

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-39849  
(P2018-39849A)

(43) 公開日 平成30年3月15日(2018.3.15)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>C07D 311/26</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D	311/26	4 C O 6 2
<b>A61P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	43/00	1 1 1

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 45 頁)

(21) 出願番号	特願2017-239643 (P2017-239643)	(71) 出願人	512117133
(22) 出願日	平成29年12月14日 (2017.12.14)		ライゼン・ファーマシューティカルズ・エ
(62) 分割の表示	特願2015-509560 (P2015-509560)		スアー
	の分割		スイス・CH-2300・ラ・ショーード
原出願日	平成25年5月3日 (2013.5.3)		ゥーフォン・フリッツ・クールヴォワジェ
(31) 優先権主張番号	1737/CHE/2012		・40
(32) 優先日	平成24年5月4日 (2012.5.4)	(74) 代理人	100108453
(33) 優先権主張国	インド (IN)		弁理士 村山 靖彦
(31) 優先権主張番号	61/671,956	(74) 代理人	100110364
(32) 優先日	平成24年7月16日 (2012.7.16)		弁理士 実広 信哉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦

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) 【要約】

【課題】 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、改善された方法の提供。

【解決手段】 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-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。

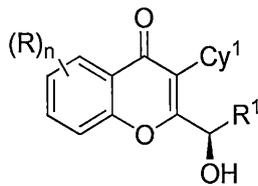
【選択図】 なし

## 【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】



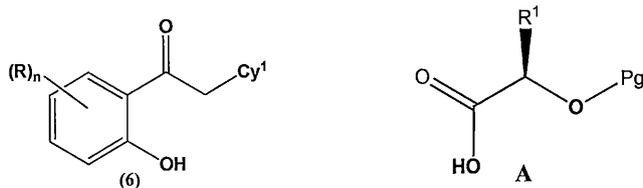
IA

10

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、

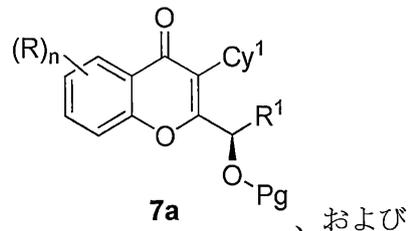
## 【化 2】



20

構造式 ( 7 a ) の化合物を得ること、

## 【化 3】



30

( b ) 構造式 ( I A ) 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、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^xR^y$ 、 $-N(R^x)SOR^x$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y-$ 、 $-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^xR^y$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-OR^xC(O)OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、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

40

50

、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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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。

【背景技術】

【0003】

国際公開第WO2011/055215、国際公開第WO2012151525A1、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】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第WO2011/055215

【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 -

10

20

30

40

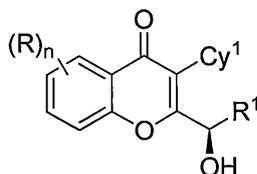
50

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

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、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xCONR^xR^y$ 、 $-N(R^x)SOR^x$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^xR^y$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-OR^xC(O)OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および  $-ONO_2$  から独立して選択され；

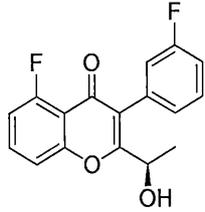
$R^1$  は、置換もしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$Cy^1$  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C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル）、またはハロゲンである構造式（IA）の化合物であることがより好ましい。

10

## 【0007】

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

## 【0008】

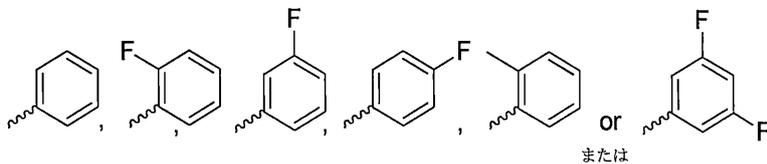
Cy<sup>1</sup>が置換もしくは非置換アリールから選択された単環式基である構造式（IA）の化合物であることがより好ましい。

## 【0009】

Cy<sup>1</sup>が以下から選択される構造式（IA）の化合物であることがより好ましい。

## 【化3】

20



## 【0010】

R<sup>1</sup>がメチル、エチルである構造式（IA）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（IA）の化合物であることがより好ましい。

## 【0012】

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。

30

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

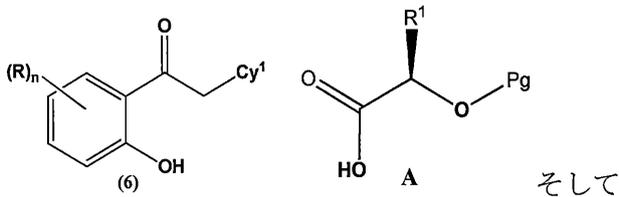
## 【0013】

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、Cy<sup>1</sup> は上記で定義のとおり、構造式 (A) の化合物であり、R<sup>1</sup> 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-テトラメチルアミノ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。

【 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。

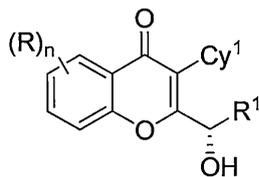
【 0 0 1 6 】

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 】

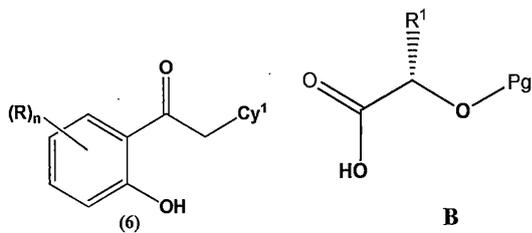


IB

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、C y <sup>1</sup> は上記で定義のとおり、構造式 ( B ) の化合物であり、R <sup>1</sup> は上記で定義のとおり、P g 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 】



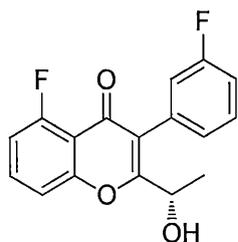
B および

( 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 C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> 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

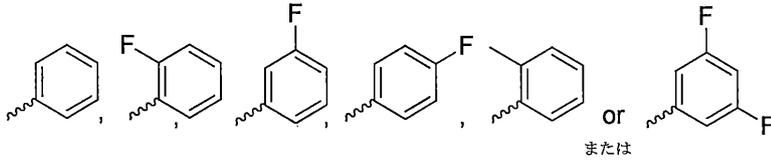
## 【0021】

Cy<sup>1</sup> 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。

## 【0022】

Cy<sup>1</sup> 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

## 【0023】

R<sup>1</sup> 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。

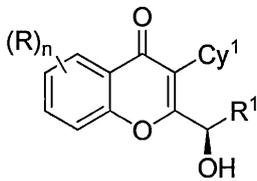
## 【0024】

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。

## 【0025】

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】



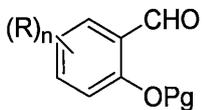
IA

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10】

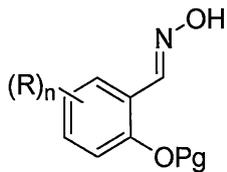


1

30

構造式 (1) の化合物を構造式 (2) の化合物に変換する

## 【化11】



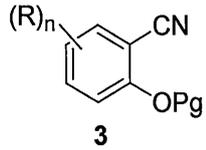
2

;

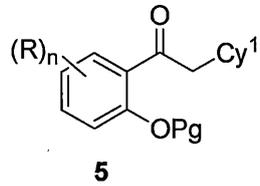
40

(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】

(c) 構造式(3)の化合物を、R、n、Cy<sup>1</sup>およびPgが次の通りである

【化 1 3】

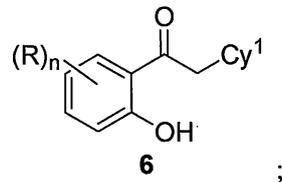


10

構造式(5)の化合物に変換する

(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

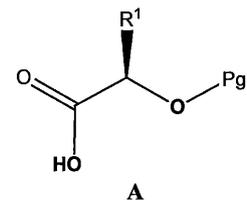
【化 1 4】



20

(e) 構造式(A)の化合物と構造式(6)の化合物を反応させて

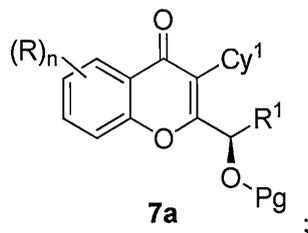
【化 1 5】



30

構造式(7a)の化合物を得る

【化 1 6】



40

(f) 所望の構造式(IA)の化合物を得るため構造式(7a)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(IA)の化合物を変換する

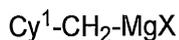
【0026】

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、NH<sub>2</sub>・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。

50

構造式(3)の化合物は、構造式(4a)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17】



**4a**

ここでは、

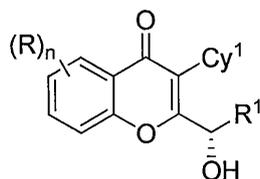
Xはハロゲンであり、 $\text{Cy}^1$ は上記で定義した通りである。

【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。

10

【化18】



**1B**

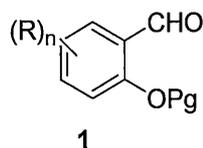
ここでは、

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。

20

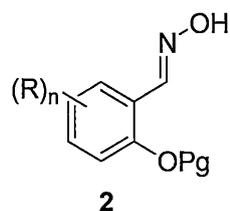
(a) 構造式(1)の化合物を

【化19】



構造式(2)の化合物に変換する

【化20】



30

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、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 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)

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21】

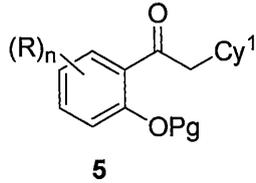


(例、N、N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と構造式(2)の化合物を処理することにより)

(c) 構造式(3)の化合物を構造式(5)の化合物に変換する

50

【化 2 2】

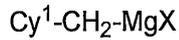


ここでは、

R、n、Cy<sup>1</sup> 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、  
Cy<sup>1</sup> が上記で定義した通りである構造式（4 a）のグリニャール試薬と

10

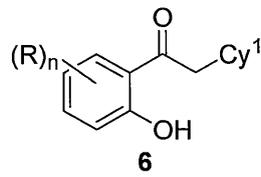
【化 2 3】

**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

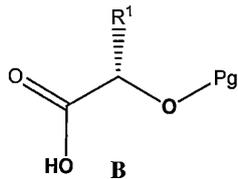
【化 2 4】



20

（e） 構造式（B）の化合物と構造式（6）の化合物を反応させて

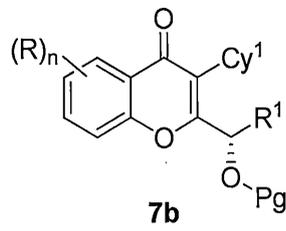
【化 2 5】



30

構造式（7 b）の化合物を得る

【化 2 6】



40

（f） すべての変数（R、R<sup>1</sup>、n および Cy<sup>1</sup>）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）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 B）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。H A T U（（2 -（7 - アザ - 1 H - 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）、H B T U（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）、T B T U（O -（ベンゾト

50

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。

【0030】

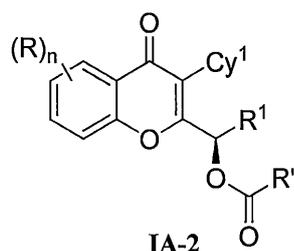
構造式 B の化合物と、構造式 (6) の化合物の反応が HATU の存在下で行われることがより好ましい。

【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

【化27】



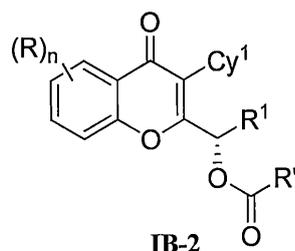
(b) 構造式 (IB) の化合物を得るために、構造式 (IA - 2) の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

【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 2 8】



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

10

## 【 0 0 3 3】

R' が 4 - クロロ フェニルであることがより好ましい。

## 【 0 0 3 4】

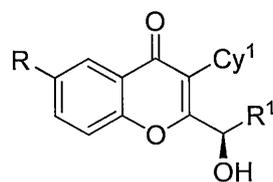
塩基は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $CsCO_3$  または使用される極性溶媒がメタノールまたはエタノールから選択される適切なアルコールであるなど、無機塩基から選択されることがより好ましい。

## 【 0 0 3 5】

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。

20

## 【化 2 9】



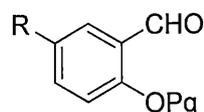
IA-I

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 3 0】

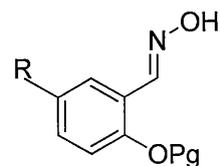
30



1a

構造式 ( 2 a ) の化合物に変換する

## 【化 3 1】



2a

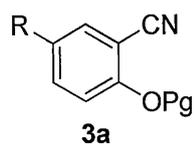
40

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、 $(NH_2OH \cdot HCl)$  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 )

(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 3 2】

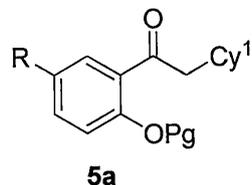


(例、N、N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と構造式(2a)の化合物を処理することにより)

(c) 構造式(3a)の化合物を構造式(5a)の化合物に変換する

## 【化 3 3】

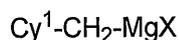
10



(例、構造式(3a)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造式(4a)の

## 【化 3 4】

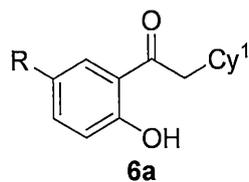
20

**4a**

グリニヤール試薬と処理することにより)

(d) 構造式(6a)の化合物を得るため構造式(5a)の化合物を脱保護する

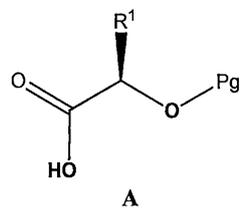
## 【化 3 5】



30

(e) 構造式(6a)の化合物と構造式(A)の化合物を反応させて

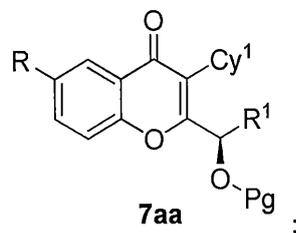
## 【化 3 6】



40

構造式(7aa)の化合物を得る

## 【化 3 7】



(f) すべての変数(R、R<sup>1</sup>、nおよびCy<sup>1</sup>)は構造式(IA)に関連して上記

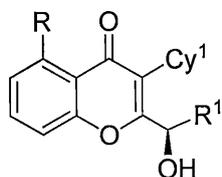
50

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 】



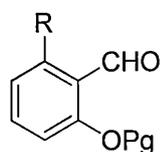
IA-II

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

【 化 3 9 】

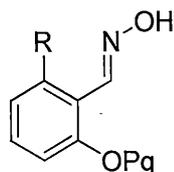


1b

20

構造式 ( 2 b ) の化合物に変換する

【 化 4 0 】



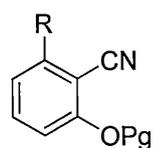
2b

30

( 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 ( N H <sub>2</sub> O H · H C l 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 】



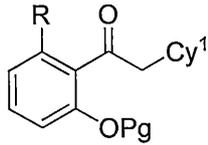
3b

40

( 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 )

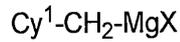
( c ) 構造式 ( 3 b ) の化合物を構造式 ( 5 b ) の化合物に変換する

【化 4 2】

**5b**

(例、構造式(3b)の化合物を、Xがハロゲンであり、Cy1が上述とおりである)

【化 4 3】

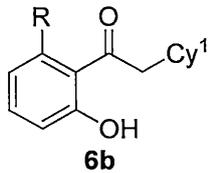
**4a**

10

構造式(4a)のグリニャール試薬と処理することにより)

(d) 構造式(6b)の化合物を得るため構造式(5b)の化合物を脱保護する

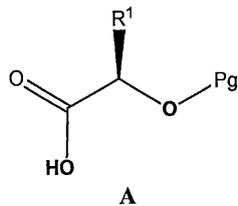
【化 4 4】

**6b**

20

(e) 構造式(A)の化合物と構造式(6b)の化合物を反応させて

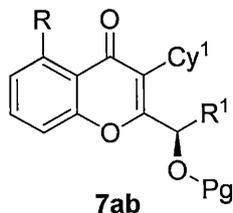
【化 4 5】

**A**

30

構造式(7ab)の化合物を得る

【化 4 6】

**7ab**

および

40

(f) すべての変数(R、R<sup>1</sup>、nおよびCy<sup>1</sup>)は構造式(IA)に関連して上記の通りであり、所望の構造式(IA-II)の化合物を得るために構造式(7ab)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(IA-II)の化合物を変換する

【0037】

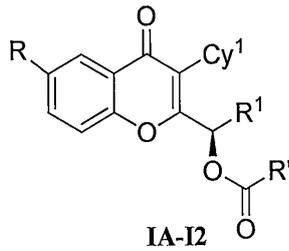
他の実施形態は、以下のステップで成り立つ構造式(IB-I)(下記参照)の化合物を得るために構造式(IA-I)の化合物を転化させる処理である。

(a) 構造式(IA-I2)の化合物を提供するために、構造式(IA-I)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

50

のアリールから選択される)を反応させる

【化47】



10

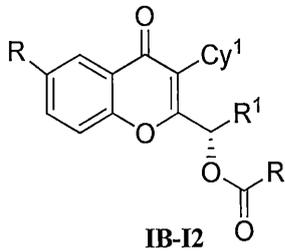
(b) 構造式(I B - I)の化合物を得るために、構造式(I A - I 2)の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

【0038】

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' - 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48】



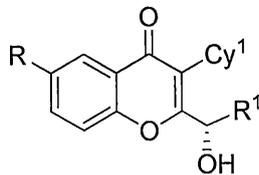
20

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

【0039】

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49】



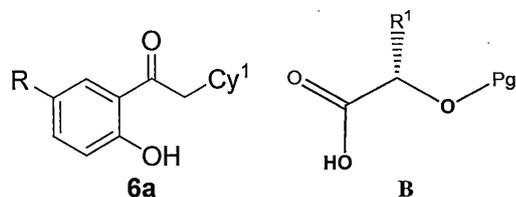
30

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。

40

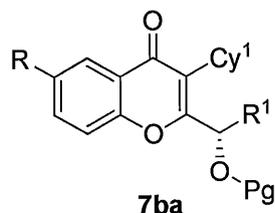
(a) 構造式(B)の化合物と構造式(6a)の化合物を反応させて

【化50】



造式(7ba)の化合物を得る

## 【化 5 1】



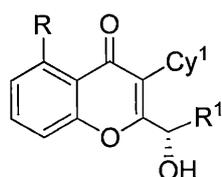
(b) すべての変数 (R、R<sup>1</sup>、n および Cy<sup>1</sup>) は構造式 (I A) に関連して上記の通りであり、所望の構造式 (I B) の化合物を得るために構造式 (7 b a) の化合物を脱保護し； および

(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

## 【0040】

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。

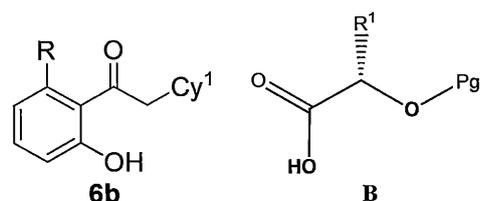
## 【化 5 2】



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。

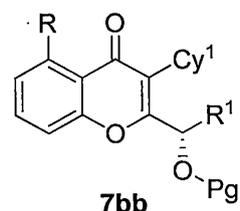
(a) 構造式 (B) の化合物と構造式 (6 b) の化合物を反応させて

## 【化 5 3】



構造式 (7 b b) の化合物を得る

## 【化 5 4】



(b) すべての変数 (R、R<sup>1</sup>、n および Cy<sup>1</sup>) 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 - I I) の化合物を得るために構造式 (7 b b) 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 (I B - I I) の化合物を変換する

## 【0041】

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 I) の化合物を得るために構造式 (I A - I I) の化合物を 転化させる処理である。

(a) 構造式 I A - I I 2 の化合物を提供するために、構造式 (I A - I I) 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

10

20

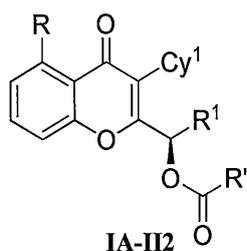
30

40

50

アリールから選択される)を反応させる

【化55】



10

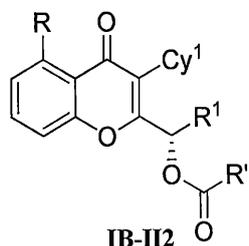
(b) 構造式(I B - I I)の化合物を得るために、構造式(I A - I I 2)の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

【0042】

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

(a) 構造式I B - I I 2の化合物を提供するために、構造式(I B - I 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56】



20

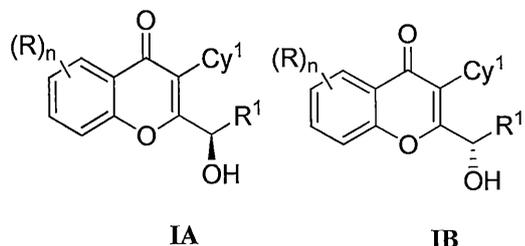
(b) 構造式(I A - I I)の化合物を得るために、構造式(I B - I I 2)の化合物を極性溶媒中で適切な塩基と処理する

【0043】

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

30

【化57】



40

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

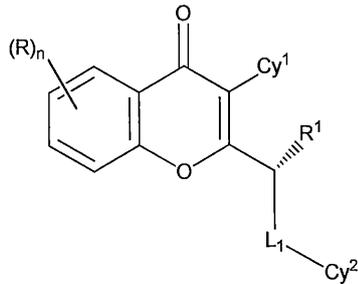
【0044】

一実施形態では、構造式(I A)または(I B)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されている。

## 【化 5 8】



(I)

塩の調製用に、構造式 (I A) 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<sup>1</sup>、および R<sup>1</sup> は、上記の通り定義され；

Cy<sup>2</sup> 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<sub>1</sub> は存在しない、または - (C R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>)<sub>q</sub> -、- O -、- S (= O)<sub>q</sub> -、- N R<sup>a</sup> - または - C (= Y) - から選択され；

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> 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<sub>1-6</sub>) アルキル、- N R<sup>c</sup> R<sup>d</sup> (R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> 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<sub>1-6</sub>) アルキル、または (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ)、および - O R<sup>c</sup> (R<sup>c</sup> は置換もしくは非置換の (C<sub>1-6</sub>) アルキル) から選択される。あるいは、R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> 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<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> 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、N R<sup>d</sup>、(R<sup>d</sup> は水素または置換もしくは非置換の (C<sub>1-6</sub>) アルキル) または S から選択され；

Y は O、S、および N R<sup>a</sup> から選択され； かつ

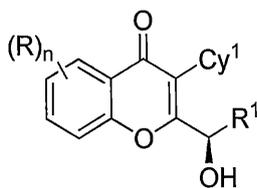
q は 0、1 または 2 である。

## 【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 (I A) の化合物を

## 【化 5 9】



IA

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<sup>2</sup> - H (例、光延反応による) と処理する

ここでは、

R、R<sup>1</sup>、n および Cy<sup>1</sup> は、構造式 (I A) に関連して上記の通りである。

Cy<sup>2</sup> 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、

10

20

30

40

50

L<sub>1</sub> は存在しない。

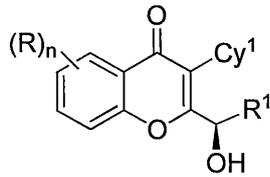
(b) 必要に応じて、化合物の塩に構造式 (I) の化合物を変換する

【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】



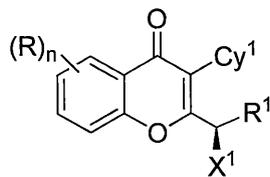
IA

10

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

20

X<sup>1</sup> は、ハロゲンまたは O-メシル (例、-O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 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、Cy<sup>2</sup>-H と反応させる。

ここでは、

30

R、R<sup>1</sup>、n および Cy<sup>1</sup> は、構造式 (IA) に関連して上記の通りであり；

Cy<sup>2</sup> 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

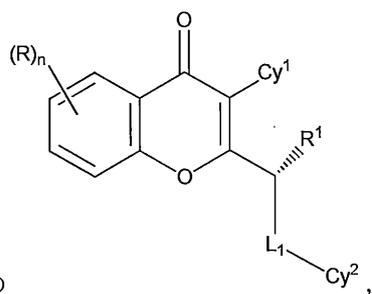
L<sub>1</sub> は存在しない。

(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】

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)

40

化合物を用いるものである。

50

ここでは、

R、R<sup>1</sup>、nおよびCy<sup>1</sup>は、構造式(I A)に関連して上記の通りであり；

Cy<sup>2</sup>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

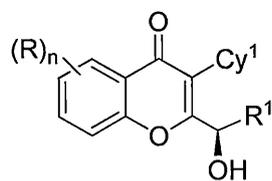
L<sub>1</sub>はNHである。

【0049】

構造式(I 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(I A)の化合物を

【化63】

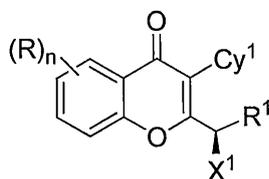


IA

10

X<sup>1</sup>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64】



8a

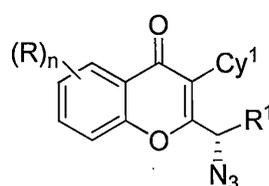
20

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(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

30

【化65】



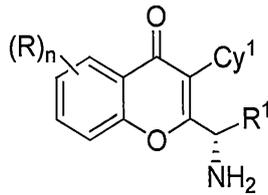
9a

40

(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(10 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

(例、構造式(8a)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)

10

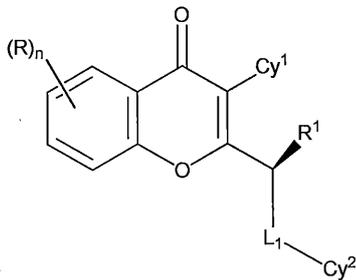
(d) 所望の構造式(II)の化合物を得るために、塩基の存在下で、構造式(10a)の化合物を、Lgが脱離基である構造式Cy<sup>2</sup>-Lgの化合物とカップリング反応させ； および

(e) 必要に応じて、化合物の塩に構造式(II)の化合物を変換する

## 【0050】

他の実施形態は、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、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 6 7】



20

その薬学的に  
(III)

許容される塩の調製用に、構造式(II)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。

30

ここでは、

変数R、n、Cy<sup>1</sup>、およびR<sup>1</sup>は、上記の通り定義され；

Cy<sup>2</sup>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<sub>1</sub>は存在しない、または-(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>q</sub>-、-O-、-S(=O)<sub>q</sub>-、-NR<sup>a</sup>-または-C(=Y)-から選択され；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>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<sub>1-6</sub>)アルキル、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>(R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>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<sub>1-6</sub>)アルキル、または(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ)、および-O

40

R<sup>c</sup>(R<sup>c</sup>は置換もしくは非置換の(C<sub>1-6</sub>)アルキル)から選択される。あるいは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>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<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>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

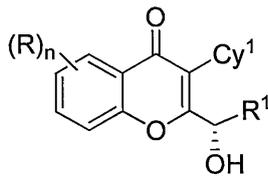
## 【0051】

50

構造式 ( I I 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 ( I B ) の化合物を

【化 6 8】



IB

10

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、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 ( 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

$L_1$  は存在しない。

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

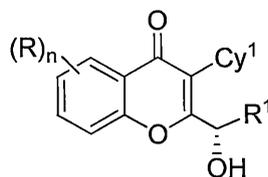
【0052】

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。

20

( a ) 構造式 ( I B ) の化合物を

【化 6 9】



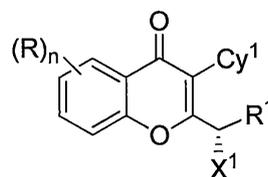
IB

30

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

40

$X^1$  は、ハロゲンまたは -O - メシル (例、 $-O - SO_2 - CH_3$ ) であり； かつ

( 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； かつ

50

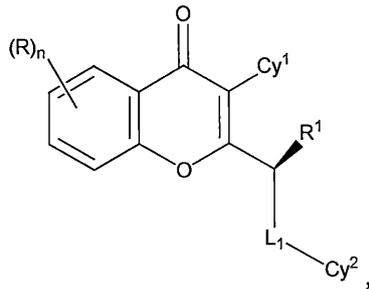
$L_1$  は存在しない。

(c) 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

【0053】

他の実施形態は、構造式 (IV) の PI3K 阻害剤、またはその互変異性体、

【化71】



(IV)

10

その N - オキド体、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 (IB) 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 (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

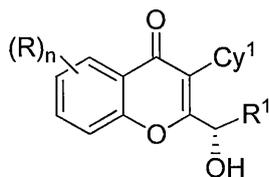
$L_1$  は NH である。

【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】

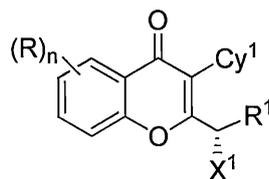


IB

30

$X^1$  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】



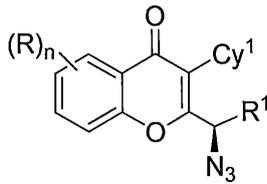
8b

40

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 7 4】



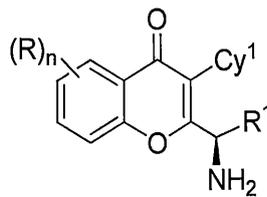
9b

(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)

10

(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 7 5】



10b

20

(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、Lgが脱離基である構造式Cy<sup>2</sup>-Lgの化合物とカップリング反応させ;

(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sid(HATU)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。

30

## 【0056】

構造式7a、7b、7aa、7ab、7ba、および7bb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。

## 【0057】

他の実施形態は、(a)構成式(I)または(II)のPI3K阻害剤またはその塩、および(b)構成式(IA)または(IB)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99.5重量%のPI3K阻害剤、0.5重量%までの構成式(IA)または(IB)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(IA)または(IB)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。

40

## 【発明を実施するための形態】

## 【0058】

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。

50

## 【0059】

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)。

## 【0060】

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10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。

10

## 【0061】

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12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10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。

## 【0062】

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。

20

## 【0063】

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、ペルヒドロナフチル、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、spiro(4,4)ノン-2-イル。

30

## 【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。

40

## 【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、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

## 【0068】

50

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。

10

【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。

20

【0071】

用語「ヘテロアリアル」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。ヘテロアリアルは単環式、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「ヘテロアリアル」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、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。

30

40

【0072】

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、

50

ヘテロアリール環基を意味する。ヘテロアリールアルキル基は、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。

【0073】

用語「環」は、3から10個の炭素原子を含む環を意味する。

【0074】

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。

【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、「

10

20

30

40

50





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】

【0087】

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。

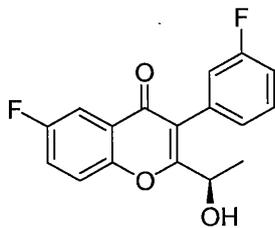
10

【0088】

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76】



20

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(110 ml)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(11 g、44.31 mmol)に、HATU(33.7 g、88.63 mmol)および(R) - ベンジルオキシプロピオニック酸(9.58 g、53.17 mmol)を加え、~10分間撹拌した。トリエチルアミン(67 ml、478 mmol)を滴下し、24時間室温(RT)で撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタン(2 x 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。<sup>1</sup>H-NMR(ppm, CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>)。

30

【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) - 4 H - 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) - 4 H - 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時間撹拌した後、室温で2時間撹拌した。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 x 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%)<sup>1</sup>H-NMR(ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)としての標記化合物を得た：7

40

50

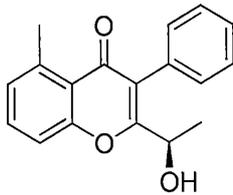
. 86 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H)、7.56 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H)、7.45 (m, 2H)、7.12 - 6.99 (m, 3H)、4.76 (q, J = 6.6 Hz, 1H)、1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。質量：303.2 (M<sup>+</sup> + 1)。純度：99.78%。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 0.287 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)。鏡像体過剰率：97.74%、遅く溶出した異性体での濃縮(保持時間：10.93分。)(キラルパックAD-Hカラム上のHPLCにより決定される。)

## 【0090】

例 - 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 10

## 【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 - 4 H - クロメン - 4 - オン：ジクロロメタン(4ml)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(0.400g、1.76mmol)に、R(+) - ベンジルオキシプロピオン酸(0.382g、2.12mmol)およびHATU(2.01g、5.30mmol)、その後トリエチルアミン(2.6ml、19.08mmol)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(0.080g、12%)としての標記化合物を得た：<sup>1</sup>H-NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)：7.55 (t, J = 8.1 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<sup>+</sup>)。 20 30

## 【0091】

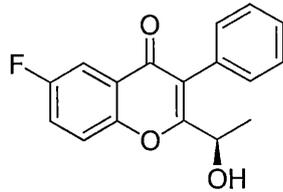
ステップ2：(R) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン：-78のジクロロメタン(8.0ml)内の(R) - 2 - (1 - (ベンジルオキシ)エチル) - 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 オン(0.850g、2.29mmol)に、三臭化ホウ素(0.78g、1Mのジクロロメタン、4.58mmol)をゆっくりと加え、4時間維持した。反応マスを、2N HCl(50ml)を使用し、-78でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濃縮した。粗生成物を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(0.200g、31%)としての標記化合物を得た：<sup>1</sup>H-NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup>)。 40

## 【0092】

例 - 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

## 【化 7 8】



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 - 4 H - 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ニック酸 ( 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。<sup>1</sup>H - NMR ( ppm, CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup> )。

## 【 0 0 9 3】

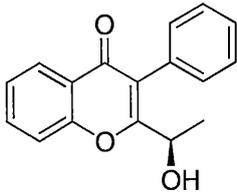
ステップ 2： (R) - 6 - フルオロ - 2 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン： 0 に冷却したジクロロメタン ( 6 ml ) 内の (R) - 2 - ( 1 - ( ベンジルオキシ ) エチル ) - 6 - フルオロ - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 0.63 g、 1.68 mmol ) に、塩化アルミニウム ( 0.330 g、 2.52 mmol ) を少量ずつ添加し、6 時間室温で攪拌した。反応混合物を 2 N HCl 溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸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。<sup>1</sup>H - NMR ( ppm, CDCl<sub>3</sub>, 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<sup>+</sup> + 1)。純度：86.82%。[  $\alpha$  ]<sup>25</sup><sub>D</sub> - 1.18 ( c = 1, CHCl<sub>3</sub> )。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。 )

## 【 0 0 9 4】

例 - 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

## 【化 79】



ステップ 1: (R) - 2 - ( 1 - (ベンジルオキシ)エチル) - 3 - フェニル - 4 H - 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 . 4 0 g、1 1 . 3 0 mmol )、ジクロロメタン ( 3 0 ml )、H A T U ( 8 . 6 0 g、2 2 . 6 0 mmol )、R - ( + ) 2 - ベンジルオキシプロピオン酸 ( 2 . 4 4 g、1 3 . 5 6 mmol ) およびトリエチルアミン ( 1 7 . 0 ml、1 2 2 . 1 1 mmol ) から黄色の固体 ( 1 . 5 0 g、3 7 % ) として標記化合物を得た後、次のステップで使用した。

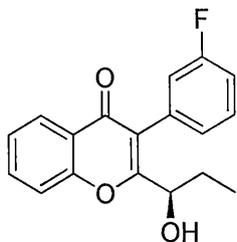
## 【 0 0 9 5 】

ステップ 2: (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: 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 ( 1 5 ml ) 内の (R) - 2 - ( 1 - (ベンジルオキシ)エチル) - 3 - フェニル 4 H - クロメン - 4 - オン ( 1 . 5 0 g、4 . 2 0 mmol ) および塩化アルミニウム ( 0 . 8 4 3 g、6 . 3 0 mmol ) から黄色の固体 ( 0 . 6 5 0 g、5 8 % ) として標記化合物を得た。<sup>1</sup>H - NMR ( ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8 . 2 4 ( dd, J = 7 . 9, 1 . 5 Hz, 1 H)、7 . 7 2 ( m, 1 H)、7 . 5 4 ( d, J = 8 . 0 Hz, 1 H)、7 . 4 6 - 7 . 3 7 ( m, 4 H)、7 . 2 9 ( m, 2 H)、4 . 7 9 ( q, J = 6 . 6 Hz, 1 H)、1 . 5 5 ( d, J = 6 . 6 Hz, 3 H)。質量: 2 6 7 . 0 ( M<sup>+</sup> )。純度: 9 8 . 2 8 %。[ <sup>2</sup>D<sub>5</sub> ] 6 . 5 3 ( c = 1、CHCl<sub>3</sub> )。鏡像体過剰率: 9 2 . 2 %、遅く溶出した異性体での濃縮 ( 保持時間: 1 0 . 3 8 分 ) ( 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 ) 。

## 【 0 0 9 6 】

例 - 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

## 【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 - 4 H - 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 . 1 5 g、9 . 3 6 mmol )、ジクロロメタン ( 2 0 ml )、H A T U ( 4 . 2 7 g、1 1 . 2 3 mmol )、R - ( + ) 2 - ベンジルオキシ酪酸 ( 2 . 0 0 g、1 0 . 2 9 mmol ) およびトリエチルアミン ( 1 4 . 0 ml、1 0 1 . 1 mmol ) から黄色の固体 ( 1 . 6 5 g、4 5 % ) として標記化合物を得

た。 $^1\text{H-NMR}$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 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,  $J = 8.3, 0.4$  Hz, 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 ( $\text{M}^+$ )。

## 【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(15ml)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(1.50g、3.86mmol)および塩化アルミニウム(1.00g、7.72mmol)から黄色の固体(0.552g、48%)として標記化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):

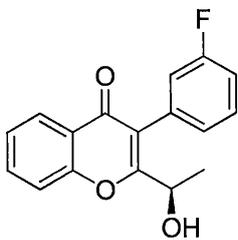
8.24 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H)、7.72 (m, 1H)、7.52 (dd,  $J = 8.4, 0.5$  Hz, 1H)、7.44 (m, 2H)、7.12 - 7.01 (m, 3H), 4.49 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H)、1.94 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。質量: (299.0 ( $\text{M}^+$ ))。純度: 96.93パーセント。 $[\alpha]_D^{25} - 14.73$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。鏡像体過剰率: 85.92%、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)。

## 【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

## 【化81】



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)-4H-クロメン-4-オン: ジクロロメタン(75ml)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(10.0g、43.43mmol)に、HATU(33.0g、86.86mmol)およびR-(+)-2-ベンジルオキシプロピオニック酸(9.39g、52.12mmol)を添加し、10分間攪拌した。トリエチルアミン(65.4ml、0.469mol)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(9.0g、55%)としての標記化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 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)-4H-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)-4H-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1M、36.5 ml、0.145 mmol)を滴下し、1時間撹拌した。反応混合物を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)-4H-クロメン-4オンを得た：<sup>1</sup>H-NMR (ppm, CDCl<sub>3</sub>, 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%。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -0.605 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)。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)(キラルパックAD-Hカラム上のHPLCにより決定される)。

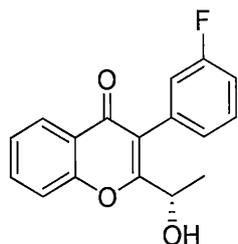
10

20

【0100】

例 - 7

【化82】



30

ステップ1：(S)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4H-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。

40

【0101】

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)-4H-クロメン-4-オン：メタノール(20 ml)内の(R)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4H-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、2N 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

50

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)-4H-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）。

【0102】

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。

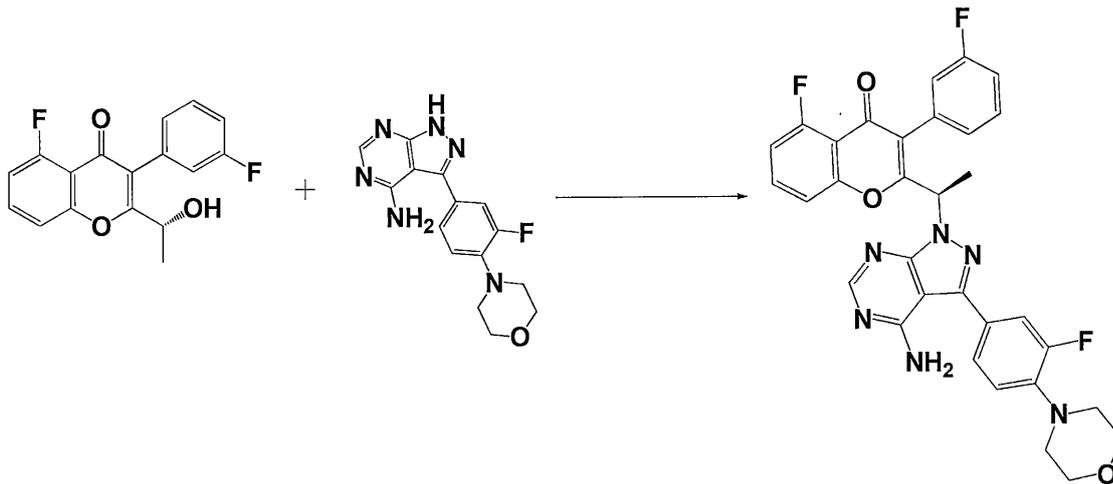
【0103】

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))-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)-1H-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）で撹拌する。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)-4H-クロメン-4-オン（0.077 g、0.254 mmol）を添加し、12時間撹拌した。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<sup>+</sup>+1）。

【化83】



【0104】

図解2

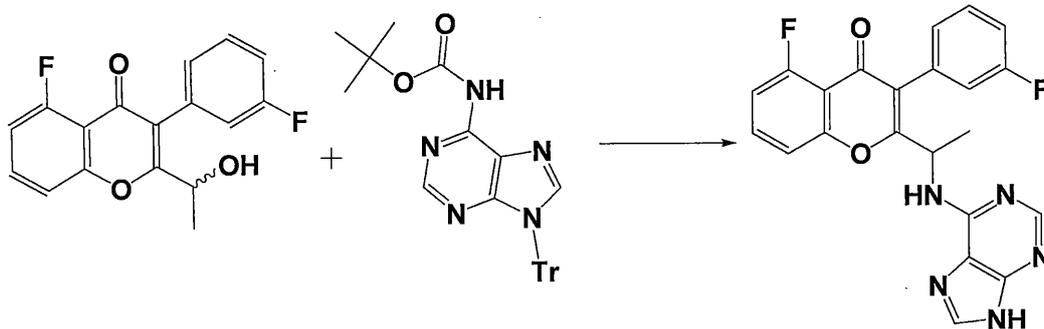
(+)-2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン

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 m

1、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

°C。鏡像体過剰率: 99.62%。[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> 142.00 (c = 1, CHCl<sub>3</sub>)。質量: 420.1 (M<sup>+</sup> + 1)。

【化84】



10

【0105】

図解3

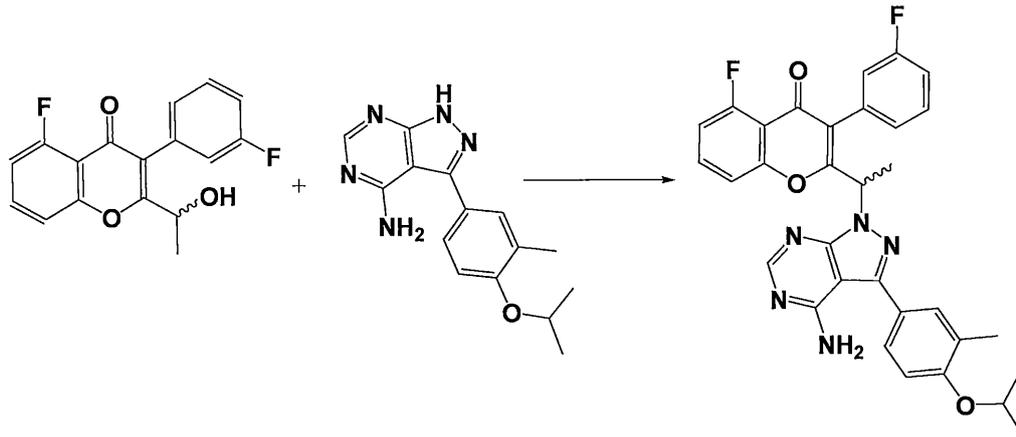
(+) 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン

20

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。 <sup>1</sup>H - NMR ( . ppm, CDCl<sub>3</sub>, 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% (キラルバック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) [ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> 176.04 (C = 1, CHCl<sub>3</sub>)。

30

## 【化 8 5】



10

## 【 0 1 0 6】

## 図解 4

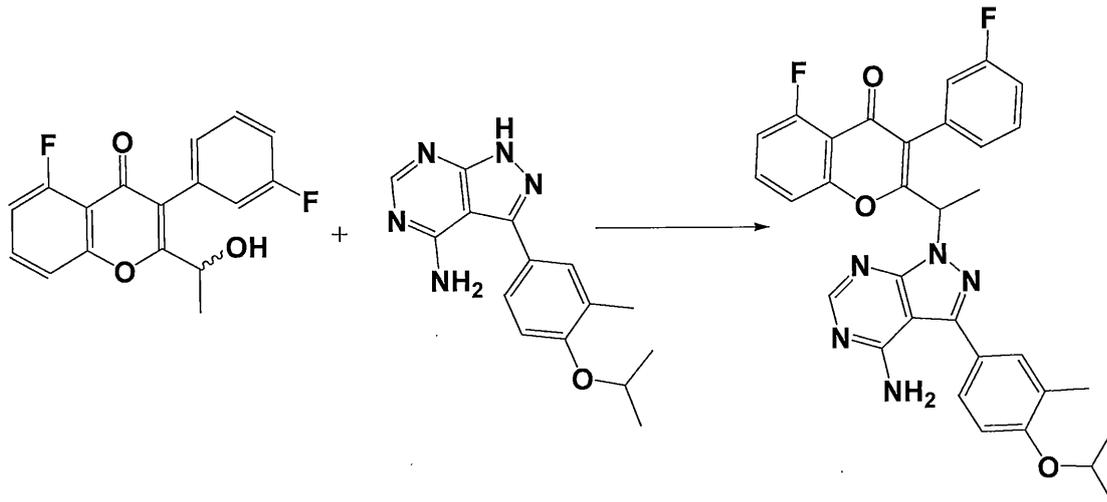
(-) 2 - ( 1 - ( 4 - アミノ - 3 - ( 4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) エチル ) - 5 - フルオロ - 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン

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 ) - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン 4 - アミン ( 0 . 1 2 8 g、0 . 4 5 3 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 ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 0 . 1 2 5 g、0 . 4 1 2 mmol )、トリス - 4 - メトキシトリフェニルホスフィン ( 0 . 2 1 7 g、0 . 6 1 8 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 . 1 2 ml、0 . 6 1 8 mmol ) から得られた。MP : 221 - 224 °C。<sup>1</sup>H-NMR ( ppm、CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz ) : 8 . 2 2 ( s , 1 H )、7 . 6 1 ( dt , J = 8 . 4 , 5 . 5 Hz , 1 H )、7 . 4 3 ( m , 2 H )、7 . 2 9 ( m , 2 H )、7 . 0 5 - 6 . 9 5 ( m , 4 H )、6 . 9 2 ( d , J = 9 . 5 Hz , 1 H )、6 . 0 5 ( q , J = 7 . 1 Hz , 1 H )、5 . 4 0 ( s , 2 H )、4 . 6 2 ( クインテット、J = 6 . 0 Hz , 1 H )、2 . 2 8 ( s , 3 H )、1 . 9 9 ( d , J = 7 . 2 Hz , 3 H )、1 . 3 9 ( d , J = 6 . 0 Hz , 6 H )。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 . 4 3 分 ) [ ]<sup>2 5</sup><sub>D</sub> - 183 . 5 9 ( c = 1、CHCl<sub>3</sub> )

20

30

## 【化 8 6】



10

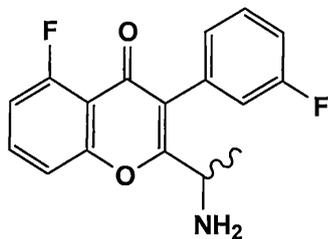
## 【 0 1 0 7 】

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 ) - 4H - クロメン - 4 - オン

20

## 【化 8 7】



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

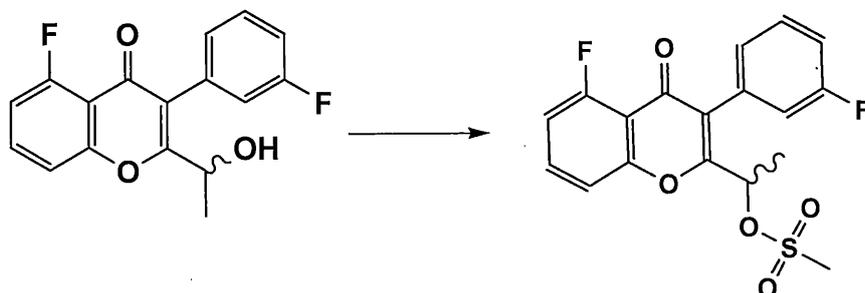
30

## 【 0 1 0 8 】

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 - 4H - クロメン - 2 - イル ) エチル メタンシルホネート : 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 ) - 4H - クロメン - 4 - オン ( 0.800 g、2.63 mmol ) 冷却溶液に、塩化メタンシルホニル ( 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。

40

## 【化 8 8】

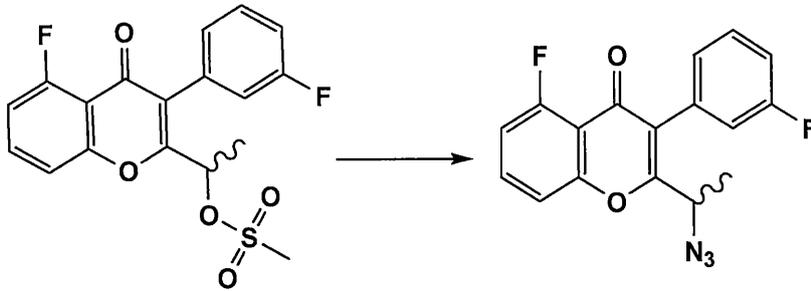


50

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 - オキシ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチルメタンスルホネート (0.900 g、2.36 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (0.306 g、4.72 mmol) 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 89】

10

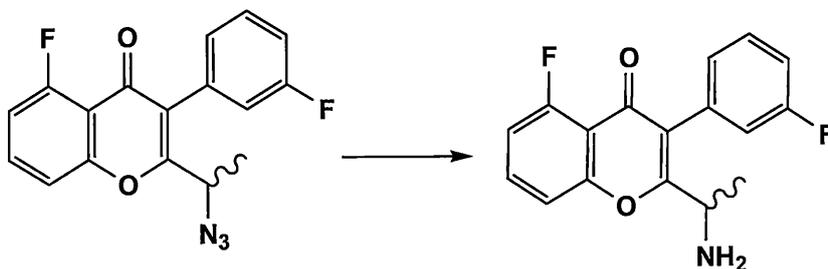


ステップ 3 : (S) / (R) - 2 - (1 - アミノエチル) 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン : THF (2.4 ml) 内の (S) / (R) - 2 - (1 - アジドエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (0.600 g、1.82 mmol) および水 (1.2 ml) の溶液に、トリフェニルホスフィン (0.455 g、1.73 mmol) を添加し、14 時間室温で撹拌する。反応マスを、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、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 90】

30



【0109】

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

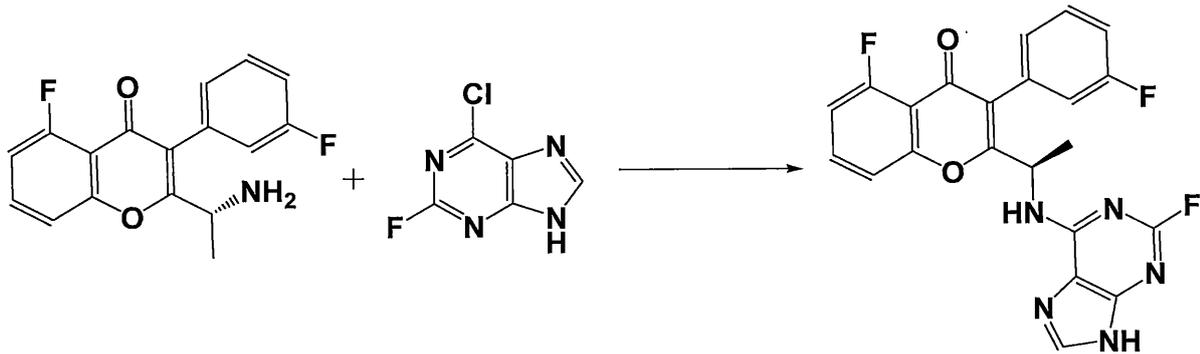
40

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 (0.22 g、0.730 mmol) の溶液に、tert - ブタノール - (1.5 ml) N、N - ジイソプロピルエチルアミン (0.25 ml、1.46 mmol) および 6 - クロロ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン (0.102 g、0.663 mmol) を添加し、248 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 : 183 - 186 °C。質量 : 437.9

50

(M<sup>+</sup>)。鏡像体過剰率： 33% (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 = 7.21分)。

【化91】



10

【0110】

図解7

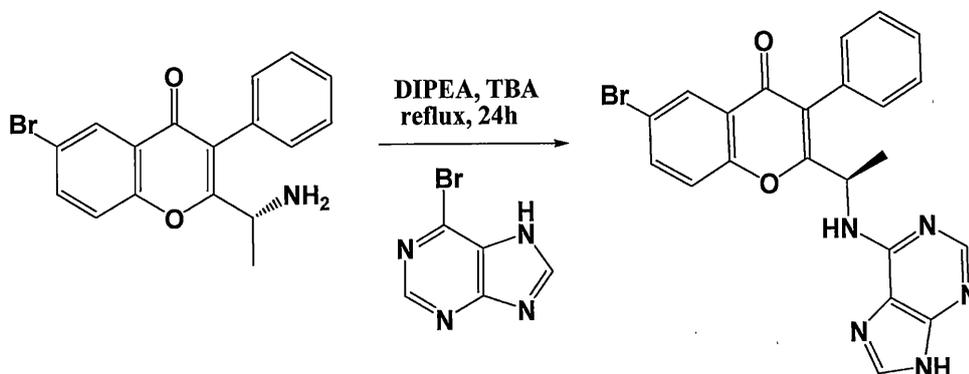
(S)-2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-6-プロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン

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-プロモ-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。<sup>1</sup>H-NMR (ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): 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)。

20

30

【化92】



40

【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

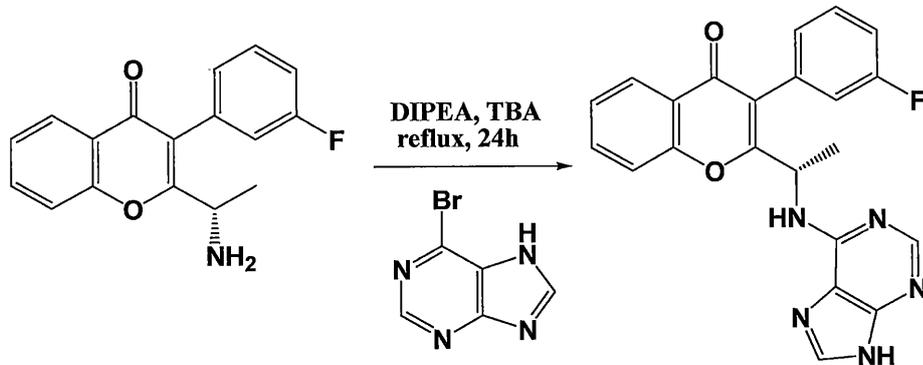
この例はまた、WO 2011/055215の例56に記載されている。tert-ブタノール(7ml)内の(R)-2-(1-アミノエチル)-3-(3-フルオロフェニル)クロメン-4-オン(0.41g、1.52 mmol)の溶液に、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(0.53ml、3.04 mmol)および6-プロモプ

50

リン(0.242 g、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、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。<sup>1</sup>H-NMR (ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 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<sup>+</sup> + 1)。

10

【化93】



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

(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

Fターム(参考) 4C062 EE52