拌した。混合物を48 に加熱し、次いで、MeOH(67.5 ml)を、シリンジポンプを使用して20分間にわたって滴下し、混合物を0.15 gの粗2hと共にシーディングした。混合物を48 で10分間撹拌し、その間に薄いスラリーが得られた。さらなるMeOH(88.5 ml)を、シリンジポンプを使用して48 で90日間にわたって滴下した。添加完了後、反応装置を5時間にわたって0 に冷却し、1 で1時間さらに撹拌した。懸濁液を濾過し、MeOH(各150 ml)で2回洗浄した。各洗浄では周囲温度で1時間撹拌し、次いで、窒素を使用して加圧乾燥させた。固体を据え付けの真空オープン中にて50 で5時間乾燥させて、均一な白色結晶固体として11.7 gの(S)-テトラヒドロフラン-3-イル3-(3-(3-メトキシ-4-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ウレイド)ベンジルカルバメート2h(収率78%、99.93% a/a)を得た。 30 40

【0142】

【化45】

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO):

8.90 (br, 1H); 8.75 (br, 1H); 8.35 (s, 1H);
7.75 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.38
(m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.85 (d,
1H); 5.15 (m, 1H); 4.15 (d, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.77 (m, 2H);
3.70 (m, 2H); 2.10 (m, 1H); 1.90 (m, 1H) ppm. 50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/017817

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C275/42 C07D307/16 C07D413/12 C07C271/34 | | |
|---|---|--|
| 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) C07C C07D | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 2002/011378 A1 (BAILEY JEFFREY R [US]) 31 January 2002 (2002-01-31) cited in the application pages 49-50; example 2 | 1-21 |
| A | US 5 807 876 A (ARMISTEAD DAVID M [US] ET AL) 15 September 1998 (1998-09-15) cited in the application the whole document | 1-21 |
| A | US 6 054 472 A (ARMISTEAD DAVID M [US] ET AL) 25 April 2000 (2000-04-25) cited in the application the whole document | 1-21 |
| A | WO 97/40028 A (VERTEX PHARMA [US]) 30 October 1997 (1997-10-30) cited in the application the whole document | 1-21 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "R" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 25 October 2006 | | Date of mailing of the international search report 05.02.07 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-9016 | | Authorized officer Slootweg, Anita |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/017817**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-21

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2006/ 017817

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-21

Claims directed towards a process for preparing compounds of formula I.

2. claims: 22-42

Claims directed towards the preparation of compounds of formula I (claims 1-38) and intermediates of this process (claims 39-42).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/017817

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| US 2002011378 A1 | 31-01-2002 | NONE | |
| US 5807876 A | 15-09-1998 | UA 61074 C2 US 6344465 B1 ZA 9703397 A | 17-11-2003 05-02-2002 14-11-1997 |
| US 6054472 A | 25-04-2000 | TW 574216 B TW 249531 B | 01-02-2004 21-02-2006 |
| WO 9740028 A | 30-10-1997 | AP 813 A AU 723730 B2 AU 2678597 A BG 64507 B1 BG 102945 A BR 9708735 A CA 2252465 A1 CN 1515248 A CN 1219929 A CZ 9803380 A3 EA 4771 B1 EP 0902782 A1 HU 0004421 A2 ID 16664 A IL 126674 A IN 190508 A1 JP 2001509132 T NO 984917 A NZ 332405 A OA 10902 A PL 329639 A1 SK 146198 A3 TR 9802136 T2 US 6541496 B1 | 28-02-2000 07-09-2000 12-11-1997 31-05-2005 31-08-1999 03-08-1999 30-10-1997 28-07-2004 16-06-1999 17-02-1999 26-08-2004 24-03-1999 28-04-2001 30-10-1997 31-08-2005 02-08-2003 10-07-2001 23-12-1998 23-06-2000 11-10-2001 12-04-1999 12-07-1999 21-06-2001 01-04-2003 |

フロントページの続き

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

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アンセル, グラハム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01527, ミルベリ, アマリリス ドライブ 7

(72)発明者 ブライズ, トッド エー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 18033, ジョージタウン, ピルズベリ レーン 4

(72)発明者 ジョーンズ, アンドリュー ディー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02492, ニーダム, グレート プレーン アベニュー
- 1289

(72)発明者 リトラー, ベンジャミン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サン ディエゴ, カーメル クリーク ロード
11686, アpartment 205

(72)発明者 ルッカー, アダム

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02133, サマービル, ミーチャム ロード 46,
アpartment 1

(72)発明者 ナイス, フィリップ エル.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01527, ミルベリ, プロスペクト ストリート 1
8

(72)発明者 スヌーニアン, ジョン アール.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01432, エーア, ブルーベリー サークル 1

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB07 CC73 DD52 EE05

4H006 AA02 AC57 AC81 BA02 BA32 BA51 BA69 BB11 BB12 BB16

BB17 BB20 BB22 BB24 BB25 BB41 BB42 BB43 BB61 BC10