

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6454707号  
(P6454707)

(45) 発行日 平成31年1月16日 (2019. 1. 16)

(24) 登録日 平成30年12月21日 (2018. 12. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 6

C O 7 D 243/14 (2006. 01)

C O 7 D 243/14

A 6 1 K 31/5517 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 4 (全 50 頁)

(21) 出願番号 特願2016-536746 (P2016-536746)  
 (86) (22) 出願日 平成26年12月1日 (2014. 12. 1)  
 (65) 公表番号 特表2016-539168 (P2016-539168A)  
 (43) 公表日 平成28年12月15日 (2016. 12. 15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/076041  
 (87) 国際公開番号 W02015/082370  
 (87) 国際公開日 平成27年6月11日 (2015. 6. 11)  
 審査請求日 平成29年11月24日 (2017. 11. 24)  
 (31) 優先権主張番号 13195864. 7  
 (32) 優先日 平成25年12月5日 (2013. 12. 5)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラッセ124  
 (74) 代理人 110001508  
 特許業務法人 津国  
 (72) 発明者 ローテンホイスラー, ベンノ  
 ドイツ国、79539 レラハ、ヴァルブ  
 ルンシュトラッセ 94

最終頁に続く

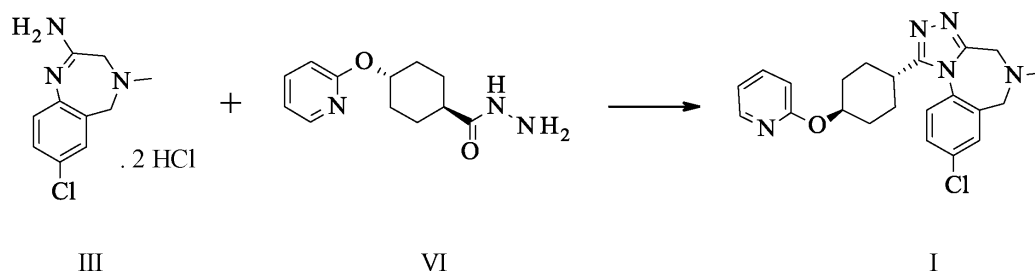
(54) 【発明の名称】 trans-8-クロロ-5-メチル-1-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)-シクロヘキシル]-5, 6-ジヒドロ-4H-2, 3, 5, 10b-テトラアザベンゾ[e]アズレン及

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I の化合物と式 V I の化合物とを  $95 \pm 35$  の温度で反応させ、遊離塩基として式 I の化合物を pH > 8 で単離することを含む、式 I の化合物を合成するためのプロセス。

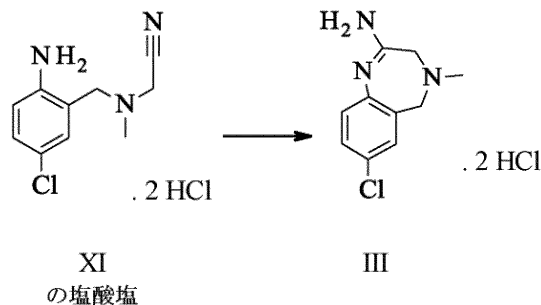
【化 5 5】



【請求項 2】

式 X I の化合物の塩酸塩から式 I I I の化合物への反応をさらに含む、請求項 1 に記載のプロセス：

【化 5 6】

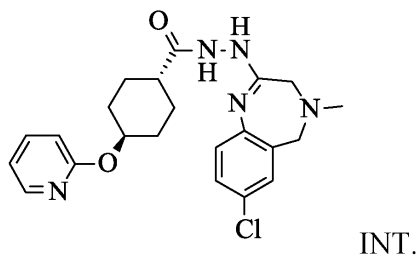


10

【請求項 3】

式 I N T :

【化 6 2】



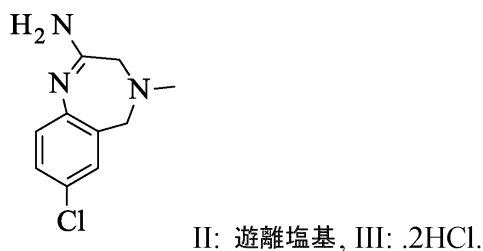
20

の化合物が中間体として形成される、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 4】

中間体化合物 I I 又はその塩 I I I :

【化 6 3】



30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、置換 1 - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 3 , 5 , 1 0 b - テトラアザ - ベンゾ [ e ] アズレン類を製造するためのプロセスを提供する。また、本発明の方法における中間体として有用な化合物も開示する。

40

【0002】

発明の背景

自閉症スペクトラム障害 ( A S D ) は、社会化及び言語の欠如によって特徴付けられる臨床的に異質性のある病態である。A S D は、情動的関係を構築する能力の先天性欠如、互恵的な社会的相互交渉 ( reciprocal social interaction ) における行動異常、言語及び非言語コミュニケーション、常同的行動及び反復的遊戯に付随した周囲環境に対する限局的な興味を含めた広範な異常を含む ( Bourreau et al, 2009 ) <sup>1</sup>。これまでの調査は、遺伝的素因が関与し得るが、環境要因も考慮されなければならないことを示している ( Bo

50

urgeron, 2009) <sup>2</sup>。現在のところ、A S D の効果的な生物学的 / 薬学的治療は存在しない。

【 0 0 0 3 】

1 - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 3 , 5 , 1 0 b - テトラアザ - ベンゾ [ e ] アズレン類は、当技術分野においてこれまでに記載されている <sup>3</sup>。

【 0 0 0 4 】

さらに、国際公開公報第2004074291号及び国際公開公報第2005068466号 <sup>4</sup> は、トリアゾール化合物及びその製造プロセスを記載している。

【 0 0 0 5 】

驚くべきことに、本発明に係るプロセスを使用することによって、8 - クロロ - 5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキシル ] - 4 , 6 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン及びその薬学的に許容し得る塩を、より少ないプロセス工程で、温和な反応条件下、優れた収率で、より経済的に調製することができることが見いだされた。さらに、粗中間生成物の大部分を、いかなる追加の精製工程を必要とすることなく、後続の反応工程に使用することができる。

【 0 0 0 6 】

さらに、いくつかの形態が同定されており、驚くべきことに、形態 F が最も好ましい形態であることが見いだされた。

【 0 0 0 7 】

定義

本明細書において使用される一般用語の以下の定義は、問題となっている用語が単独で現れるか又は他の基との組み合わせで現れるかにかかわらず適用される。

【 0 0 0 8 】

用語「室温」( R T ) は、1 8 ~ 3 0 、特定すると 2 0 ~ 2 5 、より特定すると 2 0 を指す。

【 0 0 0 9 】

「溶液」は、本明細書において使用される場合、試薬又は反応体が溶媒中に溶解された形態で(溶質として)存在する液体又は粒子の状態(溶解されていない形態)で存在する液体、あるいはその両方を包含することを意味する。それゆえ、「溶液」では、溶質がその中に完全に溶解されていなくてよいこと並びに固体の溶質が分散物又はスラリーの形態で存在してよいことを意図する。したがって、特定の試薬又は反応体の「溶液」は、そのような試薬又は反応体の溶液だけでなくそのスラリー及び分散物を包含することを意味する。「溶液」及び「スラリー」は、本明細書において互換的に使用され得る。

【 0 0 1 0 】

「溶媒」は、本明細書において使用される場合、溶媒に曝露された試薬又は反応体を十分に溶解する液体、並びに試薬又は反応体を一部だけ溶解する若しくは試薬又は反応体の分散剤として作用する液体を包含することを意味する。それゆえ、特定の反応が「溶媒」中で行われる場合、存在する試薬又は反応体の一部又は全部が溶解された形態でなくてもよいことを意図する。

【 0 0 1 1 】

2 ( deg ) 値と関連する用語「およそ」は、 $2 \pm 0.2$  ( deg ) を指す。

【 0 0 1 2 】

用語「結晶形態」又は「形態」は、化合物の多形体及び溶媒和物を指す。

【 0 0 1 3 】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、ヒト及び動物の組織との接触における使用に適した塩を指す。無機酸及び有機酸との好適な塩の例は、限定されないが、酢酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、塩酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタン - スルホン酸、硝酸、リン酸、p - トルエンスルホン酸、コハク酸、硫酸 ( sulfuric acid ) ( sulphuric acid )、酒石酸、トリフルオロ酢酸などである。好ましいものは、ギ酸、トリフルオロ酢酸及び塩酸

10

20

30

40

50

である。最も好ましいものは、塩酸である。

【 0 0 1 4 】

用語「自閉症スペクトラム」及び「自閉症スペクトラム障害」は、広汎性発達障害として分類される病態のことを言い、限定されないが、自閉症、アスペルガー症候群、特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）、小児期崩壊性障害、レット症候群及び脆弱X症候群（Fragile X）、特定すると自閉症を含む。これらの障害は、典型的には、社会性の欠如、コミュニケーションの困難、常同的又は反復的な挙動及び興味、並びに認知遅延によって特徴付けられる。

【 0 0 1 5 】

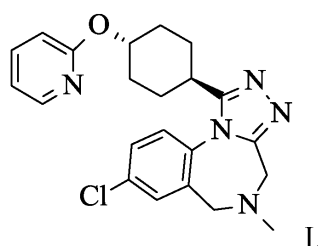
本出願において使用される命名法は、特に指示のない限り、IUPAC体系的命名法に基づくものである。

【 0 0 1 6 】

発明の詳細な説明

詳細に述べると、本発明は、式Iの化合物の結晶形態を合成するためのプロセスに係る。

【化1】



【 0 0 1 7 】

本発明の特定の実施態様は、およそ以下の表の2（deg）の値で表される特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Aに関する。

【 0 0 1 8 】

【表1】

2θ (deg)	2θ (deg)	2θ (deg)
13.0	18.1	21.9
13.5	18.9	23.9
14.5	19.5	27.2
15.9	20.6	
17.8	21.0	

【 0 0 1 9 】

本発明の特定の実施態様は、図1に示されるようなX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Aに関する。

【 0 0 2 0 】

本発明の特定の実施態様は、図2に示されるような赤外スペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Aに関する。

【 0 0 2 1 】

本発明の特定の実施態様は、図3に示されるようなラマンスペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Aに関する。

【 0 0 2 2 】

本発明の特定の実施態様は、およそ以下の表の2（deg）の値で表される特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるよう

10

20

30

40

50



な式 I の化合物の結晶形態 B に関する。

【 0 0 2 3 】

【表 2】

2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)
7.5	15.1	20.0
9.9	15.9	21.2
12.4	16.6	24.8
14.3	18.1	25.5

10

【 0 0 2 4 】

本発明の特定の実施態様は、図 4 に示されるような X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 B に関する。

【 0 0 2 5 】

本発明の特定の実施態様は、図 5 に示されるような赤外スペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 B に関する。

【 0 0 2 6 】

本発明の特定の実施態様は、図 6 に示されるようなラマンスペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 B に関する。

【 0 0 2 7 】

本発明の特定の実施態様は、以下の単位格子パラメーターによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 B に関する。

【 0 0 2 8 】

【表 3】

A	12.01 Å
B	17.91 Å
C	10.52 Å
$\alpha$	90 deg
$\beta$	101.14 deg
$\gamma$	90 deg

30

【 0 0 2 9 】

本発明の特定の実施態様は、およそ以下の表の 2 (deg) の値で表される特徴的なピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 C に関する。

【 0 0 3 0 】

【表 4】

2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)
9.0	18.1	20.2
12.6	18.4	20.8
13.7	19.4	22.5
16.6	19.7	23.0

40

【 0 0 3 1 】

本発明の特定の実施態様は、図 7 に示されるような X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 C に関する。

【 0 0 3 2 】

50

本発明の特定の実施態様は、図 8 に示されるような赤外スペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 C に関する。

【 0 0 3 3 】

本発明の特定の実施態様は、図 9 に示されるようなラマンスペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 C に関する。

【 0 0 3 4 】

本発明の特定の実施態様は、以下の単位格子パラメーターによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 C に関する。

【 0 0 3 5 】

【表 5】

10

A	10.80 Å
B	18.16 Å
C	18.42 Å
$\alpha$	108.64 deg
$\beta$	99.57 deg
$\gamma$	106.79 deg

【 0 0 3 6 】

20

本発明の特定の実施態様は、およそ以下の表の 2 (deg) の値で表される特徴的なピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 D に関する。

【 0 0 3 7 】

【表 6】

2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)
7.8	15.8	22.6
9.4	18.2	26.3
12.3	19.7	26.9
13.6	20.8	
15.2	21.6	

30

【 0 0 3 8 】

本発明の特定の実施態様は、図 10 に示されるような X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 D に関する。

【 0 0 3 9 】

本発明の特定の実施態様は、図 11 に示されるような赤外スペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 D に関する。

【 0 0 4 0 】

40

本発明の特定の実施態様は、図 12 に示されるようなラマンスペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 D に関する。

【 0 0 4 1 】

本発明の特定の実施態様は、

【 0 0 4 2 】

【表 7】

A	11.74 Å
B	9.08 Å
C	22.93 Å
$\alpha$	90 deg
$\beta$	103.84 deg
$\gamma$	90 deg

10

の結晶形態 D に関する。

【 0 0 4 3 】

本発明の特定の実施態様は、およそ以下の表の 2 (deg) の値で表される特徴的なピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 E に関する。

【 0 0 4 4 】

【表 8】

2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)
9.7	16.7	25.0
12.4	17.8	23.3
14.1	18.1	28.9
15.2	19.7	29.4
15.7	21.1	

20

【 0 0 4 5 】

本発明の特定の実施態様は、図 1 3 に示されるような X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 E に関する。

30

【 0 0 4 6 】

本発明の特定の実施態様は、図 1 4 に示されるような赤外スペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 E に関する。

【 0 0 4 7 】

本発明の特定の実施態様は、図 1 5 に示されるようなラマンスペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 E に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明の特定の実施態様は、およそ以下の表の 2 (deg) の値で表される特徴的なピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 F に関する。

40

【 0 0 4 9 】

【表 9】

2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)
8.6	15.7	23.0
8.9	17.9	24.0
11.4	19.5	26.5
12.2	20.7	27.0
15.2	22.6	

10

## 【0050】

本発明の特定の実施態様は、図16に示されるようなX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Fに関する。

## 【0051】

本発明の特定の実施態様は、図17に示されるような赤外スペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Fに関する。

## 【0052】

本発明の特定の実施態様は、図18に示されるようなラマンスペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Fに関する。

## 【0053】

本発明の特定の実施態様は、以下の単位格子パラメーターによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Fに関する。

20

## 【0054】

## 【表10】

A	8.98 Å
B	11.30 Å
C	12.02 Å
$\alpha$	117.01 deg
$\beta$	102.48 deg
$\gamma$	94.76 deg

30

## 【0055】

本発明の特定の実施態様は、およそ以下の表の2 (deg)の値で表される特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Gに関する。

## 【0056】

## 【表11】

2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)
7.4	15.8	21.1
9.8	16.4	22.5
12.3	17.9	24.5
14.1	18.1	25.3
14.9	20.0	29.2

40

## 【0057】

本発明の特定の実施態様は、図19に示されるようなX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式Iの化合物の結晶形態Gに関する。

50

## 【 0 0 5 8 】

本発明の特定の実施態様は、図 2 0 に示されるような赤外スペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 G に関する。

## 【 0 0 5 9 】

本発明の特定の実施態様は、図 2 1 に示されるようなラマンスペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 G に関する。

## 【 0 0 6 0 】

本発明の特定の実施態様は、以下の単位格子パラメーターによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 G に関する。

## 【 0 0 6 1 】

## 【表 1 2】

A	12.02 Å
B	18.04 Å
C	10.29 Å
$\alpha$	90 deg.
$\beta$	100.63 deg.
$\gamma$	90 deg.

10

20

## 【 0 0 6 2 】

本発明の特定の実施態様は、およそ以下の表の 2 (deg) の値で表される特徴的なピークを有する X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 H に関する。

## 【 0 0 6 3 】

## 【表 1 3】

2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)	2 $\theta$ (deg)
12.8	18.6	23.6
14.2	20.8	25.3
17.0	21.2	28.4
17.7	22.2	

30

## 【 0 0 6 4 】

本発明の特定の実施態様は、図 2 2 に示されるような X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 H に関する。

## 【 0 0 6 5 】

本発明の特定の実施態様は、図 2 3 に示されるようなラマンスペクトルによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 H に関する。

## 【 0 0 6 6 】

本発明の特定の実施態様は、以下の単位格子パラメーターによって特徴付けられる、本明細書に記載されるような式 I の化合物の結晶形態 H に関する。

## 【 0 0 6 7 】

40

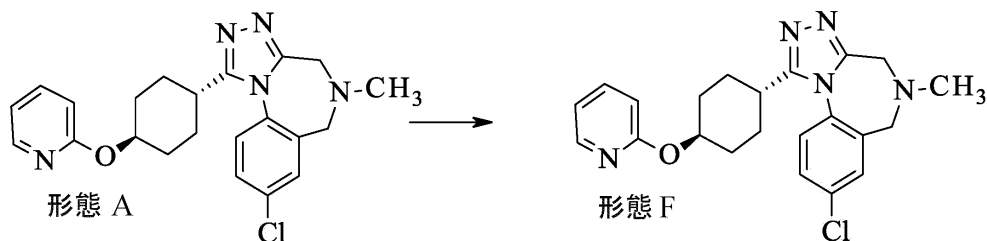
【表 1 4】

A	22.76 Å
B	8.52 Å
C	12.55 Å
$\alpha$	90 deg
$\beta$	99.18 deg
$\gamma$	90 deg

【0068】

本発明の特定の実施態様は、形態 A を形態 F へ変換するプロセスに関する。

【化 2】



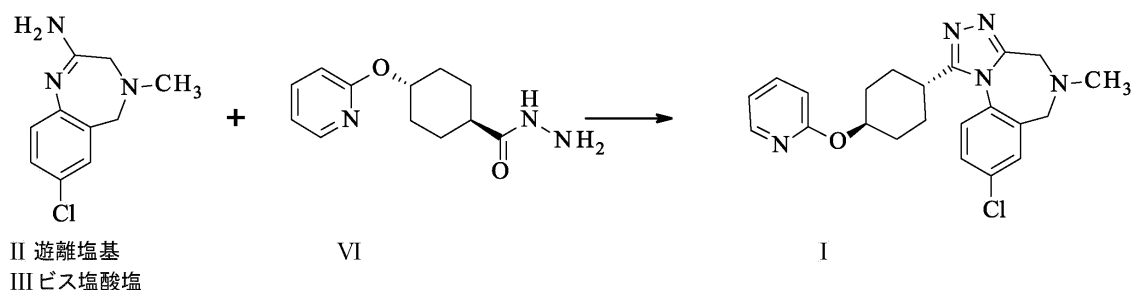
【0069】

本発明の特定の実施態様は、式 I の化合物の三水和物に関する。

【0070】

本発明の特定の実施態様は、式 I I の化合物と式 V I の化合物とを反応させることを含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する。

【化 3】



【0071】

アミジン遊離塩基 I I を式 V I の化合物と熱的に反応させて、式 I の化合物を提供することができる。酸の存在は、粗 A P I の反応性及び純度を高める。これは、基質としてアミジンビス塩酸塩 I I I を使用することによって簡便に達成される。I I I は、結晶中間体として単離されることができ、それゆえ、その合成における良好な精製ポイントを提供する。

【0072】

本発明の特定の実施態様は、式 I I I の化合物と式 V I の化合物とを反応させることを含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する。

【0073】

本発明の特定の実施態様は、式 I I I の化合物と式 V I の化合物とを反応させることを含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、これらを、特定すると  $95 \pm 35$ 、より特定すると  $85 \pm 15$ 、最も特定すると  $80 \pm 5$  の温度で熱的に反応させるプロセスに関する。具体的な温度は、 $75$ 、 $76$ 、 $77$ 、 $78$ 、 $79$ 、 $80$ 、 $81$ 、 $82$ 、 $83$ 、 $84$  及び  $85$  であ

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 7 4 】

本発明の特定の実施態様は、有機溶媒（ＴＨＦ、ジオキサン、ＤＭＦ、ＮＭＰ、アセトニトリル及びアルコールのような、特定するとアルコール溶媒、例えばエタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、より特定するとイソプロパノール及び*n*-プロパノール、さらにより特定するとイソプロパノール）中で、式ⅠⅠⅠの化合物と式ⅤⅠの化合物とを反応させることを含む、本明細書に記載されるような式Ⅰの化合物を合成するためのプロセスに関する。化合物Ⅰは、反応がイソプロパノールのような好適な溶媒中で実施された場合、濾過によって塩酸塩として直接単離されることができる。代替的に、遊離塩基としてのⅠは、水性塩基（水性水酸化ナトリウム、水性水酸化カリウム、水性重炭酸ナトリウム、水性重炭酸カリウム、水性炭酸ナトリウム、水性炭酸カリウムのような、特定すると、水性水酸化ナトリウム、水性水酸化カリウム、より特定すると水性水酸化ナトリウム）の添加によって単離されることができる。次いで、化合物Ⅰは、三水和物（形態Ⅱ）として単離され、これは乾燥すると無水形態Ⅲに至る。

10

【 0 0 7 5 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅠⅠの化合物と式ⅤⅠの化合物とを反応させることを含む、本明細書に記載されるような式Ⅰの化合物を合成するためのプロセスであって、生成物Ⅰの遊離塩基が、 $pH > 8$ 、特定すると $pH > 10$ 、より特定すると $pH > 12$ で単離されるプロセスに関する。

【 0 0 7 6 】

20

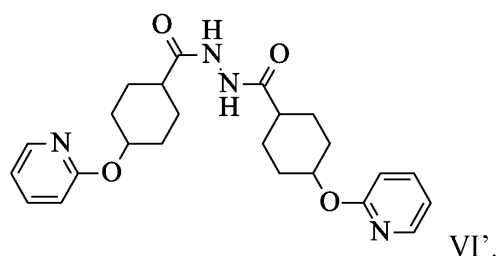
本発明の特定の実施態様は、適切な溶媒混合物（アルコール／水混合物のような、特定するとエタノール／水、イソプロパノール／水、*n*-プロパノール／水、より特定するとイソプロパノール／水）を使用した、 $pH > 8$ 、特定すると $pH > 10$ 、より特定すると $pH > 12$ での生成物Ⅰの遊離塩基の単離であって、望ましくない副生成物 4 - (2 - ピリジルオキシ) - *N*' - [4 - (2 - ピリジルオキシ)シクロヘキサンカルボニル]シクロヘキサン - カルボヒドラジド (ⅤⅠ') を含有しない単離に関する。

【 0 0 7 7 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅠⅠの化合物と式ⅤⅠの化合物とを反応させることを含む、本明細書に記載されるような式Ⅰの化合物を合成するためのプロセスであって、4 - (2 - ピリジルオキシ) - *N*' - [4 - (2 - ピリジルオキシ)シクロヘキサンカルボニル]シクロヘキサン - カルボヒドラジドⅤⅠ' が副生成物であるプロセスに関する。

30

【 化 4 】

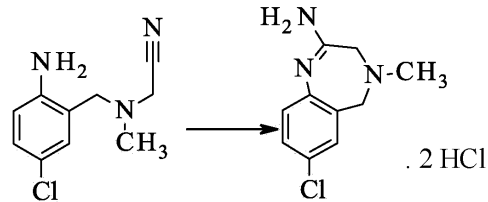


40

【 0 0 7 8 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅩⅠの化合物又はその塩酸塩から式ⅠⅠⅠの化合物への反応をさらに含む、上述したようなプロセスに関する：

## 【化 5】



XI

III

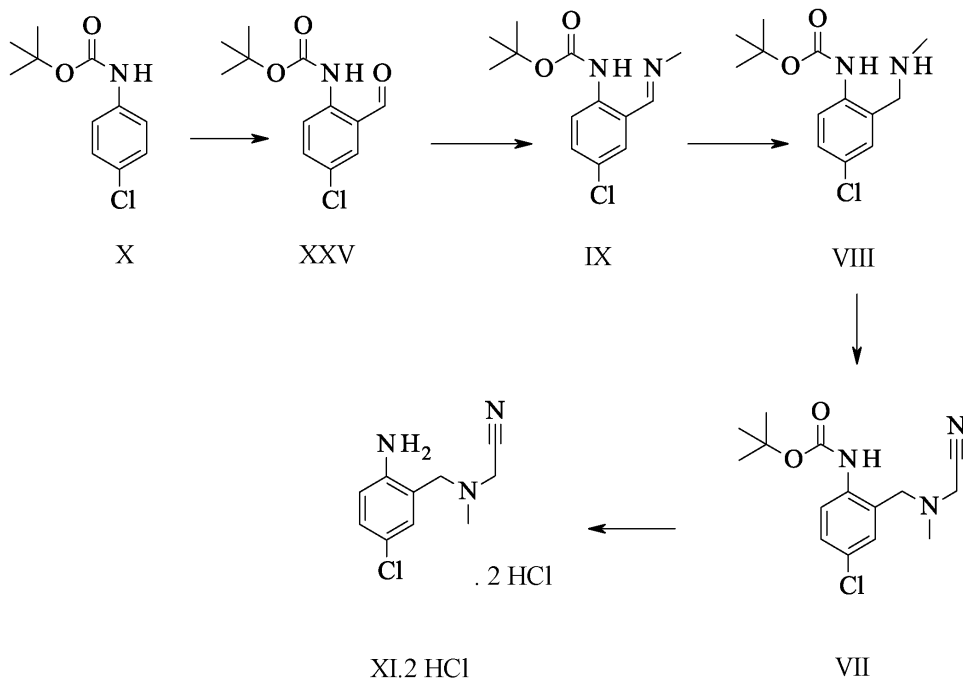
又はその塩酸塩

10

## 【 0 0 7 9 】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を介した、式 X の化合物から式 X I の化合物への反応をさらに含む、上述したようなプロセスに関する：

## 【化 6】



20

30

## 【 0 0 8 0 】

式 X I の化合物は、ビス塩酸塩として単離されることができる。代替的に、それは、インサイチューで調製され、さらに式 I I I の化合物へと直接変換されることができる。

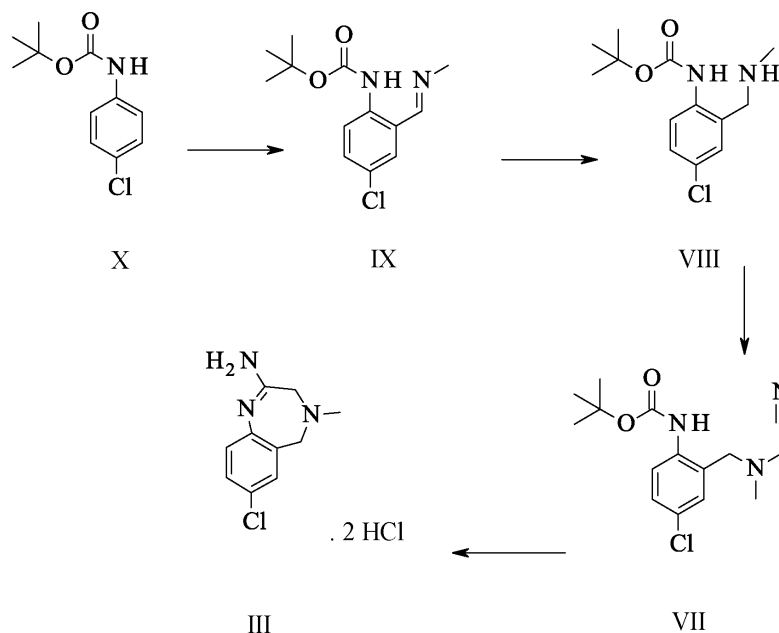
## 【 0 0 8 1 】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を介した、式 X の化合物から式 I I I の化合物への反応をさらに含む、上述したようなプロセスに関する：

40



## 【化 7】



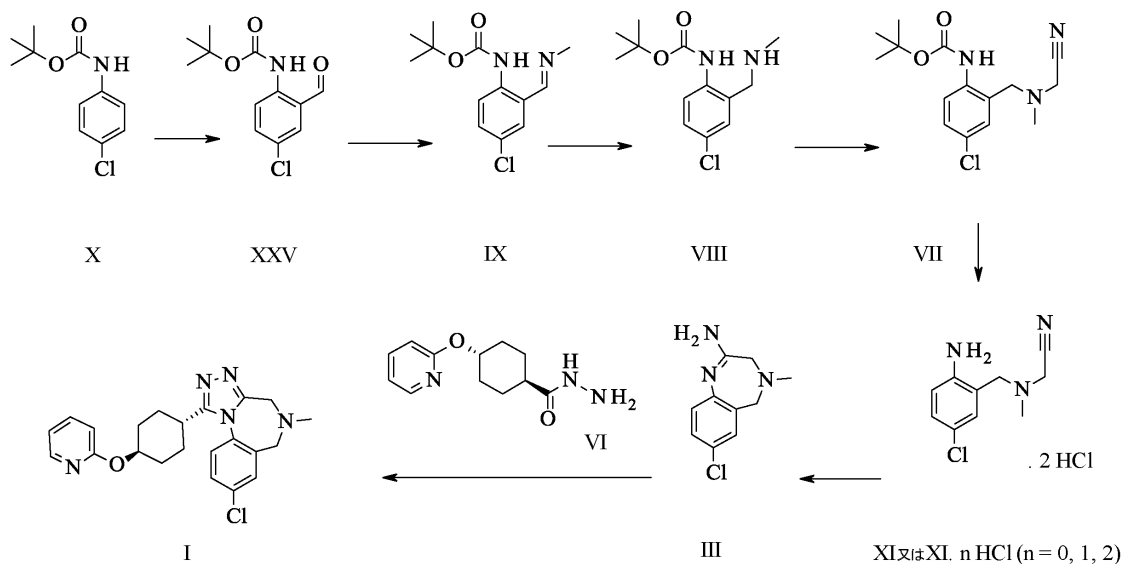
10

## 【 0 0 8 2 】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

20

## 【化 8】



30

## 【 0 0 8 3 】

式 XXV のアルデヒドは、当技術分野に記載されており (Aube et al.)<sup>5</sup>、これは -78 °C での sec - ブチルリチウム (s - BuLi) を用いたオルトリチオ化によって調製され、次いで、温度を -20 °C まで昇温させた後に DMF でクエンチする。クロマトグラフィー後に生成物を収率 54 % で得た。本反応は、より高温 (最大 -30 °C) で n - ブチルリチウム (n - BuLi) を用いて実施され、クロマトグラフィーを行うことなく結晶化後、収率 > 80 % の高収率が得られる。本明細書に記載されるプロセスは、非常に効率的かつスケラブルである。

40

## 【 0 0 8 4 】

本発明の特定の実施態様は、式 X の化合物から式 XXV の化合物を合成するためのプロセスであって、リチオ化が、テトラヒドロフラン (THF)、2 - メチル - テトラヒドロフラン (2 - Me - THF) 又はメチル tert - ブチルエーテル (MBTE)、特定すると

50

T H F 及び M B T E、最も特定すると M T B E 中で起こるプロセスに関する。

【 0 0 8 5 】

本発明の特定の実施態様は、式 X の化合物から式 X X V の化合物を合成するためのプロセスであって、リチオ化が、 $-60 \sim -10$ 、特定すると  $-40 \sim -20$ 、最も特定すると  $-30 \pm 2$  で起こるプロセスに関する。

【 0 0 8 6 】

本発明の特定の実施態様は、式 X の化合物から式 X X V の化合物を合成するためのプロセスであって、リチオ化が、添加剤（限定されないが、テトラメチルエチレンジアミン（T M E D A）又はペンタメチルジエチレントリアミン（P M D T A）のような、特定すると T M E D A）の存在下で起こるプロセスに関する。

10

【 0 0 8 7 】

本発明の特定の実施態様は、式 X の化合物から式 X X V の化合物を合成するためのプロセスであって、リチオ化が、n - ブチルリチウム、n - ヘキシルリチウム又は s - ブチルリチウム、特定すると n - ブチルリチウムにより起こるプロセスに関する。

【 0 0 8 8 】

本発明の特定の実施態様は、式 X の化合物から式 X X V の化合物を合成するためのプロセスであって、リチオ化が、M T B E 中、テトラメチルエチレンジアミン（T M E D A）の存在下、 $-30 \pm 2$  で、n - B u L i により起こるプロセスに関する。

【 0 0 8 9 】

式 X X V の化合物は、結晶中間体として単離され、次いで、第二の工程において式 I X のイミンに変換されることができる。結晶化は、例えば、エタノール又はイソプロパノール中で実施されることができる。

20

【 0 0 9 0 】

代替的に、化合物 X X V の粗抽出物を、ターゲット溶媒への溶媒交換を実施した後に式 I X の化合物のイミン形成及び単離を行うことによるイミン形成工程にはめ込むことができる。

【 0 0 9 1 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X V の化合物から式 I X の化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、イミン形成が、アルコール（メタノール、エタノール、イソプロパノール又は n - プロパノールのような、特定するとエタノール又はメタノール又はそれらの混合物）中で実行されるプロセスに関する。

30

【 0 0 9 2 】

式 I X のイミンは、反応混合物からの直接結晶化によって結晶中間体として単離される。満足できることに、イミンの結晶化がその合成における非常に効果的な精製ポイントを提供することが見いだされた。

【 0 0 9 3 】

式 I X のイミンは、接触水素化によって還元され、式 V I I I の中間体が提供されることができる。

【 0 0 9 4 】

本発明の特定の実施態様は、式 I X の化合物から式 V I I I の化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、還元が、メタノール中、白金担持炭素のような触媒の存在下で水素を用いて、特定すると水素及び P t / C を用いて実施されるプロセスに関する。

40

【 0 0 9 5 】

本発明の特定の実施態様は、式 I X の化合物から式 V I I I の化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、還元が、P t / C 上で水素を用いて、 $15 \sim 50$ 、特定すると  $20 \sim 30$ 、最も特定すると  $20 \sim 25$  の間の温度で実施されるプロセスに関する。

【 0 0 9 6 】

本発明の特定の実施態様は、式 I X の化合物から式 V I I I の化合物への反応を含む上

50

述したようなプロセスであって、還元が、Pt/C上で水素を用いて、1～10 barの間の圧力、特定すると5 barで実施されるプロセスに関する。

【0097】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、還元が、メタノール中、Pt/C上で水素を用いて、5 barの圧力及び室温で実施されるプロセスに関する。

【0098】

代替的に、式IXのイミンは、水素化ホウ素ナトリウムの使用によって、式VIIの中間体へと還元されることができる。

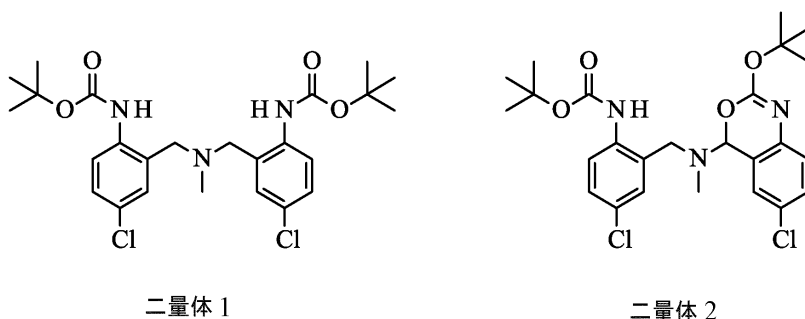
【0099】

還元は、THFのような非プロトン性溶媒中、カルボン酸（酢酸、カプロン酸、2-エチル-ヘキサン酸及びピバル酸、特定すると酢酸及びピバル酸）の存在下で進行するが、プロトン性有機溶媒（メタノール又はエタノールのような、特定するとメタノール）中でより良好な結果を得ることができる。

【0100】

THF/メタノール混合物のような均一反応系での及び添加剤としてのメチルアミンの存在下での後処理は、以下の2つの主要な副生成物である二量体1及び二量体2の形成を最小限に抑える。

【化9】



【0101】

均一系は、溶液中の式IXのイミンの濃度を最大限に高め、よって二量体形成に対する生産的還元の比率を増加させる。イミン基質のメタノールへの溶解性が中度～低度であるため、例えばTHFのような添加剤が使用され、還元剤の投入の前に透明な溶液が提供される。

【0102】

メチルアミンの存在は、式IXのイミン基質との反応に対して、式VIIの生成物と競合し、よって副生成物である二量体1及び/又は二量体2の量を減少させる。

【0103】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、還元が、THFとメタノールの混合物、特定すると反応性を確保するのに十分なメタノール及びイミン基質の溶解性を確保するのに十分なTHF中、水素化ホウ素ナトリウムを用いて実施されるプロセスに関する。

【0104】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、還元が、メタノール又はTHFとメタノールの混合物中、特定するとTHFとメタノールの混合物中、最も特定するとメタノールとTHFの2：1混合物中、水素化ホウ素ナトリウムを用いて実施されるプロセスに関する。

【0105】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元が、カルボン酸（限定されないが、酢酸又はピバル酸のような、特定すると酢酸）の存在下で実行されるプ

10

20

30

40

50

ロセスに関する。

【0106】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元がメチルアミンの存在下で実行されるプロセスに関する。本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元が、2:1メタノール/THF混合物中、酢酸及びメチルアミンの存在下で実行されるプロセスに関する。

【0107】

本発明の特定の実施態様は、式IXのイミンの式VIIの中間体への還元を含むプロセスであって、二量体1及び二量体2が副生成物として<1%の量で形成されるプロセスに関する。式VIIの中間体は、例えば、iPrOHと水の混合物からの結晶化によって単離されるか、又は塩（例えば、その酢酸塩）として単離され得る。

10

【0108】

水相中、酸性pH（例えば、限定されないが4~6のpH）での式VIIの粗生成物（水素化ホウ素ナトリウム還元から）の抽出、続く、有機溶媒を用いた不純物の洗浄除去、続く、有機溶媒中、中性~塩基性pHでの生成物の抽出は、非常に高い収率の生成物を与える。次いで、抽出物を、結晶化及び乾燥工程の必要なしに、次の工程（アルキル化）に導入することができる。

【0109】

20

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、式の粗中間体の精製が、抽出後処理、特定すると水相中の生成物の酸抽出、続く、有機溶媒を用いた洗浄、続く、中性~塩基性pHでの有機溶媒を用いた生成物の抽出によって実施されるプロセスに関する。

【0110】

式VIIの化合物を提供するための式VIIの化合物のアルキル化は、クロロ-、ブromo-又はヨード-アセトニトリルを用いて実施されることができる。クロロアセトニトリルの反応性は、臭素又はヨウ素源（例えば、ヨウ化又は臭化カリウムのような）を使用することによって高められることができる。

【0111】

30

本発明の特定の実施態様は、式VIIの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、アルキル化が、クロロアセトニトリルを用いて、特定するとヨウ化カリウム又は臭化カリウムの存在下でクロロアセトニトリルを用いて、最も特定するとヨウ化カリウムの存在下でクロロアセトニトリルを用いて実施されるプロセスに関する。

【0112】

アルキル化は、極性非プロトン性溶媒（DMF、NMP、DMA又はDMSOのような）中で実施されることができるが、より良い廃水流処理のために代替りの溶媒が好ましい。好適な溶媒は、THF、2-Me-THF、アセトン、トルエン、アセトニトリル又は酢酸エチルである。動力学的理由のため、特定するとアセトニトリル、アセトン及び酢酸エチル、より特定すると酢酸エチルが使用される。

40

【0113】

本発明の特定の実施態様は、式VIIの化合物から式VIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、アルキル化が、アセトン、アセトニトリル又は酢酸エチル中、特定すると酢酸エチル中、クロロアセトニトリル及びヨウ化カリウムを用いて実施されるプロセスに関する。酢酸エチルは、抽出前のいかなる溶媒交換又は追加の分相溶媒の使用を必要とすることのない直接的な抽出後処理を可能とする追加の利点を提供する。

【0114】

本発明の特定の実施態様は、式VIIの化合物から式VIIの化合物への反応を含む

50

上述したようなプロセスであって、アルキル化が、好適な塩基（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素セシウム又は炭酸セシウムのような、特定すると炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム、最も特定すると炭酸水素ナトリウム）の存在下、クロロアセトニトリルを用いて実施されるプロセスに関する。

#### 【 0 1 1 5 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠⅠの化合物から式ⅤⅠⅠの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、アルキル化が、還流酢酸エチル中、塩基としてヨウ化カリウム及び炭酸水素ナトリウムの存在下、クロロアセトニトリルを用いて実施されるプロセスに関する。

10

#### 【 0 1 1 6 】

式ⅤⅠⅠの生成物は、例えば、イソプロパノール又はエタノール／水混合物中での結晶化によって単離されることができる。

#### 【 0 1 1 7 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠの化合物から式ⅠⅠⅠの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、反応が、アルコール（メタノール、エタノール、トリフルオロエタノール、イソプロパノールのような、特定するとイソプロパノール又はトリフルオロエタノール、より特定するとイソプロパノール、又はアルコール／ジクロロメタン混合物、特定するとトリフルオロエタノール／ジクロロメタン）中、過剰のHClの存在下で起こるプロセスに関する（ニトリルからのアミジンの調製のための溶媒としてのトリフルオロエタノールの使用については、Caron et al.<sup>6</sup>を参照のこと）。

20

#### 【 0 1 1 8 】

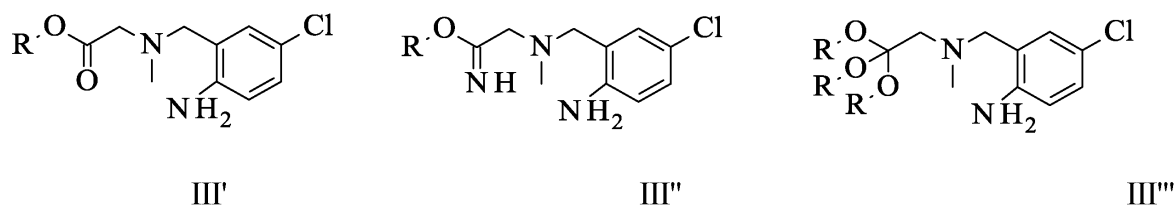
本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠの化合物から式ⅠⅠⅠの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、式ⅤⅠⅠの化合物が式ⅩⅠ・2HClの化合物に変換され、これは単離されずにインサイチューでさらに式ⅠⅠⅠの化合物に変換されるプロセスに関する。

#### 【 0 1 1 9 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠの化合物から式ⅠⅠⅠの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、アルキル2-[(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)メチル-メチル-アミノ]アセタート、対応するイミダート又はオルトエステル(orthoester)副生成物が形成され、ROフラグメントが使用されたアルコールから生じるプロセスに関する。

30

#### 【 化 1 0 】



III'

III''

III'''

#### 【 0 1 2 0 】

エタノールのような直鎖アルコールの使用と比較して、イソプロパノール又はトリフルオロエタノールのような求核性の小さいアルコールを使用することによって、これらの副生成物(ⅠⅠⅠ', ⅠⅠⅠ'', ⅠⅠⅠ''')の量は減少する。イソプロパノールは、トリフルオロエタノールに代わる環境により良くかつより安価な代替物である。

40

#### 【 0 1 2 1 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠの化合物から式ⅠⅠⅠの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、反応が、イソプロパノール中、過剰のHClの存在下で起こるプロセスに関する。

#### 【 0 1 2 2 】

本発明の特定の実施態様は、式ⅤⅠⅠの化合物から式ⅠⅠⅠの化合物への反応を含む上

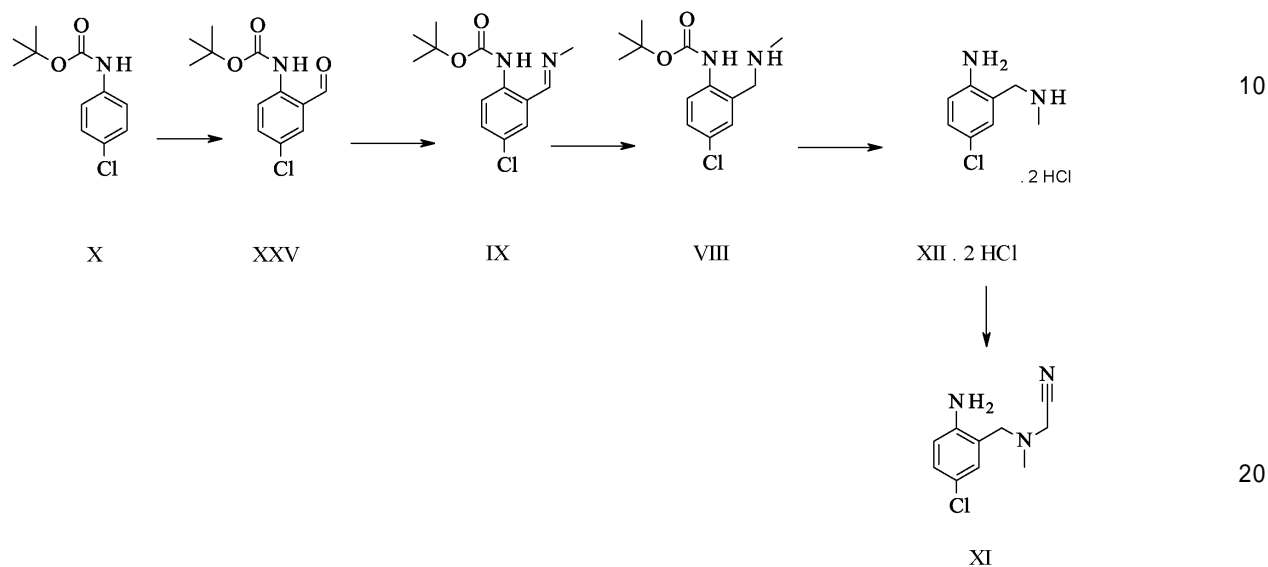
50

述したようなプロセスであって、出発物質が溶液に投入され、そこで式X I の化合物（塩酸塩として）へのB o c 脱保護がC O<sub>2</sub> オフガスの制御を可能にする制御された方法で起こるプロセスに関する。

【0123】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を介した、式X の化合物から式X I の化合物への反応をさらに含む、式I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

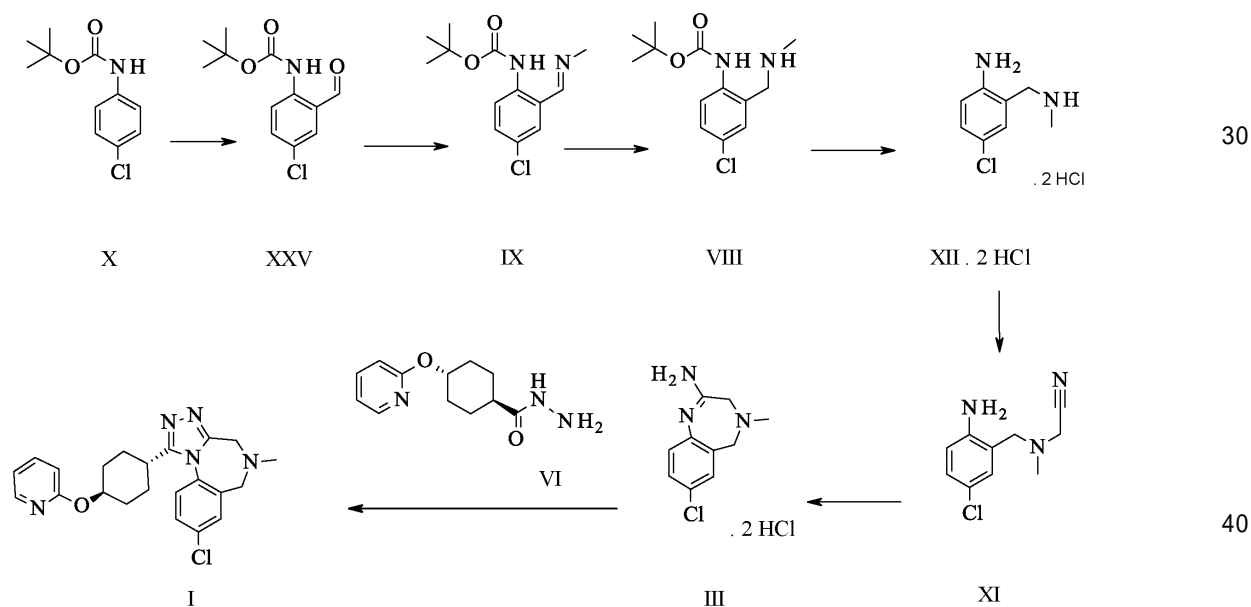
【化11】



【0124】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

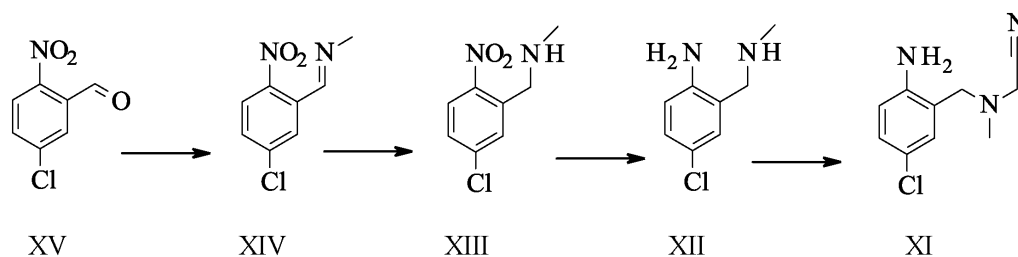
【化12】



【0125】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を介した、式X V の化合物から式X I の化合物への反応をさらに含む、式I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

## 【化 1 3】



## 【 0 1 2 6】

10

式 X I I の化合物はまた、塩酸塩として単離されることができる。

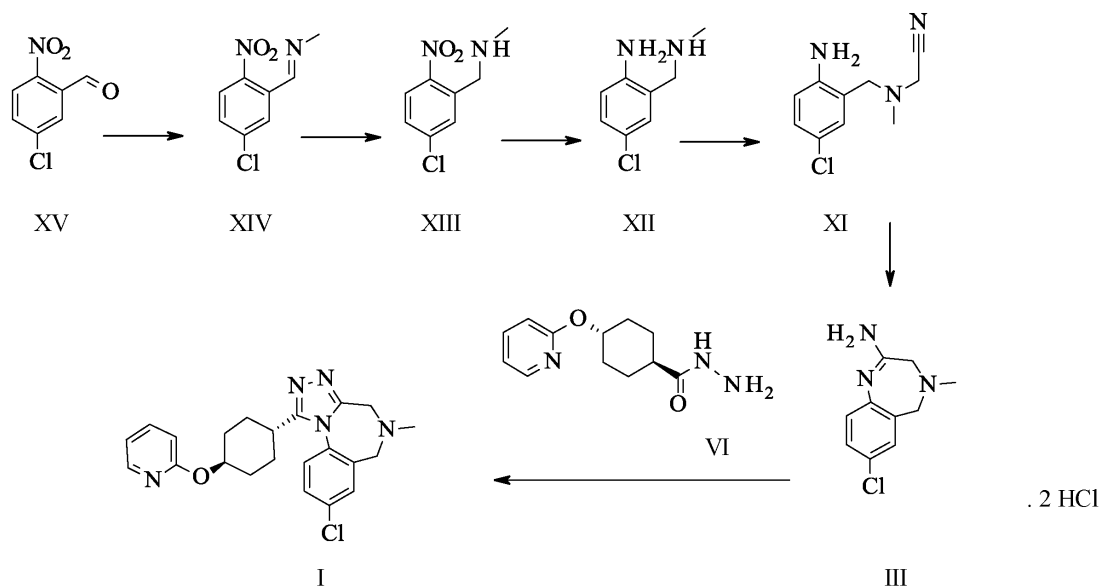
## 【 0 1 2 7】

式 X V の化合物から式 X I I の化合物への変換は、国際公開公報第2005/68466号<sup>7</sup> から適合された。

## 【 0 1 2 8】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

## 【化 1 4】



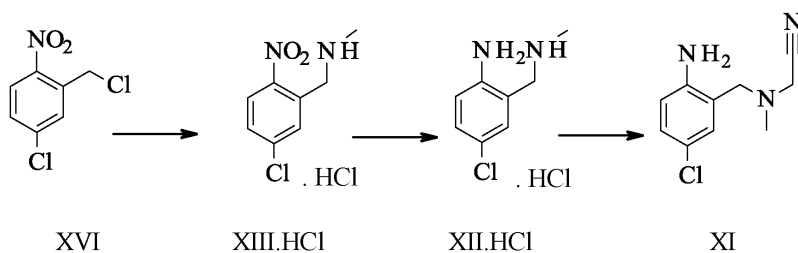
20

30

## 【 0 1 2 9】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を介した、式 X V I の化合物から式 X I の化合物への反応をさらに含む、式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

## 【化 1 5】

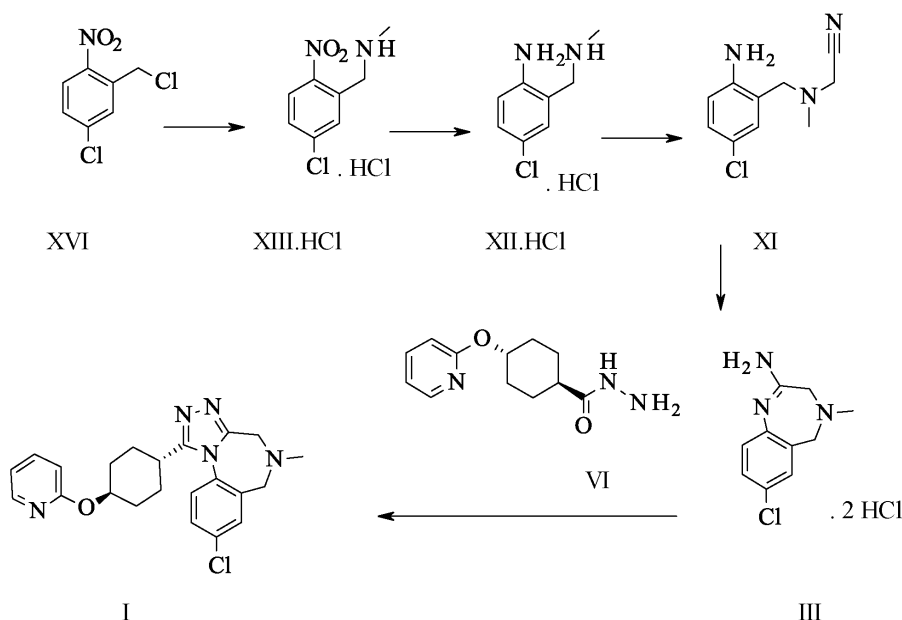


40

## 【 0 1 3 0】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

## 【化 1 6】



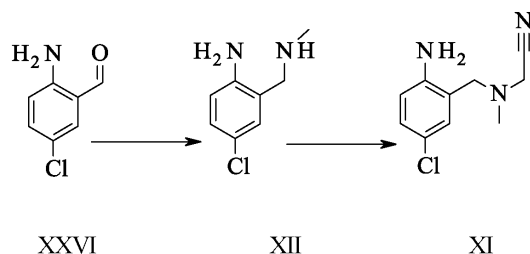
10

## 【0131】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を介した、式XXVIの化合物から式XIの化合物への反応を含む式Iの化合物の合成に関する：

20

## 【化 1 7】



30

## 【0132】

式XIIの化合物は、単離しないで後続の反応にそのまま使用された中間体として、当技術分野においてVenkov等<sup>8</sup>によって記載されている。

## 【0133】

本発明の特定の実施態様は、式XXVIの化合物から式XIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、式XIIの化合物が反応混合物から単離されるプロセスに関する。

## 【0134】

本発明の特定の実施態様は、式XXVIの化合物から式XIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、還元的アミノ化及びアルキル化工程がワンポットで実行されるプロセスに関する。

40

## 【0135】

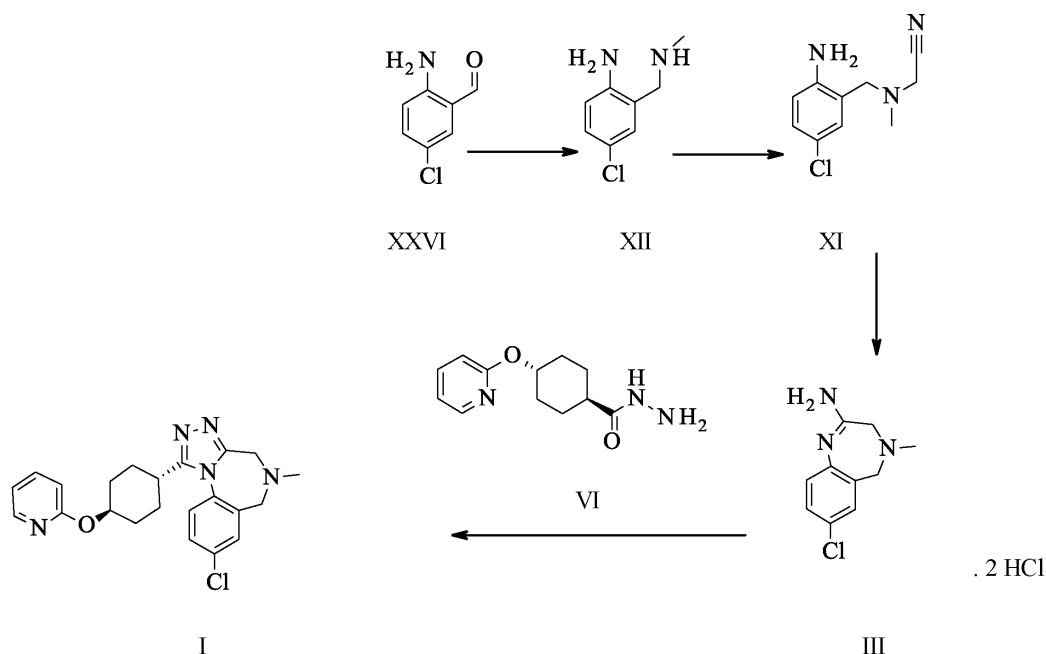
本発明の特定の実施態様は、中間体XIに関する。

## 【0136】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式Iの化合物を合成するためのプロセスに関する：



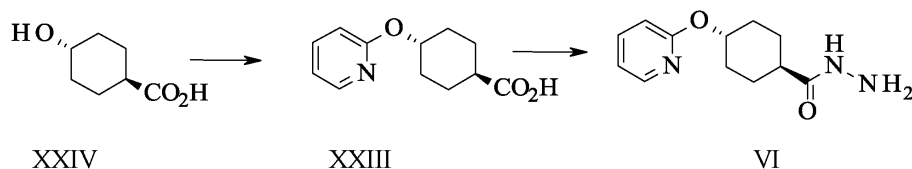
## 【化 18】



## 【0137】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

## 【化 19】



## 【0138】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、2 - ハロピリジンと 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸との芳香族求核置換による式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含むプロセスに関する。

## 【0139】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I V の化合物から式 X X I I I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、ナトリウム *tert* - アミルアルコラート ( *t* A m O N a )、カリウム *tert* - アミルアルコラート ( *t* A m O K )、ナトリウム *tert* - ブトキシド ( *t* B u O N a )、カリウム *tert* - ブトキシド ( *t* B u O K ) のような塩基、特定すると *t* A m O N a を使用することができるプロセスに関する。

## 【0140】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I V の化合物から式 X X I I I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、溶媒が、N - メチル - 2 - ピロリドン ( N M P ) 又はジメチルアセトアミド ( D M A )、特定すると N M P であるプロセスに関する。

## 【0141】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I V の化合物から式 X X I I I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、反応が、80 ~ 120、特定すると 88 ~ 92 で実施されるプロセスに関する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 2 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I V の化合物から式 X X I I I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、2 - ハロピリジンが、2 - フルオロピリジン及び2 - クロロピリジン、特定すると2 - クロロピリジンから選択されるプロセスに関する。

## 【 0 1 4 3 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I V の化合物から式 X X I I I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、式 X X I V の化合物と2 - クロロピリジンとを、NMP中、ナトリウムtert - アミルオキシドの存在下、85 ~ 95 で反応させるプロセスに関する。

10

## 【 0 1 4 4 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、X X I I I が、好適なクロロギ酸アルキル（クロロギ酸イソブチル - 、エチル又はメチルのような、特定するとクロロギ酸イソブチル）との反応によって活性化されるプロセスに関する。

## 【 0 1 4 5 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、X X I I I が、好適な塩基（トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基（Hunig ' s base）、ピリジン、コリジン又はN - メチルモルホリンのよう、特定するとN - メチルモルホリン）の存在下、好適なクロロギ酸アルキルで活性化されるプロセスに関する。

20

## 【 0 1 4 6 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、X X I I I が、カルボニルジイミダゾール（carbonyldimimidazole）（C D I）で活性化され、対応するアシルイミダゾール中間体を与え、これがさらにヒドラジンと反応するプロセスに関する。

## 【 0 1 4 7 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、反応が、好適な溶媒（DMF、NMP、THF、2 - Me THFのよう、特定するとTHF）中で起こるプロセスに関する。

30

## 【 0 1 4 8 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、C D I を用いた活性化が、10 ~ 50、特定すると20 ~ 30、より特定すると25で実施されるプロセスに関する。

## 【 0 1 4 9 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、アシルイミダゾール中間体が、次いで、ヒドラジン（特定すると過剰のヒドラジン、最も特定すると活性化工程に使用されるC D Iの少なくとも2倍過剰のヒドラジンが使用される）と反応するプロセスに関する。

40

## 【 0 1 5 0 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、添加の順序が活性化させた酸をヒドラジンへ添加することを含むプロセスに関する。

## 【 0 1 5 1 】

本発明の特定の実施態様は、式 X X I I I の化合物から式 V I の化合物への反応を含む

50

、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、アシルイミダゾール反応混合物が活性化の後かつヒドラジンとの反応の前に脱気され、可溶化  $\text{CO}_2$  が除去されることができるプロセスに関する。

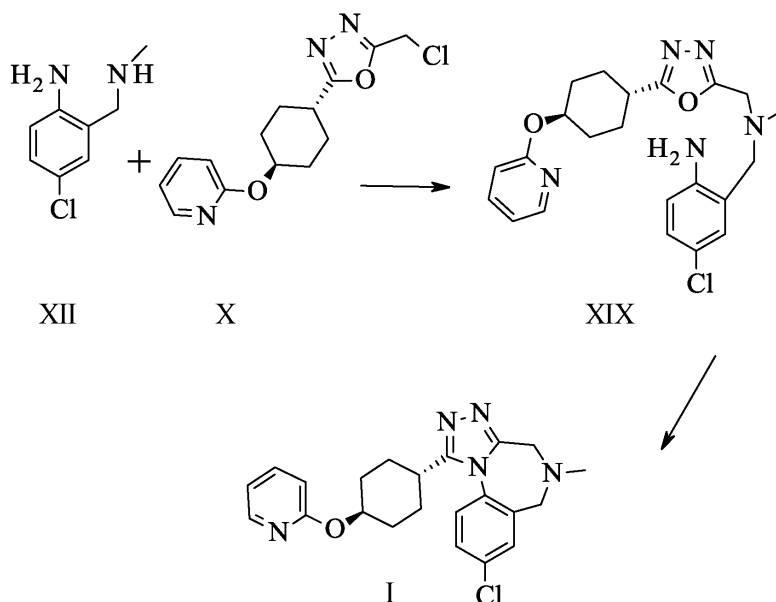
【0152】

本発明の特定の実施態様は、式 XXXIII の化合物から式 VI の化合物への反応を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、4 - (2 - ピリジルオキシ) - N' - [4 - (2 - ピリジルオキシ)シクロヘキサンカルボニル]シクロヘキサン - カルボヒドラジド (VI') が副生成物として形成されるプロセスに関する。

【0153】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

【化20】



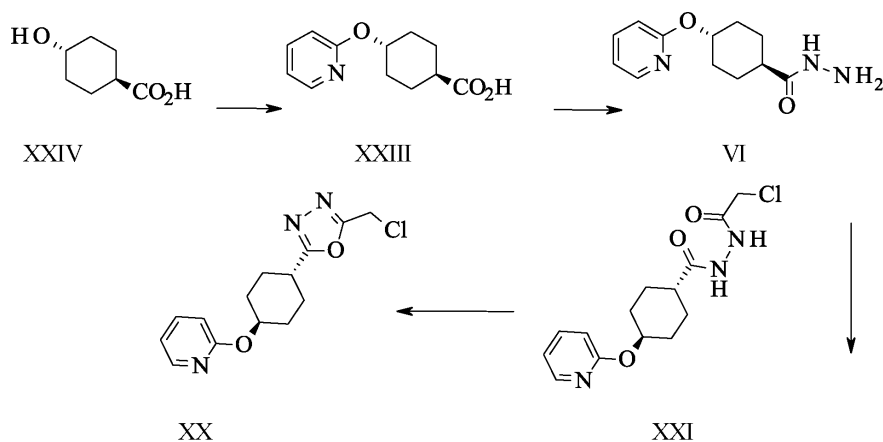
【0154】

特定のオキサジアゾール前駆体は、当技術分野に記載されている<sup>9</sup>。

【0155】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、本明細書に記載されるような式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

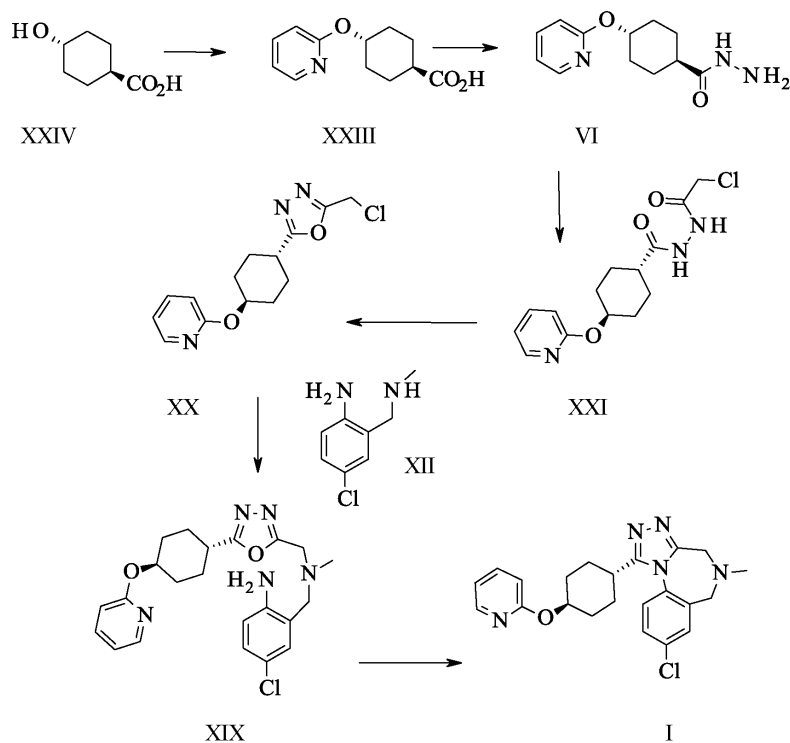
【化21】



【0156】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

【化 2 2】



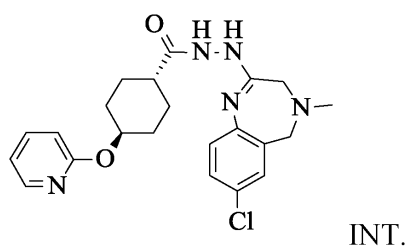
10

20

【0157】

本発明の特定の実施態様は、式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、式 I N T の化合物、その互変異性体又は塩が中間体として形成されるプロセスに関する：

【化 2 3】



30

【0158】

本発明の特定の実施態様は、中間体化合物 I N T、その互変異性体又は塩に関する。本発明の特定の実施態様は、中間体化合物 I N T に関する。

【0159】

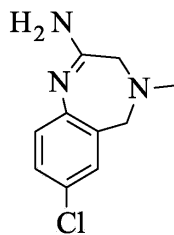
本発明の特定の実施態様は、式 I の化合物を合成するためのプロセスであって、式 I I の化合物が中間体として形成されるプロセスに関する。

【0160】

本発明の特定の実施態様は、中間体化合物 I I、その互変異性体又は塩に関する：

40

## 【化 2 4】



II: 遊離塩基, III: .2HCl.

## 【0161】

本発明の特定の実施態様は、中間体化合物 I I 又はその塩に関する。

10

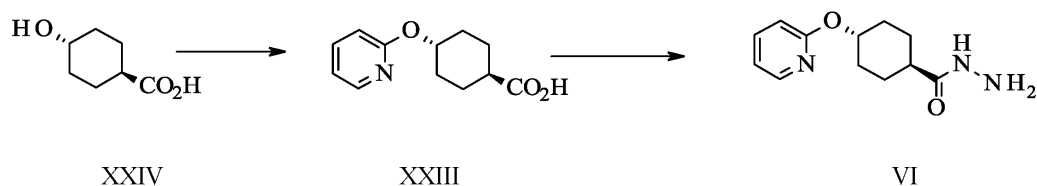
## 【0162】

本発明の特定の実施態様は、中間体化合物 I I I に関する。

## 【0163】

本発明の特定の実施態様は、式 V I の化合物を合成するためのプロセスに関する。

## 【化 2 5】

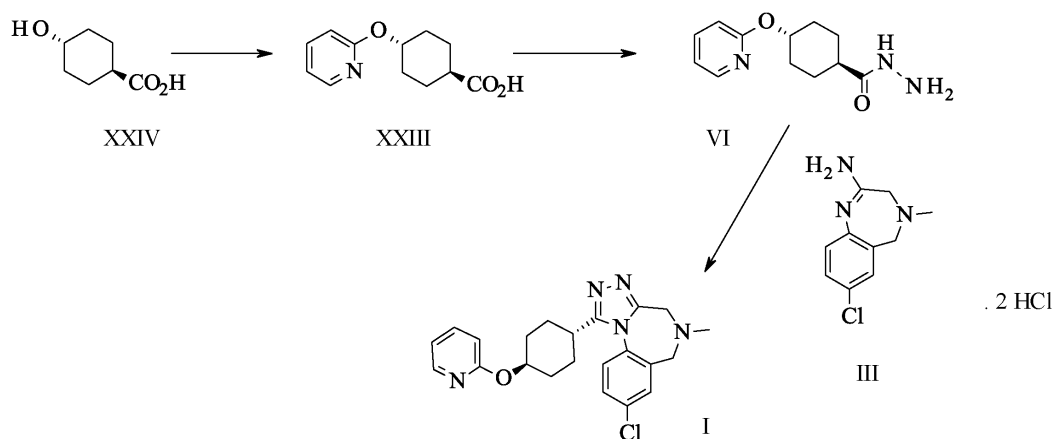


20

## 【0164】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を含む、式 I の化合物を合成するためのプロセスに関する：

## 【化 2 6】



30

## 【0165】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載されるようなプロセスによって調製される、式 I の化合物又は薬学的に許容し得る塩に関する。

40

## 【0166】

本発明の特定の実施態様は、医薬としての使用のための、本明細書に記載されるような式 I の化合物に関する。

## 【0167】

本発明の特定の実施態様は、バソプレッシンの分泌異常、不安、抑鬱障害、強迫性障害、自閉症スペクトラム障害、統合失調症、攻撃性行動及び位相変位睡眠障害、特定すると時差ぼけの治療的及び / 又は予防的処置における使用のための、本明細書に記載されるような式 I の化合物に関する。

## 【図面の簡単な説明】

50

## 【 0 1 6 8 】

F T I R データは、Nujol mullとして収集しており、そのため鉱油分散物に起因する追加ピークを I R スペクトルで見ることができる。

【図 1】形態 A の X R P D パターン

【図 2】形態 A の I R スペクトル

【図 3】形態 A のラマンスペクトル

【図 4】形態 B の X R P D パターン

【図 5】形態 B の I R スペクトル

【図 6】形態 B のラマンスペクトル

【図 7】形態 C の X R P D パターン

10

【図 8】形態 C の I R スペクトル

【図 9】形態 C のラマンスペクトル

【図 10】形態 D の X R P D パターン

【図 11】形態 D の I R スペクトル

【図 12】形態 D のラマンスペクトル

【図 13】形態 E の X R P D パターン

【図 14】形態 E の I R スペクトル

【図 15】形態 E のラマンスペクトル

【図 16】形態 F の X R P D パターン

20

【図 17】形態 F の I R スペクトル

【図 18】形態 F のラマンスペクトル

【図 19】形態 G の X R P D パターン

【図 20】形態 G の I R スペクトル

【図 21】形態 G のラマンスペクトル

【図 22】形態 H の X R P D パターン

【図 23】形態 H のラマンスペクトル

【実施例】

## 【 0 1 6 9 】

## 実験項

以下の実験は、本発明の説明のために提供される。これらは、本発明の範囲を限定するものと見なされるべきではなく、単に本発明の代表的なものとして見なされるべきである。

30

## 【 0 1 7 0 】

## I の形態 A

I ( 1 0 0 mg ) を、密閉バイアル中、22 で、エタノール / 水 1 : 1 ( v / v ) 混合物 5 . 0 mL に溶解した。溶解後、溶液を 0 . 4 5 μ m フィルターユニットで濾過した。その後、清澄な溶液を 22 で 1 0 日間蒸発させた。完全な蒸発後、生成物を乾燥させ ( 5 0 / < 2 0 mbar で > 2 4 時間 ) 、解析した。

## 【 0 1 7 1 】

## I の形態 B

I ( 1 0 0 mg ) を、密閉バイアル中、22 で、酢酸エチル 3 . 0 mL に溶解した。溶解後、溶液を 0 . 4 5 μ m フィルターユニットで濾過した。その後、清澄な溶液を 22 で 1 0 日間蒸発させた。実験は、単結晶構造解析に適する形態 B の単結晶を導いた。完全な蒸発後、生成物を乾燥させ ( 5 0 / < 2 0 mbar で > 2 4 時間 ) 、解析した。

40

## 【 0 1 7 2 】

## I の形態 C

I ( 1 0 0 mg ) を、密閉バイアル中、22 で、水飽和ブタノールの混合物 ( 約 2 0 % v / v ) 1 . 4 mL に溶解した。溶解後、溶液を 0 . 4 5 μ m フィルターユニットで濾過した。その後、清澄な溶液を 22 で 1 か月間蒸発させた。実験は、単結晶構造解析に適する形態 C の単結晶を導いた。完全な蒸発後、生成物を乾燥させ ( 5 0 / < 2 0 mbar で > 2 4

50

時間)、解析した。

【0173】

Iの形態D(p-キシレン半溶媒和物)

I(100mg)を、密閉バイアル中、22 で、p-キシレン0.35mLに懸濁し、60 で撹拌した。60 で14日間の平衡後、スラリーを濾過し、生成物を乾燥させ(50 / < 20mbarで> 24時間)、解析した。濾液の蒸発(22 で3日間)は、単結晶構造解析に適する形態Dの単結晶を導いた。

【0174】

Iの形態E(酢酸半溶媒和物)

I(100mg)を、密閉バイアル中、22 で、酢酸0.4mLに溶解した。溶解後、溶液を0.45μmフィルターユニットで濾過した。その後、清澄な溶液を22 で14日間蒸発させた。実験は、油性の残留物を導き、これはスパテル(spattel)で摩擦した後に粉末に変換した。生成物を乾燥させ(50 / < 20mbarで> 24時間)、解析した。

【0175】

Iの形態F

形態B(100mg)を、密閉バイアル中、22 で、イソプロパノール0.3mLに懸濁し、22 で撹拌した。1日撹拌後、API/形態C10mgを加え、スラリーをさらに22 で撹拌した。22 で14日間の平衡後、スラリーを濾過し、生成物を乾燥させ(50 / < 20mbarで> 24時間)、解析した。

【0176】

Iの形態G(ブチロニトリル溶媒和物)

I(100mg)を、密閉バイアル中、22 で、ブチロニトリル1.5mLに溶解した。溶解後直ちに、溶液は撹拌下で沈殿を開始した。スラリーを、さらに撹拌下、22 で10日間部分的に蒸発させた。部分的に蒸発させた後(約50%)、スラリーを濾過し、生成物を乾燥させ(50 / < 20mbarで> 24時間)、解析した。濾液の蒸発(22 で2週間)は、単結晶構造解析に適する形態Gの単結晶を導いた。

【0177】

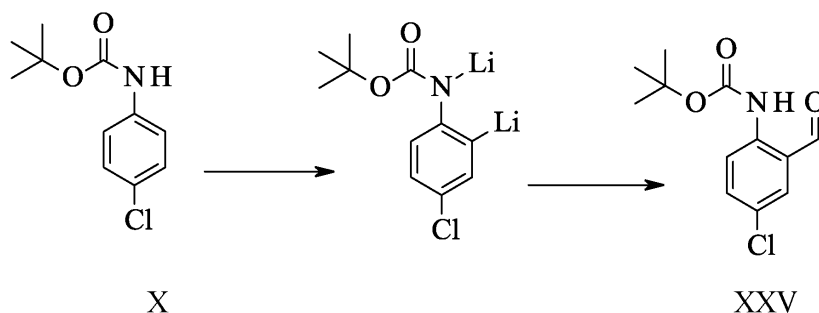
Iの形態H(三水和物)

I(100mg)を、密閉バイアル中、65 で、エタノール/水1:1(v/v)混合物1.9mLに溶解した。清澄な溶液を、撹拌することなく、8時間以内に65 ~ -20に直線的に冷却した。実験は、単結晶構造解析に適する形態Hの単結晶を導いた。ピペットで母液を除去することによって生成物を単離し、湿式(wet stage)で解析した。

【0178】

tert-ブチルN-(4-クロロ-2-ホルミル-フェニル)カルバマートXXV

【化27】



tert-ブチル4-クロロフェニルカルバマート(40g、175mmol、Eq:1.00)をTHF(248g、280mL)に溶解した。溶液を-30に冷却した。N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(44.5g、57.8mL、379mmol、Eq:2.17)を滴下した。5分後、ヘキサン中2.5M n-ブチルリチウム(210mL、52

10

20

30

40

50

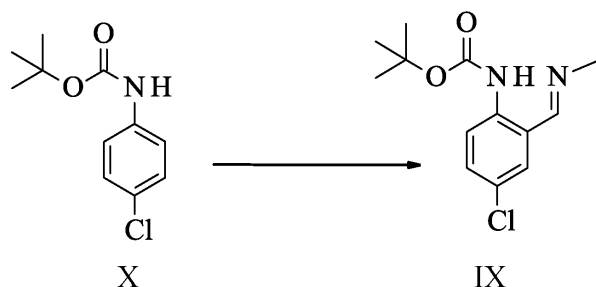
4 mmol、Eq: 3.00) を -30 ~ -20 で60分かけて滴下した。 -30 で5時間後、DMF (38.4 g、40.5 mL、524 mmol、Eq: 3.00) を35分かけて加えた。 -30 で1時間後、冷(0 ~ 5)メチル t - ブチルエーテル (MTBE) (207 g、280 mL) を加えた(0)。25%塩化水素(HCl)水溶液(178 g、149 mL、1.22 mol、Eq: 7.0) を、 -30 ~ 0 で30分かけて加えた。水相を分離し、MTBE (74.0 g、100 mL) で抽出した。有機相を10%塩化ナトリウム(NaCl)水溶液(100 mL)、5%炭酸水素ナトリウム(NaHCO<sub>3</sub>)水溶液(100 mL)及び半飽和NaCl水溶液(100 mL)で順次洗浄した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥させ、減圧下で濃縮して(40 / 10 mbarまで減圧)、粗生成物45.2 gを与えた。粗生成物を80 で2 - プロパノール(157 g、200 mL)に溶解した。清澄な溶液を0 までゆっくり冷却すると、その間に生成物が結晶化を開始した。懸濁液を0 で1時間攪拌し、濾過した。フィルターケーキを冷(0 ~ 5) 2 - プロパノール(15.7 g、20 mL)で洗浄し、50 / 10 mbarで乾燥させて、標記化合物38.8 gを与えた。

10

【0179】

tert - ブチル N - [4 - クロロ - 2 - [(E) - メチルイミノメチル]フェニル]カルバマート IX

【化28】



20

MTBEプロセス

N - Boc - 4 - クロロアニリン(121 g、531 mmol、Eq: 1.00) をMTBE (648 g、875 mL) に溶解した。溶液を -25 に冷却した。TMEDA (72 g、92.9 mL、620 mmol、Eq: 1.17) を加えた。温度を -20 未満に維持しながら、ヘキサン中2.5M n - ブチリチウム(BuLi) (398 g、572 mL、1.43 mol、Eq: 2.69) を70分かけて加えた。2.5時間後、温度を -30 ~ -20 の間に維持しながら、ジメチルホルムアミド(DMF) (113 g、120 mL、1.55 mol、Eq: 2.91) を30 ~ 45分かけて加えた。1時間後、25% HCl水溶液(526 g、470 mL、3.61 mol、Eq: 6.79) を、内部温度が -30 ~ 0 の温度に維持される速度で加えた。反応混合物を30分かけて室温(RT)まで温めた。水相を分離し、MTBE (333 g、450 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和NaCl水溶液(600 mL)、10% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(600 mL)及びNaCl水溶液(600 mL)で順次洗浄した。有機相を約550 mLまで濃縮し、MTBEをエタノール(EtOH)に一定容量で溶媒交換した(Tj最大55)。粗アルデヒド懸濁液をEtOH(250 mL)で希釈した。EtOH中33%メチルアミン(150 g、1.59 mol、Eq: 3) を加え、反応混合物を25 で> 2時間攪拌した(< 2%アルデヒドが残留するまで、IPC)。必要であれば、20 で反応混合物に種晶添加する。得られた懸濁液を1時間かけて -10 に冷却した。 -10 で3時間後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを冷(約 -10) EtOHで洗浄し、60 / 5 mbarで乾燥させて、標記化合物109 gを明黄色の結晶として与えた。

30

40

【0180】

THFプロセス

代替的に、tert - ブチル 4 - クロロフェニルカルバマート(120 g、511 mmol、Eq

50



： 1.00) をテトラヒドロフラン (THF) (745 g、840 mL) に溶解した。溶液を -30 に冷却した。N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (129 g、168 mL、1.1 mol、Eq: 2.15) を加えた。ヘキサン中 2.5 M N - ブチルリチウム (613 mL、1.53 mol、Eq: 3.00) を -30 ~ -20 で 60 分かけて加えた。 -30 で 5 時間後、DMF (112 g、118 mL、1.53 mol、Eq: 3.00) を -30 ~ -20 で 45 分かけて加えた。25% HCl (522 g、435 mL、3.58 mol、Eq: 7.0) を -30 ~ 0 (pH 4 ~ 5) で 30 分かけて加えた。水相を分離し、THF (106 g、120 mL) とヘキサン (79.1 g、120 mL) の混合物で抽出した。有機相を半飽和 NaCl 水溶液 (240 mL)、5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (240 mL) 及び半飽和 NaCl 水溶液 (240 mL) で順次洗浄した。有機相を合わせ、約 300 mL まで濃縮し、2 つに分けた。

#### 【0181】

第 1 部を THF (887 g、1 L) で希釈し、45 / 400 mbar で共沸した。溶液をメタノールに溶媒交換し、黄色の懸濁液 285 g (残留水: 0.14%) を与えた。メタノール中 9.8 M メチルアミン (36.5 mL、358 mmol、理論アルデヒド含量に対して Eq: 1.4) を加えた。清澄な黄色の溶液を得た。15 分後、イミンが結晶化を開始した (自然発生的な結晶化が観察されない場合、種晶添加を実施する)。20 ~ 25 で 2 時間後、懸濁液を 40 で 1 時間攪拌し、-10 に 1 時間冷却し、濾過した。フィルターケーキを冷 (-10) メタノール (47.5 g、60 mL) で洗浄し、減圧下 40 で乾燥させて、標記化合物 57 g を明黄色の粉末として与えた。

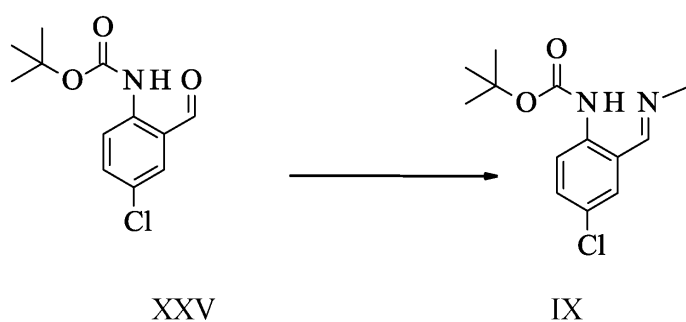
#### 【0182】

第 2 部を 45 / 200 mbar でエタノールと共沸及び溶媒交換して、黄色の懸濁液 281 g (水: < 0.1%) を与えた。メタノール中 9.8 M メチルアミン (36.5 mL、358 mmol、理論アルデヒド含量に対して Eq: 1.4) を RT で加えた。RT で 4 時間及び -10 で 1 時間後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを冷 (-10) エタノール (47.4 g、60 mL) で洗浄し、減圧下 40 で乾燥させて、標記化合物 51.5 g を黄色の粉末として与えた。

#### 【0183】

tert - ブチル N - [4 - クロロ - 2 - [(E) - メチルイミノメチル] フェニル] カルバマート IX

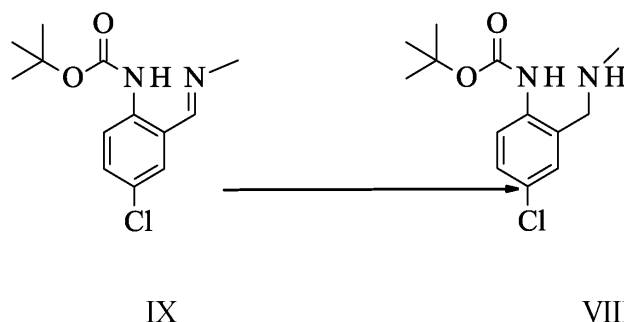
#### 【化 29】



tert - ブチル 4 - クロロ - 2 - ホルミルフェニルカルバマート (38 g、149 mmol、Eq: 1.00) をメタノール (195 g、247 mL) に懸濁した。メタノール中 9.8 M メチルアミン溶液 (21.2 mL、208 mmol、Eq: 1.40) を RT で 30 分かけて加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、得られた溶液を -10 に冷却した (約 0 で、生成物が自然発生的に結晶化を開始した)。 -10 で 2 時間後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを冷 (-10) メタノール (15.0 g、19.0 mL) で洗浄し、減圧下 (10 mbar / 50) で乾燥させて、標記化合物 36.4 g を白色の結晶性粉末として与えた。

#### 【0184】

tert - ブチル N - [ 4 - クロロ - 2 - ( メチルアミノメチル ) フェニル ] カルバマート V  
I I I  
【化 3 0】



10

tert - ブチル N - [ 4 - クロロ - 2 - [ ( E ) - メチルイミノメチル ] フェニル ] カルバマート ( 5 0 g 、 1 8 4 mmol 、 Eq : 1 . 0 0 ) をメタノール ( 2 5 3 g 、 3 2 0 mL ) と T H F ( 1 4 2 g 、 1 6 0 mL ) の混合物に溶解した。溶液を R T まで冷ました。メタノール ( M e O H ) 中 4 0 % メチルアミン ( 1 4 . 4 g 、 1 8 5 mmol 、 Eq : 1 . 0 1 ) 、続いて、酢酸 ( A c O H ) ( 2 2 . 0 g 、 2 1 . 0 mL 、 3 6 5 mmol 、 Eq : 1 . 9 8 ) を加えた。Venpure20-20 ( 水素化ホウ素ナトリウム ( N a B H <sub>4</sub> ) 2 0 % / 水酸化ナトリウム ( N a O H ) 2 0 % 水溶液、 3 5 g 、 2 8 . 8 mL 、 1 8 5 mmol 、 Eq : 1 . 0 0 ) を 0 で 4 5 ~ 6 0 分間加えた。3 0 分後、アセトン ( 2 1 . 4 g 、 2 7 . 0 mL 、 3 6 6 mmol 、 Eq : 1 . 9 9 ) を 0 で 3 0 分かけて加えた。0 で > 0 . 5 時間後、反応混合物を 5 % N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 5 0 0 mL ) 、半飽和 N a C l 水溶液 ( 1 2 5 mL ) 及び M T B E ( 3 7 0 g 、 5 0 0 mL ) からなる混合物に加えた。有機相を分離し、1 0 % N a C l 水溶液 ( 2 1 0 g 、 2 0 0 mL ) で洗浄した。有機相を、水 ( 0 . 5 L ) 中ギ酸 ( 9 mL ) からなる混合物で 2 回抽出した。水相を合わせ、M T B E ( 3 7 0 g 、 5 0 0 mL ) で 2 回洗浄した。有機相を廃棄した。M T B E ( 0 . 5 L ) を加え、3 2 % N a O H 水溶液 ( 4 1 . 9 g 、 3 1 mL 、 3 3 5 mmol 、 Eq : 1 . 8 2 ) の添加によって pH を 1 2 ~ 1 3 に調整した。水相を分離し、M T B E ( 2 5 0 mL ) で抽出した。有機相を合わせ、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 9 g 、 2 0 0 mL ) 及び 1 0 % N a C l 水溶液 ( 2 1 0 g 、 2 0 0 mL ) ( pH : 7 ~ 8 ) で 30 洗浄した。粗生成物溶液を約半分の容量に濃縮した ( K F T < 0 . 5 % 水 ) 。粗生成物混合物を濾過し、塩を除去した。溶液を減圧下で濃縮して、粗生成物 5 1 g ( 高速液体クロマトグラフィー ( H P L C ) によって > 9 9 . 5 a % 、約 8 % の残留 M T B E を含有する ) を与えた。粗生成物溶液を酢酸エチル ( A c O E t ) に溶媒交換し、さらに精製することなく次の工程に導入する。

【 0 1 8 5 】

生成物をイソプロパノール ( i P r O H ) / 水から結晶化することができる：

【 0 1 8 6 】

tert - ブチル N - [ 4 - クロロ - 2 - ( メチルアミノメチル ) フェニル ] カルバマート 1 . 0 g を 4 0 で 2 - プロパノール ( 3 . 9 2 g 、 5 mL ) に溶解した。清澄な溶液を R T まで冷まし、水 ( 3 . 0 0 g 、 3 mL ) を加えた。溶液に種晶添加し ( 粗、乾燥させた生成物は静置したところゆっくり結晶化し、第一の種晶結晶を与えた ) 、結晶化がゆっくり始まった。3 0 分後、水 ( 7 . 0 0 g 、 7 mL ) を 1 0 分かけて滴下した。白色の懸濁液を R T で 1 時間攪拌し、濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、4 0 / 5 mbar で乾燥させて、生成物 1 g を白色の結晶として与えた。

【 0 1 8 7 】

代替的に、tert - ブチル N - [ 4 - クロロ - 2 - [ ( E ) - メチルイミノメチル ] フェニル ] カルバマート ( 2 g 、 7 . 2 9 mmol 、 Eq : 1 ) をメタノール ( 2 0 mL ) に懸濁した。5 % P t / C ( 1 8 5 mg ) を加え、混合物を水素 ( 5 bar ) で加圧し、R T で攪拌した。反応の完了後、触媒を濾過し、溶液を減圧下で濃縮して、粗 tert - ブチル N - [ 4 - ク

20

30

40

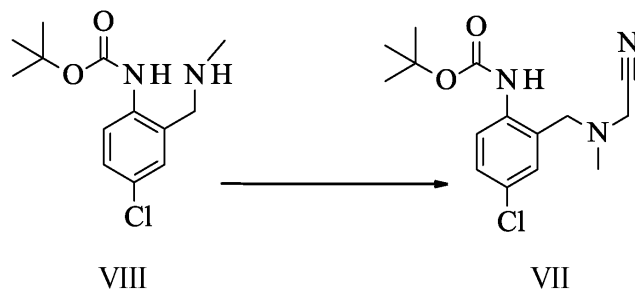
50

クロロ - 2 - (メチルアミノメチル) - フェニル]カルバマート 1.85 g を与えた。標記化合物を上述のように結晶化させることができる。

【0188】

tert - ブチル N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ シアノメチル (メチル) アミノ ] メチル ] フェニル ] カルバマート V I I

【化31】



10

tert - ブチル N - [ 4 - クロロ - 2 - (メチルアミノメチル)フェニル]カルバマート (49.9 g、184 mmol、Eq: 1.00) を AcOEt (226 g、250 mL) に溶解した。炭酸水素ナトリウム (16.6 g、198 mmol、Eq: 1.07) 及びヨウ化カリウム (KI) (6 g、36.0 mmol、Eq: 0.196) を一度に加えた。2 - クロロアセトニトリル (15.4 g、13.0 mL、200 mmol、Eq: 1.09) を一度に加え、反応混合物を還流下で 15 時間加熱した (< 2% 出発物質)。反応混合物を RT まで冷ました。10% NaCl 水溶液 (262 g、250 mL) を加えた。有機相を分離し、半飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (261 g、250 mL) で洗浄した。有機相を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (291 g、250 mL、184 mmol、Eq: 1.00) 及び塩化テトラブチルアンモニウム (1 g、3.6 mmol、Eq: 0.02) と共に一晩撹拌した。有機相を分離し、10% NaCl 水溶液 (262 g、250 mL) で洗浄した。有機相を約半分の容量まで濃縮し、濾過した。EtOH で容量を約 200 mL に調整し、溶液を EtOH に一定容量で溶媒交換した。溶液を約 28 ~ 30 °C に冷却し、これに種晶添加した。30 分後、懸濁液を RT まで冷まし、水 (40 mL) を滴下した。懸濁液を RT で一晩及び 0 ~ 5 °C で 2 時間撹拌した。懸濁液を濾過した。フィルターケーキを EtOH / 水 1 : 1 (100 mL) で洗浄し、60 °C / 5 mbar で乾燥させて、標記化合物 46.8 g を白色の結晶として与えた。

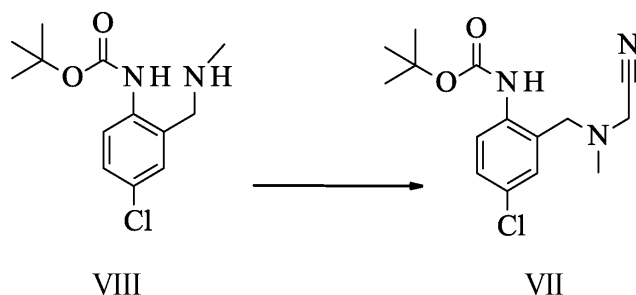
20

30

【0189】

tert - ブチル N - [ 4 - クロロ - 2 - [ [ シアノメチル (メチル) アミノ ] メチル ] フェニル ] カルバマート V I

【化32】



40

tert - ブチル 4 - クロロ - 2 - ((メチルアミノ)メチル)フェニルカルバマート (9.0 g、31.6 mmol、Eq: 1.00) を酢酸エチル (40.6 g、45.0 mL) に溶解した。重炭酸ナトリウム (3.18 g、37.9 mmol、Eq: 1.2)、続いて、ヨウ化カリウム (1.06 g、6.34 mmol、Eq: 0.201) を加えた。2 - クロロアセトニトリル (2.92 g、2.46 mL、37.9 mmol、Eq: 1.2) を加え、懸濁液を 78 °C に

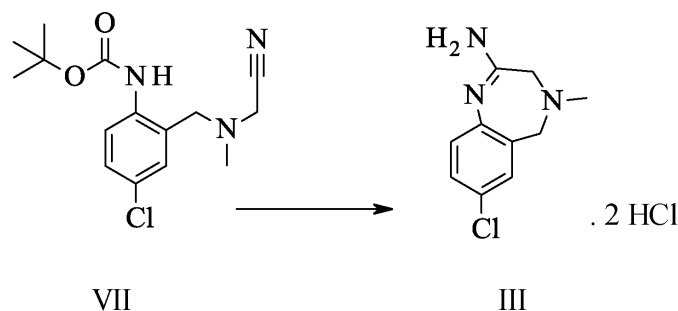
50

加熱し（油浴 80℃）、一晩撹拌した。反応混合物を RT まで冷まし、水（22.5 g、22.5 mL）を加えた。有機相を分離し、半飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（22.5 mL）、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液（22.5 mL）及び水（22.5 g、22.5 mL）で洗浄した。有機相を減圧下（45 / 180 mbar、約 50 mL）で約半分の容量に濃縮した。粗生成物溶液を 2-プロパノールに溶媒交換した（最終容量約 30 mL）。2-プロパノール溶液に種晶添加し、RT で 1 時間撹拌し、次いで、白色の懸濁液を 0 ~ 2℃ に冷却し、さらに 1 時間撹拌し、ガラス焼結漏斗で濾過した。結晶を冷 2-プロパノール（7.84 g、10 mL）で洗浄し、一定重量まで乾燥させて（5 mbar / 50℃）、標記化合物 8.8 g を白色の結晶性粉末として与えた。

【0190】

7-クロロ-4-メチル-3,5-ジヒドロ-1,4-ベンゾジアゼピン-2-アミン二塩酸塩 I I I

【化33】

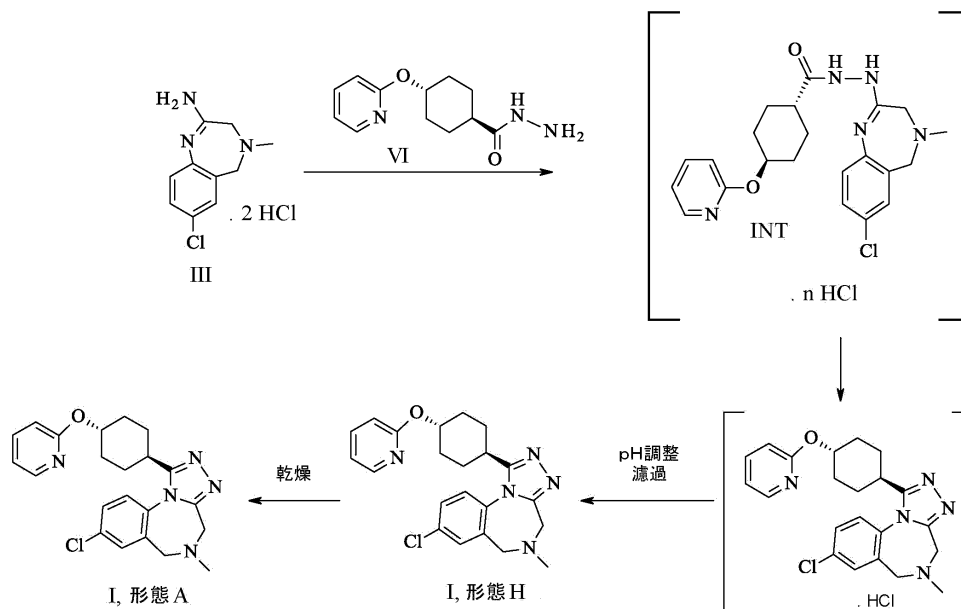


2-プロパノール（312 g、400 mL）を 20 ~ 25℃ で反応器中に投入した。塩化アセチル（AcCl）（255 g、231 mL、3.22 mol、Eq: 9.97）を 45 分かけて滴下した。15 分後、2-プロパノール中の tert-ブチル N-[4-クロロ-2-[[シアノメチル（メチル）アミノ]メチル]フェニル]カルバマートの温かい（45 ~ 55℃）溶液（468 g、600 mL）を、温度を 20 ~ 40℃ に維持しながら 45 ~ 60 分かけて加え、その間に Boc 脱保護のほとんどが起こり、環化工程が始まった。40℃ で 2 時間後、AcCl（127 g、115 mL、1.6 mol、Eq: 4.97）を 35 ~ 40℃ で滴下した。40℃ で 4 時間後、AcCl（127 g、115 mL、1.6 mol、Eq: 4.97）を 35 ~ 40℃ で加えた。懸濁液を 40℃ で一晩撹拌した。反応混合物を、減圧下、Tj = 60℃ で約 400 mL の容量まで濃縮した。懸濁液を一定容量でさらなる 2-プロパノール（936 g、1.2 L）に溶媒交換し、RT で > 1 時間撹拌した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを 2-プロパノール（195 g、250 mL）で洗浄した。結晶を 60 / 10 mbar で乾燥させて、生成物 85.8 g を白色の結晶として与えた（HPLC により純度 99.2%）。

【0191】

8-クロロ-5-メチル-1-[4-(2-ピリジリオキシ)シクロヘキシル]-4,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン I、形態 A

## 【化 3 4】



10

7 - クロロ - 4 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - アミン  
二塩酸塩 ( 9 2 . 3 g 、 3 2 6 mmol 、 Eq : 1 . 0 0 ) 及び 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シ  
クロヘキサンカルボヒドラジド ( 7 6 . 8 g 、 3 2 6 mmol 、 Eq : 1 . 0 0 ) を反応器中に  
投入し、続いて、2 - プロパノール ( 5 0 4 g 、 6 4 6 mL ) を投入した。懸濁液を還流下  
8 0 ~ 8 3 で 1 8 時間加熱した ( アミジン及び中間体の完全な変換まで ) 。水 ( 7 7 5  
g 、 7 7 5 mL ) を加えながら、反応混合物を R T まで冷ました。ほとんど清澄な溶液を濾  
過した。濾液を水 ( 2 4 . 9 g 、 2 4 . 9 mL ) で洗浄して、粗生成物溶液 1 . 5 L ( p H  
4 ) を与えた。

20

## 【 0 1 9 2 】

濾液 ( 1 . 5 L ) を、2つの部分 : 1 L を反応器 B ( 理論上 2 1 7 mmol ) に、0 . 5 L  
を反応器 A ( 理論上 1 0 9 mmol ) に分けた。

30

## 【 0 1 9 3 】

化合物 I は、遊離塩基として最も良く単離される。しかしながら、その塩酸塩を単離す  
ることもできる : アミジン及び中間体の完全な変換後、反応混合物を 0 ~ 5 に冷却する  
。得られた懸濁液を 0 ~ 5 で 1 時間攪拌し、濾過する。フィルターケーキを冷イソプロ  
パノールで洗浄し、減圧下 5 0 / 1 0 mbar で乾燥させて、I . H C l を与える。

## 【 0 1 9 4 】

反応器 A、pH 9 ~ 1 0 の結晶化 : - 1 . 7 当量の N a O H

8 % N a O H 水溶液 ( 約 9 5 g 、 約 1 . 7 当量に相当する ) を、温度を 2 0 ~ 2 5 の  
間の温度に維持しながら 1 5 分かけて加えた ( 7 9 g の添加で自然発生的な結晶化、添加  
の最後に pH 1 0 ) 。I ( 形態 A ) の種晶 ( 7 5 mg ) を加えた ( 結晶化が自然発生しない  
場合 ) 。明黄色の懸濁液を R T で 1 . 5 時間攪拌し、3 0 分間以内に 0 ~ 5 に冷却した  
。0 ~ 5 で 5 時間攪拌後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキ ( 形態 H ) を冷 ( 0 ~  
5 ) 2 - プロパノール / 水 1 : 2 ( 1 2 3 mL ) 及び水 ( 4 2 . 0 g 、 4 2 mL ) で洗浄し  
、減圧下 6 0 で乾燥させて、標記化合物 3 8 . 4 g を白色の結晶性粉末として与えた ( 粉  
末 X 線解析により結晶形態 A、H P L C により純度 9 9 . 3 a % 、 0 . 4 a % の式 V I  
' の化合物 ) 。

40

## 【 0 1 9 5 】

反応器 B、pH 1 2 の結晶化 :

温度を 2 0 ~ 2 5 に維持しながら、3 0 分かけて、約 8 % N a O H 水溶液 2 2 2 g ( 約 2 当量 ) の添加によって pH を 1 2 に設定した ( 2 0 1 g の添加後に pH 1 0 ~ 1 1

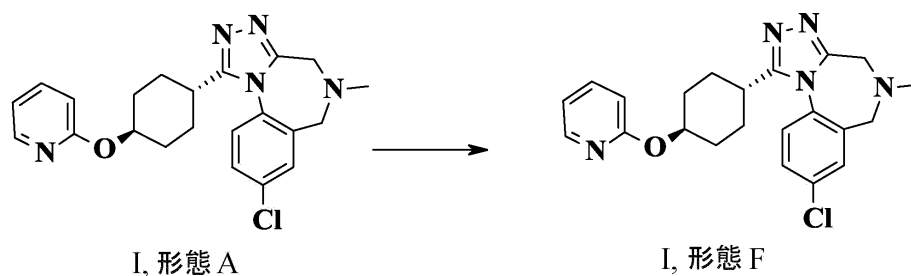
50

、130 gの添加後に自然発生的な結晶化)。I (形態A)の種晶(75 mg)を加えた(結晶化が自然発生しない場合)。黄色の懸濁液をRTで2時間攪拌し、次いで、0～5℃に30分間冷却した。0～5℃で5時間攪拌後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキ(形態H)を冷(0～5℃)2-プロパノール/水1:2(246 mL)及び水(83.0 g、83 mL)で洗浄し、減圧下60℃で乾燥させて、標記化合物74.6 gを白色の結晶性粉末として与えた(HPLCにより純度99.7 a%、式VI'の化合物は検出されなかった、粉末X線解析により形態A)。

【0196】

8-クロロ-5-メチル-1-[4-(2-ピリジルオキシ)シクロヘキシル]-4,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピンI、  
形態F

【化35】



8-クロロ-5-メチル-1-[4-(2-ピリジルオキシ)シクロヘキシル]-4,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン(38.1 g、92.8 mmol、Eq: 1.00)を酢酸メチル(698 g、750 mL)に懸濁し、懸濁液を55℃に加熱した。得られた混濁溶液を濾過し、30分間以内に43～45℃に冷却した。溶液に式Iを有する化合物(形態F)0.75 gを種晶添加し、2時間かけてRTまで冷ました。懸濁液を一晩攪拌し、約45～55% m/mのMeOAc含量をターゲットとして、酢酸メチル(MeOAc)約550 mLをn-ヘプタン(374 g、550 mL)に一定容量で交換した(Tj最大45℃/400～450 mbar)。懸濁液を0℃に冷却し、0℃で>4時間攪拌した。懸濁液を濾過した。フィルターケーキをn-ヘプタン(102 g、150 mL)で洗浄し、減圧下60℃で乾燥させて、標記化合物36 gを結晶形態F(粉末X線解析により)として与えた。

【0197】

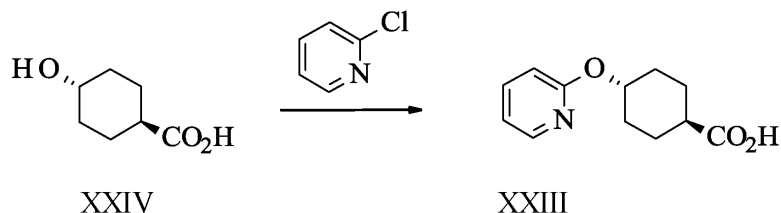
8-クロロ-5-メチル-1-[4-(2-ピリジルオキシ)シクロヘキシル]-4,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピンI、  
形態F

8-クロロ-5-メチル-1-[4-(2-ピリジルオキシ)シクロヘキシル]-4,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン(13.6 g)を55℃で2-プロパノール(213 g、272 mL)に溶解した。熱い溶液を濾過した。溶液を約130～140 mLに濃縮した。n-ヘプタン(93.0 g、136 mL)を55℃で15分間加えた。清澄な溶液を約45℃に冷却し、これに結晶I(形態F)300 mgを種晶添加した。混合物を20時間以内に0℃に冷却した。得られた懸濁液を濾過した。フィルターケーキを冷(0℃)2-プロパノール/n-ヘプタン1:1(54.4 mL)で洗浄し、乾燥させて、標記化合物11.7 gを結晶形態F(粉末X線解析により)として与えた。

【0198】

trans-4-(2-ピリジルオキシ)シクロヘキサノカルボン酸XXII

## 【化 3 6】



ナトリウムtert - アミルオキシド ( t A m O N a ) ( 4 4 4 g 、 3 . 8 3 mol 、 Eq : 2 . 2 6 ) を反応器中に投入し、続いて、N - メチル - 2 - ピロリドン ( N M P ) ( 2 . 0 6 kg 、 2 L ) を投入し、T j = 9 0 で加熱した。N M P ( 5 1 5 g 、 5 0 0 mL ) 中のtrans - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 ( 2 4 4 g 、 1 . 6 9 mol 、 Eq : 1 . 0 0 ) の溶液を8 0 ~ 8 5 で1 5 分かけて加えた。2 - クロロピリジン ( 2 3 9 g 、 2 . 1 1 mol 、 Eq : 1 . 2 4 ) を8 0 ~ 8 5 で5 分かけて加えた。 > 6 0 時間後、反応混合物を5 0 に冷却し、5 0 で水 ( 8 . 0 0 kg 、 8 L ) 。反応混合物をR T まで冷ました。2 5 % H C l 水溶液 ( 2 8 0 g 、 2 5 0 mL ) でp H を約5 に調整した。懸濁液を0 ~ 5 に冷却し、 > 2 時間攪拌して、濾過した。フィルターケーキを水 ( 8 . 0 0 kg 、 8 L ) で洗浄し、減圧下5 0 で乾燥させて、標記化合物 2 4 5 g ( ガスクロマトグラフィー ( G C ) により純度 > 9 9 a % ) を与えた。

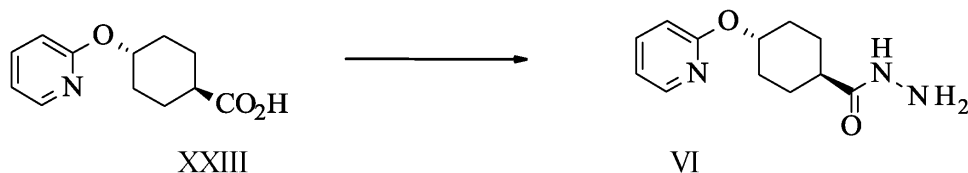
10

20

## 【 0 1 9 9 】

trans - 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキサンカルボヒドラジド V I

## 【化 3 7】



30

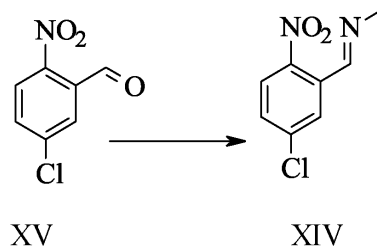
1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール ( C D I ) ( 2 1 5 g 、 1 . 3 2 mol 、 Eq : 1 . 2 1 ) を2 0 でT H F ( 1 . 0 7 kg 、 1 . 2 L ) に懸濁した。T H F ( 1 . 0 7 kg 、 1 . 2 L 、 Eq : - ) 中のtrans - 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキサンカルボン酸 ( 2 4 3 g 、 1 . 1 mol 、 Eq : 1 . 0 0 ) の溶液を7 0 分間かけて加えた。1 6 時間後、反応混合物を脱気した ( 真空 / N 2 サイクル ) 。溶媒約1 0 0 mL を減圧下T r < 3 0 で留去した。得られた活性化酸溶液を、1 5 ~ 2 5 で、T H F ( 1 . 0 7 kg 、 1 . 3 L ) / 水 ( 1 . 2 kg 、 1 . 3 L ) 中のヒドラジン - 水和物 ( 7 5 . 2 g 、 7 3 mL 、 1 . 5 mol 、 E q : 1 . 4 ) の溶液に加えた。2 0 ~ 2 5 で > 2 時間攪拌した後、水3 . 5 L を連続して添加しながら、溶媒3 . 2 L をT j 5 0 ~ 5 5 / 3 0 0 ~ 2 0 0 mbar で蒸留した。得られた懸濁液をR T で一晩攪拌し、濾過した。フィルターケーキを水 ( 7 5 0 g 、 0 . 7 5 L ) で洗浄し、減圧下5 0 で乾燥させて、標記化合物 2 2 3 g ( H P L C により9 8 . 9 a % 、 0 . 4 % の式 V I ' の化合物 ) を与えた。

40

## 【 0 2 0 0 】

1 - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル ) - N - メチル - メタンイミン X I V

## 【化 3 8】

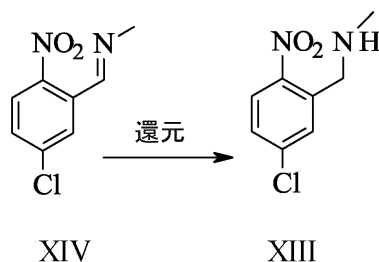


5 - クロロ - 2 - ニトロベンズアルデヒド ( 4 5 g、2 4 3 mmol、Eq : 1 . 0 0 ) を M e O H 中 2 M メチルアミン ( 1 4 1 g、1 8 0 mL、3 6 0 mmol、Eq : 1 . 4 8 ) で処理した。反応混合物を R T で 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、標記化合物 4 8 . 0 6 g を与えた。粗生成物をさらに精製することなく次の工程にそのまま導入する。

## 【 0 2 0 1】

1 - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル ) - N - メチル - メタンアミン X I I I

## 【化 3 9】

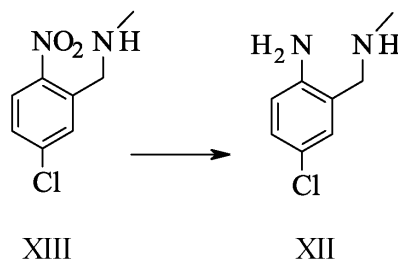


( E ) - N - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロベンジリデン ) メタンイミン ( 4 7 . 5 g、2 3 9 mmol、Eq : 1 . 0 0 ) をメタノール ( 4 4 7 g、5 6 5 mL ) に溶解した。溶液を 0 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム ( 7 . 6 4 g、1 9 4 mmol、Eq : 0 . 8 1 1 ) を 2 5 分かけて少しずつ加えた。反応混合物を R T で一晩攪拌した ( 約 9 8 % の変換 ) 。さらなる水素化ホウ素ナトリウム ( 1 . 7 7 g、4 4 . 9 mmol、Eq : 0 . 1 9 ) を加え、反応混合物を 3 時間攪拌した。溶媒をジクロロメタン ( D C M ) に交換し ( 最終容量約 4 0 0 mL )、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 0 mL ) で洗浄した。水相を分離し、D C M ( 3 1 8 g、2 4 0 mL ) で 2 回抽出した。有機相を半飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 0 mL ) で連続して 2 回洗浄した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム ( M g S O <sub>4</sub> ) で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物 4 7 . 1 g を与えた。

## 【 0 2 0 2】

4 - クロロ - 2 - ( メチルアミノメチル ) アニリン X I I

## 【化 4 0】



1 - ( 5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル ) - N - メチル - メタンアミン ( 2 3 g、1 0 9 mmol、Eq : 1 ) をメタノール ( 6 9 0 mL ) に溶解し、4 6 % ラネーニッケル ( 6 . 9

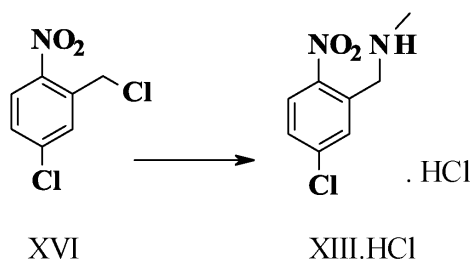


1 g、5.5 mmol、0.5 当量)を加え、混合物を水素雰囲気下(1 bar) RTで撹拌した。反応の完了後、懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗標記化合物 1.9 gを与えた。

【0203】

1-(5-クロロ-2-ニトロ-フェニル)-N-メチル-メタンアミン塩酸塩 X I I I . H C l

【化41】



10

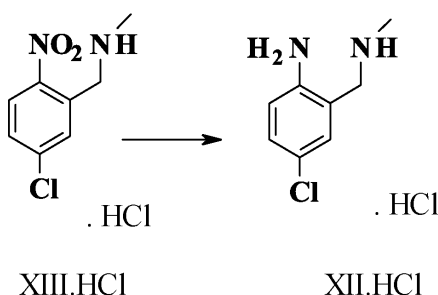
メタノール中40%メチルアミン(90.0 mL、882 mmol、Eq: 12.1)を反応器中に投入し、MeOH(94.8 g、120 mL)中の4-クロロ-2-(クロロメチル)-1-ニトロベンゼン(15 g、72.8 mmol、Eq: 1.00)の溶液をRTで50分間かけて滴下した。明黄色の溶液をRTで5.5時間撹拌した(反応の完了まで)。反応混合物を減圧下で濃縮して黄色の固体21.5 gを与え、これをAcOEt(108 g、120 mL)中に取った。得られた懸濁液を濾過した。フィルターケーキ(メチルアミン塩酸塩)をAcOEt(135 g、150 mL)で3回洗浄した。濾液を蒸発させて、黄色の油状物14.6 gを与えた。粗1-(5-クロロ-2-ニトロ-フェニル)-N-メチル-メタンアミンをAcOEt(108 g、120 mL)に溶解した。AcOEt中4.4 M塩化水素(HCl)(33.6 mL、147 mmol、Eq: 2.02)をゆっくり加えた。得られた淡黄色の懸濁液をRTで一晩撹拌した。懸濁液を濾過した。フィルターケーキをAcOEtで2回洗浄し、10 mbar、50 °Cで乾燥させて、標記化合物15.6 gを明黄色の粉末として与えた。

20

【0204】

4-クロロ-2-(メチルアミノメチル)アニリン塩酸塩 X I I . H C l

【化42】



40

1-(5-クロロ-2-ニトロ-フェニル)-N-メチル-メタンアミン塩酸塩(50 g、208 mmol、Eq: 1)をメタノール(790 mL)に溶解し、46%ラネーニッケル(13 g、104 mmol、0.5 当量)を加え、混合物を水素雰囲気下(1 bar) RTで撹拌した。反応の完了後、懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗標記化合物4.3 gを与えた。

【0205】

粗生成物を結晶化することができる:

【0206】

50

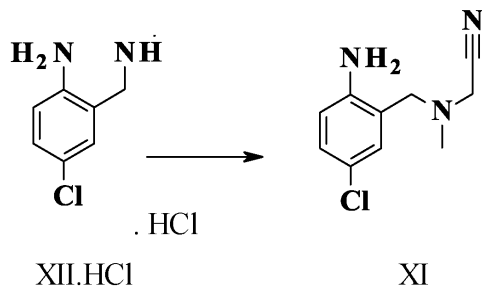
粗生成物 (22.5 g) をメタノール (400 mL) に溶解した。水 (3.7 mL) 及び活性炭 (2.5 g) を加えた。懸濁液を 50 に加熱し、次いで、RT まで冷まし、濾過した。濾液を減圧下で約半分の容量まで濃縮した。イソプロパノール (200 mL) を加え、溶液を減圧下で約 220 g まで濃縮し、その間に結晶化が始まり、粘性の懸濁液へと導いた。イソプロパノール (50 mL) を加えた。懸濁液を RT で 2 時間攪拌し、濾過した。フィルターケーキをイソプロパノール (30 mL) で洗浄し、50 / 10 mbar で乾燥させて、標記化合物 15 g をオフホワイトの粉末として与えた。

【0207】

2 - [ (2 - アミノ - 5 - クロロ - フェニル) メチル - メチル - アミノ ] アセトニトリル X I

10

【化43】



20

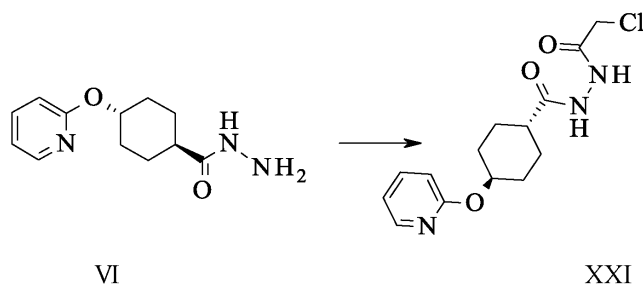
4 - クロロ - 2 - ( (メチルアミノ) メチル ) アニリン塩酸塩 (10 g、48.3 mmol、Eq: 1.00) をアセトニトリル (78.0 g、100 mL) に懸濁した。炭酸水素ナトリウム (8.92 g、106 mmol、Eq: 2.2) を加え、懸濁液を 85 に加熱した。2 - クロロアセトニトリル (3.91 g、3.28 mL、50.7 mmol、Eq: 1.05) を加え、反応混合物を 24 時間攪拌した。反応混合物を RT まで冷まし、水 (150 g、150 mL) を加えた。トルエン (173 g、200 mL) を加え、アセトニトリルの大部分をエバポレーターで除去した。水相を分離し、トルエン (86.7 g、100 mL) で抽出した。有機相を半飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL) 及び半飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。有機相を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物 9.95 g を明黄色の固体として与えた。代替的に、遊離塩基 X I I を出発物質として使用してアルキル化を実施することもできる。

30

【0208】

trans - N' - (2 - クロロアセチル) - 4 - (2 - ピリジルオキシ) シクロヘキサンカルボヒドラジド X X I

【化44】



40

trans - 4 - (2 - ピリジルオキシ) シクロヘキサンカルボヒドラジド (4 g、17.0 mmol、Eq: 1.00) を DCM (66.2 g、50.0 mL) に懸濁した。2, 4, 6 - トリメチルピリジン (sym-コリジン) (2.29 g、2.5 mL、18.7 mmol、Eq: 1.1) を加えた。懸濁液を 0 に冷却し、2 - クロロアセチルクロリド (2.04 g、1.43 mL、17.9 mmol、Eq: 1.05) を 0 ~ 5 で 30 分かけて滴下した。0 ~ 5 で

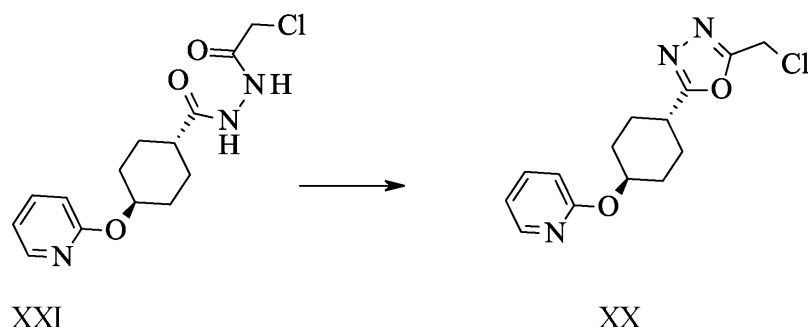
50

1 時間後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを冷ジクロロメタン ( 4 0 mL ) で洗浄し、減圧下 4 0 で乾燥させて、標記化合物 5 . 1 g を与えた。

【 0 2 0 9 】

trans - 2 - ( クロロメチル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキシル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール X X

【 化 4 5 】



10

N' - ( 2 - クロロアセチル ) - 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキサカルボヒ  
 ドラジド ( 4 4 g 、 1 4 1 mmol 、 Eq : 1 . 0 0 ) をアセトニトリル ( 2 5 7 g 、 3 3 0 mL  
 、 Eq : - ) に懸濁した。懸濁液を 0 に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 4 8 . 8 g 、 2 8 . 7 mL 、 1 6 9 mmol 、 Eq : 1 . 2 ) を 3 0 分かけて加えた。 > 9 5 % の  
 変換まで反応物を R T で撹拌した ( > 1 5 時間 ) 。得られた溶液を 0 に冷却し、水 ( 4  
 4 0 g 、 4 4 0 mL ) 中の炭酸水素ナトリウム ( 2 7 . 0 g 、 3 2 2 mmol 、 Eq : 2 . 2 8 )  
 の溶液を加え、続いて、ジクロロメタン ( 4 3 7 g 、 3 3 0 mL ) を加えた。水相をジクロ  
 ロメタン ( 6 6 2 g 、 5 0 0 mL ) で 2 回抽出した。有機相を半飽和 N a C l 水溶液 ( 5 0  
 0 mL ) で順次洗浄した。有機相を合わせ、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮  
 して、粗標記化合物 4 4 . 0 g を与えた。

20

【 0 2 1 0 】

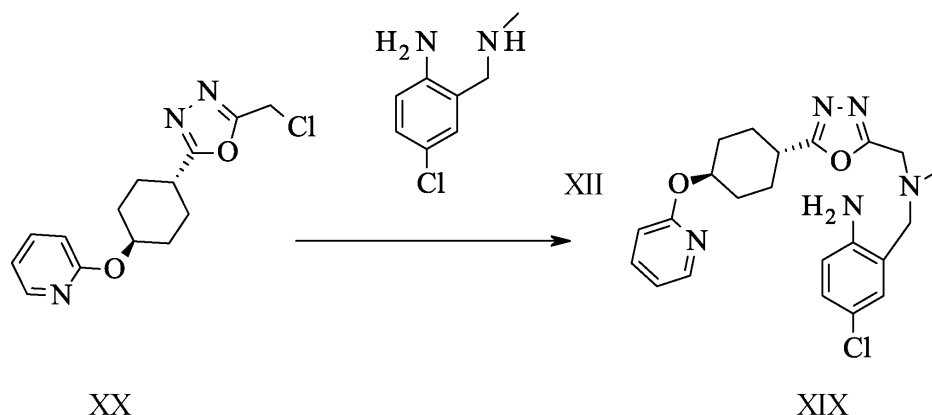
結晶化：粗生成物 ( 3 9 . 0 g ) をイソプロパノールから結晶化して、標記化合物 1 9  
 . 0 8 g を与えた。

30

【 0 2 1 1 】

trans - 4 - クロロ - 2 - [ [ メチル - [ [ 5 - [ 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘ  
 キシル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ] アミノ ] メチル ] アニリ  
 ン X I X

【 化 4 6 】



40

trans - 2 - ( クロロメチル ) - 5 - [ 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキシル ]  
 - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール ( 6 . 7 g 、 2 1 . 9 mmol 、 Eq : 1 . 0 0 ) 、 4 - クロ

50

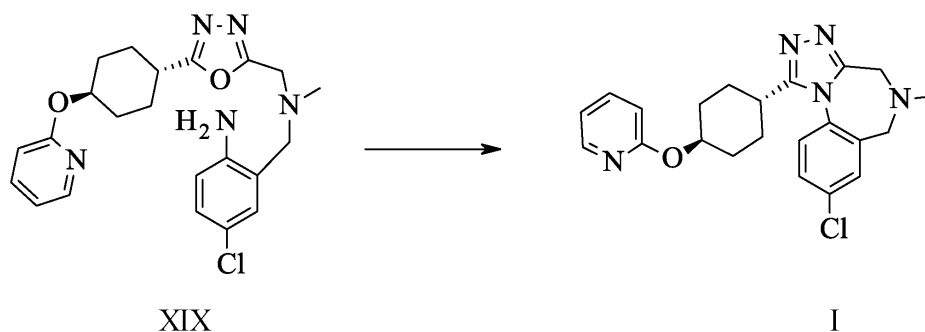
ロ - 2 - ( (メチルアミノ)メチル)アニリン ( 4 . 3 3 g、2 4 . 1 mmol、Eq : 1 . 1 )、炭酸水素ナトリウム ( 2 . 2 1 g、2 6 . 3 mmol、Eq : 1 . 2 ) 及びアセトニトリル ( 5 4 . 8 g、7 0 . 3 mL ) を反応器中に投入し、4 時間加熱還流した。追加の 4 - クロロロ - 2 - ( (メチルアミノ)メチル)アニリン ( 3 9 3 mg、2 . 1 9 mmol、Eq : 0 . 1 ) を加え、反応混合物を還流下で 2 0 時間撹拌した。反応混合物を R T まで冷ました。水 ( 2 0 . 0 g、2 0 . 0 mL ) 及びジクロロメタン ( 7 9 . 5 g、6 0 . 0 mL ) を加えた。水相を分離し、ジクロロメタン ( 2 6 . 5 g、2 0 . 0 mL ) で抽出した。有機相を飽和塩化アンモニウム (  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ) 水溶液 ( 2 5 . 0 mL )、1 0 %  $\text{NaCl}$  水溶液 ( 2 5 . 0 mL ) 及び飽和  $\text{NaCl}$  水溶液 ( 2 5 . 0 mL ) で順次洗浄した。有機相を合わせ、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過した。濾液をシリカゲル (  $\text{SiO}_2$  ) 2 5 g で濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物 5 . 3 g を与えた。

10

## 【 0 2 1 2 】

trans - 8 - クロロ - 5 - メチル - 1 - [ 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキシル ] - 4 , 6 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ベンゾジアゼピン I

## 【 化 4 7 】



20

trans - 4 - クロロ - 2 - [ [メチル - [ [ 5 - [ 4 - ( 2 - ピリジルオキシ ) シクロヘキシル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ] アミノ ] メチル ] アニリン ( 5 g、1 0 . 1 mmol、Eq : 1 . 0 0 ) をテトラヒドロフラン ( 4 4 . 4 g、5 0 mL ) に溶解した。トリフルオロ酢酸 ( 2 . 0 2 g、1 . 3 6 mL、1 7 . 4 mmol、Eq : 1 . 7 2 ) を加え、反応混合物を 6 0 に 2 . 5 時間加熱した。反応物を R T まで冷まし、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 2 5 mL ) を加え (  $\text{pH} = 8$  )、混合物を 1 5 分間撹拌した ( 黄色の懸濁液の形成 )。水 ( 2 5 . 0 g、2 5 mL ) 及び  $\text{AcOEt}$  ( 3 6 . 1 g、4 0 mL ) を加えた。3 0 分間撹拌後、水相を分離し、 $\text{AcOEt}$  ( 1 8 . 0 g、2 0 mL ) で抽出した。有機相を飽和  $\text{NaCl}$  水溶液 ( 1 7 mL ) (  $\text{pH} \sim 7$  ) で 2 回洗浄した。有機相を合わせ、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗標記化合物 5 . 0 3 g を与えた。粗生成物をイソプロパノール ( 2 0 mL ) 中に取り、蒸発させ、再度イソプロパノール ( 2 0 mL ) 中に再溶解し、蒸発させた。残留物をイソプロパノール ( 1 1 . 8 g、1 5 mL ) に溶解し、これに I ( 形態 F ) を種晶添加した。結晶化が始まり、懸濁液を R T で 1 8 時間撹拌した。懸濁液を濾過した。フィルターケーキをイソプロパノール ( 7 . 8 4 g、1 0 mL ) で 2 回洗浄し、減圧下で乾燥させて、標記化合物 3 . 1 1 g ( X 線粉末回折により形態 F ) を与えた。

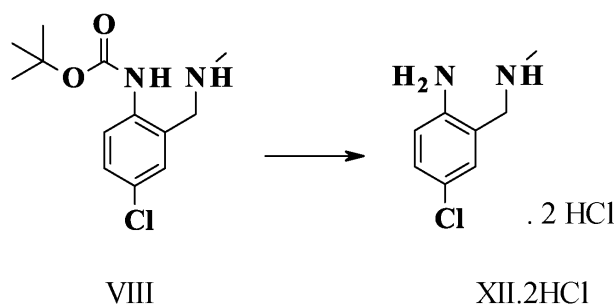
30

40

## 【 0 2 1 3 】

4 - クロロ - 2 - (メチルアミノメチル)アニリン二塩酸塩 X I I . 2 H C l

## 【化 4 8】



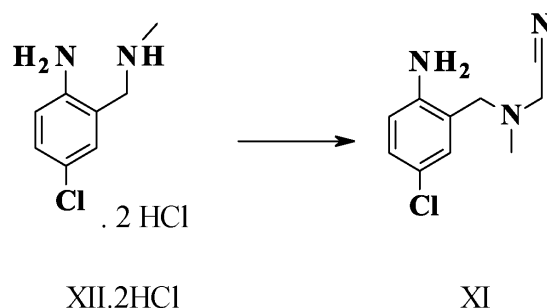
10

tert - ブチル 4 - クロロ - 2 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) フェニルカルバマート ( 1 . 0 g 、 3 . 6 9 mmol 、 Eq : 1 . 0 0 ) を A c O E t ( 4 . 5 g 、 5 . 0 0 mL ) に溶解した。A c O E t 中 4 M H C l ( 4 . 6 2 mL 、 1 8 . 5 mmol 、 Eq : 5 . 0 0 ) を加えた。得られた懸濁液を 4 0 ° で一晩加熱した。懸濁液を R T まで冷まし、1 時間攪拌して濾過した。フィルターケーキを A c O E t ( 2 0 mL ) で洗浄し、減圧下 5 0 ° で乾燥させて、標記化合物 0 . 9 g を与えた。

## 【 0 2 1 4 】

2 - [ ( 2 - アミノ - 5 - クロロ - フェニル ) メチル - メチル - アミノ ] アセトニトリル  
【化 4 9】

20



30

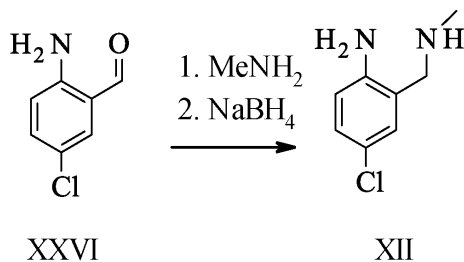
先の工程からの 4 - クロロ - 2 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) アニリン二塩酸塩 ( 0 . 8 g 、 3 . 2 8 mmol 、 Eq : 1 . 0 0 ) をアセトニトリル ( 6 . 2 4 g 、 8 . 0 0 mL ) に懸濁した。炭酸水素ナトリウム ( 8 8 3 mg 、 1 0 . 5 mmol 、 Eq : 3 . 2 ) を加えた。白色の懸濁液を 8 5 ° に加熱した。2 - クロロアセトニトリル ( 2 6 6 mg 、 2 2 3 μ l 、 3 . 4 5 mmol 、 Eq : 1 . 0 5 ) を加え、8 5 ° で一晩攪拌した。反応混合物を R T まで冷まし、水 ( 1 2 . 0 g 、 1 2 . 0 mL ) を加え、混合物を 1 0 分間攪拌した。トルエン ( 1 3 . 9 g 、 1 6 . 0 mL ) を加え、アセトニトリルの大部分を減圧下で除去した。水相を分離し、トルエン ( 6 . 9 4 g 、 8 . 0 0 mL ) で抽出した。有機相を半飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 8 . 0 0 mL ) 及び半飽和 N a C l ( 8 . 0 0 mL ) で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物 8 4 0 mg を与えた。粗生成物を還流下で M T B E ( 5 mL ) に溶解した。無色の溶液を R T までゆっくり冷ました。得られた白色の懸濁液を濾過した。フィルターケーキを n - ヘプタン ( 2 0 mL ) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標記化合物 4 1 0 mg を白色の粉末として与えた。

40

## 【 0 2 1 5 】

4 - クロロ - 2 - ( メチルアミノメチル ) アニリン X I I

## 【化 5 0】

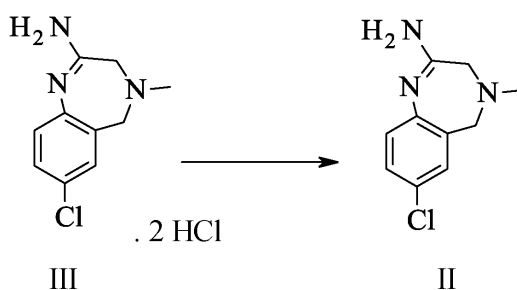


2 - アミノ - 5 - クロロベンズアルデヒド ( 5 0 0 mg、3 . 1 2 mmol、Eq : 1 . 0 0 ) を R T でエタノール ( 5 . 9 3 g、7 . 5 0 mL ) に溶解した。4 1 % メチルアミン水溶液 ( 4 7 2 mg、5 2 7  $\mu$  l、6 . 2 3 mmol、Eq : 2 . 0 0 ) を加え、黄色の溶液を R T で 1 時間撹拌した。N a B H <sub>4</sub> ( 1 1 8 mg、3 . 1 2 mmol、Eq : 1 . 0 0 ) を加え、懸濁液を R T で 1 8 時間撹拌した。酢酸エチル ( 1 8 . 0 g、2 0 mL ) 及び半飽和 N a C l 水溶液 ( 2 0 mL ) を加えた。有機相を分離し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固して、標記化合物 5 5 0 mg を与えた。

## 【 0 2 1 6 】

7 - クロロ - 4 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - アミン I

## 【化 5 1】

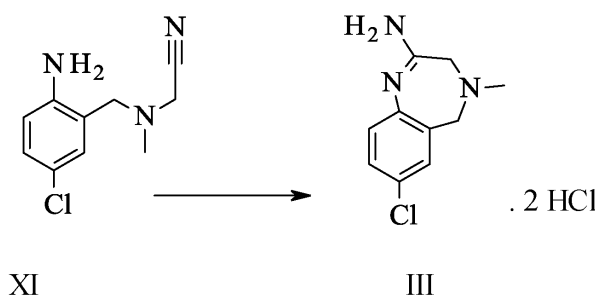


7 - クロロ - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 2 ( 3 H ) - イミン二塩酸塩 ( 1 . 7 5 g、6 . 1 9 mmol、Eq : 1 . 0 0 ) を A c O E t ( 5 0 mL ) に懸濁した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 3 0 mL ) を加え、混合物を R T で 3 0 分間撹拌した。水相を分離し、A c O E t ( 2 0 mL ) で 2 回抽出した。有機相を合わせ、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物 9 3 0 mg を与えた。

## 【 0 2 1 7 】

7 - クロロ - 4 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - アミン二塩酸塩 I I I

## 【化 5 2】



10

20

30

40

50

2 - ( ( 2 - アミノ - 5 - クロロベンジル ) ( メチル ) アミノ ) アセトニトリル ( 11 . 1 g、51 . 4 mmol、Eq : 1 . 00 ) をトリフルオロエタノール ( 138 g、100 mL ) で溶解した。ジオキサン中 4 M HCl ( 38 . 5 mL、154 mmol、Eq : 3 . 0 ) を加えた。反応混合物を完了まで 40 で 6 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して、標記化合物 17 . 95 g ( 約 9 % ジオキサン及び 11 % 残留トリフルオロエタノールを含有する ) を与えた。

【 0 2 1 8 】

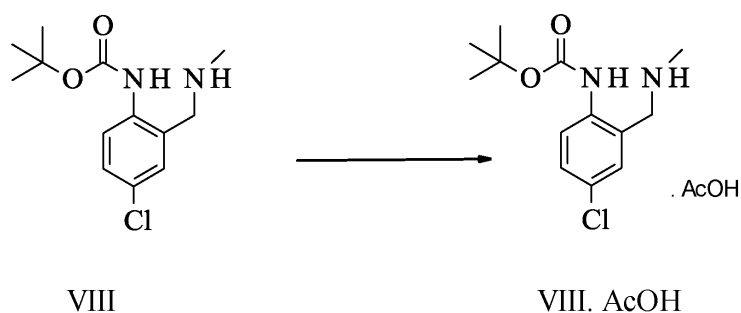
代替的に、先の実施例に記載したような式 V I I の化合物から式 I I I の化合物への直接変換に使用した条件と類似の条件下で、式 X I の化合物を反応させて式 I I I の化合物

10

【 0 2 1 9 】

tert - ブチル N - [ 4 - クロロ - 2 - ( メチルアミノメチル ) フェニル ] カルバマート酢酸塩 V I I I . A c O H

【 化 5 3 】



20

tert - ブチル 4 - クロロ - 2 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) フェニルカルバマート ( 1 . 0 g、3 . 1 mmol、Eq : 1 . 00 ) を R T で M T B E ( 8 . 21 g、12 mL ) に溶解した。酢酸 ( 206 mg、196 μ l、3 . 41 mmol、Eq : 1 . 1 ) を滴下し、その間に生成物が結晶化を開始した。R T で 2 時間後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを M T B E で洗浄し、減圧下 ( 10 mbar / 50 ) で乾燥させて、標記化合物 0 . 58 g を与えた。

30

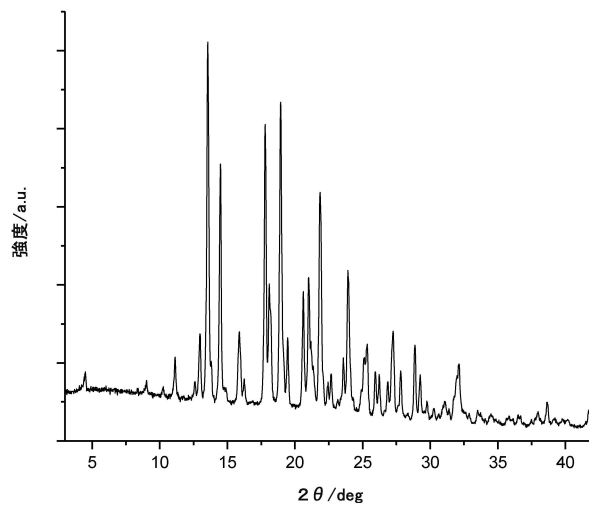
【 0 2 2 0 】

- 1 . Genes, Brain and Behavior (2011) 10: 228-235
- 2 . Curr. Opin. Neurobiol. 19, 231-234 (2009)
- 3 . 国際公開公報第2010060836号
- 4 . 国際公開公報第2004074291号及び国際公開公報第2005068466号
- 5 . Aube et al, J. Org. Chem., Vol. 65, No. 3, 2000
- 6 . Caron, L. Wei, J. Douville, A. Ghosh, J. Org. Chem. 2010, 75, 945-947
- 7 . 国際公開公報第2005/68466号
- 8 . Venkov et al, Synthesis, 1990, 253
- 9 . 国際公開公報第2004074291号、国際公開公報第2005068466号及び国際公開公報第2006021882号

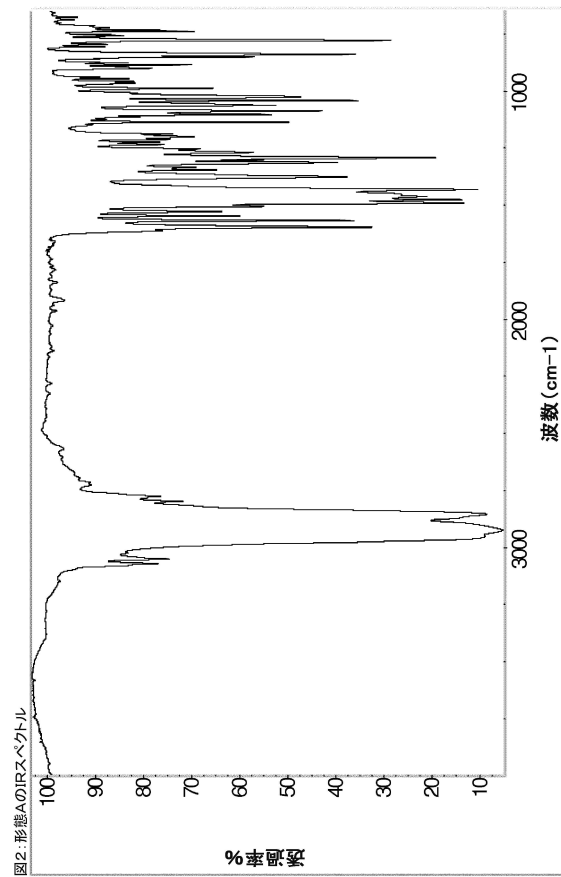
40

【図 1】

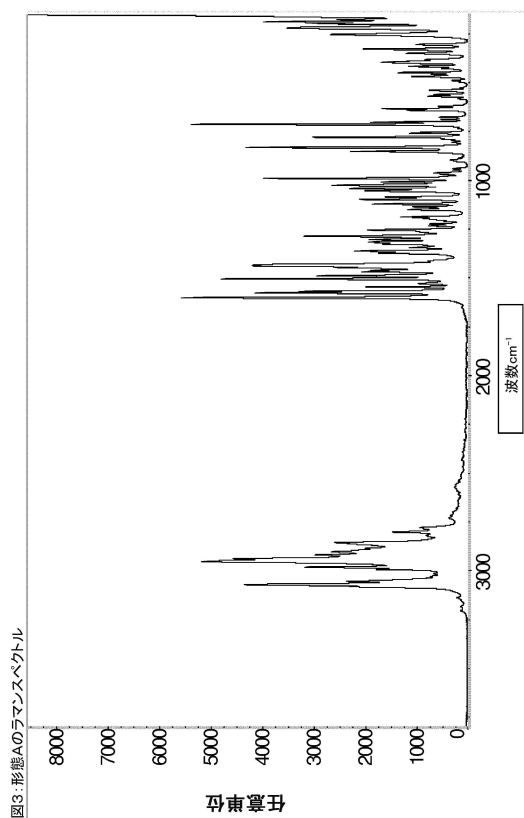
図1: 形態AのXRPDパターン



【図 2】

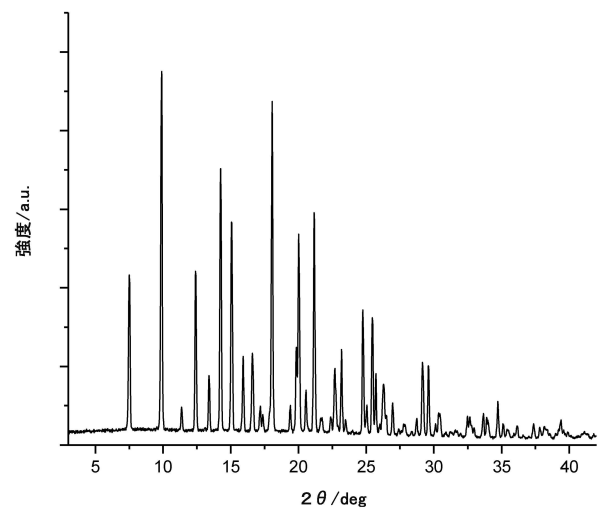


【図 3】



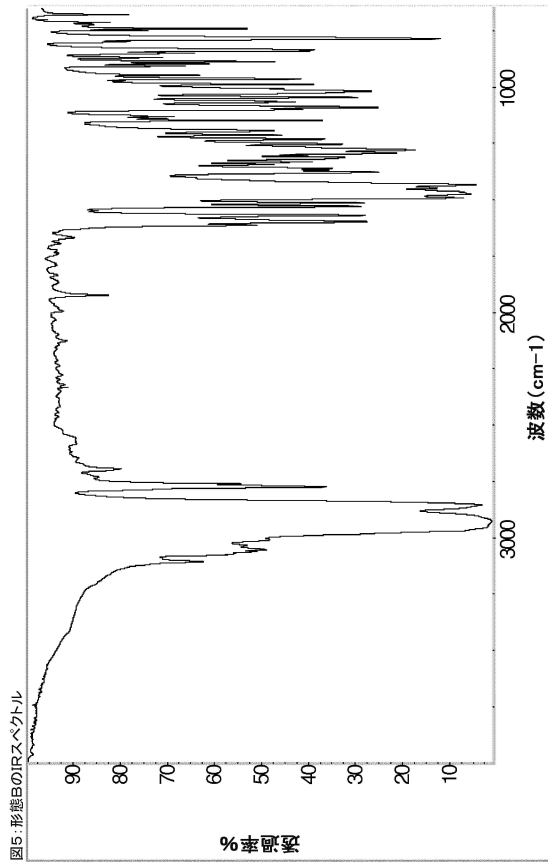
【図 4】

図4: 形態BのXRPDパターン

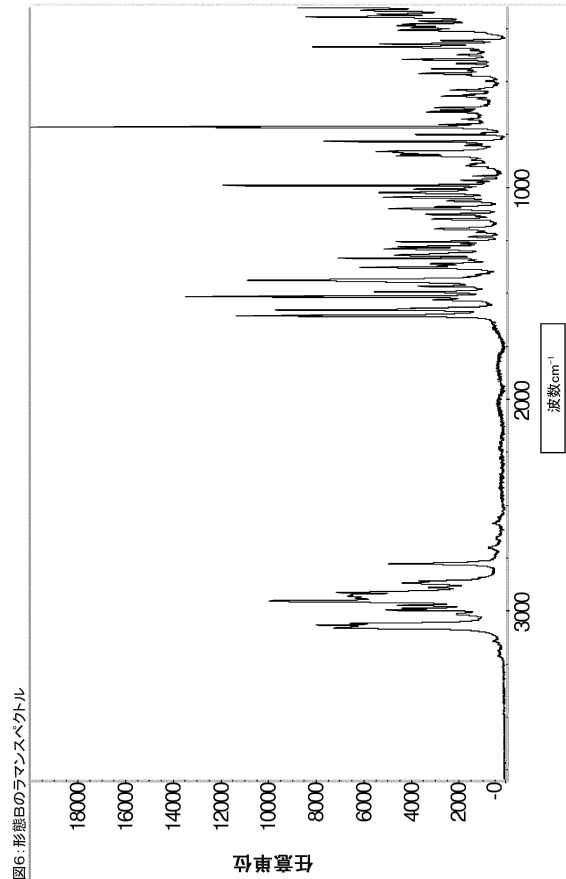




【図 5】

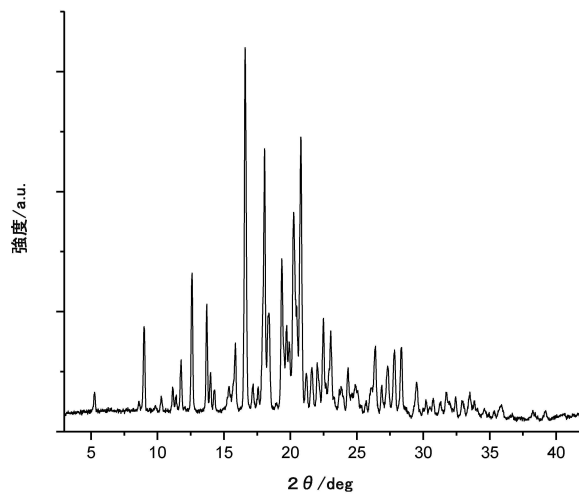


【図 6】

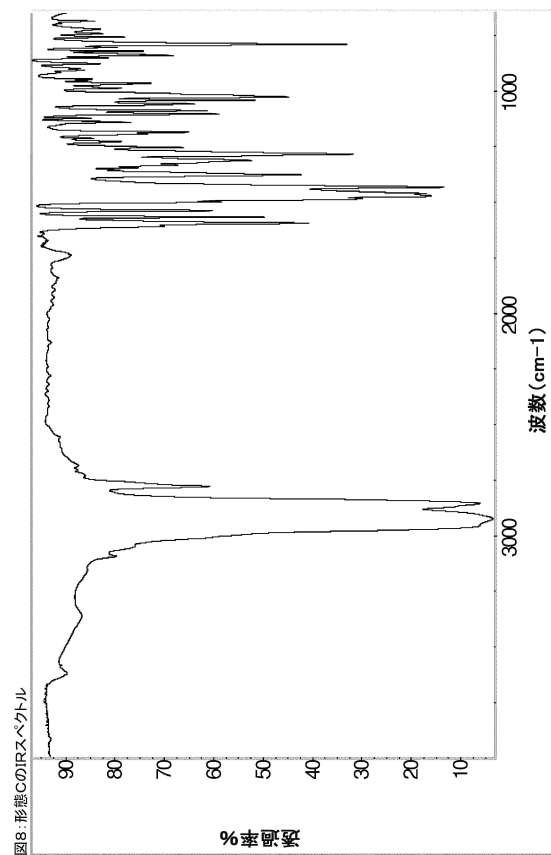


【図 7】

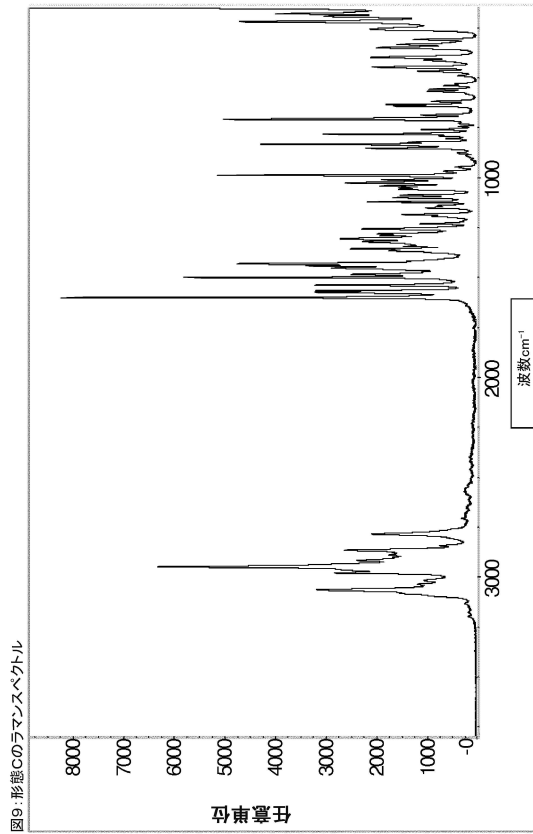
図7: 形態CのXRPDパターン



【図 8】

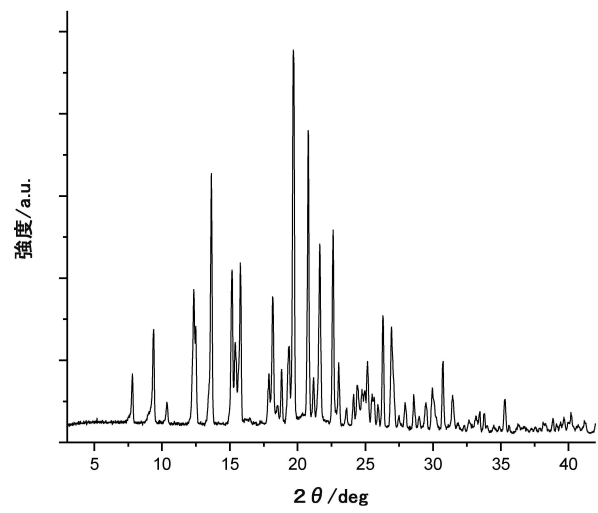


【図 9】

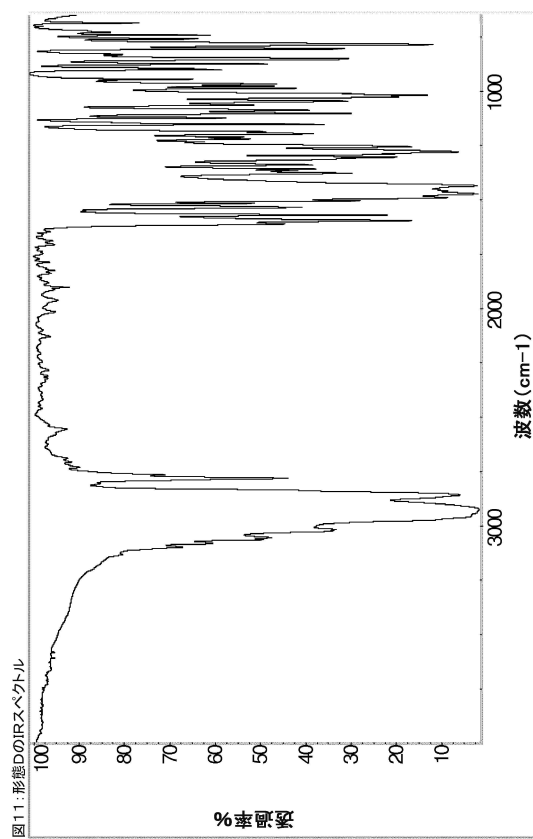


【図 10】

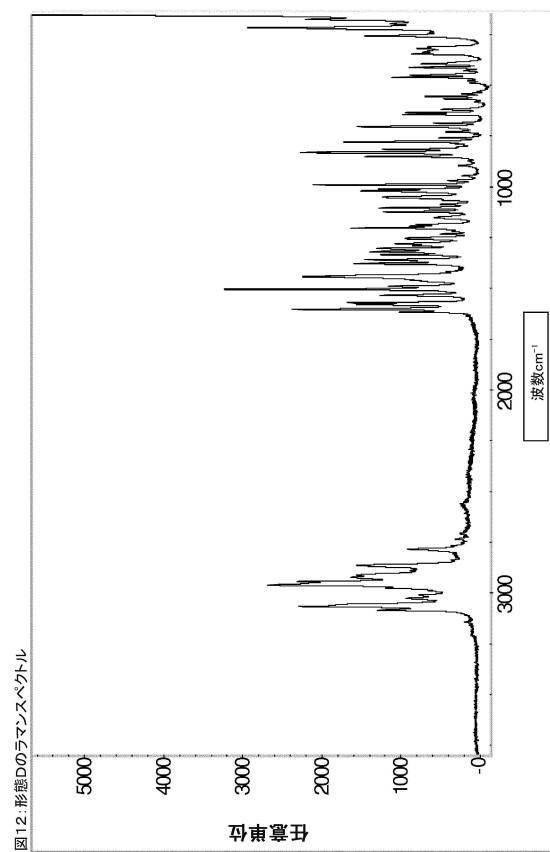
図10: 形態DのXRPDパターン



【図 11】

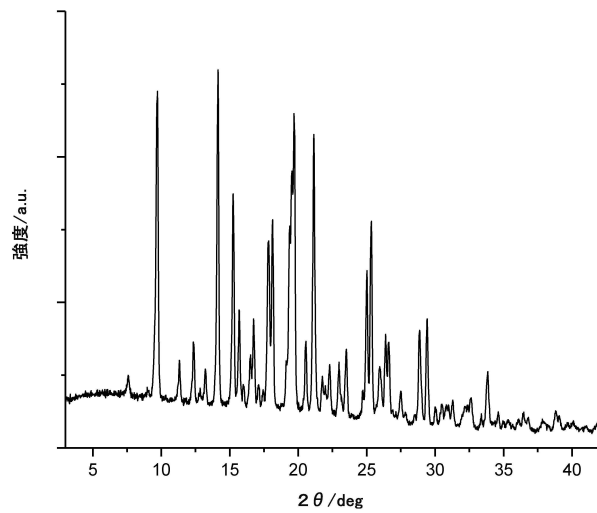


【図 12】

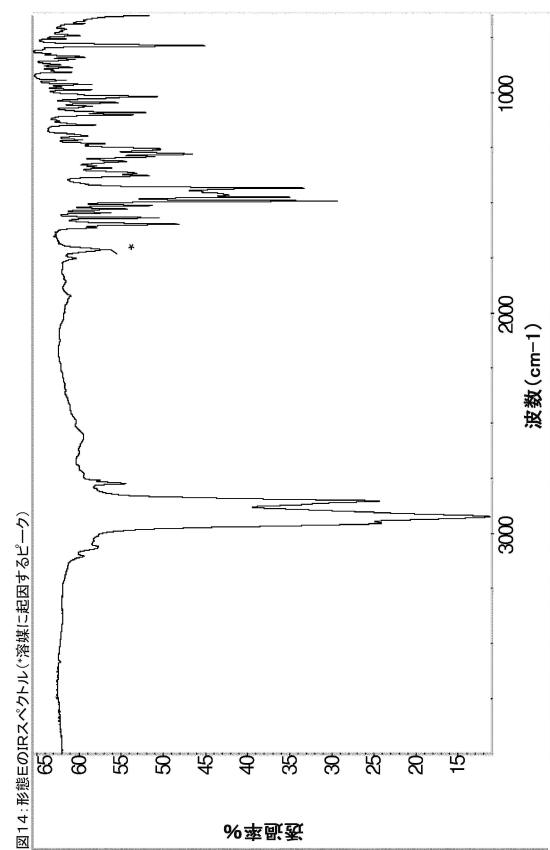


【図 13】

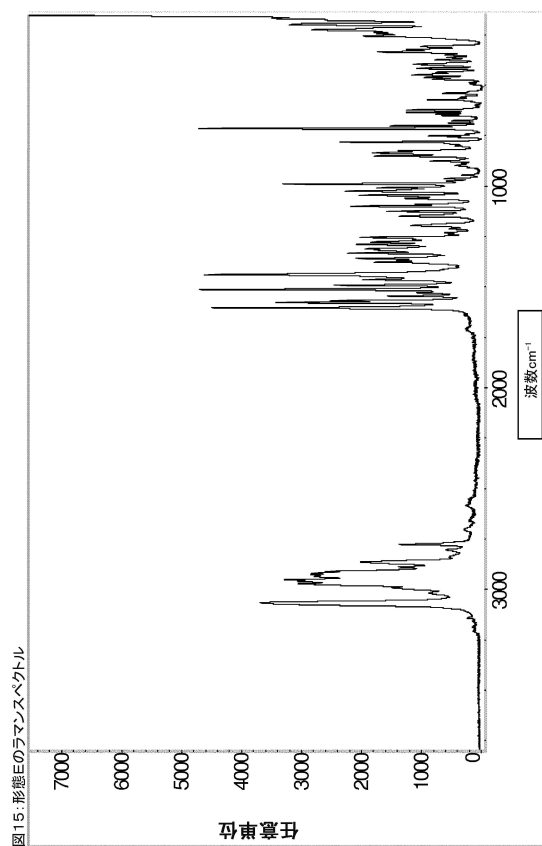
図13: 形態EのXRPDパターン



【図 14】

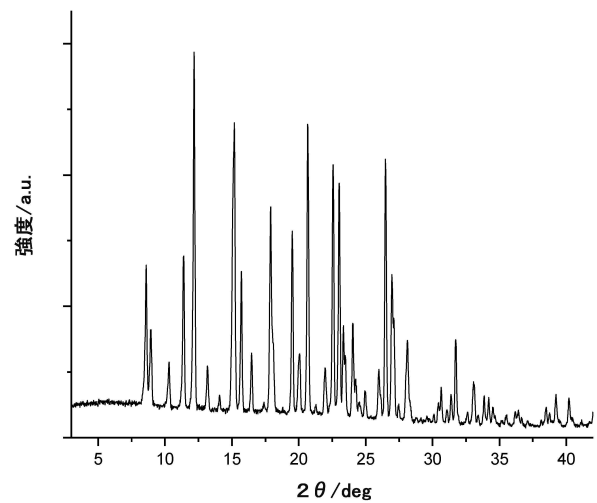


【図 15】

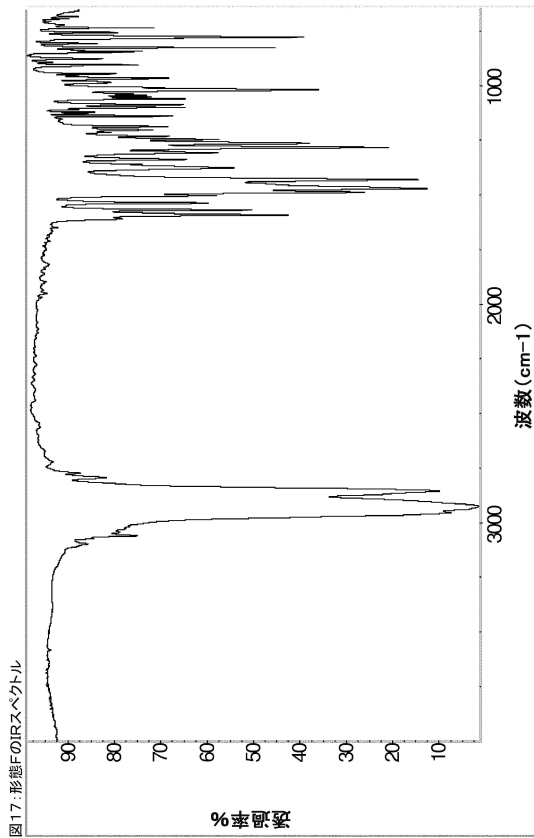


【図 16】

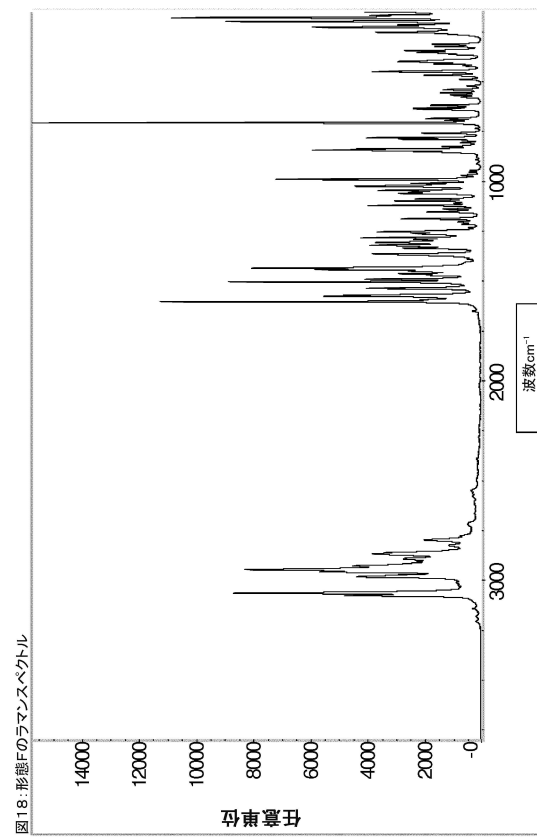
図16: 形態FのXRPDパターン



【図 17】

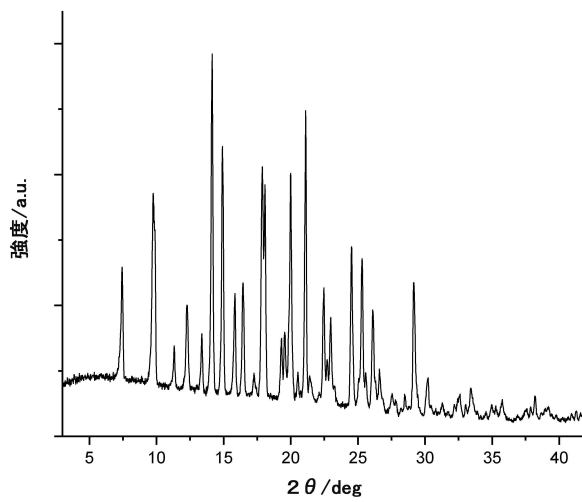


【図 18】

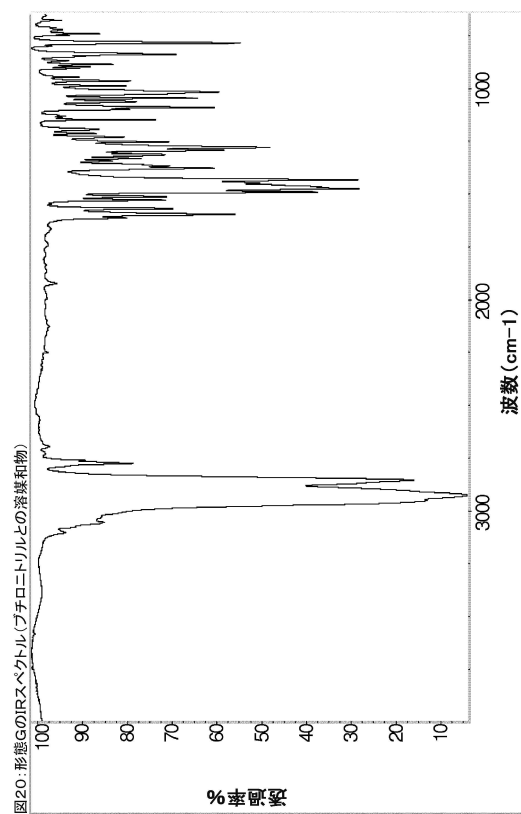


【図 19】

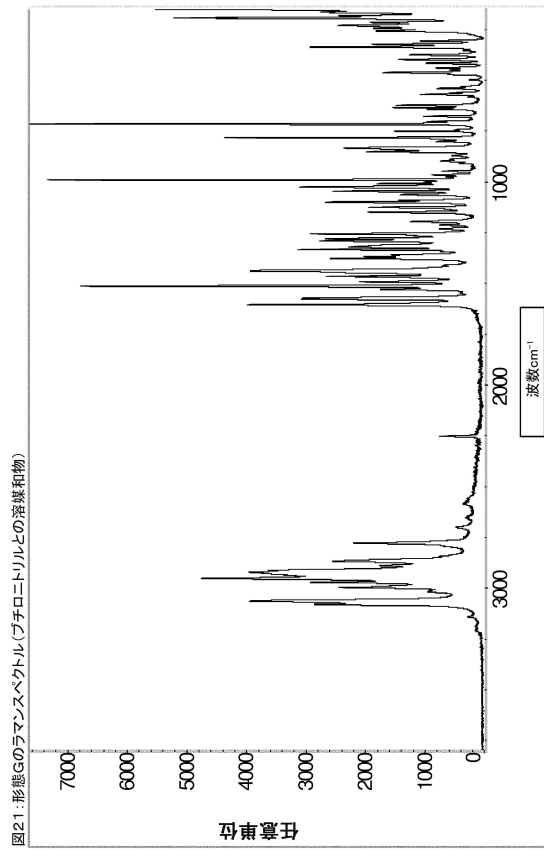
図 19: 形態GのXRPDパターン



【図 20】

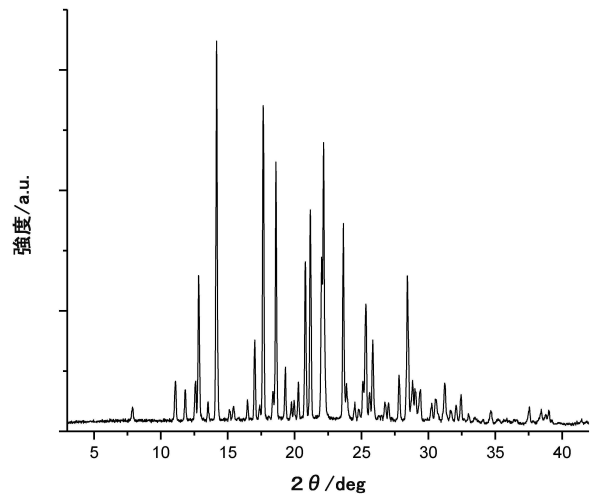


【図 2 1】

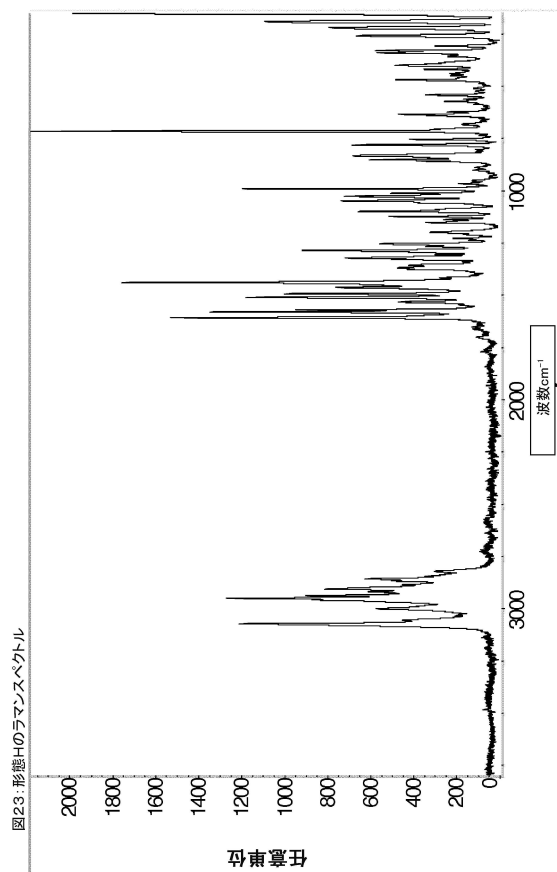


【図 2 2】

図22: 形態HのXRPDパターン



【図 2 3】



## フロントページの続き

- (72)発明者 トリュサルディ、レネ  
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 7 ビルスフェルデン、ザリネンシュトラッセ 2アー
- (72)発明者 ホフマン - エメリー、ファビーネ  
ドイツ国、7 9 5 7 6 ヴァイル・アム・ライン、ライムグラーベンシュトラッセ 1 1
- (72)発明者 シュヴィッター、ウルス  
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ライナッハ、エリンシュトラッセ 1 5
- (72)発明者 アダン、ジャン - ミシェル  
フランス国、エフ - 6 8 1 2 8 ヴィラージュ - ヌフ、リュ・ドゥ・ミシュレルダン 1 8 ベー
- (72)発明者 グラスマン、オラフ  
ドイツ国、7 9 5 4 0 レラハ、レーブヴェーク 1 4
- (72)発明者 ハルトウंक、トーマス  
ドイツ国、7 9 5 4 1 レラハ、シュロスシュトラッセ 1 5 ツェー
- (72)発明者 ラン、フレデリク  
フランス国、エフ - 6 8 6 8 0 カン、リュ・デ・プリムヴェール 1 6
- (72)発明者 ディオドーネ、ラルフ  
ドイツ国、7 9 2 0 6 ブライザッハ、ライントールシュトラッセ 1 0 ベー
- (72)発明者 フレガー、クリストフ  
フランス国、エフ - 6 8 2 0 0 ミュールーズ、リュ・ジョルジュ・サンド 2 2
- (72)発明者 バルテルス、ピョルン  
ドイツ国、7 9 6 5 0 ショップハイム、レーバッカー 5 7

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 1 0 4 4 1 ( J P , A )  
特表 2 0 0 6 - 5 1 7 9 2 1 ( J P , A )  
特表 2 0 0 7 - 5 1 7 8 5 7 ( J P , A )  
Journal of Organic Chemistry , 2 0 0 0 年 , 65(3) , p.655-666

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 D 4 8 7 / 0 0  
C 0 7 D 2 4 3 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )

- (54)【発明の名称】 t r a n s - 8 - クロロ - 5 - メチル - 1 - [ 4 - ( ピリジン - 2 - イルオキシ ) - シクロヘキシル ] - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 2 , 3 , 5 , 1 0 b - テトラアザ - ベンゾ [ e ] アズレン及びその結晶形態の合成