

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6290186号
(P6290186)

(45) 発行日 平成30年3月7日(2018.3.7)

(24) 登録日 平成30年2月16日(2018.2.16)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 311/36	(2006.01)	C O 7 D 311/36	C S P
C O 7 D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 3
A 6 1 K 31/352	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/52	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

請求項の数 40 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-509560 (P2015-509560)
(86) (22) 出願日	平成25年5月3日(2013.5.3)
(65) 公表番号	特表2015-515975 (P2015-515975A)
(43) 公表日	平成27年6月4日(2015.6.4)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/053544
(87) 国際公開番号	W02013/164801
(87) 国際公開日	平成25年11月7日(2013.11.7)
審査請求日	平成28年4月25日(2016.4.25)
(31) 優先権主張番号	1737/CHE/2012
(32) 優先日	平成24年5月4日(2012.5.4)
(33) 優先権主張国	インド (IN)
(31) 優先権主張番号	61/671,956
(32) 優先日	平成24年7月16日(2012.7.16)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	512117133	ライゼン・ファーマシューティカルズ・エ スアー
		スイス・CH-2300・ラ・ショーード ゥーフォン・フリッツ・クールヴォワジェ ・40
(74) 代理人	100108453	弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100110364	弁理士 実広 信哉
(74) 代理人	100133400	弁理士 阿部 達彦

前置審査

最終頁に続く

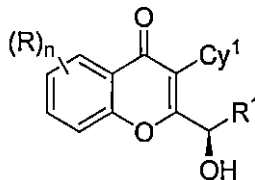
(54) 【発明の名称】 光学的に純粋で置換基を有していてもよい2-(1-ヒドロキシ-アルキル)クロメン-4-オン誘導体の調製方法および医薬品調製におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(I A)の化合物またはその塩を調製するための方法であって、

【化1】

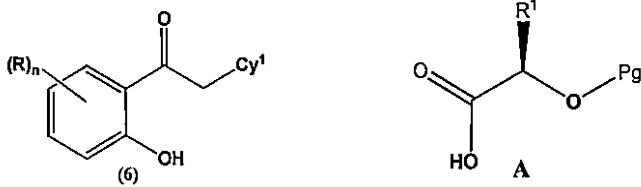


IA

以下のステップ：

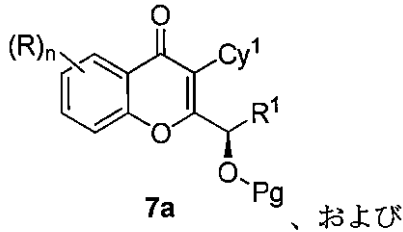
(a) 構造式(A)の化合物を用いて、構造式(6)の化合物を処理し、

【化2】



造式(7a)の化合物を得ること、

【化3】



(b) 構造式(IA)の化合物を得るためにステップ(a)で形成された化合物を脱保護し、必要に応じてその塩に変換すること、を含み、
式中、

各Rは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^xR^y$ 、 $-N(R^x)SO$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^xR^y$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-OR^xC(O)OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から独立して選択され、この場合、各 R^x 、 R^y 、 R^z は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル環、または置換もしくは非置換アミノであるか、または(i)共通の原子に結合した場合には、 R^x および R^y のいずれか2つが、同一もしくは異なり、O、 NR^z もしくはSから選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和3-14員環を形成するように結合されているか、または(ii)共通の原子に結合した場合には、 R^x および R^y のいずれか2つが、オキソ(=O)、チオ(=S)、イミノ(=NR^f)(R^f は、水素または置換もしくは非置換のアルキルである)、を形成するように結合されており；

R^1 は、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルであり；

10

20

30

40

50

Cy¹ は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択される単環式または二環式基であり；

Pg は保護基であり；かつ

n は 0、1、2、3、または 4 から選択される整数である、前記方法。

【請求項 2】

ステップ (a) の反応が、HATU、HBTU、TBTU、COMU、TOTU、HCTU、TCTU、TATU、TSTU、または、TDBTU の存在下で行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

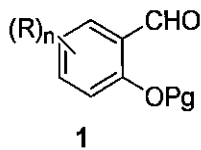
ステップ (b) の脱保護反応は、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素、またはこれらの組み合わせにより、または水素化により行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

請求項 1 の構造式 (IA) の化合物を調製するための方法であって、構造式 (6) の化合物が、以下の方法：

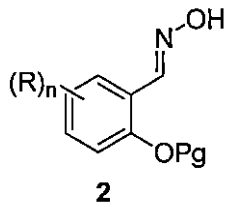
(a) Pg が保護基である構造式 (1) の化合物を

【化 4】



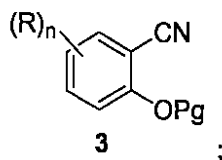
構造式 (2) の化合物に変換すること

【化 5】



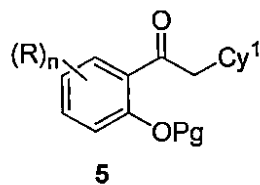
(b) 構造式 (2) の化合物を構造式 (3) の化合物に変換すること

【化 6】



(c) 構造式 (3) の化合物を構造式 (5) の化合物に変換すること

【化 7】



式中、

R、n、Cy¹ および Pg は請求項 1 で定義される通りであり；および

10

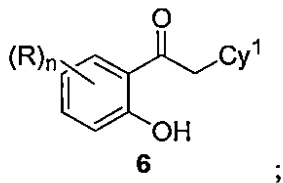
20

30

40

50

(d) 構造式(6)の化合物を得るため、構造式(5)の化合物を脱保護すること
【化8】



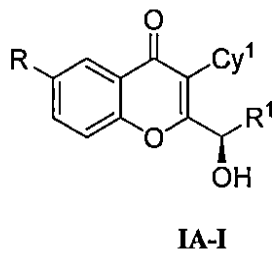
により調製される、前記方法。

【請求項5】

10

構造式(IA)の化合物が構造式(IA-I)を有する、請求項1-4のいずれか一項に記載の方法であって、

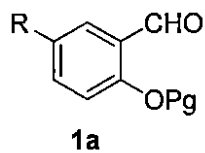
【化9】



20

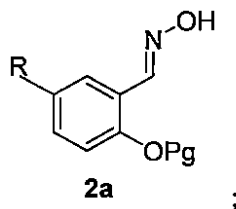
以下のステップ：

(a) Pgが保護基である構造式(1a)の化合物を
【化10】



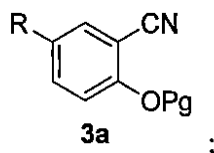
30

構造式(2a)の化合物に変換すること
【化11】



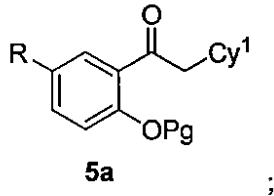
40

(b) 構造式(2a)の化合物を構造式(3a)の化合物に変換すること
【化12】



(c) 構造式(3a)の化合物を構造式(5a)の化合物に変換すること

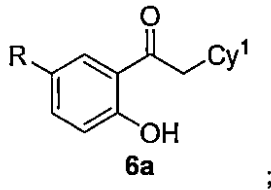
【化 1 3】



(d) 構造式 (6 a) の化合物を得るため構造式 (5 a) の化合物を脱保護すること

【化 1 4】

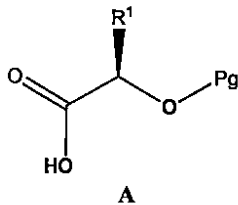
10



(e) 構造式 (6 a) の化合物と構造式 (A) の化合物を反応させて

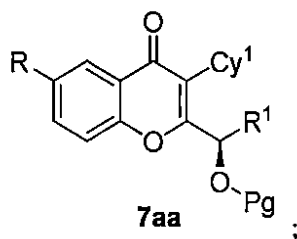
【化 1 5】

20



構造式 (7 a a) の化合物を得ること

【化 1 6】



30

(f) 所望の構造式 (I A - I) の化合物を得るため構造式 (7 a a) の化合物を脱保護すること ; および

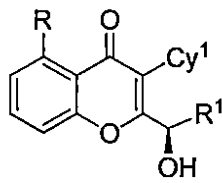
(g) 必要に応じて、構造式 (I A - I) の化合物を該化合物の塩に変換すること、を含む、前記方法。

40

【請求項 6】

構造式 (I A) の化合物が構造式 (I A - I I) を有する、請求項 1 - 4 のいずれか一項に記載の方法であって、

【化 17】



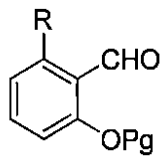
IA-II

10

以下のステップ：

(a) P g が保護基である構造式 (1 b) の化合物を

【化 18】

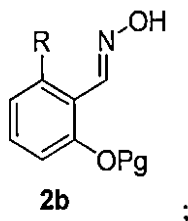


1b

構造式 (2 b) の化合物に変換すること

20

【化 19】

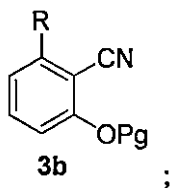


2b ;

(b) 構造式 (2 b) の化合物を構造式 (3 b) の化合物に変換すること

【化 20】

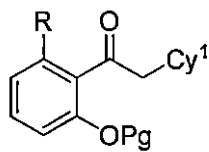
30



3b ;

(c) 構造式 (3 b) の化合物を構造式 (5 b) の化合物に変換すること

【化 21】

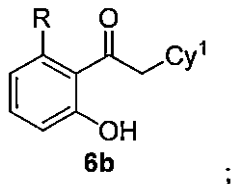


5b ;

40

(d) 構造式 (6 b) の化合物を得るため構造式 (5 b) の化合物を脱保護すること

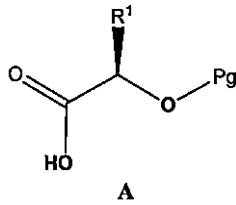
【化 2 2】



(e) 構造式 (A) の化合物と構造式 (6 b) の化合物を反応させて

【化 2 3】

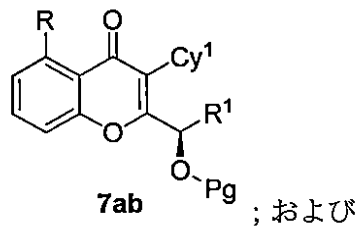
10



構造式 (7 a b) の化合物を得ること

【化 2 4】

20



(f) 所望の構造式 (I A - I I) の化合物を得るため構造式 (7 a b) の化合物を脱保護すること ; および

(g) 必要に応じて、構造式 (I A - I I) の化合物を該化合物の塩に変換すること ;

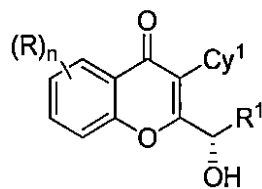
30

を含む、前記方法。

【請求項 7】

構造式 (I B) の化合物またはその塩を調製するための方法であって、

【化 2 5】

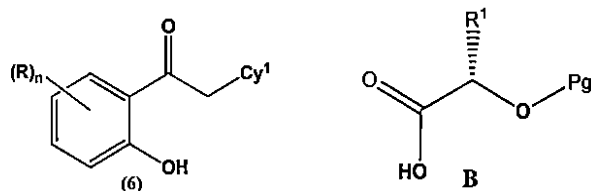


40

以下のステップ :

(a) P g が保護基である構造式 (B) の化合物を用いて、構造式 (6) の化合物を処理し、

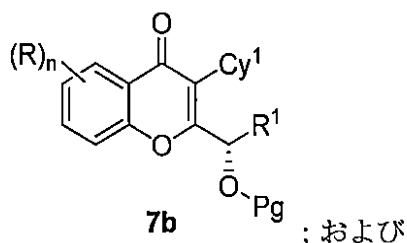
【化26】



構造式(7b)の化合物を得ること

【化27】

10



(b) 構造式(1B)の化合物を得るためにステップ(a)で形成された化合物を脱保護し、必要に応じてその塩に変換すること；を含み、
式中、

20

各Rは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、 $-COOR^x$ 、 $-C(OR^x)$ 、 $-C(SR^x)$ 、 $-C(ONR^xR^y)$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^xR^y$ 、 $-N(R^x)SO$ 30
 R^x 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(OR^y)$ 、 $-NR^xC(OR^y)-$ 、 $-NR^xC(SR^y)-NR^xC(S)NR^xR^y$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(ONR^xR^y)$ 、 $-OR^xC(O)OR^x$ 、 $-OC(OR^x)$ 、 $-OC(ONR^xR^y)$ 、 $-R^xNR^yC(OR^z)$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(OR^y)$ 、 $-R^xC(ONR^xR^y)$ 、 $-R^xC(OR^y)$ 、 $-R^xOC(OR^y)$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から独立して選択され、この場合、各 R^x 、 R^y 、 R^z は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロ 40
 アリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル環、または置換もしくは非置換アミノであるか、または(i)共通の原子に結合した場合には、 R^x および R^y のいずれか2つが、同一もしくは異なり、O、 NR^z もしくはSから選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和3-14員環を形成するように結合されているか、または(ii)共通の原子に結合した場合には、 R^x および R^y のいずれか2つが、オキソ(=O)、チオ(=S)、イミノ(=NR^f)(R^f は、水素または置換もしくは非置換のアルキルである)、を形成するように結合されており；

R^1 は、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルであり；

50

Cy¹ は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択される単環式または二環式基であり；

Pg は保護基であり；かつ

n は 0、1、2、3、または 4 から選択される整数である、
前記方法。

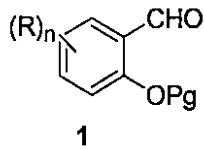
【請求項 8】

構造式 (6) の化合物が以下のステップ：

(a) Pg が保護基である構造式 (1) の化合物を

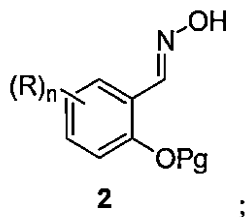
【化 28】

10



構造式 (2) の化合物に変換すること

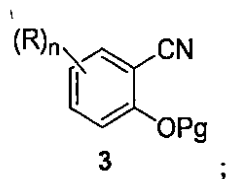
【化 29】



20

(b) 構造式 (2) の化合物を構造式 (3) の化合物に変換すること

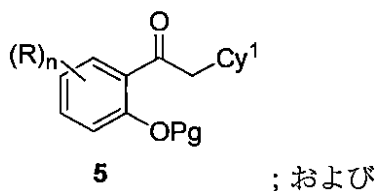
【化 30】



30

(c) 構造式 (3) の化合物を構造式 (5) の化合物に変換すること

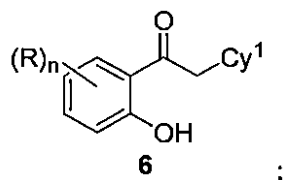
【化 31】



40

(d) 構造式 (6) の化合物を得るため、構造式 (5) の化合物を脱保護すること

【化32】



によって調製される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

ステップ(a)の反応が、HATU、HBTU、TBTU、COMU、TOTU、HCTU、TCTU、TATU、TSTU、または、TDBTUの存在下で行われる、請求項7に記載の方法。

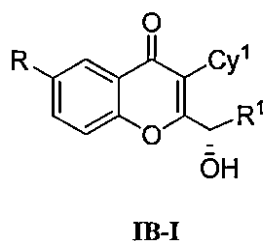
【請求項10】

ステップ(b)の脱保護反応が、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素、またはこれらの組み合わせにより、または水素化により行われる、請求項7に記載の方法。

【請求項11】

構造式(IB)の化合物が構造式(IB-I)を有する、請求項7-10のいずれか一項に記載の方法であって、

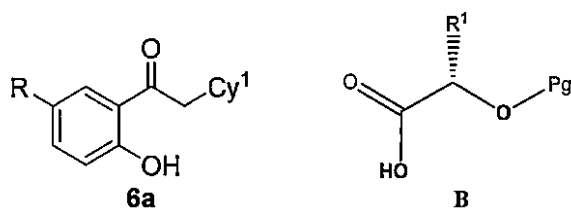
【化33】



以下のステップ：

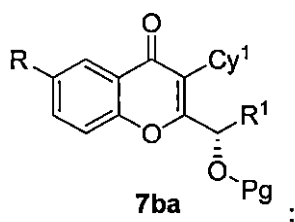
(a) 構造式(B)の化合物と構造式(6a)の化合物を反応させて

【化34】



構造式(7ba)の化合物を得ること

【化35】



(b) 所望の構造式(IB-I)の化合物を得るため構造式(7ba)の化合物を脱保護

10

20

30

40

50

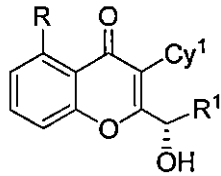
すること；および

(c) 必要に応じて、構造式 (IB-I) の化合物を該化合物の塩に変換すること；
を含む、前記方法。

【請求項 12】

構造式 (IB) の化合物が構造式 (IB-II) を有する、請求項 7 - 10 のいずれか一項に記載の方法であって、

【化 36】



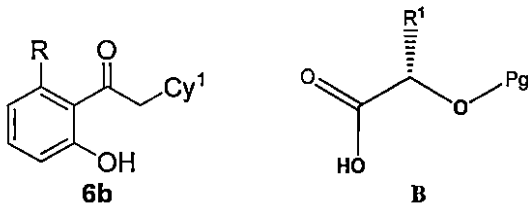
IB-II

10

以下のステップ：

(a) 構造式 (B) の化合物と構造式 (6b) の化合物を反応させて

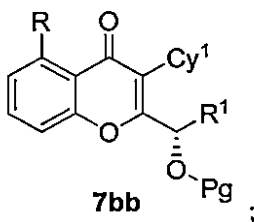
【化 37】



20

構造式 (7bb) の化合物を得ること

【化 38】



7bb ;

30

(b) 所望の構造式 (IB-II) の化合物を得るため構造式 (7bb) の化合物を脱保護すること；および

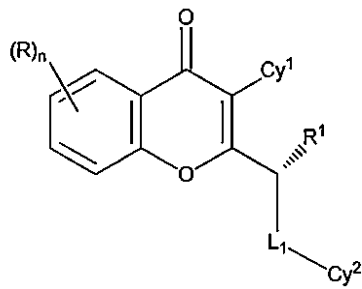
(c) 必要に応じて、(IB-II) の化合物を該化合物の塩に変換すること；
を含む、前記方法。

【請求項 13】

構造式 (I) の P I 3 K 阻害剤、またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩

40

【化39】

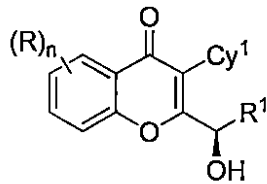


(I)

10

の調製のための、構造式 (I A) の化合物：

【化40】



IA

20

の使用であって、
式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、請求項 1 の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 $(=O)$ を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d (この場合、 R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) または S から選択され；

30

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され；かつ

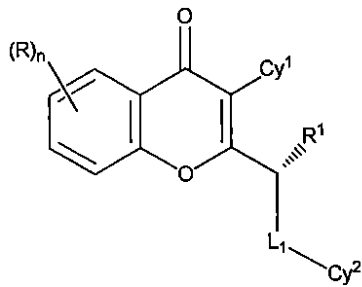
q は 0、1 または 2 である、前記使用。

40

【請求項 14】

構造式 (I) の P I 3 K 阻害剤、またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩

【化 4 1】

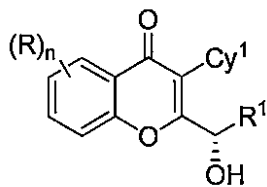


(I)

10

の調製のための、構造式 (I B) の化合物：

【化 4 2】



IB

20

の使用であって、
式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R_1 は、請求項 1 の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 $(=O)$ を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d (この場合、 R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) または S から選択され；

30

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され；かつ

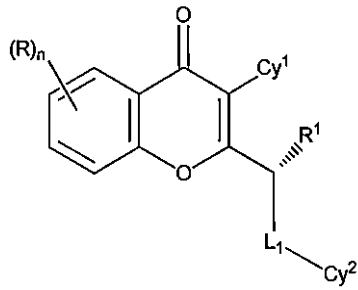
40

q は 0、1 または 2 である、前記使用。

【請求項 1 5】

構造式 (I) の P I 3 K 阻害剤、またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩の調製方法であって、

【化43】



(I)

10

式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、請求項1の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 $(=O)$ を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば1つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d (この場合、 R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) または S から選択され；

20

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され；かつ

q は 0、1 または 2 であり、

30

以下：

(a) 所望の構造式 (I) の化合物またはその互変異性体、またはその N - オキシド体を得るために、構造式 (IA) の化合物を、 $Cy^2 - H$ を用いて処理すること；および

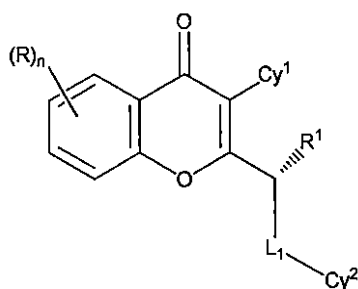
(b) 必要に応じて、構造式 (I) の化合物を該化合物の塩に変換すること；

を含む、前記方法。

【請求項16】

構造式 (I) の PI3K 阻害剤、またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩の調製方法であって、

【化44】



(I)

式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、請求項1の通り定義され；

40

50

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

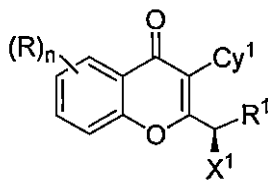
各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 $(=O)$ を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d (この場合、 R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) または S から選択され；

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され；かつ

q は 0、1 または 2 であり、

以下：

(a) X^1 がハロゲンまたは O -メシルである、構造式 (8a) の化合物を得るために、
【化 4 5】



8a

塩基の存在下で、ハロゲン化リンまたはメシルハライドを用いて、構造式 (IA) の化合物を処理すること；

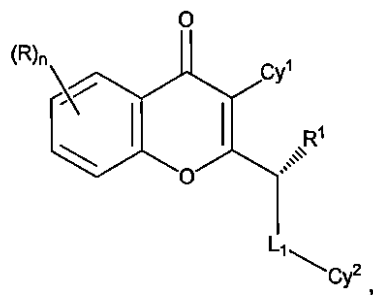
(b) 所望の構造式 (I) の化合物またはその互変異性体、またはその N -オキシド体を得るために、構造式 (8a) の化合物を塩基の存在下で、 Cy^2-H と反応させること；
および

(c) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I) の化合物を変換すること；
を含む、前記方法。

【請求項 17】

構造式 (II) の $PI3K$ 阻害剤、またはその互変異性体、その N -オキシド体、またはその薬学的に許容される塩

【化 4 6】



(II)

の調製のための、構造式 (IA) の化合物の使用であって、

10

20

30

40

50

式中、

変数 R、n、Cy¹、および R¹ は、請求項 1 の通り定義され；

Cy² は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

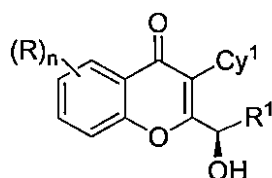
L₁ は NH である、前記使用。

【請求項 18】

以下のステップ：

(a) 構造式 (IA) の化合物を、

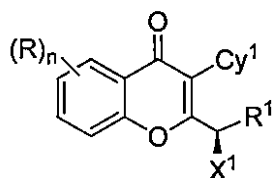
【化 47】



IA

X¹ がハロゲンまたは O - メシルである構造式 (8a) の化合物を得るために、

【化 48】

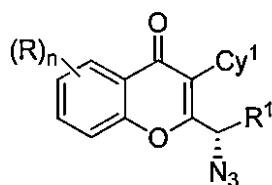


8a

塩基の存在下で、ハロゲン化リンまたはメシルハライドと処理すること；

(b) 構造式 (9a) の化合物を得るために、構造式 (8a) の化合物を変換すること

【化 49】

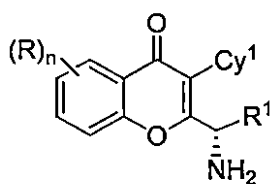


9a

；

(c) 構造式 (10a) の化合物を得るために、構造式 (9a) の化合物を変換すること

【化 50】



10a

；

(d) 所望の構造式 (II) の化合物を得るために、塩基の存在下で、構造式 (10a) の化合物を、Lg が脱離基である構造式 Cy² - Lg の化合物とカップリング反応させる

10

20

30

40

50

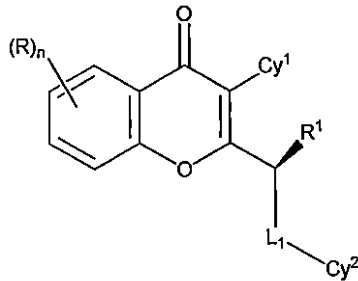
こと；および

(e) 必要に応じて、構造式 (I I) の化合物を該化合物の塩に変換すること；
を含む、請求項 17 に記載の工程。

【請求項 19】

構造式 (I I I) の P I 3 K 阻害剤、またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩

【化 5 1】



(I I I)

10

の調製のための、構造式 (I B) の化合物の使用であって、
式中、

変数 R、n、Cy¹、および R¹ は、請求項 1 の通り定義され；

20

Cy² は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換
もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L₁ は存在しないか、または - (C R^a R^b)_q -、- O -、- S (= O)_q -、- N
R^a - または - C (= Y) - から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハ
ロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C₁₋₆) アルキル、- N R^c R^d
(この場合、R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置
換もしくは非置換の (C₁₋₆) アルキル、または (C₁₋₆) アルコキシである)、お
よび - O R^c (この場合、R^c は置換もしくは非置換の (C₁₋₆) アルキルである) か
ら選択されるか、あるいは、R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それ
らは結合してオキシ基 (= O) を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは
不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の
原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じ
であるか、または異なってもよく、O、N R^d (この場合、R^d は水素または置換も
しくは非置換の (C₁₋₆) アルキルである) または S から選択され；

30

Y は O、S、および N R^a から選択され；かつ

q は 0、1 または 2 である、

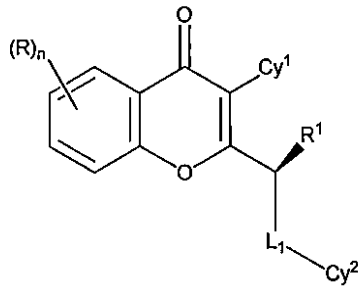
前記使用。

【請求項 20】

構造式 (I I I) の P I 3 K 阻害剤、またはその互変異性体、その N - オキシド体、また
はその薬学的に許容される塩

40

【化52】



(III)

10

の調製のための、構造式 (IA) の化合物の使用であって、
式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、請求項 1 の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 ($=O$) を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d (この場合、 R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) または S から選択され；

20

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され；かつ

30

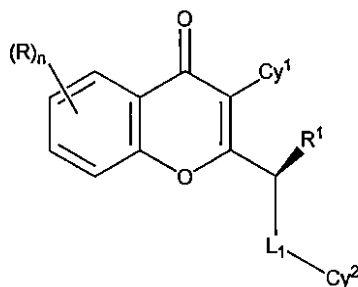
q は 0、1 または 2 である、

前記使用。

【請求項 21】

構造式 (III) の PI3K 阻害剤、またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩の調製方法であって、

【化53】



(III)

40

式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、請求項 1 の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

50

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 $(=O)$ を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d (この場合、 R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) または S から選択され；

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され；かつ

q は 0、1 または 2 であり、

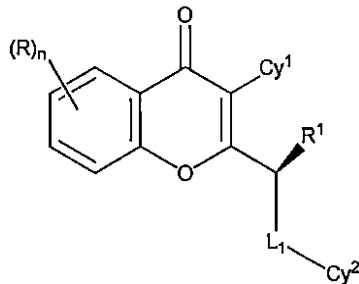
以下：

(a) 所望の構造式 (III) の化合物またはその互変異性体、またはその N -オキシド体を得るために、構造式 (IB) の化合物を、 Cy^2-H を用いて処理すること；および (b) 必要に応じて、構造式 (III) の化合物を該化合物の塩に変換すること；
を含む、前記方法。

【請求項 22】

構造式 (III) の PI3K 阻害剤、またはその互変異性体、その N -オキシド体、またはその薬学的に許容される塩の調製方法であって、

【化 54】



(III)

式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、請求項 1 の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 $(=O)$ を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d (この場合、 R^d は水素または置換も

しくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) または S から選択され;

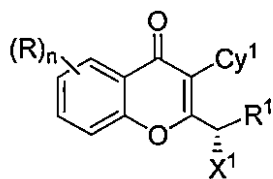
Y は O、S、および NR^a から選択され; かつ

q は 0、1 または 2 であり、

以下:

(a) X^1 がハロゲンまたは O - メシルである構造式 (8b) の化合物を得るために、

【化 5 5】



8b

10

塩基の存在下で、ハロゲン化リンまたはメシルハライドを用いて、構造式 (I B) の化合物を処理すること;

(b) 所望の構造式 (I I I) の化合物またはその互変異性体、またはその N - オキシド体を得るために、構造式 (8b) の化合物を塩基の存在下で、 $Cy^2 - H$ と反応させること;

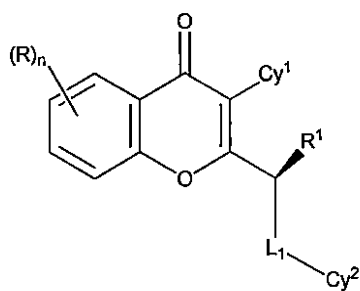
(c) 必要に応じて、構造式 (I I I) の化合物を該化合物の塩に変換すること;

20

【請求項 2 3】

構造式 (I V) の P I 3 K 阻害剤、またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩

【化 5 6】



(I V)

30

の調製のための、構造式 (I B) の化合物の使用であって、式中、

変数 R、n、 Cy^1 、および R^1 は、請求項 1 の通り定義され;

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され;

40

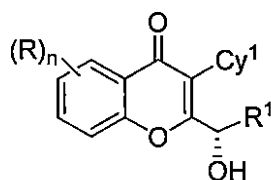
L_1 は NH である; 前記使用。

【請求項 2 4】

以下のステップ:

(i) 構造式 (I B) の化合物を

【化 5 7】

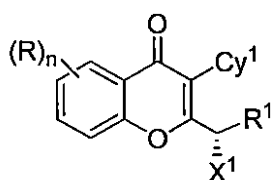


IB

X¹ がハロゲンまたは O - メシルである構造式 (8 b) の化合物を得るために、

10

【化 5 8】



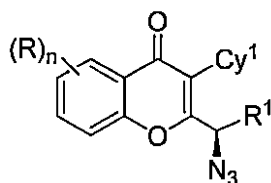
8b

塩基の存在下で、ハロゲン化リンまたはメシルハライドと処理すること；

20

(j) 構造式 (9 b) の化合物を得るために、構造式 (8 b) の化合物を変換すること

【化 5 9】



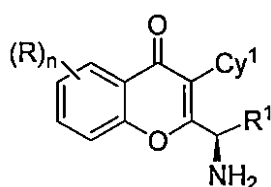
9b

；

30

(k) 構造式 (1 0 b) の化合物を得るために、構造式 (9 b) の化合物を変換すること

【化 6 0】



10b

；

40

(l) 所望の構造式 (I V) の化合物を得るために、塩基の存在下で、構造式 (1 0 b) の化合物を、L g が脱離基である構造式 C y² - L g の化合物とカップリング反応させること；および

(m) 必要に応じて、構造式 (I V) の化合物を化合物の塩に変換すること；
を含む、請求項 2 3 に記載の構造式 (I V) の P I 3 K 阻害剤を調製するための方法。

【請求項 2 5】

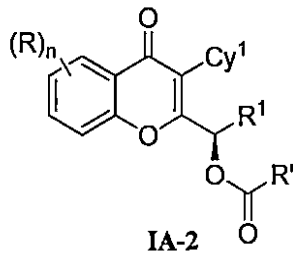
以下のステップ：

(a) 構造式 I A - 2 の化合物を提供するために、構造式 (I A) の化合物と R' - C O O H (R' は、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールから

50

選択される)を反応させること、

【化61】



および、

10

(b) 構造式 (IB) の化合物を得るために、構造式 (IA-2) の化合物を処理すること；

を含む、構造式 (IB) の化合物を得るために、構造式 (IA) の化合物を転化させる方法。

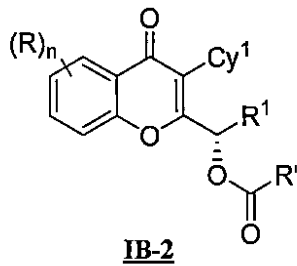
【請求項26】

以下のステップ：

(a) 構造式 IB-2 の化合物を提供するために、構造式 (IB) の化合物と R'-COOH (R' は、置換もしくは非置換のアルキルまたはアリールから選択される) を反応させること

【化62】

20



；および

(b) 構造式 (IA) の化合物を得るために、構造式 (IB-2) の化合物を処理すること；

30

を含む、構造式 (IA) の化合物を得るために、構造式 (IB) の化合物を転化させる方法。

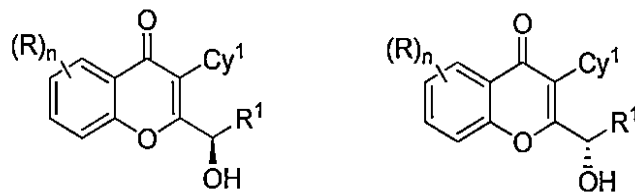
【請求項27】

R' が 4-クロロフェニルである、請求項 25 または 26 に記載の方法。

【請求項28】

構造式 (IA) または (IB) の化合物

【化63】



IA または

IB

40

またはその塩、

式中、

各 R は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくはは

50

非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^xR^y$ 、 $-N(R^x)SOR^x$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^xR^y$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-OR^xC(O)OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から独立して選択され、この場合、各 R^x 、 R^y 、 R^z は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル環、または置換もしくは非置換アミノであるか、または(i)共通の原子に結合した場合には、 R^x および R^y のいずれか2つが、同一もしくは異なり、O、 NR^z もしくはSから選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和3 - 14員環を形成するように結合されているか、または(ii)共通の原子に結合した場合には、 R^x および R^y のいずれか2つが、オキソ(=O)、チオ(=S)、イミノ(=NR_f)(R_f は、水素または置換もしくは非置換のアルキルである)、を形成するように結合されており；

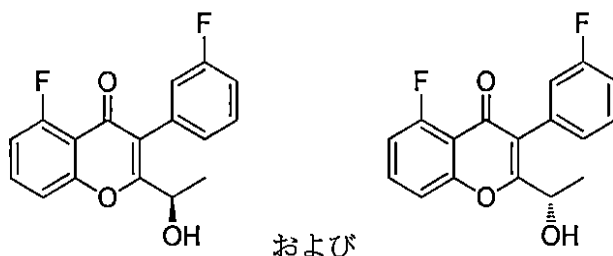
R^1 は、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルであり；

Cy^1 は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される基であり；かつ

nは0、1、2、3、4から選択される整数であり、

該化合物は、

【化64】



またはその塩から選択されない、前記化合物。

【請求項29】

Rがアルキルまたはハロゲンである、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

Rがクロロ、フルオロ又はメチルである、請求項28または29に記載の化合物。

【請求項31】

Cy^1 が、置換もしくは非置換のアリールから選択される単環式基である、請求項28 - 30のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項32】

Cy^1 が以下：

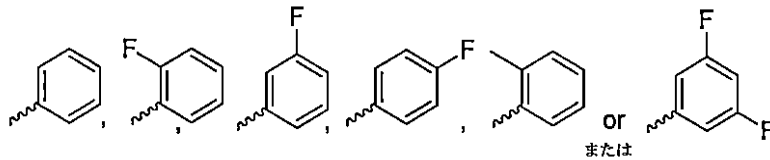
10

20

30

40

【化 6 5】



から選択される、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R^1 がメチルまたはエチルである、請求項 2 8 - 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 3 4】

n が 1 である、請求項 2 8 - 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

化合物が、少なくとも 7 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 8 % の鏡像体過剰率を有する、請求項 2 8 - 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

以下から選択される化合物：

(R) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

(R) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン

20

(R) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン

(R) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン

(R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

(R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

(S) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

30

及びその塩。

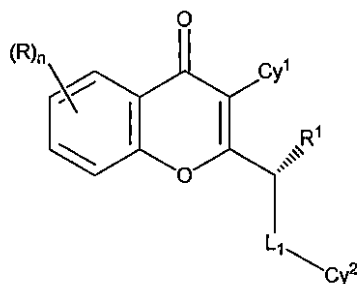
【請求項 3 7】

以下を含む組成物：

(a) 構造式 (I A) または (I B) の化合物またはその塩

(b) 構造式 (I) の P I 3 K 阻害剤

【化 6 6】



(I)

40

またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩

(式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、請求項 1 の通り定義され；

50

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 $(=O)$ を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d (この場合、 R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) または S から選択され；

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され；かつ

q は 0、1 または 2 であり；

この場合、構造式 (IA) または (IB) の化合物は、組成物 (a) および (b) の総量に基づいて、0.5 重量% までの量で存在する)。

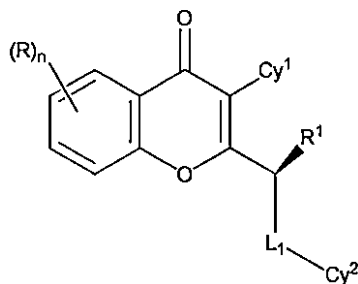
【請求項 38】

以下を含む組成物：

(a) 構造式 (IA) または (IB) の化合物またはその塩

(b) 構造式 (III) の PI3K 阻害剤

【化 67】



(III)

またはその互変異性体、その N - オキシド体、またはその薬学的に許容される塩 (式中、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、請求項 1 の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しないか、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

各 R^a および R^b は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (この場合、 R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシである)、および $-OR^c$ (この場合、 R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキルである) から選択されるか、あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、それらは結合してオキソ基 $(=O)$ を形成するか、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ (R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む)、それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含み、それらは同じ

であるか、または異なってもよく、O、NR^d（この場合、R^dは水素または置換もしくは非置換の(C₁₋₆)アルキルである）またはSから選択され；

YはO、S、およびNR^aから選択され；かつ

qは0、1または2であり；

この場合、構造式(I A)または(I B)の化合物は、組成物(a)および(b)の総量に基づいて、0.5重量%までの量で存在する)。

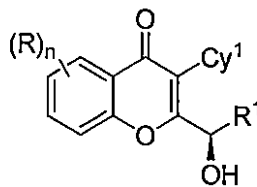
【請求項39】

構造式(I A)または(I B)の化合物が、組成物(a)および(b)の総量に基づいて、0.2重量%までの量で存在する、請求項37または38に記載の組成物。

【請求項40】

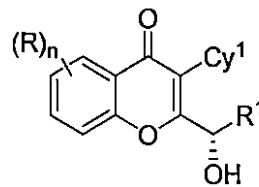
構造式(I A)または(I B)の化合物

【化68】



IA

または



IB

またはその塩であって、
式中、

各Rは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^xR^y、-NR^xCONR^xR^y、-N(R^x)SOR^x、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(S)R^y、-NR^xC(S)NR^xR^y、-SONR^xR^y、-SO₂NR^xR^y、-OR^x、-OR^xC(O)NR^xR^y、-OR^xC(O)OR^x、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^xR^y、-R^xC(O)R^y、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x、および-ONO₂から独立して選択され、この場合、各R^x、R^y、R^zは、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル環、または置換もしくは非置換アミノであるか、または(i)共通の原子に結合した場合には、R^xおよびR^yのいずれか2つが、同一もしくは異なり、O、NR^zもしくはSから選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和3-14員環を形成するように結合されているか、または(ii)共通の原子に結合した場合には、R^xおよびR^yのいずれか2つが、オキソ(=O)、チオ(=S)、イミノ(=NR^f) (R^fは、水素または置換もしくは非置換のアルキルである)、を形成するように結合されており；

10

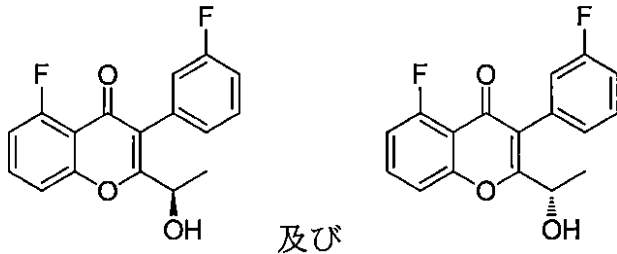
20

30

40

50

R¹ は、置換もしくは非置換の C₁ - 6 アルキルであり；
 Cy¹ は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択される単環式または二環式基であり；
 n は 0、1、2、3、または 4 から選択される整数であり、
 以下の化合物
 【化 6 9】



10

またはその塩から選択されない、化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

優先権

本出願は、2012年5月4日付けインド仮特許出願番号 1737/CHE/2012 および 2012年7月16日付け米国仮特許出願番号 61/671,956 の利益を主張するものである。各出願書類は参照としてここに組み込まれるものとする。

【0002】

発明の分野

本発明は、医薬中間体として有用な化合物、中間体の調製方法、該方法で使用される中間体、及び医薬品の調製における中間体の使用に関する。特に、鏡像異性的に純粋な置換基を有してもよい 2-(1-ヒドロキシ-アルキル)-クロメン-4-オン誘導体、アルコール誘導体の調製方法及び医薬品の調製における使用に関する。

30

【背景技術】

【0003】

国際公開第 WO 2011/055215、国際公開第 WO 2012/151525 A1、米国特許公開第 2011/0118257、米国特許公開第 2012/0289496、インド仮特許出願番号 2011年5月4日付け 1542/CHE/2011 および 2012年1月9日付け 81/CHE/2012 (すべては多目的用にそのまま参照としてここに組み込まれる) は、キナーゼが媒介する疾病または障害の治療、防止、改善に役立つ PI3K 抑制剤として 2,3-二置換-4H-クロメン-4-オン混合物を一般的に明示する。

【先行技術文献】

40

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】 国際公開第 WO 2011/055215

【発明の概要】

【0005】

本発明者は、2,3-二置換-4H-クロメン-4-オン化合物の調製に使用され得る、置換基を有してもよい 2-(1-ヒドロキシ-アルキル)-クロメン-4-オン誘導体 (2-(1-ヒドロキシ-アルキル)、6-置換された 4H-クロメン-4-オン化合物を含む) を調製するため、改善された方法を開発した。本プロセスは、鏡像異性的に純粋な置換基を有してもよい 2-(1-ヒドロキシ-アルキル)-クロメン-4-

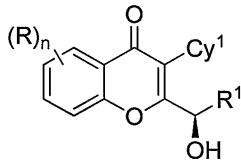
50

オン誘導体を調製するのに特に有用である。本プロセスは、エナンチオ選択的かつ大規模生産に適しており、高い収率を有し、非危険試薬を使用するため、廃棄物等が減少する結果となる。

【0006】

本発明は、構造式 (I A) の化合物を調製するための方法を提供する。

【化1】



IA

10

式中、

R の各発生は、R^x、R^y、R^z の各発生が独立した水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換ヘテロシクリルアルキル環、または置換もしくは非置換アミノである、または (i) 共通の原子に結合した場合には、R^x および R^y のいずれか 2 つが、同一又は異なる、O、NR^z もしくは S から選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和 3 - 14 員環を形成するように結合されている、または (i i) 共通の原子に結合した場合には、R^x および R^y のいずれか 2 つが、(R^f は、水素または置換もしくは非置換のアルキルである)、オキソ (= O)、チオ (= S)、イミノ (= NR^f) を形成するように接合されている水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキル、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xR^y、-C(O)ONR^xR^y、-NR^xR^y、-NR^xCONR^xR^y、-N(R^x)SOR^x、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(S)R^y、-NR^xC(S)NR^xR^y、-SONR^xR^y、-SO₂NR^xR^y、-OR^x、-OR^xC(O)NR^xR^y、-OR^xC(O)OR^x、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xR^y、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^xR^y、-R^xC(O)R^y、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x、および -ONO₂ から独立して選択され；

20

30

40

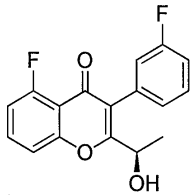
R¹ は、置換もしくは非置換の C₁₋₆ アルキルであり；

Cy¹ が置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される基 (例、単環式または二環式基) であり；かつ

n は 0、1、2、3、4 から選択される整数である。

一実施形態において、化合物は以下から、

【化2】



またはその塩から選択されない。

Rがアルキル(例、メチルまたはエチルなどのC₁-C₄アルキル)、またはハロゲン

10

である構造式(I A)の化合物であることがより好ましい。

【0007】

Rがクロロ、フルオロ又はメチルである構造式(I A)の化合物であることがより好ましい。

【0008】

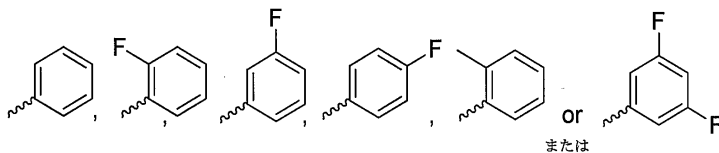
Cy¹が置換もしくは非置換アリールから選択された単環式基である構造式(I A)の化合物であることがより好ましい。

【0009】

Cy¹が以下から選択される構造式(I A)の化合物であることがより好ましい。

【化3】

20



【0010】

R¹がメチル、エチルである構造式(I A)の化合物であることがより好ましい。

【0011】

nが1である構造式(I A)の化合物であることがより好ましい。

【0012】

30

さらに、他の実施形態では、化合物は以下から選択されている。

1. (R) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン
2. (R) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン
3. (R) - 6 - フルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン
4. (R) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン
5. (R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 4 H - クロメン - 4 - オン
6. (R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン
7. (S) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

40

【表 1】

表-1

例 - 1	例 - 2	例 - 3	例 - 4
例 - 5	例 - 6	例 - 7	

10

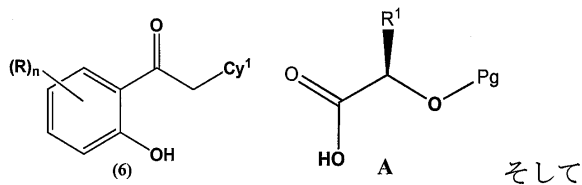
【0013】

一実施形態は、以下を含む構造式 (IA) の化合物を調製する方法である。

(a) R、n、Cy¹ は上記で定義のとおり、構造式 (A) の化合物であり、R¹ は上記で定義のとおりで、Pg が保護基 (ベンジルなど) である構造式 (6) の化合物を処理する。

20

【化 4】



(b) 構造式 (IA) の化合物を得るためにステップ (a) で形成された化合物を脱保護し、必要に応じてその塩に変換する

30

【0014】

さらに、他の実施形態において、構造式 A の化合物と構造式 (6) の化合物の反応が、次のような適切なカップリング試薬の存在下で行われる。HATU ((2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、HBTU (O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、TBTU (O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、COMU (モルホリニウム、4-[[[(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン)アミノ]オキサイル](ジメチルアミノ)メチレン]-ヘキサフルオロホスフェート)、TOTU ((O-[(エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ]-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、HCTU ((2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート)、TCTU (O-(6-クロロ-1-ヒドロシベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、TATU (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、TSTU (O-(N-スクシンイミジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、TDBTU (N,N,N',N'-テトラメチル

40

50

- O - (3 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキシ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン - 3 - イル) ウラン テトラフルオロボレート)、その他の適切なカップリング試薬、または前述のいずれかの組み合わせ。

【 0 0 1 5 】

構造式 A の化合物と、構造式 (6) の化合物の反応が H A T U、H B T U、T B T U または C O M U の存在下で行われることがより好ましい。

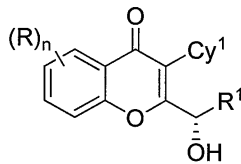
【 0 0 1 6 】

構造式 A の化合物と、構造式 (6) の化合物の反応が H A T U の存在下で行われることがより好ましい。

【 0 0 1 7 】

他の実施形態は、構造式 (I B) の化合物を調製する方法である。

【 化 5 】

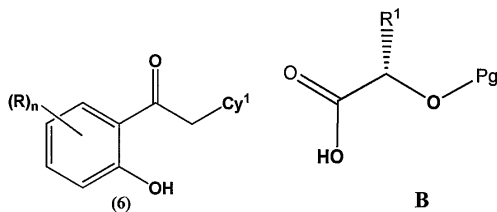


IB

すべての変数は上記で定義したとおりであり、方法は以下のステップを含む。

(a) R、n、Cy¹ は上記で定義のとおり、構造式 (B) の化合物であり、R¹ は上記で定義のとおり、Pg が保護基 (ベンジルなど) である構造式 (6) の化合物を処理

【 化 6 】



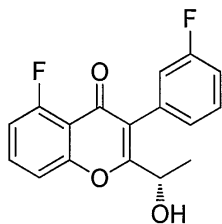
B および

(b) 構造式 (I B) の化合物を得るためにステップ (a) で形成された化合物を脱保護する

【 0 0 1 8 】

一実施形態において、化合物は以下から、

【 化 7 】



またはその塩からは選択されない。

【 0 0 1 9 】

R がアルキル (例、メチルまたはエチルなどの C₁ - C₄ アルキル)、またはハロゲンである構造式 (I B) の化合物であることがより好ましい。

【 0 0 2 0 】

R がクロロ、フルオロ又はメチルである構造式 (I B) の化合物であることがより好ましい。

10

20

30

40

50

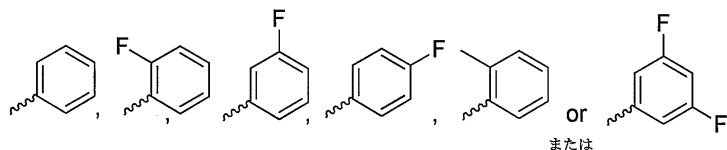
【 0 0 2 1 】

Cy¹ が置換もしくは非置換アリールから選択された単環式基である構造式 (I B) の化合物であることがより好ましい。

【 0 0 2 2 】

Cy¹ が以下から選択される構造式 (I B) の化合物であることがより好ましい。

【化 8】



10

【 0 0 2 3 】

R¹ がメチル、エチルである構造式 (I B) の化合物であることがより好ましい。

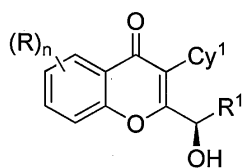
【 0 0 2 4 】

n が 1 である構造式 (I B) の化合物であることがより好ましい。

【 0 0 2 5 】

他の実施形態は、構造式 (I A) の化合物を調製するための方法である。

【化 9】



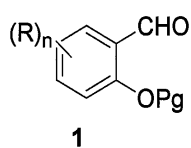
IA

20

すべての変数は上記で定義したとおりであり、方法は以下のステップを含む。

(a) R および n は上記に定義のとおりで、Pg が保護基である

【化 1 0】

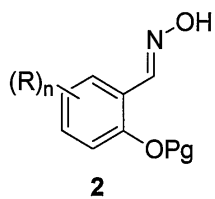


1

30

構造式 (1) の化合物を構造式 (2) の化合物に変換する

【化 1 1】



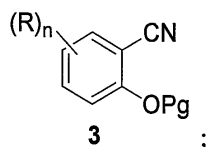
2

;

40

(b) 構造式 (2) の化合物を構造式 (3) の化合物に変換する

【化 1 2】

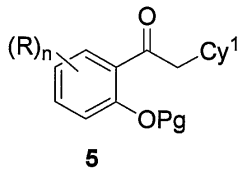


3

;

50

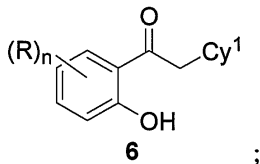
(c) 構造式 (3) の化合物を、R、n、Cy¹ および Pg が次の通りである
【化 1 3】



構造式 (5) の化合物に変換する

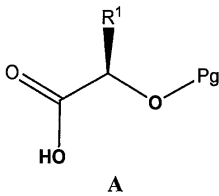
10

(d) 構造式 (6) の化合物を得るため構造式 (5) の化合物を脱保護する
【化 1 4】



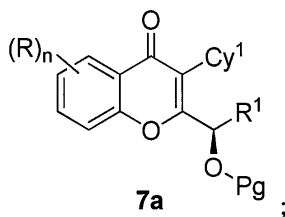
(e) 構造式 (A) の化合物と構造式 (6) の化合物を反応させて
【化 1 5】

20



構造式 (7 a) の化合物を得る

【化 1 6】



30

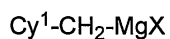
(f) 所望の構造式 (I A) の化合物を得るため構造式 (7 a) の化合物を脱保護する

(g) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I A) の化合物を変換する
【0026】

40

構造式 (1) の化合物は、塩基の存在下で、構造式 (1) の化合物をヒドロキシルアミンまたはその塩 (例、NH₂・OH・HCl など) で処理することにより、構造式 (2) の化合物に変換することができる。構造式 (3) の化合物は、構造式 (2) の化合物を N、N' - カルボニルジイミダゾール (CDI) で処理することにより得ることができる。構造式 (3) の化合物は、構造式 (4 a) のグリニャール試薬と処理することにより、構造式 (5) の化合物に変換することができる。

【化 1 7】



4a

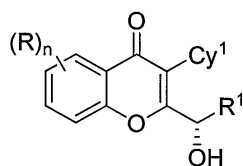
50

ここでは、
Xはハロゲンであり、Cy¹は上記で定義した通りである。

【0027】

他の実施形態は、構造式(1B)の化合物を調製するための方法である。

【化18】



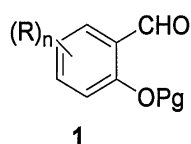
IB

10

ここでは、
すべての変数は上記で定義したとおりであり、方法には以下のステップが含まれる。

(a) 構造式(1)の化合物を

【化19】

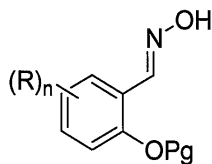


1

20

構造式(2)の化合物に変換する

【化20】



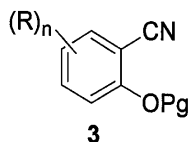
2

ここでは、

Rおよびnは上記で定義したとおりであり、Pgは保護基である(例、塩基の存在下で、(NH₂OH·HClなど)のヒドロキシルアミンまたはその塩と、構造式(1)の化合物を反応させることにより)

(b) 構造式(2)の化合物を構造式(3)の化合物に変換する

【化21】



3

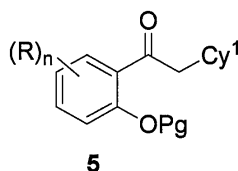
30

40

(例、N、N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と構造式(2)の化合物を処理することにより)

(c) 構造式(3)の化合物を構造式(5)の化合物に変換する

【化22】

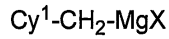


5

50

ここでは、

R、n、Cy¹ およびPgは上記に定義したとおりである（例、Xがハロゲンであり、
Cy¹が上記で定義した通りである構造式（4a）のグリニャール試薬と
【化23】

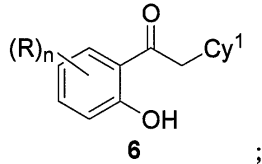


4a

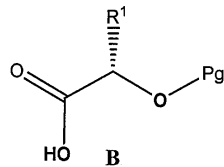
構造式（3）の化合物を処理することにより）

（d） 構造式（6）の化合物を得るため構造式（5）の化合物を脱保護する
【化24】

10

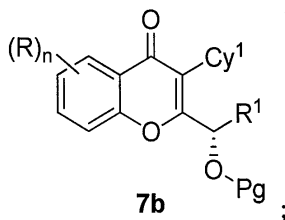


（e） 構造式（B）の化合物と構造式（6）の化合物を反応させて
【化25】



20

構造式（7b）の化合物を得る
【化26】



30

（f） すべての変数（R、R¹、nおよびCy¹）は構造式（IA）に関連して上記の通りであり、所望の構造式（IB）の化合物を得るために構造式（7b）の化合物を脱保護する

（g） 必要に応じて、化合物の塩に構造式（IB）の化合物を変換する
【0028】

他の実施形態において、構造式Bの化合物と構造式（6）の化合物の反応が、次のような適切なカップリング試薬の存在下で行われる。HATU（（2-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、HBTU（O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、TBTU（O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート）、COMU（モルホリニウム、4-[[[(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン)アミノ]オキサイル]（ジメチルアミノ）メチレン]-ヘキサフルオロホスフェート）、TOTU（（O-[[（エトキシカルボニル）シアノメチレンアミノ]-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート）、HCTU（（2-（6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロ

40

50

ホスフェート)、 TCTU (O-(6-クロロ-1-ヒドロシベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、TATU (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、TSTU (O-(N-スクシンイミジル)-1,1,3,3-テトラメチルウランテトラフルオロボレート)、TDBTU (N,N,N',N'-テトラメチル-O-(3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン-3-イル)ウランテトラフルオロボレート)、その他の適切なカップリング試薬、または前述のいずれかの組み合わせ。

【0029】

構造式Bの化合物と、構造式(6)の化合物の反応がHATU、HBTU、TBTUまたはCOMUの存在下で行われることがより好ましい。

10

【0030】

構造式Bの化合物と、構造式(6)の化合物の反応がHATUの存在下で行われることがより好ましい。

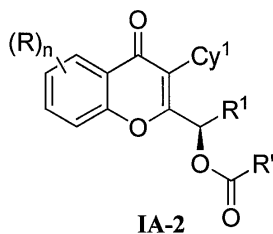
【0031】

他の実施形態は、以下のステップで成り立つ構造式(IB)の化合物を得るために構造式(IA)の化合物を転化させる処理である。

(a) 構造式IA-2の化合物を提供するために、構造式(IA)の化合物とR'-COOH(R'は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールから選択される)を反応させる

20

【化27】



(b) 構造式(IB)の化合物を得るために、構造式(IA-2)の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

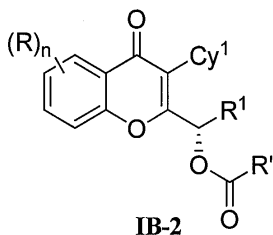
30

【0032】

他の実施形態は、以下のステップで成り立つ構造式(IA)の化合物を得るために構造式(IB)の化合物を転化させる処理である。

(a) 構造式IB-2の化合物を提供するために、構造式(IB)の化合物とR'-COOH(R'は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールから選択される)を反応させる

【化28】



40

(b) 構造式(IA)の化合物を得るために、構造式(IB-2)の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

【0033】

R'が4-クロロフェニルであることがより好ましい。

【0034】

塩基は、K₂CO₃、Na₂CO₃、CsCO₃または使用される極性溶媒がメタノール

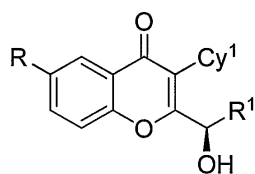
50

またはエタノールから選択される適切なアルコールであるなど、無機塩基から選択されることがより好ましい。

【0035】

他の実施形態は、構造式 (I A - I) の化合物を調製するための方法である。

【化29】



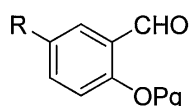
IA-I

10

すべての変数は上記で定義したとおりであり、方法は以下のステップを含む。

(a) 構造式 (1 a) の化合物を

【化30】

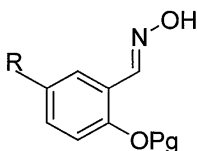


1a

20

構造式 (2 a) の化合物に変換する

【化31】



2a

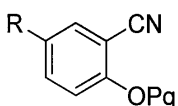
ここでは、

R および n は上記で定義したとおりであり、Pg は保護基である (例、塩基の存在下で、 $(\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl})$ のヒドロキシルアミンまたはその塩と、構造式 (1 a) の化合物を反応させる)

30

(b) 構造式 (3 a) の化合物を構造式 (2 a) の化合物に変換する

【化32】



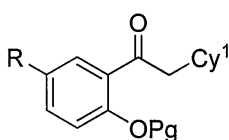
3a

(例、N、N' - カルボニルジイミダゾール (CDI) と構造式 (2 a) の化合物を処理することにより)

40

(c) 構造式 (3 a) の化合物を構造式 (5 a) の化合物に変換する

【化33】



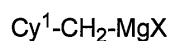
5a

(例、構造式 (3 a) の化合物を、X はハロゲンであり、Cy1 は上述とおりである構

50

造式 (4 a) の

【化 3 4】

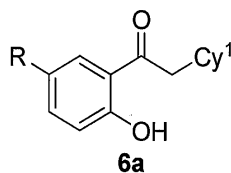


4a

グリニヤール試薬と処理することにより)

(d) 構造式 (6 a) の化合物を得るため構造式 (5 a) の化合物を脱保護する

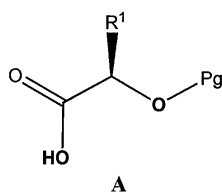
【化 3 5】



10

(e) 構造式 (6 a) の化合物と構造式 (A) の化合物を反応させて

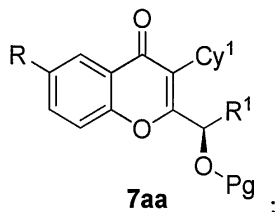
【化 3 6】



20

構造式 (7 a a) の化合物を得る

【化 3 7】



30

(f) すべての変数 (R、R¹、n および Cy¹) は構造式 (I A) に関連して上記の通りである所望の構造式 (I A - I) の化合物を得るために構造式 (7 a a) の化合物を脱保護する

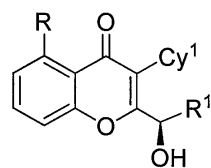
(g) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I A - I) の化合物を変換する

【 0 0 3 6】

他の実施形態は、構造式 (I A - I I) の化合物を調製する方法である。

ここでは、

【化 3 8】



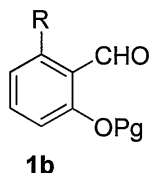
40

すべての変数は上記で定義したとおりであり、方法は以下のステップを含む。

(a) R は上記に定義のとおりで、Pg が保護基である構造式 (1 b) の化合物を

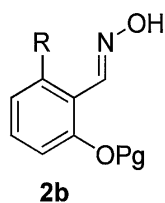
50

【化 3 9】



構造式 (2 b) の化合物に変換する

【化 4 0】

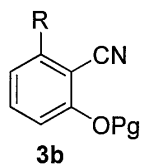


10

(例、塩基の存在下で、構造式 (1 a) の化合物をヒドロキシルアミンまたはその塩 ($NH_2OH \cdot HCl$ など) で処理することにより)

(b) 構造式 (2 b) の化合物を構造式 (3 b) の化合物に変換する

【化 4 1】

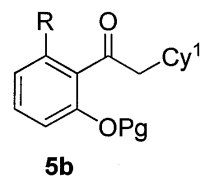


20

(例、N、N' - カルボニルジイミダゾール (C D I) と構造式 (2 b) の化合物を処理することにより)

(c) 構造式 (3 b) の化合物を構造式 (5 b) の化合物に変換する

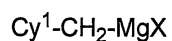
【化 4 2】



30

(例、構造式 (3 b) の化合物を、X がハロゲンであり、Cy 1 が上述とおりである

【化 4 3】



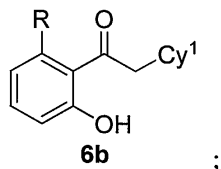
4a

40

構造式 (4 a) のグリニャール試薬と処理することにより)

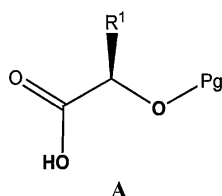
(d) 構造式 (6 b) の化合物を得るため構造式 (5 b) の化合物を脱保護する

【化 4 4】



(e) 構造式 (A) の化合物と構造式 (6 b) の化合物を反応させて

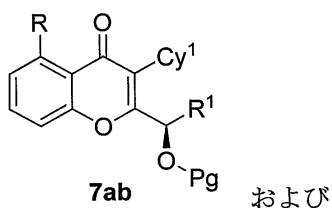
【化 4 5】



10

構造式 (7 a b) の化合物を得る

【化 4 6】



20

(f) すべての変数 (R 、 R ¹ 、 n および C y ¹) は構造式 (I A) に関連して上記の通りであり、所望の構造式 (I A - I I) の化合物を得るために構造式 (7 a b) の化合物を脱保護する

(g) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I A - I I) の化合物を変換する

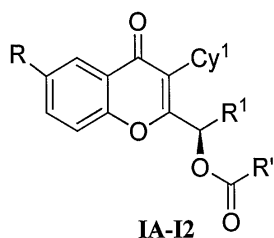
【 0 0 3 7 】

他の実施形態は、以下のステップで成り立つ構造式 (I B - I) (下記参照) の化合物を得るために構造式 (I A - I) の化合物を転化させる処理である。

30

(a) 構造式 (I A - I 2) の化合物を提供するために、構造式 (I A - I) の化合物と R ' - C O O H (R ' は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールから選択される) を反応させる

【化 4 7】



40

(b) 構造式 (I B - I) の化合物を得るために、構造式 (I A - I 2) の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

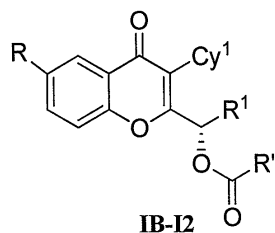
【 0 0 3 8 】

他の実施形態は、以下のステップで成り立つ構造式 (I A - I) の化合物を得るために構造式 (I B - I) の化合物を転化させる処理である。

(a) 構造式 (I B - I 2) の化合物を提供するために、構造式 (I B - I) の化合物と R ' - C O O H (R ' は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールから選択される) を反応させる

50

【化 4 8】

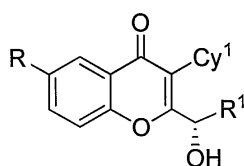


(b) 構造式 (I A - I) の化合物を得るために、構造式 (I B - I 2) の化合物を 10
極性溶媒中で適切な塩基と処理する

【 0 0 3 9】

他の実施形態は、構造式 (I B - I) の化合物を調製する方法である。ここでは、

【化 4 9】

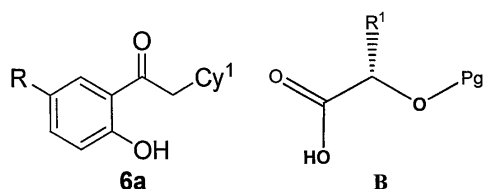


20

すべての変数は上記で定義したとおりであり、方法は以下のステップを含む。

(a) 構造式 (B) の化合物と構造式 (6 a) の化合物を反応させて

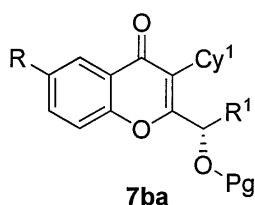
【化 5 0】



30

構造式 (7 b a) の化合物を得る

【化 5 1】



40

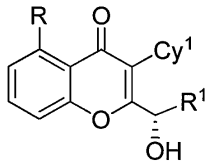
(b) すべての変数 (R、R¹、n および Cy¹) は構造式 (I A) に関連して上記の
通りであり、所望の構造式 (I B) の化合物を得るために構造式 (7 b a) の化合物を
脱保護し； および

(c) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I B - I) の化合物を変換する

【 0 0 4 0】

他の実施形態は、構造式 (I B - I I) の化合物を調製する方法である。

【化52】



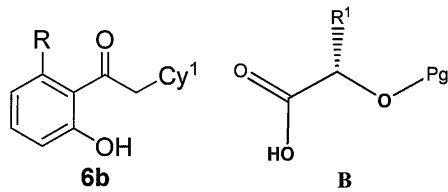
IB-II

ここでは、すべての変数は上記で定義したとおりであり、方法は以下のステップを含む。

(a) 構造式(B)の化合物と構造式(6b)の化合物を反応させて

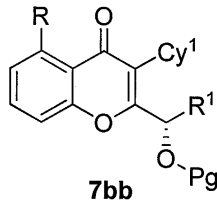
10

【化53】



構造式(7bb)の化合物を得る

【化54】



7bb

20

(b) すべての変数(R、R¹、nおよびCy¹)は構造式(IA)に関連して上記の通りであり、所望の構造式(IB-II)の化合物を得るために構造式(7bb)の化合物を脱保護し; かつ

(c) 必要に応じて、化合物の塩に構造式(IB-II)の化合物を変換する

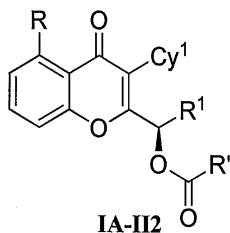
30

【0041】

他の実施形態は、以下のステップで成り立つ構造式(IB-II)の化合物を得るために構造式(IA-II)の化合物を転化させる処理である。

(a) 構造式IA-II2の化合物を提供するために、構造式(IA-II)の化合物とR'-COOH(R'は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールから選択される)を反応させる

【化55】



IA-II2

40

(b) 構造式(IB-II)の化合物を得るために、構造式(IA-II2)の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

【0042】

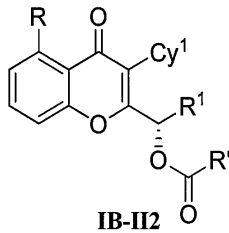
他の実施形態は、以下のステップで成り立つ構造式(IA-II)の化合物を得るために構造式(IB-II)の化合物を転化させる処理である。

(a) 構造式IB-II2の化合物を提供するために、構造式(IB-II)の化合物

50

と $R' - COOH$ (R' は、置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールから選択される) を反応させる

【化56】



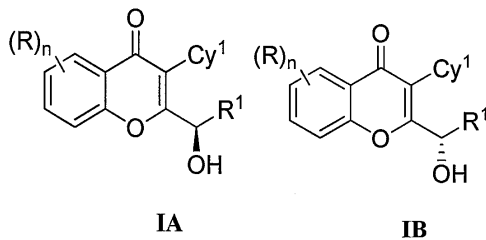
10

(b) 構造式 (IA - II) の化合物を得るために、構造式 (IB - II2) の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

【0043】

他の実施形態は、構造式 (IA) または (IB) の化合物またはその塩である。ここでは、

【化57】



20

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、上記のように定義されている。

【0044】

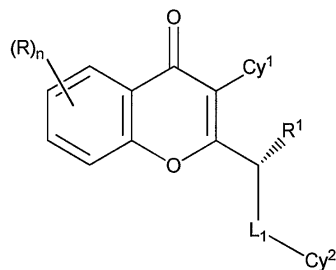
一実施形態では、構造式 (IA) または (IB) の化合物は、少なくとも 75%、90%、95%、97%、または 98% の鏡像異性体過剰率 (EE) を有している。

【0045】

他の実施形態は、構造式 (I) の PI3K 阻害剤、またはその互変異性体、その N-オキシド体、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、またはその薬学的に許容

30

【化58】



(I)

40

塩の調製用に、構造式 (IA) の化合物、またはここに記述の他のすべての中間体を用いるものである。

ここでは、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、上記の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しない、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

R^a および R^b の各発生は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素

50

、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシ)、および $-OR^c$ (R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル) から選択される。あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、結合してオキシ基 ($=O$) を形成する、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ、(R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む。) それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む、またはそれらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d 、(R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル) または S から選択され；

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され； q は 0、1 または 2 である。

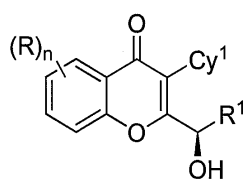
10

【0046】

構造式 (I) の化合物は以下により調製することができる。

(a) 構造式 (IA) の化合物を

【化59】



IA

20

所望の構造式 (I) の化合物、またはその互変異性体、その N -オキシド、薬学的に許容されるそのエステル、そのプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩を得るために、 Cy^2-H (例、光延反応による) と処理する

ここでは、

R 、 R^1 、 n および Cy^1 は、構造式 (IA) に関連して上記の通りである。

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

30

L^1 は存在しない。

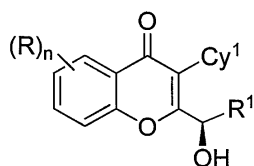
(b) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I) の化合物を変換する

【0047】

構造式 (I) の化合物はまた、以下により調製することができる。

(a) 構造式 (IA) の化合物を

【化60】



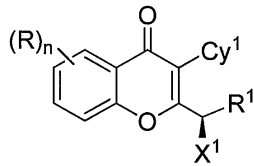
IA

40

構造式 (8a) の化合物を得るために、塩基の存在下で、ハロゲン化リンまたは塩化メシル (または他のメシルハライド) と処理する。

ここでは、

【化61】



8a

X¹ は、ハロゲンまたはO-メシル（例、-O-SO₂-CH₃）であり； かつ
 (b) 所望の構造式(I)の化合物またはその互変異性体、そのN-オキシド体、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグを得るために、構造式(8a)の化合物を塩基の存在下で、Cy²-Hと反応させる。

10

ここでは、

R、R¹、nおよびCy¹は、構造式(IA)に関連して上記の通りであり；

Cy²は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され； かつ

L₁は存在しない。

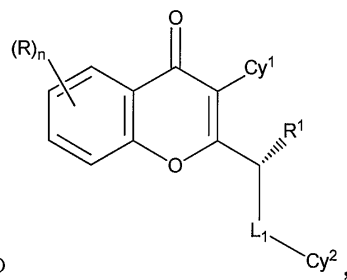
(c) 必要に応じて、化合物の塩に構造式(I)の化合物を変換する

【0048】

20

他の実施形態は、構造式(II)のPI3K阻害剤、またはその互変異性体、そのN-オキシド体、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグの調製用に、

【化62】



構造式 (IA) の
 (II)

30

化合物を用いるものである。

ここでは、

R、R¹、nおよびCy¹は、構造式(IA)に関連して上記の通りであり；

Cy²は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され； かつ

L₁はNHである。

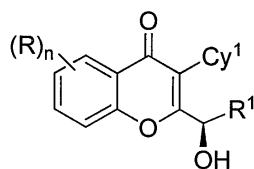
【0049】

構造式(II)の化合物は以下により調製することができる。

40

(a) 構造式(IA)の化合物を

【化63】

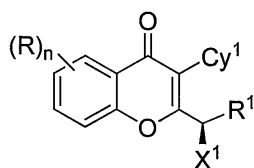


IA

50

X^1 がハロゲンまたは O -メシルである構造式 (8 a) の化合物を得るために、塩基の存在下で、

【化 6 4】



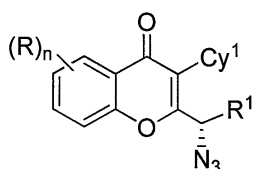
8a

10

ハロゲン化リンまたは塩化メシル (または他のメシルハライド) と処理する

(b) 構造式 (9 a) の化合物を得るために、構造式 (8 a) の化合物を 変換する

【化 6 5】



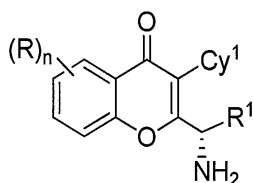
9a

20

(例、構造式 (8 a) の化合物をアジ化ナトリウムで処理することにより)

(c) 構造式 (1 0 a) の化合物を得るために、構造式 (9 a) の化合物を 変換する

【化 6 6】



10a

30

(例、構造式 (8 a) の化合物をトリフェニルホスフィンで処理することにより)

(d) 所望の構造式 (I I) の化合物を得るために、塩基の存在下で、構造式 (1 0 a) の化合物を、 Lg が脱離基である構造式 $Cy^2 - Lg$ の化合物とカップリング反応させ ; および

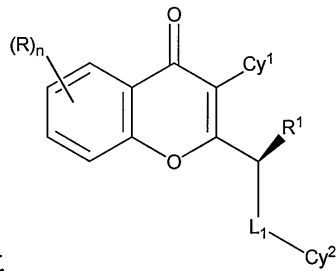
(e) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I I) の化合物を変換する

【 0 0 5 0】

40

他の実施形態は、構造式 (I I I) の $PI3K$ 阻害剤、またはその互変異性体、その N -オキシド体、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、または

【化67】



その薬学的に
(III)

許容される塩の調製用に、構造式 (IB) の化合物、またはここに記述の他のすべての中間体を用いるものである。

ここでは、

変数 R 、 n 、 Cy^1 、および R^1 は、上記の通り定義され；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され；

L_1 は存在しない、または $-(CR^aR^b)_q-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_q-$ 、 $-NR^a-$ または $-C(=Y)-$ から選択され；

R^a および R^b の各発生は、同じであるか、または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、 $-NR^cR^d$ (R^c および R^d は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル、または (C_{1-6}) アルコキシ)、および $-OR^c$ (R^c は置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル) から選択される。あるいは、 R^a および R^b が直接共通の原子に結合している場合、結合してオキソ基 $(=O)$ を形成する、または置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和の 3 - 10 員環を形成することができ、(R^a および R^b が直接結合している共通の原子を含む。) それらは必要であれば 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む、またはそれらは同じであるか、または異なってもよく、 O 、 NR^d 、(R^d は水素または置換もしくは非置換の (C_{1-6}) アルキル) または S から選択され；

Y は O 、 S 、および NR^a から選択され； かつ

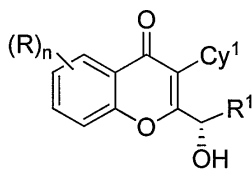
q は 0、1 または 2 である。

【0051】

構造式 (III) の化合物は以下により調製することができる。

(a) 構造式 (IB) の化合物を

【化68】



IB

所望の構造式 (III) の化合物、またはその互変異性体、その N -オキシド、薬学的に許容されるそのエステル、そのプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩を得るために、 Cy^2-H (例、光延反応による) と処理する。ここで、

R 、 R^1 、 n および Cy^1 は、構造式 (IB) に関連して上記の通りであり；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され； かつ

L_1 は存在しない。

(b) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (III) の化合物を変換する

10

20

30

40

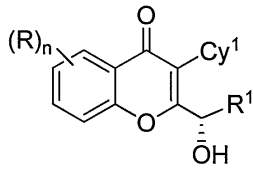
50

【 0 0 5 2 】

構造式 (I I I) の化合物はまた、以下により調製することができる。

(a) 構造式 (I B) の化合物を

【 化 6 9 】



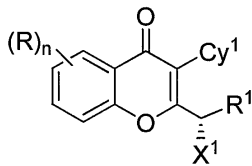
IB

10

構造式 (8 b) の化合物を得るために、塩基の存在下で、ハロゲン化リンまたは塩化メシル (または他のメシルハライド) と処理する。

ここでは、

【 化 7 0 】



8b

20

X^1 は、ハロゲンまたは - O - メシル (例、 - O - S O ₂ C H ₃) であり；

(b) 所望の構造式 (I I I) の化合物またはその互変異性体、その N - オキシド体、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩を得るために、構造式 (8 b) の化合物を塩基の存在下で、 $Cy^2 - H$ と反応させる。

ここでは、

R、 R^1 、n および Cy^1 は、構造式 (I B) に関連して上記の通りであり；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され；

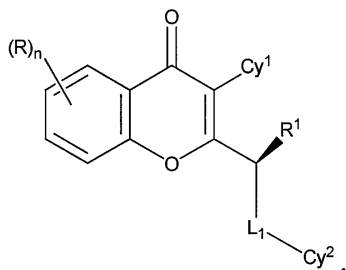
L_1 は存在しない。

(c) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I I I) の化合物を変換する

【 0 0 5 3 】

他の実施形態は、構造式 (I V) の P I 3 K 阻害剤、またはその互変異性体、

【 化 7 1 】



(I V)

40

その N - オキシド体、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩の調製用に、構造式 (I B) の化合物を用いるものである。ここでは、

R、 R^1 、n および Cy^1 は、構造式 (I B) に関連して上記の通りであり；

Cy^2 は、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され；

かつ

50

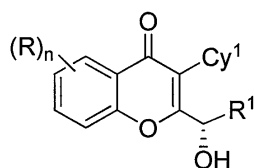
L_1 はNHである。

【0054】

構造式(IV)の化合物は以下により調製することができる。

(a) 構造式(IB)の化合物を

【化72】

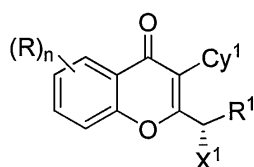


IB

10

X^1 は、ハロゲンまたは-O-メシルである構造式(8b)の化合物を得るために、塩基の存在下で、

【化73】



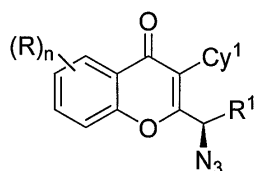
8b

20

ハロゲン化リンまたは塩化メシル(または他のメシルハライド)と処理する

(b) 構造式(9b)の化合物を得るために、構造式(8b)の化合物を変換する

【化74】



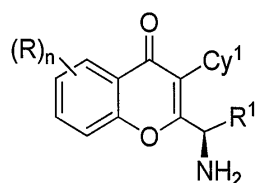
9b

30

(例、構造式(8b)の化合物をアジ化ナトリウムで処理することにより)

(c) 構造式(10b)の化合物を得るために、構造式(9b)の化合物を変換する

【化75】



10b

40

(例、構造式(8b)の化合物をトリフェニルホスフィンで処理することにより)

(d) 所望の構造式(IV)の化合物を得るために、塩基の存在下で、構造式(10b)の化合物を、 L_g が脱離基である構造式 Cy^2-L_g の化合物とカップリング反応させ; かつ

(e) 必要に応じて、化合物の塩に構造式(IV)の化合物を変換する

【0055】

好ましい一実施形態において、N-[(ジメチルアミノ) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾ

50

ロ - [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イルメチレン] - N - メチルメタンアミニウム ヘキサフルオロホスフェート N - オキシド (H A T U) の存在下で、構造式 6 と構造式 A または B のカップリング反応が実施された。

【 0 0 5 6 】

構造式 7 a 、 7 b 、 7 a a 、 7 a b 、 7 b a 、 および 7 b b の化合物上の保護基は、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素、またはこれらのいずれの組み合わせなどの適切な脱保護剤を用いて除去することができる。必要に応じて、脱保護用の水素化の使用を含む他の適切な脱保護剤を用いて脱保護を行うことができる。

【 0 0 5 7 】

他の実施形態は、(a) 構成式 (I) または (I I) の P I 3 K 阻害剤またはその塩、および (b) 構成式 (I A) または (I B) の化合物またはその塩から成る組成物 (例、医薬組成物) である。一実施形態において、成分は、組成物 (a) および (b) の総量に基づいて、少なくとも約 9 9 . 5 重量 % の P I 3 K 阻害剤、0 . 5 重量 % までの構成式 (I A) または (I B) の化合物を含有する。他の実施形態において、組成物は、0 . 2 % または 0 . 1 重量 % までの構成式 (I A) または (I B) の化合物を含有する。医薬組成物は、例えば、錠剤またはカプセルにすることができる。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 8 】

本明細書において、特に明記しない限り以下の定義が適用されるものとする。さらに、本明細書に定義された基の多くは、任意で置換することができる。定義内の置換基のリストは例示的なものであり、本文書の他の箇所に定義された置換基を限定すると解釈されるべきではない。

20

【 0 0 5 9 】

用語「アルキル」は、炭素および水素原子のみで構成され、不飽和を含まず、1 ~ 8 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝状の炭化水素鎖を意味し、単一の結合により、分子の残りに結合している。例、メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル (イソプロピル) 、 n - ブチル、n - ペンチル、および 1 , 1 - ジメチルエチル (t - ブチル) 。

【 0 0 6 0 】

用語「アルケニル」は、炭素 - 炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味し、直鎖状または分枝鎖状である、あるいは 2 から約 1 0 個の炭素原子を有する分枝鎖である。例、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル (アリル) 、イソ - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、および 2 - ブテニル。

30

【 0 0 6 1 】

用語「アルキニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素三重結合を有し、2 から最大 1 2 までの炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のヒドロカルビル基を意味する。(現在、2 から最大 1 0 までの炭素原子を有する基が好まれる) 、例、エチニル、プロピニル、およびブチル。

【 0 0 6 2 】

用語「アルコキシ」は、上記で定義した通り、分子の残部に酸素結合を介して結合し、アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキル基を示す。用語「置換アルコキシ」は、アルキル成分が置換されているアルコキシ基を意味する。(例、用語「置換アルコキシ」は、上記で「アルキル」として定義された - O - (置換アルキル) と同様である。例えば、「アルコキシ」は、酸素原子を介して親構造に結合した直鎖状、分岐状、環状構造及びこれらの組合せの 1 から 8 個の炭素原子を含む、基-O - アルキルを意味する。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

40

【 0 0 6 3 】

用語「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、および

50

シクロヘキシルなどの3から約12個の炭素原子の非芳香族単環または多環系を意味する。多環式シクロアルキル基の例としては、ベルヒドロナフチル、アダマンチルおよびノルボルニル基、架橋循環群、スピロ二環式基が挙げられる。例、 $\text{sprio}(4,4)\text{-non-2-yl}$ 。

【0064】

用語「シクロアルキルアルキル」は、直接アルキル基に結合する3から約8個までの炭素原子を含む環状構造をもつ基のことを意味する。それらはアルキル基からの炭素と主構造で結合し、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチルなどの安定構造の形成をもたらす。

【0065】

用語「シクロアルケニル」は、シクロプロペニル、シクロブテニル、およびシクロペンテニルなどの少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を有する3から約8個までの炭素原子を含有する環状構造をもつ基を意味する。用語「シクロアルケニルアルキル」は、直接アルキル基に結合するシクロアルケニル基のことを意味する。それらはアルキル基からの炭素と主構造で結合し、安定構造の形成をもたらす。

【0066】

用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびビフェニルなどの、6から20個までの炭素原子を有する芳香族基を意味する。

【0067】

上記で定義した通り、用語「アリールアルキル」は、アリール基を指し、上記で定義した通り、アルキル基に直接結合する。例、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ 。

【0068】

用語「複素環」は、3から15員環をもつ非芳香環基を指し、窒素、リン、酸素および硫黄から選択される炭素原子および少なくとも一つのヘテロ原子で構成される。本発明の目的のために、複素環基は、単環、二環、三環または四環系である場合があり、縮合、架橋またはスピロ環系を含む。また、複素環基内の窒素、リン、炭素、酸素、硫黄原子は、必要に応じて、さまざまな酸化物に生成される。また、窒素原子は必要に応じて四級化されてもよい。複素環基は、安定構造の生成をもたらすヘテロ原子または炭素原子で主構造に結合することができる。

【0069】

用語「ヘテロシクリル」は、上記に定義した通り、複素環基を意味する。複素環基は、安定構造の生成をもたらすヘテロ原子または炭素原子で主構造に結合することができる。

【0070】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、上記で定義した通り、アルキル基に直接結合し、複素環基を意味する。ヘテロシクリルアルキル基は、安定構造の生成をもたらすアルキル基の炭素原子で主構造に結合することができる。該ヘテロシクロアルキル基の例としては、ジオキサニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキソ - チオモルホリニル、および1,1 - ジオキソ - チオモルホリニルを含むが、これらに限定されるものではない。

【0071】

用語「ヘテロアリール」は、環原子としてN、O、およびSから選択される一つ以上のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された5から14員の芳香族環を意味する。ヘテロアリールは単環式、二環式または三環式環系である場合がある。該「複素環」または「ヘテロアリール」基の例としては、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、

10

20

30

40

50

フラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、キノリル、イソキノリル、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキサソラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキソアゼピニル、アゼピニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピリダジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、インダニル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニル スルホキシド、チアモルホリニル スルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、クロマニル、およびイソクロマニルを含むが、これらに限定されるものではない。ヘテロアリアルは、安定構造の生成をもたらすヘテロ原子または炭素原子で主構造に結合することができる。用語「置換ヘテロアリアル」はまた、ピリジニル N - オキシドなどの 1 つまたは複数の酸化物の置換基で置換された環系を含む。

10

20

【 0 0 7 2 】

用語「ヘテロアリアルアルキル」は、上記で定義した通り、アルキル基に直接結合し、ヘテロアリアル環基を意味する。ヘテロアリアルアルキル基は、安定構造の生成をもたらすアルキル基の炭素原子で主構造に結合することができる。

【 0 0 7 3 】

用語「環」は、3 から 1 0 個の炭素原子を含む環を意味する。

【 0 0 7 4 】

特に指定がない限り、「置換」という用語は、以下の置換基の任意の 1 つ以上の組み合わせによる置換を指し、同一または異なっていてもよく、独立して、以下から選択される。水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ (= O)、チオ (= S)、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のアリアルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアリアル、置換もしくは非置換ヘテロアリアルアルキル、置換もしくは非置換の複素環、置換ヘテロシクリルアルキル環、置換もしくは未置換のグアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ 。上記の各基における R^x 、 R^y および R^z は、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のアリアルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換アミノ、置

30

40

50

換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換複素環式環、または置換ヘテロシクリルアルキル環であってもよく、 R^x 、 R^y 、 R^z のいずれか2つは、置換もしくは非置換、飽和もしくは不飽和3 - 10員環を形成する場合があります、同一又は異なるヘテロ原子を含んでいてもよい。ヘテロ原子は、O、 NR^x （例、 R^x は、水素または C_{1-6} アルキルであってもよい）またはSから選択されている。本発明による置換もしくは想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定した化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書において使用される安定という用語は、医薬組成物の製造、検出、および好ましくは回収、精製、組み込みを可能とする条件に付された場合に、実質的に変化しない化合物または構造を指す。前記の「置換された」基中の置換基は、さらに置換することはできない。例えば、「置換アルキル」上の置換基が、「置換アリール」である場合、「置換アリール」の置換基は、「置換アルケニル」にすることはできない。

10

【0075】

用語「ハロ」、「ハロゲン化物」、または、代替的に、「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」および「ハロアルコキシ」は、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび1つ以上のハロ基で置換されたアルコキシ構造を含む。例えば、用語「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」は、ハロがフッ素である、ハロアルキルおよびハロアルコキシ基がそれぞれ含まれる。

【0076】

用語「保護基」または「Pg」は特定の官能基を阻止または保護するために用いられる置換基を意味する。化合物上の他の官能基は、反応性のままであってもよい。例えば、「アミノ保護基」は、化合物中のアミノ官能性を阻止または保護するアミノ基に結合した置換基である。適したアミノ保護基としては、アセチル、トリフルオロアセチル、tertブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(CBz)および9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)を含むが、これらに限定されるものではない。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能性を阻止または保護するヒドロキシ基の置換基を意味する。適切なヒドロキシ保護基としては、アセチル及びシリルが含まれるが、これらに限定されるものではない。「カルボキシ保護基」はカルボキシ官能性を阻止または保護するカルボキシ基の置換基を意味する。適切なカルボキシ保護基としては、 $-CH_2CH_2SO_2Ph$ 、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、 $-2-(p\text{-トルエンシルホニル})$ エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)エチル、ニトロエチルが含まれるが、これらに限定されるものではない。保護基およびその使用に関する一般的説明については、T. W. Greene、Protective Groups in Organic Synthesis (有機合成における保護基)、John Wiley & Sons、New York、1991を参照。

20

30

【0077】

本明細書に記載のある特定の化合物は、1つ以上の不斉中心を含み、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学の用語で(R)-または(S)-として定義することができる他の立体異性体になるものもある。現在の化学的実体、医薬組成物および方法は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間混合物を含む、全ての可能な異性体を含むことを意味する。例えば、中間体混合物の非限定的な例として、10:90、13:87、17:83、20:80、22:78の比の異性体の混合物が含まれる。光学活性な(R)-および(S)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製、または従来の技術を用いて分割することができる。本明細書に記載される化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、特に定めのない限り、化合物はE及びZ幾何異性体の両方を含むと意図される。

40

【0078】

用語「互変異性体」は、平衡状態にある異性体の形態が比較的容易に相互変換すること

50

が特徴づけられる化合物を指す。これらの異性体は本発明に含まれることが意図される。「互変異性体」は、互変異性化して相互変換する構造的に異なる異性体である。「互変異性」とは、異性化の一形態であり、酸 - 塩基化学のサブセットと考えられている陽子回帰やプロトン移動互変異性化が含まれる。「プロトトロピック互変異性」または「プロトン移動互変異性化」とは、単結合と隣接する二重結合の交換による結合順序の変化にともなうプロトンの移行を意味する。互変異性化が可能である場合には（例、溶液中）、互変異性体の化学平衡に達することができる。互変異性化の例は、ケト - エノール互変異性化である。ケト - エノール互変異性化の具体的な例は、ペンタン - 2、4 - ジオンおよび 4 - ヒドロキシペンタ 3 エン - 2 オンとの互変異性体の相互変換である。互変異性の他の例は、フェノール - ケト互変異性化である。フェノール - ケト互変異性化の具体例は、ピリジン - 4 - オールおよびピリジン - 4 (1 H) オン互変異性体の相互変換である。

10

【 0 0 7 9 】

A「脱離基または原子」は、反応条件下で出発物質から分割することによって、特定部位での反応を促進する基または原子である。適切な該基の例は、特に定めのない限り、ハロゲン原子およびメシルオキシ、p - ニトロベンゼンスルホニルオキシおよびトシルオキシ基である。

【 0 0 8 0 】

用語「プロドラッグ」は、化合物を指し、正常な代謝過程によって体内で活性形態に変換する化合物の前駆体（例、不活性前駆体）である。プロドラッグの設計については、Hardman, et al. (Eds.), Goodman and GilmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11 - 16 (1996)で一般論議されている。徹底した議論については、Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)で論じられている。例示すると、プロドラッグは、エステルまたはアミド結合の加水分解を介して薬理的に活性な形態に変換し、官能基をそれによって得られた生成物上に導入または暴露することができる。プロドラッグは、化合物の薬理学的特性を増強する水溶性複合体を形成する内因性化合物と反応するように設計することができる。例、循環半減期の増加。代替的に、プロドラッグは官能基で、例えば、グルクロン酸、硫酸、グルタチオン、アミノ酸、または酢酸と共有結合修飾を経るように設計することができる。得られた複合体は、不活性化、尿中排泄させる、または親化合物よりも強力にすることができる。高分子量複合体はまた胆汁中に排泄され、酵素的切断を受け、循環へ放出されることとなる。それにより、最初に投与された化合物の生物学的半減期を効果的に増加させる。

20

30

【 0 0 8 1 】

用語「エステル」は、酸と水を除去したアルコールとの反応により形成される化合物を指す。エステルは、一般式 $RCOOR'$ で表すことができる。

40

【 0 0 8 2 】

これらのプロドラッグおよびエステルは、本発明の範囲内に包含されるものとする。

【 0 0 8 3 】

さらに、本発明はまた、例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置換、または ^{13}C または ^{14}C - 濃縮炭素の置換など、1つ以上の同位体濃縮原子の存在上でのみ異なる化合物を含む。

【 0 0 8 4 】

本発明の化合物はまた、該化合物を構成する原子の一つまたは複数において不自然な比率の原子同位体を含有することができる。例えば、化合物は、トリチウム (3H)、ヨウ

50

素 - 1 2 5 (^{1 2 5} I) または炭素 1 4 (^{1 4} C) などの放射性同位体で放射能標識することができる。本発明の化合物のすべての同位体異型は、放射性か否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含される。

【 0 0 8 5 】

本発明の一部を形成する医薬的に許容される塩には次が含まれる。リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銅、亜鉛、およびマンガンなどの無機塩基から誘導される塩； N、N' - ダイアセチルエチレンジアミン、グルカミン、トリエチルアミン、コリン、水酸化物、ジシクロヘキシルアミン、メトホルミン、ベンジルアミン、トリアルキルアミン、およびチアミンなどの有機塩基の塩； アルキルフェニルアミン、グリシノール、フェニルグリシノールなどのキラル塩基； グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、チロシン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、オルニチン、リジン、アルギニン、およびセリンなどの天然アミノ酸の塩； Me I および (Me)₂ S O₄ 等の本発明でのハロゲン化アルキル、アルキル硫酸塩との化合物の四級アンモニウム塩； D - 異性体または置換アミノ酸などの非天然アミノ酸； グアニジン； 置換基がニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アンモニウムまたは置換アンモニウム塩及びアルミニウム塩から選択される置換グアニジン。塩は、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、パルモエート、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロホスフェート、およびケトグルタレートなどの適切な酸付加塩を含んでいてもよい。

【 0 0 8 6 】

本発明の代表的方法は、以下に指定されるものが挙げられる。本発明はこれらに限定されると解釈されるべきではない。

【 実施例 】

【 0 0 8 7 】

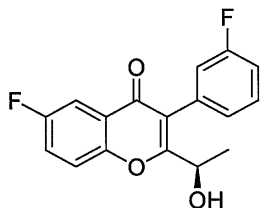
以下に提供する実施例および調製物はさらに、本発明の化合物の調製方法を説明し、例示する。なお、本発明の範囲は以下の実施例および調製の範囲により何ら限定されるものではないことが理解されるべきである。以下の例では、単一のキラル中心を有する分子、特に定めのない限り、ラセミ混合物として存在する。2 個以上のキラル中心を有する分子は、特に定めのない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一のエナンチオマー / ジアステレオマーは、当業者に公知の方法により得ることができる。

【 0 0 8 8 】

例 - 1

(R) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 オン

【 化 7 6 】



ステップ 1 : (R) - 2 - (1 - (ベンジルオキシ) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン : ジクロロメタン (1 1 0 m l) の 1 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノン (1 1 g , 4 4 . 3 1 m m o l) に、H A T U (3 3 . 7 g , 8 8 . 6 3 m m o l) および (R) - ベンジルオキシプロピオニック酸 (9 . 5 8 g , 5 3 . 1 7 m m o l) を加え、~ 1 0 分間攪拌した。トリエチルアミン (6 7 m l , 4

78 mmol)を滴下し、24時間室温(RT)で攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタン(2×250 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した。石油エーテルは、オフホワイトの固体(10.9 g、63%)としての標記化合物を得た。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7.85 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H)、7.58 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H)、7.47-7.39 (m, 1H)、7.39-7.34 (m, 1H)、7.28-7.20 (m, 3H)、7.20-7.14 (m, 2H)、7.16-7.14 (m, 1H)、6.99-7.89 (m, 2H)、4.50-4.31 (m, 3H)、1.56 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。質量: 392.9 (M⁺)。 10

【0089】

ステップ2: (R)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-4H-クロメン-4-オン: 0°Cに冷却したジクロロメタン(110 ml)内の(R)-2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン(10.5 g、26.69 mmol)に、無水塩化アルミニウム(5.35 g、40.03 mmol)を少量ずつ添加し、1時間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物を希釈水溶液でクエンチした。HCl(10 ml)を、ジクロロメタン(2×50 ml)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した:石油エーテルは、オフホワイトの固体(6.5 g、81%)¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz)としての標記化合物を得た: 7.86 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H)、7.56 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H)、7.45 (m, 2H)、7.12-6.99 (m, 3H)、4.76 (q, J = 6.6 Hz, 1H)、1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。質量: 303.2 (M⁺ + 1)。純度: 99.78%。[α]_D²⁵ 0.287 (c = 1, CHCl₃)。鏡像体過剰率: 97.74%、遅く溶出した異性体での濃縮(保持時間: 10.93分。) 20

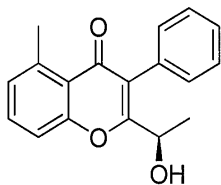
(キラルパックAD-Hカラム上のHPLCにより決定される。)

【0090】 30

例 - 2

(R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン

【化77】



ステップ1: (R)-2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-5-メチル-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン: ジクロロメタン(4 ml)内の1-(2-ヒドロキシ-6-メチルフェニル)-2-フェニルエタノン(0.400 g、1.76 mmol)に、R(+)-ベンジルオキシプロピオン酸(0.382 g、2.12 mmol)およびHATU(2.01 g、5.30 mmol)、その後トリエチルアミン(2.6 ml、19.08 mmol)を添加した。室温で20時間後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した:石油エーテルは、オフホワイトの固体(0.080 g、12%)としての標記化合物を得た:¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7.55 (t, J = 8.1 40

Hz, 1H)、7.43 - 7.13 (m, 12H)、4.47 (m, 2H)、4.30 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、2.84 (s, 3H)、1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。質量：370.9 (M⁺)。

【0091】

ステップ2：(R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-5-メチル-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン：-78 のジクロロメタン(8.0 ml)内の(R)-2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-5-メチル-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン(0.850 g、2.29 mmol)に、三臭化ホウ素(0.78 g ml、1Mのジクロロメタン、4.58 mmol)をゆっくりと加え、4時間維持した。反応マスを、2N HCl(50 ml)を使用し、-78 でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した：石油エーテルは、淡黄色の固体(0.200 g、31%)としての標記化合物を得た：¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz)：7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.46 - 7.26 (m, 6H)、7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、4.71 (q, J = 6.6 Hz, 1H)、2.83 (s, 3H)、1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。質量：280.8 (M⁺)。

10

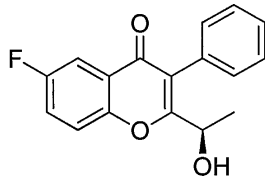
【0092】

例 - 3

(R)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン

20

【化78】



ステップ1：(R)-2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-6-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン：ジクロロメタン(15 ml)内の1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエタノン(2.00 g、8.68 mmol)に、HATU(6.60 g、17.36 mmol)、およびR-(+)-2-ベンジルオキシプロピオン酸(1.87 g、10.42 mmol)を添加し、10分間攪拌した。トリエチルアミン(13.0 ml、93.7 mmol)を滴下し、24時間室温で攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した：石油エーテルは、黄色の固体(0.634 g、19%)としての標記化合物を得た。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz)：7.87 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H)、7.59 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H)、7.45 - 7.37 (m, 4H)、7.25 - 7.15 (m, 7H)、4.53 (q, J = 6.5 Hz, 1H)、4.43 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H)、1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。質量：375.0 (M⁺)。

30

40

【0093】

ステップ2：(R)-6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン：0 に冷却したジクロロメタン(6 ml)内の(R)-2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-6-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン(0.63 g、1.68 mmol)に、塩化アルミニウム(0.330 g、2.52 mmol)を少量ずつ添加し、6時間室温で攪拌した。反応

50

混合物を2N HCl溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した：石油エーテルは、黄色の固体(0.348 g、73%)としての標記化合物を得た。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7.83 (m, 1H)、7.76 (m, 2H)、7.46 (m, 3H)、7.30 (m, 2H)、5.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、4.53 (m, 1H)、1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。Mass: 285.2 (M⁺ + 1)。純度: 86.82%。[α]_D²⁵ -1.18 (c = 1, CHCl₃)。鏡像体過剰率: 97.8%、遅く溶出した異性体での濃縮(保持時間: 11.39分。) (キラルパックAD-Hカラム上のHPLCにより決定される。)

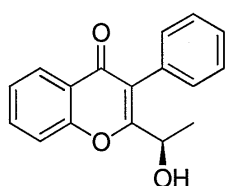
10

【0094】

例 - 4

(R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン

【化79】



20

ステップ1: (R)-2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン: 例3のステップ1に記載のステップに従うことにより、1-(2-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルエタノン(2.40 g、11.30 mmol)、ジクロロメタン(30 ml)、HATU(8.60 g、22.60 mmol)、R-(+)-2-ベンジルオキシプロピオン酸(2.44 g、13.56 mmol)およびトリエチルアミン(17.0 ml、122.11 mmol)から黄色の固体(1.50 g、37%)として標記化合物を得た後、次のステップで使用した。

30

【0095】

ステップ2: (R)-2-(1-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン: 例3のステップ2に記載のステップに従うことにより、0に冷却したジクロロメタン(15 ml)内の(R)-2-(1-(ベンジルオキシ)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン(1.50 g、4.20 mmol)および塩化アルミニウム(0.843 g、6.30 mmol)から黄色の固体(0.650 g、58%)として標記化合物を得た。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.24 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H)、7.72 (m, 1H)、7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.46-7.37 (m, 4H)、7.29 (m, 2H)、4.79 (q, J = 6.6 Hz, 1H)、1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。質量: 267.0 (M⁺)。純度: 98.28%。[α]_D²⁵ 6.53 (c = 1, CHCl₃)。鏡像体過剰率: 92.2%、遅く溶出した異性体での濃縮(保持時間: 10.38分)(キラルパックAD-Hカラム上のHPLCにより決定される)。

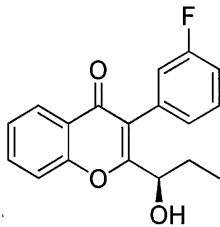
40

【0096】

例 - 5

(R)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシプロピル)-4H-クロメン-4-オン

【化80】



ステップ1: (R)-2-(1-(ベンジルオキシ)プロピル)-3-(3-フル
 オロフェニル)-4H-クロメン-4-オン: 例3のステップ1に記載のステップに従
 うことにより、2-(3-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシフェニル)エ
 タノン(2.15 g、9.36 mmol)、ジクロロメタン(20 ml)、HAT
 U(4.27 g、11.23 mmol)、R-(+)-2-ベンジルオキシ酪酸
 (2.00 g、10.29 mmol)およびトリエチルアミン(14.0 ml、
 101.1 mmol)から黄色の固体(1.65 g、45%)として標記化合物を得
 た。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.24
 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H)、7.74 (dt, J =
 7.1, 1.7 Hz, 1H)、7.58 (dd, J = 8.3, 0.4 H
 z, 1H)、7.44-7.06 (m, 10H)、4.51 (d, J =
 7.8 Hz, 1H)、4.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、4
 .25 (dd, J = 7.8, 6.2 Hz, 1H)、2.17-1.90 (m,
 2H)、0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。質量: 389.
 0 (M⁺)。 10

【0097】

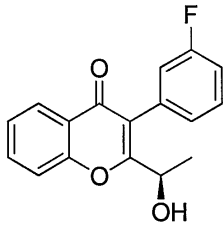
ステップ2: (R)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(1-ヒドロ
 キシプロピル)-4H-クロメン-4-オン: 例3のステップ2に記載のステップ
 に従うことにより、0に冷却したジクロロメタン(15 ml)内の(R)-2-(
 1-(ベンジルオキシ)プロピル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメ
 ン-4-オン(1.50 g、3.86 mmol)および塩化アルミニウム(1.
 00 g、7.72 mmol)から黄色の固体(0.552 g、48%)として標記
 化合物を得た。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz):
 。 8.24 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H)、7.72 (m
 , , 1H)、7.52 (dd, J = 8.4, 0.5 Hz, 1H)、
 7.44 (m, 2H)、7.12-7.01 (m, 3H)、4.49 (t,
 J = 7.0 Hz, 1H)、1.94 (m, 2H)、0.93 (t,
 J = 7.5 Hz, 3H)。質量: (299.0 (M⁺)。純度: 96.93パ
 ーセント。[α]_D²⁵ -14.73 (c = 1, CHCl₃)。鏡像体過剰率
 : 85.92%、速く溶出した異性体での濃縮(保持時間: 8.57分) (キラルパ
 ックAS-3Rカラム上のHPLCにより決定される)。 30

【0098】

例 - 6

(R)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-
 4H-クロメン-4-オン 40

【化 8 1】



ステップ 1 : (R) - 2 - (1 - (ベンジルオキシ) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン : ジクロロメタン (75 ml) 内の 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシフェニル) エタノン (10.0 g、43.43 mmol) に、HATU (33.0 g、86.86 mmol) および R - (+) 2 - ベンジルオキシプロピオン酸 (9.39 g、52.12 mmol) を添加し、10 分間攪拌した。トリエチルアミン (65.4 ml、0.469 mol) を滴下し、24 時間室温で攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した : 石油エーテルは、オフホワイトの固体 (9.0 g、55%) としての標記化合物を得た。¹H - NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz) : 8.23 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H)、7.74 - 7.70 (m, 1H)、7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.37 (q, J = 7.2 Hz, 1H)、7.29 - 7.15 (m, 5H)、7.09 (dt, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H)、7.00 - 6.90 (m, 2H)、4.51 - 4.35 (m, 3H)、1.57 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

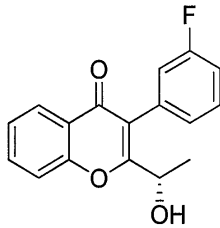
【0099】

ステップ 2 : (R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン : - 78 に冷却したジクロロメタン (50 ml) 内の (R) - 2 - (1 - (ベンジルオキシ) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 オン (5.0 g、13.35 mmol) 中に、三臭化ホウ素 (ジクロロメタン中 1 M、36.5 ml、0.145 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。反応混合物を 2 N HCl 溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した : 石油エーテルは、オフホワイトの固体 (3.05 g、80%) として、(R) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 オン を得た : ¹H - NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz) : 8.24 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H)、7.73 (m, 1H)、7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.44 (m, 2H)、7.13 - 7.01 (m, 3H)、4.71 (q, J = 6.6 Hz, 1H)、1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。質量 : 284.9 (M+)。純度 : 99.73%。[]_D²⁵ - 0.605 (c = 1, CHCl₃)。鏡像体過剰率 : 95.2%、遅く溶出した異性体での濃縮 (保持時間 : 10.19 分) (キラルバック AD - H カラム上の HPLC により決定される) 。

【0100】

例 - 7

【化 8 2】



ステップ 1 : (S) - 1 - (3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル 4 - クロロ安息香酸塩 : THF (20 ml) 内の例 6 (2.00 g, 7.03 mmol) の溶液に、4 - クロロ安息香酸 (1.10 g, 2.15 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.70 g, 10.55 mmol) を添加し、5 で加熱し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (2.0 ml, 10.55 mmol) を加えた。混合物を 1 時間還流させ、濃縮し、残留物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した : 石油エーテルは、オフホワイトの固体 (2.35 g, 79 %) として標記化合物を得た後、次のステップで精製せずに使用した。

10

【 0 1 0 1 】

ステップ 2 : (S) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン : メタノール (20 ml) 内の (R) 11 - (3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル 4 - クロロ安息香酸 (2.35 g, 5.55 mmol) に、炭酸カリウム (0.384 g, 2.77 mmol) を 0 で添加した。30 分後、メタノールを濃縮し、2 N HCl でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製した : 石油エーテルは、淡黄色の固体 (1.15 g, 73 %) として、(S) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オンを得た。鏡像体過剰率 : 95.2 %、速く溶出した異性体での濃縮 (保持時間 : 8.75 分) (キラルパック AD - H カラム上の HPLC により決定される)。

20

【 0 1 0 2 】

本発明のさまざまな実施形態を完全に理解し実証するために、本明細書の以下に本発明の有用性及び / 又は性能を高める特定例を図解として詳細に定める。

30

【 0 1 0 3 】

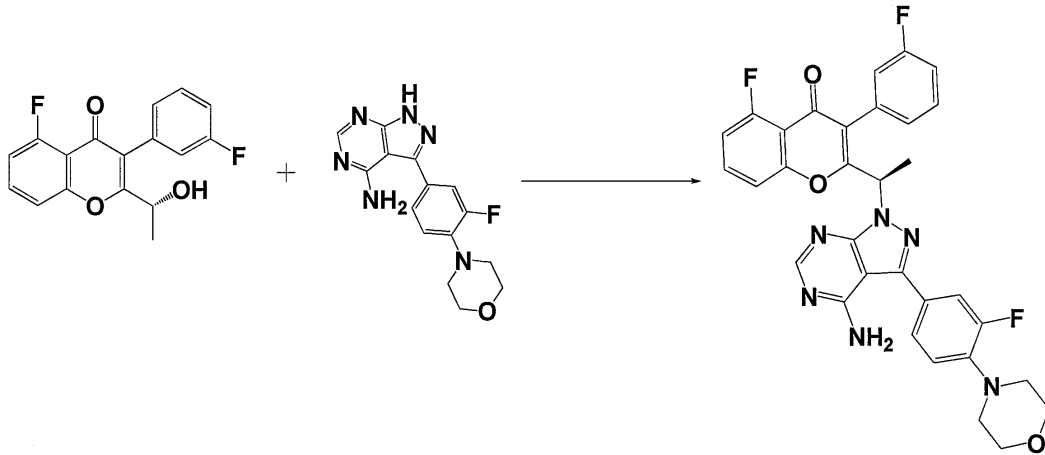
図解 1

(R) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

この例はまた、WO 2012/151525 の例 59 に記載されている。THF (2 ml) 内の 3 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン (0.080 g, 0.254 mmol) の溶液に、トリス (4 - メトキシフェニル) ホスフィン (0.134 g, 0.381 mmol) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.07 ml, 0.381 mmol) を添加し、10 分間室温 (RT) で攪拌する。この混合物に、() - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (0.077 g, 0.254 mmol) を添加し、12 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、メタノールを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製する : ジクロロメタンはオフホワイトの固体としての標記化合物を得る。MP : 242 - 245 ° C。鏡像体過剰率 : 96.21 % 質量 : 599.1 (M + + 1)。

40

【化83】



10

【0104】

図解2

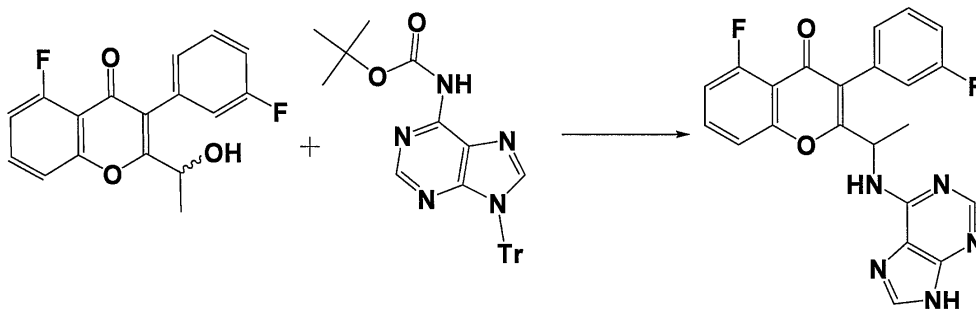
(+) - 2 - (1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン

この例はまた、WO 2012/151525の例68に記載されている。標記化合物は、図解1に記載したものと同様のステップを用いて、オフホワイトの固体として、tert - ブチル 9 - トリチル - 9H - プリン - 6 - イルカルバメート (0.235 g、0.494 mmol)、(-) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4H - クロメン - 4 - オン (0.150 g、0.494 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.194 g、0.741 mmol)、THF (8 ml) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.15 ml、0.749 mmol) から得られ、その後、トリフルオロ酢酸 (1.8 ml) およびジクロロメタン (5 ml) との中間体切断と続く。MP: 194 - 197

20

°C。鏡像体過剰率: 99.62%。[]²⁵_D 142.00 (c = 1, CHCl₃)。質量: 420.1 (M⁺ + 1)。

【化84】



30

【0105】

図解3

(+) 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン

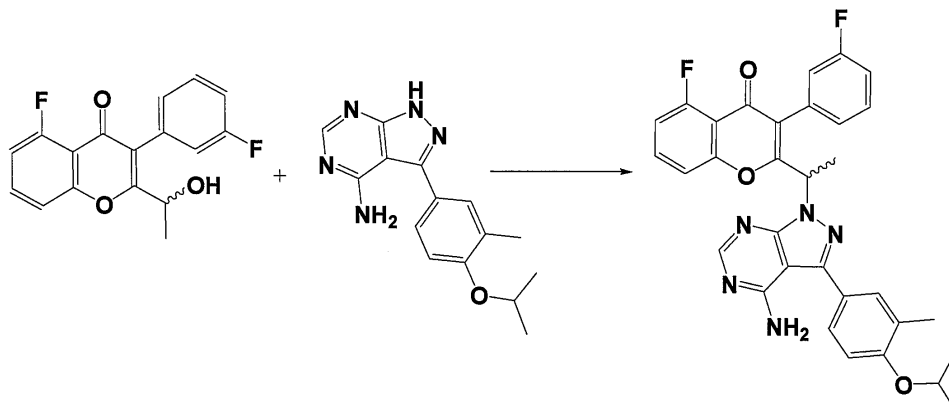
この例はまた、WO 2012/151525の例114に記載されている。標記化合物は、図解1に記載したものと同様のステップを用いて、オフホワイトの固体として、3 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 4 - アミン (0.150 g、0.529 mmol)、(-) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4H - クロメン - 4 - オン (0.145 g、0.481 mmol)、トリス - 4 - メトキシト

40

50

リフェニルホスフィン (0.254 g、0.721 mmol)、THF (3 ml) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.14 ml、0.721 mmol) から得られた。MP: 217 - 220 °C。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.22 (s, 1H)、7.61 (dt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H)、7.43 (m, 2H)、7.29 (m, 2H)、7.05 - 6.97 (m, 4H)、6.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H)、6.07 (q, J = 7.1 Hz, 1H)、5.42 (s, 2H)、4.63 (quintet, J = 6.0 Hz, 1H)、2.28 (s, 3H)、1.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。鏡像体過剰率: 100% (キラルパックAD-H カラム上のHPLCにより決定される。)、速く溶出した異性体での濃縮 (保持時間 = 9.36分) []^{2 5}_D 176.04 (c = 1, CHCl₃)。 10

【化85】



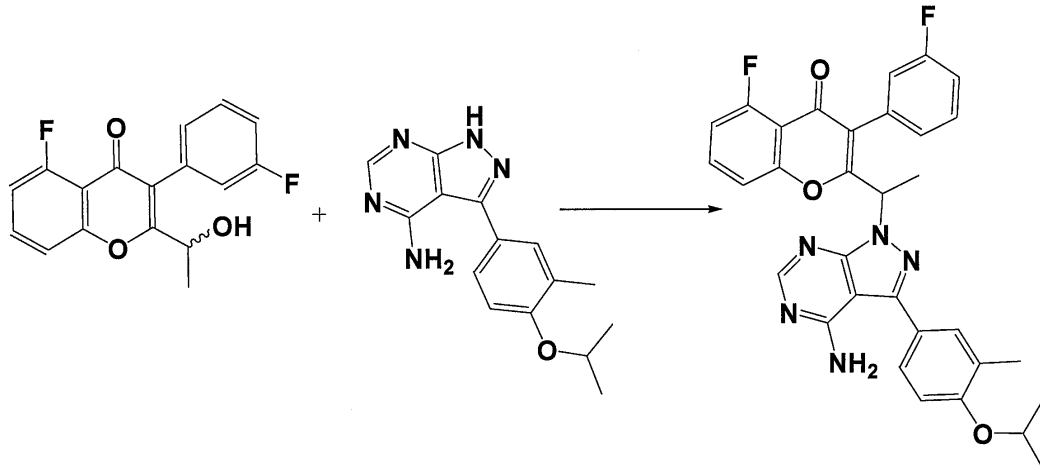
【0106】

図解4

(-) 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン 30

この例はまた、WO 2012/151525の例115に記載されている。標記化合物は、図解1に記載したものと同様のステップを用いて、オフホワイトの固体として、3 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン 4 - アミン (0.128 g、0.453 mmol)、(+)-5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4H - クロメン - 4 - オン (0.125 g、0.412 mmol)、トリス - 4 - メトキシトリフェニルホスフィン (0.217 g、0.618 mmol)、THF (3 ml) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.12 ml、0.618 mmol) から得られた。MP: 221 - 224 °C。¹H-NMR (ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.22 (s, 1H)、7.61 (dt, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H)、7.43 (m, 2H)、7.29 (m, 2H)、7.05 - 6.95 (m, 4H)、6.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、6.05 (q, J = 7.1 Hz, 1H)、5.40 (s, 2H)、4.62 (クインテット、J = 6.0 Hz, 1H)、2.28 (s, 3H)、1.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H)、1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。鏡像体過剰率: 99.6% (キラルパックAD-H カラム上のHPLCにより決定される。)、遅く溶出した異性体での濃縮 (保持時間 = 11.43分) []^{2 5}_D - 183.59 (c = 1, CHCl₃) 40

【化 8 6】



10

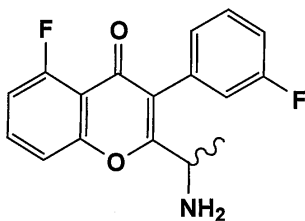
【 0 1 0 7】

図解 5

(S)/(R) - 2 - (1 - アミノエチル) 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

【化 8 7】

20



この例はまた、WO 2012/151525 の中間体 141 - 143 に記載されている。

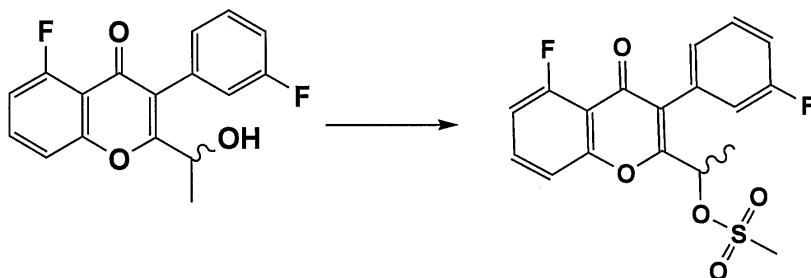
【 0 1 0 8】

30

ステップ 1: (S)/(R) - 1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル メタンサルホネート: ジクロロメタン (16 ml) およびトリエチルアミン (1.10 ml, 7.91 mmol) 内の (+) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (0.800 g, 2.63 mmol) 冷却溶液に、塩化メタンサルホニル (0.400 ml, 5.27 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌する。反応マスを、褐色の固体として標記化合物を得るため、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後、次のステップで使用する。

【化 8 8】

40

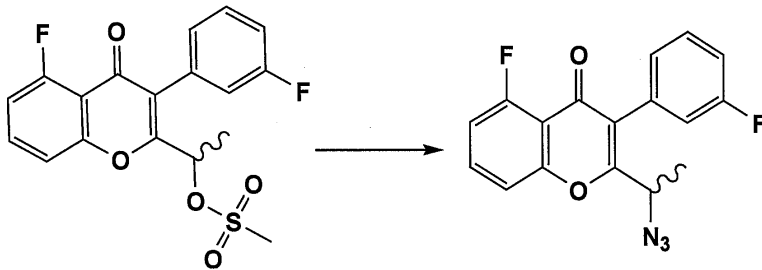


ステップ 2: (S)/(R) - 2 - (1 - アジドエチル) 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン: DMF (18 ml) 内の (S)/(R) - 1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロ

50

メン - 2 - イル) エチルメタンスルホネート (0 . 9 0 0 g , 2 . 3 6 m m o l) の溶液に、アジ化ナトリウム (0 . 3 0 6 g , 4 . 7 2 m m o l) を添加し、60 °C に加熱する。2 時間後、反応マスを、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥後、濃縮する。粗生成物を酢酸エチルでカラムクロマトグラフィーにより精製する：石油エーテルは、褐色の固体として標記化合物を得た後、次のステップで使用する。

【化 8 9】

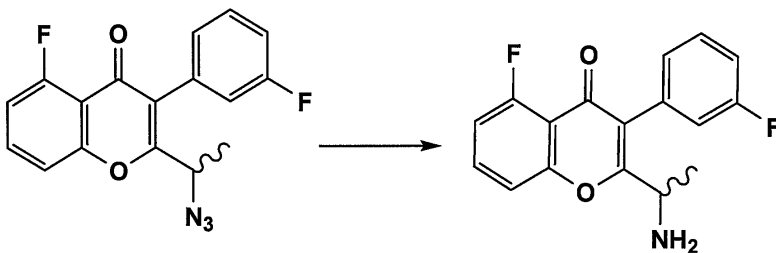


10

ステップ 3 : (S) / (R) - 2 - (1 - アミノエチル) 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン : T H F (2 . 4 m l) 内の (S) / (R) - 2 - (1 - アジドエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (0 . 6 0 0 g , 1 . 8 2 m m o l) および水 (1 . 2 m l) の溶液に、トリフェニルホスフィン (0 . 4 5 5 g , 1 . 7 3 m m o l) を添加し、1 4 時間室温で撹拌する。反応マスを、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濃縮する。粗生成物を、メタノールを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製する：ジクロロメタンは褐色の液体としての標記化合物を得る。

20

【化 9 0】



30

【 0 1 0 9 】

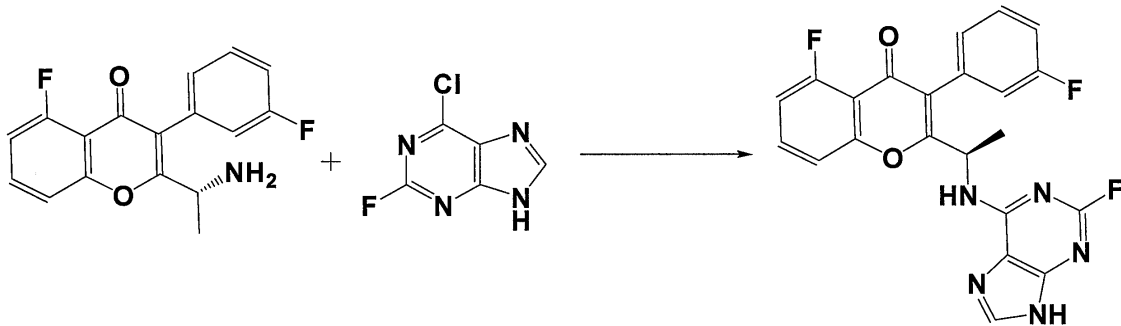
図解 6

(S) / (R) - 5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - フルオロ - 9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

この例はまた、WO 2012/151525 の例 136 に記載されている。(S) / (R) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (0 . 2 2 g , 0 . 7 3 0 m m o l) の溶液に、tert - ブタノール - (1 . 5 m l) N、N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 5 m l , 1 . 4 6 m m o l) および 6 - クロロ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン (0 . 1 0 2 g , 0 . 6 6 3 m m o l) を添加し、2 4 8 時間加熱還流する。反応混合物を、濃縮し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濃縮した。粗生成物を、メタノールを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製する：酢酸エチルは褐色の固体としての標記化合物を得る。MP : 1 8 3 - 1 8 6 ° C 。 質量 : 4 3 7 . 9 (M +) 。 鏡像体過剰率 : 3 3 % (キラルパック A D - H カラム上の H P L C により決定される) 、 速く溶出した異性体での濃縮 (保持時間 = 7 . 2 1 分) 。

40

【化91】



10

【0110】

図解7

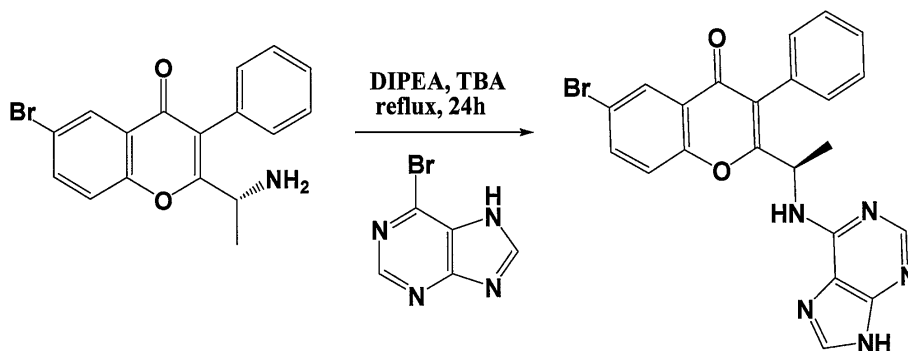
(S)-2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン

この例はまた、WO 2011/055215の例24に記載されている。tert-ブタノール(6ml)内の(S)-2-(1-アミノエチル)-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン(0.20g、0.581 mmol)の溶液に、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(0.2ml、1.162 mmol)および6-プロモプリン(0.087g、0.435 mmol)を添加し、24時間還流する。反応混合物を濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、メタノールを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製する：酢酸エチルは黄色の固体としての標記化合物を得る。MP: 151-154 °C。¹H-NMR (ppm, DMSO-D₆, 400 MHz):

20

12.94 (s, 1H)、8.09 (br s, 3H)、7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、7.42 (m, 6H)、5.22 (br t, 1H)、1.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。質量: 463.99 (M+1)。

【化92】



30

【0111】

図解8

(R)-2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン

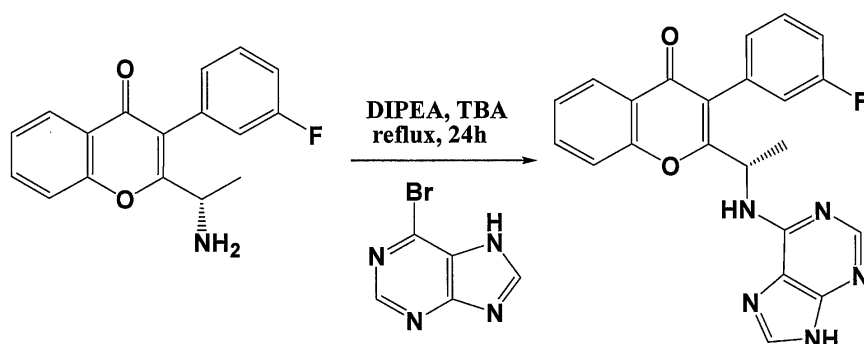
この例はまた、WO 2011/055215の例56に記載されている。tert-ブタノール(7ml)内の(R)-2-(1-アミノエチル)-3-(3-フルオロフェニル)クロメン-4-オン(0.41g、1.52 mmol)の溶液に、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(0.53ml、3.04 mmol)および6-プロモプリン(0.242g、1.21 mmol)を添加し、24時間還流する。反応混合物を濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し

40

50

、減圧下で濃縮する。粗生成物を、メタノールを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製する：酢酸エチルはオフホワイトの固体としての標記化合物を得る。MP：274 - 276 °C。¹H-NMR (ppm, DMSO-D₆, 400 MHz)：12.96 (s, 1H)、8.14 - 8.01 (m, 4H)、8.11 (s, 1H)、7.81 (dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.49 (m, 2H)、7.25 - 7.19 (m, 3H)、5.18 (br m, 1H)、1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。質量：402.04 (M⁺ + 1)。

【化93】



10

20

【0112】

本明細書では、本発明の特定の実施形態を参照して説明しているが、これらの実施形態は、本発明の原理および用途についての単なる例示であることが理解されるべきである。従って、多くの修正が例示的な実施形態に対してなされ得ること、また、他の構成が上述したような本発明の精神および範囲から逸脱することなく考案され得ることを理解されたい。添付の特許請求は本発明の範囲を定義し、当該特許請求範囲での方法、構造および同等物はここに包含されると意図される。

【0113】

本出願で引用した全ての刊行物、特許、または特許出願は、各刊行物、特許および特許出願が、参照として、具体的かつ個別に本明細書に組み入れられることが示されたのと同程度に、参照としてここに組み込まれる。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/519 (2006.01) A 6 1 K 31/52
A 6 1 K 31/519

(72)発明者 ジャヤラマン・ヴェンカト・ラマン
インド・ヴァドーダラー・アルカプリ・390003・アルノーダイ・ソサイエティー・14/1
・レーン・#3・フローレンス・エキゾティカ・201

(72)発明者 スワロープ・クマール・ヴェンカタ・サチャ・ヴァッカランカ
スイス・CH-2300・ラ・ショー・ドゥ・フォン・フリッツ・クールヴォワジェ・40・ライ
ゼン・ファーマシューティカルズ・エスアー

審査官 齋藤 光介

(56)参考文献 国際公開第2012/151525(WO,A1)
国際公開第2011/055215(WO,A1)
Daia, G. E. et al., Tetrahedron Letters, 2002年, vol.43, p.4507-4510
Daia, G. E. et al., Tetrahedron Letters, 1998年, vol.39, p.1215-1218

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