

(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2006-516595

(P2006-516595A)

(43) 公表日 平成18年7月6日(2006.7.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 311/56</b> (2006.01)	C07D 311/56	4C062
<b>C07D 311/22</b> (2006.01)	C07D 311/22 C S P	4C086
<b>A61K 31/352</b> (2006.01)	A61K 31/352	
<b>A61P 31/10</b> (2006.01)	A61P 31/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2006-501930 (P2006-501930)	(71) 出願人	503325538 バイエル・クロツプサイエンス・エス・ア ー フランス国、エフ-69009・リヨン、 リュ・ジヤン-マリー・ルクレール、16
(86) (22) 出願日	平成16年1月28日 (2004.1.28)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成17年9月22日 (2005.9.22)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/001786	(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(87) 国際公開番号	W02004/069821	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 国際公開日	平成16年8月19日 (2004.8.19)	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(31) 優先権主張番号	03356014.5		
(32) 優先日	平成15年2月3日 (2003.2.3)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

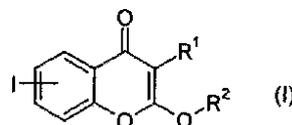
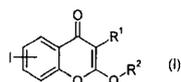
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 殺真菌性ヨードクロモンの誘導体の調製方法

## (57) 【要約】

本発明は化合物、特に殺真菌性化合物、特にクロモンのヨウ化誘導体、好ましくは式(I)の化合物を調製するための新規方法、およびこれらの方法に有用な中間化合物に関する。

## 【化27】



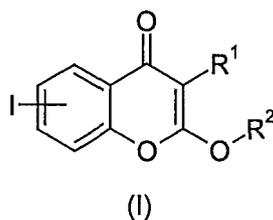
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



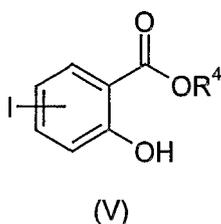
10

の調製方法であって、  
以下の工程：

工程 A：

式 (V) の化合物

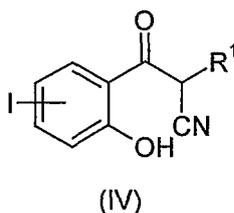
【化 2】



20

と式  $R^1 \text{CH}_2 \text{CN}$  のニトリルおよび塩基との、式 (IV) の化合物

【化 3】



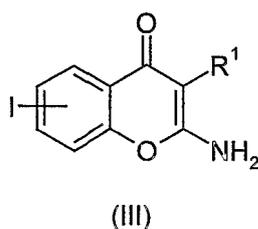
30

を形成する反応；

工程 B：

次いで式 (V) の化合物が水性酸媒体中で環化されて式 (III) の化合物

【化 4】



40

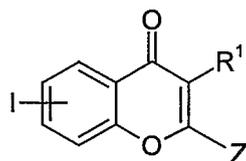
を形成する式 (IV) の化合物；

工程 C：

酸、亜硝酸アルキル、チオ亜硝酸アルキルおよびチオ硝酸アルキルとの混合物の形態にある亜硝酸ナトリウムから選択される化合物によるジアゾ化反応、並びに化合物  $AZ_n$  による分解によって式 (II) の化合物をもたらす式 (III) の化合物；

50

## 【化5】



(II)

工程 D :

10

塩基との混合物の形態にあるアルコールの作用によって式 ( I ) の化合物をもたらす式 ( II ) の化合物 ;

[ 式 ( I ) から ( V ) において、

・  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  ( これらは同じであるか、もしくは異なる。 ) は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  アルケニルまたは  $C_1 - C_{10}$  アルキニル、5 から 7 個の原子を有する 1 つまたはそれ以上の炭素環または複素環を表し、これらの基は置換されていても非置換であってもよく ;

・ A は金属または金属塩を表し ;

・ Z は Cl、Br または  $-OR^3$  から選択される基を表し ;

・ n は 0、1 または 2 に等しい。 ]

20

による前記調製方法。

## 【請求項 2】

工程 A の間に用いられる塩基がリチウムジイソプロピルアミドである、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

工程 B の間に用いられる酸が酢酸である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

A が銅である、請求項 1 から 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

工程 C が亜硝酸 t - ブチルまたは亜硝酸メチルを用いる、請求項 1 から 4 のいずれか一 30  
項に記載の方法。

## 【請求項 6】

$AZ_n$  が  $Cu(OR^3)_2$  または  $CuCl_2$  を表す、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

工程 C が亜硝酸 t - ブチルまたは亜硝酸メチルを用い、および  $AZ_n$  が  $Cu(OR^3)_2$  または  $CuCl_2$  を表す、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

工程 C が HCl または  $H_2SO_4$  との混合物の形態にある亜硝酸ナトリウムを用いる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。 40

## 【請求項 9】

$AZ_n$  が  $Cu(OR^3)$  または  $CuCl$  を表す、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

工程 C が HCl または  $H_2SO_4$  との混合物の形態にある亜硝酸ナトリウムを用い、および  $AZ_n$  が  $Cu(OR^3)$  または  $CuCl$  を表す、請求項 1 から 4 に記載の方法。

## 【請求項 11】

工程 D が、 $R^2$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキルである式  $R^2OH$  のアルコールを用いる、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

50

$R^2$  が  $n$ -ブチルを表す、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

工程 D が工程 D' で置き換えられ、および Z が、類似のより適切な基で置換される基 -  $OR^3$  を表す式 (II) の化合物が用いられる、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

Z がエトキシ基を表し、前記基がナトリウムブトキシドでの処理によって導入されるブトキシ基によって置換される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

工程 A が工程 A' で置き換えられ、および X がハロゲン原子を表す式  $R^1 C X H C N$  のニトリルが、塩基としての、マグネシウムまたは亜鉛から選択される金属と共に用いられる、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 16】

以下の特徴：

- ・ヨウ素原子がクロモンの 6 位に存在し；

- ・  $R^1$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキル、好ましくは、 $n$ -プロピルを表し；

- ・  $R^2$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキル、好ましくは、 $n$ -ブチルを表し；

- ・  $R^4$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキル、好ましくは、メチルを表し；

- ・ A が Cu を表し；

- ・ Z が Cl もしくは Br を表わし、または  $R^3$  がメチルもしくは  $n$ -ブチル基を表す

20

基 -  $OR^3$  を表す、

が単独でまたは組み合わされて存在する、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

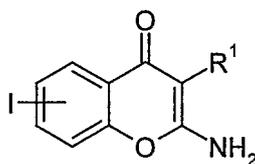
$R^1$  が  $n$ -プロピルを表し、および  $R^2$  が  $n$ -ブチルを表す式 (I) の化合物の調製である、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に請求される方法。

【請求項 18】

式 (III) の化合物

【化 6】

30



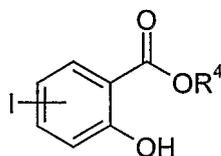
(III)

の調製方法であって、  
以下の工程：

式 (V) の化合物

40

【化 7】

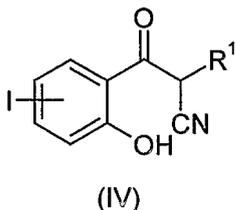


(V)

と式  $R^1 C H_2 C N$  のニトリルおよび塩基との、式 (IV) の化合物

50

## 【化 8】



を形成する反応 [ 前記式 ( I V ) の化合物は次に水性酸媒体中で環化されて式 ( I I I ) の化合物を形成する

10

( 式 ( I I I ) から ( V ) において

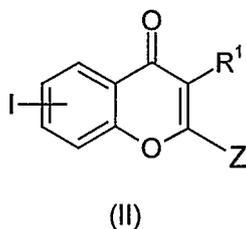
・  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  ( これらは同じであるか、もしくは異なる ) は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  アルケニルまたは  $C_1 - C_{10}$  アルキニル、5 から 7 個の原子を有する 1 つまたはそれ以上の炭素 - 複素環を表し、これらの基は置換されていても非置換であってもよい。 ) 。 ]

による前記調製方法。

## 【請求項 19】

式 ( I I ) の化合物

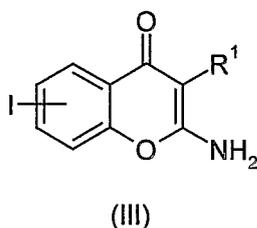
## 【化 9】



20

を式 ( I I I ) の化合物

## 【化 10】



30

から調製するための方法であって、前記式 ( I I I ) の化合物は酸、亜硝酸アルキル、チオ亜硝酸アルキルおよびチオ硝酸アルキルとの混合物の形態にある亜硝酸ナトリウムから選択される化合物によるジアゾ化並びに化合物  $AZ_n$  による分解によって式 ( I I ) の化合物をもたらす

40

[ 式 ( I I ) および ( I I I ) において

・  $R^1$  および  $R^3$  ( これらは同じであるか、もしくは異なる ) は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  アルケニルまたは  $C_1 - C_{10}$  アルキニル、5 から 7 個の原子を有する 1 つまたはそれ以上の炭素環または複素環を表し、これらの基は置換されていても非置換であってもよく；

・ A は金属または金属塩を表し；

・ Z は Cl、Br または  $-OR^3$  から選択される基を表し；

・ n は 0、1 または 2 に等しい。 ]

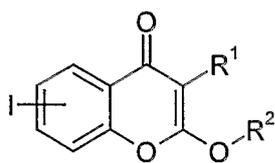
前記方法。

## 【請求項 20】

50

式 ( I ) の化合物

【化 1 1】

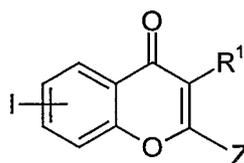


(I)

10

を式 ( II ) の化合物

【化 1 2】



(II)

20

から調製するための方法であって、前記式 ( II ) の化合物は塩基との混合物の形態にあるアルコールの作用によって式 ( I ) の化合物をもたらす

[ 式 ( I ) および ( II ) において

・ R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> ( これらは同じであるか、もしくは異なる。 ) は、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルケニルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル、 5 から 7 個の原子を有する 1 つまたはそれ以上の炭素環または複素環を表し、これらの基は置換されていても非置換であってもよく；

・ Z は Cl、 Br または -OR<sup>3</sup> から選択される基を表す。 ]

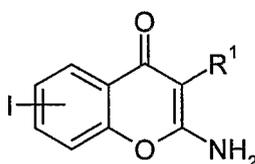
前記方法。

【請求項 2 1】

30

式 ( III ) :

【化 1 3】



(III)

( 式中、 R<sup>1</sup> は C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルケニルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル、 5 から 7 個の原子を有する 1 つまたはそれ以上の炭素環または複素環を表し、これらの基は置換されていても非置換であってもよい。 )

40

の化合物。

【請求項 2 2】

以下の特徴：

・ ヨウ素原子がクロモンの 6 位に存在し；

・ R<sup>1</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル基を表す

が単独で、または組み合わせられて存在する、請求項 2 1 に記載の式 ( III ) の化合物。

【請求項 2 3】

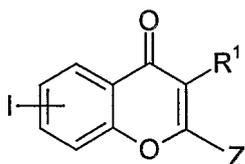
R<sup>1</sup> が n - プロピル基を表す、請求項 2 1 および 2 2 のいずれかに記載の化合物。

50

【請求項 2 4】

式 ( I I ) :

【化 1 4】



(II)

10

(式中

・ R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> (これらは同じであるか、もしくは異なる。)は C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルケニルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキニル、5 から 7 個の原子を有する 1 つまたはそれ以上の炭素環または複素環を表し、これらの基は置換されていても非置換であってもよく;

・ Z はハロゲン原子を表す。)

の化合物。

【請求項 2 5】

以下の特徴:

・ ヨウ素原子がクロモンの 6 位に存在し;

・ R<sup>1</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル基を表す

が単独で、または組み合わせられて存在する、請求項 2 4 に記載の式 ( I I ) の化合物。

【請求項 2 6】

R<sup>1</sup> が n - プロピル基を表し、および Z が塩素または臭素を表す、請求項 2 4 および 2 5 のいずれかに記載の式 ( I I ) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

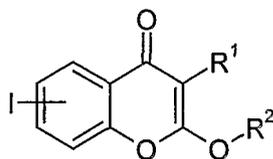
【0001】

説明

本発明は化合物、特に殺真菌性化合物、特にクロモンのヨウ化誘導体、好ましくは式 ( I ) の化合物を調製する新規方法、およびこれらの方法に有用な中間化合物に関する。

【0002】

【化 1 5】



(I)

40

【0003】

本発明の主題はビニルアミンからビニルアルコキシドを調製するための方法でもある。これは、特に、2 - アミノクロモンと銅ハライドまたはアルコキシドとの反応による 2 - ハロおよび 2 - アルコキシクロモンの調製に関する。

【0004】

本発明の主題は、アルキルサリチレートとアルキルニトリルおよび塩基との反応、次いで水性酸媒体中での環化による 2 - アミノクロモンの調製方法でもある。

【背景技術】

【0005】

50

クマリンまたはクロモンから誘導される殺真菌性化合物に関する欧州特許出願第EP-861 242号はこれらの化合物の幾つかを調製するための方法を一般的に総説する。しかしながら、ヨウ化化合物の2つの例が開示されるものの、このようなヨウ化誘導体を調製するための特定の方法には言及されておらず、このような改善された方法も示唆されていない。

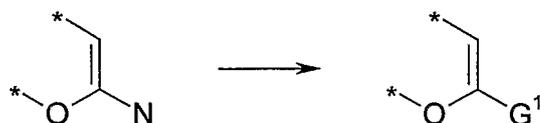
【0006】

Sandmeyer反応によって一級芳香族アミンから芳香族ハライドの調製を可能にする様々な方法が従来技術から公知である。特に、芳香族ジアゾニウム塩(March's Advanced Organic Chemistry, 第5編, John Wiley & Sons, Inc., (2001), p816-817 and 936) およびこのようなジアゾニウム塩に関連する化学反応(Chem. Rev., (1988), 88, 765-792)が公知である。しかしながら、以下のスキーム(式中、\*は遊離部位を表し、G<sup>1</sup>はハロゲン原子またはアルコキシドを表し、並びにこの構造は芳香族または他のものであり得る直鎖または環状である。)によるビニルエステルへの変換を説明する公知方法は存在しない:

10

【0007】

【化16】



20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明によって網羅される真菌化合物の調製の間、以下の問題にしばしば遭遇する:

- ・技術的視点および経済的視点の両者からの方法の改善の困難性;
- ・低収率;
- ・不十分な純度;
- ・用いられる試薬の再利用の困難性;
- ・低変換率;
- ・工程数の減少;
- ・より経済的な薬剤の使用;
- ・用いられる反応の単純化および安全性における改善;
- ・形成される副生物の数の制限;
- ・副反応の制限。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明はこれらの問題または不利益の全てまたは幾つかの解決を可能にする。特に、ハロゲン原子のアルコレート基による置換を、これが存在するとき、特に、この構造が2個のハロゲン原子を含むとき、回避または制限することを可能にする。

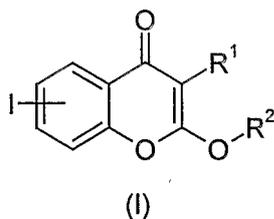
40

【0010】

本発明の第1の側面は、式(I)の化合物

【0011】

【化 1 7】



の以下の工程による調製に関する：

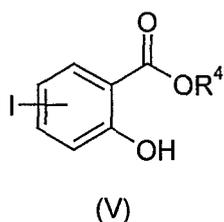
10

工程 A：

式 (V) の化合物

【 0 0 1 2】

【化 1 8】

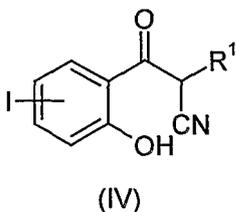


20

と式  $R^1 CH_2 CN$  のニトリルおよび塩基との、式 (IV) の化合物

【 0 0 1 3】

【化 1 9】



30

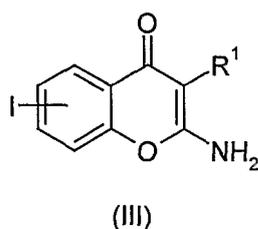
を形成する反応；

工程 B：

次に水性酸媒体中で環化されて式 (III) の化合物

【 0 0 1 4】

【化 2 0】



40

を形成する式 (IV) の化合物；

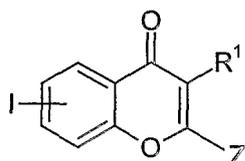
工程 C：

酸、亜硝酸アルキル、チオ亜硝酸アルキルおよびチオ硝酸アルキルとの混合物の形態にある亜硝酸ナトリウムから選択される化合物によるジアゾ化反応、並びに化合物  $AZ_n$  による分解によって式 (II) の化合物をもたらす式 (III) の化合物；

【 0 0 1 5】

50

## 【化 2 1】



(II)

## 【0016】

10

工程 D :

塩基との混合物の形態にあるアルコールの作用によって式 ( I ) の化合物をもたらず式 ( II ) の化合物

[ 式 ( I ) から ( V ) において、

・  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  ( これらは同じであるか、もしくは異なる。 ) は、 $C_1 - C_{10}$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  アルケニルまたは  $C_1 - C_{10}$  アルキニル、5 から 7 個の原子を有する 1 つまたはそれ以上の炭素環または複素環を表し、これらの基は置換されていても非置換であってもよく ;

・ A は金属または金属塩を表し ;

・ Z は Cl、Br または  $-OR^3$  から選択される基を表し ;

・ n は 0、1 または 2 に等しい。 ]。

20

## 【0017】

$R^1$  については、非環状置換基または、場合により芳香族環状置換基が好ましく、Z については Cl が好ましい。

## 【0018】

式 ( I ) から ( V ) の化合物の基または遊離基が置換されるとき、これらは、好ましくは、アルキル遊離基、アルケニル遊離基、アルキニル遊離基、ハロゲン原子、シアノ遊離基、トリアルキルシリル遊離基、アルコキシ遊離基、アルキルチオ遊離基、ヒドロキシル遊離基、ニトロ遊離基、アミノ遊離基、アシル遊離基、アシロキシ遊離基、フェニル遊離基、ヘテロシクリル遊離基、フェニルチオ遊離基、フェノキシ遊離基、ヘテロシクリルオキシ遊離基、ヘテロシクリルチオ遊離基並びにチオ基を含有する化学的実体の酸化されおよび場合により置換された誘導体から互いに独立に選択することができる 1 つまたはそれ以上の基で置換される。

30

## 【0019】

ヘテロシクリルという用語は、置換されていても非置換であってもよい、ヘテロアリアル基および非芳香族ヘテロシクリル基を含む。

## 【0020】

ヘテロアリアル基は、一般には、ベンゼン環と場合により融合する、窒素、酸素およびイオウから選択される 4 個までのヘテロ原子を含む 5 または 6 員環である。ヘテロアリアル基の例として、チオフエン、フラン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソチアゾール、オキサゾール、ピラゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - チアジアゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - チアジアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、テトラゾール、ベンゾ [ b ] チオフエン、ベンゾ [ b ] フラン、インドール、ベンゾ [ c ] チオフエン、ベンゾ [ c ] フラン、イソインドール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズイソキサゾール、ベンズイソチアゾール、インダゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン、カルバゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 2, 4, 5 - テトラジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、1, 8 - ナフチリジン、1, 5 - ナフチリジン、1, 6 - ナフチリジン、1

40

50

、7-ナフチリジン、フタラジン、ピリドピリミジン、プリンまたはプテリジンから誘導される基に言及することができる。

【0021】

非芳香族ヘテロシクリル基は、一般には、窒素、酸素およびイオウから選択される3個までのヘテロ原子を含む3、5、6または7員環、例えば、オキシラニル、チラニル、チアゾリニル、ジオキサラニル、1,3-ベンゾキサジニル、1,3-ベンゾチアジニル、モルホリノ、ピラゾリニル、スルホラニル、ジヒドロキナゾリニル、ピペリジニル、フタリミド、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、インドリニル、2-オキソピロリジノ、2-オキソベンゾキサゾリン-3-イルまたはテトラヒドロアゼピニルである。

10

【0022】

フェニルまたはヘテロシクリル基上の置換基は、これらが存在するとき、例えば、ハロゲン原子、CN、NO<sub>2</sub>、SF<sub>3</sub>、B(OH)<sub>2</sub>、トリアルキシル、アシル、O-アシルまたはR<sup>1</sup>について上で定義される遊離基E、OEもしくはS(O)<sub>n</sub>E、または代わりに、場合により置換されているアミノ遊離基であり得；または、環上の2つの隣接する基が、これらが結合する原子と共に炭素環または複素環（これらは同様の方法で場合により置換されていてもよい。）を形成する。

【0023】

アシルという用語はイオウまたはリンを含有する酸残基およびカルボン酸残基を含む。したがって、アシル基の例は、-COR<sup>5</sup>、COOR<sup>5</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CON(R<sup>5</sup>)OR<sup>6</sup>、-COONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CON(R<sup>5</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COSR<sup>5</sup>、-CSSR<sup>5</sup>、-S(O)<sub>q</sub>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、-S(O)<sub>q</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-P(=L)(OR<sup>5</sup>)(OR<sup>6</sup>)又は-COOR<sup>5</sup>であり、式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>（これらは同一であるか、または異なる。）は、水素原子、場合により置換されているアルキル遊離基、場合により置換されているシクロアルキル遊離基、場合により置換されているシクロアルケニル遊離基、場合により置換されているアルケニル遊離基、場合により置換されているアルキニル遊離基、場合により置換されているフェニル基もしくは場合により置換されているヘテロシクリル基であり、または代わりに、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>、またはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、これらが結合する原子と共に環を形成することができ、qは1または2を表し、並びにLはOまたはSを表す。

20

30

【0024】

適切であるならば、アミノ遊離基は、例えば、1つもしくは2つの場合により置換されているアルキルもしくは場合により置換されているアシル遊離基で置換されていてもよく、または代わりに、2つの置換基が環、好ましくは、5から7員環を形成することができ、この環は置換されていてもよく、および、例えばモルホリンのように、他のヘテロ原子を含んでいてもよい。

【0025】

適切であるならば、反応条件を存在する基に従って、特にこれらを適切に保護することにより、適応させる方法が当業者に公知である。

【0026】

工程AおよびBの組合せに加えて工程CおよびDの組合せは、これもまたこのようなものとして本発明の一部と形成する方法を別々に構成する。試薬、反応条件および任意の変形工程は工程AからDを含む本発明の方法について説明されるものに類似する。

40

【0027】

式(V)の化合物は、等価アルキルサリチレートからのアルキル3-ハロサリチレートについて文献で報告されているものに類似する方法で調製することができ、例えば、Pharm. J., (1947), 159, 182を参照されたい。

【0028】

式(V)の化合物を用いて式(IV)の化合物をもたらす工程Aの縮合反応の間、均一または不均一無機または有機塩基、好ましくは、リチウムアルキルアミド、例えば、リチ

50

ウムジイソプロピルアミドが有利に用いられる。

【0029】

有利なことには、この工程に有用な塩基はこのような塩基の混合物からなるものであってもよい。混合物として用いられるこれらの塩基の数および相対量を決定する方法は当業者には公知である。式(IV)の化合物を特徴付けることは可能であるが、一般には単離されない。

【0030】

この工程Aの変形A'によると、式 $R^1CH_2CN$ のニトリルを式 $R^1CXHCN$ (式中、Xはハロゲン原子を表す)で置き換えることができ、および塩基を金属、特に、マグネシウムまたは亜鉛で置き換える。特に、Synth. Commun. (1989), 19(9-10), 1649-53を参照のこと。 10

【0031】

工程Bの間に、式(IV)の化合物が式(III)の化合物をもたらす。無機または有機酸が用いられる；塩化アンモニウム、塩酸または酢酸が適切である。酢酸水溶液が好ましい。

【0032】

工程Cの間に、式(III)の化合物がジアゾ化反応(例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 第5編, John Wiley & Sons, Inc. (2001), p. 816を参照)、次いで分解反応により式(II)の化合物をもたらす。 20

【0033】

このジアゾ化反応に用いられる好ましい試薬として、亜硝酸ナトリウムおよび亜硝酸アルキル、特に、亜硝酸t-ブチルまたは亜硝酸メチルに言及することができる。NaNO<sub>2</sub>の使用の間、好ましい酸はHCl、HBr、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>である。

【0034】

好ましくは、ジアゾ中間体は金属ハライドまたはアルコキシドから選択される化合物AZ<sub>n</sub>によって分解することができ、好ましくは、CuCl、CuBr、CuCl<sub>2</sub>、CuBr<sub>2</sub>、CuOR<sup>3</sup>又はCu(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>；CuCl<sub>2</sub>およびCuBr<sub>2</sub>をこれらの水和形態で用いることができる。 30

【0035】

以下の組合せが特に有利である：

- ・ 亜硝酸t-ブチルまたは亜硝酸メチルおよびCu(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>またはCuCl<sub>2</sub>；
- ・ 亜硝酸ナトリウムとHClまたはH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>およびCuOR<sup>3</sup>またはCuCl。

【0036】

したがって、この工程Cの間、Aは好ましくは銅を表す。この工程に有用な他の金属はChem. Rev. (1988), 88, 765-792において言及されている。

【0037】

この工程Cは、ZがClを表す化合物を調製するため、NaNO<sub>2</sub>をClSiMe<sub>3</sub>と共に用いて行うこともできる；条件をこのようなそれ自体公知のSandmeyer反応に適応させる方法は当業者に公知である(Tet. Letters, 33(22), 3167-3168(1992))。 40

【0038】

同様に、金属銅およびKIとの混合物としてのNaNO<sub>2</sub>を工程Cの間に用いることができ、この場合、ZはIを表す。

【0039】

同様に、NaNO<sub>2</sub>との混合物としてのHBF<sub>4</sub>を用いることができる。ZはFを表す。

【0040】

工程Dの間に、式(II)の化合物は式(I)の化合物をもたらす。式R<sup>2</sup>OH(式中、R<sup>2</sup>は上で定義されるもののような基、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、より好まし 50

くは n - ブチル基を表す。) のアルコールが用いられる。アルコレートの形成に用いられる塩基の選択は当業者の能力の範囲内であり、彼らは、特に、水酸化もしくは水素化アルカリもしくはアルカリ土類金属、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、好ましくは、KOH、NaH または金属ナトリウムを用いることができる。

## 【0041】

本発明の別の側面は、好ましくは金属アルコキシドである化合物  $AZ_n$  によって式 ( I I ) の化合物のジアゾ化および分解により直接得られる、この式 ( I ) の同じ化合物を調製するためのさらに改善された方法に関する。

## 【0042】

この場合、本発明の方法の工程 C および D は単一の工程 C' で置き換えられる。

10

## 【0043】

このとき、化合物の様々な置換基は上記と同じ意味を有する。

## 【0044】

本発明の方法の別の変形は工程 D を工程 D' で置き換えることからなる。この場合、Z が基 -  $OR^3$  を表す式 ( I I ) の化合物が用いられ、この基をより適切な類似の基で置換することが可能である。例えば、Z がエトキシ基である場合、これをブトキシ基で置換することが可能であり、これはナトリウムブトキシドで処理することによって導入することができる。このような置換基の使用は、式 ( I I ) の化合物から出発して式 ( I ) の化合物を調製するための本発明の代替法を構成する。

## 【0045】

特に好ましい本発明の方法は、以下の特徴が単独で、または組み合わされて存在する式 ( I I ) から ( V ) の化合物による式 ( I ) の化合物の調製を可能にする：

20

- ・ヨウ素原子がクロモンの 6 位に存在し；
- ・  $R^1$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキル、好ましくは、n - プロピルを表し；
- ・  $R^2$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキル、好ましくは、n - ブチルを表し；
- ・  $R^4$  が  $C_1 - C_{10}$  アルキル、好ましくは、メチルを表し；
- ・ A が Cu を表し；
- ・ Z がハロゲン原子、好ましくは Cl もしくは Br、より好ましくは Cl、または  $R^3$  がメチルもしくは n - ブチル基を表す基 -  $OR^3$  を表す。

## 【0046】

より好ましくは、本発明の方法は、 $R^1$  が n - プロピルを表し、および  $R^2$  が n - ブチルを表す式 ( I ) の化合物の調製に用いられる。

30

## 【0047】

本発明の方法によって有利に調製される化合物として、特に以下のものに言及することができる：

- ・ 2 - ブトキシ - 6 - ヨード - 3 - プロピル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン
- ・ 2 - エトキシ - 6 - ヨード - 3 - プロピル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン
- ・ 6 - ヨード - 2 - プロピル - 3 - プロピル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン
- ・ 2 - ブト - 2 - イニルオキシ - 6 - ヨード - 3 - プロピル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン
- ・ 6 - ヨード - 2 - ( 1 - メトキシブトキシ ) - 3 - プロピル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン
- ・ 2 - ブト - 3 - エニルオキシ - 6 - ヨード - 3 - プロピル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン
- ・ 3 - ブチル - 6 - ヨード - 2 - イソプロピル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン
- ・ 6 - ヨード - 3 - プロピル - 2 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ ) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン
- ・ 6 - ヨード - 3 - プロピル - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン。

40

## 【0048】

50

さらに、本発明の方法を、可能なラセミ混合物（１種類以上）、これらの任意のN - 酸化物、作物保護領域における使用を許容し得る酸との付加塩、および作物保護領域における使用を許容し得るこれらの金属および/またはメタロイド錯体を含む、これらの可能な幾何および/または光学異性体の、純粋な、または全ての割合での混合物としての形態にある式（I）から（V）の化合物の調製に適応させる方法が、当業者に公知である。

## 【0049】

本発明の方法をヨウ化クロモン誘導体に関して説明してきた。しかしながら、これらの方法は他のハロゲン化クロモン誘導体の調製に適応させることができる。

## 【0050】

本発明のさらなる側面は本発明による調製方法に有用な中間体化合物に関する。

10

## 【0051】

これらの化合物は、様々な置換基が上記と同じ意味を有する式（III）の化合物および式（II）の化合物である。

## 【0052】

しかしながら、ヨウ素原子が6位に存在し、 $R^1$  がn - プロピル基を表し、および $R^2$  がメチル基またはn - プロピル基を表す式（II）の化合物は除外される。

## 【0053】

式（III）の中間体化合物のうち、以下の特徴が単独で、または組み合わされて存在するものが好ましい：

- ・ヨウ素原子がクロモンの6位に存在し；
- ・ $R^1$  が $C_1 - C_{10}$  アルキル基、好ましくは、n - プロピル基を表す。

20

## 【0054】

式（II）の中間体化合物のうち、以下の特徴が単独で、または組み合わされて存在するものが好ましい：

- ・ヨウ素原子がクロモンの6位に存在し；
- ・ $R^1$  が $C_1 - C_{10}$  アルキル基を表し；
- ・Zがハロゲン原子を表す。

## 【0055】

より好ましくは、 $R^1$  がn - プロピル基を表し、およびZが塩素または臭素を表す。

## 【0056】

以下の例は、本発明をさらに説明するため、限定なしに記載される。

30

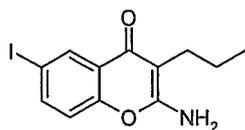
## 【実施例1】

## 【0057】

2 - アミノ - 6 - ヨード - 3 - プロピルクロモンの調製

## 【0058】

## 【化22】



40

- 20 に冷却された、20 mlの無水THF中の8.4 ml（0.06モル）のジイソプロピルアミンの溶液を、ヘキサン溶液の状態にある30 ml（0.06モル）の2 M n - ブチルリチウムを15分にわたって添加することによって処理する。この溶液をこの温度で5分間攪拌したままにし、2.10 ml（0.02モル）のパレロニトリルを-20 で5分にわたって添加する。溶液を-20 で15分間攪拌したままにし、20 mlの無水THF中の5.84 g（0.02モル）のエチル4 - ヨードサリチレートの溶液を15分にわたって添加する。この懸濁液を5 に加熱して45分間攪拌したままにした後、15 mlの飽和 $NH_4Cl$ 水溶液で加水分解する。この二相溶液を2時間攪拌したままにする。次に、水相を除去し、有機相を2 x 20 mlの水、次いで20 mlの飽和Na

50

Cl 水溶液で洗浄する。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して乾燥するまで濃縮することで 7.25 g の黄色固体を得る (70%)。アセトニトリルから結晶化した生成物は 186 - 188 の融点を有している。

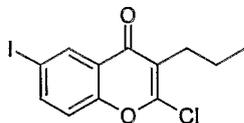
## 【実施例 2】

【0059】

2 - クロロ - 6 - ヨード - 3 - プロピルクロモンの調製

【0060】

【化 2 3】



10

0 に冷却された、60 ml のアセトニトリル中の 1.98 g (6 ミリモル) の 2 - アミノ - 6 - ヨード - 3 - プロピルクロモン、1.22 g (7.2 ミリモル) の  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  の懸濁液に 0.86 ml (7.2 ミリモル) の tert - ブチルニトリルを 10 分にわたって添加する。この反応混合物を 20 に加熱し、この温度で 3 時間攪拌したままにする。60 ml の水を添加することによってこの溶液を加水分解し、 $2 \times 50$  ml の酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、20 ml の  $NH_4OH$ 、 $2 \times 50$  ml の水、次いで 50 ml の飽和  $NaCl$  水溶液で洗浄する。有機相を  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して乾燥するまで濃縮する。これにより、103 - 105 の融点を有する、2.04 g の褐色固体 (理論的収率 78%) が得られる。

20

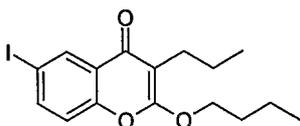
## 【実施例 3】

【0061】

2 - ブトキシ - 6 - ヨード - 3 - プロピルクロモンの調製

【0062】

【化 2 4】



30

10 ml のジクロロメタン中の 1.05 g (3 ミリモル) の 2 - クロロ - 6 - ヨード - 3 - プロピルクロモンの溶液に、20 で、n - ブタノール中のナトリウム n - ブトキシドの 20% 溶液 2.4 ml (4.3 ミリモル) を添加する。この溶液を 20 で 2 時間保持した後、40 で 4 時間加熱する。10 ml の水で反応媒体を加水分解し、有機相を  $2 \times 10$  ml の水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して乾燥するまで濃縮する。これにより、結晶化する 0.95 g の褐色油が得られる。アセトニトリルから結晶化した生成物は 69 - 71 の融点を有する。

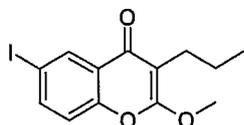
## 【実施例 4】

【0063】

6 - ヨード - 2 - メトキシ - 3 - プロピルクロモンの調製

【0064】

【化 2 5】



40

2 ml のアセトニトリル中の 0.31 g (0.95 ミリモル) の 2 - アミノ - 6 - ヨー

50

ド - 3 - プロピルクロモン、0.15 g (1.2 ミリモル) の  $\text{Cu}(\text{OMe})_2$  の懸濁液に、20 で、0.14 ml (1.2 ミリモル) の *tert*-ブチルニトリルを5分にわたって添加する。この反応媒体を60 に加熱し、この温度で3時間攪拌したままにする。室温に戻した後、1 ml の水を添加することによって反応混合物を加水分解し、2 × 5 ml の酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、5 ml の  $\text{NH}_4\text{OH}$ 、2 × 5 ml の水、次いで5 ml の飽和  $\text{NaCl}$  水溶液で洗浄する。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過して乾燥するまで濃縮する。

【実施例5】

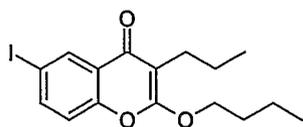
【0065】

2 - *n* - ブトキシ - 6 - ヨード - 3 - プロピルクロモンの調製

10

【0066】

【化26】



2.5 ml の *n*-ブタノール中の0.27 g (0.76 モル) の2 - エトキシ - 6 - ヨード - 3 - プロピルクロモンの溶液に、20 で、*n*-ブタノール中のナトリウム *n*-ブトキシドの20% (w/w) 溶液0.5 ml (0.91 モル) を5分にわたって添加する。この反応媒体を20 で2時間攪拌したままにする。2 ml の0.1 N  $\text{HCl}$  水溶液を添加することによって反応混合物を処理し、10 ml のジクロロメタンで抽出する。有機相を抽出し、2 × 5 ml の水で洗浄する。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過して乾燥するまで濃縮する。これにより、結晶化する0.24 g の褐色油が得られる。

20

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/001786

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D311/54		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 6 034 121 A (LINDELL STEPHEN DAVID ET AL) 7 March 2000 (2000-03-07) claim 1; examples 122,195	24, 25 1-23, 26
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 012, no. 096 (C-484), 29 March 1988 (1988-03-29) & JP 62 228001 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 6 October 1987 (1987-10-06) column 18; example 23	18, 21, 22
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; XP002236953 Database accession no. 578115 abstract	18
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  17 May 2004		Date of mailing of the international search report  27/05/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Seelmann, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2004/001786

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	& BULL.CHEM.SOC.JAP., vol. 31, 1958, page 440, ----- WO 03/014103 A (HUSER NATHALIE ;PEREZ JOSEPH (FR); WEGMANN THOMAS (FR); AVENTIS CR) 20 February 2003 (2003-02-20) examples 10-97	24,25
X	JEONG S., ET AL.: "Macrocyclic Triarylethylenes via Heck Endocyclization" J. ORG. CHEM., vol. 63, 1998, pages 8640-8641, XP009008688 Scheme 1, step b -----	19
X	GILL H. S., ET AL.: "Selective Formation and Trapping of Dihalocarbonyl Ylides Derived from Dihalocarbenes and Substituted Benzaldehydes" J. ORG. CHEM., vol. 48, 1983, pages 1051-1055, XP002236951 transformation from compound 9 to 10 -----	20
X	MANLY D. G., ET AL.: "Simple Furan Ethers. II: 2-Alkoxy- and 2-Aryloxy-furans" J. ORG. CHEM., vol. 21, 1956, pages 516-519, XP002236952 transformation from compound I to II -----	20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP2004/001786

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6034121	A	07-03-2000	AT 201674 T 15-06-2001
			AU 7223896 A 30-04-1997
			BR 9610970 A 06-04-1999
			CA 2233666 A1 17-04-1997
			CN 1204330 A ,B 06-01-1999
			DE 69613139 D1 05-07-2001
			DE 69613139 T2 13-09-2001
			DK 861242 T3 06-08-2001
			EP 0861242 A1 02-09-1998
			ES 2157462 T3 16-08-2001
			WO 9713762 A1 17-04-1997
			GR 3036017 T3 28-09-2001
			HU 9900753 A2 28-07-1999
			IL 123701 A 10-03-2002
			JP 2000500739 T 25-01-2000
			PL 326159 A1 31-08-1998
			PT 861242 T 30-10-2001
			TW 420671 B 01-02-2001
ZA 9608650 A 15-07-1997			
JP 62228001	A	06-10-1987	NONE
WO 03014103	A	20-02-2003	FR 2828196 A1 07-02-2003
			CA 2451041 A1 20-02-2003
			WO 03014103 A1 20-02-2003
			EP 1412344 A1 28-04-2004

## フロントページの続き

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

(72) 発明者 ドウラマル, マドレーヌ

フランス国、エフ - 6 9 0 0 3 ・リヨン、リュ・テルノワ・6

(72) 発明者 カザド, ミシエル

フランス国、エフ - 6 9 3 6 0 ・サン・サンホリエン・ドゾン、ルート・ドウ・コルバ、レ・マニ  
オリア・ニユメロ・14

Fターム(参考) 4C062 EE81

4C086 AA01 AA04 ZB32