

(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 1

C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 243/14 (2006.01)
 A61K 31/5517 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)

C07D 487/04
 C07D 243/14
 A61K 31/5517
 A61P 25/00

156

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) 國際出願番号 PCT/EP2014/076041
 (87) 國際公開番号 WO2015/082370
 (87) 國際公開日 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 歐州特許庁 (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 ROCHE
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 T
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ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
 ルンシュトラーセ 94

最終頁に続く

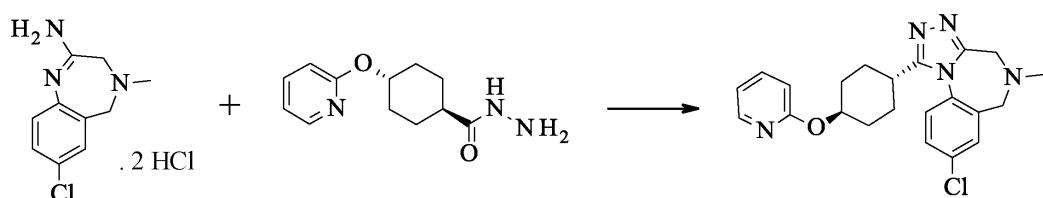
(54) 【発明の名称】 trans-8-クロロ-5-メチル-1-[4-(ピリジン-2-イルオキシ)-シクロヘキシル]-5,6-ジヒドロ-4H-2,3,5,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン及

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式IIIの化合物と式VIの化合物とを95 ± 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55】

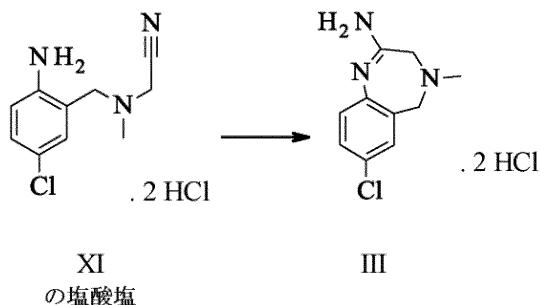


10

【請求項 2】

式XIの化合物の塩酸塩から式III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】

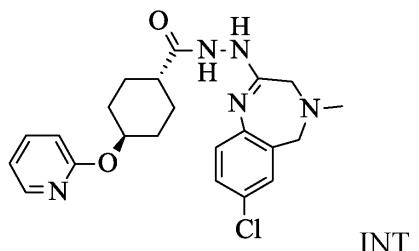


10

【請求項 3】

式 I N T :

【化 6 2】



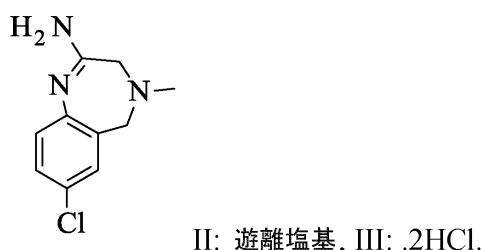
20

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】

【0 0 0 1】

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 , 10 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

【0 0 0 2】

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的欠如、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) ¹ 。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) ²。現在のところ、ASDの効果的な生物学的/薬学的治療は存在しない。

【0003】

1 - [4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - シクロヘキシリ] - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 2, 3, 5, 10b - 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³。

【0004】

さらに、国際公開公報第2004074291号及び国際公開公報第2005068466号⁴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。

【0005】

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) シクロヘキシリ] - 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、温かな反応条件下、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。

【0006】

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。

【0007】

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。

【0008】

用語「室温」(RT)は、18 ~ 30、特定すると20 ~ 25、より特定すると20を指す。

【0009】

「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。

【0010】

「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。

【0011】

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

【0012】

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。

【0013】

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。

【0014】

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。

【0015】

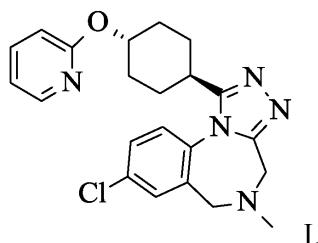
本出願において使用される命名法は、特に指示のない限り、IUPAC体系的命名法に基づくものである。 10

【0016】

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関する。 20

【化1】



【0017】

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。 20

【0018】

【表1】

30

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	

.

【0019】

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。 40

【0020】

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。

【0021】

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。

【0022】

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 50

な式 I の化合物の結晶形態 B に関する。

【 0 0 2 3 】

【表 2】

2θ (deg)	2θ (deg)	2θ (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 】

20

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
α	90 deg
β	101.14 deg
γ	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ケを有する 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】

2θ (deg)	2θ (deg)	2θ (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。

【0033】

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。

【0034】

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。

【0035】

【表5】

10

A	10.80 Å
B	18.16 Å
C	18.42 Å
α	108.64 deg
β	99.57 deg
γ	106.79 deg

【0036】

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。

【0037】

【表6】

30

2θ (deg)	2θ (deg)	2θ (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	

【0038】

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。

【0039】

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。

【0040】

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。

【0041】

本発明の特定の実施態様は、

【0042】

【表7】

A	11.74 Å
B	9.08 Å
C	22.93 Å
α	90 deg
β	103.84 deg
γ	90 deg

10

の結晶形態Dに関する。

【0043】

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ケを有する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。

【0044】

【表8】

2θ (deg)	2θ (deg)	2θ (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

【0045】

本発明の特定の実施態様は、図13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

【0046】

本発明の特定の実施態様は、図14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。

【0047】

本発明の特定の実施態様は、図15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。

【0048】

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ケを有する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

【0049】

【表9】

2θ (deg)	2θ (deg)	2θ (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。

【0054】

【表10】

A	8.98 Å
B	11.30 Å
C	12.02 Å
α	117.01 deg
β	102.48 deg
γ	94.76 deg

20

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ケを有する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】

2θ (deg)	2θ (deg)	2θ (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

【0058】

本発明の特定の実施態様は、図20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。

【0059】

本発明の特定の実施態様は、図21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。

【0060】

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。

【0061】

【表12】

A	12.02 Å
B	18.04 Å
C	10.29 Å
α	90 deg.
β	100.63 deg.
γ	90 deg.

10

20

【0062】

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。

【0063】

【表13】

2θ (deg)	2θ (deg)	2θ (deg)
12.8	18.6	23.6
14.2	20.8	25.3
17.0	21.2	28.4
17.7	22.2	

30

【0064】

本発明の特定の実施態様は、図22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。

【0065】

本発明の特定の実施態様は、図23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。

【0066】

40

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。

【0067】

【表14】

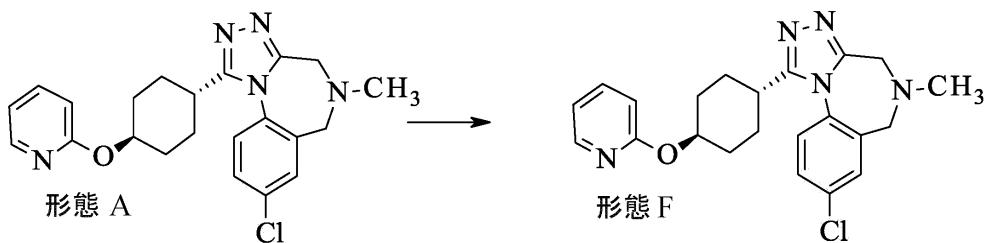
A	22.76 Å
B	8.52 Å
C	12.55 Å
α	90 deg
β	99.18 deg
γ	90 deg

【0068】

10

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】



20

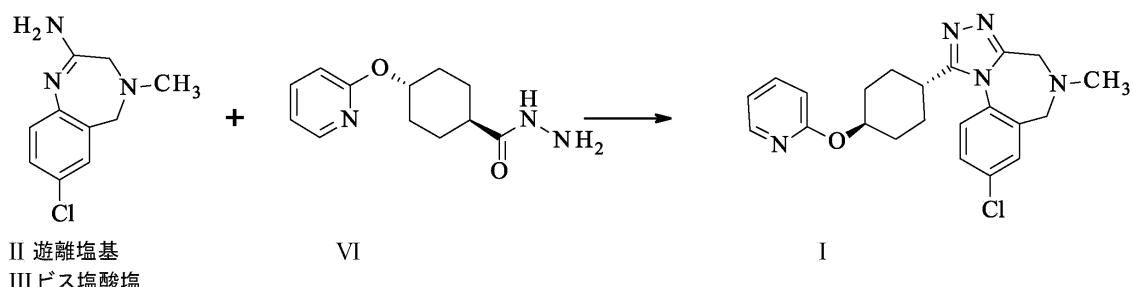
【0069】

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に関する。

【化3】



30

【0071】

アミジン遊離塩基IIを式VI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API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IIを使用することによって簡便に達成される。II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。

40

【0072】

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に関する。

【0073】

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、これらを、特定すると95 ± 35、より特定すると85 ± 15、最も特定すると80 ± 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である。

50

る。

【0074】

本発明の特定の実施態様は、有機溶媒 (T H F、ジオキサン、D M F、N M P、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。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ができる。次いで、化合物Iは、三水和物 (形態H) として単離され、これは乾燥すると無水形態Aに至る。

【0075】

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であって、生成物Iの遊離塩基が、p H > 8、特定するとp H > 1 0、より特定するとp H > 1 2で単離されるプロセスに関する。

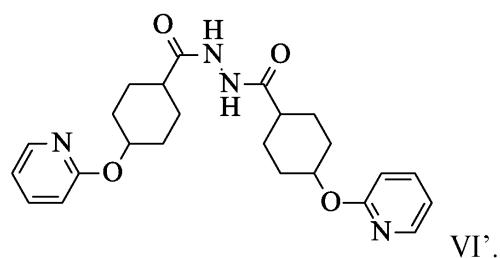
【0076】

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、p H > 8、特定するとp H > 1 0、より特定するとp H > 1 2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 (V I ') を含有しない単離に関する。

【0077】

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 V I ' が副生成物であるプロセスに関する。

【化4】



【0078】

本発明の特定の実施態様は、式X Iの化合物又はその塩酸塩から式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：

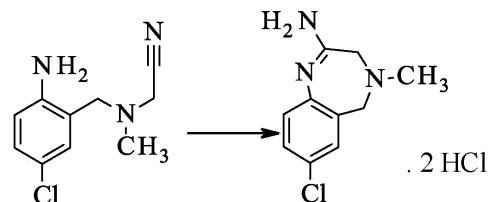
10

20

30

40

【化 5】



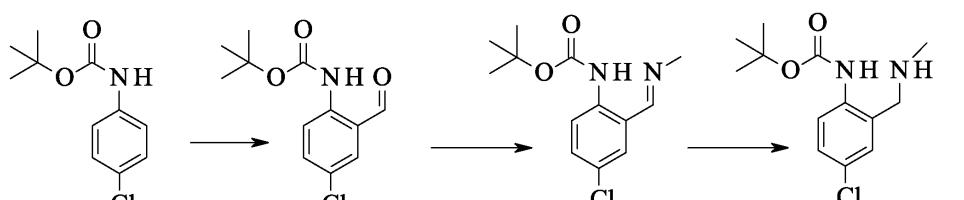
XI

10

〔 0 0 7 9 〕

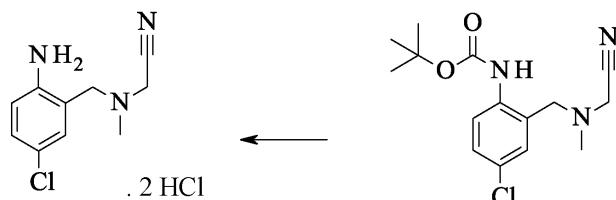
本発明の特定の実施態様は、以下の工程を介した、式Xの化合物から式X-Iの化合物への反応をさらに含む、上述したようなプロセスに関する：

【化 6】



X XXV

20



XI.2 HCl

VII

30

【 0 0 8 0 】

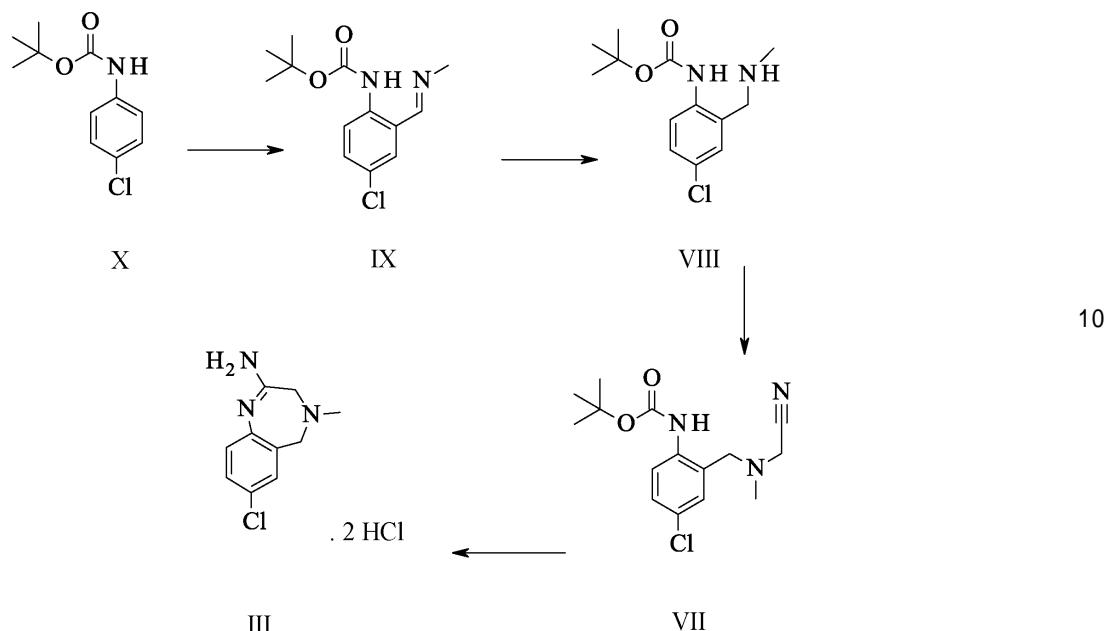
式 X I の化合物は、ビス塩酸塩として単離することができる。代替的に、それは、インサイチューで調製され、さらに式 I I I の化合物へと直接変換することができる。

【 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：

40

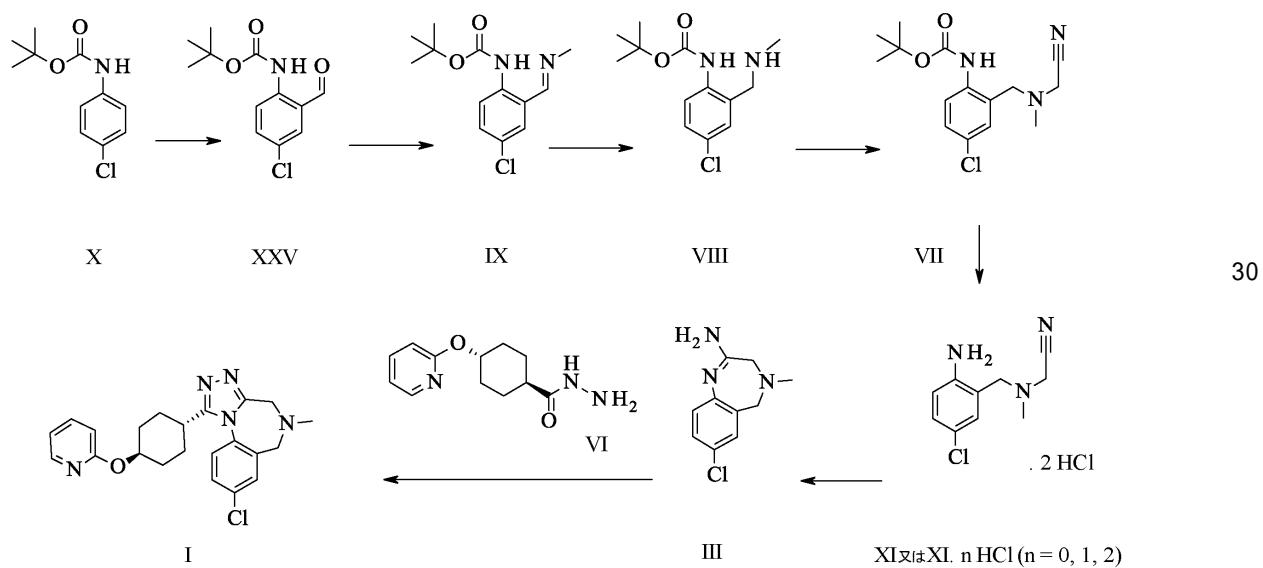
【化7】



【0082】

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】



【0083】

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.)⁵、これは - 40
78 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 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) 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ーラブルである。

【0084】

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

THF 及び MBTE、最も特定すると MTE 中で起こるプロセスに関する。

【0085】

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、-60~-10、特定すると-40~-20、最も特定すると-30±2で起こるプロセスに関する。

【0086】

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、添加剤（限定されないが、テトラメチルエチレンジアミン（TMEDA）又はペンタメチルジエチレントリアミン（PMDTA）のような、特定するとTMEDA）の存在下で起こるプロセスに関する。

10

【0087】

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、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。

【0088】

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、MTE中、テトラメチルエチレンジアミン（TMEDA）の存在下、-30±2で、n-BuLiにより起こるプロセスに関する。

【0089】

式XXV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IX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

【0090】

代替的に、化合物XXV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IX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。

【0091】

本発明の特定の実施態様は、式XXVの化合物から式IX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-ブ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

【0092】

式IX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。

【0093】

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

【0094】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIII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Pt/Cを用いて実施されるプロセスに関する。

40

【0095】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIII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、Pt/C上で水素を用いて、15~50、特定すると20~30、最も特定すると20~25の間の温度で実施されるプロセスに関する。

【0096】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIII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、1~10barの間の圧力、特定すると5bar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VIICI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、5bar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VIICIの中間体へと還元されることができる。

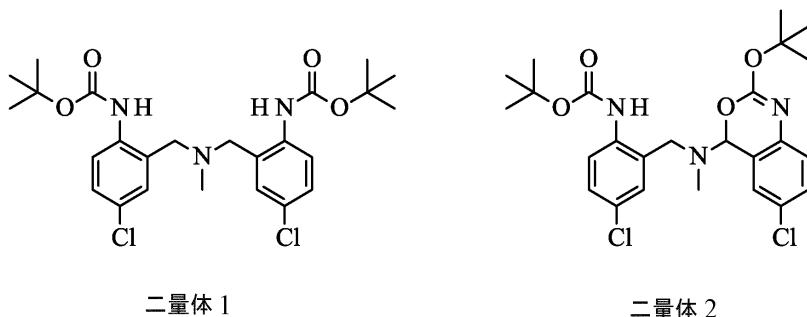
【0099】

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VIICI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VIICI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に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VIICI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VIICI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ロセスに関する。

10

20

30

40

50

口セスに関する。

【0106】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIII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VIII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VIII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VIII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。

【0108】

水相中、酸性pH(例えば、限定されないが4~6のpH)での式VIII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】

本発明の特定の実施態様は、式IXの化合物から式VIII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、特定すると水相中での生成物の酸抽出、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VIIIの化合物を提供するための式VIIIの化合物のアルキル化は、クロロ-、ブロモ-又はヨード-アセトニトリルを用いて実施することができる。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】

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、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)中で実施することができるが、より良い廃水流処理のために代わ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。

【0113】

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、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VIIIの化合物から式VIIの化合物への反応を含む

10

20

30

40

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。

【0115】

本発明の特定の実施態様は、式VIIの化合物から式VI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

【0116】

式VI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。

【0117】

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.⁶を参照のこと）。

20

【0118】

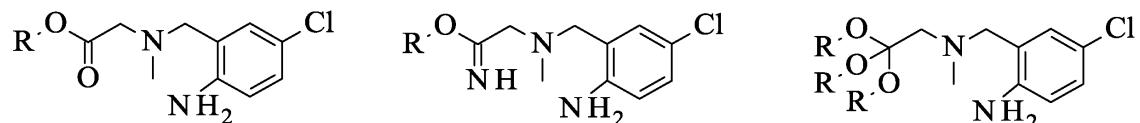
本発明の特定の実施態様は、式VIIの化合物から式IIIの化合物への反応を含む上述したようなプロセスであって、式VIIの化合物が式XI・2HClの化合物に変換され、これは単離されずにインサイチューでさらに式IIIの化合物に変換されるプロセスに関する。

【0119】

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10】



III'

III''

III'''

【0120】

40

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。

【0121】

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。

【0122】

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

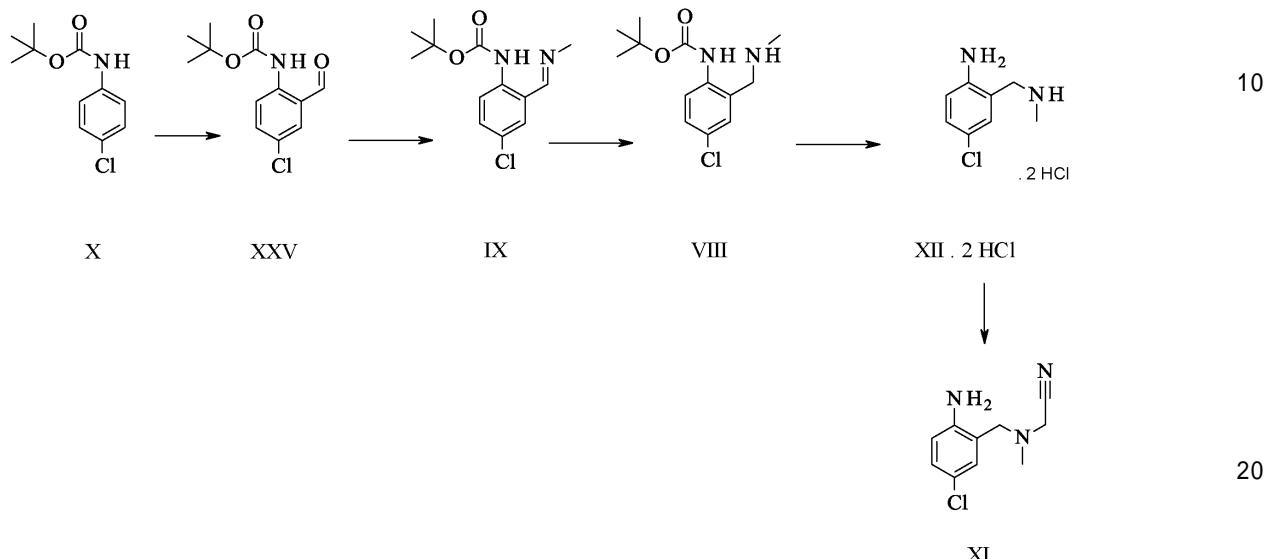
50

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 O₂ オフガスの制御を可能にする制御された方法で起るプロセスに関する。

【 0 1 2 3 】

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：

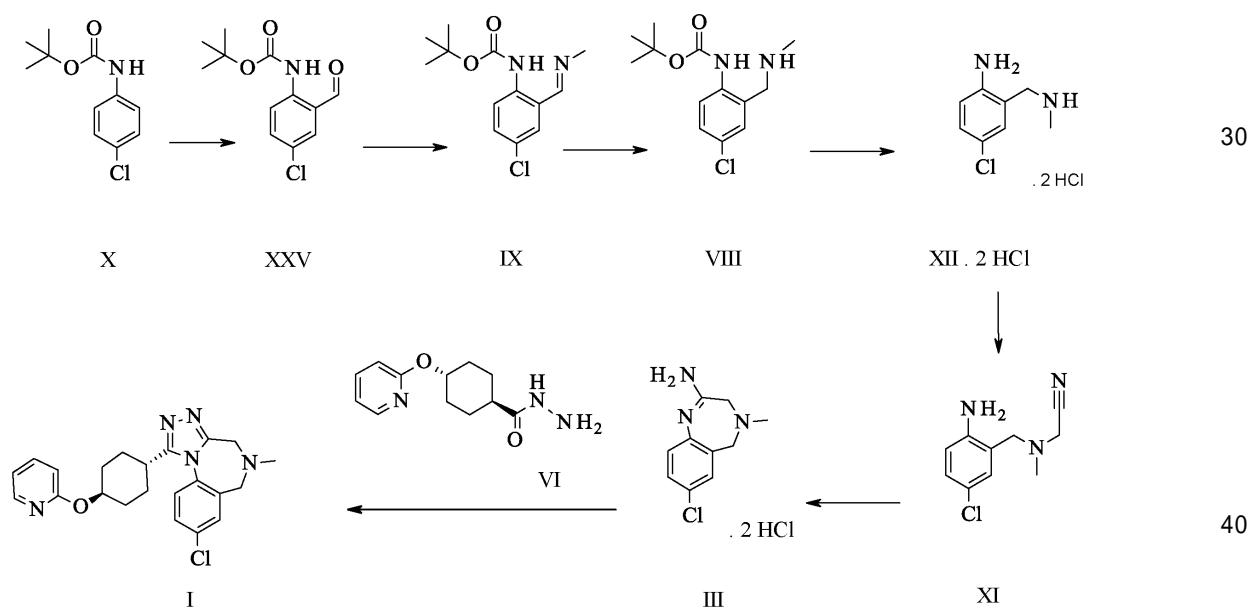
【 化 1 1 】



【 0 1 2 4 】

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：

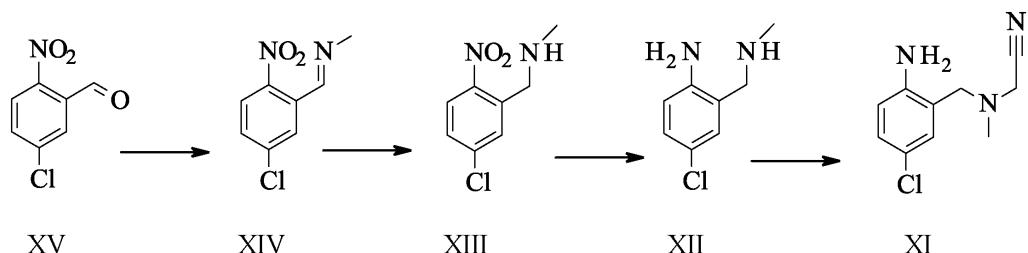
【 化 1 2 】



【 0 1 2 5 】

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13】



【0126】

10

式XIIの化合物はまた、塩酸塩として単離されることができる。

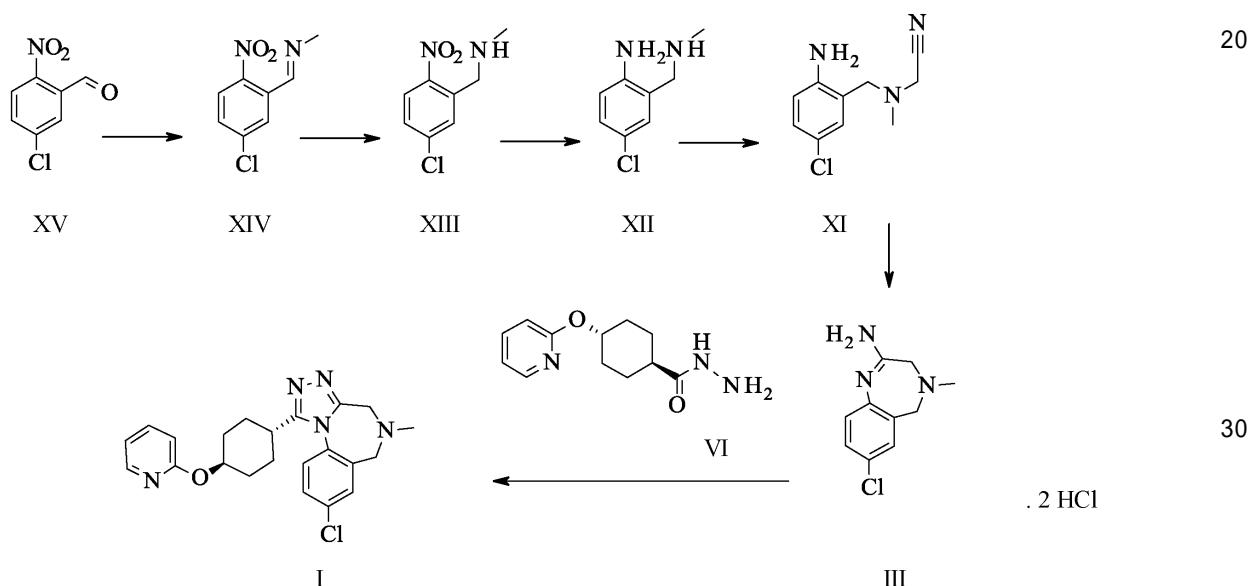
【0127】

式XVの化合物から式XIIの化合物への変換は、国際公開公報第2005/68466号⁷から適合された。

【0128】

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：

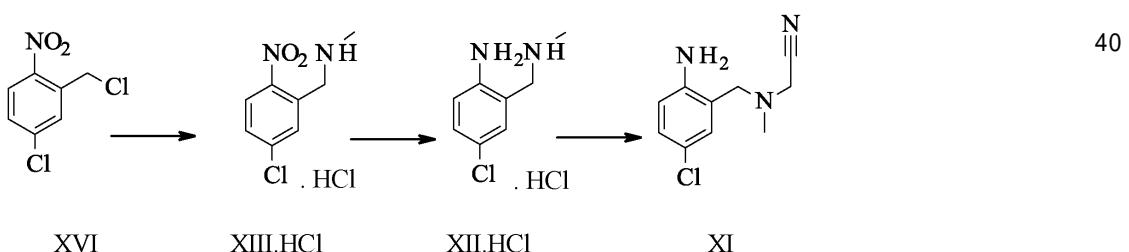
【化14】



【0129】

本発明の特定の実施態様は、以下の工程を介した、式XVIの化合物から式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：

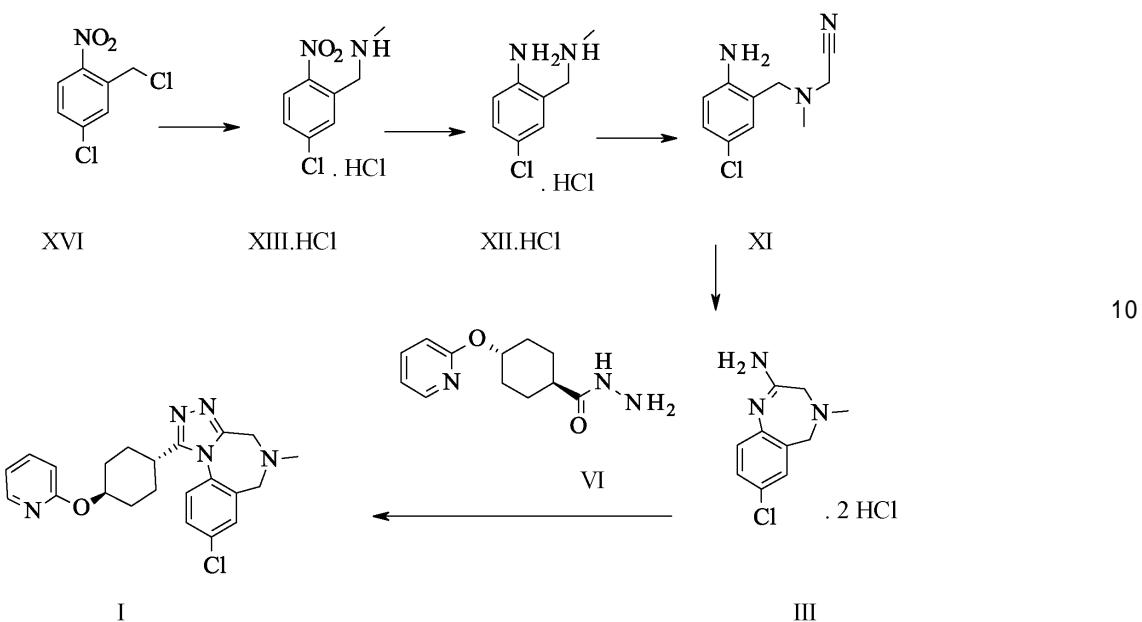
【化15】



【0130】

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：

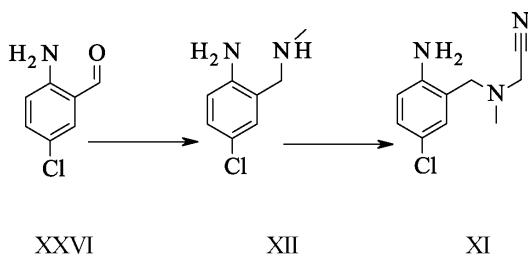
【化16】



【0131】

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

【化17】



【0132】

式X I I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⁸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XXV Iの化合物から式X 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、式X I I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XXV Iの化合物から式X 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。

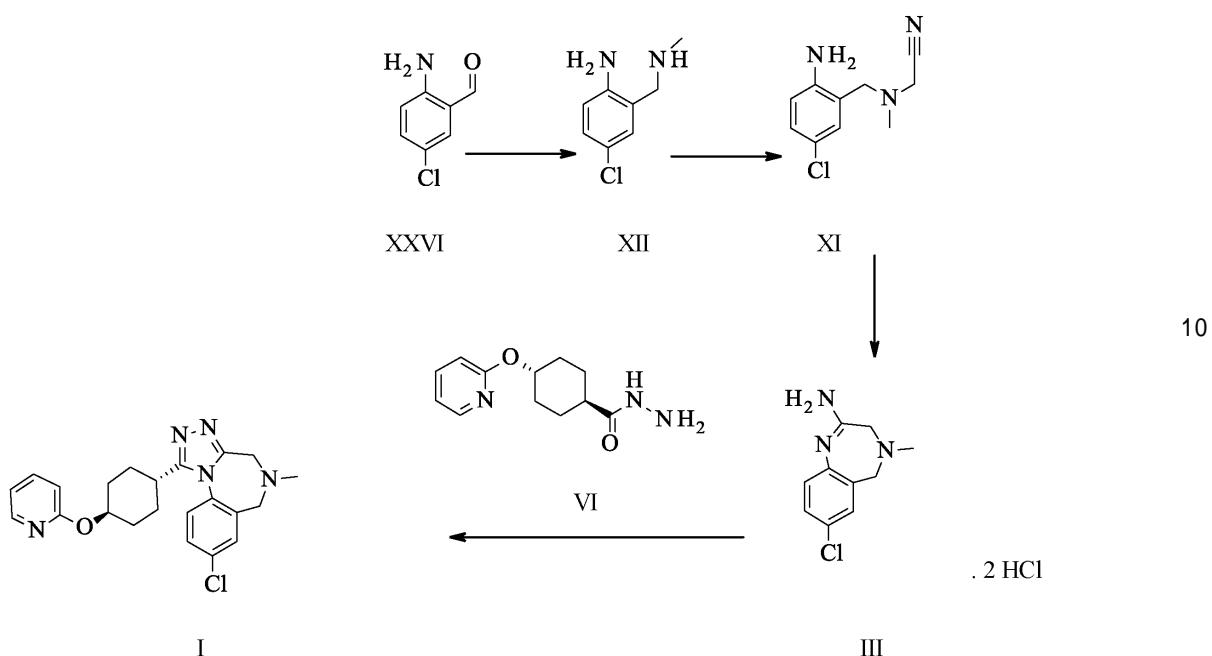
【0135】

本発明の特定の実施態様は、中間体X I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：

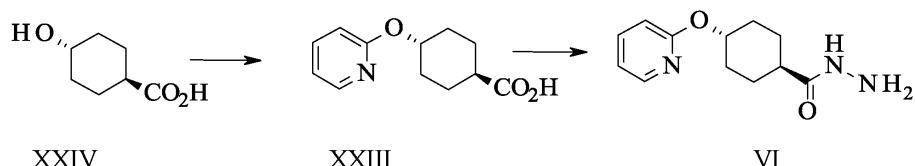
【化18】



【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XXIIIの化合物から式VI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XXIV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、ナトリウムtert-アミルアルコラート(tAmONa)、カリウムtert-アミルアルコラート(tAmOK)、ナトリウムtert-ブトキシド(tBuONa)、カリウムtert-ブトキシド(tBuOK)のような塩基、特定するとtAmONa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XXIV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、溶媒が、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)又はジメチルアセトアミド(DMA)、特定するとNMP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XXIV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、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

【0142】

本発明の特定の実施態様は、式XXIVの化合物から式XIX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。

【0143】

本発明の特定の実施態様は、式XXIVの化合物から式XIX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XXIV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

【0144】

本発明の特定の実施態様は、式XIX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、XXII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。

【0145】

本発明の特定の実施態様は、式XIX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、XXIIが、好適な塩基（トリエチルアミン、ヒューニッヒ塩基（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な、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

【0146】

本発明の特定の実施態様は、式XIX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、XXIIが、カルボニルジイミダゾール（carbonyldimidazole）（CDI）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。

【0147】

本発明の特定の実施態様は、式XIX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、反応が、好適な溶媒（DMF、NMP、THF、2-MeTHFのような、特定するとTHF）中で起こるプロセスに関する。

30

【0148】

本発明の特定の実施態様は、式XIX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、CDI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。

【0149】

本発明の特定の実施態様は、式XIX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、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CDI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

【0150】

本発明の特定の実施態様は、式XIX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、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。

【0151】

本発明の特定の実施態様は、式XIXの化合物から式VI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、アシリ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 CO_2 が除去されることができるプロセスに関する。

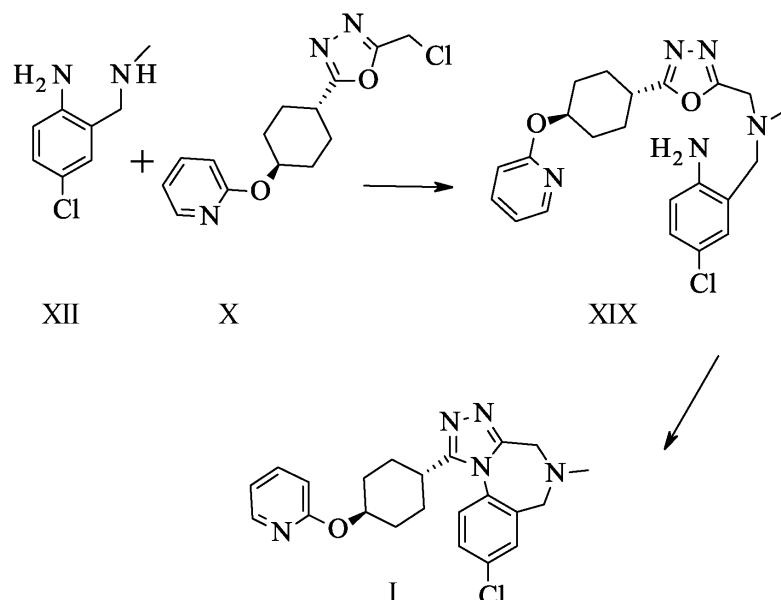
【0152】

本発明の特定の実施態様は、式 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、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 (V I') 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】



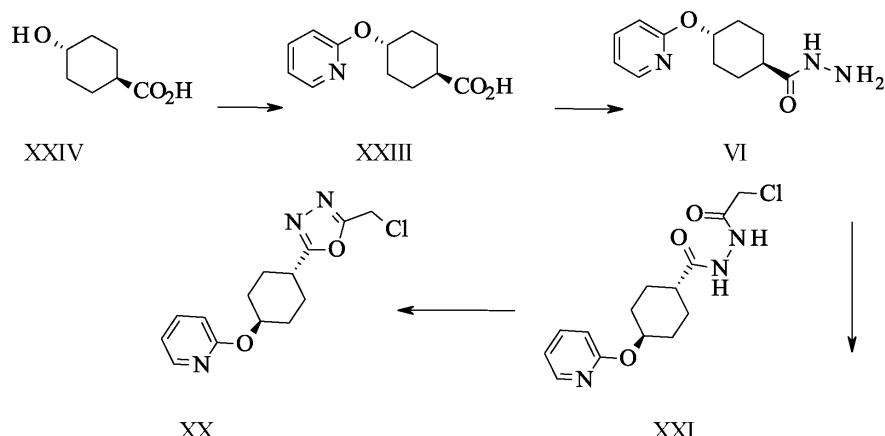
【0154】

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⁹。

【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】

10

20

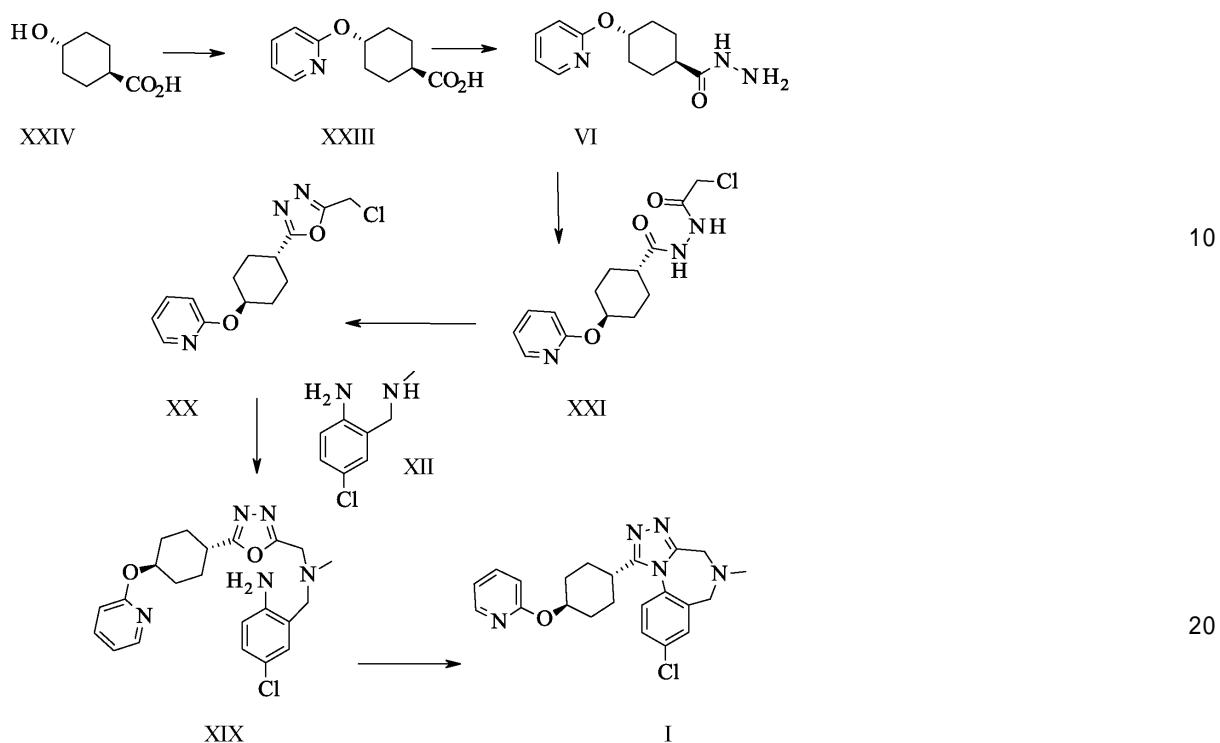
30

40

50

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22】



【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INT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23】



【0158】

本発明の特定の実施態様は、中間体化合物INT、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INTに関する。

【0159】

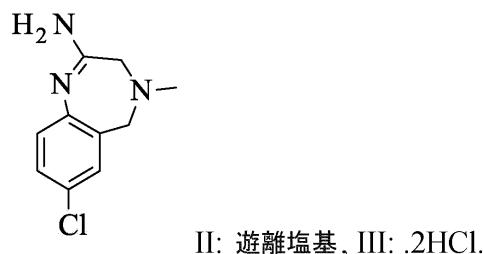
本発明の特定の実施態様は、式Iの化合物を合成するためのプロセスであって、式IIの化合物が中間体として形成されるプロセスに関する。

【0160】

本発明の特定の実施態様は、中間体化合物II、その互変異性体又は塩に関する：

40

【化24】



【0161】

10

本発明の特定の実施態様は、中間体化合物II又はその塩に関する。

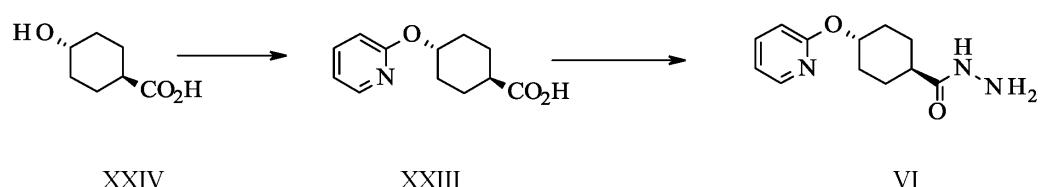
【0162】

本発明の特定の実施態様は、中間体化合物IIIに関する。

【0163】

本発明の特定の実施態様は、式VIの化合物を合成するためのプロセスに関する。

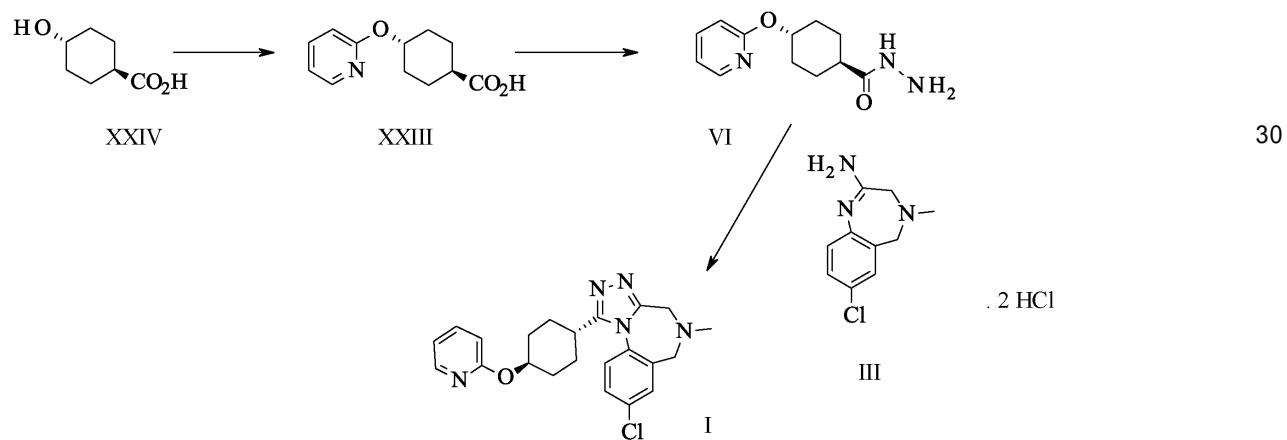
【化25】



【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26】



【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

【0168】

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

【図17】形態FのI R スペクトル

20

【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】

【0169】

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

【0170】

I の形態A

I (1 0 0 mg) を、密閉バイアル中、2 2 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 2 2 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。

【0171】

I の形態B

40

I (1 0 0 mg) を、密閉バイアル中、2 2 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 2 2 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。

【0172】

I の形態C

I (1 0 0 mg) を、密閉バイアル中、2 2 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 2 2 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で攪拌した。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、これはスパートル(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で攪拌した。1日攪拌後、API/形態C10mgを加え、スラリーをさらに22で攪拌した。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、溶液は攪拌下で沈殿を開始した。スラリーを、さらに攪拌下、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】

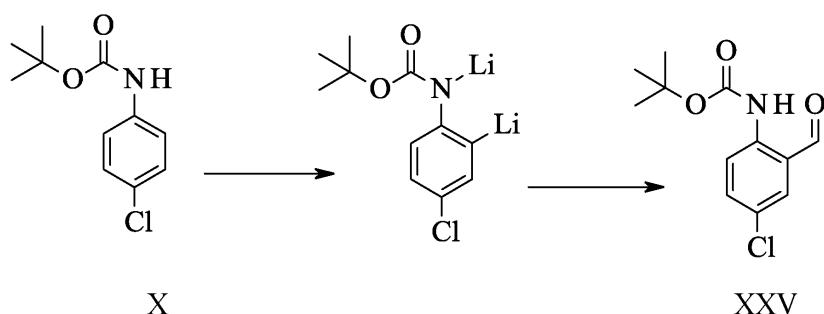
Iの形態H(三水和物)

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、攪拌することなく、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(4.0g、17.5mmol、Eq:1.00)をTHF(24.8g、28.0mL)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、37.9mmol、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(21.0mL、52

10

20

30

40

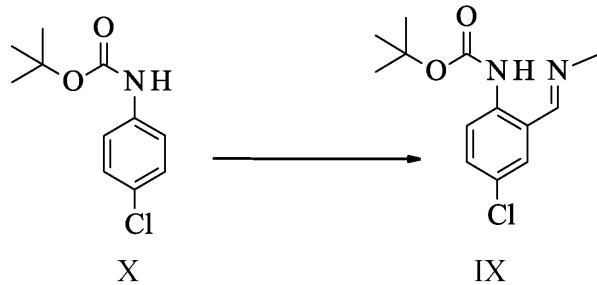
50

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、52.4 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) (20.7 g、28.0 mL) を加えた (0)。25% 塩化水素 (HCl) 水溶液 (178 g、14.9 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 (NaHCO₃) 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 (MgSO₄) 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、20.0 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】



MTBE プロセス

N-Boc-4-クロロアニリン (121 g、53.1 mmol、Eq: 1.00) を MTBE (64.8 g、87.5 mL) に溶解した。溶液を -25 に冷却した。T MEDA (72 g、92.9 mL、62.0 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 2.5 M n-ブチルリチウム (BuLi) (39.8 g、57.2 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 (52.6 g、47.0 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 (33.3 g、45.0 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和 NaCl 水溶液 (600 mL)、10% NaHCO₃ 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 55.0 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 (25.0 mL) で希釈した。EtOH 中 33% メチルアミン (15.0 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、51.1 mmol、Eq 50

：1.00)をテトラヒドロフラン(THF)(745g、840mL)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(129g、168mL、1.1mol、Eq:2.15)を加えた。ヘキサン中2.5M N-ブチルリチウム(613mL、1.53mol、Eq:3.00)を-30~-20で60分かけて加えた。-30で5時間後、DMF(112g、118mL、1.53mol、Eq:3.00)を-30~-20で45分かけて加えた。25%HCl(522g、435mL、3.58mol、Eq:7.0)を-30~0(pH4~5)で30分かけて加えた。水相を分離し、THF(106g、120mL)とヘキサン(79.1g、120mL)の混合物で抽出した。有機相を半飽和NaCl水溶液(240mL)、5%NaHCO₃水溶液(240mL)及び半飽和NaCl水溶液(240mL)で順次洗浄した。有機相を合わせ、約300mLまで濃縮し、2つに分けた。
10

【0181】

第1部をTHF(887g、1L)で希釈し、45/400mbar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285g(残留水:0.14%)を与えた。メタノール中9.8Mメチルアミン(36.5mL、358mmol、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。フィルターを冷(-10)メタノール(47.5g、60mL)で洗浄し、減圧下40で乾燥させて、標記化合物57gを明黄色の粉末として与えた。
20

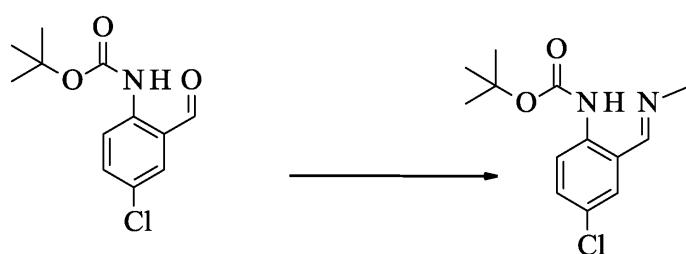
【0182】

第2部を45/200mbarでエタノールと共に共沸及び溶媒交換して、黄色の懸濁液281g(水:<0.1%)を与えた。メタノール中9.8Mメチルアミン(36.5mL、358mmol、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。フィルターを冷(-10)エタノール(47.4g、60mL)で洗浄し、減圧下40で乾燥させて、標記化合物51.5g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
30

【化29】



XXV

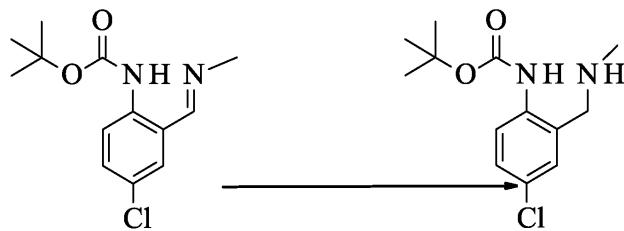
IX

40

tert-ブチル4-クロロ-2-ホルミルフェニルカルバマート(38g、149mmol、Eq:1.00)をメタノール(195g、247mL)に懸濁した。メタノール中9.8Mメチルアミン溶液(21.2mL、208mmol、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。フィルターを冷(-10)メタノール(15.0g、19.0mL)で洗浄し、減圧下(10mbar/50)で乾燥させて、標記化合物36.4gを白色の結晶性粉末として与えた。
50

【0184】

tert - プチル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30】



10

IX

VIII

tert - プチル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 (50 g、 184 mmol、 Eq: 1.00) をメタノール (253 g、 320 mL) と THF (142 g、 160 mL) の混合物に溶解した。溶液を RT まで冷ました。メタノール (MeOH) 中 40 % メチルアミン (14.4 g、 185 mmol、 Eq: 1.01) 、 続いて、酢酸 (AcOH) (22.0 g、 21.0 mL、 365 mmol、 Eq: 1.98) を加えた。 Venpure20-20 (水素化ホウ素ナトリウム (NaBH4) 20 % / 水酸化ナトリウム (NaOH) 20 % 水溶液、 35 g、 28.8 mL、 185 mmol、 Eq: 1.00) を 0 ~ 60 分間加えた。 30 分後、アセトン (21.4 g、 27.0 mL、 366 mmol、 Eq: 1.99) を 0 ~ 30 分かけて加えた。 0 ~ 0.5 時間後、反応混合物を 5 % Na2CO3 水溶液 (500 mL) 、半飽和 NaCl 水溶液 (125 mL) 及び MTBE (370 g、 500 mL) からなる混合物に加えた。有機相を分離し、 10 % NaCl 水溶液 (210 g、 200 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、 MTBE (370 g、 500 mL) で 2 回洗浄した。有機相を廃棄した。 MTBE (0.5 L) を加え、 32 % NaOH 水溶液 (41.9 g、 31 mL、 335 mmol、 Eq: 1.82) の添加によって pH を 12 ~ 13 に調整した。水相を分離し、 MTBE (250 mL) で抽出した。有機相を合わせ、飽和 NaHCO3 水溶液 (209 g、 200 mL) 及び 10 % NaCl 水溶液 (210 g、 200 mL) (pH: 7 ~ 8) で洗浄した。粗生成物溶液を約半分の容量に濃縮した (KFT < 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 51 g (高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって > 99.5 a % 、約 8 % の残留 MTBE を含有する) を与えた。粗生成物溶液を酢酸エチル (AcOEt) 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。

【0185】

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

【0186】

tert - プチル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 40 ~ 2 - プロパノール (3.92 g、 5 mL) に溶解した。清澄な溶液を RT まで冷まし、水 (3.00 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。 30 分後、水 (7.00 g、 7 mL) を 10 分かけて滴下した。白色の懸濁液を RT 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、 40 / 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。

【0187】

代替的に、 tert - プチル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、 7.29 mmol、 Eq: 1) をメタノール (20 mL) に懸濁した。 5 % Pt / C (185 mg) を加え、混合物を水素 (5 bar) で加圧し、 RT 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 - プチルN - [4 - ク

20

30

30

40

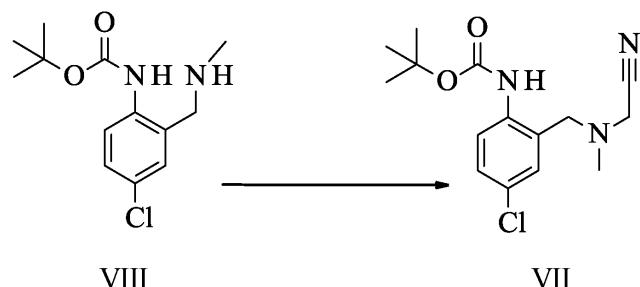
50

□□ - 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。

[0 1 8 8]

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VII

【化 3 1】

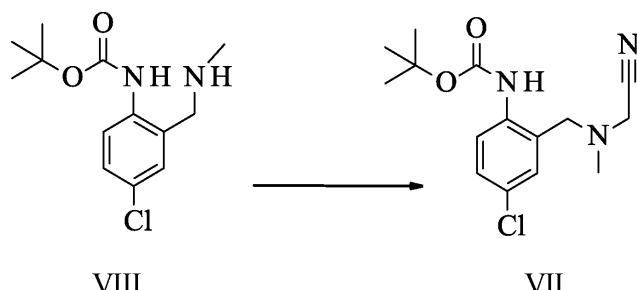


tert-ブチルN-[4-クロロ-2-(メチルアミノメチル)フェニル]カルバマート(49.9 g, 184 mmol, Eq: 1.00)をAcOEt(226 g, 250 mL)に溶解した。炭酸水素ナトリウム(16.6 g, 198 mmol, Eq: 1.07)及びヨウ化カリウム(KI)(6 g, 36.0 mmol, Eq: 0.196)を一度に加えた。2-クロロアセトニトリル(15.4 g, 13.0 mL, 200 mmol, Eq: 1.09)を一度に加え、反応混合物を還流下で15時間加熱した(<2%出発物質)。反応混合物をRTまで冷ました。10%NaCl水溶液(262 g, 250 mL)を加えた。有機相を分離し、半飽和NaHCO₃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)と共に一晩攪拌した。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℃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℃で2時間攪拌した。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、60/5 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。

〔 0 1 8 9 〕

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]フェニルカルバムート

【化 3 2】



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に

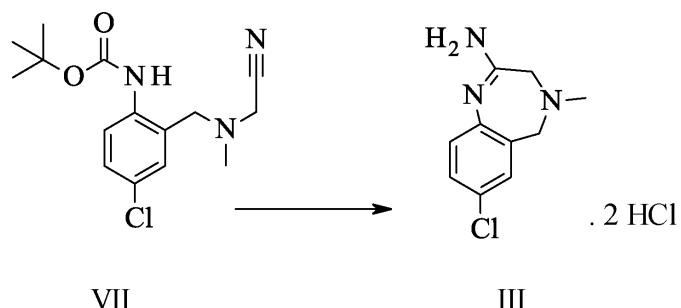
加熱し(油浴80°C)、一晩攪拌した。反応混合物をRTまで冷まし、水(22.5g、22.5mL)を加えた。有機相を分離し、半飽和NaHCO₃水溶液(22.5mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(22.5mL)及び水(22.5g、22.5mL)で洗浄した。有機相を減圧下(45/180mbar、約50mL)で約半分の容量に濃縮した。粗生成物溶液を2-プロパノールに溶媒交換した(最終容量約30mL)。2-プロパノール溶液に種晶添加し、RTで1時間攪拌し、次いで、白色の懸濁液を0~2°Cに冷却し、さらに1時間攪拌し、ガラス焼結漏斗で濾過した。結晶を冷2-プロパノール(7.84g、10mL)で洗浄し、一定重量まで乾燥させて(5mbar/50°C)、標記化合物8.8gを白色の結晶性粉末として与えた。

【0190】

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-アミンニ
塩酸塩II

【化33】



20

2-プロパノール(312g、400mL)を20~25°Cで反応器中に投入した。塩化アセチル(ACC1)(255g、231mL、3.22mol、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°C)溶液(468g、600mL)を、温度を20~40°C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°Cで2時間後、ACC1(127g、115mL、1.6mol、Eq: 4.97)を35~40°Cで滴下した。40°Cで4時間後、ACC1(127g、115mL、1.6mol、Eq: 4.97)を35~40°Cで加えた。懸濁液を40°Cで一晩攪拌した。反応混合物を、減圧下、T_j=60°Cで約400mL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(936g、1.21)に溶媒交換し、RTで>1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、フィルターケーキを2-プロパノール(195g、250mL)で洗浄した。結晶を60/10mbarで乾燥させて、生成物85.8gを白色の結晶として与えた(HPLCにより純度99.2a%)。

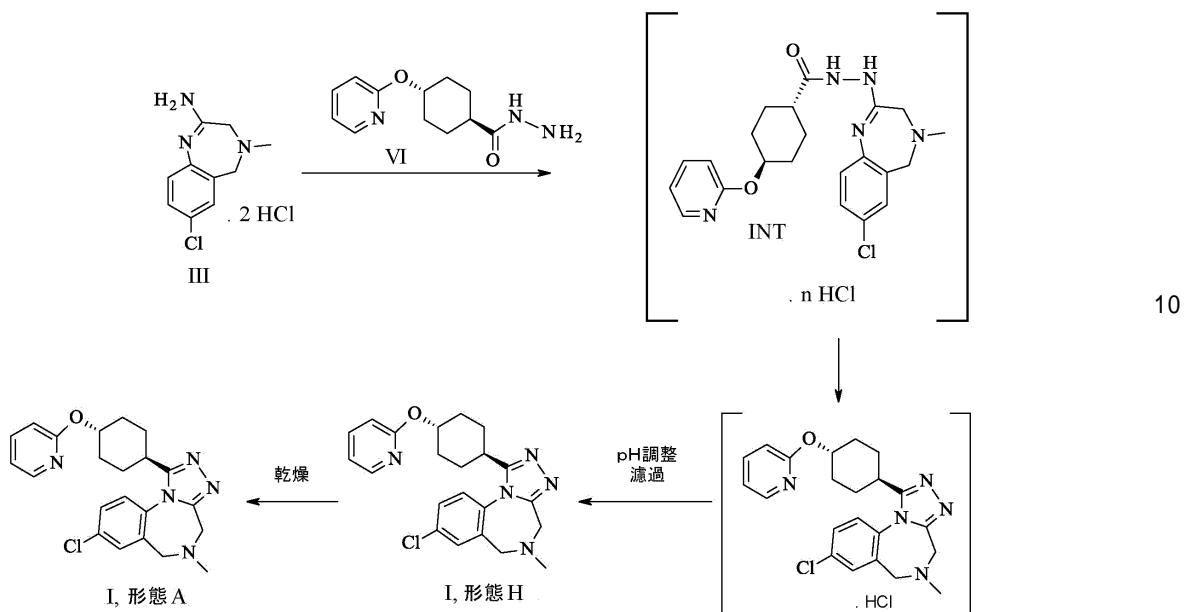
【0191】

30

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A

40

【化34】



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 (92.3 g, 326 mmol, Eq: 1.00) 及び 4 - (2 - ピリジルオキシ) シクロヘキサンカルボヒドロジド (76.8 g, 326 mmol, Eq: 1.00) を反応器中に投入し、続いて、2 - プロパノール (504 g, 646 mL) を投入した。懸濁液を還流下 80 ~ 83 で 18 時間加熱した (アミジン及び中間体の完全な変換まで)。水 (775 g, 775 mL) を加えながら、反応混合物を RT まで冷ました。ほとんど清澄な溶液を濾過した。濾液を水 (24.9 g, 24.9 mL) で洗浄して、粗生成物溶液 1.5 L (pH 4) を与えた。

【0192】

濾液 (1.5 L) を、2つの部分: 1 L を反応器 B (理論上 217 mmol) に、0.5 L を反応器 A (理論上 109 mmol) に分けた。

【0193】

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 50 / 10 mbar で乾燥させて、I . HCl を与える。

【0194】

反応器 A、pH 9 ~ 10 の結晶化。- 1.7 当量の NaOH

8 % NaOH 水溶液 (約 95 g、約 1.7 当量に相当する) を、温度を 20 ~ 25 の間の温度に維持しながら 15 分かけて加えた (79 g の添加で自然発生的な結晶化、添加の最後に pH 10)。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)。明黄色の懸濁液を RT で 1.5 時間攪拌し、30 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 (123 mL) 及び水 (42.0 g, 42 mL) で洗浄し、減圧下 60 で乾燥させて、標記化合物 38.4 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、HPLC により純度 99.3 a%、0.4 a% の式 VI の化合物)。

【0195】

反応器 B、pH 12 の結晶化:

温度を 20 ~ 25 に維持しながら、30 分かけて、約 8 % NaOH 水溶液 222 g (約 2 当量) の添加によって pH を 12 に設定した (201 g の添加後に pH 10 ~ 11

10

20

30

40

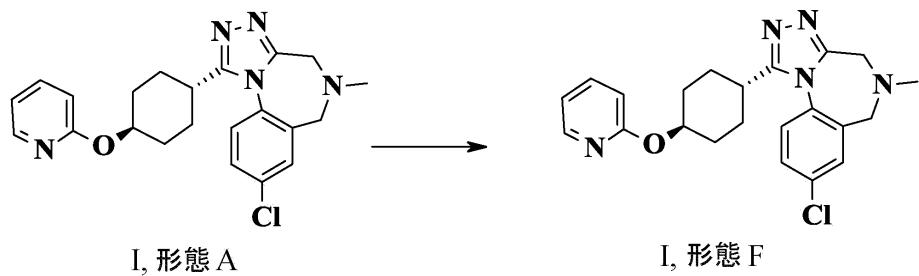
50

、 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 V I' 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）。

〔 0 1 9 6 〕

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 3 5 】



8 - クロロ - 5 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピリジルオキシ) シクロヘキシリ] - 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。

【 0 1 9 7 】

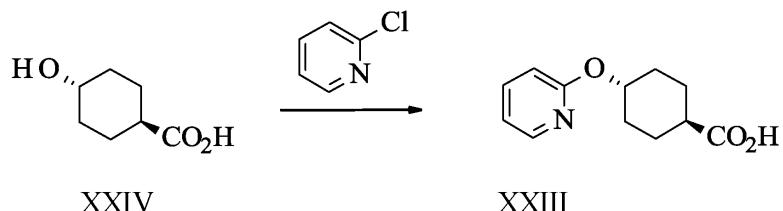
8 - クロロ - 5 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピリジルオキシ) シクロヘキシル] - 4 , 6 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ベンゾジアゼピン I 、
形態 F

8 - クロロ - 5 - メチル - 1 - [4 - (2 - ピリジルオキシ) シクロヘキシリ] - 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 - 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。

〔 0 1 9 8 〕

trans-4-(2-ピリジルオキシ)シクロヘキサンカルボン酸 X X I I I

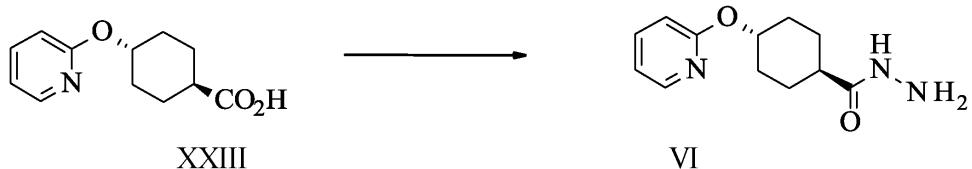
【化 3 6】



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 pH 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。

【 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】

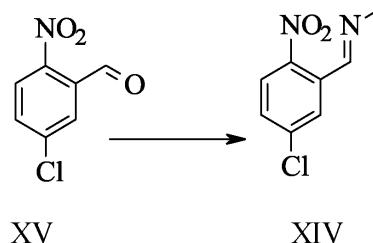


1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)(215g, 1.32mol, Eq: 1.21)を20℃でTHF(1.07kg, 1.2L)に懸濁した。THF(1.07kg, 1.2L, Eq: -)中のtrans-4-(2-ピリジルオキシ)シクロヘキサンカルボン酸(243g, 1.1mol, Eq: 1.00)の溶液を70分間かけて加えた。16時間後、反応混合物を脱気した(真空/N₂サイクル)。溶媒約100mLを減圧下Tr<30℃で留去した。得られた活性化酸溶液を、15~25℃で、THF(1.07kg, 1.3L)/水(1.2kg, 1.3L)中のヒドラジン-水和物(75.2g, 73mL, 1.5mol, Eq: 1.4)の溶液に加えた。20~25℃で>2時間攪拌した後、水3.5Lを連続して添加しながら、溶媒3.2LをTj50~55℃/300~200mbarで蒸留した。得られた懸濁液をRTで一晩攪拌し、濾過した。フィルター-ケーキを水(750g, 0.75L)で洗浄し、減圧下50℃で乾燥させて、標記化合物223g(HPLCにより98.9a%, 0.4%の式VI'の化合物)を与えた。

[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38】



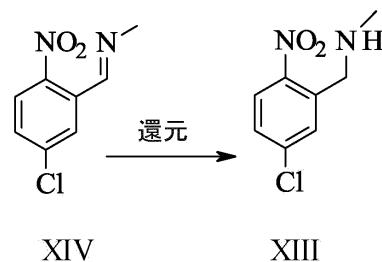
10

5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (4.5 g, 24.3 mmol, Eq: 1.00) を MeOH 中 2M メチルアミン (14.1 g, 18.0 mL, 36.0 mmol, Eq: 1.48) で処理した。反応混合物を RT で 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮して、標記化合物 4.8.06 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。

【0201】

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

【化39】



20

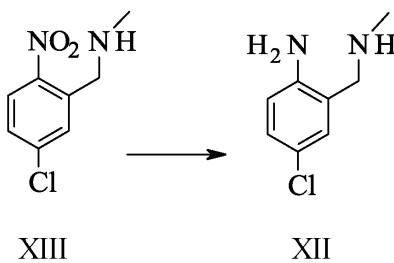
(E)-N-(5-クロロ-2-ニトロベンジリデン)メタンイミン (4.7.5 g, 23.9 mmol, Eq: 1.00) をメタノール (44.7 g, 56.5 mL) に溶解した。溶液を 0 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (7.64 g, 19.4 mmol, Eq: 0.811) を 2.5 分かけて少しづつ加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌した (約 98% の変換)。さらなる水素化ホウ素ナトリウム (1.77 g, 44.9 mmol, Eq: 0.19) を加え、反応混合物を 3 時間攪拌した。溶媒をジクロロメタン (DCM) に交換し (最終容量約 400 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) で洗浄した。水相を分離し、DCM (31.8 g、240 mL) で 2 回抽出した。有機相を半飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 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 (MgSO₄) 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。

30

【0202】

4-クロロ-2-(メチルアミノメチル)アニリン X II

【化40】



40

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, 10.9 mmol, Eq: 1) をメタノール (69.0 mL) に溶解し、46% ラネーニッケル (6.9

50

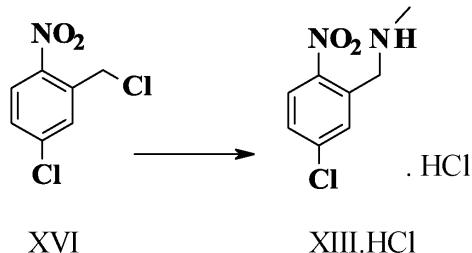
1 g、5.5 mmol、0.5当量)を加え、混合物を水素雰囲気下(1 bar)RTで搅拌した。反応の完了後、懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗標記化合物1.9 gを与えた。

【 0 2 0 3 】

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 × I I I

. H C 1

【化 4 1】

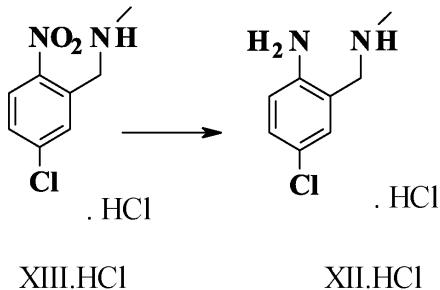


メタノール中 4.0 % メチルアミン (90.0 mL, 88.2 mmol, Eq: 12.1) を反応器中に投入し、MeOH (94.8 g, 120 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - (クロロメチル) - 1 - ニトロベンゼン (15 g, 72.8 mmol, Eq: 1.00) の溶液を RT で 50 分間かけて滴下した。明黄色の溶液を RT で 5.5 時間攪拌した (反応の完了まで)。反応混合物を減圧下で濃縮して黄色の固体 21.5 g を与え、これを AcOEt (108 g, 120 mL) 中に取った。得られた懸濁液を濾過した。フィルターケーキ (メチルアミン塩酸塩) 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 で一晩攪拌した。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。

【 0 2 0 4 】

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 4 2】



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 (5.0 g, 20.8 mmol, Eq: 1) をメタノール (79.0 mL) に溶解し、46% ラネーニッケル (1.3 g, 1.04 mmol, 0.5 当量) を加え、混合物を水素雰囲気下 (1 bar) RT で攪拌した。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 をえた。

(0 2 0 5)

粗生成物を結晶化することができる：

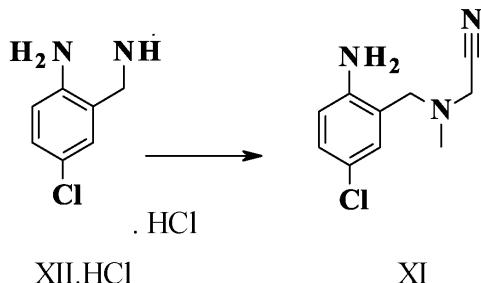
【 0 2 0 6 】

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。

【 0 2 0 7 】

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

【化 4 3】

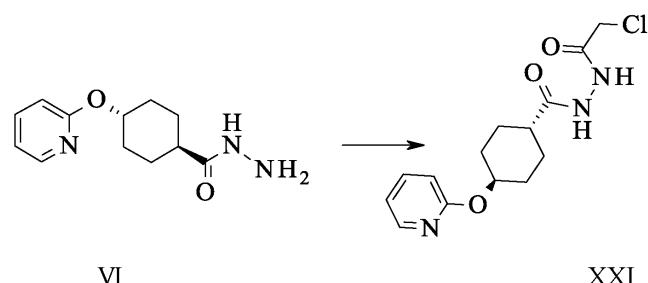


4 - クロロ - 2 - ((メチルアミノ) メチル) アニリン塩酸塩 (10 g、 48.3 mmol 、 Eq : 1.00) をアセトニトリル (78.0 g、 100 mL) に懸濁した。炭酸水素ナトリウム (8.92 g、 106 mmol 、 Eq : 2.2) を加え、懸濁液を 85 °C に加熱した。 2 - クロロアセトニトリル (3.91 g、 3.28 mL、 50.7 mmol 、 Eq : 1.05) を加え、反応混合物を 24 時間攪拌した。反応混合物を RT まで冷まし、水 (150 g、 150 mL) を加えた。トルエン (173 g、 200 mL) を加え、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 NaHCO₃ 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、MgSO₄ 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 XII 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。

[0 2 0 8]

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XXI

【化 4 4】



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

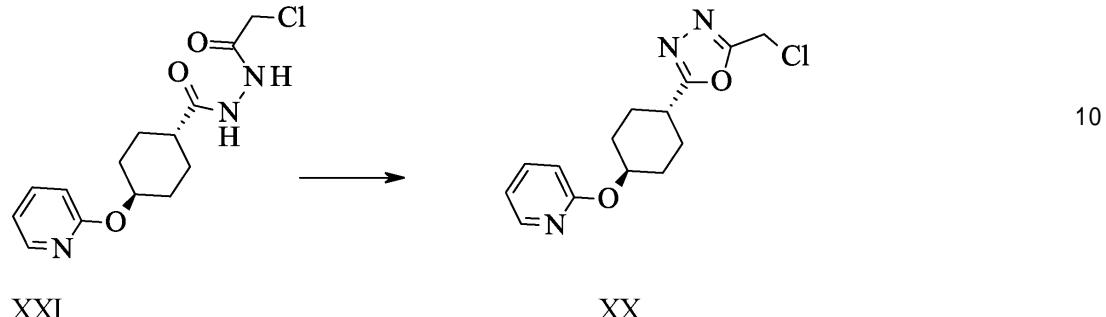
1 時間後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを冷ジクロロメタン (40 mL) で洗浄し、減圧下 40 °C で乾燥させて、標記化合物 5.1 g を与えた。

[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 XX

【化 4 5】



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イド (4.4 g, 14.1 mmol, Eq: 1.00) をアセトニトリル (25.7 g, 33.0 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 (48.8 g, 28.7 mL, 16.9 mmol, Eq: 1.2) を 30 分かけて加えた。>95% の変換まで反応物を RT で攪拌した (>15 時間)。得られた溶液を 0 ℃ に冷却し、水 (4.40 g, 44.0 mL) 中の炭酸水素ナトリウム (27.0 g, 32.2 mmol, Eq: 2.28) の溶液を加え、続いて、ジクロロメタン (43.7 g, 33.0 mL) を加えた。水相をジクロロメタン (66.2 g, 50.0 mL) で 2 回抽出した。有機相を半飽和 NaCl 水溶液 (5.0 mL) で順次洗浄した。有機相を合わせ、MgSO₄ 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。

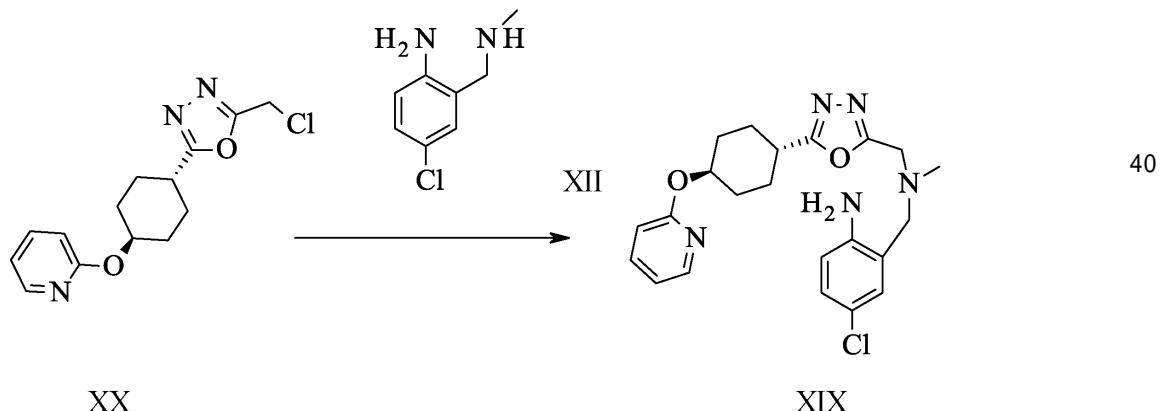
[0 2 1 0]

結晶化：粗生成物（39.0 g）をイソプロパノールから結晶化して、標記化合物 19.08 g を与えた。

[0 2 1 1]

trans - 4 - クロロ - 2 - [[メチル - [[5 - [4 - (2 - ピリジルオキシ) シクロヘキシリ] - 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 IX

【化 4 6】



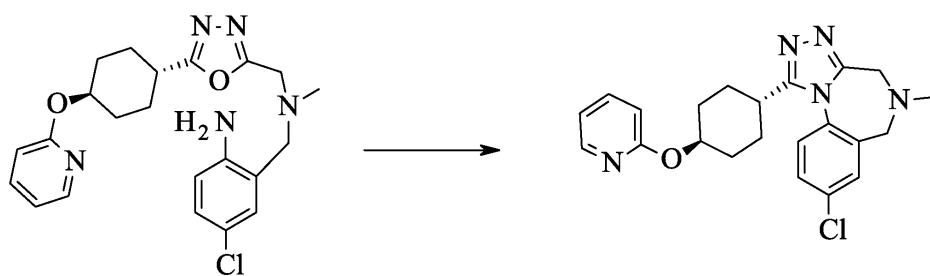
trans-2-(クロロメチル)-5-[4-(2-ピリジルオキシ)シクロヘキシル]-1,3,4-オキサジアゾール (6.7 g, 21.9 mmol, Eq: 1.00)、4-クロロ-

クロロ - 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 - 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 時間攪拌した。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 (NH₄Cl) 水溶液 (2 5 . 0 mL) 、 1 0 % NaCl 水溶液 (2 5 . 0 mL) 及び飽和 NaCl 水溶液 (2 5 . 0 mL) で順次洗浄した。有機相を合わせ、 MgSO₄ で乾燥させ、 濾過した。濾液をシリカゲル (SiO₂) 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 】



XIX

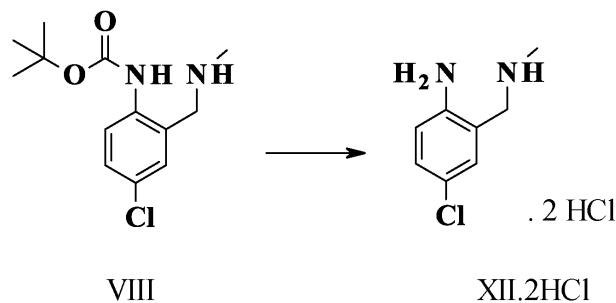
I

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 NaHCO₃ 水溶液 (2 5 mL) を加え (pH = 8) 、 混合物を 1 5 分間攪拌した (黄色の懸濁液の形成)。水 (2 5 . 0 g 、 2 5 mL) 及び AcOEt (3 6 . 1 g 、 4 0 mL) を加えた。 3 0 分間攪拌後、 水相を分離し、 AcOEt (1 8 . 0 g 、 2 0 mL) で抽出した。有機相を飽和 NaCl 水溶液 (1 7 mL) (pH ~ 7) で 2 回洗浄した。有機相を合わせ、 MgSO₄ 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 時間攪拌した。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

【 0 2 1 3 】

4 - クロロ - 2 - (メチルアミノメチル) アニリンニ塩酸塩 X I I . 2 HCl

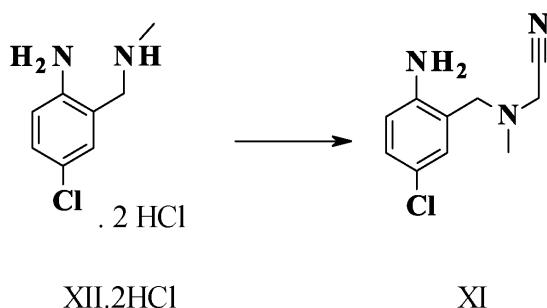
【化 4 8】



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、3.69 mmol, Eq: 1.00)をAcOEt(4.5 g、5.00 mL)に溶解した。AcOEt中4M HCl(4.62 mL, 18.5 mmol, Eq: 5.00)を加えた。得られた懸濁液を40°Cで一晩加熱した。懸濁液をRT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AcOEt(20 mL)で洗浄し、減圧下50°C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 49】

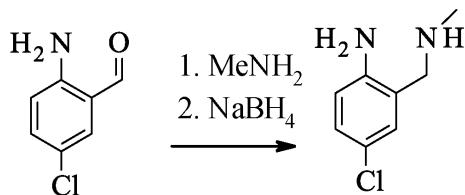


先の工程からの 4 - クロロ - 2 - ((メチルアミノ) メチル) アニリンニ塩酸塩 (0 . 8 g、 3 . 2 8 mmol、 Eq : 1 . 0 0) をアセトニトリル (6 . 2 4 g、 8 . 0 0 mL) に懸濁した。炭酸水素ナトリウム (8 8 3 mg、 1 0 . 5 mmol、 Eq : 3 . 2) を加えた。白色の懸濁液を 8 5 に加熱した。 2 - クロロアセトニトリル (2 6 6 mg、 2 2 3 μ l、 3 . 4 5 mmol、 Eq : 1 . 0 5) を加え、 8 5 で一晩攪拌した。反応混合物を R T まで冷まし、水 (1 2 . 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 NaHCO₃ 水溶液 (8 . 0 0 mL) 及び半飽和 NaCl (8 . 0 0 mL) で洗浄し、 MgSO₄ 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 MTBE (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。

〔 0 2 1 5 〕

4 - クロロ - 2 - (メチルアミノメチル) アニリン X II

【化 5 0】



XXVI

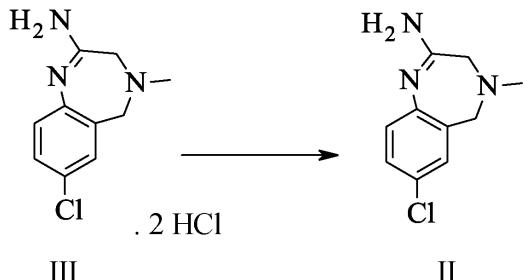
XII

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 μ l、 6 . 2 3 mmol、 Eq : 2 . 0 0) を 加え、 黄色の 溶液 を R T で 1 時間 搅拌 した。 NaBH₄ (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 搅拌 した。 酢酸エチル (1 8 . 0 g、 2 0 mL) 及び 半飽和 NaCl 水溶液 (2 0 mL) を 加えた。 有機相 を 分離 し、 MgSO₄ 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
I

【化 5 1】



III

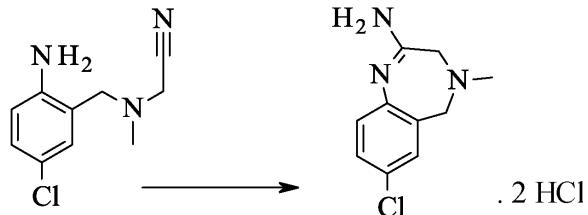
II

7 - クロロ - 4 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [e] [1 , 4] ジアゼビン - 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 分間攪拌した。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 ₄ 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】



xi

III

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 4M 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。

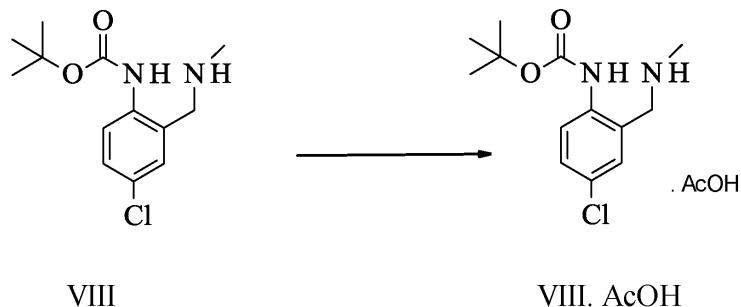
【 0218 】

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 の化合物にことができる。

【 0219 】

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 53 】



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。

【 0220 】

- 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

10

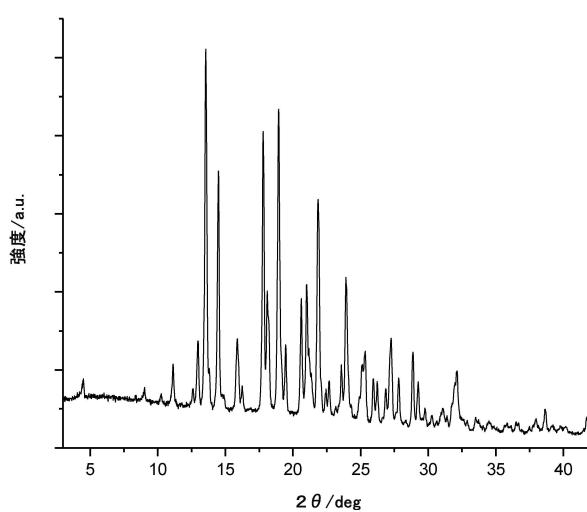
20

30

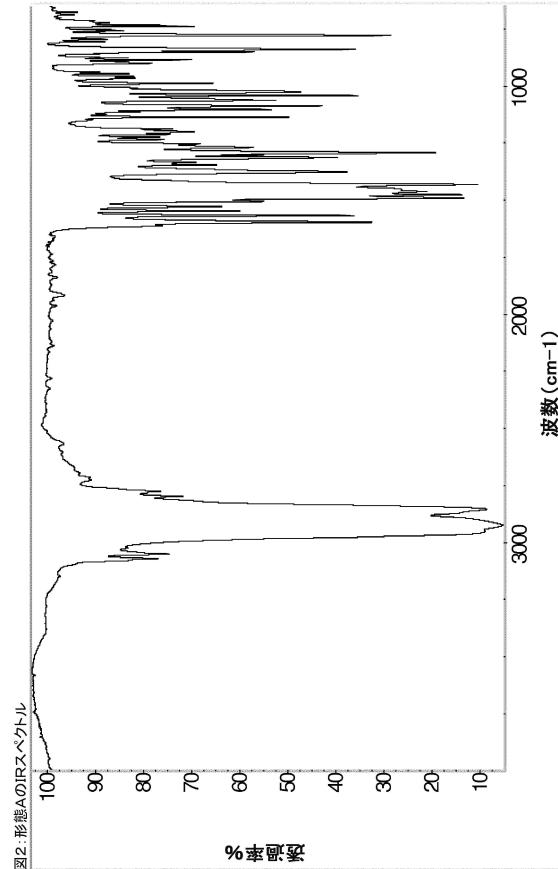
40

【図1】

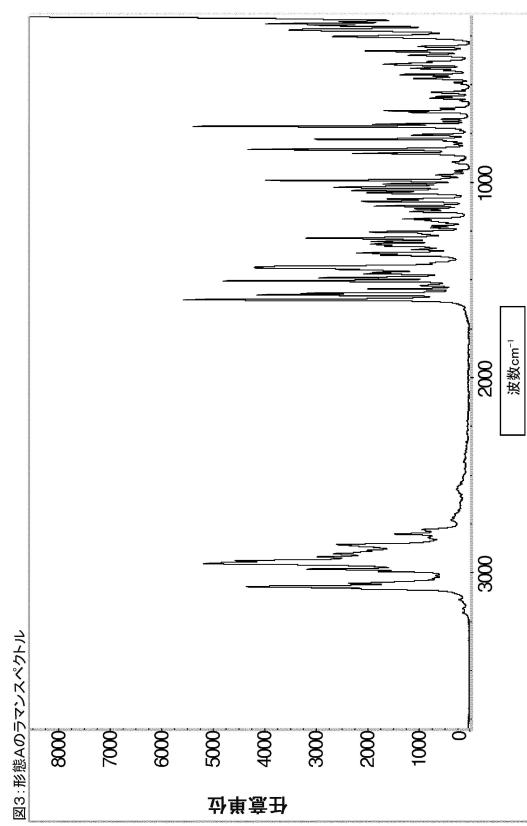
図1:形態AのXRPDパターン



【図2】

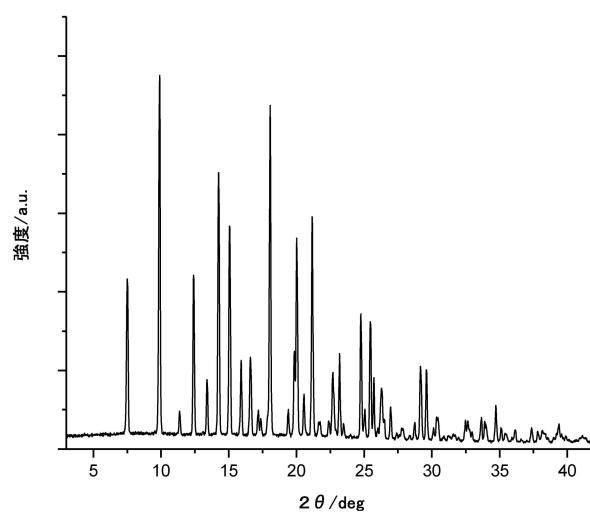


【図3】

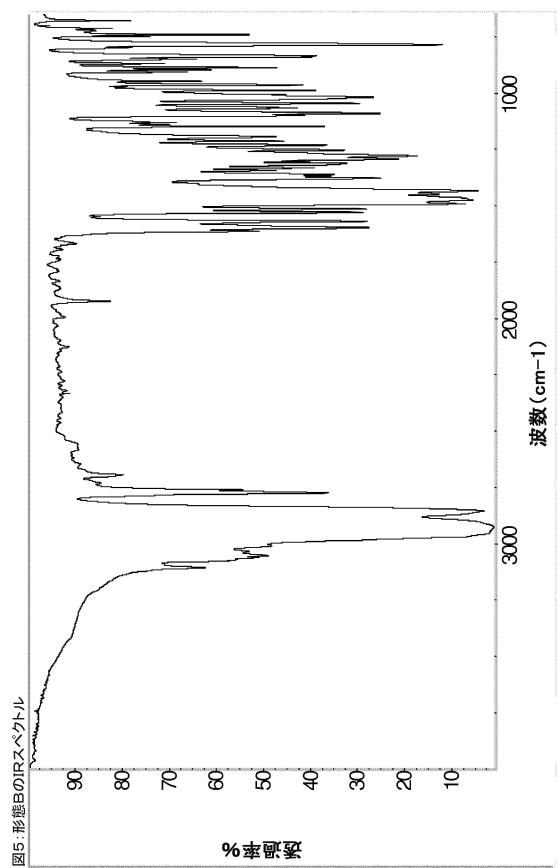


【図4】

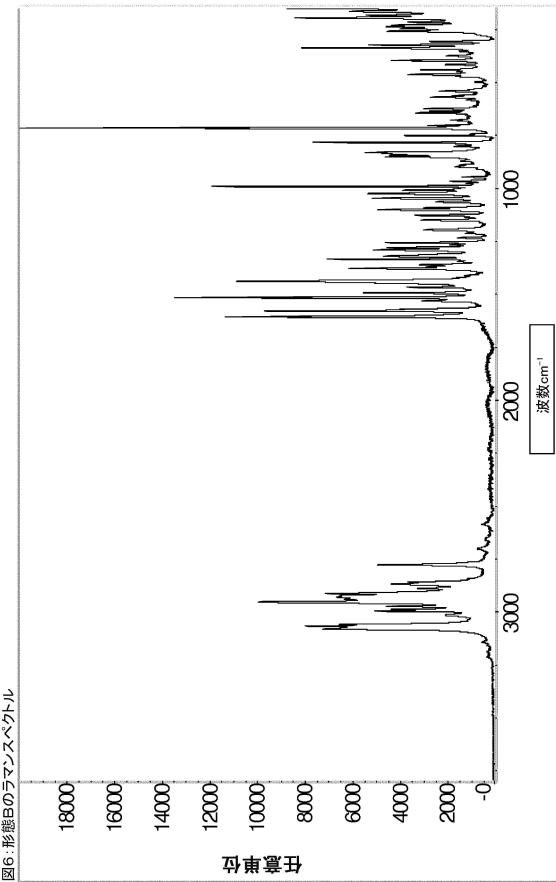
図4:形態BのXRPDパターン



【図5】

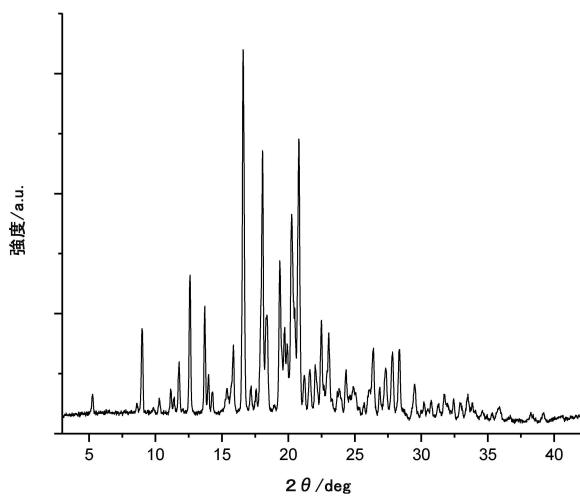


【図6】

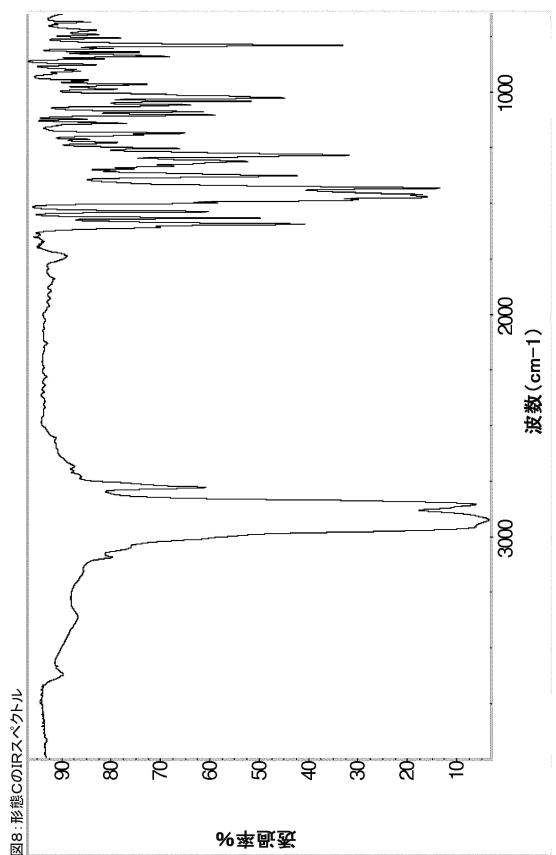


【図7】

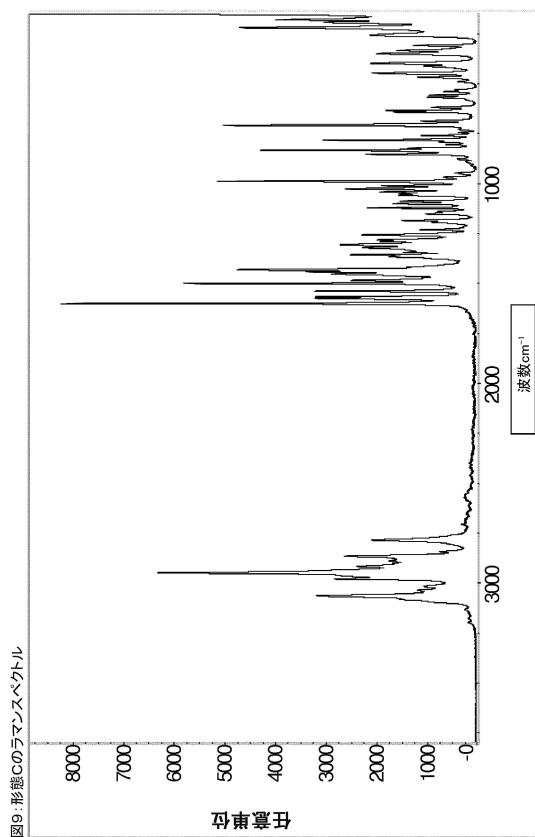
図7:形態CのXRPDパターン



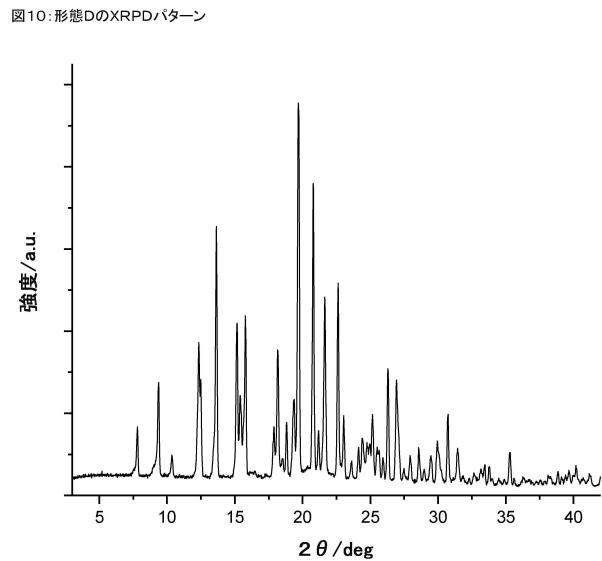
【図8】



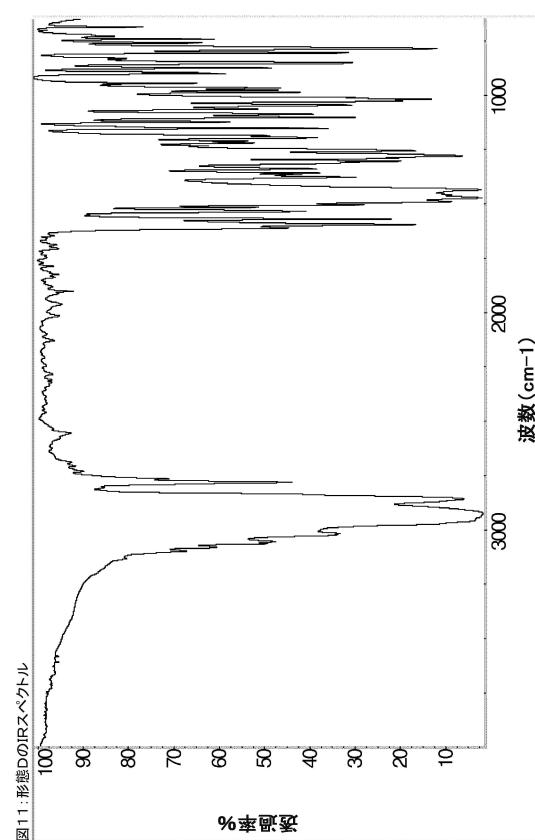
【図9】



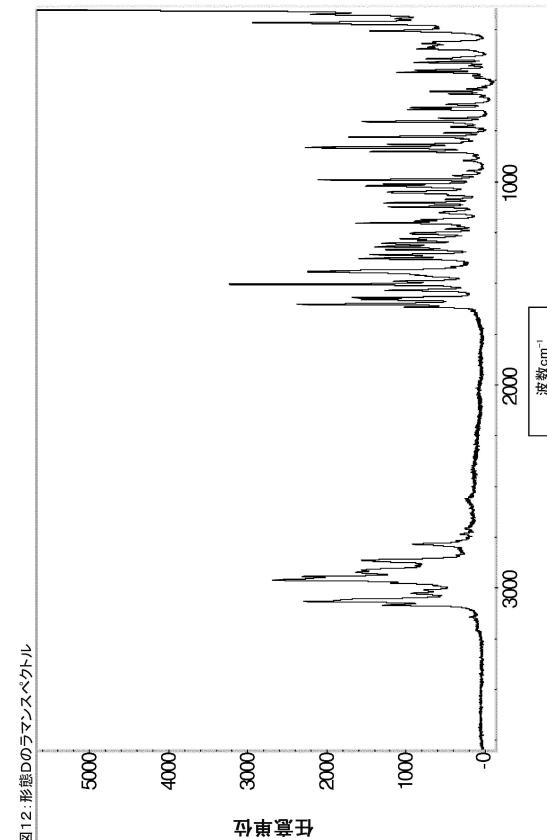
【図10】



【図11】

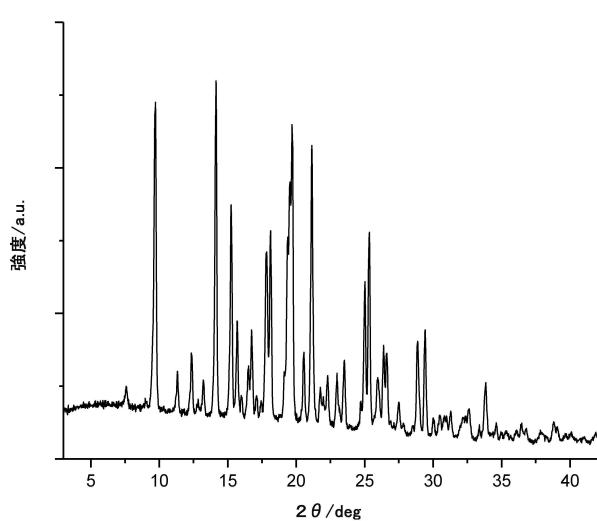


【図12】



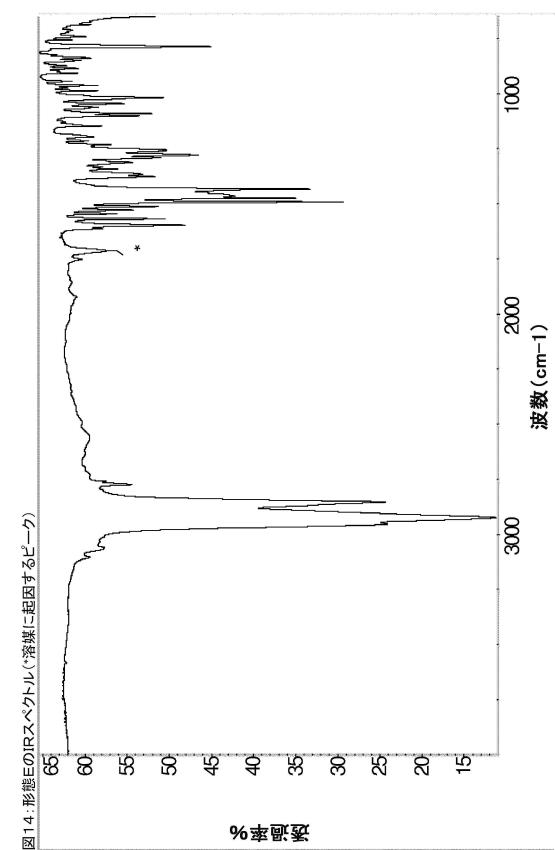
【図13】

図13:形態EのXRPDパターン

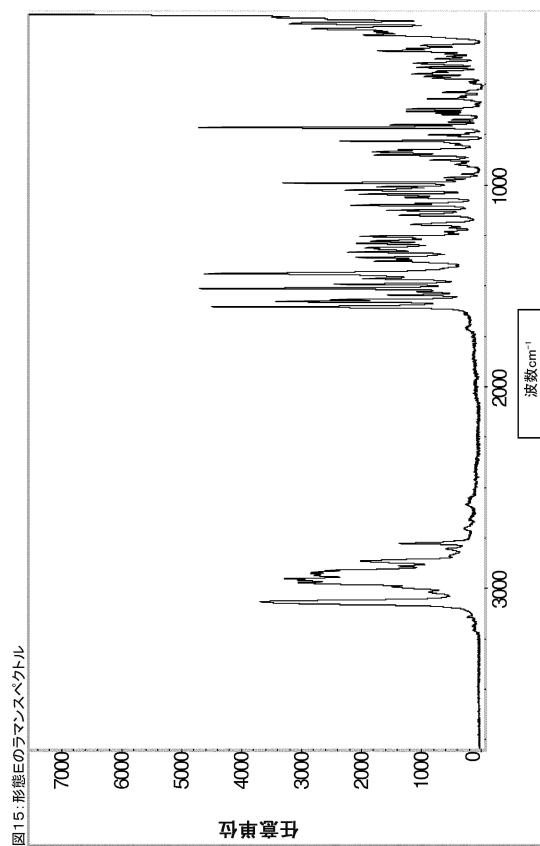


【図14】

図14:形態EのIRスペクトル(溶媒に起因するピーク)

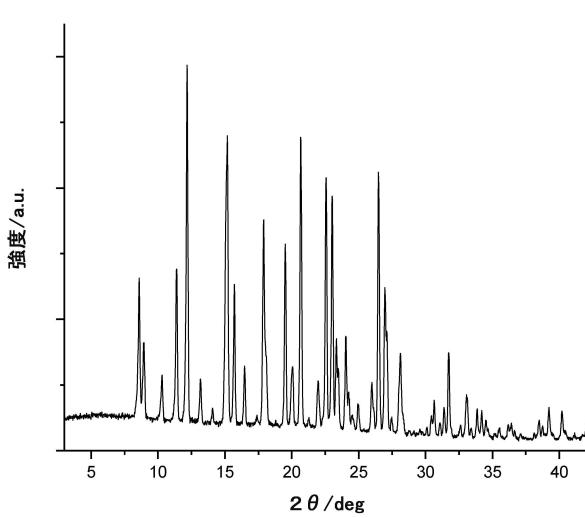


【図15】

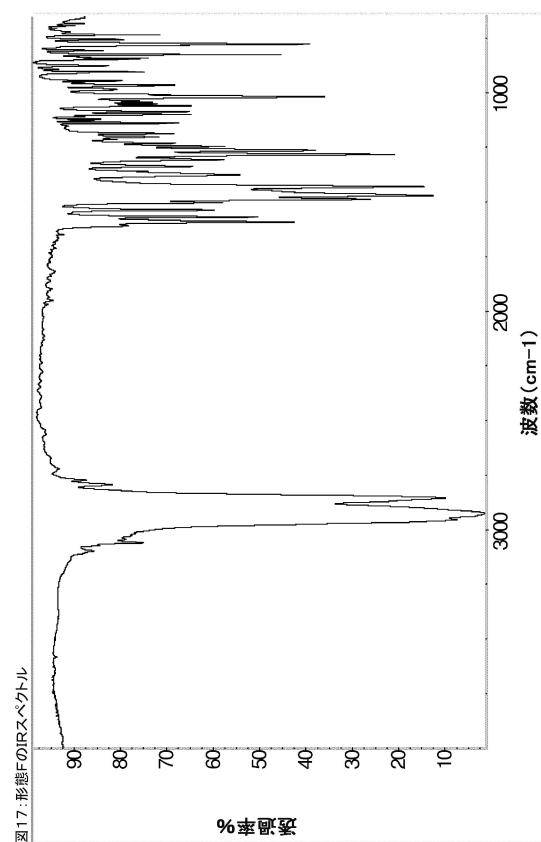


【図16】

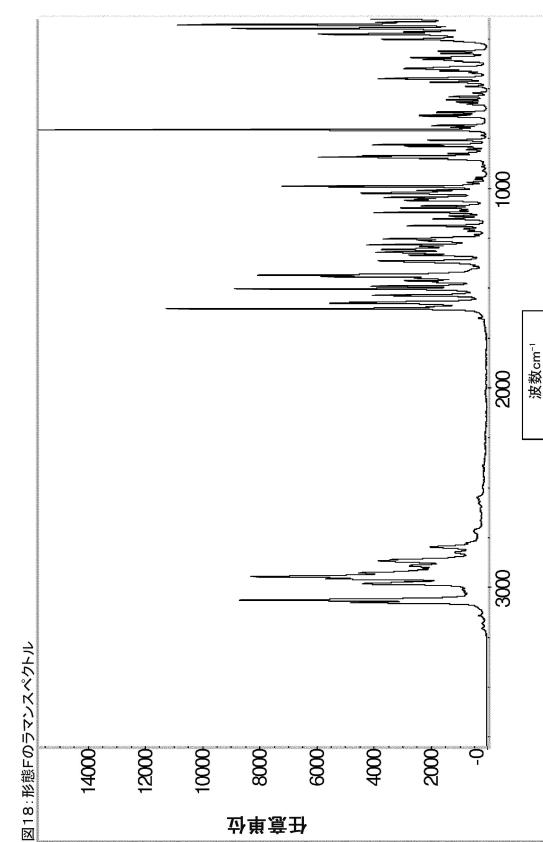
図16:形態FのXRPDパターン



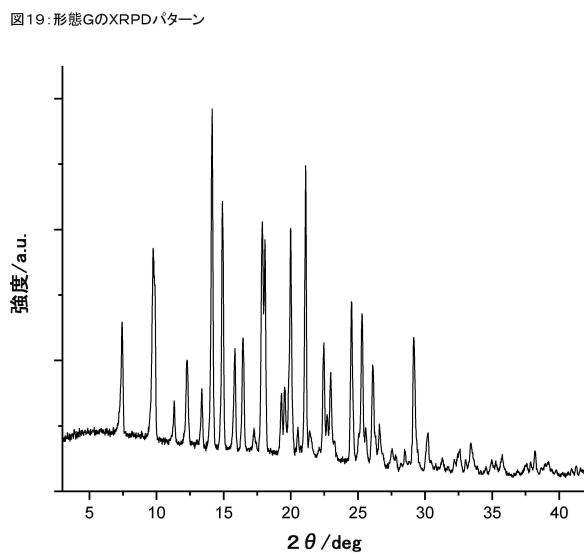
【図17】



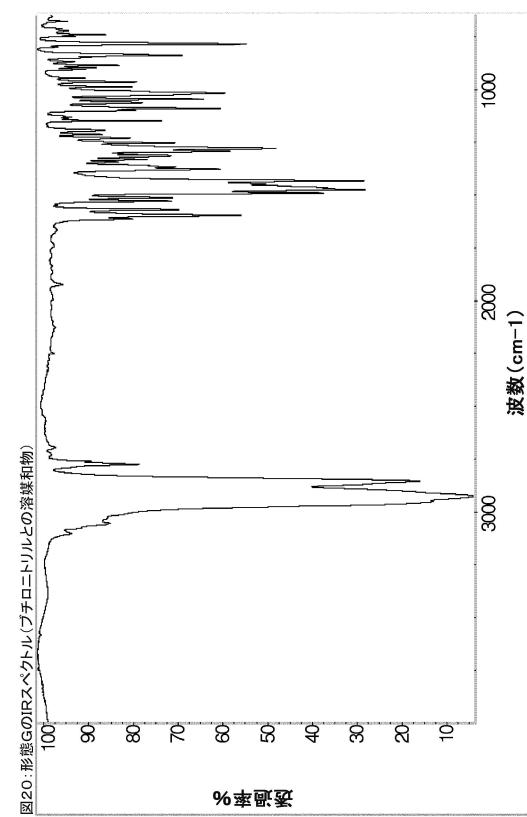
【図18】



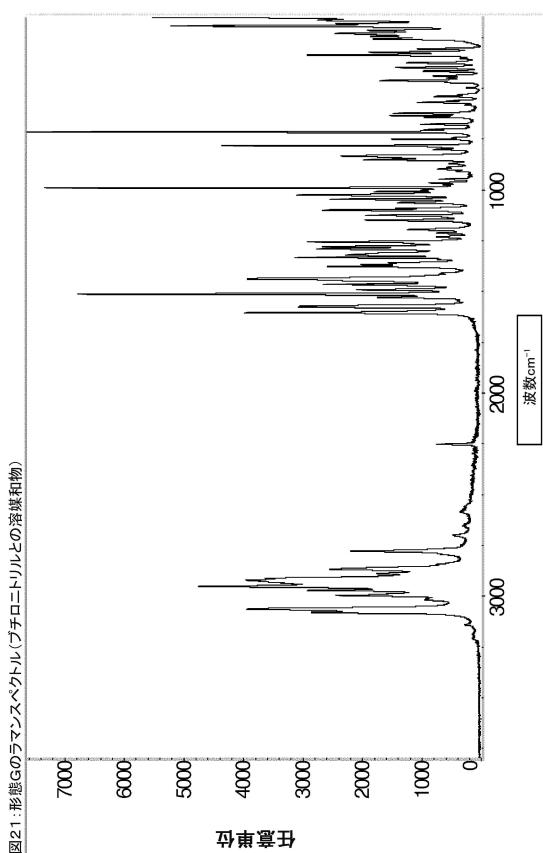
【図19】



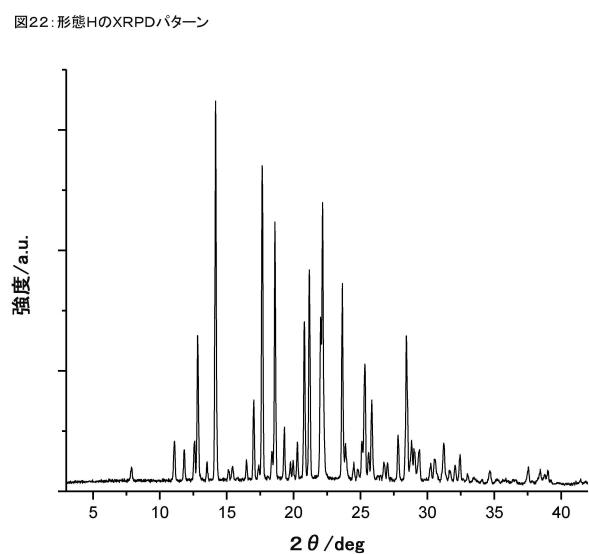
【図20】



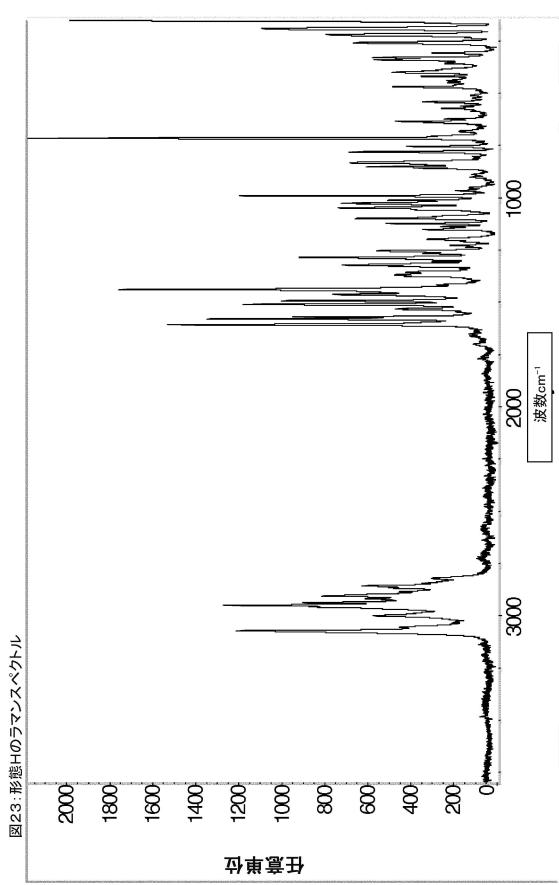
【図21】



【図22】



【図23】



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 - 4127 ピルスフェルデン、ザリネンシュトラーセ 2 アー
- (72)発明者 ホフマン - エメリー, ファビーネ
ドイツ国、79576 ヴァイル・アム・ライン、ライムグルーベンシュトラーセ 11
- (72)発明者 シュヴィッター, ウルス
スイス国、ツェーハー - 4153 ライナッハ、エリンシュトラーセ 15
- (72)発明者 アダン, ジャン - ミシェル
フランス国、エフ - 68128 ヴィラージュ - ヌフ、リュ・ドゥ・ミュレルダン 18 ベー
- (72)発明者 グラスマン, オラフ
ドイツ国、79540 レラハ、レープヴェーク 14
- (72)発明者 ハルトゥンク, トーマス
ドイツ国、79541 レラハ、シュロスシュトラーセ 15 ツェー
- (72)発明者 ラン, フレデリク
フランス国、エフ - 68680 カン、リュ・デ・プリムヴェール 16
- (72)発明者 ディオドーネ, ラルフ
ドイツ国、79206 ブライザッハ、ライントールシュトラーセ 10 ベー
- (72)発明者 フレガー, クリストフ
フランス国、エフ - 68200 ミュールーズ、リュ・ジョルジュ・サンド 22
- (72)発明者 バルテルス, ビヨルン
ドイツ国、79650 ショップハイム、レーバッカー 57

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表2012-510441 (JP, A)
特表2006-517921 (JP, A)
特表2007-517857 (JP, A)
Journal of Organic Chemistry, 2000年, 65(3), p.655-666

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/00
C07D 243/00
A61K 31/00
C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)

- (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]アズレン及びその結晶形態の合成