

(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2017-505309

(P2017-505309A)

(43) 公表日 平成29年2月16日(2017.2.16)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C07D 233/64	(2006.01)	C07D	233/64	101
C07B 61/00	(2006.01)	C07B	61/00	300
				4H039

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

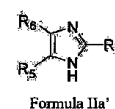
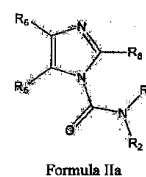
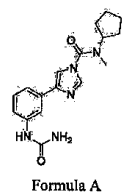
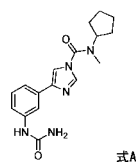
<p>(21) 出願番号 特願2016-548135 (P2016-548135)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成27年1月23日 (2015.1.23)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成28年8月29日 (2016.8.29)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/PT2015/000009</p> <p>(87) 国際公開番号 W02015/112036</p> <p>(87) 国際公開日 平成27年7月30日 (2015.7.30)</p> <p>(31) 優先権主張番号 1401198.5</p> <p>(32) 優先日 平成26年1月24日 (2014.1.24)</p> <p>(33) 優先権主張国 英国 (GB)</p>	<p>(71) 出願人 509095086 ピアルーポルテラ エ コンパニア, ソシ エダッド アノニマ ポルトガル国, ペー4745-457 サ ン マメデド コロナド, ア アベニダ ダ シデルージャ ナシオナル</p> <p>(74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤</p> <p>(74) 代理人 100077517 弁理士 石田 敬</p> <p>(74) 代理人 100087871 弁理士 福本 積</p> <p>(74) 代理人 100087413 弁理士 古賀 哲次</p>
--	---

最終頁に続く

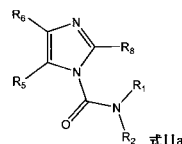
(54) 【発明の名称】 置換尿素化合物の合成のためのプロセス

(57) 【要約】

本発明は、式A：



を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは
は誘導体を調製するため、または式IIa：



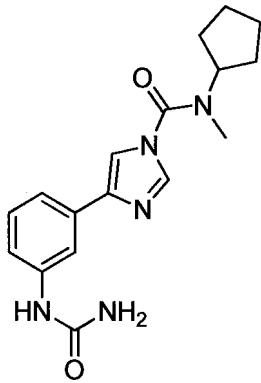
の置換尿素化合物またはその医薬的に許容される塩もし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式A:

【化 1】



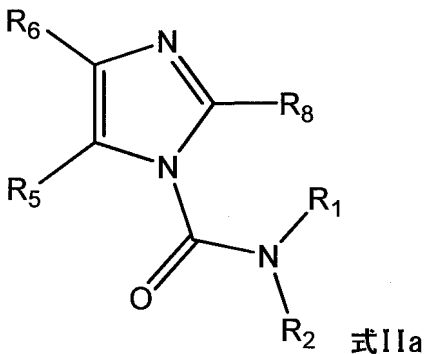
式A

10

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは誘導体を調製するため、あるいは、式IIa:

20

【化 2】

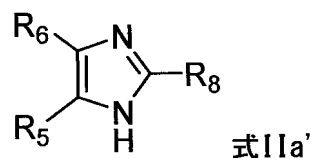


式IIa

30

の置換尿素化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを調製するためのプロセスであって、該プロセスは、式IIa':

【化 3】



式IIa'

40

のイミダゾリル中間体を、式R1R2NC(=O)Halのカルバモイルハライド（式中、Halは、Cl、F、I、またはBrを表す）と反応させることを含み、

ここで、式IIa'の中間体は、R5およびR6の誘導体R6-C(=O)CH2R5を酸化してグリオキサル中間体R6-C(=O)(C=O)R5を形成し、これを水酸化アンモニウムおよびアルデヒドR8CHOで処理し、式IIa'の中間体を設けることによって調製される、

50

式中、

式Aの化合物の調製の場合、R6は、NH₂CONH-フェニル、またはニトロフェニル、アミノフェニル、もしくは尿素形成後にNH₂CONH-フェニル基に変換可能なこの部分のアミノ保護アミノフェニル前駆体であり、R5はHであり、R1はメチルであり、かつR2はシクロペンチルである；そして、

式IIaの化合物の調製の場合、R1およびR2は、それぞれ独立して、H、C₁₋₂₀アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、部分的または完全飽和のヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆アルキル、R1a、ハロゲン、OH、OR1a、OCOR1a、SH、SR1a、SCOR1a、NH₂、NHR1a、NHSO₂NH₂、NHSO₂R1a、NR1aCOR1b、NHCOR1a、NR1aR1b、COR1a、CSR1a、CN、COOH、COOR1a、CONH₂、CONHOH、CONHR1a、CONHOR1a、SO₂R1a、SO₃H、SO₂NH₂、CONR1aR1b、SO₂NR1aR1bから選択され得る（式中、R1aおよびR1bは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR1aおよびR1bは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る）、

式中、R1またはR2が、C₁₋₂₀アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆アルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、R1c、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀アルキル、OH、OR1c、OCOR1c、SH、SR1c、SCOR1c、NH₂、NO₂、NHR1c、NHSO₂NH₂、NHSO₂R1c、NR1cCOR1d、NHC(NH)NH₂、NHCOR1c、NR1cR1d、COR1c、CSR1c、CN、COOH、COOR1c、CONH₂、CONHOH、CONHR1c、CONHOR1c、C(NO₂)NH₂、CONR1cR1d、SO₂R1c、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR1cR1dから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい（式中、R1cおよびR1dは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR1cおよびR1dは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る）、

式中、R1またはR2の置換基が、C₁₋₁₀アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合によりR1e、ハロゲン、C₁₋₁₀アルキル、OH、OR1e、OCOR1e、SH、SR1e、SCOR1e、NH₂、NO₂、NHR1e、NHSO₂NH₂、NHSO₂R1e、NR1eCOR1f、NHC(NH)NH₂、NHCOR1e、NR1eR1f、COR1e、CSR1e、CN、COOH、COOR1e、CONH₂、CONHOH、CONHR1e、CONHOR1e、C(NO₂)NH₂、CONR1eR1f、SO₂R1e、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR1eR1fから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい（式中、R1eおよびR1fは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR1eおよびR1fは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る）、

但し、R1およびR2の両方ともHである場合は除く；
あるいは、

R1およびR2は、それらが結合されるNと一緒にあってヘテロアリールまたはヘテロシクリル基を形成し得て、これらはそれぞれ、場合により、1つまたは複数の酸素原子またはアリール、ヘテロアリール、部分的または完全飽和のヘテロシクリル、C₃₋₈シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル、 C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、R2a、ハロゲン、OH、OR2a、OCOR2a、SH、SR2a、SCOR2a、 NH_2 、 NO_2 、NHR2a、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2R2a$ 、NR2aCOR2b、NHC(NH) NH_2 、NHCOR2a、NR2aR2b、COR2a、CSR2a、CN、COOH、COOR2a、 $CONH_2$ 、CONHOH、CONHR2a、CONHOR2a、C(NOH) NH_2 、CONR2aR2b、 SO_2R2a 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR2aR2b$ から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R2aおよびR2bは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR2aおよびR2bは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にヘテロシクリルを形成し得る)

10

ここで、R1およびR2と一緒に形成されるヘテロアリールまたはヘテロシクリルの置換基が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、または1つまたは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、アリール C_{1-4} アルコキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシ、ヘテロシクリル C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシ、R2c、OR2c、OCOR2c、SH、SR2c、SCOR2c、 NH_2 、 NO_2 、NHR2c、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2R2c$ 、NR2cCOR2d、NHC(NH) NH_2 、NHCOR2c、NR2cR2d、COR2c、CSR2c、CN、COOH、COOR2c、 $CONH_2$ 、CONHOH、CONHR2c、CONHOR2c、C(NOH) NH_2 、CONR2cR2d、 SO_2R2c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR2cR2d$ から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R2cおよびR2dは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR2cおよびR2dは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にヘテロシクリルを形成し得る)。

20

ここで、R1およびR2と一緒に形成されるヘテロアリールまたはヘテロシクリルの置換基が、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、アリール C_{1-4} アルコキシ、ヘテロアリール C_{1-4} アルコキシ、ヘテロシクリル C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシ、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、 C_{1-4} アルコキシ、R2e、ハロゲン、OH、OR2e、OCOR2e、SH、SR2e、SCOR2e、 NH_2 、 NO_2 、NHR2e、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2R2e$ 、NR2eCOR2f、NHC(NH) NH_2 、NR2eR2f、NHCOR2e、COR2e、CSR2e、CN、COOH、COOR2e、 $CONH_2$ 、CONHOH、CONHR2e、CONHOR2e、C(NOH) NH_2 、CONR2eR2f、 SO_2R2e 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR2eR2f$ から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R2eおよびR2fは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR2eおよびR2fは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にヘテロシクリルを形成し得る)

30

40

R5は、それが結合するCと一緒に、これにより再構成された式IIaにおいて二重結合を有するカルボニル基を形成するか、または、R5は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、R5a、ハロゲン、OH、OR5a、SH、SR5a、OCOR5a、SCOR5a、 NH_2 、 NO_2 、NHR5a、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2R5a$ 、NR5aCOR5b、NHCOR5a、NHC(NH) NH_2 、NR5aR5b、COR5a、CSR5a、CN、COOH、COOR5a、 $CONH_2$ 、CONHOH、CONHR5a、CONHOR5a、C(NOH) NH_2 、CONR5aR5b、 SO_2R5a 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR5aR5b$ から選択される(式中、R5aおよびR5bは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR5aおよびR5bは

50

、それらが結合するヘテロ原子と一緒にってヘテロシクリルを形成し得る)

ここで、R5が、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、R5c、C₁₋₆アルキル、OH、OR5c、OCOR5c、SH、SR5c、SCOR5c、NH₂、NO₂、NHR5c、NH₂SO₂R5c、NR5cCOR5d、NHCOR5c、NHC(NH)NH₂、NR5cR5d、COR5c、CSR5c、CN、COOH、COOR5c、CONH₂、CONHOH、CONHR5c、CONHOR5c、C(NO₂)NH₂、CONR5cR5d、SO₂R5c、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR5cR5dから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R5cおよびR5dは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR5cおよびR5dは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にってヘテロシクリルを形成し得る)

ここで、R5の置換基が、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、R5e、C₁₋₆アルキル、OH、OR5e、OCOR5e、SH、SR5e、SCOR5e、NH₂、NO₂、NHR5e、NHSO₂NH₂、NHSO₂R5e、NR5eCOR5f、NHCOR5e、NHC(NH)NH₂、NR5eR5f、COR5e、CSR5e、CN、COOH、COOR5e、CONH₂、CONHOH、CONHR5e、CONHOR5e、C(NO₂)NH₂、CONR5eR5f、SO₂R5e、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR5eR5fから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R5eおよびR5fは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR5eおよびR5fは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にってヘテロシクリルを形成し得る)；

R6は、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、R6a、ハロゲン、OH、OR6a、SH、SR6a、OCOR6a、SCOR6a、NH₂、NO₂、NHR6a、NHSO₂NH₂、NHSO₂R6a、NR6aCOR6b、NHCOR6a、NHC(NH)NH₂、NR6aR6b、COR6a、CSR6a、CN、COOH、COOR6a、CONH₂、CONHOH、CONHR6a、CONHOR6a、C(NO₂)NH₂、CONR6aR6b、SO₂R6a、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR6aR6bから選択される(式中、R6aおよびR6bは独立してC₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR6aおよびR6bは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にってヘテロシクリルを形成し得る)

ここで、R6がヘテロアリールまたはヘテロシクリルである場合、これらの部分はそれぞれ、場合により1つまたは複数の酸素原子で置換されてもよく、そしてR6がC₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、R6c、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、OH、OR6c、OCOR6c、SH、SR6c、SCOR6c、NH₂、NO₂、NHR6c、NHSO₂NH₂、NHC(NH)NH₂、NHSO₂R6c、NR6cCOR6d、NHCOR6c、NR6cR6d、COR6c、CSR6c、CN、COOH、COOR6c、CONH₂、CONHR6c、CONHOR6c、CONHOH、C(NO₂)NH₂、CONR6cR6d、SO₂R6c、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR6cR6dから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R6cおよびR6dは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR6cおよびR6dは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にってヘテロシクリルを形成し得る)

ここで、R6の置換基がヘテロアリールまたはヘテロシクリルである場合、これらの部分

10

20

30

40

50

はそれぞれ、場合により1つまたは複数の酸素原子で置換されてもよく、または、R6の置換基がC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、R6e、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、OH、OR6e、OCOR6e、SH、SR6e、SCOR6e、NH₂、NO₂、NHR6e、NHSO₂NH₂、NHC(NH)NH₂、NHSO₂R6e、NR6eCOR6f、NHCOR6e、NR6eR6f、COR6e、CSR6e、CN、COOH、COOR6e、CONH₂、CONHOH、CONHR6e、CONHOR6e、C(NO₂)NH₂、CONR6eR6f、SO₂R6e、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR6eR6fから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R6eおよびR6fは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR6eおよびR6fは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にヘテロシクリルを形成し得る)；かつ、

10

R8は、水素またはC₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₃₋₈シクロアルキル、およびアシルから選択される基である(式中、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、およびアシルから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい)、

20

ここで、R8の置換基が、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、またはアシルである場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリル(場合により、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびヘテロアリール、C₁₋₆アルキルアミノ、およびC₁₋₆ジアルキルアミノから選択される1~3個の基で置換される)から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい、

ここで、R8の置換基が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロシクリルオキシである場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ジアルキルアミノ、アリール(場合により、ハロゲンおよびC₁₋₆ハロアルキル、およびアシルから選択される1~3個の基で置換される)から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい)、

30

前記プロセス。

【請求項2】

前記R5およびR6の誘導体の酸化は無機酸を使用する、請求項1に記載のプロセス。

【請求項3】

前記無機酸はHX(式中、Xはハロゲン原子である)である、請求項2に記載のプロセス

【請求項4】

前記無機酸はHClまたはHBrである、請求項3に記載のプロセス。

【請求項5】

前記R5およびR6の誘導体の酸化における溶媒および酸化剤としてDMSOを使用する、請求項1~4のいずれか1項に記載のプロセス。

40

【請求項6】

R1は、HおよびC₁₋₄アルキルから選択される、請求項1~5のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項7】

R1は、H、メチル、およびエチルから選択される、請求項6に記載のプロセス。

【請求項8】

R2は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、およびC₃₋₁₀

50

シクロアルキル C_{1-6} アルキル（それぞれ置換されていても置換されていなくてもよい）から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 9】

R2は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および C_{3-10} シクロアルキル（それぞれ置換されていても置換されていなくてもよい）から選択される、請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 10】

R2は、完全飽和のヘテロシクリルおよび C_{5-8} シクロアルキル（それぞれ、単環式であり、置換されていても置換されていなくてもよい）から選択される、請求項 8 または 9 に記載のプロセス。

10

【請求項 11】

R2は、非置換のシクロペンチルまたは非置換のシクロヘキシルである、請求項 10 に記載のプロセス。

【請求項 12】

R2は完全飽和のヘテロシクリルであり、かつ、該ヘテロシクリル環は窒素または酸素といった単一のヘテロ原子を含有する、請求項 10 に記載のプロセス。

【請求項 13】

前記ヘテロシクリルは6員環であり、かつ、該ヘテロシクリル基のヘテロ原子は、ヘテロシクリル基R2が尿素窒素に結合する位置に対し4位にある、請求項 12 に記載のプロセス。

20

【請求項 14】

前記ヘテロ原子は、CN、CONH₂、C(NO₂)NH₂、SO₂-C₁₋₄アルキル、SO₂-アリール、CO-ヘテロアリール、CO-C₁₋₄アルキル、COO-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、アリールC₁₋₃アルキル、ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル（式中、C₁₋₄アルキルは場合により、OH、CN、COOHで置換されてもよく、SO₂-アリールは、場合により、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルで置換されてもよく、CO-ヘテロアリールは、場合により、ヘテロアリールまたはハロゲンで置換されてもよく、ヘテロアリールC₁₋₃アルキルは、場合により、COO-C₁₋₃アルキルで置換されてもよく、ヘテロアリールは、場合により、1つまたは複数のハロゲンで置換されてもよい）から選択される基で置換された窒素ヘテロ原子である、請求項 13 に記載のプロセス。

30

【請求項 15】

前記窒素ヘテロ原子はフェニルC₁₋₃アルキルで置換される、請求項 14 に記載のプロセス。

【請求項 16】

R6は、単環式アリール、単環式ヘテロアリール、およびヘテロシクリル（それぞれ置換されていても置換されていなくてもよい）から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 17】

R6は、置換アリールであり、該アリールは、ハロゲン、R6a、OH、OR6a、NH₂、NO₂、NHC(NH)NH₂、NHR6a、NR6aR6b、C(NO₂)NH₂、COR6a、COOH、COOR6a、CONH₂、CONHOH、SO₂R6a、SO₂NR6aR6b（式中、R6aおよびR6bは、独立してC₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される）から選択される1つまたは複数の基で置換される、

40

ここで、R6の置換基が、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、または1つまたは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分のそれぞれは、場合により、OR6c、OH、およびCONH₂（式中、R6cおよびR6dは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される）から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよく、そして、R6の置換基が、ヘテロアリールまたはヘ

50

テロシクリルである場合、これらの部分のそれぞれは場合により1つまたは複数の酸素原子で置換されてもよい、請求項16に記載のプロセス。

【請求項18】

R6は、ハロゲン、OH、C₁₋₄アルコキシ、CONH₂、C(NO₂)NH₂、CONHOH、SO₂-C₁₋₄アルキル、ヘテロシクリル、およびアリール（式中、ヘテロシクリルは、場合により酸素原子で置換されてもよく、アリールは場合によりCONH₂で置換されてもよい）から選択される1つまたは複数の基で置換された置換アリールである、請求項17に記載のプロセス。

【請求項19】

R6は、酸素原子で置換されたヘテロシクリルである、請求項16に記載のプロセス。

【請求項20】

R6は、酸素原子で置換された単環式ヘテロアリールである、請求項16に記載のプロセス。

【請求項21】

R5は水素である、請求項1～20のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項22】

R8は水素または以下から選択される基である：

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシ（場合により、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、およびC₁₋₆ジアルキルアミノから選択される1～3個の基で置換される）から選択される基で置換されたC₁₋₆アルキル；

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、アシル、およびアリール（場合によりハロゲン、C₁₋₆ハロアルキル、およびアシルから選択される1～3個の基で置換される）で置換されたアリール；

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、アシル、およびC₁₋₆アルキル（場合により、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール（それぞれ場合によりC₁₋₆アルキル、およびヘテロアリールC₁₋₆ハロアルキルから選択される1～3個の基で更に置換される）から選択される1つまたは複数の基で置換される）で置換されたヘテロアリール；

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、およびアシルから選択される1つまたは複数の基で置換されたヘテロシクリル；

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、およびアシルから選択される1つまたは複数の基で置換されるC₃₋₈シクロアルキル；並びに

アシル；

請求項1～21のいずれか1項に記載のプロセス。

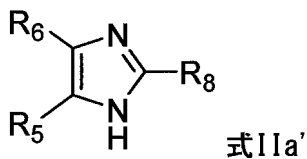
【請求項23】

R8は水素である、請求項1～22のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項24】

式IIa'：

【化4】



のイミダゾリル中間体またはそれらの医薬的に許容される塩を調製するためのプロセスであって、

該プロセスは、R5およびR6の誘導体R6-C(=O)CH₂R5を酸化してグリオキサール中間体R6-C(=O)(C=O)R5を形成し、これを水酸化アンモニウムおよびアルデヒドR8CHOで処理し、式IIa'の中間体を設けることを含み、

10

20

30

40

50

(式中、R5、R6、およびR8は請求項1にて規定した通りである)

ここで、式IIa'の中間体が4-(3-ピリジル)イミダゾールである場合、式IIa'の中間体は、ジクロロメタンを用いる反応混合物から抽出されない、前記プロセス。

【請求項25】

式IIa'の中間体は、ブタノールを含む溶媒を用いる反応混合物から抽出される、請求項24に記載のプロセス。

【請求項26】

式R6(C=O)(C=O)R5(式中、R5およびR6は請求項1にて規定した通りである、但し、R6がピリジルである場合、R5はHではない)を有する化合物。

10

【請求項27】

R5は水素である、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

R6は、単環式アリール、単環式ヘテロアリール、およびヘテロシクリル(それぞれ、R6についての請求項1にて規定した1つまたは複数の置換基またはNH₂CONH-で置換されてもよい)から選択される、請求項26または27に記載の化合物。

【請求項29】

請求項1にて規定した式Aの化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは誘導体を調製するためのプロセスであって、

本質的にピリジンからなる溶媒中で、請求項1にて規定した式IIa'の中間体を式R1R2NC(=O)Halのカルバモイルハライドと反応させることを含む前記プロセス

20

(式中、R6は、NH₂CONH-フェニル、またはニトロフェニル、アミノフェニル、もしくは尿素形成後にNH₂CONH-フェニル基に変換可能なこの部分のアミノ保護アミノフェニル前駆体であり、R5はHであり、R1はメチルであり、かつR2はシクロペンチルであり、Halは、Cl、F、I、またはBrを表す)。

【請求項30】

尿素形成後に生成物混合物を水で処理することを更に含む、請求項29に記載のプロセス。

【請求項31】

尿素形成後に生成物混合物をC₅₋₁₀アルカンまたはそれらの混合物で処理することを更に含む、請求項29または30に記載のプロセス。

30

【請求項32】

前記C₅₋₁₀アルカンはヘプタンを含む、請求項31に記載のプロセス。

【請求項33】

前記カルバモイルハライドはカルバモイルクロリドである、請求項29~32のいずれか1項に記載のプロセス。

【請求項34】

N-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩の合成のためのプロセスであって、

溶媒としての2-メチルテトラヒドロフラン中において、シクロペンチルアミンをクロロギ酸エステルと反応させ、シクロペンチルカルバメートを形成し、その後、シクロペンチルカルバメートを還元し、HClで酸性化してN-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩にすることを含む前記プロセス。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換尿素化合物の合成のためのプロセス、およびかかる化合物の製造に有用な中間体に関する。本発明は、特に、ヘテロアリールN-カルボキシアミドコアを有するいくつかの活性医薬成分(但し、それらに限定されない)の合成のためのプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

50

尿素官能基を有する分子が医薬品化学において関心を集めている。それらの調製のための一般的な方法は、第1のアミン成分をイソシアネートまたは活性化カルバメートに変換し、その後第2のアミン成分と反応させることである。しかし、これらのアミン成分のいずれもが第一級アミンである場合、このアプローチは使用できない。特に、第二級アミンはイソシアネートに変換することができず、第二級カルバメートは第2のアミン成分との必要な求核置換反応についての反応性が低いことが知られている (Lee et al. (2004) *Tetrahedron* 60, 3439参照)。よって、かかる複雑または難しいアプローチは、例えば、Lee et al. が記載したアルミニウムアミドアプローチ (上記文献参照) のような状況で使用されてきた。

【0003】

脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) 阻害活性を有し、尿素基を含有する数多くの分子がWO2010/074588に開示されている。例えば、この文献に開示された化合物のサブグループとして、イミダゾール-1-カルボキシアミドモチーフが挙げられる。これらの化合物は、一般に、カルバモイルクロリドによる1H-イミダゾール誘導体のカルバモイル化を含むアプローチを用いて調製される。例えば、例示目的で、テトラヒドロフラン (THF) およびジメチルホルムアミド (DMF) の混合溶媒中で、ミダゾリルピリジン塩酸塩をカリウム2-メチルプロパン-2-オレートと反応させ、その後、触媒量のピリジンおよびN,N-ジメチルピリジン-4-アミンを添加し、この工程の後、シクロヘキシル (メチル) カルバミン酸塩化物を添加することにより、3-(1-(シクロヘキシル (メチル) カルバモイル)-1H-イミダゾール-4-イル)ピリジン-1-オキシドを調製する。この混合物を高温で一晩維持した後、酸化されていない中間体が低収率で抽出できる。その後、この中間体を酸化し最終的な化合物を得る。シクロヘキシル (メチル) カルバミン酸塩化物を使用する尿素形成と同様のアプローチが、Koga et al. (1998) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 1471に記載されている。この例で尿素形成に使用する溶媒はDMFである。

【0004】

WO2010/074588に開示されている上記の手順の主な制限事項は、全体の収率が非常に低いことである。この問題はWO2012/015324で取り上げられており、WO2012/015324では、第一級または第二級アミンを有するN含有ヘテロアリアル基のフェニルカルバメート誘導体の反応に基づく別のアプローチを使用してWO2010/074588の尿素を合成する。このフェニルカルバメートアプローチ用いた場合の収率は非常に向上すると報告されており、WO2012/015324は、塩化カルバモイルアプローチの使用を阻害する。

【0005】

1H-イミダゾール誘導体を調製するために、従来の方法は、イミダゾール構造を生ずるための環形成反応における重要な前駆体としてアミノケトンの調製を含んでいた。アミノケトンの合成は、例えば、 α -ハロケトン (Sorrell et al., *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 1589; WO2006/047167) および β -アジドケトン (Prakash et al., *molecules*, 2006, 11, 523)、またはオキシムスルホネート (Clemo et al. *J. Chem. Soc.*, 1938, 753) を介する経路を用いることによって達成される。しかし、このような経路は、特に危険な試薬を用い、複雑で多段階を踏む。

【0006】

また、置換イミダゾールの製造のためのプロセスも、Cao et al. (*J. Chem. Res.*, 2011, 35, 600) に記載されている。しかし、このプロセスは、特にプロセスの抽出工程のため構造モチーフの範囲が限られていることにより有用性が限定されることが証明されている。

【0007】

従って、それらの置換尿素および前駆体、特に、イミダゾール-1-カルボキシアミドコアを含むもの (但し、それらに限定されない) を形成するための効率的なアプローチを提供する必要がある。

【0008】

本発明の第1の態様によれば、式A:

10

20

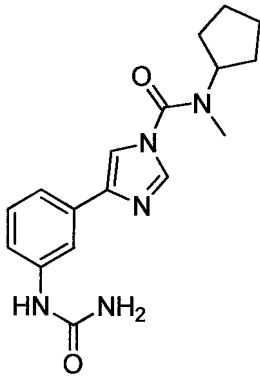
30

40

50

【 0 0 0 9 】

【 化 1 】



式A

10

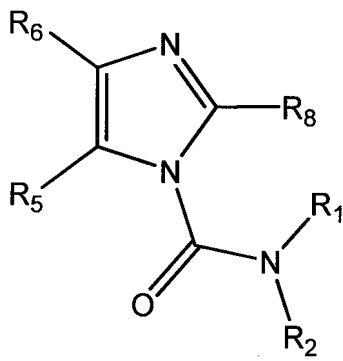
【 0 0 1 0 】

を有する化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは誘導体を調製するため、あるいは、式IIa:

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】

20



式IIa

30

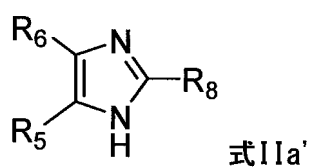
【 0 0 1 2 】

の置換尿素化合物またはその医薬的に許容される塩もしくはエステルを調製するためのプロセスであって、該プロセスは、式IIa' :

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】

40



式IIa'

【 0 0 1 4 】

のイミダゾリル中間体を、式R1R2NC(=O)Halのカルバモイルハライド（式中、Halは、Cl、F、I、またはBrを表す）と反応させることを含み、

50

ここで、式IIa'の中間体は、R5およびR6の誘導体R6-C(=O)CH₂R5を酸化してグリオキサール中間体R6-C(=O)(C=O)R5を形成し、これを水酸化アンモニウムおよびアルデヒドR8CHOで処理し、式IIa'の中間体を設けることによって調製される、

式中、

式Aの化合物の調製の場合、R6は、NH₂CONH-フェニル、またはニトロフェニル、アミノフェニル、もしくは尿素形成後にNH₂CONH-フェニル基に変換可能なこの部分のアミノ保護アミノフェニル前駆体であり、R5はHであり、R1はメチルであり、かつR2はシクロペンチルである；そして、

式IIaの化合物の調製の場合、R1およびR2は、それぞれ独立して、H、C₁₋₂₀アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、部分的または完全飽和のヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆アルキル、R1a、ハロゲン、OH、OR1a、OCOR1a、SH、SR1a、SCOR1a、NH₂、NHR1a、NHSO₂NH₂、NHSO₂R1a、NR1aCOR1b、NHCOR1a、NR1aR1b、COR1a、CSR1a、CN、COOH、COOR1a、CONH₂、CONHOH、CONHR1a、CONHOR1a、SO₂R1a、SO₃H、SO₂NH₂、CONR1aR1b、SO₂NR1aR1bから選択され得る（式中、R1aおよびR1bは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、または、R1aおよびR1bは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る）、

式中、R1またはR2が、C₁₋₂₀アルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₃₋₁₀シクロアルキル、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₆アルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、R1c、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ジアルキルアミノ、C₁₋₁₀アルキル、OH、OR1c、OCOR1c、SH、SR1c、SCOR1c、NH₂、NO₂、NHR1c、NHSO₂NH₂、NHSO₂R1c、NR1cCOR1d、NHC(NH)NH₂、NHCOR1c、NR1cR1d、COR1c、CSR1c、CN、COOH、COOR1c、CONH₂、CONHOH、CONHR1c、CONHOR1c、C(NO₂)NH₂、CONR1cR1d、SO₂R1c、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR1cR1dから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい（式中、R1cおよびR1dは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR1cおよびR1dは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る）、

式中、R1またはR2の置換基が、C₁₋₁₀アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合によりR1e、ハロゲン、C₁₋₁₀アルキル、OH、OR1e、OCOR1e、SH、SR1e、SCOR1e、NH₂、NO₂、NHR1e、NHSO₂NH₂、NHSO₂R1e、NR1eCOR1f、NHC(NH)NH₂、NHCOR1e、NR1eR1f、COR1e、CSR1e、CN、COOH、COOR1e、CONH₂、CONHOH、CONHR1e、CONHOR1e、C(NO₂)NH₂、CONR1eR1f、SO₂R1e、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR1eR1fから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい（式中、R1eおよびR1fは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR1eおよびR1fは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る）、

但し、R1およびR2の両方ともHである場合は除く；
あるいは、

R1およびR2は、それらが結合されるNと一緒にあってヘテロアリアルまたはヘテロシクリル基を形成し得て、これらはそれぞれ、場合により、1つまたは複数の酸素原子またはアリアル、ヘテロアリアル、部分的または完全飽和のヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル、アリアル C_{1-6} アルキル、ヘテロアリアル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、R2a、ハロゲン、OH、OR2a、OCOR2a、SH、SR2a、SCOR2a、 NH_2 、 NO_2 、NHR2a、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2R2a$ 、NR2aCOR2b、NHC(NH) NH_2 、NHCOR2a、NR2aR2b、COR2a、CSR2a、CN、COOH、COOR2a、CONH $_2$ 、CONHOH、CONHR2a、CONHOR2a、C(NO H) NH_2 、CONR2aR2b、 SO_2R2a 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR2aR2b$ から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R2aおよびR2bは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR2aおよびR2bは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る)、

ここで、R1およびR2と一緒にあって形成されるヘテロアリアルまたはヘテロシクリルの置換基が、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル、アリアル C_{1-6} アルキル、ヘテロアリアル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、または1つまたは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、アリアル C_{1-4} アルコキシ、ヘテロアリアル C_{1-6} アルコキシ、ヘテロシクリル C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシ、R2c、OR2c、OCOR2c、SH、SR2c、SCOR2c、 NH_2 、 NO_2 、NHR2c、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2R2c$ 、NR2cCOR2d、NHC(NH) NH_2 、NHCOR2c、NR2cR2d、COR2c、CSR2c、CN、COOH、COOR2c、CONH $_2$ 、CONHOH、CONHR2c、CONHOR2c、C(NO H) NH_2 、CONR2cR2d、 SO_2R2c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR2cR2d$ から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R2cおよびR2dは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR2cおよびR2dは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る)、

ここで、R1およびR2と一緒にあって形成されるヘテロアリアルまたはヘテロシクリルの置換基が、 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、アリアル C_{1-4} アルコキシ、ヘテロアリアル C_{1-4} アルコキシ、ヘテロシクリル C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルコキシ、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、 C_{1-4} アルコキシ、R2e、ハロゲン、OH、OR2e、OCOR2e、SH、SR2e、SCOR2e、 NH_2 、 NO_2 、NHR2e、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2R2e$ 、NR2eCOR2f、NHC(NH) NH_2 、NR2eR2f、NHCOR2e、COR2e、CSR2e、CN、COOH、COOR2e、CONH $_2$ 、CONHOH、CONHR2e、CONHOR2e、C(NO H) NH_2 、CONR2eR2f、 SO_2R2e 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NR2eR2f$ から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R2eおよびR2fは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR2eおよびR2fは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る)

R5は、それが結合するCと一緒にあって、これにより再構成された式IIaにおいて二重結合を有するカルボニル基を形成するか、または、R5は、H、 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、R5a、ハロゲン、OH、OR5a、SH、SR5a、OCOR5a、SCOR5a、 NH_2 、 NO_2 、NHR5a、 $NHSO_2NH_2$ 、 $NHSO_2R5a$ 、NR5aCOR5b、NHCOR5a、NHC(NH) NH_2 、NR5aR5b、COR5a、CSR5a、CN、COOH、COOR5a、CONH $_2$ 、CONHOH、CONHR5a、CONHOR5a

10

20

30

40

50

、C(NO₂)NH₂、CONR5aR5b、SO₂R5a、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR5aR5bから選択される(式中、R5aおよびR5bは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR5aおよびR5bは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る)

ここで、R5が、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、R5c、C₁₋₆アルキル、OH、OR5c、OCOR5c、SH、SR5c、SCOR5c、NH₂、NO₂、NHR5c、NH
SO₂NH₂、NHSO₂R5c、NR5cCOR5d、NHCOR5c、NHC(NH)NH₂、NR5cR5d、COR5c、CSR5c、CN、COO
H、COOR5c、CONH₂、CONHOH、CONHR5c、CONHOR5c、C(NO₂)NH₂、CONR5cR5d、SO₂R5c、SO₃H
、SO₂NH₂、SO₂NR5cR5dから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R5
cおよびR5dは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール
、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR5cおよびR5dは
、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る)

ここで、R5の置換基が、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、
C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₃₋₈
シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これ
らの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、R5e、C₁₋₆アルキル、OH、OR5e、OCOR5e、S
H、SR5e、SCOR5e、NH₂、NO₂、NHR5e、NHSO₂NH₂、NHSO₂R5e、NR5eCOR5f、NHCOR5e、NHC(NH
)NH₂、NR5eR5f、COR5e、CSR5e、CN、COOH、COOR5e、CONH₂、CONHOH、CONHR5e、CONHOR5e
、C(NO₂)NH₂、CONR5eR5f、SO₂R5e、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR5eR5fから選択される1つまたは
複数の基で置換されてもよい(式中、R5eおよびR5fは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆
アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルか
ら選択されるか、またはR5eおよびR5fは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘ
テロシクリルを形成し得る)；

R6は、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、
アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、R6a、ハロゲン、OH、O
R6a、SH、SR6a、OCOR6a、SCOR6a、NH₂、NO₂、NHR6a、NHSO₂NH₂、NHSO₂R6a、NR6aCOR6b、N
HCOR6a、NHC(NH)NH₂、NR6aR6b、COR6a、CSR6a、CN、COOH、COOR6a、CONH₂、CONHOH、CONH
R6a、CONHOR6a、C(NO₂)NH₂、CONR6aR6b、SO₂R6a、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR6aR6bから選択さ
れる(式中、R6aおよびR6bは、独立してC₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘ
テロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR6
aおよびR6bは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る
)

ここで、R6がヘテロアリールまたはヘテロシクリルである場合、これらの部分はそれぞ
れ、場合により1つまたは複数の酸素原子で置換されてもよく、そしてR6がC₁₋₆アルキル
、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテ
ロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複
数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロ
ゲン、R6c、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリ
ル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、
アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、ア
リールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ
、OH、OR6c、OCOR6c、SH、SR6c、SCOR6c、NH₂、NO₂、NHR6c、NHSO₂NH₂、NHC(NH)NH₂、NHS
O₂R6c、NR6cCOR6d、NHCOR6c、NR6cR6d、COR6c、CSR6c、CN、COOH、COOR6c、CONH₂、CONHR
6c、CONHOR6c、CONHOH、C(NO₂)NH₂、CONR6cR6d、SO₂R6c、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR6cR6dから
選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R6cおよびR6dは、独立して、
C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₈シクロアルキル、お

10

20

30

40

50

よびヘテロシクリルから選択されるか、またはR6cおよびR6dは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る)

ここで、R6の置換基がヘテロアリアルまたはヘテロシクリルである場合、これらの部分はそれぞれ、場合により1つまたは複数の酸素原子で置換されてもよく、または、R6の置換基がC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールC₁₋₆アルキル、ヘテロアリアルC₁₋₆アルキル、ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、アリールC₁₋₆アルコキシ、ヘテロアリアルC₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、または1つもしくは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、R6e、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、OH、OR6e、OCOR6e、SH、SR6e、SCOR6e、NH₂、NO₂、NHR6e、NHSO₂NH₂、NHC(NH)NH₂、NHSO₂R6e、NR6eCOR6f、NHCOR6e、NR6eR6f、COR6e、CSR6e、CN、COOH、COOR6e、CONH₂、CONHOH、CONHR6e、CONHOR6e、C(NO₂)NH₂、CONR6eR6f、SO₂R6e、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR6eR6fから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい(式中、R6eおよびR6fは、独立して、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリアル、C₃₋₈シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、またはR6eおよびR6fは、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る)；かつ、

R8は、水素またはC₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、およびC₃₋₈シクロアルキルから選択される基である(式中、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、アリール、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、およびアシルから選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい)

ここで、R8の置換基が、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、またはアシルである場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ヘテロシクリル(場合により、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、およびヘテロアリアル、C₁₋₆アルキルアミノ、およびC₁₋₆ジアルキルアミノから選択される1~3個の基で置換される)から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい、

ここで、R8の置換基が、アリール、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、アリールオキシ、ヘテロアリアルオキシ、またはヘテロシクリルオキシである場合、これらの部分はそれぞれ、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆ジアルキルアミノ、アリール(場合により、ハロゲンおよびC₁₋₆ハロアルキル、およびアシルから選択される1~3個の基で置換される)から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよい)、

前記プロセス。

【0015】

式IIa'のイミダゾール中間体を製造するため、そして式IIaの尿素を製造するための他のプロセスと比較すると、本発明のプロセスは、かかる尿素およびイミダゾールを製造するのに驚くほど有益なアプローチを提供する。この経路は他のプロセスより直接的であり、十分な収率をもたらす。置換イミダゾールを製造するための同様のプロセスがCao et al. (J. Chem. Res., 2011, 35, 600、上記参照)に記載されている。しかし、Caoの方法は、本発明のプロセスにより調製した化合物ほど効率的ではないことが発見された。

【0016】

この態様の特定の実施形態では、カルバモイルハライドはカルバモイルクロリドである。カルバモイルクロリドの調製は、例えば、ホスゲン試薬を使用することによって達成される。この実施形態において、R5およびR6の誘導体の酸化には、例えば、HClまたはHBr等のHX(式中、Xはハロゲン原子である)といった無機酸を使用する。HBrが好ましいことがある。この工程の溶媒および酸化試薬としてDMSOを使用してもよい。

【0017】

上述したように、本発明のプロセスは、FAAH阻害活性を有し尿素基を含む化合物、特

10

20

30

40

50

にWO2010/074588に記載の化合物を調製するために有用である。WO2010/074588の化合物は、内因性エンドカンナビノイド系が関与する様々な疾患または状態で使用できる。

【0018】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} アルキル」は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基を指す。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1~6個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基を指す。 C_{1-6} アルキル基の例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが挙げられる。好ましくは、炭化水素基は直鎖状である。 C_{1-20} アルキル基および C_{1-10} アルキル基は好ましくは C_{1-6} アルキルである。用語「 C_{x-y} アルキル」は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基であって、末端のメチル基が更に置換されている基、すなわち C_{x-y} アルキレン基を指すのに使用されることもある。

10

【0019】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} ハロアルキル」は、本明細書で規定する C_{1-6} アルキル基であって、少なくとも1個の水素原子がハロゲンに置換されている基を指す。このような基の例として、フルオロエチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロエチルが挙げられる。

【0020】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} アルキニル」は、 $x \sim y$ 個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する直鎖状または分岐状の炭化水素基を指す。例えば、 C_{1-6} アルキニルは、1~6個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状の炭化水素基を指す。 C_{1-6} アルキニル基の例として、エチニル、メチルブチニル（例えば、3-メチル-1-ブチニル）、1,3-ブタジニルおよび1,3,5-ヘキサトリイニルが挙げられる。

20

【0021】

本明細書で使用する用語「アリール」は、少なくとも1つの環が芳香族である C_{6-12} 単環式または二環式炭化水素環を指す。このような基の例として、フェニル、ナフタレニル、およびテトラヒドロナフタレニルが挙げられる。

【0022】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」は、5~6員の単環式芳香族または縮合した8~10員の二環式芳香族環であって、酸素、窒素および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する単環式または二環式環を指す。このような単環式芳香族環の例として、チエニル、フリル、フラザニル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラゾリル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリジル、トリアジニル、テトラジニル等が挙げられる。このような二環式芳香族環の例として、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プテリジニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、インドリル、イソインドリル、アザインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、ピロピリジル、フロピリジル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、およびイミダゾピリジルが挙げられる。

30

40

【0023】

本明細書で使用する用語「1つまたは複数の酸素原子で置換されたヘテロアリール」は、1つまたは複数の酸素原子が環に結合したヘテロアリール環を指す。これは、ヘテロアリール環が1つまたは複数の酸素原子を環原子として含有するという意味ではないものの、いくつかの実施形態で当てはまる場合もある。好ましくは、1つまたは複数の酸素原子は、ヘテロアリール環内の窒素といったヘテロ原子に結合している。酸素原子で置換されたヘテロアリールは、*N*-オキシドを含有することもある。1つまたは複数の酸素原子で置換されたヘテロアリールの一例は、ピリジル窒素が酸化された1-オキシドピリジルである。

【0024】

50

用語「ヘテロシクリル」は、3~8(好ましくは4~8、より好ましくは、4~7)員の単環式環または縮合した8~12員の二環式環であって、飽和または部分的に不飽和であってもよく、酸素、窒素、ケイ素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する単環式または二環式環を指す。このような単環式環の例として、オキサジリジニル、オキシラニル、ジオキシラニル、アジリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、ジオキソラニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、オキサチアニル、ジチアニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロチオピラニル、ジアゼパニルおよびアゼパニルが挙げられる。このような二環式環の例として、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾピラニル、キヌクリジニル、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルメチル)ピペラジン-1-イル、およびテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。

10

【0025】

用語「1つまたは複数の酸素原子で置換されたヘテロシクリル」は、1つまたは複数の酸素原子が環に結合したヘテロシクリル環を指す。これは、ヘテロシクリル環が1つまたは複数の酸素原子を環原子として含有するという意味ではないものの、いくつかの実施形態で当てはまる場合もある。好ましくは、1つまたは複数の酸素原子は、ヘテロシクリル環内の窒素または硫黄といったヘテロ原子に結合している。1つまたは複数の酸素原子で置換されたヘテロシクリルの一例は、1,1-ジオキシド-1,3-チアゾリジニルである。

20

【0026】

用語「二環式環」および二環式環の文脈における「縮合した」は、本態様では、2つの原子間の結合によって(例えばナフタレン)、いくつかの原子によって架橋を形成するように(例えば、キヌクリジン)、または、一緒に単一の原子に結合しスピロ化合物を形成するように(例えば、1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカンおよびN,3,3-ジメチル-1,5-ジオキサスピロール[5.5]ウンデカン-9-イル)、一緒に結合した2つの環を指す。

【0027】

本明細書で使用する用語「C_{x-y}シクロアルキル」は、単環式、二環式、または三環式であり得て、x~y個の炭素原子を含有する飽和炭化水素環を指す。例えば、C₃₋₁₀シクロアルキルは、3~10個の炭素原子を含有する単環式、二環式、または三環式の飽和炭化水素環を指す。C₃₋₁₀シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、およびアダマンチルが挙げられる。

30

【0028】

本明細書で使用する用語「アリールC_{x-y}アルキル」は、上記で規定したアリール基が上記で規定したC_{x-y}アルキルに結合したものを指す。例えば、アリールC₁₋₆アルキルは、1~6個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基にアリール基が結合したものを指す。アリールC₁₋₆アルキル基の例として、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、およびフェニルヘキシルが挙げられる。

40

【0029】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリールC_{x-y}アルキル」、「ヘテロシクリルC_{x-y}アルキル」、および「C_{x-y}シクロアルキルC_{x-y}アルキル」は、上記で規定したヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはC_{x-y}シクロアルキル基が、上記で規定したC_{x-y}アルキルに結合したものを指す。

【0030】

本明細書で使用する用語「C_{x-y}アルコキシ」は、-O-C_{x-y}アルキル基(C_{x-y}アルキルは上記で規定したもの)を指す。このような基の例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、およびヘキソキシが挙げられる。

50

【0031】

本明細書で使用する用語「アリール C_{x-y} アルコキシ」は、上記で規定したアリール基が上記で規定した C_{x-y} アルコキシに結合したものを指す。例えば、アリール C_{1-6} アルコキシは、1~6個の炭素原子を含有するアルコキシ基にアリール基が結合したものを指す。

【0032】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール C_{x-y} アルコキシ」は、上記で規定したヘテロアリール基が上記で規定した C_{x-y} アルコキシに結合したものを指す。例えば、ヘテロアリール C_{1-6} アルコキシは、ヘテロアリール基が1~6個の炭素原子を含有するアルコキシ基に結合したものを指す。

【0033】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクリル C_{x-y} アルコキシ」は、上記で規定したヘテロシクリル基が上記で規定した C_{x-y} アルコキシに結合したものを指す。例えば、ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシは、ヘテロシクリル基が1~6個の炭素原子を含有するアルコキシ基に結合したものを指す。

10

【0034】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} シクロアルキル C_{x-y} アルコキシ」は、上記で規定したシクロアルキル基が上記で規定した C_{x-y} アルコキシに結合したものを指す。例えば、 C_{1-6} シクロアルキル C_{1-6} アルコキシは、1~6個の炭素原子を含有するシクロアルキル基が1~6個の炭素原子を含有するアルコキシ基に結合したものを指す。

【0035】

本明細書で使用する用語「アリールオキシ」は、-O-アリール基を指す。このような基の例として、フェノキシが挙げられる。本明細書で使用する用語「ヘテロアリールオキシ」および「ヘテロシクリルオキシ」は、それぞれ、-O-ヘテロアリールおよび-O-ヘテロシクリル基を指す。本明細書で使用する用語「 C_{x-y} シクロアルコキシ」は、-O- C_{x-y} シクロアルキル基を指す。

20

【0036】

本明細書で使用する用語「ハロゲン」は、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を指す。

【0037】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} アルキルアミノ」は、R基が $x-y$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基から選択される第二級アミン基(-NH(R))を指す。 C_{x-y} アルキルアミノ基の例として、メチルアミノ、エチルアミノ、およびプロピルアミノが挙げられる。

30

【0038】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} ジアルキルアミノ」は、RおよびR*基がそれぞれ独立して $x-y$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素基から選択される第三級アミン基(-NR(R'))を指す。 C_{x-y} ジアルキルアミノ基の例として、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、およびジエチルアミノが挙げられる。

【0039】

本明細書で、Rとして記載する様々な基を特定する際に（例えば、「式中、R1eおよびR1fは独立して C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される」という一文において）使用する用語「置換 C_{1-6} アルキル」は、その特定のR基（例えば、R1a、R2c、R5e、等）が、R'、ハロゲン、OH、OR'、SH、SR'、OCOR'、SCOR'、NH₂、NO₂、NHR'、NHSO₂NH₂、NHSO₂R'、NR'COR'、NHC(NH)NH₂、NHCOR'、NR'R'、COR'、CSR'、CN、COOH、COOR'、CONH₂、CONHOH、CONHR'、CONR'R'、CONHOR'、C(NO₂)NH₂、SO₂R'、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NR'R'（式中、R'およびR''は独立して C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択されるか、あるいはR'およびR''は、それらが結合するヘテロ原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成し得る）から選択される1つまたは複数の基で置換され得るという意味である。

40

50

【 0 0 4 0 】

用語「アシル」は、以下から選択される基を指す：

- (1) ホルミル (すなわち-CHO) ；
- (2) C_{1-6} アルキルカルボニロキシ ；
- (3) C_{1-6} アルキルカルボニル ；
- (4) C_{6-10} アリアルカルボニル ；
- (5) カルボキシル (すなわち- CO_2H) ；
- (6) C_{1-6} アルキルカルバモイル ；
- (7) カルバモイル (すなわち- $CONH_2$) ；および、
- (8) C_{1-6} アルコキシカルボニル。

10

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} アルキルカルボニロキシ」は、 C_{x-y} アルキルが本明細書で規定するもので、少なくとも1個のメチレン基 (すなわち- CH_2-) がエステル基 (例えば、- CO_2-) に置換されているアルキル基を指す。 C_{1-6} アルキルカルボニロキシ基の例として、エタノエート、プロパノエート、ブタノエート、ペンタノエート、およびヘキサノエートが挙げられる。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} アルキルカルボニル」は、 C_{x-y} アルキルが本明細書で規定するもので、少なくとも1個のメチレン基 (すなわち- CH_2-) がカルボニル基 (すなわち $>C=O$) に置換されているアルキル基を指す。 C_{1-6} アルキルカルボニル基の例として、メチルカルボニル、エチル-1-カルボニル、エチル-2-カルボニル、プロピル-1-カルボニル、プロピル-2-カルボニル、プロピル-3-カルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチル-1-カルボニル、ブチル-2-カルボニル、ブチル-3-カルボニル、ブチル-4-カルボニル、イソブチルカルボニル、第三級ブチルカルボニルペンチルカルボニル、およびヘキシルカルボニルが挙げられる。

20

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} アリアルカルボニル」は、 C_{x-y} アリアルが本明細書で規定するもので、少なくとも1個のカルボニル基 (すなわち $>C=O$) に共有結合しているアリアル基を指す。 C_{6-10} アリアルカルボニル基の例として、ベンゾイル、1-ナフトイル、および2-ナフトイルが挙げられる。

30

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} アルキルカルバモイル」は、 C_{x-y} アルキルが本明細書で規定するもので、少なくとも1個のメチレン基 (すなわち- CH_2-) がアミド基 (例えば、- $C(O)NR-$ (式中Rは、水素原子、5-または6-員のヘテロシクリル基、5-または6-員のヘテロアリアル基、3-~6-員のシクロアルキル基、 C_{1-6} アルキル基、または C_{6-14} アリアル基であり、好ましくは水素原子である)) に置換されているアルキル基を指す。 C_{1-6} アルキルカルバモイル基の例として、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、およびヘキシルカルバモイルが挙げられる。

40

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用する用語「 C_{x-y} アルコキシカルボニル」は、 C_{x-y} アルキルが本明細書で規定するもので、少なくとも1個のメチレン基 (すなわち- CH_2-) がエステル (例えば、- $CO(O)-$) に置換されているアルキル基を指す。 C_{1-6} アルキルカルボニル基の例として、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、およびヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

【 0 0 4 6 】

好ましい実施形態において、アシル基は以下から選択される：

- (1) ホルミル (すなわち-CHO) ；
- (2) 場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアリアルから選択される1~3個の基で置換された C_{1-6} アルキルカルボニロキシ ；

50

(3) 場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアリアルから選択される1~3個の基で置換された C_{1-6} アルキルカルボニル；

(4) 場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシから選択される1~3個の基で置換された C_{6-10} アリアルカルボニル；

(5) カルボキシル(すなわち CO_2H)；

(6) 場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアリアルから選択される1~3個の基で置換された C_{1-6} アルキルカルバモイル；

(7) カルバモイル；並びに、

(8) 場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、およびアリアルから選択される1~3個の基で置換された C_{1-6} アルコキシカルボニル。

10

【0047】

本発明の好ましい実施形態では、R1は、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択される。より好ましくは、R1は、H、メチルおよびエチルから選択される。

【0048】

別の好ましい実施形態では、R2は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリアル C_{1-6} アルキル、ヘテロアリアル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、および C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル(それぞれ、置換されていても置換されていなくてもよい)から選択される。好ましくは、R2は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、および C_{3-10} シクロアルキルから選択される(それぞれ、置換されていても置換されていなくてもよい)から選択される。

20

【0049】

特に好ましい態様では、R2は、完全飽和のヘテロシクリルおよび C_{5-8} シクロアルキル(それぞれ、単環式であり、置換されていても置換されていなくてもよい)から選択される。例えば、R2は、非置換のシクロペンチルまたは非置換のシクロヘキシル、または完全飽和のヘテロシクリル(式中、ヘテロシクリル環は、窒素または酸素等の単一のヘテロ原子を含有する)であってもよい。R2がヘテロシクリルの場合、好ましくは6員のヘテロシクリルであり、ヘテロシクリル基R2が尿素窒素に結合する位置に対し4位におけるヘテロ原子は前述のヘテロシクリル基である。この場合、ヘテロ原子は、好ましくは、CN、 $CONH_2$ 、C(NOH) NH_2 、 SO_2-C_{1-4} アルキル、 SO_2 -アリアル、CO-ヘテロアリアル、CO- C_{1-4} アルキル、COO- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、アリアル C_{1-3} アルキル、ヘテロアリアル C_{1-3} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、およびヘテロシクリル(式中、 C_{1-4} アルキルは、場合により、OH、CN、COOHで置換されてもよく、 SO_2 -アリアルは、場合により、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルで置換されてもよく、CO-ヘテロアリアルは、場合により、ヘテロアリアルまたはハロゲンで置換されてもよく、ヘテロアリアル C_{1-3} アルキルは、場合により、COO- C_{1-3} アルキルで置換されてもよく、ヘテロアリアルは、場合により、1つまたは複数のハロゲンで置換されてもよい)から選択される基で置換された窒素ヘテロ原子である。より好ましくは、窒素ヘテロ原子は、フェニル C_{1-3} アルキルで置換されている。

30

【0050】

更に好ましい実施形態では、R6は単環式アリアル、単環式ヘテロアリアル、およびヘテロシクリル(それぞれ、置換されていても置換されていなくてもよい)から選択される。R6が置換アリアルの場合、該アリアルは、好ましくは、ハロゲン、R6a、OH、OR6a、 NH_2 、 NO_2 、NHC(NH) NH_2 、NHR6a、NR6aR6b、C(NOH) NH_2 、COR6a、COOH、COOR6a、 $CONH_2$ 、CONHOH、 SO_2R6a 、 $SO_2NR6aR6b$ (式中、R6aおよびR6bは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される)から選択される1つまたは複数の基で置換される、

40

ここで、R6の置換基が、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、または1つまたは複数のこれらの部分を含む基である場合、これらの部分のそれぞれは、場合により、OR6c、OH、および $CONH_2$ (式中、R6cおよびR6dは、独立して、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロア

50

リール、 C_{3-8} シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される)から選択される1つまたは複数の基で置換されてもよく、そして、R6の置換基が、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである場合、これらの部分のそれぞれは、場合により1つまたは複数の酸素原子で置換されてもよい。

【0051】

より好ましくは、R6は、ハロゲン、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 $CONH_2$ 、 $C(NO_2)NH_2$ 、 $CONHOH$ 、 SO_2-C_{1-4} アルキル、ヘテロシクリル、およびアリール(式中、ヘテロシクリルは、場合により酸素原子で置換されてもよく、アリールは場合により $CONH_2$ で置換されてもよい)から選択される1つまたは複数の基で置換された置換アリールである。

【0052】

代替的な好ましい実施形態では、R6は、酸素原子で置換されたヘテロシクリルである。

【0053】

別の代替的な好ましい実施形態では、R6は、酸素原子で置換された単環式ヘテロアリールである。

【0054】

本発明の別の好ましい実施形態では、R5は水素である。

【0055】

本発明の更に好ましい実施形態では、R8は水素または以下から選択される基である：

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシ(場合により、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、および C_{1-6} ジアルキルアミノから選択される1~3個の基で置換される)から選択される基で置換された C_{1-6} アルキル；

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、アシル、およびアリール(場合によりハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、およびアシルから選択される1~3個の基で置換される)で置換されたアリール；

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アシル、および C_{1-6} アルキル(場合により、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール(それぞれ場合により C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} ハロアルキルから選択される1~3個の基で更に置換される)から選択される1つまたは複数の基で置換される)で置換されたヘテロアリール；

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、およびアシルから選択される1つまたは複数の基で置換されたヘテロシクリル；並びに

場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、およびアシルから選択される1つまたは複数の基で置換された C_{3-8} シクロアルキル。

【0056】

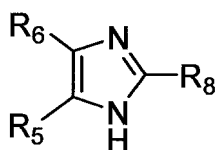
最も好ましくは、R8は水素、すなわち、使用するアルデヒドR8CHOはホルムアルデヒドである。

【0057】

本発明の第2の態様では、式IIa'：

【0058】

【化4】



式IIa'

【0059】

のイミダゾリル中間体またはそれらの医薬的に許容される塩を調製するためのプロセスで

10

20

30

40

50

あって、

該プロセスは、R5およびR6の誘導体R6-C(=O)CH₂R5を酸化してグリオキサル中間体R6-C(=O)(C=O)R5を形成し、これを水酸化アンモニウムおよびアルデヒドR8CHOで処理し、式I la'の中間体を設けることを含み、

(式中、R5、R6、およびR8は第1の態様に関し規定した通りである)

ここで、式I la'の中間体が4-(3-ピリジル)イミダゾールである場合、式I la'の中間体は、ジクロロメタンを用いる反応混合物から抽出されない、前記プロセスを提供する。

【0060】

第2の態様のプロセスは、式I la'の中間体を得るのに有用である。この種の中間体を得るためのプロセスは、Cao et al.に記載されている(上記参照)。しかし、反応混合物から他のかかる中間体を抽出するのに、DCMは効率的な溶媒ではないことが発見された。よって、第1の態様及び第2の態様の特定の実施形態では、ブタノール、好ましくは1-ブタノール、を含む溶媒が有用な抽出溶媒であることが発見された。他の実施形態では、反応混合物における水性媒体を蒸発させ、更なる処理のため残りの材料を適切な溶媒に溶解できる。

10

【0061】

また、上述した第1の態様について関連する特定の実施形態は、必要に応じて、第2の態様に応用してもよい。よって、式Aの化合物の調製の場合、R6は、NH₂CONH-フェニル、またはニトロフェニル、アミノフェニル、もしくは尿素形成後にNH₂CONH-フェニル基に変換可能なこの部分のアミノ保護アミノフェニル前駆体であり、R5はHであり、R1はメチルであり、かつR2はシクロペンチルである。

20

【0062】

特に、R5は好ましくは水素であり、および/またはR6は、好ましくは単環式アリール、単環式ヘテロアリール、およびヘテロシクリル(これらはそれぞれ、第1の態様のR6について規定した1つまたは複数の置換基またはNH₂CONH-で置換されてもよい)から選択される。追加的または代替的に、R8は好ましくは水素である。

【0063】

第2の態様の実施形態では、第1の態様において述べたように、得られた式I la'の中間体をカルバモイルハライドR1R2NC(=O)Halと反応させて、式I laまたは式Aの尿素を形成する。

30

【0064】

本発明の第3の態様では、式R6(C=O)(C=O)R5(式中、R5およびR6は第1の態様について規定したとおりである、但し、R6がピリジルである場合、R5はHではない)を有する化合物を提供する。

【0065】

また、上述した第1の態様及び第2の態様について関連する特定の実施形態は、必要に応じて、第3の態様に応用してもよい。例えば、R5は水素であってもよく、および/またはR6は、単環式アリール、単環式ヘテロアリール、およびヘテロシクリル(これらはそれぞれ、第1の態様のR6について規定した1つまたは複数の置換基またはNH₂CONH-で置換されてもよい)から選択されてもよい。

40

【0066】

本発明の第4の態様では、上述の式Aの置換尿素化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは誘導体を調製するためのプロセスであって、本質的にピリジンからなる溶媒中で、上述の式I la'の中間体を式R1R2NC(=O)Halのカルバモイルハライドと反応させることを含むプロセスを提供する(式中、R6は、NH₂CONH-フェニル、またはニトロフェニル、アミノフェニル、もしくは尿素形成後にNH₂CONH-フェニル基に変換可能なこの部分のアミノ保護アミノフェニル前駆体であり、R5はHであり、R1はメチルであり、R2はシクロペンチルであり、かつ、Halは、Cl、F、I、またはBrを表す)。

【0067】

50

式Aの化合物の製造において尿素形成反応のための溶媒としてピリジンを使用することにより、収率の向上（90%超の可能性がある）が達成できる。式IIa'の中間体とカルバモイルハライドとの反応に用いる溶媒は、本質的にピリジンからなる。本発明の文脈において、「本質的にピリジンからなる」とは、反応に用いる溶媒が、他の溶媒、好ましくは、混和性の溶媒、と共に、少なくとも10%（v/v）のピリジンを含むことを意味する。このような他の溶媒としては、例えば、ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドが挙げられる。特定の実施形態では、溶媒は、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、または少なくとも90%v/vのピリジンを含む。反応溶媒が他の溶媒を含み得るということは、反応種の一方または両方がピリジン以外の溶媒に導入され得ることを意味する（但し、反応に用いられる溶媒は、本明細書のプロセスによって実証される程度の収率の改善をもたらすのに十分なピリジンを含むことを条件とする）。しかし、溶媒中のピリジンの含有量が高いほど、収率の向上度も大きい。また、生成された尿素の純度を、ピリジン溶媒によって高めてもよい。

【0068】

第4の態様の実施形態では、尿素形成後の生成物の混合物を、さらに水で処理してもよい。水を加えると、粗生成物混合物からの生成物の沈殿が促進されることが見出されているので、このように生成物の単離手順を単純化してもよい。さらに、これはピリジンを大量に除去した後に溶媒を（例えば、ヘプタンに）置換する手間を回避できることを意味する。

【0069】

第4の態様の別の実施形態では、尿素形成後の生成物の混合物をさらに、C₅₋₁₀アルカンまたはそれらの混合物、好ましくはC₅₋₈アルカンまたはそれらの混合物で処理してもよい。例えば、C₅₋₁₀アルカンまたはそれらの混合物は、式Aの化合物を精製単離する抽出手順における溶媒として使用してもよい。特に、驚くことに、ヘプタンを含む抗溶媒（anti-solvent）がこのような処理に特に有利であり、所望の生成物の収率を向上するのにつながることが発見された。

【0070】

この文脈において、用語「C₅₋₁₀アルカン」は、5~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルカンを指す。例えば、用語「ヘプタン」は、n-ヘプタンおよび任意の構造異性体、例えば、イソヘプタン（2-メチルヘキサン）、3-メチルヘキサン、2,2-ジメチルペンタン、3-エチルペンタン、2,2,3-トリメチルブタン、等を包含する。

【0071】

第4の態様の実施形態では、必要な場合、尿素生成物にR6の変換を施し、式Aの化合物のH₂CONH-フェニル基へ変換する。

【0072】

本発明によって調製される化合物の「医薬的に許容される塩」は、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、および塩基性または酸性アミノ酸との塩を包含する。場合により、酸との塩を特に用いてもよい。例示的な塩として、塩酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボン酸塩、(2R,3R)-2,3-ジヒドロキシコハク酸塩、リン酸塩、硫酸塩、安息香酸塩、2-ヒドロキシ安息香酸塩、S-(+)-マンデル酸塩、S-(-)-リング酸塩、S-(-)ピロゲルタミン酸塩、ピルビン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、1-R-(-)-カンファースルホン酸塩、フマル酸塩、およびシュウ酸塩が挙げられる。本発明によって調製される化合物は、溶媒和物（たとえば水和物）の形態または無溶媒和物（たとえば無水和物）の形態のいずれであってもよい。溶媒和物の形態であるときは、追加の溶媒がプロパン-2-オールのようなアルコールであってもよい。

【0073】

本発明の化合物の「医薬に許容されるエステル」は、前記化合物内の1つまたは複数のカルボキシル（すなわち-C(O)OH）基が、アルコール部分U-OHとの反応により修飾されて-C(

10

20

30

40

50

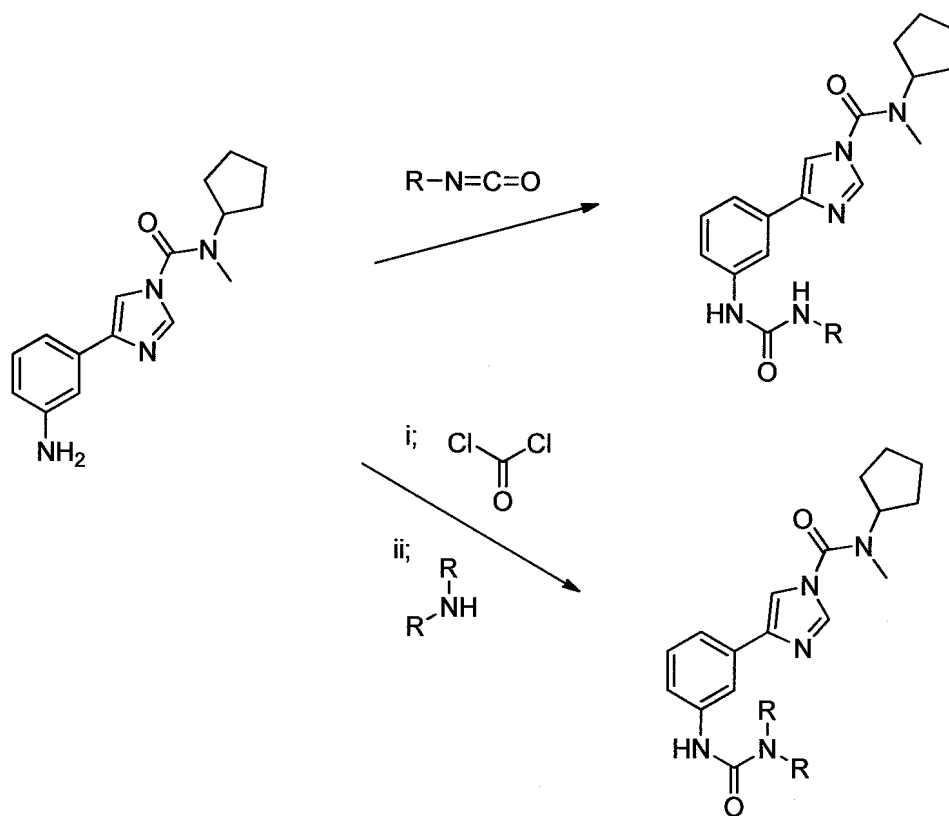
O)OU基が生じた誘導体である(式中、Uは、 C_{1-18} アルキル(例えば C_{1-6} アルキル)、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキルまたはそれらの組合せであり得る)。

【0074】

本発明によって調製される式Aの化合物の「医薬的に許容される誘導体」は、前記化合物内の1つまたは複数の基が、別の分子との反応により修飾された誘導体である。式Aの化合物の誘導体は、下記のスキームに示すような NH_2 基の修飾を含む。

【0075】

【化5】



10

20

30

【0076】

例えば、誘導体として、4-(3-アミノフェニル)-N-シクロペンチル-N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミドの NH_2 基と $R-N=C=O$ イソシアネートとの反応により $NH-(C=O)-NHR$ 誘導体を生ずる生成物(R. G. Arnold, J. A. Nelson, J. J. Verbanc: Recent Advances in Isocyanate Chemistry Chemical Reviews, 57(1), 47-76, 1957および本明細書に援用される文献を参照) $Cl-(C=O)-Cl$ および NHR_2 との反応により $NH-(CO)-NR_2$ を生ずる生成物(式中、Rは、 C_{1-18} アルキル(例えば、 C_{1-6} アルキル)、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキルまたはそれらの組み合わせであってもよい)が挙げられる。医薬的に許容される誘導体は、有機化学および医薬品化学においてそれらの製造が当業者にとって公知の原理に基づいて明らかである任意の適切な様式および方法により製造できる(例えば、適切な方法は、Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th edition, Longman, 1989に開示されている)。

40

【0077】

塩、エステル、および誘導体の調製の一般的な方法は、当業者に周知である。塩、エステル、および誘導体の医薬的な許容性は、製剤加工特性および生体内の挙動を含む様々な要因に依存するが、当業者は、本開示に関し、このような要因を容易に評価できるであろう。

【0078】

50

本発明により調製される化合物が代替的な互変異性型の形態（例えば、ケト/エノール、アミド/イミド酸）として存在できる場合、本発明は、個々の互変異性体の単体および複数の互変異性体があらゆる割合で存在する混合物に関する。

【0079】

また、第1～第3の態様に関連して上述した特定の関連する実施形態は、必要に応じて、第4の態様に応用してもよい。

【0080】

本発明の第5の態様では、N-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩を合成するためのプロセスであって、溶媒としての2-メチルテトラヒドロフラン中で、シクロペンチルアミンとクロロギ酸エステル（chloroformate）との反応を実施し、シクロペンチルカルバメートを形成し、その後、シクロペンチルカルバメートを還元し、HClで酸化しN-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩にすることを含むプロセスを提供する。

10

【0081】

このプロセスは、式Aの化合物の調製において重要な中間体であるN-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩を効率的に製造するのに使用できる。このような中間体は、他の手段（例えば、還元的アミノ化）により調製できるが、本発明のプロセスだと高い収率及び良好な品質の製品が提供される。驚くことに、シクロペンチルカルバメートの形成工程において、2-メチルテトラヒドロフランを溶媒として使用すると収率の向上につながることで発見された。また、2-メチルテトラヒドロフランを使用すると、ワークアップ手順にメチルtert-ブチルエーテルを使用する必要性が回避される。

20

【0082】

実施形態では、シクロペンチルカルバメートの形成は、塩基性条件下、例えば、NaOH（例えば、3M）内で実施する。この工程に使用するクロロギ酸エステルは、例えばクロロギ酸エチルのようなC₁₋₄であってもよい。還元工程は、テトラヒドロフランまたは2-メチルテトラヒドロフランなどの溶媒中で、水素化アルミニウムリチウム（LAH）を用いて行ってもよい。このように、二段階プロセスは、シクロペンチルカルバメート生成物の精製を必要とせず、単一の手順にくみこむことができるので有利である。

【0083】

さらに、この手順は、用いる水素化アルミニウムリチウムが少ない場合でも有効であることが発見された。特に、水素化アルミニウムリチウムの1.5～4当量、より好ましくは2～3当量、最も好ましくは約2.5当量を使用することが好ましい。

30

【0084】

生成物の単離のために、HCl（例えば濃縮）を添加してN-メチルシクロペンチルアミンのHCl塩を形成すると便利である。さらに、単離のために用いる溶媒系は、好ましくは、ジクロロメタン/メチルtert-ブチルエーテルである。

【0085】

このプロセスに従って製造したN-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩は、その後、本明細書に記載した化合物を調製するための方法のいずれかを用いて、式Aの化合物の調製のために使用してもよい。

【0086】

本発明を、例示目的のみで以下さらに詳細に説明する。

40

1. 合成法

記載した化合物の合成に用いる方法を、下記のスキームによって説明する。全ての化合物および中間体は、核磁気共鳴（NMR）によって特徴づけた。これらの化合物を調製する際に用いる出発物質および試薬は、市場から入手可能であるか、または当業者にとって明らかかな方法で調製できる。

【0087】

略語

NMT = 以下 (not more than)

NLT = 以上 (not less than)

50

LOD = 乾燥減量 (loss on drying)

SM = 出発物質 (starting material)

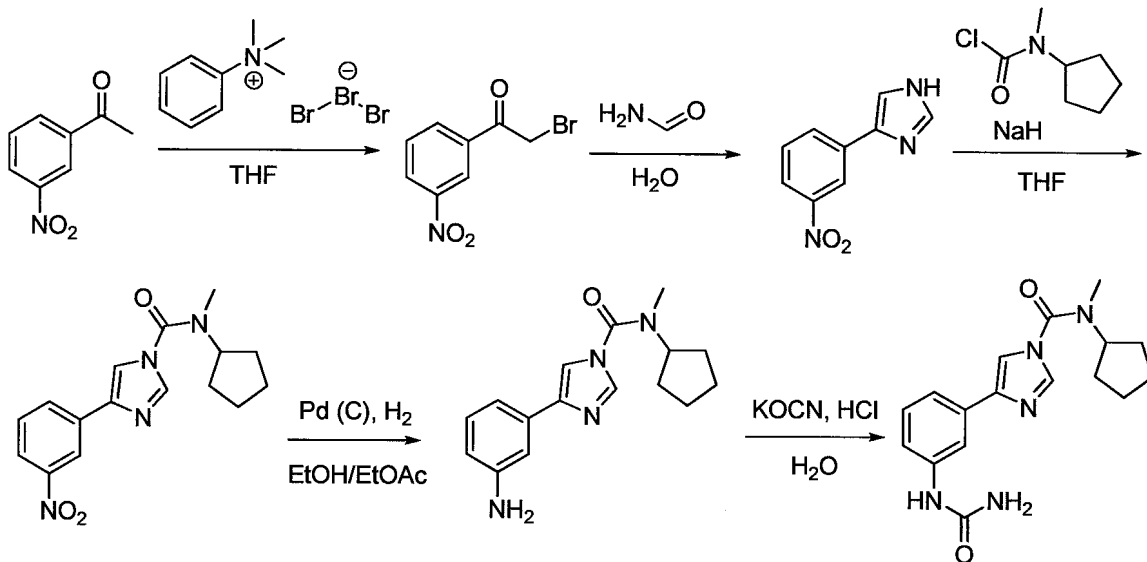
以下のスキームにおける室温とは、20 ~ 25 の範囲の温度を意味する。

【0088】

2. 比較例：N-シクロペンチル-N-メチル-4-(3-ウレイドフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド (式Aの化合物) の合成の一般的なスキーム

【0089】

【化6】



10

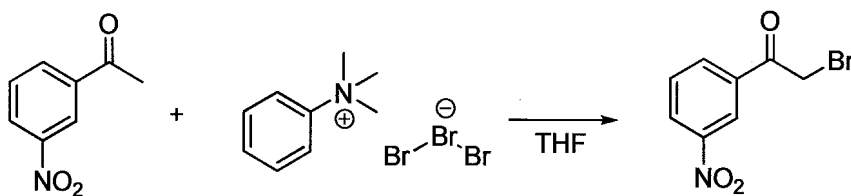
20

【0090】

2-プロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン

【0091】

【化7】



40

【0092】

フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (50.1 g, 133 mmol) を THF (200mL) 中に含む溶液を滴下により 1-(3-ニトロフェニル)エタノン (20 g, 121 mmol) を THF (200mL) 中に含む攪拌溶液に室温にて添加した。反応混合物を室温にて1時間攪拌した。白色の懸濁液を濾過し、フィルターケーキを THF で洗浄し、濾液を真空中で蒸発させ黄色の油状物を得た。残渣をその後 EtOAc に溶解し水で洗浄した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、真空中で蒸発させ黄色の油状物を得た。これを黄色の固体に固化した。固体をイソプロパノールから再結晶化し、最終的な生成物を、オフホワイトの固体として単離した。2-プロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン (20.5 g, 70% の収率)。

(¹H, 600 MHz, 20 °C, CDCl₃) δ: 8.83 (1H, t, J = 2Hz), 8.49 (1H, ddd, J = 1.0, 2

50

.3, 8.2 Hz), 8.34 (1H, ddd, J = 1.0, 1.7, 7.8 Hz), 7.75 (1H, t, J = 8.1 Hz), 4.49 (2H, s).

(^{13}C , 150 MHz, 20 °C, CDCl_3) δ : 189.3, 148.5, 135.1, 134.4, 130.2, 128.1, 123.8, 29.9.

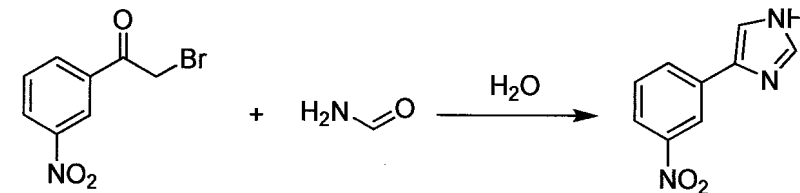
融点 (mp): 90-91

【0093】

4-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール

【0094】

【化8】



【0095】

水 (8mL) を、2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン (57.1 g, 234 mmol) およびホルムアミド (116mL, 2.9 mol) の攪拌懸濁液に添加した。混合物を140 °Cで5時間攪拌した。茶色の残渣を300mLの水に注ぎ、得られた沈殿物を濾過により分離し1M HCl溶液で洗浄した。濾液を50%NaOHで塩基性化し、得られた黄色の沈殿物を濾過により分離し水で洗浄した。固体を乾燥し、その後イソプロパノールから再結晶化した。4-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (7.05 g, 44%の収率)。

(^1H , 600 MHz, 20 °C, DMSO) δ : 12.37 (1H, s, br), 8.58 (1H, mt, J = 2.0 Hz), 8.21 (1H, ddd, J = 1.0, 1.6, 7.8 Hz), 8.02 (1H, ddd, J = 1.0, 2.5, 8.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 1.2 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 1.1 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.1 Hz).

(^{13}C , 150 MHz, 20 °C, DMSO) δ : 148.4, 137.9, 136.8, 136.6, 130.5, 130.0, 120.5, 118.3, 114.6.

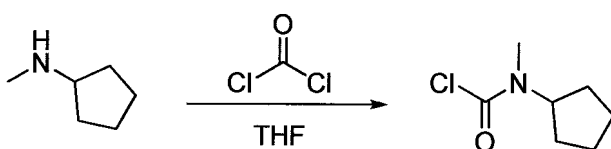
融点: 221 (度)

【0096】

シクロペンチル(メチル)カルバミン酸クロリド

【0097】

【化9】



【0098】

N-メチルシクロペンチルアミン (10 g, 101 mmol) をTHF (126mL) 中に含む溶液を滴下によりホスゲン (63.7mL, 121 mmol) に0 °Cで添加し、白色の懸濁液を得た。反応混合物を、室温にて1時間攪拌した。溶液を水中に注いだ。有機層をEtOAcで希釈し、分離し、1M HClで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、真空中で蒸発させ、透明な流動性のある油状物を得た。シクロペンチル(メチル)カルバミン酸クロリド (13.1 g, 80%の収率)。

(^1H , 600 MHz, 20 °C, CDCl_3) δ : 4.65 (1H, m), 3.0, 2.93 (3H, 2 singlets), 1.92 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.59 (4H, m).

10

20

30

40

50

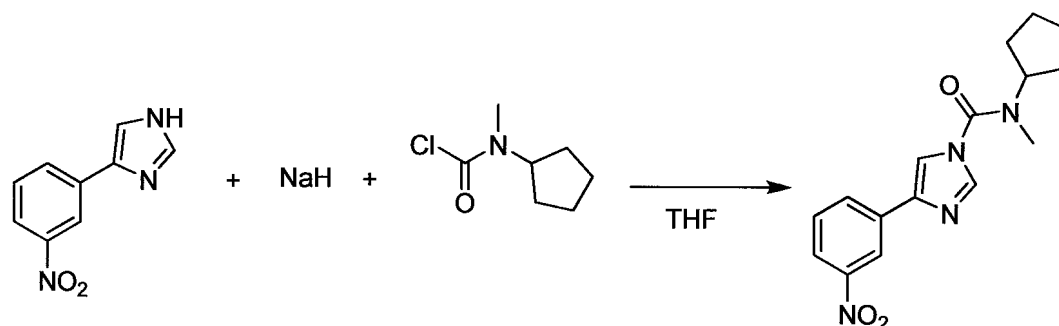
(^{13}C , 150 MHz, 20 °C, CDCl_3) δ_{C} :149.7, 149.3, 61.1, 59.5, 33.1, 31.1, 28.8, 28.5, 24.0.

【0099】

N-シクロペンチル-N-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド

【0100】

【化10】



10

【0101】

水素化ナトリウム (5.1 g, 127 mmol) を、4-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (20 g, 106 mmol) をTHF (500mL) 中に含む攪拌懸濁液に0 °Cで少しずつ添加した。黄色の懸濁液は、深赤色の懸濁液に変化した。この混合物を室温にて30分攪拌し、その後、シクロペンチル (メチル) カルバミン酸クロリド (25.6 g, 159 mmol) をTHF (26mL) 中に含む溶液を添加した。懸濁液をその後室温にて2時間攪拌した。水を0 °Cで添加し、THFを蒸発させた。有機残渣をDCMで抽出し、有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、真空中で蒸発させ、ベージュ色の固体を得た。固体をイソプロパノールで粉砕した。N-シクロペンチル-N-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド (25.18 g, 76% の収率)。

20

(^1H , 600 MHz, 20 °C, CDCl_3) δ_{H} :8.63 (1H, mt, $J = 2.0$ Hz), 8.16 (1H, ddd, $J = 1.0$, 1.6, 7.8 Hz), 8.14 (1H, ddd, $J = 1.0$, 2.3, 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 1.3$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 4.45 (1H, m), 3.03 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.66 (2H, m).

30

(^{13}C , 150 MHz, 20 °C, CDCl_3) δ_{C} :151.3, 148.7, 140.1, 137.3, 134.9, 130.9, 129.7, 122.1, 119.9, 114.6, 59.4, 31.3, 28.9, 24.4.

融点:121-122 °C.

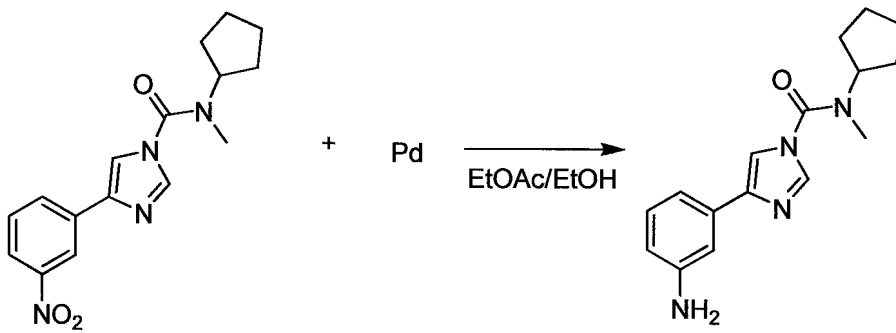
【0102】

4-(3-アミノフェニル)-N-シクロペンチル-N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド

【0103】

40

【化 1 1】



【 0 1 0 4】

酢酸エチル (160mL) および EtOH (160mL) の混合物を、湿潤 Pd / C (0.846 g, 0.795 mmol) にアルゴン雰囲気下にて添加した。これに、N-シクロペンチル-N-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド (5 g, 15.91 mmol) を少しずつ添加し、懸濁液を室温にて一晩水素雰囲気中で撹拌した。混合物をアルゴンでフラッシュし、セライトで濾過し、セライトを DCM で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ透明な油状物を得た。これを無色の固体に固化した。固体をイソプロパノールから再結晶化した。4-(3-アミノフェニル)-N-シクロペンチル-N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド (3.62 g, 80% の収率)。

20

(^1H , 600 MHz, 20 °C, DMSO) δ : 8.06 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.08 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.0 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.98 (1H, md, J = 7.7 Hz), 6.45 (1H, ddd, J = 1.2, 2.3, 7.7 Hz), 5.07 (2H, s), 4.37 (1H, m), 2.92 (3H, s), 1.87 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.53 (2H, m).

(^{13}C , 150 MHz, 20 °C, DMSO) δ : 151.2, 148.8, 141.4, 137.3, 133.8, 129.0, 113.7, 112.9, 112.8, 110.4, 58.4, 31.2, 28.2, 24.0.

融点: 108-109 °C.

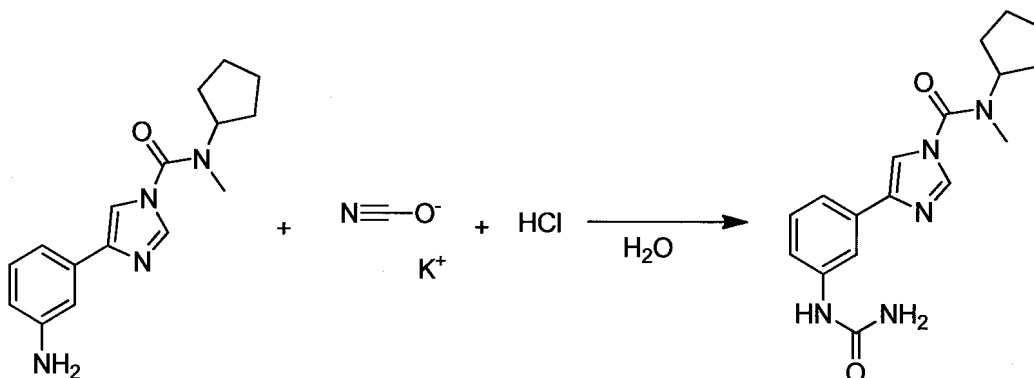
【 0 1 0 5】

N-シクロペンチル-N-メチル-4-(3-ウレイドフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド (式Aの化合物)

30

【 0 1 0 6】

【化 1 2】



【 0 1 0 7】

シアン酸カリウム (0.445 g, 5.49 mmol) を、4-(3-アミノフェニル)-N-シクロペンチル

50

ル-N-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド (1.3 g, 4.57 mmol) と2N塩化水素 (2.286mL, 4.57 mmol) の混合物を水 (4mL) 中に含む攪拌溶液に0 で少しずつ添加した。混合物を室温にて24時間攪拌した。シアン酸カリウム (0.220 g, 2.74 mmol) を添加し、混合物を室温にてもう一晚攪拌した。水を添加し有機層をDCM / isop7 : 3の混合物で希釈した。有機層を分離し1N HCl水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、真空中で蒸発させ、無色の泡状物を得た。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、DCM / MeOH5%, 10%) で精製し、無色の固体として単離した。固体を0 でEtOHから再結晶化した。N-シクロペンチル-N-メチル-4-(3-ウレイドフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド (0.403 g, 26%の収率)。

【0108】

10

以下に詳述するように、本発明の化合物を、融点およびNMRによって特徴付けた。NMRスペクトルを、内部標準として溶媒を用いBruker Avance DPX400分光計で記録した。13Cスペクトルを100MHzで記録し、1Hスペクトルを400MHzで記録した。データは、次の順序で記録される：おおよその化学シフト (ppm)、プロトン数、多重度 (br、広い (broad) ; d、二重 (doublet) ; m、多重 (multiplet) ; s、一重 (singlet) ; t、三重 (triplet))、およびカップリング定数 (Hz)。

【0109】

式Aの化合物 (融点 : 204) .

(¹³C, 150 MHz, 20 , DMSO) _c:156, 151.1, 140.9, 140.8, 137.5, 133.7, 128.9, 117.9, 116.6, 114.2, 114.2, 58.4, 31.2, 28.2, 24.

20

(¹H, 600 MHz, 20 , DMSO) _H:8.55 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.85 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.35 (1H, md), 7.34 (1H, md), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 5.84 (2H, s), 4.36 (1H, m), 2.93 (3H, s), 1.87 (2H, m), 1.69 (4H, m), 1.54 (2H, m).

【0110】

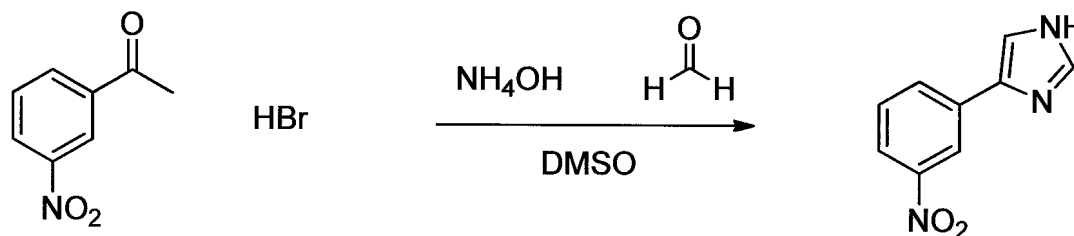
3. グリオキサール中間体を介する式IIa' 中間体の合成

以下、式Aの化合物を調製するのに有用な式IIa' の中間体の製造を示す。

【0111】

【化13】

30



【0112】

40

手順

1-(3-ニトロフェニル)エタノン (50 g, 303 mmol) をDMSO (150ml) 中に含む溶液に、臭化水素 (48%, 86ml, 757 mmol) を、内部温度を30 未満に保ちつつ、30分かけて滴下により20 で添加した。注：この添加は発熱性である。反応混合物を、DMSの蒸留が終わるまで (約1時間)、70 (内部温度) に加熱した。

【0113】

橙色の溶液 (Sol 1) を冷却し、三角フラスコに排出した。

【0114】

ビーカー内で水酸化アンモニウム (337ml, 2422 mmol) を5 に冷却し (氷浴)、ホルムアルデヒド (37%, 54, 1ml, 727 mmol) を、内部温度を10 未満に保ちつつ20分かけて

50

滴下により添加した。得られた透明な溶液を1Lのジャケット付実験用反応器に投入した。溶液を5 に冷却した。その後Sol 1を内部温度を8 未満に保ちつつ1時間30分かけて滴下により添加した。

【0115】

得られた黄色のスラリーを5 で一晚攪拌し、その後25 に温めた。黄色のスラリーは、室温で緑色になった。スラリーを濾過し、緑色のケーキを、水（過剰量）、続けてジエチルエーテルで洗浄した。湿潤固体のNMRにより、生成物が不純であることが示された。その後固体を、3M HCl水溶液中に懸濁し、1時間室温にて攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を水で洗浄した。その後水性の濾液をNaOHの添加によりpH9になるまで塩基性化した。黄色の懸濁液が得られた。スラリーを攪拌し、その後濾過した。黄色の固体を水で洗浄し、その後吸引により乾燥した。その後得られた固体を一定重量になるまで真空下で乾燥した。生成物（20.29g）を黄色の固体として得た。39%の収率。

10

【0116】

得られた材料は、その後、上述のように式Aの化合物を得るためにニトロ基の変換を行う尿素形成に使用できる。

【0117】

式IIa'のイミダゾールを製造するためのこのアプローチの更なる詳細は以下のとおりである。Cao et al.（上記）では、DCMを用いて反応混合物から標的ピリドイミダゾールを抽出した。特定の例において、これは効率的でないことが発見された。従って、いくつかの実施形態では、これを1-ブタノールに変更した。これはうまくいったものの、水性媒体を蒸発しピリジンに置換しなくてはならなかった。蒸発残留物中に存在している残留DMSOおよびNH₄Brは、イミダゾールカルバモイル化のためのカルバモイルクロリドとの干渉を引き起こさない。カルバモイル化は、周囲温度で実施できる。温度を50 に上げると処理時間が短縮される。

20

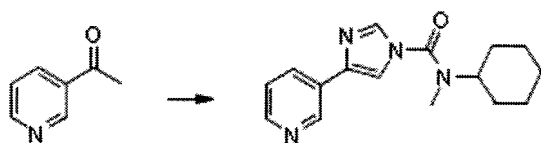
【0118】

代表的なイミダゾールおよび得られた尿素化合物に対するグリオキサールアプローチの例示的な手順

【0119】

【化14】

30



【0120】

3-アセチルピリジン（2.55 gr ; 20.41 mmol ; 97%）を6mlのDMSO中に含む溶液を冷水浴にて冷却した。この溶液に、8mlの48%HBrを滴下により添加した。添加が完了したら、装置を下方蒸留に設定し、混合物を湯浴により70 に温めた。ジメチルスルフィドが、数分以内に蒸留を開始する。反応は2時間で完了する。その後、混合物を冷水で冷却し、20mlの25%アンモニア溶液および6mlの35%ホルムアルデヒド溶液の氷冷の混合物に添加した。混合物を氷浴中で1時間攪拌し、その後70 で35mbarにて真空蒸発させた。残渣を10mlのピリジンに懸濁し、蒸留を続けた。ピリジンがこれ以上蒸留されなくなったら、更に10mlのピリジンを添加し混合物を濃縮し赤色の懸濁液を得た。10.4mlのピリジンを添加し、懸濁液を周囲水浴で冷却した。その後4.1ml（25.11 mmol ; 98%）のN-シクロヘキシル-N-メチルカルバモイルクロリドを添加し、一晚周囲温度で攪拌した。その後、混合物を真空蒸発させピリジンの大部分を留去した。その後この混合物を冷却し、氷水浴にて冷却しながら

40

50

10mlの25%アンモニアおよび20mlの脱イオン化水の混合物を1時間かけて添加した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを大量の脱イオン水で洗浄し、標的化合物をベージュ色の固体として得た。乾燥重量は3.503 grであった(60.3%)。

【0121】

4. 式IIa'のイミダゾール中間体のカルバモイル化を介する式Aの化合物への合成

上記の実施例2では、THFを、イミダゾールとシクロペンチル(メチル)カルバミン酸クロリド間の尿素形成反応の溶媒として使用する。本質的にピリジンからなる溶媒を使用することによって収率が改善され得ることが発見された。

【0122】

4-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール(1wt, 1eq)をピリジン(9vol)中に含む溶液に、N-メチルシクロペンチルカルバモイルクロリド(1.2eq)を投入する。この暗色の懸濁液を90 に加熱し、この温度で1時間以内撹拌する。1時間後、反応物のIPCをチェックした(SM<3.0%)。反応混合物を最終的な体積が~2volになるまで真空下で濃縮する。ヘプタンを投入し(10vol)、混合物を最終的な体積が~4volになるまで真空下で濃縮する。ヘプタンを投入し(5vol)、混合物を室温で30分撹拌した。懸濁液を濾過し、ケーキを水(15vol)およびヘプタン(2vol)で洗浄する。この湿った材料を還流IPA(28.5vol)に溶解し、脱色炭を充填する(0.33wt)。還流下で30分以内撹拌した後、炭を濾別し、混合物を最終的な体積が~5volになるまで濃縮する。室温で一晩撹拌した後、懸濁液を濾過し、ケーキをIPA(1vol)で洗浄する。薄いベージュ色の固体を、乾燥減量が<1.0%になるまで真空下で45 以下にて乾燥する。

10

20

【0123】

収率は90%に近づき、純度は約98%であった。得られたニトロ化合物は例えば前述のような式Aの化合物に変換できる。

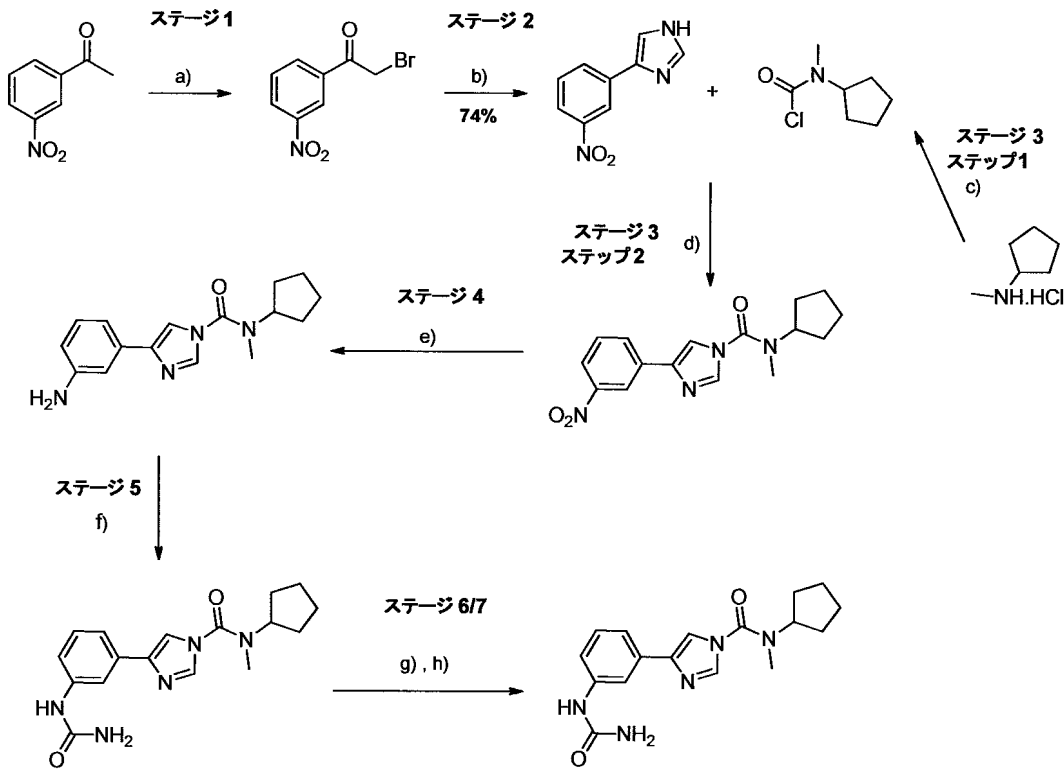
【0124】

5. 式Aの化合物の大規模合成

式Aの化合物の合成の改良例を以下に示す。

【0125】

【化15】



a) AcOH, 1.08当量 Br₂; b) ホルムアミド, 140 °C; c) DCM, 0.4 当量トリホスゲン, Na₂CO₃; d) Pyr, 90 °C; e) 10% Pd/C 50%wet, ギ酸アルミニウム, THF/MeOH; f) AcOH, 2.5当量KOCN; g) 再結晶化 AcOH/H₂O; h) EtOH スラリー

10

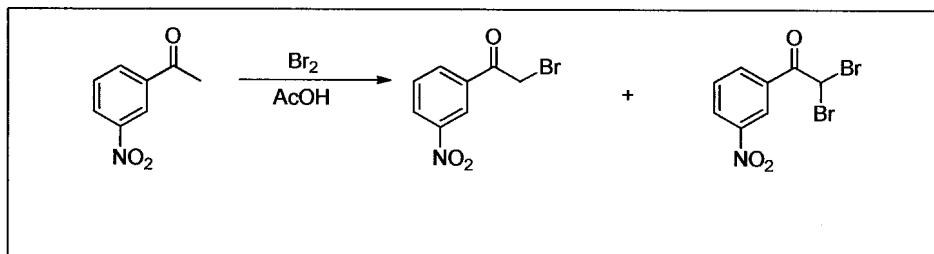
20

【0126】

ステージ1-臭素化

【0127】

【化16】



30

40

【0128】

バッチサイズ: 600g

モル収率: 61.1%

品質範囲: HPLCにより95.2%の面積

【0129】

3-ニトロアセトフェノン (1wt, 1eq) を酢酸 (10vol) 中に含む溶液に、臭素 (0.37vol, 1.17eq) の溶液をNLT8時間の時間をかけて (温度を25 未満に維持しながら) 投入する。18時間25 の温度にて攪拌後、反応の進行をチェックする。反応が完了したら、冷水 (12 vol) を投入して白色の沈殿物を形成する。懸濁液を更に1時間15 で攪拌し、その後濾過する。ケーキを水 (4.5vol) で洗浄する。生成物を、LODが < 1.0% になるまで真空下でNM

50

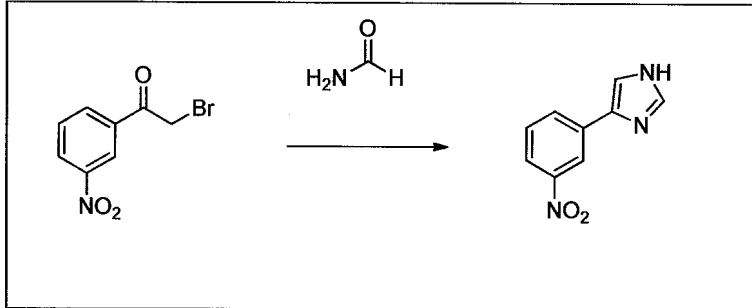
T45 の温度にて乾燥する。母液に2volの氷/水を添加は、ビス臭素化アセトフェノンの沈殿を促進した。

【 0 1 3 0 】

ステージ2-ブレデレック反応

【 0 1 3 1 】

【 化 1 7 】



10

【 0 1 3 2 】

バッチサイズ： 530 g

20

モル収率： 74%

品質範囲： HPLCにより99.6%の面積

【 0 1 3 3 】

プロモアセトフェノン (1wt, 1eq) をホルムアミド (5vol) 中に含む溶液を3時間かけて (直線的に) 140 に加熱し、この温度でNLT6時間攪拌し、その後で進行をチェックする。反応が完了したら、この混合物を10 に冷却する。固体を濾過し、水 (1.3vol)、続けて2M HCl (2.8vol) で洗浄する。母液を50%wtのNaOHでpH ~ 14になるまで塩基性化する。濾過し、ケーキを水 (1vol) で洗浄する。生成物を、LODが < 1.0%になるまで真空下でNM T45 の温度にて乾燥する。このようにして得られた材料がメインバッチを構成する。第2のマイナーバッチの材料を水 (4vol) および2M HCl (1.3vol) で希釈した後ホルムアミド母液から単離し、その後濾過する。得られた母液をその後NaOHで塩基性化する (pH ~ 14まで)。固体を濾過し、水 (1vol) で洗浄した。その後生成物を、LODが < 1.0%になるまで真空下でNMT45 の温度にて乾燥する。前のプロセスよりも低い温度かつ低量のホルムアミドだと全収率を構成せず、その後ワークアップ手順の間に必要な全体的な溶媒の量が減少した。第2のバッチの生成物もホルムアミドの母液から単離した。

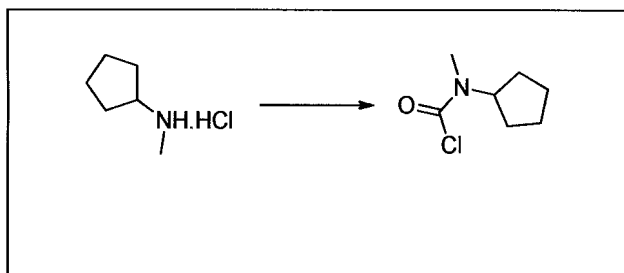
30

【 0 1 3 4 】

ステージ3-ステップ1-カルバモイル化

【 0 1 3 5 】

【 化 1 8 】



40

50

【 0 1 3 6 】

バッチサイズ： 74 g

モル収率： 100%

品質範囲： NMRにより > 95%

【 0 1 3 7 】

N-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩 (1wt, 1eq) をジクロロメタン (5vol) 中に含む懸濁液に、固体 Na_2CO_3 (1.5eq) を添加し、得られた混合物を室温にて1時間攪拌した。その後懸濁液を濾過し、固体をジクロロメタン (1vol) で洗浄した。母液を合わせて上述のように使用した (Sol 2)。

【 0 1 3 8 】

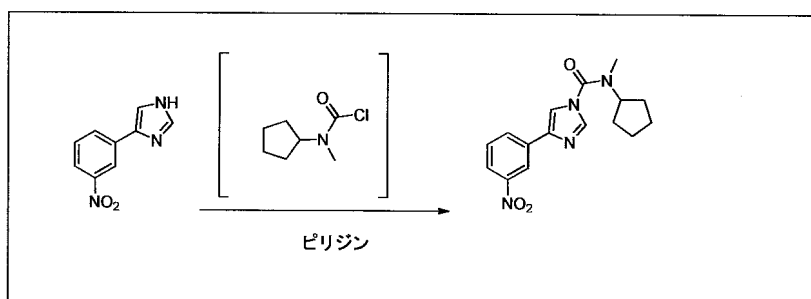
トリホスゲン (1.2wt, 0.4eq) をDCM (10vol) 中に含有する溶液を0~5℃に冷却し、NMT10分かけて攪拌した。反応温度を10℃未満に維持しつつSol 2を投入する。アミン溶液を添加した後、 Na_2CO_3 (2.14wt, 2eq) を投入し、室温に温める。2時間の攪拌後、反応混合物を濾過し、ケーキをDCM (2vol) で洗浄する。乾燥するまで濃縮した後、得られた黄色の油状物を更なる処理を施さずに次の工程に使用する。

【 0 1 3 9 】

ステージ3-ステップ2-尿素形成

【 0 1 4 0 】

【 化 1 9 】



【 0 1 4 1 】

バッチサイズ： 88 g

モル収率： 92%

品質範囲： HPLCにより > 99%

【 0 1 4 2 】

イミダゾール (1wt, 1eq) をピリジン (9vol) 中に含む溶液に、シクロペンチル (メチル) カルバミン酸クロリド (1.23eq) を添加する。この暗色の懸濁液を90℃に加熱し、この温度で4時間以内攪拌する。その後、反応の進行をチェックする (SM < 3.0%)。水 (10vol) を投入し、固体を濾過し、水 (4.6vol)、続けてヘプタン (4.6vol) で洗浄した。薄いベージュ色の固体を、LODが < 1.0%になるまで真空下にて45℃以下で乾燥した。尿素形成は非常に良好な変換率 (92%) で起こった。これは、主に、単離手順が、水を加えることにより粗混合物からの生成物を沈殿させることに基づいて簡略化されたためであろう。このように、真空中で大容量のピリジンを除去すること、およびその後溶媒をヘプタンへ置換することが回避された。

【 0 1 4 3 】

ステージ4-ニトロ還元

【 0 1 4 4 】

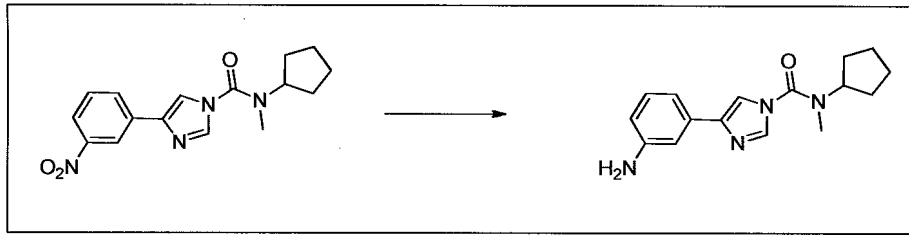
10

20

30

40

【化20】



10

【0145】

バッチサイズ： 200 g

モル収率： 96%

品質範囲： HPLCにより > 99%

【0146】

N-シクロペンチル-N-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド (1wt, 1eq) を THF (5vol) および MeOH (1vol) 中に含む溶液に、炭上の 10% パラジウム (0.02eq, 0.07wt) を添加した。反応物を 25 に加熱した後、ギ酸アンモニウム (4eq, 0.8wt) を添加した。この温度で 1 時間保持した後、反応物を 28 まで加熱し NLT 18 時間 20 攪拌したままにする。HPLC 分析 (SM < 0.1%) により進行状況をチェックする。完了したら、混合物を、THF (2vol)、続けて EtOAc (5vol) で希釈する。混合物を、セライトのパッドにより濾過し、合わせた母液を濃縮して 5vol にする。酢酸イソプロピル (3vol) を投入し、混合物を 5vol に蒸留する。酢酸イソプロピル (1vol)、続けてヘプタン (3 vol) を添加する。得られた固体をヘプタン / iPrOAc (2vol : 1vol) で洗浄し、真空下にて 45 で LOD が NMT 1% になるまで乾燥する。

20

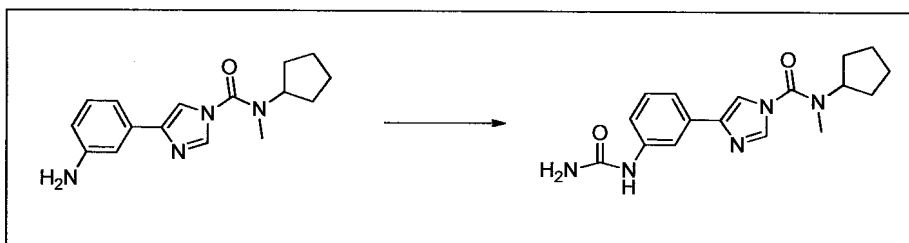
【0147】

ステージ 5- 尿素形成

【0148】

【化21】

30



40

【0149】

バッチサイズ： 65 g

モル収率： 定量的と仮定

品質範囲： HPLCにより 94%

【0150】

アニリンを AcOH (7vol) に室温にて溶解する。全ての固体が溶解した後、水 (4vol) を添加する。反応混合物を 0 に冷却し、その後、シアン酸カリウム (0.71wt, 2.5eq) を水 (4vol) 中に含む溶液を添加する。HPLC により変換をチェックする。得られた溶液を 0 にて完了するまで攪拌する (SM < 0.1%)。混合物をゆっくりと室温に温める。1 時間以内に、生成物の沈殿が起こった。得られたスラリーに水 (11vol) を添加する。その後ページ 50

50

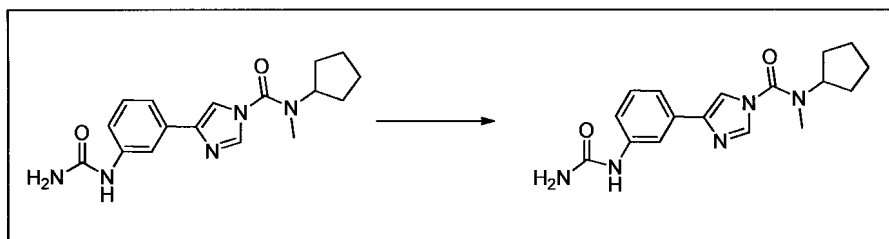
ユ色の懸濁液を1時間室温にて熟成させ、その後濾過する。ベージュ色の固体を水（7vol）で洗浄し、真空オープンでLOD < 1.5%になるまで乾燥する。比較的迅速なシアン酸カリウムの添加速度および/または低い反応温度が尿素形成に好ましいようで、粗反応混合物中の不純物の量が抑えられた。

【0151】

ステージ6/7-再結晶化および最終スラリー

【0152】

【化22】



10

【0153】

バッチサイズ：180 g

20

モル収率：2ステージにより推定60%のモル収率

品質範囲：HPLCにより99.2%

【0154】

式Aの化合物（1wt）を酢酸（4vol）中に含む溶液に、水（4vol）を室温にて滴下により30分かけて添加した。播種後（After having seeded）、水（2vol）を添加し、スラリーを室温にて1時間熟成させ、その後濾過した。ベージュ色の固体を水（3vol）で洗浄し、45

の真空オープンでNLT18時間乾燥した。その後オフベージュ色の固体を酢酸（4vol）に室温にて溶解し、水（4vol）を滴下により30分かけて添加した。その後この溶液に、種材料（seeding material）を添加し、その後水（2vol）を添加した。得られたスラリーを室温にて少なくとも1時間撹拌した。固体を濾過し、水（6vol）で洗浄し、45 の真空オープンでLODが < 1.5%になるまで乾燥した。48時間乾燥した後、LOD（115） = 0.49%であったものの、試料は未だにAcOHを含んでいた（1.3%wt, 1H NMRによる測定）。微量の酢酸を除去するために、固体をEtOH（4.2vol）に懸濁し、50 にNLT4時間加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をこの温度で30分撹拌し、その後真空下で濾過した。その後この材料を真空下45 でLOD < 1%になるまで乾燥した。このようにして得たEtOHを有する最終的なスラリーから、良好な純度レベルの生成物が得られる。このように、本発明は、一実施形態では、式Aの化合物を調製するためのプロセスであって、該化合物を酢酸から再結晶化し、好ましくはその後、その固体をエタノールを用いて処理して、残留する酢酸を除去するプロセスを提供する。

30

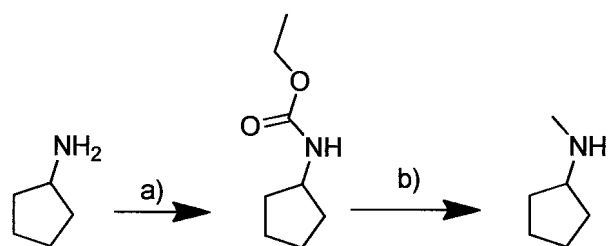
【0155】

40

6. N-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩の合成

【0156】

【化23】



a) EtOCOCI, NaOH; b) LiAlH₄, ref., HCl

10

【0157】

ステップ1：エチルカルバメートの形成

シクロペンチルアミン (58.1ml, 587 mmol) を 2-MeTHF (200mL) 中に含む 0 の溶液に、3 M 水酸化ナトリウム (300ml, 900 mmol)、そして滴下によりエチルクロロギ酸エステル (67.3ml, 705 mmol) を 30 分かけてそれぞれ添加した。得られた二相混合物を室温にて完了するまで攪拌した。反応混合物を、2-MeTHF (150mL) で希釈した。得られた混合物を室温にて 10 分攪拌し、その後分離させた。有機層を 2-MeTHF (100mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (5vol)、0.5M HCl (3vol)、その後水で洗浄し、その後減圧下で濃縮した。エチルシクロペンチルカルバメート (100g) が無色の油状物として得られた (DMSO における NMR 1H により、2-MeTHF が混入した純粋な化合物であることが示された。純度は 90.1% w/w)。更なる精製をせずに次のステップに使用した。

20

【0158】

この反応は非常に良好に進行する。生成物の収率および品質は高かった。

【0159】

ステップ2：エチルカルバメートの還元

LAH (31, 0 g, 816 mmol, 2.5eq) を乾燥 THF (350ml) 中に含む懸濁液に、エチルシクロペンチルカルバメート (57 g, 326 mmol, 1eq) を乾燥 THF (100ml) 中に含む溶液を、内部温度を 20 未満に保ちつつ、15 (ジャケット温度) で 1 時間かけて添加した (注：ガスの発生が見られ、レートの添加によって制御した)。得られたスラリーをゆっくりと 45 (ジャケット温度) まで加熱した (注：内部反応温度が急上昇し始め、溶媒還流するまで (内部温度 69) 行い、その後発泡した)。強い発熱を制御するために、ジャケット温度を速やかに 0 に冷却した。30 分以内に、温度を冷却し、ジャケット温度を 55 に設定した。その後、灰色のスラリーを 3 時間 55 (ジャケット温度) で攪拌した。LC/MS では、出発物質の残存は示されなかった。

30

【0160】

得られた灰色の懸濁液をその後 0 に冷却し、MTBE (225mL, 約 4, 5vol) で希釈した。灰色のスラリーに水 (31mL) を滴下により 2 時間かけて添加し (注：強いガスの発生および発熱が見られた)、その後 10% NaOH (46mL) を添加した。オフホワイトの懸濁液に水 (93mL) を滴下により添加し、混合物を 1 時間 20 で攪拌し、その後 MgSO₄ (104g, 2wt) を添加した。得られた濃厚なスラリーを 1 時間 20 で攪拌し、その後濾過した。

40

【0161】

ケーキを MTBE で 2 回洗浄した (2x50mL, 2x2vol)。合わせた濾液を 0 に冷却し、濃縮 HCl (32.6ml, 392 mmol, 1.2eq) を添加した。得られた残渣を 0 で 30 分間攪拌し、20 に加温し、一晚攪拌した。

【0162】

その後、混合物を蒸留により減圧下 (ジャケット温度 60) で 1vol に濃縮し、IPA (250ml, 3vol) で希釈し、減圧下 (ジャケット 60) で 1vol に濃縮し、最後に IPA (100mL, 2vol) で希釈し、減圧下で 1vol に濃縮した (注：結晶性の固体が見られた)。残渣に、DCM (5

50

0mL, 1vol) およびMTBE (300mL, 約5vol) を添加した (注: 二相系が見られた)。攪拌の際に、濁った混合物が見られ、その混合物をその後20 に冷却した。10分以内に結晶化が起こり、スラリーを少なくとも1時間20 で攪拌し、その後濾過した。白色の結晶性の固体をMTBEで2回洗浄し (2x50mL, 2x2vol)、その後固体を50 の真空オープンで乾燥した。白色結晶N-メチルシクロペンチルアミン塩酸塩 (37.4g, 85%の収率) が得られた。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/PT2015/000009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D233/61 C07D401/04 ADD.		
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) 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "Reaxys", XP055177239, Retrieved from the Internet: URL:https://www.reaxys.com/reaxys/secured/ paging.do?performed=true&action=restore [retrieved on 2015-03-17] the whole document	26,27
X,P	WO 2014/017936 A2 (BIAL PORTELA & CA SA [PT]) 30 January 2014 (2014-01-30) page 17	29-33
Y	US 4 602 927 A (DOCKNER TONI [DE] ET AL) 29 July 1986 (1986-07-29) column 1, line 54 - line 68	1-25
	----- -/-- -----	
<input checked="" 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		*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
E earlier application or patent but published on or after the international filing date		*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
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)		*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
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 18 March 2015		Date of mailing of the international search report 28/07/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, Marc

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/PT2015/000009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/036121 A1 (TURCHETTA STEFANO [IT] ET AL) 11 February 2010 (2010-02-11) Scheme 10, page 4 -----	1-25
Y	US 4 859 691 A (BOWMAN ROBERT M [US]) 22 August 1989 (1989-08-22) column 16, line 35 - line 43; example 5 -----	1-25
Y	WO 2010/074588 A2 (BIAL PORTELA & CA SA [PT]; KISS LASZLO ERNO [PT]; LEARMONTH DAVID ALEX) 1 July 2010 (2010-07-01) cited in the application page 55 -----	1-25
Y	US 4 643 999 A (TULLY WILFRED R [GB]) 17 February 1987 (1987-02-17) Example 1, step A -----	1-25
Y	KIUMARS BHRAMI ET AL: "One-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted and 2,4,5-trisubstituted imidazoles by zinc oxide as efficient and reusable catalyst", MONATSHFTE FÜR CHEMIE - CHEMICAL MONTHLY ; AN INTERNATIONAL JOURNAL OF CHEMISTRY, SPRINGER-VERLAG, AU, vol. 142, no. 2, 16 December 2010 (2010-12-16), pages 159-162, XP019880624, ISSN: 1434-4475, DOI: 10.1007/S00706-010-0428-8 the whole document -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/PT2015/000009**Box No. 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 No. 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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:

1-33

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ PT2015/ 000009

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-33

Process where Iia' is converted to either Formula A or Formula Iia. Also includes the intermediates of claims 26-28 which are directly converted to Formula Iia'

2. claim: 34

Process where cyclopentylamine is converted to N-methylcyclopentylamine hydrochloride

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/PT2015/000009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014017936 A2	30-01-2014	AR 091888 A1	11-03-2015
		AU 2013293650 A1	19-02-2015
		CA 2879726 A1	30-01-2014
		CN 104487422 A	01-04-2015
		EP 2890684 A2	08-07-2015
		IL 236630 A	26-02-2015
		KR 20150038182 A	08-04-2015
		PH 12015500156 A1	16-03-2015
		TW 201408650 A	01-03-2014
		US 2015174103 A1	25-06-2015
		WO 2014017936 A2	30-01-2014
		US 4602927 A	29-07-1986
DE 3330192 A1	07-03-1985		
EP 0139135 A1	02-05-1985		
IL 72681 A	29-02-1988		
JP 56075466 A	27-04-1985		
US 4602927 A	29-07-1986		
US 2010036121 A1	11-02-2010	EP 2151442 A2	10-02-2010
		US 2010036121 A1	11-02-2010
US 4859691 A	22-08-1989	AU 602594 B2	18-10-1990
		AU 1881388 A	12-01-1989
		DD 273440 A5	15-11-1989
		DE 3876875 D1	04-02-1993
		DK 379888 A	09-01-1989
		EP 0298921 A1	11-01-1989
		ES 2053802 T3	01-08-1994
		FI 883218 A	09-01-1989
		GR 3007228 T3	30-07-1993
		HU 206343 B	28-10-1992
		IL 86981 A	08-07-1993
		JP H0569836 B2	01-10-1993
		JP S6429376 A	31-01-1989
		MX 12167 A	01-12-1993
		NO 883044 A	09-01-1989
		NZ 225312 A	28-05-1991
		PT 87919 A	30-06-1989
		US 4859691 A	22-08-1989
		YU 131388 A	30-04-1990
ZA 8804879 A	09-01-1989		
WO 2010074588 A2	01-07-2010	AR 075111 A1	09-03-2011
		AU 2009330821 A1	23-06-2011
		CA 2747784 A1	01-07-2010
		CN 102333568 A	25-01-2012
		EP 2382012 A2	02-11-2011
		JP 5657566 B2	21-01-2015
		JP 2012513990 A	21-06-2012
		JP 2015071622 A	16-04-2015
		KR 20110130388 A	05-12-2011
		NZ 593418 A	25-10-2013
		RU 2011129416 A	27-01-2013
		SG 172301 A1	28-07-2011
		TW 201028408 A	01-08-2010
		US 2012065191 A1	15-03-2012
WO 2010074588 A2	01-07-2010		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/PT2015/000009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4643999	A	17-02-1987	
		AU 565745 B2	24-09-1987
		AU 3697784 A	04-07-1985
		CA 1233175 A1	23-02-1988
		DE 3477782 D1	24-05-1989
		DK 605484 A	23-06-1985
		EP 0147312 A2	03-07-1985
		ES 8605521 A1	01-09-1986
		ES 8701760 A1	01-03-1987
		FI 845102 A	23-06-1985
		GB 2151624 A	24-07-1985
		GR 82546 B	08-04-1985
		HU 192653 B	29-06-1987
		JP S60169479 A	02-09-1985
		NZ 210715 A	29-05-1987
		PT 79732 A	01-01-1985
		US 4643999 A	17-02-1987
		ZA 8409553 A	29-01-1986

フロントページの続き

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

(74) 代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74) 代理人 100141977
弁理士 中島 勝

(74) 代理人 100196977
弁理士 上原 路子

(72) 発明者 ドメニコ ルッソ
ポルトガル国, ペー - 4 7 4 5 - 4 5 7 サン マメデ ド コロナド, アベニダ ダ シデルー
ジャ ナシオナル

(72) 発明者 ジョルジェ ブルノ レイス ワノン
ポルトガル国, ペー - 4 7 4 5 - 4 5 7 サン マメデ ド コロナド, アベニダ ダ シデルー
ジャ ナシオナル

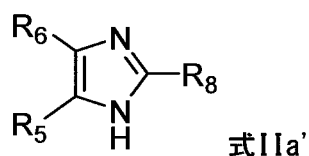
(72) 発明者 ウィリアム マトン
ポルトガル国, ペー - 4 7 4 5 - 4 5 7 サン マメデ ド コロナド, アベニダ ダ シデルー
ジャ ナシオナル

(72) 発明者 ティボー エッセンイ
ハンガリー国, ハー - 4 4 5 0 ティサレーク, コシュート ウート 8 7

Fターム(参考) 4H039 CA71 CB40

【要約の続き】

くはエステルを調製するためのプロセスであって、該プロセスは、式IIa'：



のイミダゾリル中間体を、式R1R2NC(=O)Halのカルバモイルハライド(式中、Halは、Cl、F、I、またはBrを表す)と反応させることを含み、

ここで、式IIa'の中間体は、R5およびR6の誘導体R6-C(=O)CH₂R5を酸化してグリオキサール中間体R6-C(=O)(C=O)R5を形成し、これを水酸化アンモニウムおよびアルデヒドR8CHOで処理し、式IIa'の中間体を設けることによって調製される(式中、化合物の置換基は、本明細書で規定した通りである)、前記プロセスに関する。