

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-528114

(P2012-528114A)

(43) 公表日 平成24年11月12日(2012.11.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 205/43 (2006.01)	C07C 205/43 CSP	4C037
C07C 201/12 (2006.01)	C07C 201/12	4C086
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	4H006
A61K 31/343 (2006.01)	A61K 31/343	4H039
A61P 9/06 (2006.01)	A61P 9/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-512363 (P2012-512363)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月26日 (2010. 5. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年12月14日 (2011.12.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/057270
 (87) 国際公開番号 W02010/136500
 (87) 国際公開日 平成22年12月2日 (2010.12.2)
 (31) 優先権主張番号 09290395.4
 (32) 優先日 平成21年5月27日 (2009. 5. 27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 61/244, 550
 (32) 優先日 平成21年9月22日 (2009. 9. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504456798
 サノファイ
 フランス国、エフー75008・パリ、リ
 ユ・ラ・ポエテイ・54
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 ゲルハルト・クレッツシュマー
 ドイツ連邦共和国65926フランクフル
 ト・アム・マイン、サノフィー・アベンティ
 ス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・
 ハー

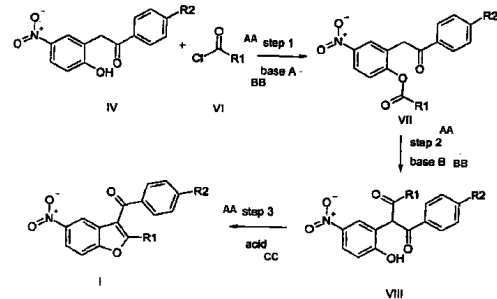
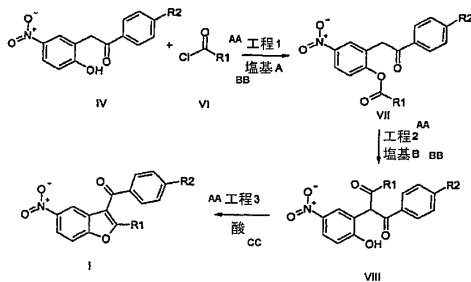
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾフランの製造方法

(57) 【要約】

2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - アリール - エタノンをアシル化し、引き続いてこのエステルを、塩基及びプロトン酸又はルイス酸の組み合わせと処理することによる、2 - アルキル - 3 - アロイル - 5 - ニトロベンゾフランの製造方法。このプロセスは、ドロネダロンの製造のために使用することができる。更に、ドロネダロンの製造のための新規な中間体が提供される。

【化1】

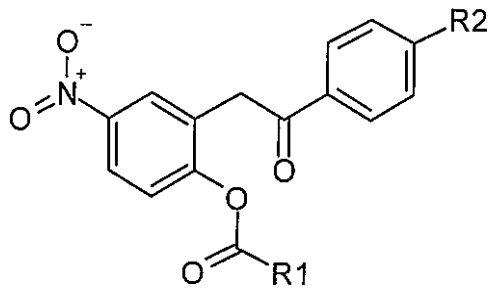


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 VII :

【化 1】



10

VII

[式中、

R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 若しくは 12 個の炭素原子を有するアルキル、又は 3、4、5、6 若しくは 7 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

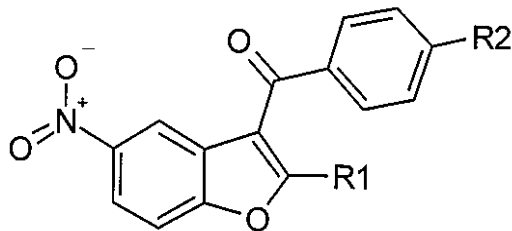
の化合物及びその塩。

20

【請求項 2】

式 I :

【化 2】



30

I

[式中、

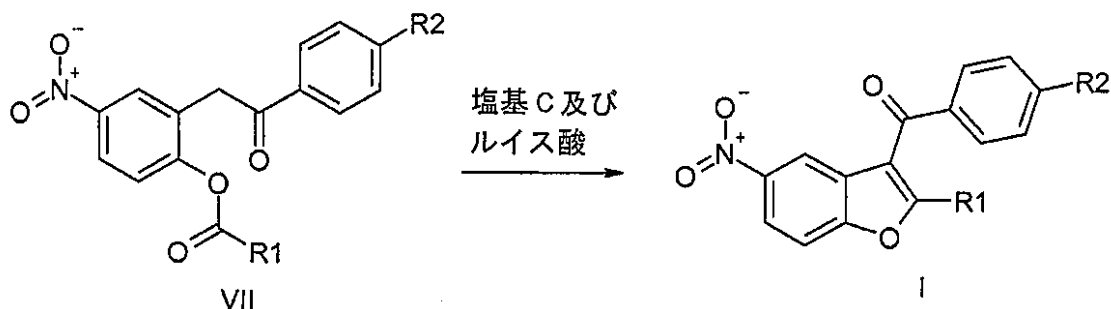
R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 若しくは 12 個の炭素原子を有するアルキル、又は 3、4、5、6 若しくは 7 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

の化合物及びその塩を製造する方法であって、

40

【化3】



10

[式中、式VIIの化合物において、R1及びR2は、式Iの定義とそれぞれ同様である]

式VIIの化合物を、塩基C及びルイス酸と反応させることを含んでなる、前記方法。

【請求項3】

塩基Cが、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、トリ-n-プロピルアミン、N-メチルイミダゾール、ジイソプロピルエチルアミン又はスパルテインであり；
そして

ルイス酸が、四塩化チタン($TiCl_4$)、塩化アルミニウム($AlCl_3$)、塩化亜鉛($ZnCl_2$)、臭化亜鉛($ZnBr_2$)、塩化鉄($FeCl_2$ 及び $FeCl_3$)、鉄アセチルアセトナート($Fe[acac]_2$ 及び $Fe[acac]_3$)、酢酸鉄($Fe[OAc]_2$ 及び $Fe[OAc]_3$)、二塩化マンガン($MnCl_2$)、二臭化マンガン($MnBr_2$)、酢酸マンガン($Mn[OAc]_2$ 及び $Mn[OAc]_3$)、マンガンアセチルアセトナート($Mn[acac]_3$ 及び $Mn[acac]_2$)、四塩化ジルコニウム($ZrCl_4$)、スカンジウムトリフラート($Sc[OSO_2CF_3]_3$)、三塩化スカンジウム($ScCl_3$)、四塩化スズ($SnCl_4$)、ビスマストリフラート($Bi[OSO_2CF_3]_3$)、インジウムトリフラート($In[OSO_2CF_3]_3$)、及び三塩化セリウム($CeCl_3$)である、

20

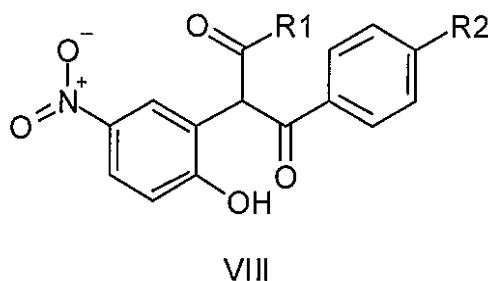
請求項2に記載の方法。

【請求項4】

30

式VII I :

【化4】



40

[式中、

R1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

R2は、メトキシ、 $OCH_2C_6H_5$ 、F、Cl、Br又は $OCH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_2CH_3)_2$ である]

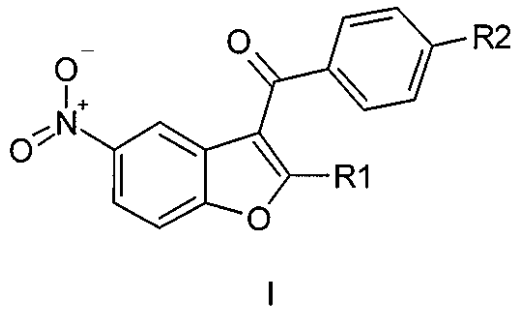
の化合物及びその塩。

【請求項5】

式I :

50

【化5】



10

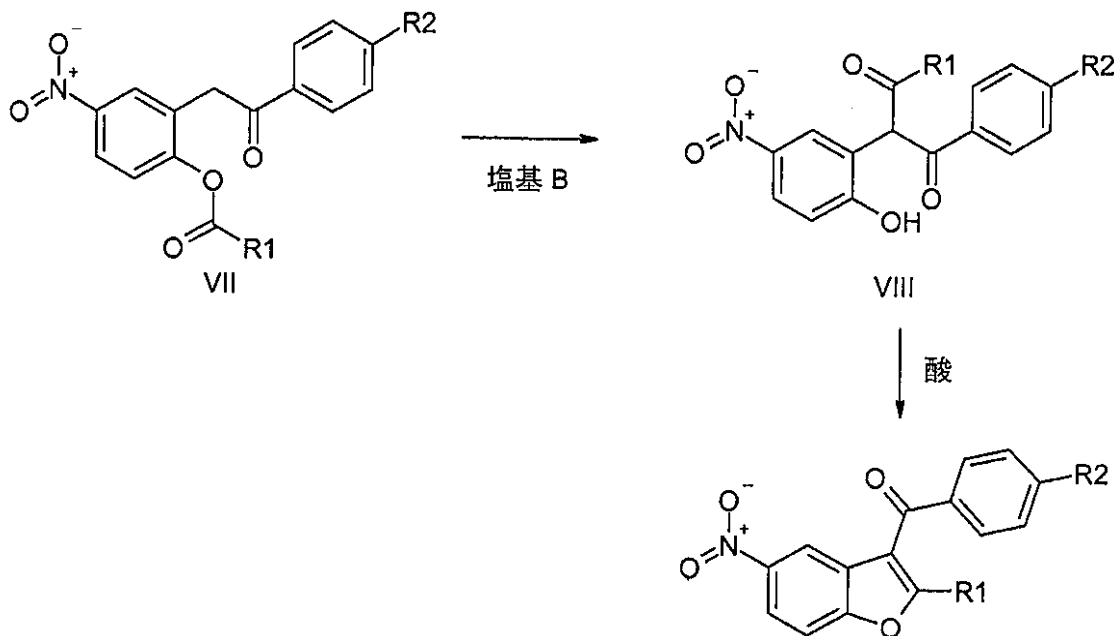
[式中、

R1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

R2は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

の化合物及びその塩を製造する方法であって、

【化6】



20

30

[式中、式VII及びVIIIの化合物において、R1及びR2は、式Iの定義とそれぞれ同様である]

a) 式VIIのエステルを塩基Bと処理して、式VIIIの1,3-ジケトンを提供することと;

b) 式VIIIの1,3-ジケトンに酸を加えて加熱して、式Iの化合物を提供することを含んでなる、前記方法。

40

【請求項6】

塩基Bが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムtert-ブトキシド又はカリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ペントキシド又はカリウムtert-ペントキシド、リチウムジイソプロピルアミド、テトラアルキルアンモニウムヒドロキシド又はテトラアルキルアンモニウムアセタート [上記において、それぞれのアルキル残基におけるアルキルは、互いに独立し

50

て、メチル、エチル、プロピル、ブチル又はデシルであり、そして上記において、1つ又は複数のアルキル残基はベンジルによって置き換えられていてもよい]、1,3-ジア
 キル-イミダゾリウムカルボキシレート [上記において、それぞれのアルキル残基は、互
 いに独立して、メチル、エチル、プロピル又はブチルであり、そして上記において、カル
 ボキシレートは、アセタート、プロピオナート、ブチラート、ピバロアート又はバレラ
 ートである]、1,1,3,3-テトラメチル-グアニジン、2-tert-ブチル-1,
 1,3,3-テトラメチル-グアニジン、1,1,2,3,3-ペンタメチルグアニジン
 、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[5
 .4.0]ウンデカ-7-エン、7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.
 0]デカ-5-エン、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン又は
 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1
 ,3,2-ジアザホスホリンであり；

そして

酸が、酢酸、2-クロロ酢酸、メトキシ酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸若しくはピ
 バル酸、又は前記の酸の少なくとも2つの混合物である、
 請求項5に記載の方法。

【請求項7】

式VIIの化合物を、単離し、次いで酸と反応させる、請求項5又は6に記載の方法

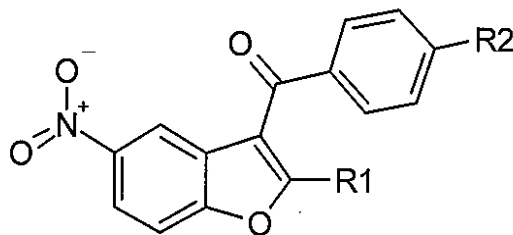
【請求項8】

式VIIの化合物を、単離することなくインサイチュで製造し、次いで酸と反応させ
 る、請求項5又は6に記載の方法。

【請求項9】

式I：

【化7】



I

[式中、

R1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子
 を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキル
 であり、

R2は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

の化合物及びその塩を製造する方法であって、

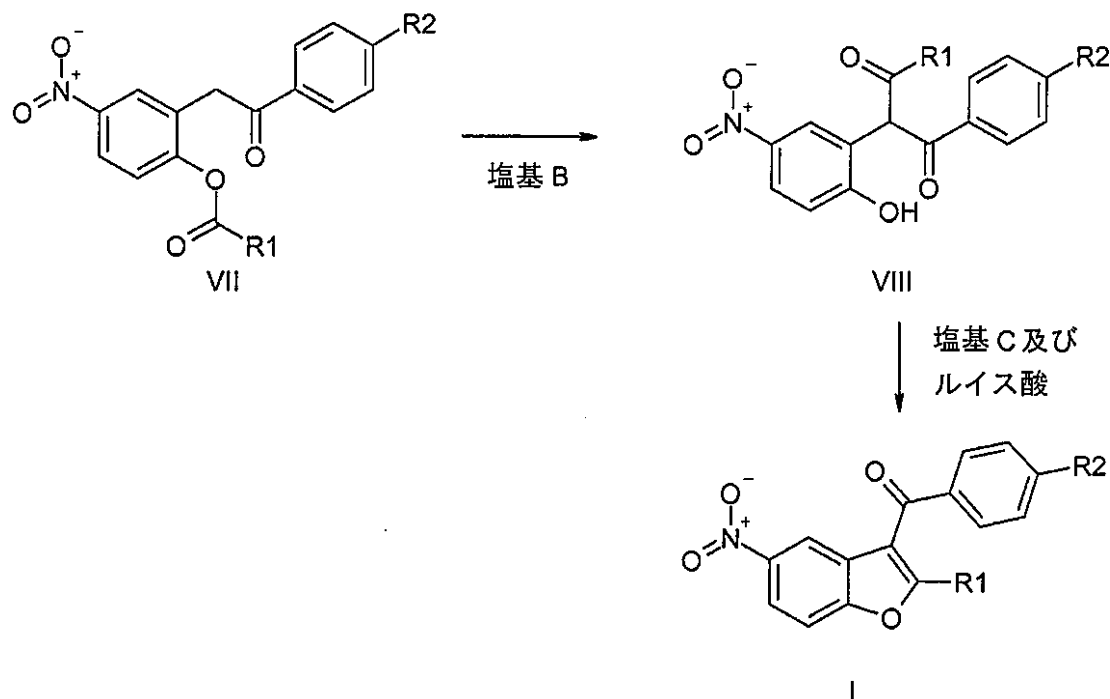
10

20

30

40

【化 8】



10

20

[式中、式 VII 及び VIII の化合物において、R1 及び R2 は、式 I の定義とそれぞれ同様である]

a) 式 VII のエステルを塩基 B と処理して、式 VIII の 1, 3 - ジケトンを提供することと ;

b) 式 VIII の 1, 3 - ジケトン を、塩基 C をルイス酸と組み合わせて使用することによって式 I の化合物に変換することを含んでなる、前記方法。

【請求項 10】

塩基 B が、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウム tert - ブトキシド又はカリウム tert - ブトキシド、ナトリウム tert - ペントキシド又はカリウム tert - ペントキシド、リチウムジイソプロピルアミド、テトラアルキルアンモニウムヒドロキシド又はテトラアルキルアンモニウムアセタート [上記において、それぞれのアルキル残基におけるアルキルは、互いに独立して、メチル、エチル、プロピル、ブチル又はデシルであり、そして上記において、1 つ又は複数のアルキル残基はベンジルによって置き換えられていてもよい]、1, 3 - ジアルキル - イミダゾリウムカルボキシレート [上記において、それぞれのアルキル残基は、互いに独立して、メチル、エチル、プロピル又はブチルであり、そして上記において、カルボキシレートは、アセタート、プロピオナート、ブチレート、ピバロアート又はバレレートである]、1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジン、2 - tert - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジン、1, 1, 2, 3, 3 - ペンタメチルグアニジン、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、7 - メチル - 1, 5, 7 - トリアザビシクロ [4 . 4 . 0] デカ - 5 - エン、1, 5, 7 - トリアザビシクロ [4 . 4 . 0] デカ - 5 - エン又は 2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチル - ペルヒドロ - 1, 3, 2 - ジアザホスホリンであり ;

塩基 C が、トリエチルアミン、トリ - n - ブチルアミン、トリ - n - プロピルアミン、N - メチルイミダゾール、ジイソプロピルエチルアミン又はスパルテインであり ;
そして

30

40

50

ルイス酸が、四塩化チタン ($TiCl_4$)、塩化アルミニウム ($AlCl_3$)、塩化亜鉛 ($ZnCl_2$)、臭化亜鉛 ($ZnBr_2$)、塩化鉄 ($FeCl_2$ 及び $FeCl_3$)、鉄アセチルアセトナート ($Fe[acac]_2$ 及び $Fe[acac]_3$)、酢酸鉄 ($Fe[OAc]_2$ 及び $Fe[OAc]_3$)、二塩化マンガン ($MnCl_2$)、二臭化マンガン ($MnBr_2$)、酢酸マンガン ($Mn[OAc]_2$ 及び $Mn[OAc]_3$)、マンガンアセチルアセトナート ($Mn[acac]_3$ 及び $Mn[acac]_2$)、四塩化ジルコニウム ($ZrCl_4$)、スカンジウムトリフラート ($Sc[OSO_2CF_3]_3$)、三塩化スカンジウム ($ScCl_3$)、四塩化スズ ($SnCl_4$)、ビスマストリフラート ($Bi[OSO_2CF_3]_3$)、インジウムトリフラート ($In[OSO_2CF_3]_3$)、及び三塩化セリウム ($CeCl_3$) である、

10

請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

式 V I I I の化合物を、単離し、次いで塩基 C 及びルイス酸と反応させる、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 12】

式 V I I I の化合物を、単離することなくインサイチュで製造し、次いで塩基 C 及びルイス酸と反応させる、請求項 9 又は 10 に記載の方法。

【請求項 13】

請求項 2、3 及び 5 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法において、

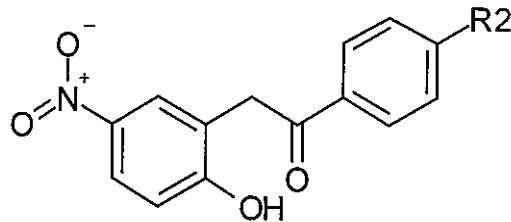
更に、反応混合物中に潜在的に残存している量の式 V I I 及び V I I I の未反応化合物を、塩基水溶液を用いるアルカリ加水分解によって、

20

それぞれ、

式 I V :

【化 9】



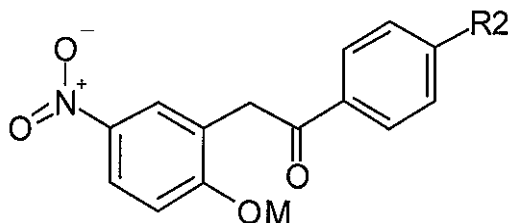
30

IV

の 2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - アリール - エタノン

又は式 V :

【化 10】



40

V

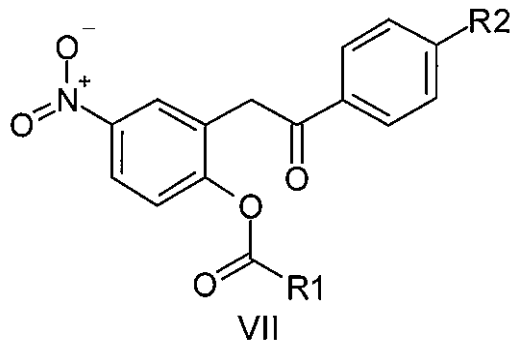
[式中、式 I V 及び V の化合物において、R 2 は式 I 中の定義と同様である]

のその対応するナトリウム塩若しくはカリウム塩の形で再利用する工程を含んでなる、前記方法。

【請求項 14】

50

式VII：
【化11】



10

[式中、

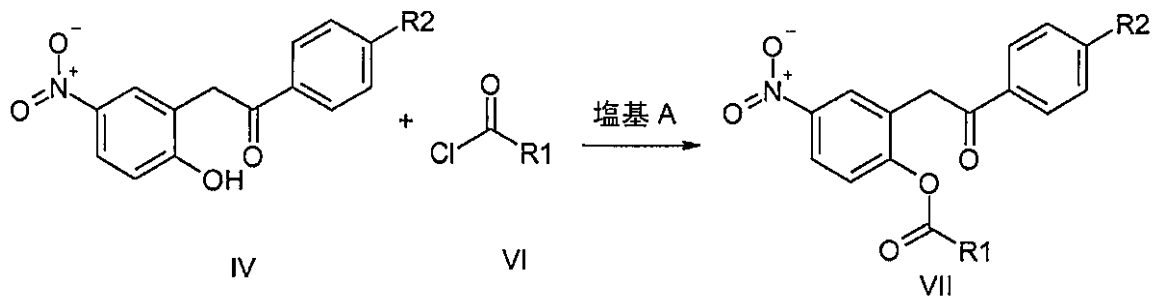
R1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

R2は、メトキシ、OCH₂C₆H₅、F、Cl、Br又はOCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂である]

の化合物及びその塩を製造する方法であって、

20

【化12】



30

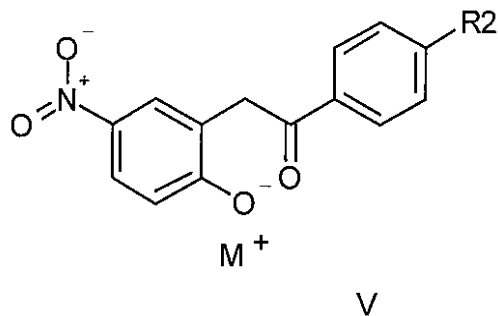
[式中、式IVの化合物において、R1及びR2は、式VIIの定義とそれぞれ同様である]

塩基Aの存在下で式IVの化合物を式VIの酸クロリドと反応させて、式VIIのエステルを提供することを含んでなる、前記方法。

【請求項15】

式V：

【化13】



40

[式中、

R2は、メトキシ、OCH₂C₆H₅、F、Cl、Br又はOCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂であり、

50

そして

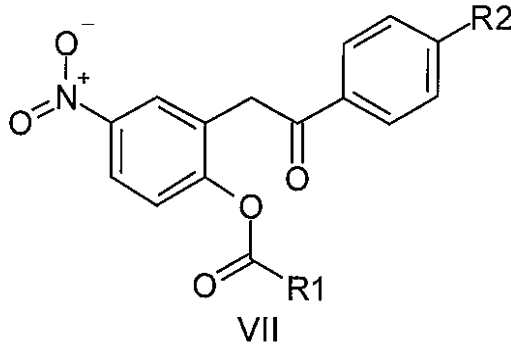
Mは、Na又はKである]

の化合物。

【請求項16】

式VII:

【化14】



10

[式中、

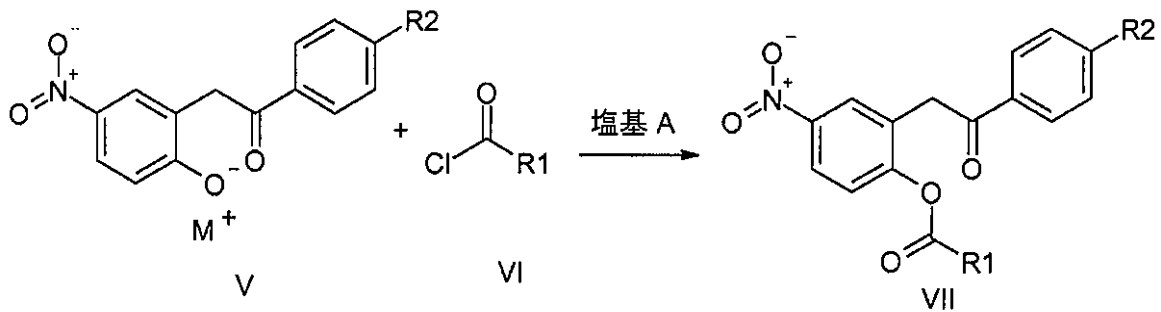
R1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

20

R2は、メトキシ、OCH₂C₆H₅、F、Cl、Br又はOCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂である]

の化合物及びその塩を製造する方法であって、

【化15】



30

[式中、式IVの化合物において、R1及びR2は式VII中の定義とそれぞれ同様であり、そしてMは、Na又はKである]

塩基Aの存在下で式Vの化合物を式VIの酸クロリドと反応させて、式VIIのエステルを提供することを含んでなる、前記方法。

【請求項17】

40

塩基Aが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、NaOH、KOH、Na₂CO₃及びK₂CO₃であり、一実施態様では、塩基Aは、好ましくは、Na₂CO₃及びK₂CO₃である、請求項14又は16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-アール-エタノンをアシル化し、引き続き塩基とプロトン酸又はルイス酸を併用してエステルを処理することによる2-アルキル-3-アロイル-5-ニトロベンゾフランの製造方法。この方法は、ドロネダ

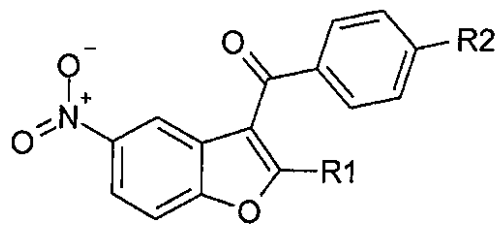
50

ロンの製造のために使用することができる。更に、ドロネダロンの製造のための新規な中間体が提供される。

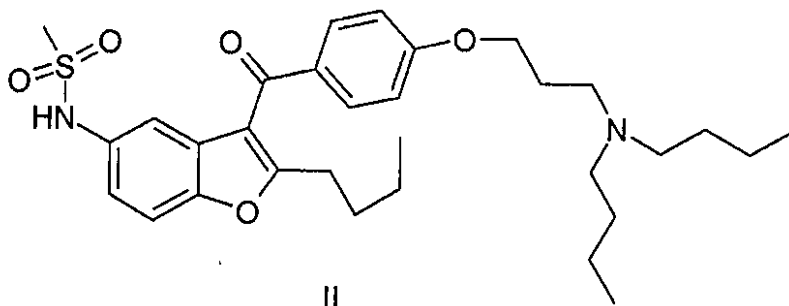
【0002】

この発明は、式 I の 2 - アルキル - 3 - アロイル - 5 - ニトロ - ベンゾフランを製造する化学的方法、及び薬剤の製造における中間体としてのその使用に関する。例えば、式 I 中で R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 は OMe である式 I の 2 - n - ブチル - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン (= 式 I a の化合物) は、式 I I の N - (2 - n - ブチル - 3 - { 4 - [3 - (ジブチルアミノ) - プロポキシ] - ベンゾイル } - ベンゾフラン - 5 - イル) - メタンスルホンアミド (ドロネダロン) の製造のためのキーとなる中間体である。

【化 1】



I



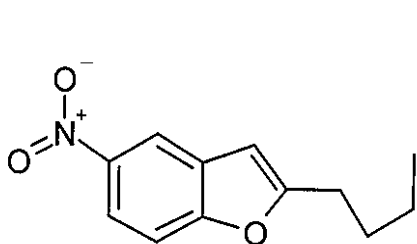
II

【背景技術】

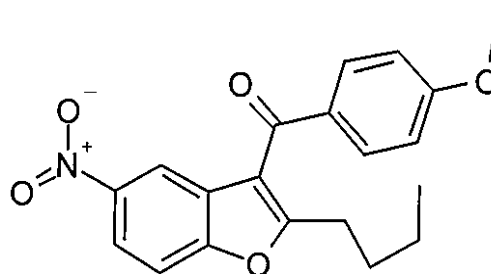
【0003】

ドロネダロンは、不整脈の処置のための薬剤であり (特許文献 1)、その製造のためのいくつかの従来技術方法が開示されている。こうした方法では、いくつかの中間体を介するステップワイズ手順が必要であり、そのうちの 2 つの例は、式 I I I の 2 - n - ブチル - 5 - ニトロベンゾフランと式 I a の 2 - n - ブチル - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフランである。

【化 2】



III



Ia

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

式 I I I の中間体は、特許文献 1、並びに非特許文献 1 中の記載によれば 4 - ニトロフェノールから、特許文献 2 又は及び 3 中の記載によればサリチルアルデヒドから多段階のプロセスによって製造されている。

【 0 0 0 5 】

式 I a の中間体は、特許文献 4 及びその中に記載されている他の引用文献中の記載の通り、塩化アニソイルと、ハロゲン化若しくは非ハロゲン化溶媒中、触媒として四塩化スズ又は塩化鉄 (I I I) のような重金属のルイス酸を加え、フリーデル - クラフツベンゾイル化によって式 I I I の中間体から製造するのが一般に行なわれている。

【 先行技術文献 】

10

【 特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 米国特許 5 2 2 3 5 1 0

【 特許文献 2 】 W O 0 1 2 8 9 7 4

【 特許文献 3 】 W O 0 1 2 9 0 1 9

【 特許文献 4 】 W O 2 0 0 7 1 4 0 9 8 9

【 非特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 非特許文献 1 】 H.R.Horton and D.E. Koshland, J.Methods in Enzymology, Vol. 11, 556, (1967)

20

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

商業上入手可能な原料からか、又は、それ自身商業上入手可能な原料から容易に製造される、文献に既に記載されている化合物から出発して、単純であり、かつ環境的に適合性のある試薬及び溶媒を用いることによって式 I の 2 - アルキル - 3 - アロイル - 5 - ニトロ - ベンゾフランの新規な製造方法を提供し、生成物の総収率が高く、しかも十分な純度であることを可能にすることが、この発明の目的である。

【 0 0 0 9 】

この上述の目的は、4 - メトキシアセトフェノン、4 - ベンジルオキシアセトフェノン、4 - クロロアセトフェノン、4 - プロモアセトフェノン、4 - フルオロアセトフェノン、4 - クロロニトロフェノール及び吉草酸クロリド (ペンタノイルクロリド) などの商業的に入手可能な化合物から出発するこの発明によって達成され、この発明の一局面では、この発明はドロネダロンに至る中間体を製造する方法を提供する。

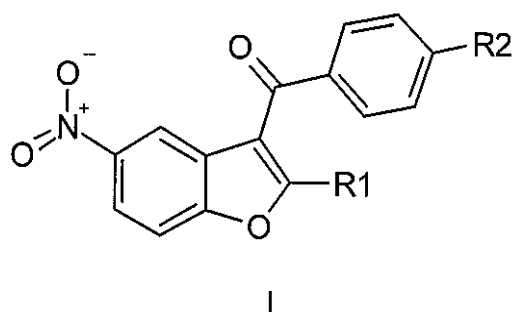
30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

すなわち、この発明の一局面は、方法 1 に従って式 I :

【 化 3 】



40

【 式中、

R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6又は7個の炭素原子を有するシクロアルキルであ

50

り、

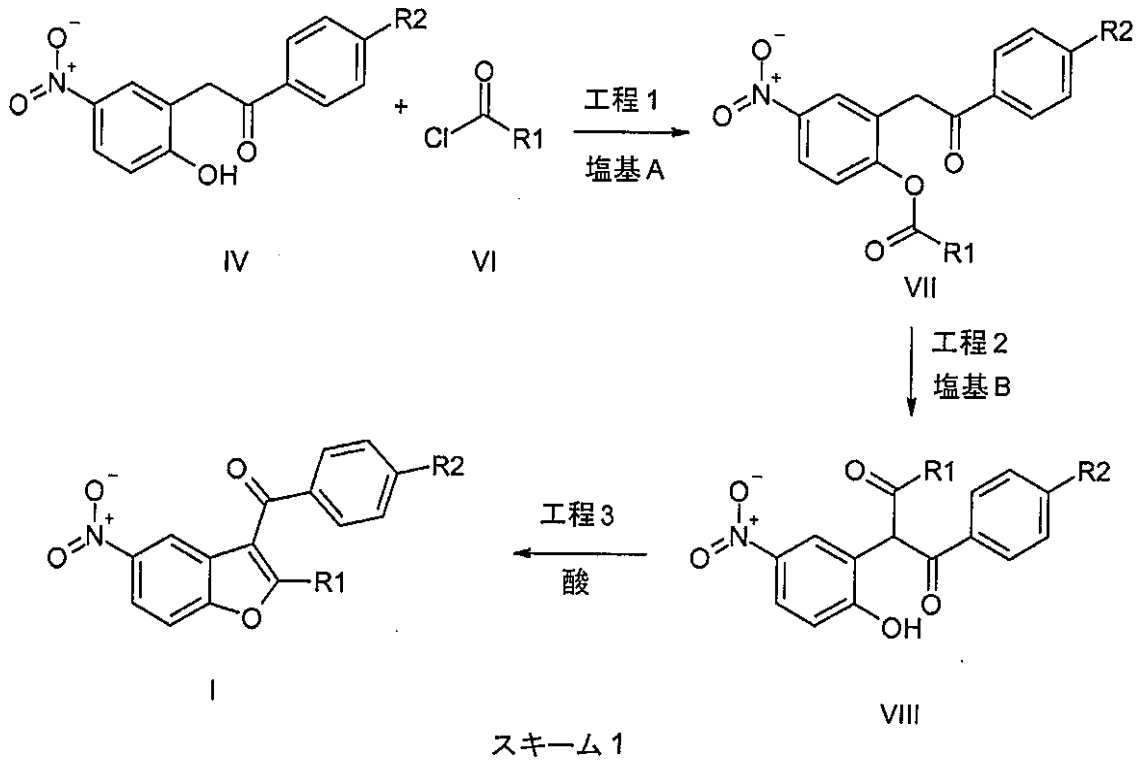
R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

の化合物及びその塩を製造する方法に関し、

【0011】

その方法は、スキーム 1 に示されているように、

【化 4】



10

20

[式中、式 IV、VI、VII 及び VIII の化合物において、R 1 及び R 2 は、それぞれ、式 I での定義と同様である]

30

【0012】

a) 式 IV の 2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - アリール - エタノン を塩基 A の存在下で式 VI の酸クロリドによってアシル化して、式 VII の新規なエステルを提供すること (工程 1) と ;

b) 式 VII のエステルを塩基 B と処理して、式 VIII の 1 , 3 - ジケトンを提供すること (工程 2) と ;

c) 式 VIII の 1 , 3 - ジケトン を酸の中で加熱して、式 I の化合物を提供すること (工程 3)

を含んでなる、前記方法である。

【0013】

40

一実施態様では、R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 個の炭素原子を有するアルキル、例えば、1、2、3、4、5 又は 6 個の炭素原子を有するアルキル、好ましくは n - ブチルであり、そして R 2 は、メトキシ、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (ジブチルアミノプロポキシ)、好ましくはメトキシ、Cl 又はジブチルアミノプロポキシである、式 I の化合物は方法 1 に従って製造される。

【0014】

好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 はメトキシである式 I の化合物は、方法 1 に従って製造される。

【0015】

50

別の好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 は Cl である、式 I の化合物は方法 1 に従って製造される。

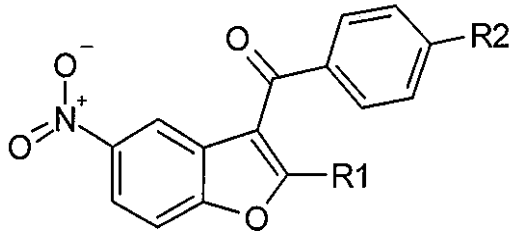
【 0 0 1 6 】

別の好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 はジブチルアミノプロポキシである、式 I の化合物は方法 1 に従って製造される。

【 0 0 1 7 】

この発明はまた、方法 2 に従って式 I :

【 化 5 】



I

10

[式中、

R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

R 2 は、メトキシ、OCH₂C₆H₅、F、Cl、Br又はOCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂である]

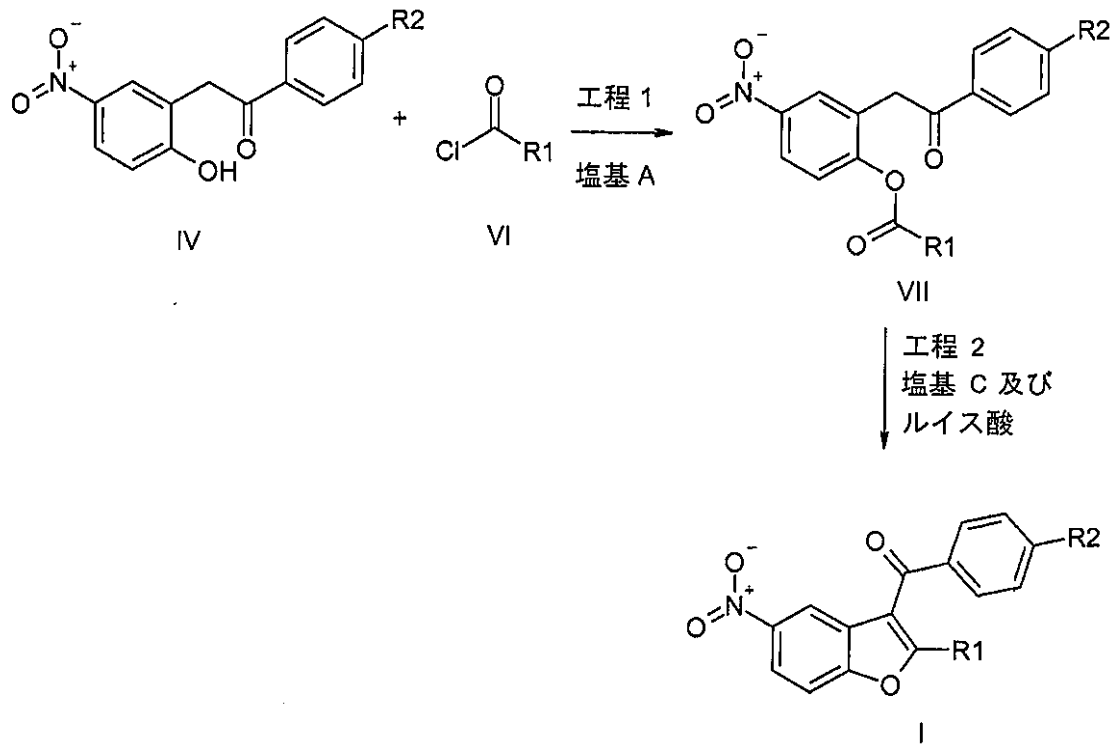
の化合物及びその塩を製造する方法に関し、

【 0 0 1 8 】

その方法は、スキーム 2 に示されているように、

20

【化 6】



10

20

スキーム 2

[式中、式 I V、V I 及び V I I の化合物において、R 1 及び R 2 は、それぞれ、式 I の定義と同様である]

【 0 0 1 9 】

a) 式 I V の 2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - アリール - エタノン を、塩基 A の存在下で式 V I の酸クロリドによってアシル化して、式 V I I の新規なエステルを提供すること (工程 1) と ;

30

b) 式 V I I のエステルを、塩基 C をルイス酸と組み合わせて使用することによって式 I の化合物に変換すること (工程 2) を含んでなる、前記方法である。

【 0 0 2 0 】

一実施態様では、R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 個の炭素原子を有するアルキル、例えば、1、2、3、4、5 又は 6 個の炭素原子を有するアルキル、好ましくは、n - ブチルであり、そして R 2 は、メトキシ、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (ジブチルアミノプロポキシ)、好ましくはメトキシ、Cl 又はジブチルアミノプロポキシである、式 I の化合物は方法 2 に従って製造される。

40

【 0 0 2 1 】

好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 はメトキシである、式 I の化合物は方法 2 に従って製造される。

【 0 0 2 2 】

別の好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 は Cl である、式 I の化合物は方法 2 に従って製造される。

【 0 0 2 3 】

別の好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 はジブチルアミノプロポキシである、式 I の化合物は方法 2 に従って製造される。

【 0 0 2 4 】

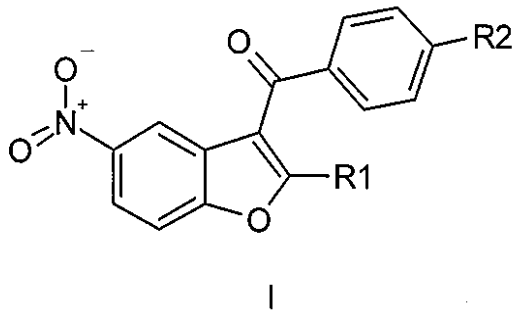
50

加えて、方法 1 の工程 2 で製造される式 V I I I の 1, 3-ジケトン、同じ反応条件のもとで方法 2 の反応工程 2 を行なうのにも同様に適している。それゆえ、本発明の更なる一実施態様は、方法 1 に従って工程 1 及び 2 をまず行なって、式 V I I I の 1, 3-ジケトン、又は非単離の形で供給し、次いで方法 2 の工程 2 に使用されている反応条件に付して式 I の化合物を製造することによって双方の方法を組み合わせることを提供することである。

【 0 0 2 5 】

それゆえ、この発明はまた、方法 3 に従って式 I :

【 化 7 】



10

[式 中、

R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 若しくは 12 個の炭素原子を有するアルキル、又は 3、4、5、6 若しくは 7 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、

20

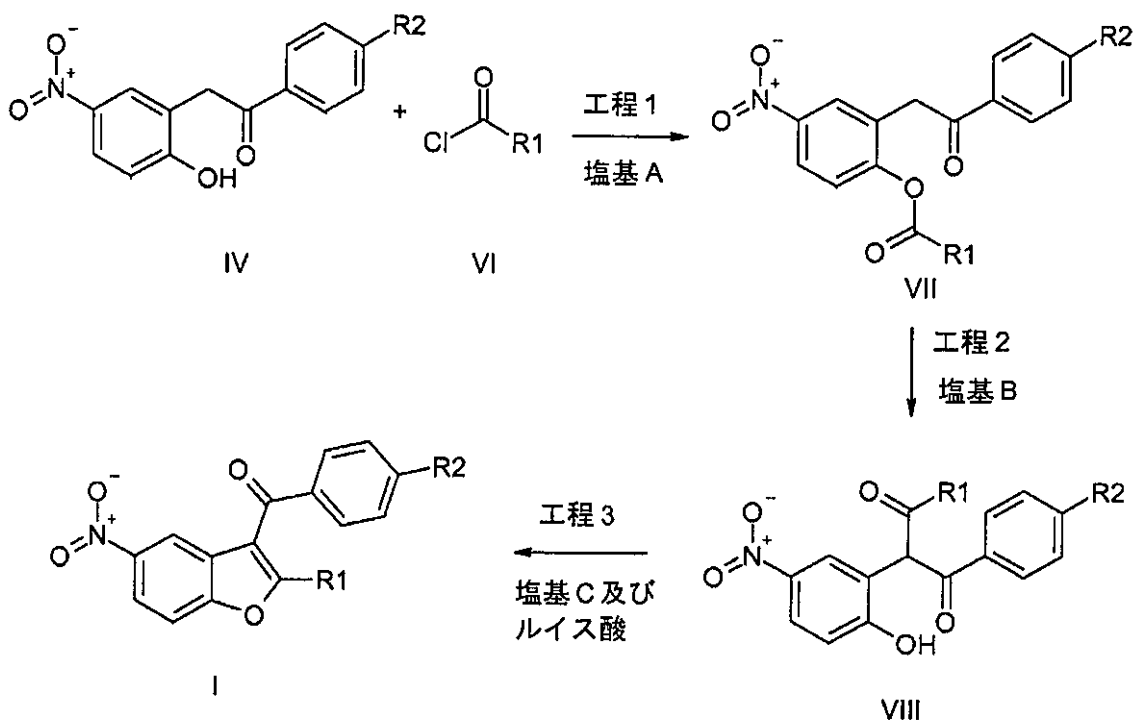
R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

の化合物及びその塩を製造する方法に関し、

【 0 0 2 6 】

その方法はスキーム 3 に示されているように、

【 化 8 】



30

40

50

[式中、式 I V、V I、V I I 及び V I I I の化合物において、R 1 及び R 2 は、それぞれ、式 I での定義と同様である]

【 0 0 2 7 】

a) 式 I V の 2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - アリール - エタノン を、塩基 A の存在下で式 V I の酸クロリドによってアシル化して、式 V I I の新規なエステルを提供すること (工程 1) と ;

b) 式 V I I のエステルを塩基 B と処理して、式 V I I I の 1 , 3 - ジケトンを提供すること (工程 2) と ;

c) 式 V I I I の 1 , 3 - ジケトン を、塩基 C をルイス酸と組み合わせて使用することによって式 I の化合物に変換すること (工程 3)

を含んでなる、前記方法である。

10

【 0 0 2 8 】

一実施態様では、R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 個の炭素原子を有するアルキル、例えば、1、2、3、4、5 又は 6 個の炭素原子を有するアルキル、好ましくは n - ブチルであり、そして R 2 は、メトキシ、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (ジブチルアミノプロポキシ)、好ましくはメトキシ、Cl 又はジブチルアミノプロポキシである、式 I の化合物は方法 3 に従って製造される。

【 0 0 2 9 】

好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 はメトキシである式 I の化合物は方法 3 に従って製造される。

20

【 0 0 3 0 】

別の好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 は Cl である、式 I の化合物は方法 3 に従って製造される。

【 0 0 3 1 】

別の好ましい実施態様では、R 1 は n - ブチルであり、そして R 2 はジブチルアミノプロポキシである、式 I の化合物は方法 3 に従って製造される。

【 0 0 3 2 】

式 I V の出発原料の製造は、文献 (例えば、米国特許 3 6 5 7 3 5 0、米国特許 3 5 7 7 4 4 1、C. Majdik et al., Revistade Chimie 40 (6), 490-3 (1989) 及び 40 (8), 6 89-93 (1989) (Bukarest)) に明確に記載されており、又はそれぞれ 4 - 置換アセトフェノン誘導体、4 - メトキシアセトフェノン、4 - ベンジルオキシアセトフェノン、4 - クロロアセトフェノン、4 - プロモアセトフェノン、4 - フルオロアセトフェノン若しくは 4 - [3 - (ジブチルアミノ) - プロポキシ] - アセトフェノンからその中に記載されている手順に従って行なうことができる。

30

【 0 0 3 3 】

式 V I の出発化合物は、商業的に入手可能であるか、あるいは文献中に記載されているプロセスに従うか、又はそれと同様な方法で製造することができ、そして当技術分野の当業者によく知られている。

【 0 0 3 4 】

下記に本発明のそれぞれの個別の方法工程をより詳細に述べる :

40

【 0 0 3 5 】

方法 1、方法 2 及び方法 3 による工程 1 では、式 I V の化合物を式 V I の脂肪族酸クロリドを加えてエステル化することが記載されているが、このエステル化にはエステル化工程において遊離する酸を中和するのに塩基 A が必要である。この目的には、HCl を中和するどんな塩基でもとりうるので、その性質が決定的に重要な意味を持つわけではないが、金属炭酸塩、金属水酸化物、金属アルコラート、第 3 級アミンなどを含んで少なくとも 1 当量 (one equivalent) のこうした塩基が必要である。塩基 A の例には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ - n - ブチルアミン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、NaOH、KOH、 Na_2CO_3 及び K_2CO_3 がある。一実施態様では、塩

50

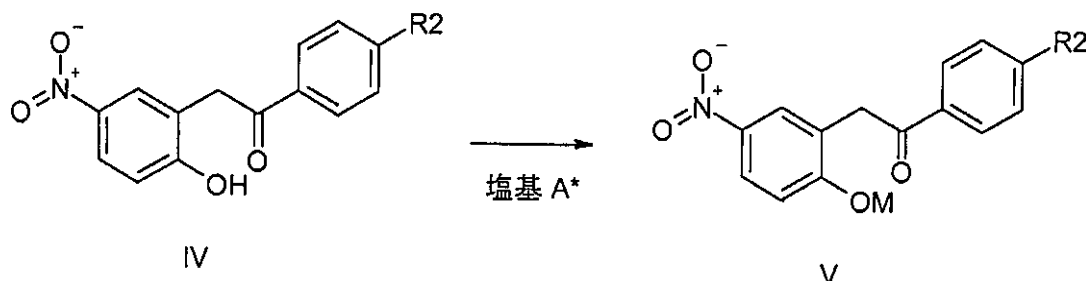
基 A は好ましくは Na_2CO_3 及び K_2CO_3 である。

【0036】

特別の実施態様では、工程 1 はスキーム 4 中で示されているように、まず式 V の結晶ナトリウム又はカリウム塩を得るために、上述の水酸化物又は炭酸塩（塩基 A^+ ）の 1 つを用いて式 IV の化合物中の酸性 OH 部分を中和することを含む。

【0037】

【化 9】



10

スキーム 4

[式中、

R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ であり；

20

M は、Na 又は K であり；

塩基 A^+ は、金属炭酸塩又は金属水酸化物、例えば、 NaOH 、 KOH 、 Na_2CO_3 及び K_2CO_3 、好ましくは、 Na_2CO_3 及び K_2CO_3 である]。

【0038】

式 V のナトリウム又はカリウム塩は、安定な貯蔵形態 (stable storage form) として使用することができる。

【0039】

例えば、式 IV のフェノールは、最少量の水に分散することができ、そして 0 ~ 100、好ましくは、0 ~ 50 でおよそ 1 塩基当量 (one base equivalent) の上記の塩基 A^+ を用いて中和することができる。この結果生じる式 V のナトリウム又はカリウム塩は、それぞれ、例えば、沈殿によって単離することができ、そしてろ過し、その後乾燥することができる。あるいは、式 V の塩は、有機溶媒中、例えば、アセトン、メチルエチルケトン又はアセトニトリル、好ましくはアセトン中、0 ~ 100、好ましくは、0 ~ 50、例えば、40 ~ 50 で水中の約 1 当量の前記塩基で中和することによって調製することができ、そして生成物を、例えば、溶媒を蒸発させることによって単離することができる。

30

【0040】

本発明の一実施態様では、式 VII のフェノールエステルは、式 IV のフェノールを、- 20 ~ + 50、好ましくは、0 ~ 20 で、塩基 A を含む不活性有機溶媒中の 1 当量又はわずかな過剰量、例えば、1.0 ~ 1.5 当量の式 VI の酸クロリドと混和することによって得ることができ、該不活性有機溶媒には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、ジクロロメタン、メチル - イソブチルケトン、アセトニトリル、2 - メチル - テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、ベンゼン、酢酸エチル又は酢酸イソプロピルがある。式 VII の生成物は、当技術分野の当業者知られている方法によって単離することができる。例えば、過剰の酸及び酸クロリドを希釈した塩基水溶液、例えば、 NaHCO_3 又は KHCO_3 で洗い流し、過剰の塩基を希釈した酸水溶液、例えば、 HCl 、クエン酸又は NaH_2PO_4 、好ましくは HCl で洗い流し、この有機相を、例えば、 MgSO_4 又は Na_2SO_4 で乾燥し、そして溶媒を蒸発させる手段による。

40

50

【 0 0 4 1 】

あるいは、式 V のそれぞれのナトリウム又はカリウム塩は、 $-20 \sim +50$ 、好ましくは、 $-10 \sim 20$ で、揮発性の不活性有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、アセトン、ジクロロメタン、メチル - エチルケトン、メチル - イソブチルケトン、アセトニトリル、2 - メチル - テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、トルエン、好ましくはアセトン中の式 V I の約 1 当量の酸クロリドと化合する (combined) ことができる。この反応溶液は、その後の工程 2 に直接付すことができ、又はこの生成物は沈殿した塩化ナトリウム若しくは塩化カリウムからろ過し、そして溶媒を蒸発させることによって単離することができる。

【 0 0 4 2 】

本明細書中で述べられている任意の手順によって、式 V I I のエステルは次の反応工程 2 の場合に、実質的に定量的な収率、かつ十分な純度で得られる。

【 0 0 4 3 】

方法 1 及び方法 3 による工程 2 は、式 V I I のエステルを溶媒中の又は無溶媒での塩基 (塩基 B) で処理し、式 V I I I の 1, 3 - ジケトンを生じさせることを含んでなる。この目的では、式 V I I のエステルを、不活性有機溶媒、好ましくは最小量の不活性有機溶媒中に溶解又は懸濁して純粋な形態で、1 当量又はわずかの過剰量、例えば、 $1.0 \sim 2.0$ 当量の塩基 B と処理するが、該不活性有機溶媒には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、アセトン、ジクロロメタン、メチル - イソブチルケトン、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン (THF)、2 - メチル - テトラヒドロフラン又は 1, 4 - ジオキサン、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メチル - イソブチルケトン、トルエン又は 2 - メチル - テトラヒドロフランがある。所望のプロセスを行なう塩基 B の例には、次の塩基が挙げられる：炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド、ナトリウム tert - ブトキシド又はカリウム tert - ブトキシド、ナトリウム tert - ペントキシド又はカリウム tert - ペントキシド、リチウムジイソプロピルアミド、水酸化テトラアルキルアンモニウム又は酢酸テトラアルキルアンモニウム [上記において、各アルキル残基中のアルキルは、互いに独立して、メチル、エチル、プロピル、ブチル又はデシルであり、そして上記において、1 つ又は複数のアルキル残基は、ベンジルで置き換えられていてもよい]、1, 3 - ジアルキル - イミダゾリウムアルカノアート [上記において、各アルキル残基は、互いに独立して、メチル、エチル、プロピル又はブチルであり、そして上記において、アルカノアートは、アセタート、プロピオナート、ブチラート、ピバロアート (pivaloate) 又はバレラートである]、1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジン (TMG)、2 - tert - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジン (t - Bu - TMG)、1, 1, 2, 3, 3 - ペンタメチル - グアニジン、1, 5 - ジアザビシクロ [4.3.0] ノナ - 5 - エン (DBN)、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、7 - メチル - 1, 5, 7 - トリアザビシクロ [4.4.0] デカ - 5 - エン (MTBD)、1, 5, 7 - トリアザビシクロ [4.4.0] デカ - 5 - エン (TBD)、又は 2 - tert - ブチルイミノ - 2 - ジエチルアミノ - 1, 3 - ジメチル - ペルヒドロ - 1, 3, 2 - ジアザホスホリン (BEMP) 及び関連する非求核性ホスファゼン塩基 (related non-nucleophilec phosphazene bases) のようなホスファゼン塩基。工程 2 に好ましい塩基 B は、炭酸カリウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、酢酸テトラメチルアンモニウム、1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジン (TMG)、1, 1, 2, 3, 3 - ペンタメチルグアニジン、2 - tert - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジン (t - Bu - TMG)、1, 5 - ジアザビシクロ [4.3.0] ノナ - 5 - エン (DBN) 及び 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、例えば、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、酢酸テトラメチルアンモニウム、1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジン (TMG)、2 - tert - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジン (t - Bu - TMG) 及び 1, 8 -

10

20

30

40

50

ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) の群より選択される。プロセス工程 1 の反応の場合の温度は、 - 5 0 ~ 5 0 、好ましくは、 - 1 0 ~ 4 0 でありうる。

【 0 0 4 4 】

工程 2 の反応時間は、当業者が精通しているように変動し、このプロセスの場合に選択される塩基、溶媒そして温度に左右される。塩基として T M G、D B U 又は t - B u - T M G を用いるときの通例の反応時間は、反応温度が - 4 0 ~ + 3 0 、例えば、5 ~ 2 5 の範囲である場合には、数時間 ~ 1 分の範囲である。加えて、混合物を次の反応工程に付す前に反応をモニタリングすることによって、例えば、逆相高圧液体クロマトグラフィ技術 (R P - H P L C) を用いることによって、反応ターンオーバーを制御することが推奨される。この反応工程における高ターンオーバー率は、乾燥溶媒及び塩基を用いている際に達成される。そうしないと溶媒又は塩基中の残存している水はエステルの加水分解の誘因となりえ、その結果式 V I I I のそれぞれの先駆体化合物の形成の原因になりうる。式 V I I I の 1 , 3 - ジケトン、例えば、R P - H P L C によって単離することができ、そしてその構造は核磁気共鳴スペクトル法などの分光法によって検証することができる。式 V I I I の化合物は、このようにして単離されるか、または任意の他の手段によって製造されるという条件で、方法 1 または 3 による次の工程 3 に付すことができる。

10

【 0 0 4 5 】

式 V I I I の 1 , 3 - ジケトン、単離し次いで次の工程 3 (方法 1 又は 3) に供給してもよいし、又は単離せずにインサイチュで調製し、そして直接次の工程 3 (方法 1 又は 3) 中で使用してもよい。好ましくは、この中間体 V I I I は単離せずに、直接方法 1 または 3 による次の工程 3 に付す。

20

【 0 0 4 6 】

方法 1 による工程 3 は、式 V I I I の 1 , 3 - ジケトンを酸で処理することを含む。

【 0 0 4 7 】

本発明の一実施態様は、工程 2 から得られた反応混合物をとり、そして式 I の所望の化合物に変換することできる酸を含む予め加熱した反応フラスコにこれに移すが、これには限定されない。それゆえ、式 V I I I の化合物は、工程 2 において使用された不活性有機溶媒にそれまでに溶解するか、あるいは不活性有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、メチル - イソブチルケトン、トルエン又は 2 - メチル - テトラヒドロフラン中に溶解することができる。この変換を行なうのに適している酸の例には、酢酸、2 - クロロ酢酸、メトキシ酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸又はピバル酸が、好ましくは、酢酸又はメトキシ酢酸が挙げられる。この酸は、過剰に用いられ、こうした酸の 1 つ又はこうした酸の少なくとも 2 つの混合物が、通例、2 ~ 1 0 当量、例えば、3 . 0 ~ 9 . 0 当量用いられる。反応温度は、反応工程で使用される溶媒及び酸とは無関係に、2 0 ~ 1 8 0 、好ましくは、3 0 ~ 1 1 0 の範囲である。反応時間は、反応温度及び使用される酸や溶媒とは無関係に、2 0 分から 4 8 時間の範囲である。通例、反応時間は、酢酸又はメトキシ酢酸を用いる時には、5 0 ~ 1 1 0 、例えば、7 5 ~ 8 5 の反応温度内では 1 時間 ~ 2 1 時間の範囲である。この反応ターンオーバーは、式 I の生成物を単離する前、式 V I I I の 1 , 3 - ジケトンがすべて消費されるまで、例えば、R P - H P L C によってモニタリングすることができる。

30

40

【 0 0 4 8 】

方法 2 による工程 2 は、エステル V I I をルイス酸の存在下で塩基 C と処理することを含んでなる。所望の反応を行なう塩基 C の例には、トリエチルアミン、トリ - n - ブチルアミン、トリ - n - プロピルアミン、N - メチルイミダゾール、ジイソプロピルエチルアミン又はスパルテインが、好ましくはトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。所望の反応を行なうルイス酸の例には、四塩化チタン (T i C l 4)、塩化アルミニウム (A l C l 3)、塩化亜鉛 (Z n C l 2)、臭化亜鉛 (Z n B r 2)、塩化鉄 (F e C l 2 及び F e C l 3)、鉄アセチルアセトナート (F e [a c a c] 2 及び F e [a c a c] 3)、酢酸鉄 (F e [O A c] 2) 及び F e [O A c] 3)、二塩化マンガン

50

($MnCl_2$)、二臭化マンガン($MnBr_2$)、酢酸マンガン($Mn[OAc]_2$ 及び $Mn[OAc]_3$)、マンガンアセチルアセトナート($Mn[acac]_3$ 及び $Mn[acac]_2$)、四塩化ジルコニウム($ZrCl_4$)、スカンジウムトリフラート($Sc[OSO_2CF_3]_3$)、三塩化スカンジウム($ScCl_3$)、四塩化スズ($SnCl_4$)、ピスマストリフラート($Bi[OSO_2CF_3]_3$)、インジウムトリフラート($In[OSO_2CF_3]_3$)、及び三塩化セリウム($CeCl_3$)が、好ましくは、四塩化チタン($TiCl_4$)、塩化鉄($FeCl_2$ 及び $FeCl_3$)、二塩化マンガン($MnCl_2$)、塩化アルミニウム($AlCl_3$)、塩化亜鉛($ZnCl_2$)、四塩化ジルコニウム($ZrCl_4$)及び四塩化スズ($SnCl_4$)が挙げられる。より好ましいルイス酸は、 $FeCl_3$ 、 $TiCl_4$ 、 $MnCl_2$ 、 $AlCl_3$ 及び $ZnCl_2$ である。

10

【0049】

便宜上、この反応は通例、不活性溶媒中で行なわれるが、いくつかの場合にはまた、溶媒なしで反応を行なうことも可能である。反応が行なわれうる不活性溶媒の例には、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、1,2-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン及びトリフルオロメチルベンゼンが、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリル及びトルエンが挙げられる。

【0050】

化学量論は広範囲に変化しえ、そして反応比率、生成物収量及び純度に影響を及ぼすであろう。例えば、約0.001~1.5モル当量の選択されたルイス酸及び0.9~3.0モル当量の選択された塩基が使用され得、好ましくは0.01~1.2当量の選択されたルイス酸及び1.0~2.0モル当量の選択された塩基が使用されうる。当技術分野の当業者が知っているように、反応比率及び生成物収量及び純度は、使用される塩基及びルイス酸並びに使用される反応温度及び溶媒の関数である。この反応温度は、-80~140まで広範囲に変化する。 $TiCl_4$ 及びトリエチルアミンを用いる反応を行なう際には、使用される溶媒とは無関係に、温度は-20~+90、好ましくは30~70、より好ましくは35~40の範囲である。 $FeCl_3$ 及びトリ-n-ブチルアミンを用いる反応を行なう際には、温度は使用される溶媒とは無関係に、60~+140、好ましくは80~120、より好ましくは100~110の範囲である。

20

【0051】

方法3による工程3は、VIIの1,3-ジケトン、方法2による工程2の場合に述べられているのと同じ反応条件のもとでルイス酸の存在下で塩基Cと処理することを含んでなる。

30

【0052】

方法1、2又は3によって得られる式Iの化合物は、当技術分野の当業者に知られている方法を用いて単離することができる。こうした手順には、この反応混合物を水溶性ワークアップ(aqueous work-up)すること、又はこの反応混合物をクロマトグラフィー処理することが含まれうる。クロマトグラフィー技術は、有用であり、加水分解によってある種の式IVの化合物を形成することになる場合には特に有用である。簡便なワークアップ手順の例には、例えば、この反応混合物から酸を蒸留させること、及び過剰の水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム水溶液を添加することによって過剰の酸を取り除くことが必要である。いくつかの例では、この手順は、式IVの化合物のある種の前駆体を、反応の間に加水分解によって形成される場合に、結晶ナトリウム塩又はカリウム塩Vの形で良好な収量及び純度で回収することを可能にする。式Iの所望の生成物は、反応混合物から、例えば、2-メチル-テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メチル-tert-ブチルエーテル(MTBE)、トルエン、酢酸エチル、メチル-イソブチルケトン、ベンゼン又は酢酸イソブチル、好ましくはジクロロメタン又はメチル-tert-ブチルエーテルのような水非混和性溶媒を用いて標準的な抽出によって抽出することができる。この生成物を含む有機相の標準的な水溶性ワークアップ手順、引き続いてその溶媒の貧溶媒への置き換え、又は当技術分野の当業者に知られている任意の技術の使用によって、式Iの化合

40

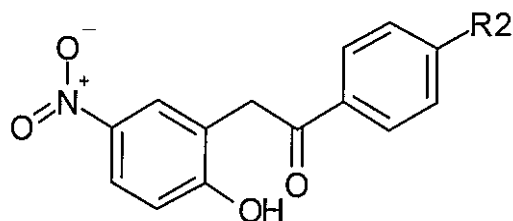
50

物の結晶化が可能になる。あるいは、この所望の生成物は、クロマトグラフィー精製によって得ることができる。

【0053】

反応混合物中の、潜在的に残存する量の式VII及び/又はVIIの未反応化合物は、塩基水溶液でアルカリ加水分解、例えば、水酸化ナトリウム(NaOH)又は水酸化カリウム(KOH)によって、それぞれ、式IV:

【化10】

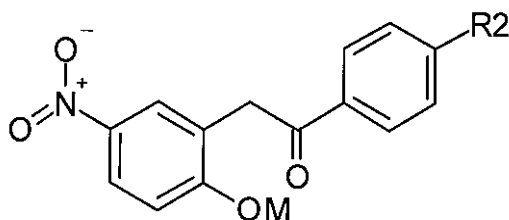


IV

10

の2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-アリール-エタノン、又は対応する式V:

【化11】



V

20

[式中、式IV及びVの化合物において、R2は式I中の定義と同様である]のナトリウム塩又はカリウム塩の形で再利用することができる。

30

【0054】

R2が3-[ジブチルアミノ]-プロポキシと定義される場合には、ドロネダロンのフェニル環のパラ位の特定の側鎖は、式I、IV、V、VII及びVIIの化合物にそれぞれに組み込まれている。R2が上記に言及されているものとして定義されており、しかし3-[ジブチルアミノ]-プロポキシでないときには、その他のパラ置換基R2は、一連の合成の後期ステージで切断されるように指定されている保護基を含んでいるか、あるいはそれらはベンゼン核を活性化し、ドロネダロンの合成の後期の工程において求核置換によって3-[ジブチルアミノ]-プロポキシ基の導入を可能にする適切な脱離基を表している。

40

【0055】

すなわち、R2が、OMe又はOCH₂C₆H₅であるモイエティは、例えば、P. J. Kocienski, Protecting groups, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994によるテキストブック中に記載されているように文献中で周知である方法に従って、脱アルキルによって切断されるように指定されている。それに記載されている任意の切断方法によって結合していないヒドロキシル官能基として遊離された後、ドロネダロンの3-[ジブチルアミノ]-プロポキシ側鎖は、WO 0248078中に記載されているのと類似の方法で塩基の存在下で1-ジブチルアミノ-3-クロロプロパンを用いてアルキル化することによって導入することができる。一方、R2が、F、Cl又はBrと定義されているモイエティは、それぞれのハロゲン化物を塩基の存在下で1-ジブチルアミノ-3-ヒドロキシプロパンと求核置換することによって置き換えられる。こうした置換を達成する1つの典

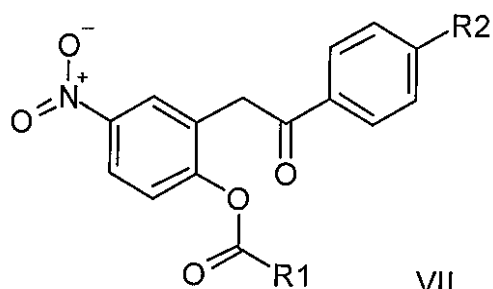
50

型的な手順は、Bioorganic & Medicinal Chemistry 12 (23), 6209-6219 (2004)中に述べられている。

【0056】

本発明は更に、式VII:

【化12】



10

[式中、

R1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり；

R2は、メトキシ、OCH₂C₆H₅、F、Cl、Br又はOCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂である]

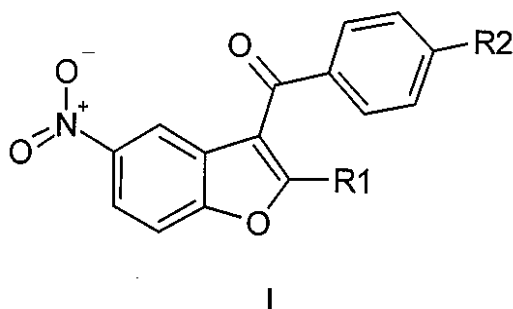
の化合物及びその塩に関する。

20

【0057】

本発明の別の局面は、式I:

【化13】



30

[式中、

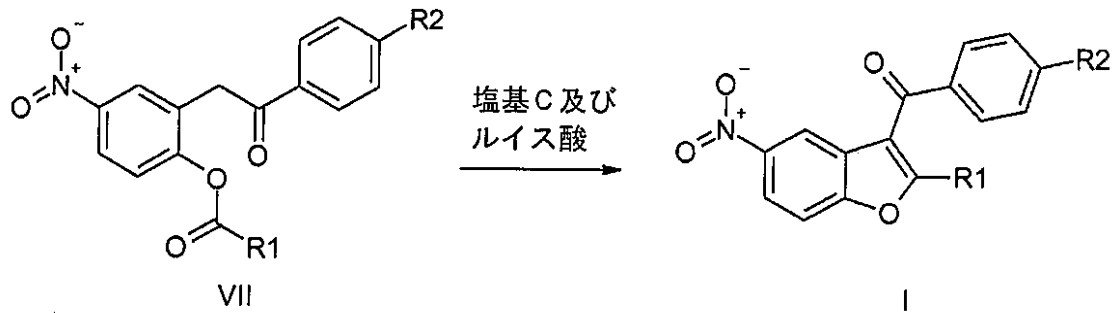
R1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり；

R2は、メトキシ、OCH₂C₆H₅、F、Cl、Br又はOCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂である]

の化合物及びその塩の製造方法であって、スキーム5に示されているように、

40

【化14】



10

スキーム 5

[式中、式VIIの化合物のR1及びR2は、式I中の定義とそれぞれ同様である]
式VIIの化合物又はその塩を塩基C及びルイス酸と反応させることを含んでなる、前記方法を対象とする。

【0058】

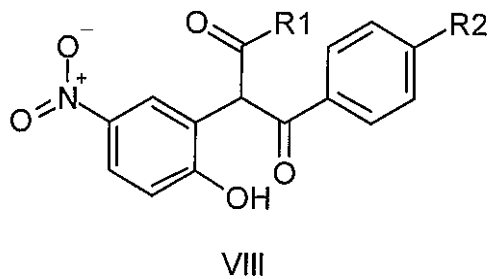
このプロセスは上記に述べられている方法2の工程2に該当し、それゆえ上記に記載されているのと同じ反応条件を含んでなる。

【0059】

20

本発明は更に、式VIII:

【化15】



30

[式中、

R1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり；

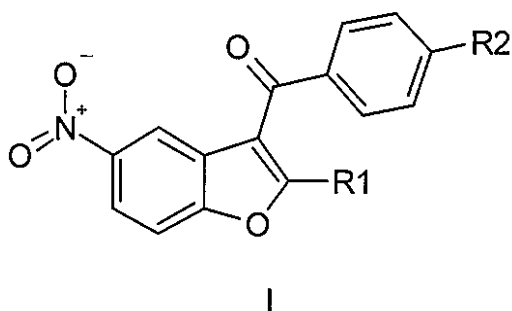
R2は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]
の化合物及びその塩に関する。

【0060】

本発明の別の局面は、式I:

40

【化16】



50

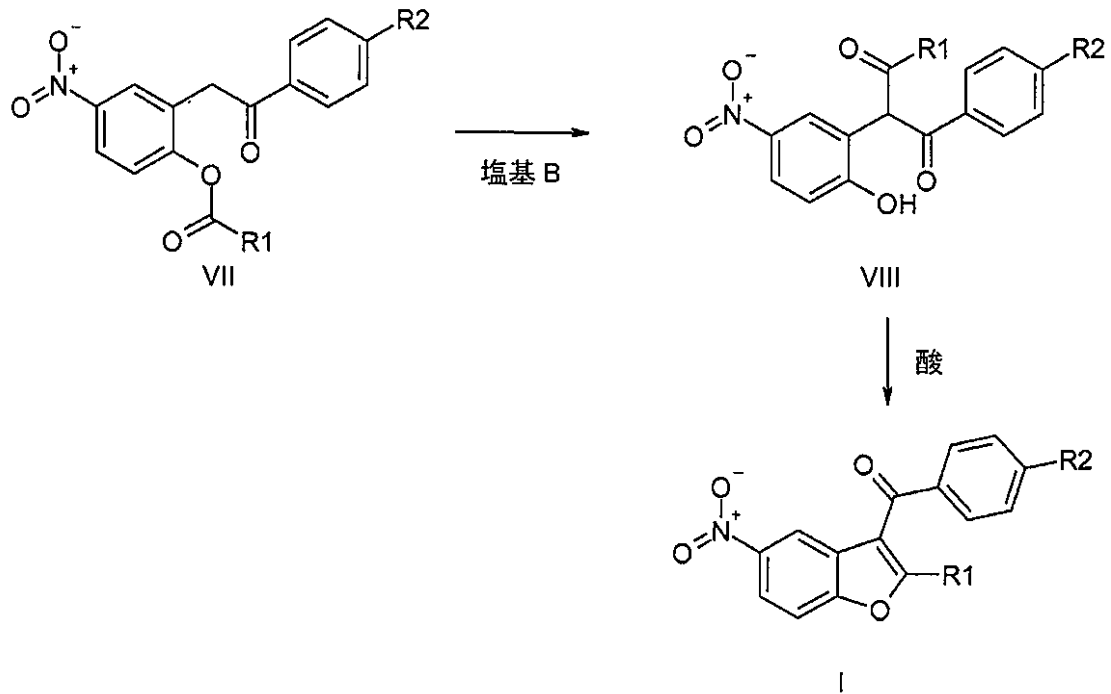
[式中、

R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 若しくは12 個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6 若しくは7 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり；

R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

の化合物及びその塩の製造方法であって、スキーム6 に示されているように、

【化17】



10

20

スキーム6

30

[式中、式VII 及びVIII の化合物において、R 1 及びR 2 は、式I 中の定義とそれぞれ同様である]

a) 式VII のエステルを塩基B で処理して、式VIII の1,3 - ジケトンを提供することと；

b) 式VIII の1,3 - ジケトンに酸を加えて加熱して、式I の化合物を提供することを含んでなる、前記方法を対象とする。

【0061】

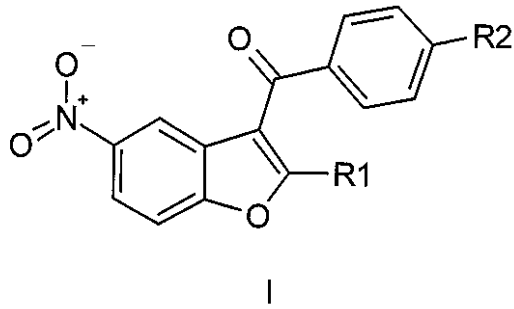
このプロセスは、上記に述べられている方法1 の工程2 及び3 に該当し、それゆえ上記に記載されているのと同じ反応条件を含んでなる。

【0062】

本発明の別の局面は、式I :

40

【化 1 8】



10

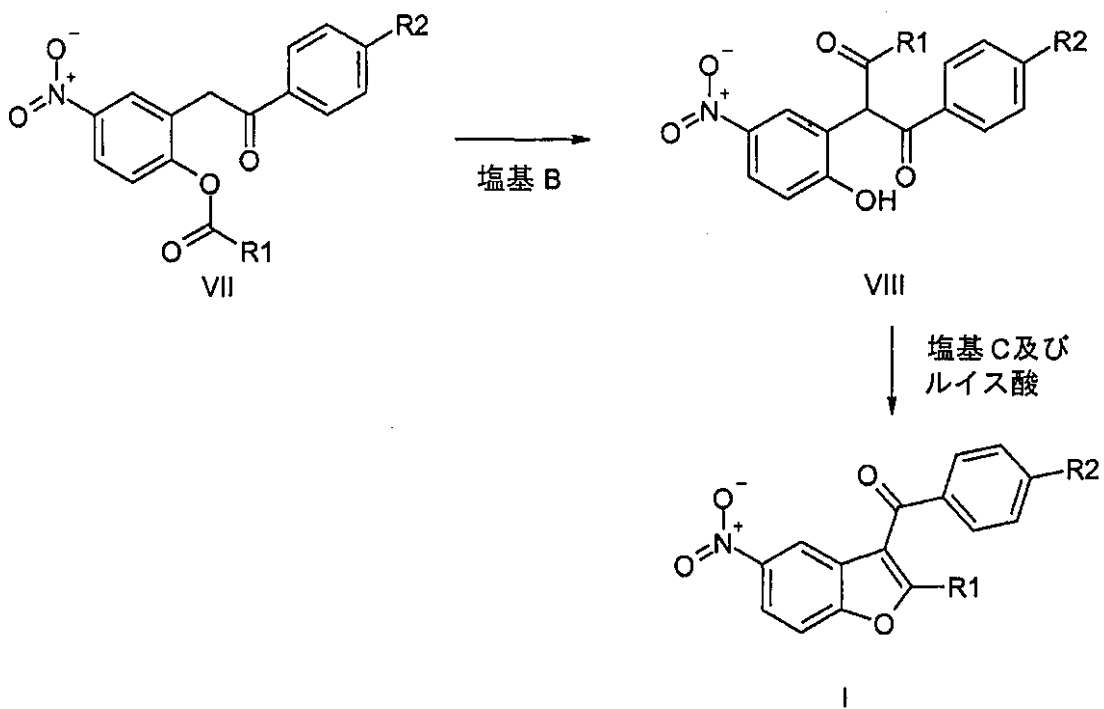
[式中、

R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 若しくは 12 個の炭素原子を有するアルキル、又は 3、4、5、6 若しくは 7 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり；

R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

の化合物及びその塩の製造方法であって、スキーム 7 に示されているように、

【化 1 9】



20

30

スキーム 7

40

[式中、式 VII 及び VIII の化合物において、R 1 及び R 2 は、式 I 中の定義とそれぞれ同様である]

a) 式 VII のエステルを塩基 B で処理して、式 VIII の 1, 3 - ジケトンを提供することと；

b) 式 VIII の 1, 3 - ジケトン、塩基 C をルイス酸と組み合わせて使用することによって式 I の化合物に変換させること
を含んでなる、前記方法を対象とする。

【0063】

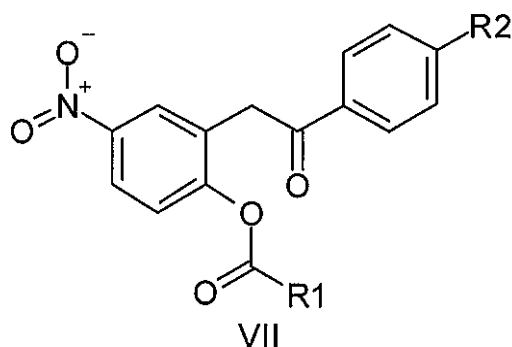
このプロセスは、上記に述べられている方法 3 の工程 2 及び 3 に該当し、それゆえ上記に記載されているのと同じ反応条件を含んでなる。

50

【 0 0 6 4 】

本発明の別の局面は、式 V I I :

【 化 2 0 】



10

[式中、

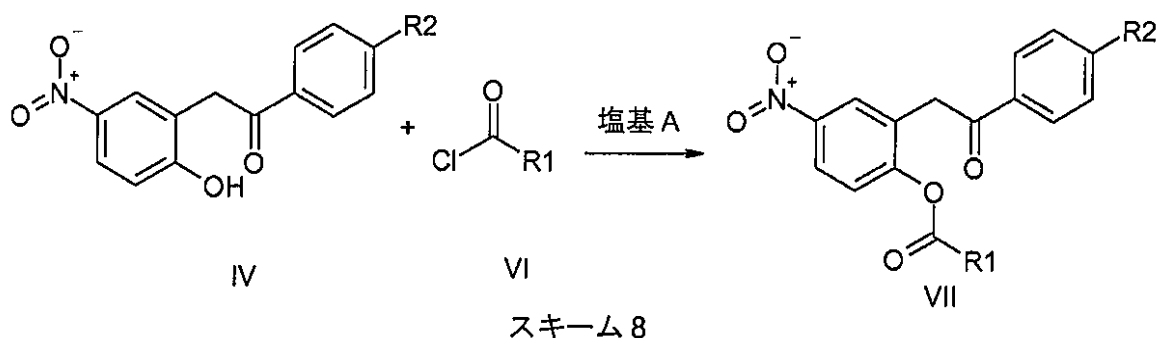
R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、又は3、4、5、6若しくは7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり；

R 2 は、メトキシ、OCH₂C₆H₅、F、Cl、Br又はOCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₃)₂である]

20

の化合物及びその塩の製造方法であって、スキーム8に示されているように、

【 化 2 1 】



30

[式中、式 I V の化合物において、R 1 及び R 2 は、式 V I I 中の定義とそれぞれ同様である]

式 I V の化合物を、塩基 A の存在下で式 V I の酸クロリドと反応させて、式 V I I のエステルを提供すること含んでなる、前記方法を対象とする。

【 0 0 6 5 】

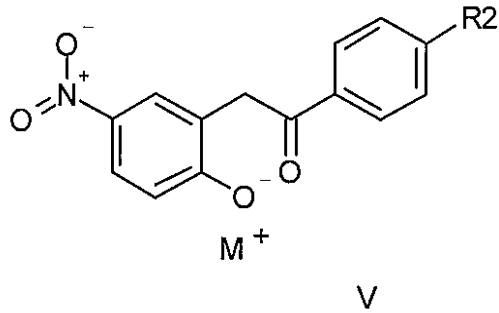
このプロセスは、上記に述べられている方法1、2及び3による工程1に該当し、それゆえ上記に記載されているのと同じ反応条件を含んでなる。

40

【 0 0 6 6 】

本発明は更に、式 V :

【化 2 2】



10

[式中、

R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ であり、

そして

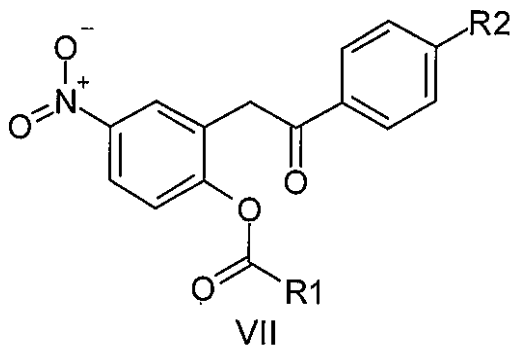
M は、Na 又は K である]

の化合物に関する。

【 0 0 6 7】

本発明の別の局面は、式 VII :

【化 2 3】



20

30

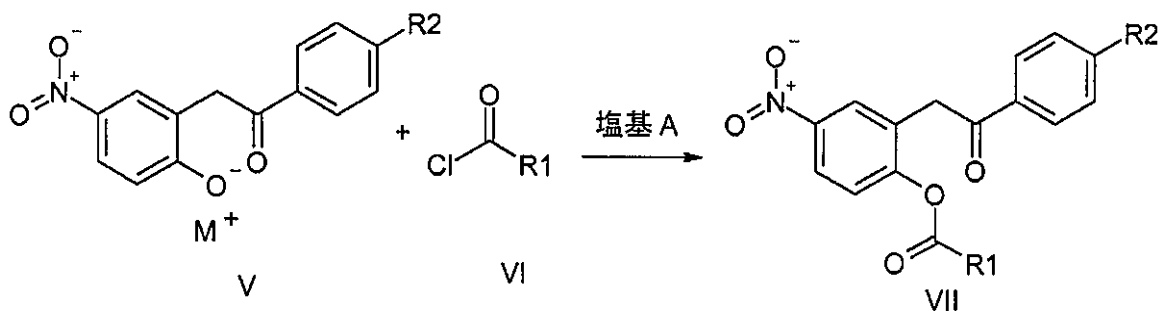
[式中、

R 1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 若しくは 12 個の炭素原子を有するアルキル、又は 3、4、5、6 若しくは 7 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり；

R 2 は、メトキシ、 $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、F、Cl、Br 又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ である]

の化合物及びその塩の製造方法であって、スキーム 9 に示されているように、

【化 2 4】



40

[式中、式 IV の化合物において、R 1 及び R 2 は、式 VII 中の定義と同様であり、そ

50

してMは、Na又はKである]

式Vの化合物を塩基Aの存在下で式VIの酸クロリドと反応させて、式VIIのエステルを提供することを含んでなる、前記方法を対象とする。

【0068】

このプロセスの反応条件はまた、上記で方法1、2又は3による工程1の場合の反応条件中で述べられている。

【0069】

一実施態様では、式I、VI、VII及びVIIIの化合物におけるR1は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11若しくは12個の炭素原子を有するアルキル、例えば、1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子を有するアルキルであり、好ましくはn-ブチルである。

10

【0070】

別の実施態様では、式I、IV、V、VII及びVIIIの化合物におけるR2は、メトキシ、F、Cl、Br又は $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ (ジブチルアミノプロポキシ)であり、好ましくはメトキシ、Cl又はジブチルアミノプロポキシである。

【0071】

好ましい実施態様では、R1はn-ブチルであり、そしてR2はメトキシである、式Iの化合物は上記に述べられているプロセスによって製造される。

【0072】

別の好ましい実施態様では、R1はn-ブチルであり、そしてR2はClである、式Iの化合物は上記に述べられているプロセスによって製造される。

20

【0073】

好ましい実施態様では、R1はn-ブチルであり、そしてR2はジブチルアミノプロポキシである、式Iの化合物は上記に述べられているプロセスによって製造される。

【0074】

式I及びIV~VIIIの化合物において、任意の基、置換基、環員(ring members)、数又はその他の特徴[例えば、アルキル基(複数)など]が、数回出現する場合には、それらはすべて、互いに独立して任意の表示されている意味を有することができ、そしてそれぞれの場合に、同一であるか、又は互いに異なっていることができる。

30

【0075】

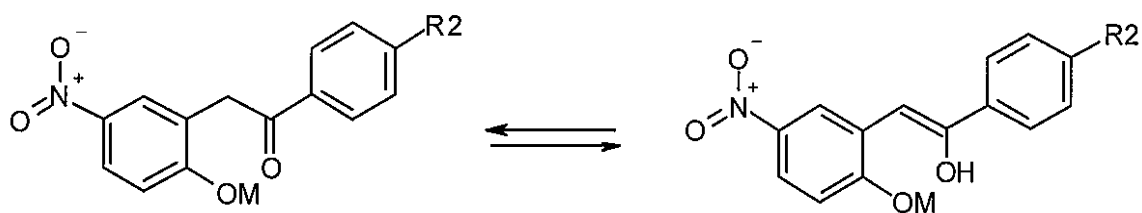
式I及びIV~VIIIの化合物が、1つ又は複数の不斉中心を含む場合には、別途掲載されていない限り、それらはそれぞれ独立して、S又はR立体配置を有することができる。式I及びIV~VIIIの化合物は、それらをより精密に定義していない場合であっても、光学異性体、ジアステオマー、ラセミ体又はそのすべての比率の混合物の形態で、並びにすべてのありうる互変異性体形態で存在することができる。

【0076】

例えば、式Vの化合物はまた、互変異性体(ケトまたはエノール型)として、又は互変異性体構造:

【化25】

40



V

の混合物として存在することもできる。

50

【0077】

この発明では、式 I 及び I V ~ V I I I の化合物は、式 I 及び I V ~ V I I I のすべての誘導体、例えば、水和物及びアルコール付加物などの溶媒和物の形態で使用することができる。本発明は同様に、式 I 及び I V ~ V I I I の化合物の結晶改変体 (crystal modifications) をすべて包含する。

【0078】

上述の式 I、I V 及び V I ~ V I I I の上記に述べられた化合物は、それらの塩の形態で、又は塩ではない形態 (salt free form) で、本発明によるプロセスにおいて使用することができ、及び / 又はそれらの塩の形態で、又は塩ではない形態で、単離することができる。塩は慣例的な方法によって、例えば、溶媒中の酸又は塩基と反応させることによるか、又は他の塩から陰イオン交換又は陽イオン交換によって得ることができる。有用な酸付加塩には、例えば、ハロゲン化物、特に塩酸塩及び臭化水素酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、リン酸塩、メチルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、アジピン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロールリン酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩及びパモ酸塩、並びにトリフルオロ酢酸塩がある。式 I、I V 及び V I ~ V I I I の化合物が、酸基を含んでいる場合には、それらは、例えば、アルカリ金属塩、好ましくはナトリウム又はカリウム塩として、あるいはアンモニウム塩として、例えば、アンモニア又は有機アミン又はアミノ酸との塩として塩基との塩を形成することができる。それらはまた、双性イオンとして存在することができる。活性成分を製造する場合には、生理学的に許容される塩及び製薬学的に許容される塩が優先される。

10

20

【0079】

アルキルラジカルは、直鎖状であってもよいし、分岐鎖状であってもよい。アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル (= 1 - メチルエチル)、n - ブチル、イソブチル (= 2 - メチルプロピル)、sec - ブチル (= 1 - メチルプロピル)、tert - ブチル (= 1, 1 - ジメチルエチル)、n - ペンチル、イソペンチル、tert - ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル及びドデシルがある。好ましいアルキルラジカルは、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル及び n - ブチルであり、n - ブチルが最も好ましい。

30

【0080】

シクロアルキルラジカルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルがある。このシクロアルキルラジカルはまた、アルキルシクロアルキル又はシクロアルキルアルキルのように分岐して存在していてもよい。

【発明を実施するための形態】

【0081】

略語：

ca .	約
DBU	1, 8 - ジアザ - ビシクロ [5 . 4 . 0] - ウンデカ - 7 - エン
h	時間
i . v a c .	真空中
LC - MS	液体クロマトグラフィ - 質量分析
Me	メチル
MI B K	メチル - イソブチルケトン
MTBE	メチル - tert - ブチルエーテル
NMR	核磁気共鳴
RP - HPLC	逆相高性能液体クロマトグラフィ
THF	テトラヒドロフラン
TMG	1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン

40

【実施例】

【0082】

50

この発明を以下に続く実施例によってより詳細に述べる。こうした実施例は、本発明を説明するために明示されているが、その範囲を限定するものではない。この発明中で述べられているプロセスの各工程は、バッチ方式、又は連続的プロセスとして、又は半連続方式として処理することができ、本明細書の記載と比較して、より多量で大規模に実現可能でありうる。

【0083】

NMRアサインメント(assignments)は、当技術分野の当業者によってなされる一次元¹H NMRスペクトルの解析だけを基準にした説明のためである。スペクトルのより詳細な解析は、いくつかのNMRピークのマイナーリアサインメント(minor reassignments)に至ることができ、該解析では全体のアサインメントが変化しないのは自明なことで

10

【0084】

実施例1：2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノンカリウム塩(式Vの化合物、M=K、R₂=OMe)

の合成

文献(米国特許3657350、米国特許3577441、C. Majdik et al., *Revistade Chimie* 40(6), 490-3(1989)及び40(8), 689-93(1989)(Bukarest)中に述べられている)の手順に従って製造した10.0g(34.8mmol)の2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(式IVの化合物、R₂=OMe)を100mlのアセトン中に溶解し、そして20mlの蒸留水中の2.53g(18.3mmol)の炭酸カリウムの溶液を加えて40~50℃で1時間撹拌した。この溶媒を蒸発させ、そして残存する黄色固体を真空中で乾燥すると、11.3g(99.8%)の表題化合物が生じた。

20

LC-MS 純度>98%(MH⁺287)。

¹H NMRスペクトルによって、ケト及びエノール型の混合物の存在が検出された：

3.80, 3.78(2s, OMe), 3.93(s, CH₂ ケト型), 5.97(d, =CH エノール型)。

【0085】

実施例2：2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(式VIIの化合物、R₁=n-ブチル；R₂=OMe)の合成

30

4.23g(35.0mmol)の塩化バレロイル(valeroyl chloride)(式VIの化合物、R₁=n-ブチル)を、-10~20℃で冷却しながら50mlの乾燥アセトン中の11.3g(34.7mmol)の2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノンカリウム塩(実施例1)の撹拌懸濁液に加えた。RP-HPLCによってモニタリングすると、30分後この反応が完結し、そしてこの混合物を、セライト層を通してろ過し、沈殿した塩化カリウムを取り除いた。この溶液を蒸発・乾固すると、9.23g(98%)の黄色油状物が得られ、これを室温に放置しながらゆっくり結晶化させた。

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.75(t, 3H, CH₃), 1.20, 1.45(2m, 4H, CH₂CH₂), 2.45(t, 2H, CH₂C=O エステル), 3.87(s, 3H, OMe), 4.50(s, 2H, CH₂C=O ケトン), 7.07及び8.05(2d, 4H, Ar-H), 7.47, 8.23, 8.35(3m, 3H, Ar-H)。

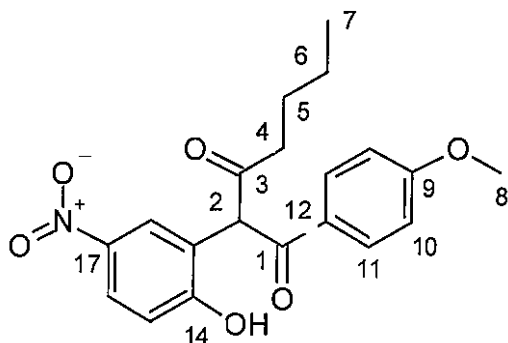
40

LC-MS: MH⁺ 372。

【0086】

実施例3：2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1,3-ヘプタンジオン(式VIIIの化合物、R₁=n-ブチル；R₂=OMe)の合成

【化 2 6】



10

アルゴン雰囲気下で、乾燥 THF 中の 6 ml (6.0 mmol) のリチウムビス-(トリメチルシリル)-アミド (1.0 M) の溶液を 5 ~ 10 で、10 ml の乾燥テトラヒドロフラン (THF) 中に溶解した 2.00 g (5.38 mmol) の 2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン (実施例 2) に加えた。20 分後、この反応をリン酸二水素カリウム水溶液バッファーでクエンチし、そして生成物をメチル-tert-ブチルエーテルで抽出した。この表題生成物を逆相 HPLC (RP-HPLC) によって未反応出発物質から分離した。この生成物を含んでいるフラクションをプールし、MTBE 中に溶解し、そして水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、この溶媒を蒸発させると、表題化合物が固体として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆): 0.82 (t, 3H, H-7), 1.25, 1.47 (2 m, 4H, H-5,6), 2.63 (m, 2H, H-4), 3.85 (s, 3H, H-8), 6.36 (s, 1H, H-2), 7.05 (2 m, 3H, Ar-H), 7.85 (m, 1H, Ar-H), 7.98, (m, 2H, Ar-H), 8.10 (m, 1H, Ar-H), 11.7 (s, 1H OH)。¹³C NMR (DMSO-d₆): 193.396 (C-1), 58.155 (C-2), 204.245 (C-3), 41.699 (C-4), 25.207 (C-5), 21.384 (C-6), 13.592 (C-7), 55.575 (C-8), 163.688 (C-9), 121.639 (C-13), 161.059 (C-14), 139.257 (C-17)。

20

LC-MS: MH⁺ 372。

【0087】

実施例 4: 塩基 B として 1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (TMG) を用いる (方法 1)、2-n-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフラン (式 I の化合物、R₁ = n-ブチル、R₂ = OMe) の合成

30

2 ml の乾燥トルエン中に溶解した 2.00 g (5.38 mmol) の 2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン (実施例 2) を、冷却下 15 ~ 25 で 0.815 g (7.07 mmol) の 1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (TMG) で処理した。約 20 分間攪拌後、得られた濃橙赤色の油状物を 75 ~ 85 で攪拌のもとで 4.0 g (44.4 mmol) のメトキシ酢酸中に速やかに移した。この明黄色の溶液をこの温度で更に 10 時間攪拌すると、RP-HPLC 分析が中間体である 2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1, 3-ヘプタンジオン (実施例 3) の消費が完結されたこと指示した。次いで 20 ml の水中の 5.6 g (85 mmol) の水酸化カリウム (85% KOH) の高温溶液を、攪拌下、70 ~ 90 で加え、そしてこの攪拌をその温度で 15 分間継続した。この混合物を氷浴中で冷却した後、攪拌下、50 ml の MTBE を加え、そして回収した 2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノンカリウム塩 (実施例 1) をろ過によって分離し、水で洗浄し、そして乾燥した (収量 0.52 g, 30%; LC-MS-純度 > 99%)。MTBE 相を 10 ml の 0.1 N KOH 水溶液で 2 回、10 ml の 2 N HCl 水溶液で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発・乾固した。この残留物を速やかに結晶化し、1.09 g の表題化合物を得た (57%; 回収された出発物質を基準にした収量 81%)。

40

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.82 (t, 3H, CH₃), 1.25 及び 1.68 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2.85 (t,

50

2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, OMe), 7.15 及び 7.85 (2d, 4H, Ar-H), 7.95 (m, 1H, Ar-H), 8.25 (m, 2H, Ar-H)。

LC - MS による純度 > 98% (MH⁺ 354)。

【0088】

実施例5：塩基Bとして2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジンを用いる(方法1)、2-n-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフラン(式Iの化合物、R1=n-ブチル、R2=OMe)の合成

アルゴン雰囲気下で、2.96g(17.27mmol, 1.2当量)の2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジンを、4mlの乾燥2-メチル-テトラヒドロフラン中に溶解した5.30g(14.27mmol)の2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(実施例2)に5~15で加えた。15分後、濃橙赤色の油状物を攪拌下、75~85で速やかに10.4g(114mmol)のメトキシ酢酸中に移した。明黄色溶液をこの温度で更に12時間攪拌すると、RP-HPLC分析が中間体である1,3-ジケトン(実施例3)の消費の完結を明らかにした。次いで50mlの水中の14g(0.20mol)の水酸化カリウム(85%KOH)の高温の溶液を、攪拌下、70~80で加え、そして攪拌をこの温度で5分間継続した。この混合物を氷浴で室温まで冷却した後、100mlのMTBEを、攪拌下で加えた。ほんの少量の2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノンカリウム塩(実施例1)がろ過によって回収された(0.1g, 2%)。このMTBE相を20mlの0.1N KOH水溶液で2回、次いで20mlの2N HCl水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥しそして蒸発・乾固した。この残留物を速やかに結晶化すると、3.6g(71%)の表題化合物が生じた。

【0089】

実施例6：塩基Bとして1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)を用いる(方法1)、2-n-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフラン(式Iの化合物、R1=n-ブチル、R2=OMe)の合成

アルゴン雰囲気下で、0.62g(4.1mmol, 1.5当量)の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデカ-7-エン(DBU)を、7mlの乾燥メチル-イソブチルケトン(MIBK)中に溶解した1.0g(2.69mmol)の2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(実施例2)に5~15で加えた。約15分間攪拌後、濃橙赤色の油状物を、攪拌下、75~85で速やかに5mlの酢酸(83mol)中に移した。この明黄色溶液をこの温度で更に21時間攪拌すると、RP-HPLCによって中間体である1,3-ジケトン(実施例3)の消費の完結が指示された。次いで15mlの2N NaOH水溶液を加え、そして攪拌を70~80で更に10分間継続した。この混合物を室温まで冷却した後、この生成物を50mlのMTBEで抽出した。有機相を20mlの1N NaOH水溶液で2回、次いで20mlの2N HCl水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥しそして蒸発・乾固した。この残留物を速やかに結晶化すると、0.65g(68%)の表題化合物が生じた。

【0090】

実施例7：2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-エタノンナトリウム塩(式Vの化合物、M=Na、R2=Cl)の合成

文献の手順(米国特許3657350;米国特許3577441;C. Majdik et al., Revistade Chimie 40(6), 490-3(1989)及び40(8), 689-93(1989)(Bukarest)中に述べられている)に従って製造した3.00g(10.2mmol)の2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-クロロフェニル)-エタノン(式IVの化合物、R2=Cl)を、10mlの乾燥アセトン中に溶解し、そして5mlの蒸留水中の0.61g(0.55mmol)の炭酸ナトリウムの溶液を加えて40~50で1時間攪拌した。この溶媒を蒸発させ、そして残存している黄色固体を真空中で乾燥すると、3.2

10

20

30

40

50

g (99%) の表題化合物が生じた。

LC-MS: MH^+ 291。

1H NMR スペクトルによって、ケト及びエノール型の混合物の存在が検出された：

4.20 (s, CH_2 ケト型), 6.20 (d, =CH エノール型)。

【0091】

実施例 8：2 - (2 - ペンタノイルオキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - エタノン (式 VII の化合物、 $R_1 = n$ - ブチル; $R_2 = Cl$) の合成

1.32 g (10.7 mmol) の塩化バレロイル (式 VI の化合物、 $R_1 = n$ - ブチル) を、-10 ~ 20 で冷却しながら、20 ml の乾燥アセトン中の 3.2 g (10.2 mmol) の 2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - エタノンナトリウム塩 (実施例 7) の攪拌懸濁液に加えた。30 分後、この反応が完結し、このことを RP - HPLC によって確認し、そしてこの混合物を、セライト層を通してろ過して、塩化ナトリウムの沈殿を除去した。この溶液を蒸発・乾固すると 3.8 g (98%) の純生成物が黄色固体として得られた。

1H NMR ($DMSO-d_6$): 0.75 (t, 3H, CH_3), 1.20, 1.45 (2 m, 4H, CH_2CH_2), 2.45 (t, 2H, $CH_2C=O$ エステル), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.58 (s, 2H, CH_2), 7.67 及び 8.08 (2d, 4H, Ar-H), 7.47, 8.23, 8.35 (3 m, 3H, Ar-H)。

LC-MS: MH^+ 376。

【0092】

実施例 9：塩基 B として 2 - tert - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジンを用いる (方法 1)、2 - n - ブチル - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン (式 I の化合物、 $R_1 = n$ - ブチル、 $R_2 = Cl$) の合成

アルゴン雰囲気下、5 ~ 15 で、0.55 g (3.22 mol, 1.2 当量) の 2 - tert - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチル - グアニジンを、4 ml の乾燥ジクロロメタン中に溶解した 1.00 g (2.66 mmol) の 2 - (2 - ペンタノイルオキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - エタノン (実施例 8) に加えた。15 分後、濃橙赤色の油状物を、攪拌下、75 ~ 85 で、速やかに 1.94 g (21.3 mmol) のメトキシ酢酸中に移した。この明黄色溶液を、更にこの温度で終夜攪拌すると、RP - HPLC 分析によって中間体である 1, 3 - ジケトン [式 VII I の化合物 (式中、 $R_1 = n$ - ブチルであり、そして $R_2 = Cl$ である); LC - MS: MH^+ 376] の変換の完結が確認された。次いで 15 ml 水中の 2 g の KOH 溶液を、攪拌下、70 ~ 80 で加え、そして攪拌をこの温度で 10 分間継続した。この混合物を室温まで冷却した後、この生成物を 50 ml の MTBE で抽出した。有機相を 20 ml の 1N NaOH 水溶液で 2 回、次いで 20 ml の 2N HCl 水溶液で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発・乾固した。この残留物を速やかに結晶化すると、0.65 g (68%) の表題化合物が生じた。

1H NMR ($DMSO-d_6$): 0.80 (t, 3H, CH_3), 1.25 及び 1.68 (2 m, 4H, CH_2CH_2), 2.83 (t, 2H, CH_2), 7.68 及び 7.85 (2d, 4H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, Ar-H), 8.28 (m, 2H, Ar-H)。

LC-MS: MH^+ 358。

【0093】

実施例 10：塩基 B として 2 - tert - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジンを用いる (方法 1)、2 - n - ブチル - 3 - (4 - [3 - (ジブチルアミノ) - プロポキシ] - ベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン (式 I の化合物、 $R_1 = n$ - ブチル、 $R_2 = 3$ - [ジブチルアミノ] - プロポキシ) の合成

a) 4 - [3 - (ジブチルアミノ) - プロポキシ] - アセトフェノンを、J. Med. Chem., 12, 6209-6219, 2004 に記載されている手順によって 4 - フルオロ - アセトフェノン、3 - ジブチルアミノ - プロパノール及び水素化ナトリウムから製造した。次いでこのアセトフェノン誘導体を、文献 (米国特許 3 6 5 7 3 5 0 ; 米国特許 3 5 7 7 4 4 1 ; C. Majdik et al., Revistade Chimie 40 (6), 490-3 (1989) 及び 40 (8), 689-93 (1989) (B

10

20

30

40

50

ukarest))中に記載されている手順に準じて2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-[3-(ジブチルアミノ)-プロポキシ]-フェニル)-エタノン(式IVの化合物, $R_2 = 3$ -[ジブチルアミノ]-プロポキシ)に変換した。引き続き塩化バレロイル(式VIの化合物, $R_1 = n$ -ブチル)で実施例2の記載に準じてアシル化すると、2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-[3-(ジブチルアミノ)-プロポキシ]-フェニル)-エタノン(式VIIの化合物, $R_1 = n$ -ブチル; $R_2 = 3$ -[ジブチルアミノ]-プロポキシ)が提供された。

【0094】

b) 4 mlの乾燥ジクロロメタン中に溶解した1.60 g (3.04 mmol)の2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-[3-(ジブチルアミノ)-プロポキシ]-フェニル)-エタノン(式VIIの化合物, $R_1 = n$ -ブチル; $R_2 = 3$ -[ジブチルアミノ]-プロポキシ)を、冷却下、15~25 で0.57 g (3.34 mmol)の2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチル-グアニジンと処理した。15分後、濃橙赤色の油状物を、攪拌下、75~85 で速やかに2.21 g (24.3 mmol)のメトキシ酢酸中に移した。この明黄色溶液をこの温度で更に12時間攪拌すると、中間体である2-(2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-[3-(ジブチルアミノ)-プロポキシ]-フェニル)-1,3-ヘプタンジオン[式VIIIIの化合物(式中、 R_1 はn-ブチルであり、そして R_2 は3-[ジブチルアミノ]-プロポキシである), LC-MS: $MH^+ 527$]の消費の完結がRP-HPLC分析で確認された。次いで20 mlの水中の3.12 g (47.3 mmol)の水酸化カリウム(85% KOH)の高温の溶液を70~90 で攪拌下に加え、そして攪拌を10分間この温度で継続した。室温に冷却後この混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を希NaOH水溶液、リン酸二水素カリウム水溶液バッファー及び塩水で洗浄し、次いで蒸発・乾固した。この残留物を溶離剤として酢酸エチルを用いる迅速ろ過(quick filtration)によりシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、0.80 g (5.2%)の表題化合物が黄色油状物として得られた。

1H NMR (DMSO- d_6): 0.82 (3t, 9H, CH_3), 1.20-1.40 (m, 10H, CH_2), 1.68 (m, 2H, 2-ブチル CH_2), 1.85 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2N$), 2.35 (m, 4H, CH_2N), 2.53 (m, 2H, $OCH_2CH_2CH_2N$), 2.84 (t, 2H, Ar- CH_2), 4.13 (t, 2H OCH_2), 7.08 及び7.80 (2d, 4H, Ar-H), 7.93 (m, 1H, Ar-H), 8.25 (m, 2H, Ar-H)。

LC-MS: MH^+ 509。

【0095】

実施例11: 四塩化チタンを用いる(方法2)、2-n-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフラン(式Iの化合物, $R_1 = n$ -ブチル, $R_2 = OMe$)の合成

アルゴン雰囲気下で、ジクロロメタン中の30 ml (30 mmol, 1.1当量)の $TiCl_4$ (1M溶液)を、-10 ~ 0 で、15 mlの乾燥ジクロロメタン中に溶解した10.0 g (26.9 mmol)の2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(実施例2)及び5.45 g (53.9 mmol, 2当量)のトリエチルアミンに加えた。この混合物を38~39 で約2日間攪拌した後、この反応混合物を50 mlの1N HCl水溶液及び50 mlのMTBEで希釈した。有機相を分離し、そして30 mlの1N HCl水溶液、30 mlの飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発・乾固した。この残留物を結晶化すると、9.4 g (99%)の表題化合物が生じた。

【0096】

実施例12: 塩化亜鉛を用いる(方法2)、2-n-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフラン(式Iの化合物, $R_1 = n$ -ブチル, $R_2 = OMe$)の合成

アルゴン雰囲気下で、ジエチルエーテル中の15.4 ml (15.4 mmol, 1.1当量)の $ZnCl_2$ の1M溶液を、0~10 で、15 mlの乾燥ジクロロメタン中に溶

10

20

30

40

50

解した 5.21 g (14.0 mmol) の 2 - (2 - ペンタノイルオキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - エタノン (実施例 2) 及び 2.13 g (21.0 mmol, 1.5 当量) のトリエチルアミンに加えた。この混合物を 38 ~ 39 で約 16 時間撹拌した後、この反応混合物を、50 ml の 1 N HCl 水溶液及び 30 ml の MTBE で希釈した。有機相を分離し、そして 2 N NaOH 水溶液を用いて、40 で 20 分間、次いで 20 ml の 1 N HCl 水溶液を用いて室温で、そして塩水を用いて十分に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発・乾固した。この残留物を結晶化すると、3.50 g (71%) の表題化合物が生じた。

【0097】

実施例 13: 四塩化チタンを用いる (方法 2)、カリウム塩 (実施例 1) からの 2 - n - ブチル - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン (式 I の化合物、R1 = n - ブチル、R2 = OMe) のワン・ポット合成

0.23 g (1.89 mmol, 1.1 当量) の塩化バレロイル (式 V の化合物、R2 = n - ブチル) を、室温で 10 ml の乾燥ジクロロメタン中の 0.56 g (1.72 mmol) の 2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - エタノンカリウム塩 (実施例 1) の撹拌懸濁液に加えた。14 時間後、0.21 g (2.07 mmol, 1.2 当量) のトリエチルアミン、次いでジクロロメタン中の 1.89 ml の TiCl₄ の 1 M 溶液 (1.89 mmol, 1.1 当量) を加えた。この混合物を 40 で終夜撹拌した後、LC - MS 分析によってほとんど変換が完結したことを確認した。この反応混合物を、10 ml の 1 N HCl 水溶液及び 30 ml の MTBE で希釈した。有機相を分離し、そして 2 N NaOH 水溶液を用いて、40 で 20 分間、次いで 10 ml の 1 N HCl 水溶液を用いて室温で、そして塩水を用いて十分に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発・乾固した。この残留物を結晶化し、0.48 g (79%) の表題化合物を得た。

【0098】

実施例 14: 四塩化チタンを用いる (方法 2)、2 - n - ブチル - 3 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン (式 I の化合物、R1 = n - ブチル、R2 = Cl) の合成

アルゴン雰囲気下で、0.28 g (2.13 mol, 2 当量) のジイソプロピルエチルアミン及びジクロロメタン中の 1.3 ml (1.3 mmol, 1.2 当量) の TiCl₄ の 1 M 溶液を、5 ml の乾燥 1, 2 - ジクロロエタン中に溶解した 0.40 g (1.06 mmol) の 2 - (2 - ペンタノイルオキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - エタノン (実施例 8) に -15 で加えた。この混合物を 80 で 4 時間加熱した後、LC - MS 分析によって変換の完結を確認した。この反応混合物を 5 ml の 1 N HCl 水溶液及び 30 ml の MTBE で希釈した。有機相を分離し、そして 2 N NaOH 水溶液を用いて、40 で 20 分間、次いで 10 ml の 1 N HCl 水溶液を用いて室温で、そして塩水を用いて十分に洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発・乾固した。この残留物を結晶化し、0.34 g (89%) の表題化合物を得た。

【0099】

実施例 15: 2 - n - ブチル - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン (式 I の化合物、R1 = n - ブチル、R2 = OMe) の合成 (方法 3)

アルゴン雰囲気下で、0.56 g (3.26 mmol, 1.2 当量) の 2 - tert - ブチル - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン を、5 ml の乾燥ジクロロメタン中に溶解した 1.00 g (2.69 mmol) の 2 - (2 - ペンタノイルオキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - エタノン (実施例 2) に 5 ~ 15 で加えた。20 分間撹拌した後、20 ml の 0.5 M HCl 水溶液及び 50 ml の MTBE を加えた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして蒸発させると、粗 2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ヘプタンジオン (式 VII I の化合物、R1 = n - ブチル; R2 = OMe) が定量的に得られ、これを更に RP - クロマトグラフィーによって精製すると、0.7 g (70%) の純物質が生じた

10

20

30

40

50

。この1, 3 - ジケトンを実施例11中の記載と全く同様にして0.38gのトリエチルアミン(3.8mmol, 2当量)及びジクロロメタン中の0.44gの $TiCl_4$ (2.2mmol, 1.2当量)と反応させると、0.65g(98%(1, 3 - ジケトンを基準))の表題化合物が得られた。

【0100】

実施例16: 塩基Bとしてテトラメチルアンモニウムアセタートを用いる(方法1)ことによる、2 - n - ブチル - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン(式Iの化合物、 $R_1 = n$ - ブチル、 $R_2 = OMe$)の合成

アルゴン雰囲気下で、1.60g(4.31mmol)の2 - (2 - ペンタノイルオキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - エタノン(実施例2)及び0.80g(5.41mmol; 1.25当量)のテトラメチルアンモニウムアセタート(90%工業銘柄)を室温で2時間撹拌した。この濃橙赤色の溶液を、撹拌下、85で速やかに5.0g(83mmol)の酢酸中に移した。明黄色溶液をこの温度で更に14時間撹拌した。この混合物を蒸発させると黄色油状物になり、そして10mlの水中の3.0g(45mmol)の水酸化カリウム(85%KOH)の高温の溶液で15分間処理した。30mlのMTBE及び20mlの冷却水で希釈した後、沈殿した2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - エタノンカリウム塩(実施例1)をろ過により回収した(収量0.30g, 21%)。このMTBE相を10mlの0.1N NaOH水溶液で2回、次いで10mlの2N HCl水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥しそして蒸発・乾固した。この残留物をメタノールから結晶化すると、0.80gの表題化合物(収量53%及び回収された出発物質を基準にすると収量67%)が得られた。

【0101】

実施例17: 塩化アルミニウムを用いる(方法2)ことによる、2 - n - ブチル - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン(式Iの化合物、 $R_1 = n$ - ブチル、 $R_2 = OMe$)の合成

アルゴン雰囲気下で、4mlの乾燥1, 2 - ジクロロエタン中の0.51g(1.37mmol)の2 - (2 - ペンタノイルオキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - エタノン(実施例2)、0.44g(3.30mmol)の塩化アルミニウム($AlCl_3$)及び0.41g(4.00mmol)のトリエチルアミンを、90で48時間撹拌した。この混合物を5mlの1N HCl及び10mlのMTBE中に加え、有機相を水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発させると、表題化合物が黄色油状物として得られ(収量0.45g, 93%)、これを速やかに結晶化した。

【0102】

実施例18: 塩基Bとして1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムバレラート(valerate)又は1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムアセタートを用いる(方法1)ことによる、2 - n - ブチル - 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 5 - ニトロベンゾフラン(式Iの化合物、 $R_1 = n$ - ブチル、 $R_2 = OMe$)の合成

バレラート塩は、酢酸の代わりに吉草酸を用いて特許文献WO 2006021304中の実施例1及び6に記載されている手順に準じて製造した。アルゴン雰囲気下で、3.00g(8.08mmol)の2 - (2 - ペンタノイルオキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - エタノン(実施例2)を、2.00g(8.00mmol)の1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムバレラートに75で加えた。この溶液をこの温度で2時間撹拌した後、この混合物を3mlの酢酸と結合させ、この温度で1時間撹拌し、室温に冷却し、そして10mlの水及び20mlのMTBEでクエンチした。有機相を10mlの水及び10mlの塩水で1回洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮・乾燥した。この粗製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると(溶離剤としてヘプタン/酢酸)、1.36g(48%)の結晶の表題化合物が得られた。

10

20

30

40

50

【0103】

この反応はまた、実施例18中に述べられているのと同じ反応条件のもとで、0.14 g (0.59 mmol)の商業上入手可能な1-ブチル-3-メチル-イミダゾリウムアセタートと、0.11 g (0.29 mmol)の2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(実施例2)を用いて行なった。粗反応混合物のLC-MSクロマトグラムを、1-ブチル-3-メチル-イミダゾリウムバレートとの反応から得られたクロマトグラムと比較することにより、双方の方法は同様な収量で標的化合物を供給するということが結論付けられた。

【0104】

実施例19：三塩化鉄を用いる(方法2)ことによる、2-n-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフラン(式Iの化合物、R1=n-ブチル、R2=OMe)の合成

ディーンスターク凝縮器(Dean-Stark condenser)を備えたフラスコに、20 mlの乾燥トルエン、2.00 g (10.7 mmol, 2当量)のトリ-n-ブチルアミン、2.00 g (5.39 mmol)の2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(実施例2)及び0.05 g (0.30 mmol, 0.05当量)の無水FeCl₃を入れた。この混合物を、反応の間に一部のトルエンを除去する間ずっと還流温度に維持した。2.5時間後、RP-HPLC分析によって出発化合物の表題化合物への定量的変換を確認した。この混合物を20 mlの1N HCl及び20 mlのMTBE中に加え、有機相を水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発させると、表題化合物が得られた(収量: 1.90 g, 99%)。

【0105】

実施例20：二塩化マンガンを用いる(方法2)ことによる、2-n-ブチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-5-ニトロベンゾフラン(式Iの化合物、R1=n-ブチル、R2=OMe)の合成

ディーンスターク凝縮器を備えたフラスコに、20 mlの乾燥トルエン、2.00 g (10.7 mmol, 2当量)のトリ-n-ブチルアミン、2.00 g (5.39 mmol)の2-(2-ペンタノイルオキシ-5-ニトロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン(実施例2)及び0.06 g (0.47 mmol, 0.04当量)の無水MnCl₂を入れた。この混合物を、反応の間に一部のトルエンを除去する間ずっと還流温度に維持した。2.5時間後、RP-HPLC分析によって出発化合物の表題化合物への定量的変換を確認した。この混合物を20 mlの1N HCl及び20 mlのMTBE中に加え、有機相を水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発させると、表題化合物が得られた(収量: 1.90 g, 99%)。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2010/057270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C205/43 C07D307/80 A61K31/343 A61P9/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/040120 A (ISP INVESTMENTS INC [US]; GUTMAN ARIE L [IL]; NISNEVICH GENNADY [IL];) 15 May 2003 (2003-05-15) the whole document	1-15
A	MAJDIK ET AL: "Cyclization of hydroxybenzyl phenyl ketones in benzofuran derivatives /// Studiul reactiei de ciclizare a orto-hidroxibenzilfenilcetonelor in benzofuran derivati" REVISTA DE CHIMIE, BUCHAREST, RO, vol. 36, no. 8, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 760-761, XP009124131 ISSN: 0034-7752 Scheme 2 & Table 2, compound 2 with X=F or X=C1	14
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
25 August 2010	22/09/2010	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sarakinos, Georgios	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/057270

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROGER ADAMS ET AL: "Quinone Imides. XXXIX. Adducts of Quinone Monoimides and Conversion of Active Methylene Adducts to Benzofurans" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 78, no. 3, 1956, pages 658-663, XP002550683 page 661, Table II, 3rd entry pages 661-662, Methods A-D	1-15
A	WO 2009/044143 A (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 9 April 2009 (2009-04-09) the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/057270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040120 . A	15-05-2003	US 2005049302 A1	03-03-2005
WO 2009044143 A	09-04-2009	EP 2200993 A2	30-06-2010

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
 C 0 7 D 307/80 (2006.01) C 0 7 D 307/80

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

(72) 発明者 フォルカー・クラフト
 ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
 ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72) 発明者 トーマス・オルツ
 ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
 ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72) 発明者 カイ・ローセン
 ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
 ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

F ターム (参考) 4C037 PA02 PA03
 4C086 AA03 AA04 BA06 ZA38
 4H006 AA01 AA02 AA03 AB84 AC48
 4H039 CA42 CH10