

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5872016号  
(P5872016)

(45) 発行日 平成28年3月1日 (2016.3.1)

(24) 登録日 平成28年1月22日 (2016.1.22)

(51) Int.Cl. F I  
**C O 7 D 311/58 (2006.01)** C O 7 D 311/58 C S P  
**C O 7 D 413/04 (2006.01)** C O 7 D 413/04  
**C O 7 D 413/14 (2006.01)** C O 7 D 413/14

請求項の数 7 (全 155 頁)

(21) 出願番号	特願2014-235289 (P2014-235289)	(73) 特許権者	300022641
(22) 出願日	平成26年11月20日 (2014.11.20)		アストラゼネカ アクチボラグ
(62) 分割の表示	特願2012-535931 (P2012-535931) の分割		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル テルイエ (無番地)
原出願日	平成22年10月25日 (2010.10.25)	(74) 代理人	100140109
(65) 公開番号	特開2015-78202 (P2015-78202A)		弁理士 小野 新次郎
(43) 公開日	平成27年4月23日 (2015.4.23)	(74) 代理人	100075270
審査請求日	平成26年11月20日 (2014.11.20)		弁理士 小林 泰
(31) 優先権主張番号	09306017.6	(74) 代理人	100101373
(32) 優先日	平成21年10月27日 (2009.10.27)		弁理士 竹内 茂雄
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100118902
			弁理士 山本 修
		(74) 代理人	100135415
			弁理士 中濱 明子

最終頁に続く

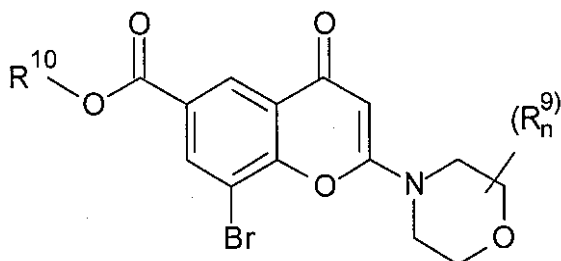
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍活性があるクロメノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 V I I I a :

【化 1】



(VIIIa)

[ 式中 :

R<sup>10</sup> は ( 1 - 6 C ) アルキルであり ;

n は、 0、 1、 2、 3 又は 4 であり ; そして

それぞれの R<sup>9</sup> 基は、 ( 1 - 3 C ) アルキルである ] の化合物 ; 又はその塩。

【請求項 2】

$R^{10}$  は (1 - 6 C) アルキルであり ;  
 $n$  は、0、1、2、3 又は 4 であり ; そして  
 それぞれの  $R^9$  基は、(1 - 3 C) アルキルである、請求項 1 に記載の式 V I I I a の化合物。

【請求項 3】

$R^{10}$  がメチル又はエチルである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の式 V I I I a の化合物。

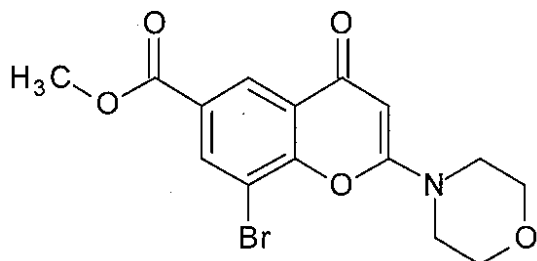
【請求項 4】

$n$  が 0 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 V I I I a の化合物。

【請求項 5】

10

【化 2】



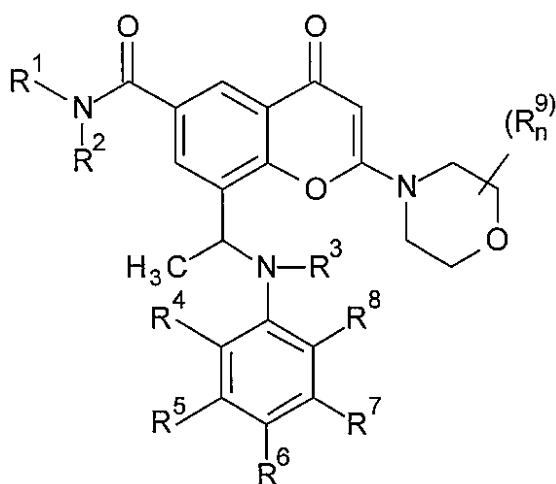
である、請求項 1 に記載の式 V I I I a の化合物。

【請求項 6】

20

以下の式 I の化合物 :

【化 3】



30

(I)

[ 式中 :

$R^1$  は、H であるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、又は (1 - 3 C) アルコキシより独立して選択される 1、2 又は 3 の置換基によって置換されていてもよい (1 - 4 C) アルキルであり ;

40

$R^2$  は、(1 - 4 C) アルキル又は (1 - 4 C) アルコキシであり、そのいずれも、ハロゲン、ヒドロキシ、(2 - 3 C) アルケニル、(2 - 3 C) アルキニル、(1 - 3 C) アルコキシ、シアノ、(1 - 3 C) アルキルアミノ、又はジ [(1 - 3 C) アルキル] アミノより独立して選択される 1、2 又は 3 の置換基によって置換されていてもよい ; 又は

$R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、酸素、窒素、及びイオウより選択される 1 又は 2 のさらなるヘテロ原子を含有してもよい、3 ~ 8 員の窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、ここで環イオウ原子は、酸化されて S - オキシド (複数) を生成してもよく、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、(1 - 3 C) アルキル、(2 - 3 C) アルケニル、(2 - 3 C) アルキニ

50

ル、(1-3C)アルコキシ、オキソ、ヒドロキシ-(1-3C)アルキル、ハロゲン-(1-3C)アルキル、及び(1-3C)アルコキシ-(1-3C)アルキルより独立して選択される1、2又は3の置換基によって置換されていてもよい；

R<sup>3</sup>は、H又は(1-3C)アルキルであり；

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、(1-3C)アルキル、(2-3C)アルケニル、(2-3C)アルキニル、(1-3C)アルコキシ、及びシアノより独立して選択される；又は

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は、一緒に、フェニル環、又は5若しくは6員ヘテロシクリル環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、ここで該ヘテロシクリル又はヘテロアリール環は、酸素及び窒素より選択される1、2又は3のヘテロ原子を含有し、前記フェニル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール環は、ハロゲン、(1-3C)アルキル、(2-3C)アルケニル、(2-3C)アルキニル、(1-3C)アルコキシ、及びシアノより独立して選択される1、2又は3の置換基によって置換されていてもよい；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及びR<sup>8</sup>は、H、ハロゲン、(1-3C)アルキル、(2-3C)アルケニル、(2-3C)アルキニル、(1-3C)アルコキシ、及びシアノより独立して選択され；

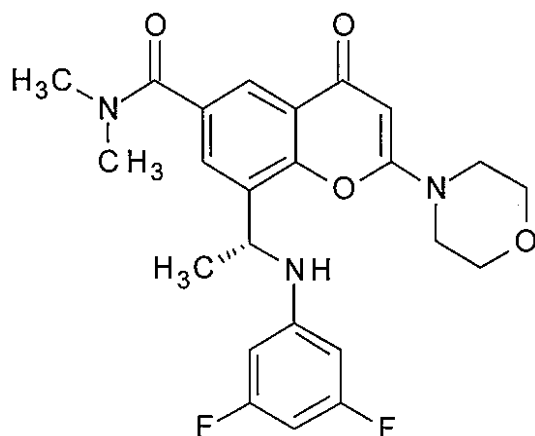
nは、0、1、2、3又は4であり；

それぞれのR<sup>9</sup>基は、(1-3C)アルキルである]

又はその医薬的に許容される塩を製造するための、請求項1に記載の式VIIaの化合物の使用。

【請求項7】

【化4】



である化合物、又はその医薬的に許容される塩を製造するための、請求項5に記載の式VIIaの化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗癌活性を保有して、それ故にヒト又は動物の身体の治療の方法に有用である、ある種の新規クロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩に関する。本発明はまた、前記クロメノン誘導体の製造の方法、それらを含む医薬組成物、及び、癌の予防又は治療における使用を含めて、治療方法における(例えば、ヒトのような温血動物における癌の予防又は治療に使用の医薬品の製造における)それらの使用に関する。

【0002】

本発明はまた、ホスホイノシチド(P1)3-キナーゼの選択的阻害剤であって、例えば、抗腫瘍療法に有用であるクロメノン誘導体に関する。さらに、本発明はまた、ホスホイノシチド(P1)3-キナーゼの選択的阻害剤である本発明のクロメノン誘導体の、抗腫瘍療法における使用に関する。P13-キナーゼの阻害剤は、遺伝子PTEN(第10染色体上で欠失したホスファターゼ及びテンシン相同体)が欠損している腫瘍の治

10

20

30

40

50

療に有効であり得て、このことは、本発明のさらなる特徴に関する。

【背景技術】

【0003】

癌の分野では、近年、細胞のDNAの一部の腫瘍遺伝子（即ち、活性化時に、悪性腫瘍細胞の形成をもたらす遺伝子）への形質変換により細胞が癌化し得ることが発見された（Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91）。いくつかのそのような腫瘍遺伝子は、増殖因子の受容体であるペプチドの産生を生じる。増殖因子受容体複合体の活性化が、その後、細胞増殖の増加をもたらす。例えば、いくつかの腫瘍遺伝子がチロシンキナーゼ酵素をコードすること、そしてある種の増殖因子受容体もチロシンキナーゼ酵素であることが知られている（Yarden et al., Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen et al., Ann. Reports in Med. Chem., 1989, 第13章）。同定されたチロシンキナーゼの第一群は、そのようなウイルスの腫瘍遺伝子、例えば p p 6 0 <sup>v-Src</sup> チロシンキナーゼ（あるいは、<sup>v-Src</sup> として知られる）と正常細胞中の対応するチロシンキナーゼ、例えば p p 6 0 <sup>c-Src</sup> チロシンキナーゼ（あるいは、<sup>c-Src</sup> として知られる）より現れた。

【0004】

受容体チロシンキナーゼは、細胞複製を開始させる生化学的シグナルの伝達に重要である。それらは、大きな酵素であり、細胞膜を貫通して、表皮増殖因子（EGF）のような増殖因子への細胞外結合ドメインと、タンパク質中のチロシンアミノ酸をリン酸化して細胞増殖に影響を及ぼすキナーゼとして機能する細胞内部分を保有する。異なる受容体チロシンキナーゼへ結合する増殖因子のファミリーに基づいて、様々なクラスの受容体チロシンキナーゼが知られている（Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73）。この分類には、EGF、TGF、Neu、及びerbB受容体のような受容体チロシンキナーゼのEGFファミリーを含んでなるクラスI受容体チロシンキナーゼが含まれる。

【0005】

ある種のチロシンキナーゼは、細胞内に位置して、腫瘍細胞の運動性、播種、及び浸潤、そしてその後の転移性の腫瘍増殖に影響を及ぼすような生化学的シグナルの伝達に関与する、非受容体チロシンキナーゼのクラスに属することも知られている。<sup>Src</sup>、<sup>Lyn</sup>、<sup>Fyn</sup>、及び<sup>Yes</sup>チロシンキナーゼのような<sup>Src</sup>ファミリーを含めて、様々なクラスの非受容体チロシンキナーゼが知られている。

【0006】

さらに、ある種のキナーゼは、細胞内とチロシンキナーゼ活性化の下流に位置して、腫瘍細胞増殖に影響を及ぼすような生化学的シグナルの伝達に関与するセリン/スレオニンキナーゼのクラスに属することも知られている。そのようなセリン/スレオニンシグナル伝達経路には、Raf-MEK-ERKカスケードと、PK-1、AKT、及びmTORのようなPI3-キナーゼの下流にあるものが含まれる（Blume-Jensen and Hunter, Nature, 2001, 411, 355）。

【0007】

また、ある種の他のキナーゼは、細胞内に位置して、腫瘍細胞の増殖及び浸潤に影響を及ぼすような生化学的シグナルの伝達にも関与する脂質キナーゼのクラスに属することも知られている。上記のPI3-キナーゼファミリー（あるいは、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼファミリーとして知られる）を含めて、様々なクラスの脂質キナーゼが知られている。

【0008】

今日、腫瘍遺伝子や腫瘍抑制遺伝子の脱調節が、例えば、細胞増殖の増加や細胞生存の増加により悪性腫瘍の形成に寄与することはよく理解されている。また、PI3-キナーゼファミリーによって媒介されるシグナル伝達経路が、増殖及び生存が含まれるいくつかの細胞プロセスにおいて中心的な役割を果たし、これらの経路の脱調節が広い範囲のヒト癌や他の疾患の原因の因子になることも今日知られている。（Katso et al., Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617 及び Foster et al., J. Cell Science, 2003,

10

20

30

40

50

116: 3037-3040)。

【0009】

脂質キナーゼのPI3-キナーゼファミリーは、ホスファチジルイノシトール(PI)のイノシトール環の3位をリン酸化する酵素の群である。その生理学的な基質特異性に従って分類される、PI3-キナーゼ酵素の3つの主要な群が知られている(Vanhaesebroeck et al., Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267)。クラスIII PI3-キナーゼ酵素は、PIだけをリン酸化する。対照的に、クラスII PI3-キナーゼ酵素は、PIとPI4-リン酸[以下、PI(4)Pと略す]の両方をリン酸化する。クラスI PI3-キナーゼ酵素は、PI、PI(4)P、及びPI4,5-ビスリン酸[以下、PI(4,5)P2と略す]をリン酸化するが、生理学的な細胞基質であると考えられているのは、PI(4,5)P2だけである。PI(4,5)P2のリン酸化は、脂質のセカンドメッセンジャー、PI3,4,5-三リン酸[以下、PI(3,4,5)P3と略す]を産生する。このスーパーファミリーのより遠縁のメンバーは、mTOR及びDNA依存性キナーゼのような、タンパク質基質内のセリン/スレオニン残基をリン酸化するクラスIVキナーゼである。これらの脂質キナーゼの中で最もよく研究されて理解されているのは、クラスI PI3-キナーゼ酵素である。

10

【0010】

クラスI PI3-キナーゼは、p110触媒サブユニットと調節サブユニットからなるヘテロ二量体であり、このファミリーは、調節パートナーと調節の機序に基づいて、クラスIa及びクラスIbの酵素へさらに分割される。クラスIa酵素には、PI3-キナーゼが含まれて、5つの別個の調節サブユニット(p85、p55、p50、p85、及びp55)と二量体化する3つの別個の触媒サブユニット(p110、p110、及びp110)からなり、すべての触媒サブユニットは、すべての調節サブユニットと相互作用して、多様なヘテロ二量体を形成することが可能である。一般に、クラスIa PI3-キナーゼは、受容体チロシンキナーゼの増殖因子刺激に反応して、この活性化された受容体又はIRS-1のようなアダプタータンパク質の特定のホスチロシン残基と調節サブユニットSH2ドメインの相互作用を介して活性化される。p110とp110がともにすべての細胞種で構成的に発現されるのに対し、p110の発現は、白血球集団と一部の上皮細胞により制限されている。対照的に、単一のクラスIb酵素は、p101調節サブユニットと相互作用するp110触媒サブユニットからなる。さらに、クラスIb酵素は、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)系に応答して、並びに上記に記載の機序によって活性化される。

20

30

【0011】

今日、PI3-キナーゼが含まれるクラスIa PI3-キナーゼ酵素が多種多様なヒト癌において直接的又は間接的に腫瘍形成へ寄与することを示すかなりの証拠がある(Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501)。例えば、p110サブユニットは、卵巣(Shayesteh et al., Nature Genetics, 1999, 21: 99-102)及び頸部(Ma et al., Oncogene, 2000, 19: 2739-2744)の腫瘍のようなある種の腫瘍において増幅されている。p110の触媒部位内の活性化突然変異が結直腸領域と乳房及び肺の腫瘍のような他の様々な腫瘍と関連づけられてきた(Samuels et al., Science, 2004, 304, 554)。卵巣及び結腸の癌のような癌でも、腫瘍に関連した突然変異がp85に確認された(Philp et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429)。直接効果だけでなく、クラスIa PI3-キナーゼの活性化は、例えば、受容体チロシンキナーゼ、GPCR系、又はインテグリンのリガンド依存型又はリガンド非依存型の活性化により、シグナル伝達経路の上流で起こる腫瘍形成イベントへ寄与すると考えられている(Vara et al., Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204)。そのような上流のシグナル伝達経路の例には、多様な腫瘍においてPI3-キナーゼ媒介経路の活性化をもたらす受容体チロシンキナーゼErbB2の過剰発現(Harari et al., Oncogene, 2000, 19, 6102-6114)と腫瘍遺伝子Rasの過剰発現(Kauffmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544-548)が含まれる。さらに、クラスIa PI3-キナーゼは、様々な下流のシグナル伝達

40

50

イベントによって引き起こされる腫瘍形成へ間接的に寄与する可能性がある。例えば、PI(3,4,5)P3のPI(4,5)P2への戻り変換を触媒するPTEN腫瘍抑制ホスファターゼの効果の消失は、PI3-キナーゼ媒介性のPI(3,4,5)P3の産生の脱調節を介して、きわめて広い範囲の腫瘍と関連づけられている(Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41)。さらに、他のPI3-キナーゼ媒介性シグナル伝達イベントの効果の増強は、例えばAktの活性化によって、多様な癌へ寄与すると考えられている(Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395)。

#### 【0012】

腫瘍細胞における増殖及び生存のシグナル伝達に媒介する役割に加えて、クラスIa PI3-キナーゼ酵素は、腫瘍関連の支質細胞におけるその機能を介した腫瘍形成にも寄与するという十分な証拠もある。例えば、PI3-キナーゼシグナル伝達は、VEGFのような好血管新生因子へ応答して内皮細胞における血管新生イベントに媒介することで重要な役割を担うことが知られている(Abid et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300)。クラスI PI3-キナーゼ酵素は、運動や遊走にも関与している(Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1-19)ので、PI3-キナーゼ阻害剤は、腫瘍細胞の浸潤及び転移の阻害を介して治療利益を提供するはずである。

#### 【0013】

さらに、クラスI PI3-キナーゼ酵素は、炎症細胞の好腫瘍形成効果へ寄与するPI3-キナーゼ活性のある免疫細胞の調節において重要な役割を担っている(Coussens and Werb, Nature, 2002, 420, 860-867)。

#### 【0014】

上記の知見は、クラスI PI3-キナーゼ酵素の薬理的阻害剤が、癌腫及び肉腫のような固形腫瘍と白血病及びリンパ様悪性腫瘍を含んでなる様々な形態の癌の疾患の治療に療法上有用であることを示唆する。特に、クラスI PI3-キナーゼ酵素の阻害剤は、例えば、乳房、結直腸、肺の癌(小細胞肺癌、非小細胞肺癌、及び気管支肺癌が含まれる)と、前立腺癌、そして胆管、骨、膀胱、頭頸部、腎臓、肝臓、胃腸組織、食道、卵巣、膵臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮、子宮頸部及び外陰部の癌、及び白血病(ALL及びCMLが含まれる)、多発性骨髄腫及びリンパ腫の治療に療法上有用であるはずである。

#### 【0015】

一般に、研究者は、PI3-キナーゼ阻害剤のLY294002及びウォルトマンニンを使用して、PI3-キナーゼ酵素ファミリーの生理学的及び病理学的な役割を探究してきた。これらの化合物の使用は、ある細胞のイベントにおけるPI3-キナーゼの役割を示唆するかもしれないが、それらは、PI3-キナーゼファミリー内で十分に選択的であるわけではないので、このファミリーメンバーの個別の役割の解析を可能にしない。この理由から、より強力で選択的な医薬品のPI3-キナーゼ阻害剤があれば、PI3-キナーゼ機能のより完全な理解を可能にして、有用な療法剤を提供するのに有用であろう。

#### 【0016】

腫瘍形成に加えて、クラスI PI3-キナーゼ酵素は、他の疾患でもある役割を担っているという証拠がある(Wymann et al., Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376)。クラスIa PI3-キナーゼ酵素と単一のクラスIb酵素は、ともに、免疫系の細胞において重要な役割を有している(Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319)ので、それらは、炎症及びアレルギーの適応症の療法ターゲットとなる。PI3-キナーゼの阻害はまた、先に記載のように、抗炎症効果を介して、又は心筋細胞に直接影響を及ぼすことによって直接的に、心臓血管系疾患を治療するのに有用である(Prasad et al., Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212)。PI3-キナーゼの阻害は、血栓症を治療するのににも有用である。WO2004016607は、高剪断条件の下で生じる血小板の凝集及び癒着を破壊する方法と、剪断によって誘発される血小板活性化を阻害するための方法を提供し、ここではいずれの方法も、選択的PI3-

10

20

30

40

50

キナーゼ 阻害剤の投与を含む。WO 2 0 0 4 0 1 6 6 0 7 はまた、有効量の選択的 P I 3 - キナーゼ 阻害剤を投与することを含んでなる、抗血栓の方法を提供する。この方法によれば、剪断誘発性の血小板活性化に重要である P I 3 - キナーゼ に標的指向することによって、正常な止血作用に影響を及ぼすことなく、血栓症の特異的な阻害を得ることができる。故に、前記抗血栓の方法は、正常な止血作用の破壊によって引き起こされる、出血時間の延長のような副作用を伴わない。このように、クラス I P I 3 - キナーゼ 酵素の阻害剤は、P I 3 - キナーゼ の阻害剤を含めて、癌に加えて、多種多様な疾患の予防及び治療に有用であることが期待されている。

【 0 0 1 7 】

今回、本発明の化合物、即ち、クロメノン誘導体は、驚くべきことに、強力な抗腫瘍活性を保有して、悪性腫瘍疾患より生じる非制御の細胞増殖を阻害するのに有用であることが見出された。本発明に開示する化合物が単一の生物学的プロセスに対する効果によってのみ薬理的活性を保有すると示唆するわけではないが、本化合物は、クラス I P I 3 - キナーゼ 酵素の阻害によって、特にクラス I a P I 3 - キナーゼ 酵素及び / 又はクラス I b P I 3 - キナーゼ 酵素の阻害によって、より特別には、クラス I a P I 3 - キナーゼ 酵素の阻害（これには、P I 3 - キナーゼ の阻害が含まれる）によって抗腫瘍効果をもたらすと考えられている。

【 0 0 1 8 】

本発明の化合物は、炎症性疾患（例えば、慢性関節リウマチと炎症性腸疾患）、線維症疾患（例えば、肝硬変と肺線維症）、糸球体腎炎、多発性硬化症、乾癬、良性前立腺肥大症（BPH）、皮膚の過敏性反応、血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症と再狭窄）、アレルギー喘息、インスリン依存型糖尿病、糖尿病性網膜症、及び糖尿病性腎症のような様々な非悪性疾患より生じる非制御の細胞増殖を阻害するのに有用である。

【 0 0 1 9 】

一般に、本発明の化合物は、クラス I P I 3 - キナーゼ 酵素に対して、特にクラス I a P I 3 - キナーゼ 酵素に対して（P I 3 - キナーゼ に対することが含まれる）強力な阻害活性を保有する一方で、受容体チロシンキナーゼ（例えば、E G F 受容体チロシンキナーゼ及び / 又は V E G F 受容体チロシンキナーゼ）のようなチロシンキナーゼ 酵素に対しても、S r c のような非受容体チロシンキナーゼ に対しても、さほど強力な阻害活性を保有しない。さらに、本発明のある種の化合物は、E G F 受容体チロシンキナーゼ 又は V E G F 受容体チロシンキナーゼ 又は S r c 非受容体チロシンキナーゼ に対するよりも、クラス I P I 3 - キナーゼ 酵素に対して、特にクラス I a P I 3 - キナーゼ 酵素に対して（P I 3 - キナーゼ に対することが含まれる）実質的に優る効力を保有する。そのような化合物は、クラス I P I 3 - キナーゼ 酵素に対して十分な効力を保有するので、それらは、E G F 受容体チロシンキナーゼ にも V E G F 受容体チロシンキナーゼ にも S r c 非受容体チロシンキナーゼ に対してもほとんど活性を示さない一方で、クラス I P I 3 - キナーゼ 酵素を阻害する、特にクラス I a P I 3 - キナーゼ 酵素（P I 3 - キナーゼ が含まれる）を阻害するのに十分な量で使用するすることができる。

【発明の概要】

【 0 0 2 0 】

本発明の 1 つの側面により、式 I :

【 0 0 2 1 】

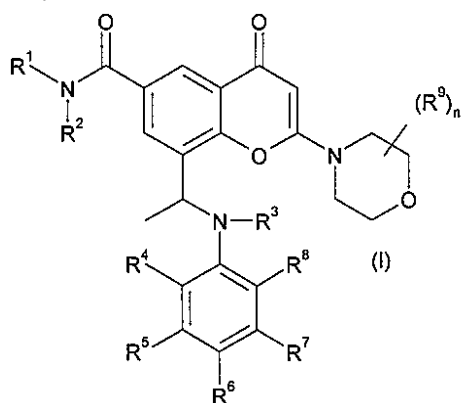
10

20

30

40

## 【化 1】



I

10

## 【 0 0 2 2 】

〔 式中 〕

$R^1$  は、Hであるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、又は(1 - 3 C)アルコキシより独立して選択される1、2又は3の置換基によって置換されていてもよい(1 - 4 C)アルキルであり；

$R^2$  は、(1 - 4 C)アルキル又は(1 - 4 C)アルコキシであり、そのいずれも、ハロゲン、ヒドロキシ、(2 - 3 C)アルケニル、(2 - 3 C)アルキニル、(1 - 3 C)アルコキシ、シアノ、(1 - 3 C)アルキルアミノ、又はジ[(1 - 3 C)アルキル]アミノより独立して選択される1、2又は3の置換基によって置換されていてもよい；又は

20

$R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、酸素、窒素、及びイオウより選択される1又は2のさらなるヘテロ原子を含有してもよい、3 ~ 8 員の窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、ここで環イオウ原子は、酸化されてS - オキシド(複数)を生成してもよく、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、(1 - 3 C)アルキル、(2 - 3 C)アルケニル、(2 - 3 C)アルキニル、(1 - 3 C)アルコキシ、オキソ、ヒドロキシ - (1 - 3 C)アルキル、ハロゲン - (1 - 3 C)アルキル、及び(1 - 3 C)アルコキシ - (1 - 3 C)アルキルより独立して選択される1、2又は3の置換基によって置換されていてもよい；

$R^3$  は、H又は(1 - 3 C)アルキルであり；

$R^4$  と  $R^5$  は、H、ハロゲン、(1 - 3 C)アルキル、(2 - 3 C)アルケニル、(2 - 3 C)アルキニル、(1 - 3 C)アルコキシ、及びシアノより独立して選択される；又は

30

$R^4$  と  $R^5$  は、一緒に、フェニル環、又は5若しくは6員ヘテロシクリル環、又は5若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、ここで該ヘテロシクリル又はヘテロアリール環は、酸素及び窒素より選択される1、2又は3のヘテロ原子を含有し、前記フェニル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール環は、ハロゲン、(1 - 3 C)アルキル、(2 - 3 C)アルケニル、(2 - 3 C)アルキニル、(1 - 3 C)アルコキシ、及びシアノより独立して選択される1、2又は3の置換基によって置換されていてもよい；

$R^6$ 、 $R^7$ 、及び $R^8$  は、H、ハロゲン、(1 - 3 C)アルキル、(2 - 3 C)アルケニル、(2 - 3 C)アルキニル、(1 - 3 C)アルコキシ、及びシアノより独立して選択され；

40

$n$  は、0、1、2、3又は4であり；

それぞれの $R^9$ 基は、(1 - 3 C)アルキルである」のクロメノン誘導体；又はその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 2 3 】

【図 A】実施例 3 . 0 6 b の A 型の X 線粉末回折パターン

【図 B】実施例 3 . 0 6 b の A 型の D S C サーモグラム

【図 C】実施例 3 . 0 6 b の B 型の X 線粉末回折パターン

【図 D】実施例 3 . 0 6 b の B 型の D S C サーモグラム

50



【図 E】実施例 3 . 1 3 b の A 型の X 線粉末回折パターン

【図 F】実施例 3 . 1 3 b の A 型の D S C サーモグラム

【図 G】実施例 3 . 1 3 b の B 型の X 線粉末回折パターン

【図 H】実施例 3 . 1 3 b の B 型の D S C サーモグラム

【図 I】実施例 3 . 1 3 b の B 型の T G A サーモグラム

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 4 】

本明細書において、一般用語「( 1 - 8 C ) アルキル」には、プロピル、イソプロピル、及び tert - ブチルのような直鎖と分岐鎖の両方のアルキル基と、またシクロプロピル、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のような ( 3 - 8 C ) シクロアルキル基、そしてまたシクロプロピルメチル、2 - シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、2 - シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、2 - シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、及び 2 - シクロヘキシルエチルのような ( 3 - 6 C ) シクロアルキル - ( 1 - 2 C ) アルキル基が含まれる。しかしながら、「プロピル」のような個別のアルキル基への言及は直鎖バージョンだけに特定され、「イソプロピル」のような個別の分岐鎖アルキル基への言及は分岐鎖バージョンだけに特定され、「シクロペンチル」のような個別のシクロアルキル基への言及は、5 員環だけに特定される。類似の慣例が他の一般用語に適用され、例えば、( 1 - 6 C ) アルコキシには、( 3 - 6 C ) シクロアルキルオキシ基と、4 ~ 6 の炭素原子を有するシクロアルキル - アルコキシ基、例えば、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、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメトキシ、2 - シクロプロピルエトキシ、シクロブチルメトキシ、2 - シクロブチルエトキシ、及びシクロペンチルメトキシが含まれ；( 1 - 6 C ) アルキルアミノには、( 3 - 6 C ) シクロアルキルアミノ基と、4 ~ 6 の炭素原子を有する N - ( シクロアルキル ) アミノ基、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、2 - シクロプロピルエチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、2 - シクロブチルエチルアミノ、及びシクロペンチルメチルアミノが含まれ；そしてジ [ ( 1 - 6 C ) アルキル ] アミノには、ジ [ ( 3 - 6 C ) シクロアルキル ] アミノ基とジ [ シクロアルキルアルキル ] アミノ基（ここでシクロアルキルアルキル部分は、4 ~ 6 の炭素原子を有する）、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、N - シクロプロピル - N - メチルアミノ、N - シクロブチル - N - メチルアミノ、N - シクロヘキシル - N - エチルアミノ、N - シクロプロピルメチル - N - メチルアミノ、N - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - N - メチルアミノ、及び N - シクロペンチルメチル - N - メチルアミノが含まれる。

【 0 0 2 5 】

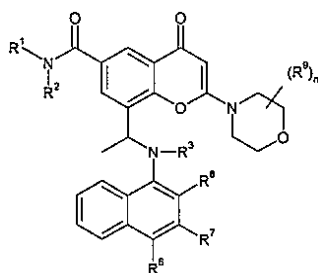
当業者は、本明細書に使用される「( 1 - 6 C ) アルキル」、「( 1 - 4 C ) アルキル」、「( 1 - 3 C ) アルキル」及び「( 1 - 2 C ) アルキル」という用語が、1 ~ 6、1 ~ 4、1 ~ 3、及び 1 ~ 2 の炭素原子をそれぞれ保有する、上記に定義したアルキル基のいずれも意味することを理解されよう。同じ慣例が、例えば、「( 1 - 6 C ) アルコキシ」、「( 1 - 4 C ) アルコキシ」、「( 1 - 3 C ) アルコキシ」及び「( 1 - 2 C ) アルコキシ」といった、本明細書に使用される他の用語にも適用される。

【 0 0 2 6 】

疑念の回避のために言えば、上記に定義されるように、R<sup>4</sup> 基と R<sup>5</sup> 基と一緒に、フェニル環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル環、又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリール環を形成するとき、前記環には、R<sup>4</sup> 基と R<sup>5</sup> 基が付くコアフェニル基の炭素原子が含まれる。例えば、R<sup>4</sup> 基と R<sup>5</sup> 基と一緒にフェニル環を形成するとき、このとき N ( R<sup>3</sup> ) 基へ直接付く環系は、ナフチル環：

【 0 0 2 7 】

## 【化 2】



## 【 0 0 2 8 】

となろう。同様に、上記に定義されるように、 $R^4$  基と  $R^5$  基が一緒に、ピリジニル環を形成するとき、このとき  $N(R^3)$  基へ直接付く環系は、キノリニル又はイソキノリニル環となろう。

## 【 0 0 2 9 】

上記に定義される式 I の化合物のあるものが 1 以上の不斉炭素原子により光学活性又はラセミの形態で存在し得る限りにおいて、本発明には、その定義において、ホスホイノシチド (PI) 3 - キナーゼ阻害活性を保有するそのようななどの光学活性又はラセミ型も含まれると理解されたい。光学活性型の合成は、当該技術分野でよく知られた有機化学の標準技術によって、例えば、光学活性のある出発材料からの合成によるか又はラセミ型の分割によって行ってよい。同様に、上記の活性は、標準実験技術を使用して評価してよい。

## 【 0 0 3 0 】

本明細書に記載の化合物の特別なエナンチオマーは、該化合物の他のエナンチオマーより活性であり得る。例えば、実施例 3 . 0 6 の表題化合物の (+) エナンチオマー (即ち、実施例 3 . 0 6 a の化合物、ここで (+) は、実施例 3 . 0 6 a に記載の条件を使用して測定される旋光性を表す) は、より弱い活性を有するエナンチオマーである。疑念の回避のために言えば、件のキラル中心は、メチル基と -  $N(R^3)$  フェニル ( $R^4$ ) ( $R^5$ ) ( $R^6$ ) ( $R^7$ ) ( $R^8$ ) 基が付く炭素原子である。

## 【 0 0 3 1 】

従って、本発明のさらなる側面では、メチル基と -  $N(R^3)$  フェニル ( $R^4$ ) ( $R^5$ ) ( $R^6$ ) ( $R^7$ ) ( $R^8$ ) 基が付くキラル中心が (R) - 立体化学配置にある、式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を提供する。本発明のさらなる側面では、メチル基と -  $N(R^3)$  フェニル ( $R^4$ ) ( $R^5$ ) ( $R^6$ ) ( $R^7$ ) ( $R^8$ ) 基が付くキラル中心が (S) - 立体化学配置にある、式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を提供する。

## 【 0 0 3 2 】

本発明のさらなる側面により、鏡像体過剰率 (% ee) が 95 以上、98 % 以上、又は 99 % 以上である単一のエナンチオマーである、式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を提供する。本発明のこの側面の 1 つの態様において、メチル基と -  $N(R^3)$  フェニル ( $R^4$ ) ( $R^5$ ) ( $R^6$ ) ( $R^7$ ) ( $R^8$ ) 基が付くキラル中心は、(R) - 立体化学配置にある。本発明のこの側面のさらなる態様において、メチル基と -  $N(R^3)$  フェニル ( $R^4$ ) ( $R^5$ ) ( $R^6$ ) ( $R^7$ ) ( $R^8$ ) 基が付くキラル中心は、(S) - 立体化学配置にある。

## 【 0 0 3 3 】

本発明のさらなる側面により、鏡像体過剰率 (% ee) が 95 以上、98 % 以上、又は 99 % 以上である単一のエナンチオマーである、式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物を提供する。簡便にも、この単一のエナンチオマーは、99 % 以上の鏡像体過剰率 (% ee) で存在する。本発明のこの側面の 1 つの態様において、メチル基と -  $N(R^3)$  フェニル ( $R^4$ ) ( $R^5$ ) ( $R^6$ ) ( $R^7$ ) ( $R^8$ ) 基が付くキラル中心は、(R) - 立体化学配置にある。本発明のこの側面のさらなる態様において、メチル基と -  $N(R^3)$  フェニル ( $R^4$ )

10

20

30

40

50

(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)基が付くキラル中心は、(S) - 立体化学配置にある。

【0034】

式(I)のある化合物は、多形性を示す場合がある。本発明には、ホスホイノシチド(P I)3 - キナーゼ活性の阻害に有用な特性をその型が保有する、あらゆる多形型又はその混合物が含まれると理解されて、当該技術分野では、下記に記載の標準試験によって、ある多形型のホスホイノシチド(P I)3 - キナーゼ活性の阻害の効力を定量する方法がよく知られている。

【0035】

結晶性の材料は、X線粉末回折(以下、XRPD)分析、示差走査熱量測定法(以下、DSC)、熱重量分析(以下、TGA)、拡散反射赤外フーリエ変換(DRIFT)分光法、近赤外線(NIR)分光法、溶液及び/又は固体状態核磁気共鳴分光法のような慣用の技術を使用して分析し得ることが一般的に知られている。このような結晶性材料の水分含量は、カールフィッシャー分析によって定量してよい。

【0036】

1例として、実施例3.06bの化合物は、多形性を示して、2種の結晶型が同定された。

従って、本発明のさらなる側面は、(-)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミドのA型であり、ここで化学名の(-)-は、実施例3.06bに記載の条件を使用して測定される旋光性を表す。

【0037】

従って、本発明のさらなる側面は、(-)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミドのB型である。

【0038】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが約2θ = 7.9°にあるX線粉末回折パターンを有する、(-)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0039】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが約2θ = 16.7°にあるX線粉末回折パターンを有する、(-)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0040】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが約2θ = 7.9°及び16.7°にあるX線粉末回折パターンを有する、(-)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0041】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが約2θ = 7.9、16.7、20.3、19.3、13.2、7.2、19.5、17.9、23.0、5.0°にあるX線粉末回折パターンを有する、(-)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0042】

本発明のさらなる側面により、図面Aに示すX線粉末回折パターンと実質的に同じX線粉末回折パターンを有する、(-)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カル

ボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0043】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが $2\theta = 7.9^\circ$  プラス又はマイナス $0.5^\circ$  2にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0044】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが $2\theta = 16.7^\circ$  プラス又はマイナス $0.5^\circ$  2にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

10

【0045】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが $2\theta = 7.9^\circ$  及び $16.7^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供し、ここで前記数値は、プラス又はマイナス $0.5^\circ$  2であってよい。

【0046】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが $2\theta = 7.9^\circ$ 、 $16.7^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $7.2^\circ$ 、 $19.5^\circ$ 、 $17.9^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 、 $5.0^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供し、ここで前記数値は、プラス又はマイナス $0.5^\circ$  2であってよい。

20

【0047】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが $2\theta = 7.9^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0048】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが $2\theta = 16.7^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

30

【0049】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが $2\theta = 7.9^\circ$  及び $16.7^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0050】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが $2\theta = 7.9^\circ$ 、 $16.7^\circ$ 、 $20.3^\circ$ 、 $19.3^\circ$ 、 $13.2^\circ$ 、 $7.2^\circ$ 、 $19.5^\circ$ 、 $17.9^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 、 $5.0^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

40

【0051】

本発明のさらなる側面により、図面Aに示すX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

50

## 【 0 0 5 2 】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが約  $2\theta = 20.7^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

## 【 0 0 5 3 】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが約  $2\theta = 13.8^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

10

## 【 0 0 5 4 】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが約  $2\theta = 20.7^\circ$  及び  $13.8^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

## 【 0 0 5 5 】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが約  $2\theta = 20.7^\circ$ 、 $13.8^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.4^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $8.5^\circ$ 、 $22.4^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

20

## 【 0 0 5 6 】

本発明のさらなる側面により、図面Cに示すX線粉末回折パターンと実質的に同じX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

## 【 0 0 5 7 】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが  $2\theta = 20.7^\circ$  プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

30

## 【 0 0 5 8 】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが  $2\theta = 13.8^\circ$  プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

## 【 0 0 5 9 】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが  $2\theta = 20.7^\circ$  及び  $13.8^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供し、ここで前記数値は、プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  であってよい。

40

## 【 0 0 6 0 】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが  $2\theta = 20.7^\circ$ 、 $13.8^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.4^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $8.5^\circ$ 、 $22.4^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供し、ここで前記数値は、プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  であってよい。

## 【 0 0 6 1 】

50

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが $2\theta = 20.7^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0062】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが $2\theta = 13.8^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0063】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが $2\theta = 20.7^\circ$ 及び $13.8^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0064】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが $2\theta = 20.7^\circ$ 、 $13.8^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.4^\circ$ 、 $10.7^\circ$ 、 $8.5^\circ$ 、 $22.4^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0065】

本発明のさらなる側面により、図面Cに示すようなX線粉末回折パターンを有する、( ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0066】

多形性を示す化合物のさらなる例は、実施例3.13bの化合物である。

従って、本発明のさらなる側面は、( ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドのA型であり、ここで化学名の( ) - は、実施例3.13bに記載の条件を使用して測定される旋光性を表す。

【0067】

従って、本発明のさらなる側面は、( ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドのB型である。

【0068】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが約 $2\theta = 20.0^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0069】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが約 $2\theta = 18.0^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

【0070】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが約 $2\theta = 20.0^\circ$ 及び $18.0^\circ$ にあるX線粉末回折パターンを有する、( ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

## 【0071】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが約  $2\theta = 20.0, 18.0, 14.0, 19.4, 23.2, 23.8, 10.8, 19.1, 11.2, 27.8^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

## 【0072】

本発明のさらなる側面により、図面Eに示すX線粉末回折パターンと実質的に同じX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

10

## 【0073】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが  $2\theta = 20.0^\circ$  プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  以内にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

## 【0074】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが  $2\theta = 18.0^\circ$  プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  以内にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

20

## 【0075】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが  $2\theta = 20.0^\circ$  及び  $18.0^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供し、ここで前記数値は、プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  以内であってよい。

## 【0076】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが  $2\theta = 20.0, 18.0, 14.0, 19.4, 23.2, 23.8, 10.8, 19.1, 11.2, 27.8^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供し、ここで前記数値は、プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  以内であってよい。

30

## 【0077】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが  $2\theta = 20.0^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

## 【0078】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが  $2\theta = 18.0^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

40

## 【0079】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが  $2\theta = 20.0^\circ$  及び  $18.0^\circ$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、A型を提供する。

## 【0080】

50

本発明のさらなる側面により、特異ピークが  $2\theta = 20.0$ 、 $18.0$ 、 $14.0$ 、 $9.4$ 、 $23.2$ 、 $23.8$ 、 $10.8$ 、 $19.1$ 、 $11.2$ 、 $27.8^\circ$  にある X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、A 型を提供する。

【0081】

本発明のさらなる側面により、図面 E に示すような X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、A 型を提供する。

10

【0082】

本発明のさらなる側面により、少なくとも 1 つの特異ピークが約  $2\theta = 6.2^\circ$  にある X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、B 型を提供する。

【0083】

本発明のさらなる側面により、少なくとも 1 つの特異ピークが約  $2\theta = 7.0^\circ$  にある X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、B 型を提供する。

20

【0084】

本発明のさらなる側面により、少なくとも 2 つの特異ピークが約  $2\theta = 6.2^\circ$  及び  $7.0^\circ$  にある X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、B 型を提供する。

【0085】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが約  $2\theta = 6.2$ 、 $7.0$ 、 $10.3$ 、 $22.4$ 、 $15.9$ 、 $20.4$ 、 $27.2$ 、 $12.4$ 、 $18.7$ 、 $12.8^\circ$  にある X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、B 型を提供する。

30

【0086】

本発明のさらなる側面により、図面 G に示す X 線粉末回折パターンと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、B 型を提供する。

【0087】

本発明のさらなる側面により、少なくとも 1 つの特異ピークが  $2\theta = 6.2^\circ$  プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  にある X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、B 型を提供する。

40

【0088】

本発明のさらなる側面により、少なくとも 1 つの特異ピークが  $2\theta = 7.0^\circ$  プラス又はマイナス  $0.5^\circ$  にある X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドの結晶型、B 型を提供する。

【0089】

本発明のさらなる側面により、少なくとも 2 つの特異ピークが  $2\theta = 6.2^\circ$  及び  $7.0^\circ$  にある X 線粉末回折パターンを有する、 $(-)-N,N$ -ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(2,3,5-トリフルオロフェニルアミノ)エチル)-4H

50



- クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供し、ここで前記数値は、プラス又はマイナス  $0.5^{\circ}2$  であってよい。

【0090】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが  $2\theta = 6.2^{\circ}$ 、 $7.0^{\circ}$ 、 $10.3^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ}$ 、 $20.4^{\circ}$ 、 $27.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ}$ 、 $12.8^{\circ}$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供し、ここで前記数値は、プラス又はマイナス  $0.5^{\circ}2$  であってよい。

【0091】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが  $2\theta = 6.2^{\circ}$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0092】

本発明のさらなる側面により、少なくとも1つの特異ピークが  $2\theta = 7.0^{\circ}$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0093】

本発明のさらなる側面により、少なくとも2つの特異ピークが  $2\theta = 6.2^{\circ}$  及び  $7.0^{\circ}$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0094】

本発明のさらなる側面により、特異ピークが  $2\theta = 6.2^{\circ}$ 、 $7.0^{\circ}$ 、 $10.3^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ}$ 、 $20.4^{\circ}$ 、 $27.2^{\circ}$ 、 $12.4^{\circ}$ 、 $18.7^{\circ}$ 、 $12.8^{\circ}$  にあるX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0095】

本発明のさらなる側面により、図面Gに示すようなX線粉末回折パターンを有する、( - ) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2, 3, 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドの結晶型、B型を提供する。

【0096】

X線粉末回折パターンの  $2\theta$  値は、機械ごとに、又は試料ごとにわずかに変化する場合があるので、引用される数値を絶対的なものとして解釈してはならないことが理解されよう。

【0097】

測定条件（使用する機器又は機械のような）に依存して、1以上の測定誤差を有するX線粉末回折パターンが入手され得ることが知られている。特に、X線粉末回折パターンの強度は、測定条件に依存して変動する場合があることが一般的に知られている。故に、上記に記載した本発明の結晶型は、他に述べなければ、図面A、C、E及びGに示されるX線粉末回折パターンに同一なX線粉末回折パターンを提供する結晶に限定されず、そしてこれらの図面に示されるものと実質的に同じX線粉末回折パターンを提供するどの結晶も本発明の範囲に含まれると理解されたい。X線粉末回折の技術分野の当業者は、X線粉末回折パターンの実質的な同一性を判定することが可能である。

【0098】

X線粉末回折の技術分野の当業者であれば、ピークの相対強度が、例えば、30ミクロ

10

20

30

40

50

ンより大きいサイズの粒子と非ユニタリアスペクト比によって影響を受ける可能性があり、これが試料の分析に影響を及ぼす場合があることも理解されよう。当業者はまた、回折計において試料が載る正確な高さと同折計のゼロ校正によって反射の位置が影響を受ける可能性があることも理解されよう。試料の表面の平面性もわずかな影響を及ぼす場合がある。従って、提示される回折パターンデータを絶対的な数値とみなしてはならない (Jenkins, R & Snyder, R. L. 「X線粉末回折測定入門 (Introduction to X-Ray Powder Diffraction)」 John Wiley & Sons 1996; Bunn, C. W. (1948) 「化学結晶学 (Chemical Crystallography)」クラarendon・プレス、ロンドン; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974) 「X線回折法 (X-Ray Diffraction Procedures)」を参照のこと)。

【0099】

10

一般に、X線粉末回折図における回折角の測定誤差は、ほぼプラス又はマイナス0.5° (2°) であり、X線粉末回折データについて考慮するときには、そのような度合いの測定誤差を斟酌すべきである。さらに、実験条件と試料調製 (好ましい配向) に依存して強度が変動する場合があることを理解されたい。

【0100】

本発明の特別な化合物は、実施例のそれぞれとその医薬的に許容される塩 (複数) であって、これらのそれぞれが本発明のさらに独立した側面を提供する。

本発明のさらなる側面により、本明細書に開示するような実施例のいずれにも従うことによって入手可能である、式Iのクロメノン誘導体を提供する。

【0101】

20

さらなる特徴は、本明細書で明確化する範囲のいずれでもあるが、但し、実施例1.00、2.00、3.00、4.00等のような特定の実施例は、個別に権利を放棄する。

上記に定義される式Iのある種の化合物は、互変異性の現象を明示する場合があると理解されたい。本発明には、その定義において、ホスホイノシチド (PI) 3-キナーゼ阻害活性を保有するそのようななどの互変異性型又はその混合物も含まれ、式図内で利用されるか又は実施例で命名されるどの1つの互変異性型にも限定されないことを理解されたい。一般に、以下に続く実施例では、そして以下に続く関連の式図では、そのような互変異性型の唯1つが命名されるか又は提示される。

【0102】

上記した一般基に適したものには、以下に示すものが含まれる。

30

式IのR<sup>1</sup>基及びR<sup>2</sup>基によって形成される3~8員の窒素含有ヘテロシクリル環系に適したものは、例えば、酸素、窒素、及びイオウより選択される1又は2のさらなるヘテロ原子を含有してもよい、窒素含有非芳香族の飽和又は部分飽和3~8員環であって、ここで環イオウ原子は、酸化されてS-オキシド (複数) を形成してもよい。好適な例には、アゼパニル、オキサゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、1,1-ジオキソテトラヒドロ-1,4-チアジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、又はテトラヒドロピリミジニルが含まれる。特別な化合物の群において、ヘテロシクリル環の特別な例には、アゼパニル、オキサゼパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、そして特に、アゼパン-1-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、及びピペラジン-1-イルが含まれる。

40

【0103】

式IのR<sup>4</sup>基及びR<sup>5</sup>基によって形成される5若しくは6員ヘテロシクリル環に適したものは、例えば、酸素及び窒素より選択される1、2又は3のヘテロ原子を含有する、非芳香族の飽和又は部分飽和5若しくは6員環である。好適な例には、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジ

50

ニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、又はテトラヒドロピリミジニルが含まれる。

#### 【0104】

式 I の  $R^4$  基及び  $R^5$  基によって形成される 5 若しくは 6 員ヘテロアリアル環に適したものは、例えば、酸素及び窒素より選択される 1、2 又は 3 の環ヘテロ原子がある、芳香族の 5 若しくは 6 員単環式環である。好適な例には、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又は 1, 3, 5 - トリアジニルが含まれる。

10

#### 【0105】

「R」基 ( $R^1 \sim R^9$ ) のいずれにも適したものには、例えば、以下が含まれる。

- ・ハロゲノ：フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨード；
- ・(1 - 8 C) アルキル：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、及び 2 - シクロプロピルエチル；
- ・(2 - 8 C) アルケニル：ビニル、イソプロペニル、アリル、及びブト - 2 - エニル；
- ・(2 - 8 C) アルキニル：エチニル、2 - プロピニル、及びブト - 2 - イニル；
- ・(1 - 6 C) アルコキシ：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、及びブトキシ；
- ・(1 - 6 C) アルキルアミノ：メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、及びブチルアミノ；
- ・ジ[(1 - 6 C) アルキル]アミノ：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノ、及びジイソプロピルアミノ；
- ・ハロゲノ - (1 - 6 C) アルキル：クロロメチル、2 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、1 - クロロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、3 - フルオロプロピル、3 - クロロプロピル、3, 3 - ジフルオロプロピル、及び 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル；
- ・ヒドロキシ - (1 - 6 C) アルキル：ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - ヒドロキシエチル、及び 3 - ヒドロキシプロピル；並びに
- ・(1 - 6 C) アルコキシ - (1 - 6 C) アルキル：メトキシメチル、エトキシメチル、1 - メトキシエチル、2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル、及び 3 - メトキシプロピル

20

30

式 I の化合物の好適な医薬的に許容される塩は、例えば、式 I の化合物の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、又はクエン酸のような無機又は有機酸との酸付加塩；又は、例えば、十分に酸性である式 I の化合物の塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩のようなアルカリ又はアルカリ土類金属の塩、又はアンモニウム塩、又はメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン、又はトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミンのような有機塩基との塩である。式 I の化合物のさらに好適な医薬的に許容される塩は、例えば、式 I の化合物の投与後にヒト又は動物の体内で形成される塩である。

40

#### 【0106】

式 I の化合物の好適な医薬的に許容される溶媒和物も、本発明の側面を形成するとさらに理解されたい。好適な医薬的に許容される溶媒和物は、例えば、ヘミ水和物、一水和物、二水和物、又は三水和物、又はその代替量のような水和物である。

#### 【0107】

式 I の化合物の好適な医薬的に許容されるプロドラッグも、本発明の側面を形成するとさらに理解されたい。従って、本発明の化合物は、ヒト又は動物の体内で分解されて本発明の化合物を放出する化合物であるプロドラッグの形態で投与してよい。プロドラッグは、本発明の化合物の物理特性及び/又は薬物動態特性を改変するために使用してよい。プ

50

ロドラッグは、特性修飾基を付けることができる好適な基又は置換基を本発明の化合物が含有するときに生成することができる。プロドラッグの例には、式 I の化合物中のカルボキシ基又はヒドロキシ基で形成し得る *in vivo* 切断可能エステル誘導体と、式 I の化合物中のカルボキシ基又はアミノ基で形成し得る *in vivo* 切断可能アミド誘導体が含まれる。

【0108】

従って、本発明には、有機合成によって利用可能になる場合と、ヒト又は動物の体内においてそのプロドラッグの切断により利用可能になる場合の、上記に定義される式 I の化合物が含まれる。従って、本発明には、有機合成的手段によって生成される式 I の化合物と、また、ヒト又は動物の体内において前駆体化合物の代謝により産生されるような化合物が含まれ、即ち、式 I の化合物は、合成により生成される化合物であっても、代謝的に産生される化合物であってもよい。

10

【0109】

式 I の化合物の好適な医薬的に許容されるプロドラッグは、望まれない薬理活性も不当な毒性も有さずにヒト又は動物の身体への投与に適しているという妥当な医学的判断に基づくものである。

【0110】

例えば、以下の文献には、様々な形態のプロドラッグが記載されている。

a) 「Methods in Enzymology (酵素学の方法)」42巻、309-396頁、K. Widder et al. 監修 (アカデミックプレス、1985)

20

b) 「Design of Pro-drugs (プロドラッグの設計)」H. Bundgaard 監修 (エルセヴィエ、1985) ;

c) 「A Textbook of Drug Design and Development (医薬品の設計及び開発教程)」Krogsgaard-Larsen 及び H. Bundgaard 監修、第5章「Design and Application of Pro-drugs (プロドラッグの設計及び応用)」H. Bundgaard 著、p. 113-191 (1991) ;

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992) ;

e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ;

f) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984) ;

g) T. Higuchi and V. Stella, 「Pro-Drugs as Novel Delivery Systems (新規送達系としてのプロドラッグ)」A. C. S. シンポジウムシリーズ、14巻 ; 及び

30

h) E. Roche (監修者)、「Bioreversible Carriers in Drug Design (ドラッグデザインにおける生可逆性担体)」ペルガモンプレス、1987。

【0111】

カルボキシ基を保有する式 I の化合物の好適な医薬的に許容されるプロドラッグは、例えば、その *in vivo* 切断可能エステルである。カルボキシ基を含有する式 I の化合物の *in vivo* 切断可能エステルは、例えば、ヒト又は動物の体内で切断されて元の酸を産生する医薬的に許容されるエステルである。カルボキシに適した医薬的に許容されるエステルには、メチル、エチル、及び *tert*-ブチルのような (1-6C) アルキルエステル、メトキシメチルエステルのような (1-6C) アルコキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステルのような (1-6C) アルカノイルオキシメチルエステル、3-フタリジルエステル、シクロペンチルカルボニルオキシメチル及び1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステルのような (3-8C) シクロアルキルカルボニルオキシ- (1-6C) アルキルエステル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチルエステルのような2-オキソ-1,3-ジオキサレニルメチルエステル、及び、メトキシカルボニルオキシメチル及び1-メトキシカルボニルオキシエチルエステルのような (1-6C) アルコキシカルボニルオキシ- (1-6C) アルキルエステルが含まれる。

40

【0112】

ヒドロキシ基を保有する式 I の化合物の好適な医薬的に許容されるプロドラッグは、例えば、その *in vivo* 切断可能エステル又はエーテルである。ヒドロキシ基を含有する式

50

I の化合物の *in vivo* 切断可能エステル又はエーテルは、例えば、ヒト又は動物の体内で切断されて元のヒドロキシ化合物を産生する医薬的に許容されるエステル又はエーテルである。ヒドロキシに適した医薬的に許容されるエステル形成基には、リン酸エステル（ホスホロアミド環式エステルを含めて）のような無機エステルが含まれる。ヒドロキシ基に適したさらなる医薬的に許容されるエステル形成基には、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、及び置換ベンゾイル及びフェニルアセチル基のような（1 - 10 C）アルカノイル基、エトキシカルボニルのような（1 - 10 C）アルコキシカルボニル基、N, N - [ジ（1 - 4 C）アルキル]カルバモイル、2 - ジアルキルアミノアセチル、及び2 - カルボキシアセチル基が含まれる。フェニルアセチル及びベンゾイル基上の環置換基の例には、アミノメチル、N - アルキルアミノメチル、N, N - ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン - 1 - イルメチル、及び4 - （1 - 4 C）アルキルピペラジン - 1 - イルメチルが含まれる。ヒドロキシ基に適した医薬的に許容されるエーテル形成基には、アセトキシメチル及びピバロイルオキシメチル基のような - アシルオキシアルキル基が含まれる。

#### 【0113】

カルボキシ基を保有する式 I の化合物の好適な医薬的に許容されるプロドラッグは、例えば、その *in vivo* 切断可能アミド、例えば、アンモニアのようなアミン、メチルアミンのような（1 - 4 C）アルキルアミン、ジメチルアミン、N - エチル - N - メチルアミン、又はジエチルアミンのようなジ（1 - 4 C）アルキルアミン、2 - メトキシエチルアミンのような（1 - 4 C）アルコキシ - （2 - 4 C）アルキルアミン、ベンジルアミンの

#### 【0114】

アミノ基を保有する式 I の化合物の好適な医薬的に許容されるプロドラッグは、例えば、その *in vivo* 切断可能アミド誘導体である。アミノ基からの好適な医薬的に許容されるアミドには、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル及び置換ベンゾイル、及びフェニルアセチル基のような（1 - 10 C）アルカノイル基と形成されるアミドが含まれる。フェニルアセチル及びベンゾイル基上の環置換基の例には、アミノメチル、N - アルキルアミノメチル、N, N - ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン - 1 - イルメチル、及び4 - （1 - 4 C）アルキルピペラジン - 1 - イルメチルが含まれる。

#### 【0115】

式 I の化合物の *in vivo* 効果は、式 I の化合物の投与後にヒト又は動物の体内で生成される1以上の代謝産物により一部発揮される可能性がある。上記に述べたように、式 I の化合物の *in vivo* 効果は、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝により発揮されてもよい。

#### 【0116】

疑念の回避のために言えば、本明細書において、ある基が「上記に定義される（herein before defined）」又は「上記に定義された（defined hereinbefore）」によって修飾される場合、前記基には、最初に出現する最も広い定義だけでなく、その基に特別な定義の各自及び全部も含まれると理解されたい。

#### 【0117】

本発明の特別な新規化合物には、例えば、式 I のクロメノン誘導体、又はその医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、他に述べなければ、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $n$ 、及び $R^9$ のそれぞれは、上記に、又は下記のパラグラフ（a）～（i i）に定義される意味のいずれも有する：

- （a）  $R^1$  は、H又は（1 - 4 C）アルキルである；
- （b）  $R^1$  は、Hである；
- （c）  $R^1$  は、（1 - 4 C）アルキルである；
- （d）  $R^1$  は、メチル、又はエチルである；

- (e)  $R^1$  は、H、メチル、又はエチルである；
- (f)  $R^1$  は、メチルである；
- (g)  $R^2$  は、ハロゲノ、ヒドロキシ、(1 - 3 C) アルコキシ、シアノ、(1 - 3 C) アルキルアミノ、又はジ[(1 - 3 C) アルキル] アミノによって置換されていてもよい、(1 - 4 C) アルキルである；
- (h)  $R^2$  は、ハロゲノ、ヒドロキシ、(1 - 3 C) アルコキシ、又はジ[(1 - 3 C) アルキル] アミノによって置換されていてもよい、(1 - 3 C) アルキルである；
- (i)  $R^2$  は、ハロゲノ、ヒドロキシ、メトキシ、又はN, N - ジメチルアミノによって置換されていてもよい、(1 - 3 C) アルキルである；
- (j)  $R^2$  は、メチル、エチル、プロピル、2 - フルオロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - メトキシエチル、3 - メトキシプロピル、シクロプロピルメチル、又は1 - (N, N - ジメチルアミノ) エチルである； 10
- (k)  $R^2$  は、メチルである；
- (l)  $R^1$  と  $R^2$  は、ともにメチルである；
- (m)  $R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、酸素、窒素、及びイオウより選択される、1のさらなるヘテロ原子を含有してもよい4 ~ 7員の窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、ここで環イオウ原子は、酸化されてS - オキシド(複数)を形成してもよく、前記環は、ハロゲノ、ヒドロキシ、(1 - 3 C) アルキル、(1 - 3 C) アルコキシ、又はヒドロキシ - (1 - 3 C) アルキルによって置換されていてもよい；
- (n)  $R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、アゼパニル、オキサゼパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、及びピペラジニルより選択される窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、前記環は、ハロゲノ、ヒドロキシ、(1 - 3 C) アルキル、(1 - 3 C) アルコキシ、又はヒドロキシ - (1 - 3 C) アルキルによって置換されていてもよい； 20
- (o)  $R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、アゼパン - 1 - イル、1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、及びピペラジン - 1 - イルより選択される窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、前記環は、ハロゲノ、ヒドロキシ、(1 - 3 C) アルキル、(1 - 3 C) アルコキシ、又はヒドロキシ - (1 - 3 C) アルキルによって置換されていてもよい； 30
- (p)  $R^3$  は、H又はメチルである；
- (q)  $R^3$  は、Hである；
- (r)  $R^3$  は、メチルである；
- (s)  $R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H、ハロゲノ、(1 - 3 C) アルキル、(2 - 3 C) アルケニル、(2 - 3 C) アルキニル、(1 - 3 C) アルコキシ、及びシアノより選択される；
- (t)  $R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、エチニル、メトキシ、及びシアノより選択される；
- (u)  $R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H又はハロゲノより選択される；
- (v)  $R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H、フルオロ、又はクロロより選択される； 40
- (w)  $R^6$ 、 $R^7$ 、及び $R^8$  は、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、エチニル、メトキシ、及びシアノより選択される；
- (x)  $R^6$ 、 $R^7$ 、及び $R^8$  は、独立して、H又はハロゲノより選択される；
- (y)  $R^6$  がHであって、 $R^7$  と  $R^8$  は、独立して、H、フルオロ、又はクロロより選択される；
- (z)  $R^6$  と  $R^8$  がHであって、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^7$  は、ハロゲノである；
- (aa)  $R^6$  と  $R^8$  がHであって、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^7$  は、フルオロである；
- (bb)  $R^4$ 、 $R^6$ 、及び $R^8$  がHであって、 $R^5$  と  $R^7$  は、ハロゲノである；
- (cc)  $R^4$ 、 $R^6$ 、及び $R^8$  がHであって、 $R^5$  と  $R^7$  は、フルオロである；
- (dd) nは、0である； 50

- ( e e ) n は、0 又は 1 である ;  
 ( f f ) n は、1 である ;  
 ( g g ) R<sup>9</sup> は、メチル又はエチルである ;  
 ( h h ) R<sup>9</sup> は、メチルである ; 又は  
 ( i i ) n が 1 であって、R<sup>9</sup> は、モルホリン環の 2 位に位置するメチル基である。

## 【 0 1 1 8 】

本発明の化合物の具体的なグループは、上記の式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩であって、

R<sup>1</sup> が H 又は ( 1 - 4 C ) アルキルであり ;

R<sup>2</sup> は、ハロゲン、ヒドロキシ、( 1 - 3 C ) アルコキシ、シアノ、( 1 - 3 C ) アルキルアミノ、又はジ [ ( 1 - 3 C ) アルキル ] アミノによって置換されていてもよい ( 1 - 4 C ) アルキルである ; 又は

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、一緒に、酸素、窒素、及びイオウより選択される 1 のさらなるヘテロ原子を含有してもよい 4 ~ 7 員の窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、ここで環イオウ原子は、酸化されて S - オキシド ( 複数 ) を形成してもよく、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、( 1 - 3 C ) アルキル、( 1 - 3 C ) アルコキシ、又はヒドロキシ - ( 1 - 3 C ) アルキルによって置換されていてもよい ;

R<sup>3</sup> は、H 又はメチルであり ;

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、独立して、H、ハロゲン、( 1 - 3 C ) アルキル、( 2 - 3 C ) アルケニル、( 2 - 3 C ) アルキニル、( 1 - 3 C ) アルコキシ、及びシアノより選択され ;

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> は、独立して、H、ハロゲン、( 1 - 3 C ) アルキル、( 2 - 3 C ) アルケニル、( 2 - 3 C ) アルキニル、( 1 - 3 C ) アルコキシ、及びシアノより選択され ;

n は、0 である。

## 【 0 1 1 9 】

本発明の化合物のさらに特別な群は、上記の式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩であって、

R<sup>1</sup> が、H、メチル、又はエチルであり ;

R<sup>2</sup> は、ハロゲン、ヒドロキシ、( 1 - 3 C ) アルコキシ、シアノ、( 1 - 3 C ) アルキルアミノ、又はジ [ ( 1 - 3 C ) アルキル ] アミノによって置換されていてもよい ( 1 - 4 C ) アルキルである ; 又は

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、一緒に、アゼパニル、オキサゼパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、及びピペラジニルより選択される窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、( 1 - 3 C ) アルキル、( 1 - 3 C ) アルコキシ、又はヒドロキシ - ( 1 - 3 C ) アルキルによって置換されていてもよい ;

R<sup>3</sup> は、H であり ;

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、独立して、H、フルオロ、又はクロロより選択され ;

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> は、独立して、H 又はハロゲンより選択され ;

n は、0 である。

## 【 0 1 2 0 】

本発明の化合物のさらに特別な群は、上記の式 I のクロメノン誘導体であって、

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が、好適にも、上記のパラグラフ ( a ) ~ ( g ) と ( m ) ~ ( o ) のいずれにも定義される通りであり ;

R<sup>3</sup> は、好適にも、上記のパラグラフ ( p ) ~ ( q ) のいずれの 1 つにも定義される通りであり ;

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、好適にも、上記のパラグラフ ( s )、( u ) ~ ( v ) のいずれの 1 つにも定義される通りであり、そして特に上記のパラグラフ ( u ) ~ ( v ) のいずれの 1 つにも定義される通りであり ;

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> は、好適にも、上記のパラグラフ ( x ) ~ ( y ) のいずれかの 1

10

20

30

40

50

つにも定義される通りであり；そして

n は、好適にも、上記のパラグラフ ( d d ) に定義される通りである。

#### 【 0 1 2 1 】

本発明の化合物のさらに特別な群は、上記の式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩（複数）であって、

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が、好適にも、上記のパラグラフ ( a ) ~ ( o ) のいずれにも定義される通りであり、特に上記のパラグラフ ( l ) に定義される通りであり；

R<sup>3</sup> は、好適にも、上記のパラグラフ ( p ) ~ ( r ) のいずれの 1 つにも定義される通りであり；

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、好適にも、上記のパラグラフ ( s ) ~ ( v ) のいずれの 1 つにも定義される通りであり、特に上記のパラグラフ ( v ) に定義される通りであり；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> は、好適にも、上記のパラグラフ ( w ) ~ ( c c ) のいずれの 1 つにも定義される通りであり、そして特に上記のパラグラフ ( z ) ~ ( c c ) のいずれの 1 つにも定義される通りであり；そして

n と R<sup>9</sup> は、好適にも、上記のパラグラフ ( d d ) ~ ( i i ) のいずれの 1 つにも定義される通りである。

#### 【 0 1 2 2 】

本発明の化合物のさらに特別な群は、上記の式 I のクロメノン誘導体；又はその医薬的に許容される塩であって、

R<sup>1</sup> が、H、メチル、又はエチルであり；

R<sup>2</sup> は、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、2 - フルオロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - メトキシエチル、3 - メトキシプロピル、又は 2 - (ジメチルアミノ) エチルである；又は

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、一緒に、アゼパン - 1 - イル、1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル、アゼチジン - 1 - イル、3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、( 2 R ) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、( 2 S ) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、4 - メトキシピペリジン - 1 - イル、ペラジン - 1 - イル、又は 4 - メチルペラジン - 1 - イルより選択される、置換されていてもよい窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し；

R<sup>3</sup> は、H 又はメチルであり；

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、独立して、H、フルオロ、又はクロロより選択され；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> は、独立して、H、フルオロ、又はクロロより選択され；

n は、0 である。

#### 【 0 1 2 3 】

本発明の化合物のさらに特別な群は、上記の式 I のクロメノン誘導体；又はその医薬的に許容される塩であって、

R<sup>1</sup> がメチルであり；

R<sup>2</sup> は、メチルである；又は

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> は、一緒に、ピロリジン - 1 - イル環を形成する；

R<sup>3</sup> は、H であり；

R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> は、独立して、H 又はフルオロより選択され；

R<sup>6</sup> は、H であり；

R<sup>7</sup> と R<sup>8</sup> は、独立して、H、フルオロ、又はクロロより選択され；

n は、0 である。

#### 【 0 1 2 4 】

本発明の化合物の特別な群は、上記の式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩であって、

R<sup>1</sup> が、H 又は ( 1 - 4 C ) アルキルであり；



$R^2$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、(1-3C)アルコキシ、シアノ、(1-3C)アルキルアミノ、又はジ[(1-3C)アルキル]アミノによって置換されていてもよい(1-4C)アルキルである；又は

$R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、酸素、窒素、及びイオウより選択される1のさらなるヘテロ原子を含有してもよい4~7員の窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、ここで環イオウ原子は、酸化されて、S-オキシド(複数)を形成してもよく、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、(1-3C)アルキル、(1-3C)アルコキシ、又はヒドロキシ-(1-3C)アルキルによって置換されていてもよい；

$R^3$  は、H又はメチルであり；

$R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H、ハロゲン、(1-3C)アルキル、(2-3C)アルケニル、(2-3C)アルキニル、(1-3C)アルコキシ、及びシアノより選択され；

$R^6$ 、 $R^7$ 、及び $R^8$  は、独立して、H、ハロゲン、(1-3C)アルキル、(2-3C)アルケニル、(2-3C)アルキニル、(1-3C)アルコキシ、及びシアノより選択され；

n は、0又は1であり；

それぞれの $R^9$ 基は、メチルである。

#### 【0125】

本発明の化合物の特別な群は、上記の式Iのクロメノン誘導体；又はその医薬的に許容される塩であって、

$R^1$  がメチルであり；

$R^2$  は、メチル又は(2-ヒドロキシ)エチルである；又は

$R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、6員の窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、前記環系は、ヒドロキシによって置換されていてもよい；

$R^3$  は、H又はメチルであり；

$R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H又はハロゲンより選択され；

$R^6$ 、 $R^7$ 、及び $R^8$  は、独立して、H又はハロゲンより選択され；

n は、1であり；

$R^9$  は、モルホリン環の2位に位置するメチル基である。

#### 【0126】

本発明の化合物のさらに特別な群は、上記の式Iのクロメノン誘導体；又はその医薬的に許容される塩であって、

$R^1$  が、H、メチル、又はエチルであり；

$R^2$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、(1-3C)アルコキシ、シアノ、(1-3C)アルキルアミノ、又はジ[(1-3C)アルキル]アミノによって置換されていてもよい(1-3C)アルキルである；又は

$R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、アゼパニル、オキサゼパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、及びピペラジニルより選択される窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し、前記環は、ハロゲン、ヒドロキシ、(1-3C)アルキル、(1-3C)アルコキシ、又はヒドロキシ-(1-3C)アルキルによって置換されていてもよい；

$R^3$  は、Hであり；

$R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H、ハロゲン、(1-3C)アルキル、(2-3C)アルケニル、(2-3C)アルキニル、(1-3C)アルコキシ、及びシアノより選択され；

$R^6$ 、 $R^7$ 、及び $R^8$  は、独立して、H、ハロゲン、(1-3C)アルキル、(2-3C)アルケニル、(2-3C)アルキニル、(1-3C)アルコキシ、及びシアノより選択され；

n は、0又は1であり；

それぞれの $R^9$ 基は、(1-3C)アルキルである。

#### 【0127】

本発明の化合物のさらに特別な群は、上記の式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に

10

20

30

40

50

許容される塩であって、

$R^1$  が、H、メチル、又はエチルであり；

$R^2$  は、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、2 - フルオロエチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - メトキシエチル、3 - メトキシプロピル、又は2 - (ジメチルアミノ)エチルである；又は

$R^1$  と  $R^2$  は、一緒に、アゼパン - 1 - イル、1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル、アゼチジン - 1 - イル、3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、(2R) - 2 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - イル、(2S) - 2 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、チオモルホリン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、4 - メトキシピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、又は4 - メチルピペラジン - 1 - イルより選択される、置換されていてもよい窒素含有ヘテロシクリル環系を形成し；

$R^3$  は、H又はメチルであり；

$R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、エチニル、メトキシ、及びシアノより選択され；

$R^6$ 、 $R^7$ 、及び $R^8$  は、独立して、H、フルオロ、クロロ、メチル、エチニル、メトキシ、及びシアノより選択され；

$n$  は、0又は1であり；

$R^9$  は、メチルである。

#### 【0128】

本発明の化合物のさらに特別な群は、上記の式Iのクロメノン誘導体；又はその医薬的に許容される塩であって：

$R^1$  がメチルであり；

$R^2$  は、メチルであり；

$R^3$  は、H又はメチルであり；

$R^4$  と  $R^5$  は、独立して、H又はフルオロより選択され；

$R^6$  は、Hであり；

$R^7$  と  $R^8$  は、独立して、H又はフルオロより選択され；

$n$  は、0である。

#### 【0129】

本発明の特別な化合物は、例えば、下記に示す実施例内で開示される、式Iのクロメノン誘導体である。

例えば、本発明の特別な化合物は、以下のいずれの1つからも選択される式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩である：

N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 8 - (1 - (4 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 8 - (1 - (3 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - (1 - (フェニルアミノ)エチル) - 4H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - (1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - (1 - (4 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 8 - (1 - (4 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - 6 - (4 - ヒドロ

10

20

30

40

50

50

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( チオモルホリン - 4 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

6 - ( アゼパン - 1 - カルボニル ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

6 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( ピペリジン - 1 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - エチル - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - N - プロピル - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - エチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - ( 2 - フルオロエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - ( 3 - メトキシプロピル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( ( R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( ( S ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

N - ( シクロプロピルメチル ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ; 及び

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( 4 - メトキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン。

# 【 0 1 3 0 】

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、以下のいずれの 1 つからも

10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

- N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ )  
- 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 6 - ( 4  
- ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) -  
4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモル  
ホリノ ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモル  
ホリノ ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 -  
( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド  
;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カル  
ボキサミド ; 及び

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カル  
ボキサミド。

#### 【 0 1 3 1 】

本発明のなおさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、以下のいずれの 1 つか  
らも選択される式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩である :

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル -  
2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 3 , 5  
- トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N  
- ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミ  
ド ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメ  
ン - 4 - オン ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - ク  
ロメン - 6 - カルボキサミド ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメ  
ン - 4 - オン ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カル  
ボキサミド ;

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - ( ( S ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カル

10

20

30

40

50

ボキサミド；

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- N , N - ジメチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロ  
メン - 6 - カルボキサミド；

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ )  
- 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモル  
ホリノ ) - 4 H - クロメン - 4 - オン；及び

8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カル  
ボキサミド。

【 0 1 3 2 】

本発明のなおさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、以下のいずれの 1 つか  
らも選択される式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩である：

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル -  
2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 3 , 5  
- トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N  
- ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミ  
ド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメ  
ン - 4 - オン；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - ク  
ロメン - 6 - カルボキサミド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメ  
ン - 4 - オン；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カル  
ボキサミド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
チル - 2 - ( ( S ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カル  
ボキサミド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- N , N - ジメチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロ  
メン - 6 - カルボキサミド；

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
- N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ )  
- 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50



8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル )  
 - 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモル  
 ホリノ ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ; 及び

8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメ  
 チル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カル  
 ボキサミド。

【 0 1 3 3 】

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、実施例 3 . 0 6 b の化合物  
 又はその医薬的に許容される塩である。

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、( - ) - 8 - ( 1 - ( 3 ,  
 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オ  
 キソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド又はその医薬的に許容される塩であり、ここ  
 で化学名の ( - ) - は、実施例 3 . 0 6 b に記載の条件を使用して測定される旋光性を表  
 す。

【 0 1 3 4 】

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 3  
 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 -  
 オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ; 又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 3 5 】

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 3  
 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 -  
 オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ; 又はその医薬的に許容される塩である。

【 0 1 3 6 】

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、実施例 3 . 1 3 b の化合物  
 ; 又はその医薬的に許容される塩である。

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、( - ) - N , N - ジメチル  
 - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルアミノ )  
 ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ; 又はその医薬的に許容される塩であ  
 り、ここで化学名の ( - ) - は、実施例 3 . 1 3 b に記載の条件を使用して測定される旋  
 光性を表す。

【 0 1 3 7 】

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、N , N - ジメチル - 2 - モ  
 ルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルアミ  
 ノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ; 又はその医薬的に許容される塩で  
 ある。

【 0 1 3 8 】

本発明のさらなる側面によれば、本発明の特別な化合物は、N , N - ジメチル - 2 - モ  
 ルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニルアミ  
 ノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ; 又はその医薬的に許容される塩で  
 ある。

【 0 1 3 9 】

本発明の別の側面は、式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩を製造するための方  
 法を提供する。好適な方法は、以下の代表的な方法のバリエーション ( variants ) によって例  
 示され、ここで他に述べなければ、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、  
 $n$ 、及び $R^9$ は、上記に定義される意味のいずれも有する。必要な出発材料は、有機化学  
 の標準手順によって入手してよい。そのような出発材料の製法は、以下の代表的な方法の  
 バリエーションとともに、そして付帯の実施例の中で記載する。あるいは、必要な出発材料は  
 、有機化学者の通常の技量内にある、例示のものに類似した手順によって入手可能である  
 。

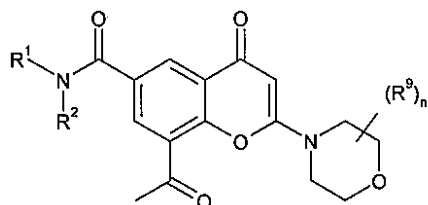
【 0 1 4 0 】

好適な方法のバリエーションには、例えば、以下のものが含まれる：

(a) 簡便には、好適な活性化試薬の存在下での、式 I I：

【 0 1 4 1 】

【 化 3 】



10

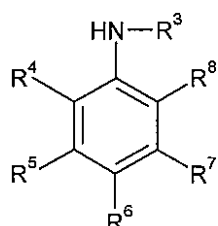
II

【 0 1 4 2 】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、及び  $R^9$  は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する ] の化合物の、式 I I I：

【 0 1 4 3 】

【 化 4 】



20

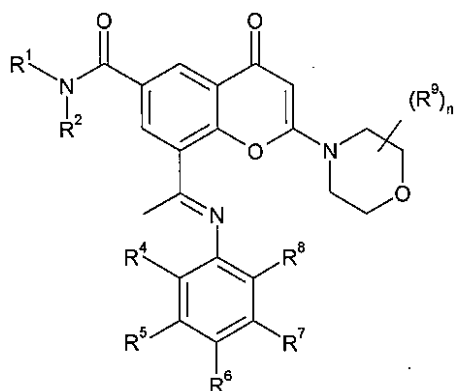
III

【 0 1 4 4 】

[ 式中、 $R^3$  は H であって、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する ] のアミン誘導体との好適な塩基の存在下での反応によって式 I V：

【 0 1 4 5 】

【 化 5 】



30

IV

40

【 0 1 4 6 】

の中間化合物を得てから、これを好適な還元剤によって還元して式 I の化合物を生成して、その後存在するあらゆる保護基を外すこと。

この反応に適した活性化試薬には、例えば、四塩化スズ (I V)、三塩化アルミニウム (I I I)、又は四塩化チタン (I V) のようなルイス酸が含まれる。簡便には、好適な触媒は、四塩化チタン (I V) である。

【 0 1 4 7 】

簡便には、この反応は、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、又は N - メチルモルホリンといった有機塩基のような好適な塩基の存在下で実施する。簡

50

便には、好適な塩基は、トリエチルアミンである。

【 0 1 4 8 】

この反応は、簡便には、例えば、N , N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1 , 4 - ジオキサン、1 , 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒といった好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば - 5 0 ~ 1 0 0 の範囲、好ましくは、0 ~ 3 0 の範囲の温度で行う。

【 0 1 4 9 】

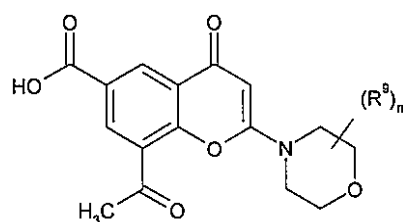
好適な還元剤は、例えばシアノトリヒドロホウ酸ナトリウムのような、金属ホウ水素化物である。この還元反応は、簡便には、例えばメタノール又はエタノールのようなアルコール又はアルコール類を含有する溶媒の混合物といった好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、一般的には酢酸のような弱酸の存在下で行う。この反応は、簡便には、例えば、0 ~ 3 0 の範囲の温度で行う。

【 0 1 5 0 】

式 I I の化合物は、例えば、式 V :

【 0 1 5 1 】

【 化 6 】



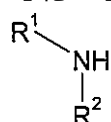
V

【 0 1 5 2 】

[ 式中、n と  $R^9$  は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する ] の化合物の、式 V I :

【 0 1 5 3 】

【 化 7 】



VI

【 0 1 5 4 】

[ 式中、 $R^1$  と  $R^2$  は、上記に定義される意味のいずれも有する ] のアミン化合物との、例えば、T S T U ( テトラフルオロホウ酸 2 - ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ) のような好適なカップリング剤の存在下でのクロスカップリング反応 ( その後、存在するどの保護基も外す ) によって製造することができる。

【 0 1 5 5 】

この反応は、簡便には、好適な塩基の存在下で行う。好適な塩基は、例えば、例えば、ピリジン、2 , 6 - ルチジン、コリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン、ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン、ジイソプロピルエチルアミンといった有機アミン塩基、又は、例えば、炭酸アルカリ又はアルカリ土類金属、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸カルシウムである。

【 0 1 5 6 】

この反応は、簡便には、例えば、N , N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン

、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素といったハロゲン化溶媒のような好適な不活性溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば -50 ~ 100 の範囲、好ましくは、0 ~ 30 の範囲の温度で行う。

【0157】

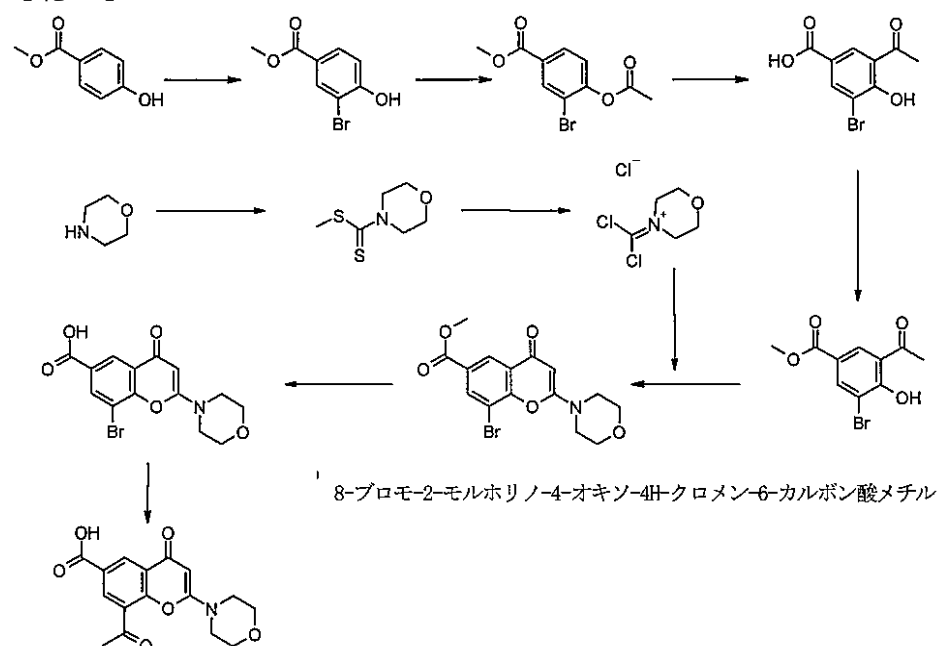
式IIIの化合物は、慣用の手順によって入手され得るか又は市販品を利用可能である、文献に知られている、又はそれらは、当該技術分野で知られた標準法によって製造することができる。

【0158】

式Vの化合物は、本明細書の実施例1.00の記載に類似した手順によって入手し得て、ここでは、出発材料の8-アセチル-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキシ-4H-クロメン-6-カルボキサミドを製造するための方法が示されている。特に、式Vの化合物は、以下のスキームに従う手順によって入手し得る：

【0159】

【化8】

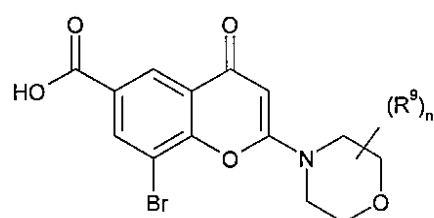


【0160】

例えば、式Vの化合物は、式VII：

【0161】

【化9】



VII

【0162】

[式中、nとR<sup>9</sup>は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する]の化合物の、例えば、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンنانのような好適なスタンنانとのスチル(Stille)型条件(このような条件のさらなる詳細については、例えば：「金属触媒化クロスカップリング反応(Metal-Catalyze

d Cross-Coupling Reactions) 」第2版、Armin Meijere, Francois Diederich (監修) ウィリー・V C H (2004) 第1巻、125頁を参照のこと) 下での反応(その後、存在する  
どの保護基も外す)によって製造することができる。

【0163】

この反応に適した触媒には、例えば、パラジウム(0)、パラジウム(II)のような  
金属性の触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化パ  
ラジウム(II)、臭化パラジウム(II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラ  
ジウム(II)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラ  
ジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムが含まれる。この触媒  
は、1以上の上記触媒のトリアルキルホスフィン(例えば、トリ-N-ブチルホスフィン  
又はトリシクロヘキシルホスフィンのような)との反応によってその場で(in situ)生  
成してもよい。

10

【0164】

この反応は、簡便には、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン  
、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレンのよ  
うな好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば20 ~ 150 の範囲、好ましくは60  
~ 120 の範囲の温度で行う。

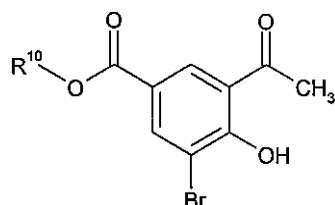
【0165】

式VIIの化合物は、例えば、式VIII:

【0166】

20

【化10】



VIII

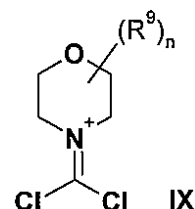
【0167】

[式中、R¹⁰は、(1-6C)アルキル、簡便にはメチル又はエチルである]の化合物  
の、式IX:

30

【0168】

【化11】



IX

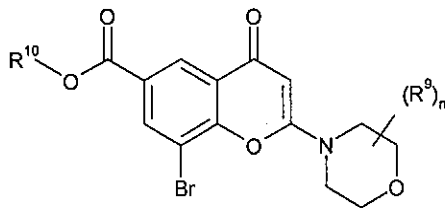
【0169】

40

[式中、nとR⁹は、上記に定義される意味のいずれも有する]の化合物との、例えば、  
ルイス酸(例えば、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテラートのような)のような好適な活  
性化剤の存在下での反応によって、式VIIIIa:

【0170】

## 【化 1 2】



VIIIa

10

## 【0171】

の化合物を得ることができて、その後、鹼化反応を使用して、式VIIの化合物を生成することができる。

式VIIの化合物の式IXの化合物との反応は、簡便には、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒といった好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば20 ~ 150の範囲、好ましくは60 ~ 120の範囲の温度で行う。

## 【0172】

鹼化反応は、例えば、例えば0 ~ 100の範囲、好ましくは20 ~ 40の範囲の温度での、例えば、メタノール、又はエタノール及び水の混合物、又は水混和性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン又はジオキサンのような）といった好適な溶媒中での水酸化リチウム、カリウム、又はナトリウムのようなアルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物での処理によって実施することができる。

20

## 【0173】

式VIIの化合物は、文献（Ger. Offen, DE4318756, 1994 及び Aust. J. Chem. 2003, 56, 1099）に記載されているか又はそれらは、当該技術分野で知られた標準法によって製造することができる。

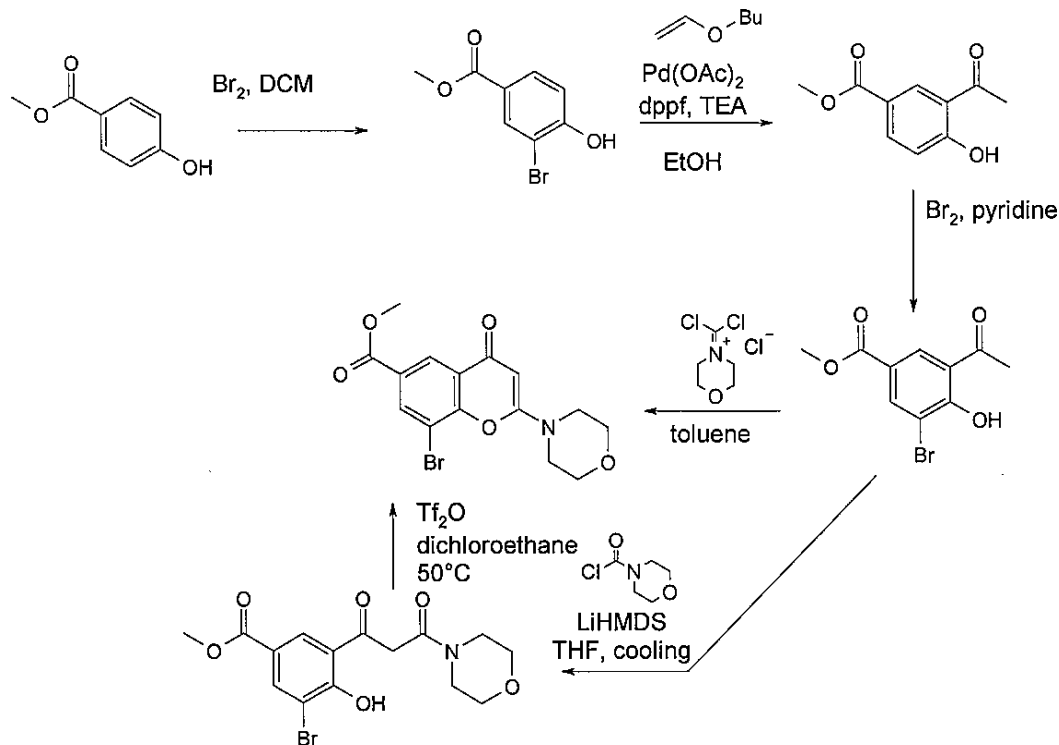
## 【0174】

あるいは、式VIIaの化合物は、本明細書の実施例1.00においてより詳しく記載された以下のスキーム（ここでは、このような方法を使用して8-ブロモ-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチルを製造するための方法が提供されている）に従う手順によって入手し得る：

30

## 【0175】

## 【化 1 3】



pyridine : ピリジン、toluene : トルエン、dichloroethane : ジクロロエタン、cooling : 冷却

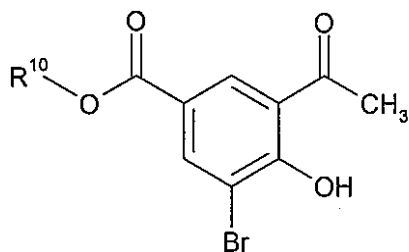
ここで、DCMはジクロロメタンであり、LiHMDSはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドであり、EtOHはエタノールであり、Dppfは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンであり、TEAはトリエチルアミンであり、THFはテトラヒドロフランであり、そしてTf<sub>2</sub>Oはトリフルオロメタンスルホン酸無水物である。

## 【0176】

例えば、式VIIIIaの化合物は、式VIIII :

## 【0177】

## 【化 1 4】



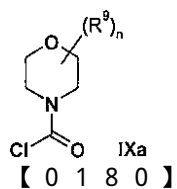
## VIII

## 【0178】

[式中、R<sup>10</sup>は、(1-6C)アルキル、簡便にはメチル又はエチルである]の化合物の、式IXa :

## 【0179】

## 【化 1 5】

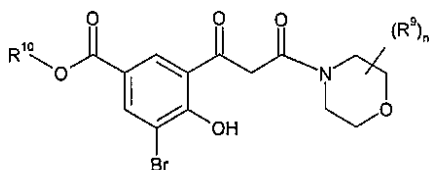


## 【0180】

〔式中、 $n$ と $R^9$ は、上記に定義される意味のいずれも有する〕の化合物との、好適な活性化剤（例えば、例えばリチウムビス（トリメチルシリル）アミドのような強塩基のような）の存在下での反応によって式VIIIb：

【0181】

【化16】



10

VIIIb

【0182】

の化合物を得て、その後、閉環反応を実施して式VIIIaの化合物を生成して、製造することができる。

式VIIIの化合物の式IXaの化合物との反応は、簡便には、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、又はキシレンのような好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば -100 ~ 周囲温度の範囲、好ましくは -80 ~ 20 の範囲の温度で行う。

20

【0183】

式VIIIbの化合物を式VIIIaの化合物へ変換する閉環反応は、例えば、例えば 0 ~ 100 の範囲、簡便には 20 ~ 60 の範囲の温度での、好適な溶媒（例えば、ジクロロエタンのような）中での例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物のような脱水剤での処理によって実施することができる。

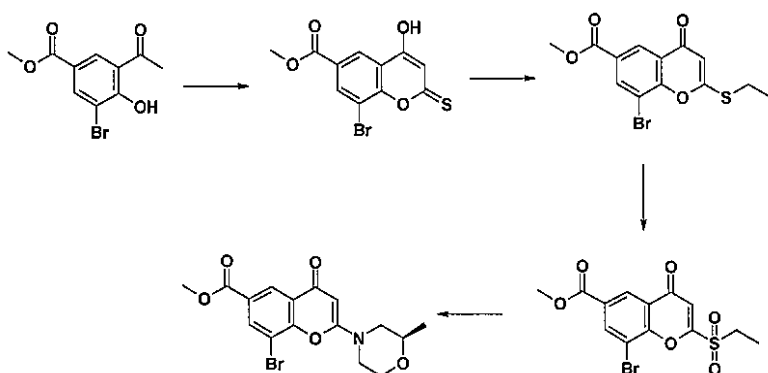
【0184】

あるいは、式VIIIaの化合物は、本明細書の実施例9.0においてより詳しく記載された以下のスキーム（8-プロモ-2-((R)-2-メチルモルホリノ)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチルの製造について記載されている）に従って製造することができる：

30

【0185】

【化17】



40

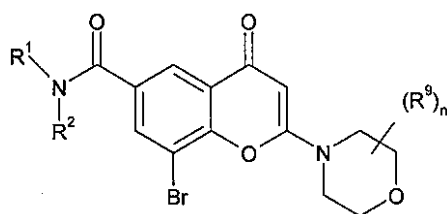
【0186】

あるいは、式IIの化合物は、例えば、式XVI：

【0187】



## 【化 18】



XVI

10

## 【0188】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、及び $R^9$ は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する]の化合物の、例えば、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナンのような好適なスタンナンとのスチル(Stille)型条件(このような条件のさらなる詳細については、例えば:「金属触媒化クロスカップリング反応(Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions)」第2版、Armin Meijere, Francois Diederich(監修)ウィリー・VCH(2004)第1巻、125頁を参照のこと)下での反応(その後、存在するどの保護基も外す)によって製造することができる。

## 【0189】

スチル反応に適した触媒には、例えば、パラジウム(0)、パラジウム(II)のような金属性の触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化パラジウム(II)、臭化パラジウム(II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムが含まれる。この触媒は、1以上の上記触媒のトリアルキルホスフィン(例えば、トリ-N-ブチルホスフィン又はトリシクロヘキシルホスフィンのような)との反応によってその場で(in situ)生成してもよい。

20

## 【0190】

この反応は、簡便には、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば20 ~ 150 の範囲、簡便には60 ~ 120 の範囲の温度で行う。

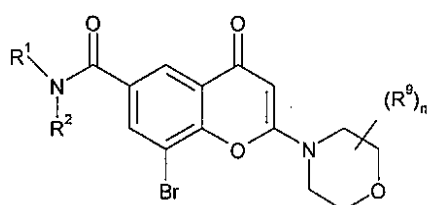
30

## 【0191】

あるいは、式IIの化合物は、例えば、式XVI:

## 【0192】

## 【化 19】



40

XVI

## 【0193】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、及び $R^9$ は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する]の化合物の、例えば、(1-ビニルオキシ)ブタンのような好適なアルケンとのヘック(Heck)型条件下での反応(その後、存在するどの保護基も外す)によって製造することができる。

50

## 【 0 1 9 4 】

ヘック反応に適した触媒には、例えば、パラジウム（ 0 ）、パラジウム（ I I ）のような金属性の触媒、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ 0 ）、塩化パラジウム（ I I ）、臭化パラジウム（ I I ）、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ I I ）、[ 1 , 1 ' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン ]ジクロロパラジウム（ I I ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムが含まれる。この触媒は、1 以上の上記触媒のトリアルキルホスフィン（例えば、トリ - N - ブチルホスフィン又はトリシクロヘキシルホスフィンのような）との反応によってその場で（*in situ*）生成してもよい。簡便には、この触媒は、ビス（ 1 , 3 - ジフェニルホスフィノ）プロパンの存在下での酢酸パラジウム（ I I ）である。

10

## 【 0 1 9 5 】

この反応は、簡便には、例えば、N , N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1 , 4 - ジオキサン、1 , 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はアルコール類のような好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば 2 0 ~ 1 5 0 の範囲の範囲の温度で行う。簡便には、エチレングリコールを使用して、この反応は、9 0 ~ 1 3 0 の間の温度で実施する。

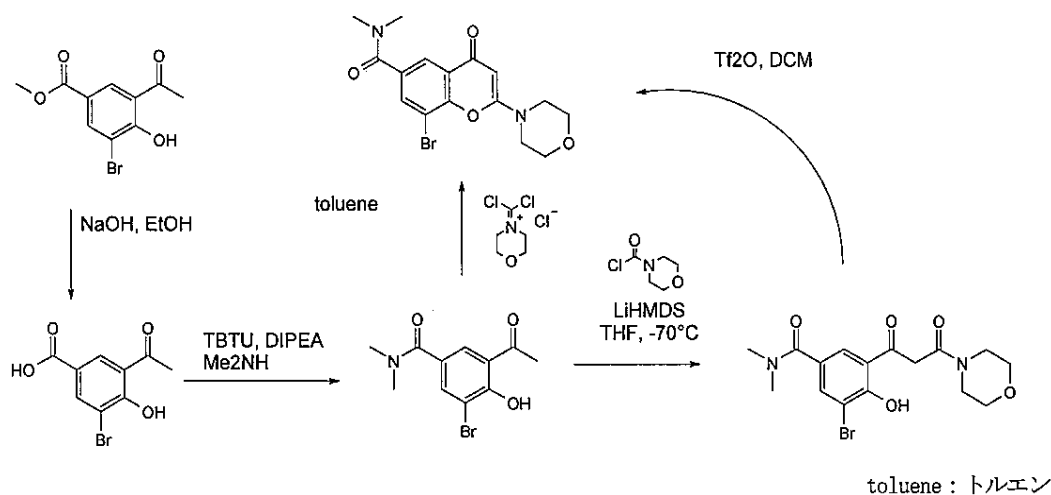
## 【 0 1 9 6 】

例えば、8 - ブロモ - N , N - ジメチル - 2 - （モルホリン - 4 - イル） - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドのような式 X V I の化合物の合成に使用し得る製造スキームの例は、以下の通りである：

20

## 【 0 1 9 7 】

## 【 化 2 0 】



30

ここでDCMはジクロロメタンであり、LiHMDSはリチウムビス（トリメチルシリル）アミドであり、EtOHはエタノールであり、DIPEAはジイソプロピルエチルアミンであり、THFはテトラヒドロフランであり、Tf<sub>2</sub>Oはトリフルオロメタンスルホン酸無水物であり、そしてTBTUはテトラフルオロホウ酸2-（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムである。

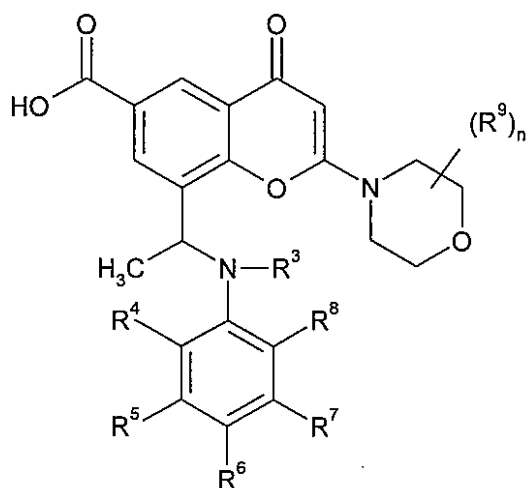
40

## 【 0 1 9 8 】

（ b ）簡便には、上記に明確化したような好適な触媒の存在下での、式 X :

## 【 0 1 9 9 】

## 【化 2 1】



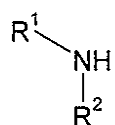
10

## 【0200】

[ 式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$ 、 $n$ 、及び  $R^9$  は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する ] の化合物の、簡便には好適な塩基の存在下での、式 VI :

## 【0201】

## 【化 2 2】



VI

20

## 【0202】

[ 式中、 $R^1$  と  $R^2$  は、どの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する ] のアミンとの、例えば、TSTU (テトラフルオロホウ酸 2 - ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ) 又は TB TU ( テトラフルオロホウ酸 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ) のような好適なカップリング剤の存在下でのクロスカップリング反応 ( その後、存在するどの保護基も外す ) 。

30

## 【0203】

この反応は、簡便には、好適な塩基の存在下に行う。好適な塩基は、例えば、例えば、ピリジン、2 , 6 - ルチジン、コリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン、ジアザビスクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン、ジイソプロピルエチルアミンといった有機アミン塩基、又は、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属の炭酸塩又は水酸化物、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムである。

40

## 【0204】

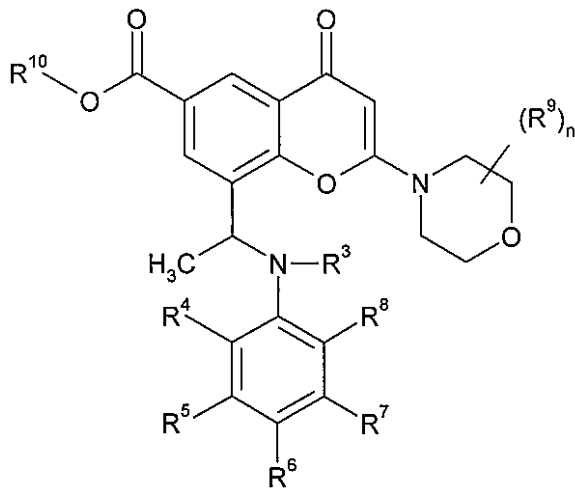
この反応は、簡便には、例えば、N , N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1 , 4 - ジオキサン、1 , 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素といったハロゲン化溶媒のような好適な不活性溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば - 50 ~ 100 の範囲、好ましくは、0 ~ 30 の範囲の温度で行う。

## 【0205】

式 X の化合物は、例えば、式 X a :

## 【0206】

## 【化 2 3】



Xa

10

## 【0207】

[式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $n$ 、及び $R^9$ は、上記に定義される意味のいずれも有して、 $R^{10}$ は、(1-6C)アルキル、簡便にはメチル又はエチルである]の化合物の鹼化反応によって製造し得る。

## 【0208】

鹼化反応は、例えば、例えば0 ~ 100 の範囲、好ましくは20 ~ 40 の範囲の温度での、例えば、エタノール及び水の混合物、又は水混和性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン又はジオキサンのような）といった好適な溶媒中での水酸化リチウム、カリウム、又はナトリウムのようなアルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物での式Xaの化合物の処理によって実施することができる。

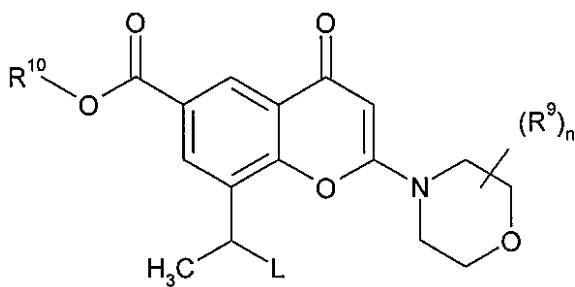
20

## 【0209】

式Xaの化合物は、例えば、簡便には上記に明確化したような好適な触媒の存在下での、式XI：

## 【0210】

## 【化 2 4】



XI

30

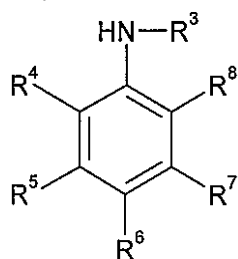
## 【0211】

[式中、 $n$ と $R^9$ は、上記に定義される意味のいずれも有して、 $R^{10}$ は、(1-6C)アルキル、簡便にはメチル又はエチルであり、 $L$ は、置換可能基である]の化合物の、式III：

40

## 【0212】

## 【化 2 5】



## 【 0 2 1 3 】

[ 式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、上記に定義される意味のいずれも有する ] のアミン誘導体との反応 (その後、存在するどの保護基も外す) によって製造することができる。

10

## 【 0 2 1 4 】

L に適した置換可能基は、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード基のようなハロゲノ基、トリフルオロメタンスルホニル、又はメタンスルホニルである。簡便には、置換可能基 L は、ブロモである。

## 【 0 2 1 5 】

この反応は、簡便には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素といったハロゲン化溶媒のような好適な不活性溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば - 50 ~ 100 の範囲、好ましくは、0 ~ 30 の範囲の温度で行う。

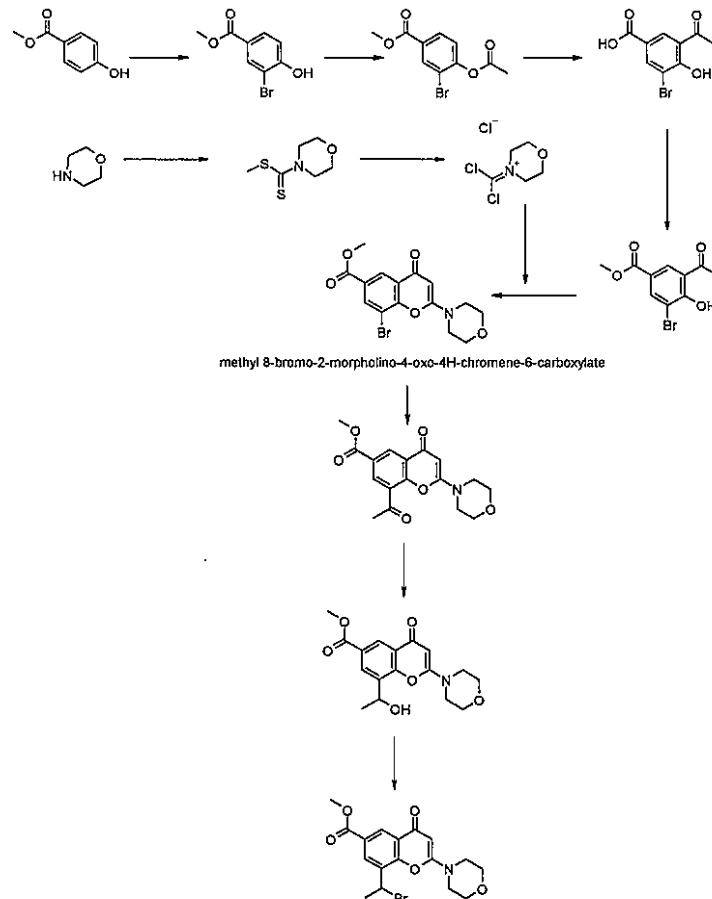
20

## 【 0 2 1 6 】

式 X I の化合物は、出発材料の 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸を製造するための方法が示される、本明細書の実施例 2 . 0 0 の記載に類似した手順によって入手し得る。特に、式 X I の化合物は、以下のスキーム：

## 【 0 2 1 7 】

## 【化 2 6】



10

20

methyl 6-bromo-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-carboxylate:6-ブロモ-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル

## 【 0 2 1 8】

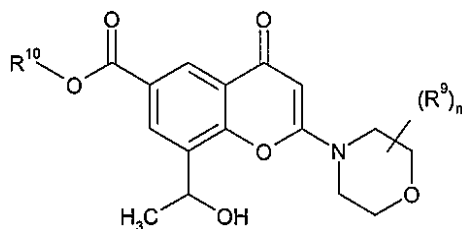
に従う手順によって入手し得る。

例えば、式 X I の化合物は、式 X I I :

## 【 0 2 1 9】

30

## 【化 2 7】



XII

40

## 【 0 2 2 0】

[ 式中、 $n$  と  $R^9$  は、上記に定義される意味のいずれも有して、 $R^{10}$  は、(1 - 6 C) アルキル、簡便にはメチル又はエチルである ] の化合物の、ハロゲン化剤、例えば、臭素化剤 (例えば、三臭化リンのような) のような薬剤との反応によって製造することができる。

## 【 0 2 2 1】

この反応は、簡便には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、DCM、クロロホルム、又は四塩化炭素といったハロゲン化溶媒のような好適な不活性溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば - 50 ~ 100 の範囲、好ましくは、0 ~ 30 の

50

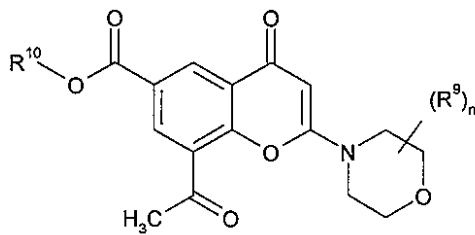
範囲の温度で行う。

【 0 2 2 2 】

式 X I I の化合物は、例えば、式 X I I I :

【 0 2 2 3 】

【 化 2 8 】



10

### XIII

【 0 2 2 4 】

[ 式中、 $n$  と  $R^9$  は、上記に定義される意味のいずれも有して、 $R^{10}$  は、( 1 - 6 C ) アルキル、簡便にはメチル又はエチルである ] の化合物の、水素化物、例えば、ホウ水素化物由来の試薬 ( ホウ水素化ナトリウムのような ) のような還元剤との反応によって製造し得る。

【 0 2 2 5 】

20

この反応は、簡便には、例えば、アルコール類 ( メタノール、エタノール ) 又はアルコール類を含む溶媒の混合物のような好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば - 5 0 ~ 5 0 の範囲、好ましくは、0 ~ 2 0 の範囲の温度で行う。

【 0 2 2 6 】

式 X I I I の化合物は、式 V I I I a の化合物を、例えばトリブチル ( 1 - エトキシビニル ) スタンナンのような好適なスタンナと、方法バリエーション ( a ) で報告した条件を使用するスチル型条件の下でカップリングさせることによって入手し得る。あるいは、式 X I I I の化合物は、式 V I I I a の化合物を、例えば ( 1 - ビニルオキシ ) プタンのような好適なアルケンとヘック型条件 ( 方法バリエーション ( a ) で報告した条件を参照のこと ) の下でカップリングさせることによって入手し得る。

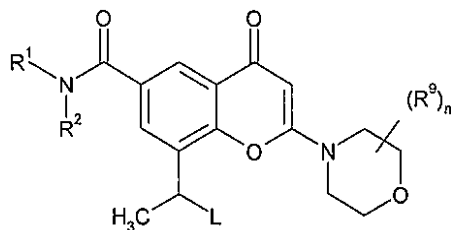
30

【 0 2 2 7 】

( c ) 簡便には上記の方法バリエーション ( b ) において上記で明確化したような好適な触媒の存在下での、式 X I V :

【 0 2 2 8 】

【 化 2 9 】



40

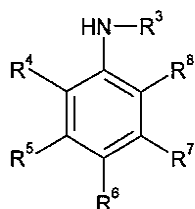
### XIV

【 0 2 2 9 】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、及び  $R^9$  は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有して、 $L$  は、置換可能基である ] の化合物の、式 I I I :

【 0 2 3 0 】

## 【化 3 0】



III

## 【 0 2 3 1】

[ 式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、及び  $R^8$  は、上記に定義される意味のいずれも有する ] のアミン誘導体との反応 (その後、存在するどの保護基も外す)。

10

好適な置換可能基 L は、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード基のようなハロゲノ基、メタンスルホニル、又はトリフルオロメタンスルホニル基である。簡便には、置換可能基 L は、ブロモである。

## 【 0 2 3 2】

この反応は、簡便には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素といったハロゲン化溶媒のような好適な不活性溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば - 50 ~ 100 の範囲、好ましくは、0 ~ 50 の範囲の温度で行う。簡便には、好適な不活性溶媒は、N, N - ジメチルホルムアミドである。

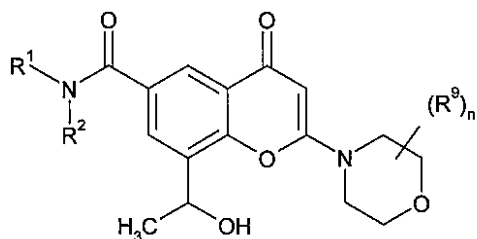
20

## 【 0 2 3 3】

式 X I V の化合物は、例えば、簡便には上記に明確化したような好適な触媒の存在下での、式 X V :

## 【 0 2 3 4】

## 【化 3 1】



30

XV

## 【 0 2 3 5】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ 、及び  $R^9$  は、上記に定義される意味のいずれも有する ] の化合物のハロゲン化剤、例えば、臭素化剤 (例えば、三臭化リンのような) のような薬剤との反応によって製造することができる。この反応は、簡便には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素といったハロゲン化溶媒のような好適な不活性溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば - 50 ~ 100 の範囲、好ましくは、0 ~ 30 の範囲の温度で行う。

40

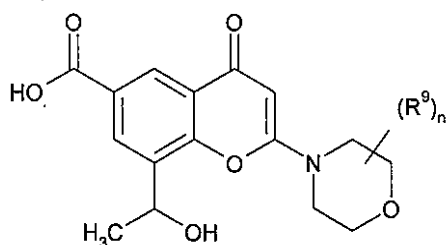
## 【 0 2 3 6】

式 X V の化合物は、例えば、簡便には上記の方法バリエーション (b) で上記に明確化したような好適な触媒の存在下での、式 X V a :

## 【 0 2 3 7】



## 【化 3 2】



XVa

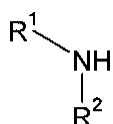
10

## 【 0 2 3 8】

[ 式中、 $n$  と  $R^9$  は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する ] の化合物の、簡便には好適な塩基の存在下での、式 VI :

## 【 0 2 3 9】

## 【化 3 3】



VI

20

## 【 0 2 4 0】

[ 式中、 $R^1$  と  $R^2$  は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する ] のアミンとの、好適なカップリング剤 (例えば、TSTU (テトラフルオロホウ酸 2 - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウム) 又は TBTU (テトラフルオロホウ酸 2 - (1H - ベンゾ[ d ] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウム) のような) の存在下でのクロスカップリング反応 (その後、存在するどの保護基も外す) によって製造し得る。

## 【 0 2 4 1】

この反応は、簡便には、好適な塩基の存在下に行う。好適な塩基は、例えば、例えば、ピリジン、2, 6 - ルチジン、コリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン、ジアザビスクロ[ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン、ジイソプロピルエチルアミンといった有機アミン塩基、又は、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属の炭酸塩又は水酸化物、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウムである。

30

## 【 0 2 4 2】

この反応は、簡便には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素といったハロゲン化溶媒のような好適な不活性溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば - 50 ~ 100 の範囲、好ましくは、0 ~ 30 の範囲の温度で行う。

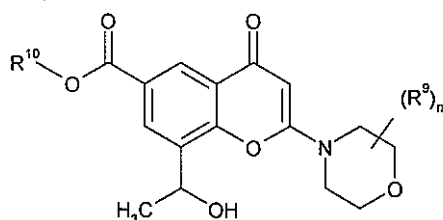
40

## 【 0 2 4 3】

式 XVa の化合物は、例えば、式 XII :

## 【 0 2 4 4】

## 【化 3 4】



XII

10

## 【 0 2 4 5】

[ 式中、 $n$ と $R^9$ は、上記に定義される意味のいずれも有して、 $R^{10}$ は、(1 - 6C)アルキル、簡便にはメチル又はエチルである ] の化合物の鹼化反応によって製造し得る。

鹼化反応は、例えば、例えば0 ~ 100 の範囲、好ましくは20 ~ 40 の範囲の温度での、例えば、メタノール、又はエタノール及び水の混合物、又は水混和性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン又はジオキサンのような）といった好適な溶媒中での水酸化リチウム、カリウム、又はナトリウムのようなアルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物での式XIIの化合物の処理によって実施することができる。

## 【 0 2 4 6】

あるいは、式XVの化合物は、例えば、好適な還元剤（例えば、例えばホウ水素化ナトリウムのような金属ホウ水素化物のような）を利用する、式IIの化合物の還元反応によって製造し得る。この反応は、簡便には、例えばメタノール又はエタノールのようなアルコール又はアルコール類を含有する溶媒の混合物といった好適な溶媒又は希釈剤の存在下に、一般的には酢酸のような弱酸の存在下で行う。この反応は、簡便には、例えば、0 ~ 30 の範囲の温度で行う。

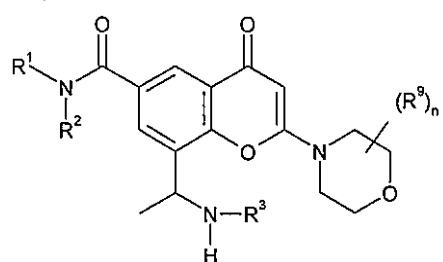
20

## 【 0 2 4 7】

(d) 式XVII:

## 【 0 2 4 8】

## 【化 3 5】



XVII

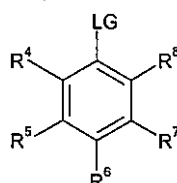
30

## 【 0 2 4 9】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $n$ 、及び $R^9$ は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する ] の化合物の、式IIIa:

## 【 0 2 5 0】

## 【化 3 6】



IIIa

40

## 【 0 2 5 1】

[ 式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、及び $R^8$ は、上記に定義される意味のいずれも有して、LGは、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード基のようなハロゲノ基（簡便には、ブロモ又はヨード）といった好適な脱離基である ] の化合物との反応（その後、存在するどの保護

50

基も外す)。

【0252】

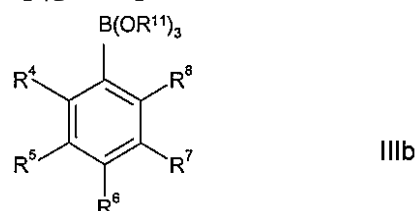
この種の好適な反応については、「金属触媒化クロスカップリング反応 (Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions)」第2版、Armin Meijere, Francois Diederich (監修) ウィリー・VCH (2004) 第1巻、699頁において、パラジウム型カップリングブッフバルト (Buchwald) 反応として記載されている。

【0253】

あるいは、式Iの化合物は、式XVIIの化合物を式IIIb：

【0254】

【化37】



【0255】

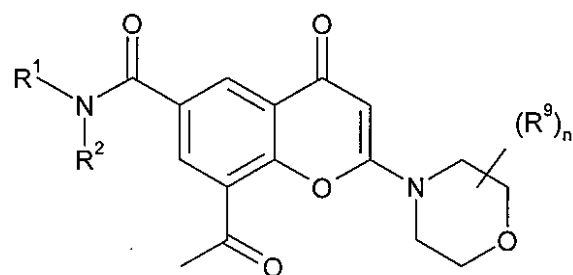
[式中、R<sup>11</sup>は、(1-3C)アルキル又はHである]の化合物と反応させる、Chan-Lam カップリング型反応によって製造することができる。このような反応は、簡便には、例えばDCM中の酢酸銅 (II) のような銅供給源によって触媒されて、大気酸素への曝露により周囲温度で行う (Tetrahedron Letters, 1998, 2933)。

【0256】

式XVIIの化合物は、例えば、式II：

【0257】

【化38】



II

【0258】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、n、及びR<sup>9</sup>は、存在するどの官能基も必要ならば保護すること以外は、上記に定義される意味のいずれも有する]の化合物の、式：R<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>のアミン又は等価物 (式中、R<sup>3</sup>は、上記に定義される意味のいずれも有する) との還元剤の存在下での還元アミノ化反応 (その後、存在するどの保護基も外す) によって製造し得る。

【0259】

式Iの化合物が単一の光学活性エナンチオマー (キラル中心は、メチル基と-N-フェニル (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) (R<sup>7</sup>) (R<sup>8</sup>) 基が付く炭素原子である) である場合、以下のスキームに略記されるものに類似した手順を利用すれば、式XVIIの化合物を製造することができよう (この特別な例のさらなる詳細については、本明細書の実施例8.00を参照のこと)：

【0260】

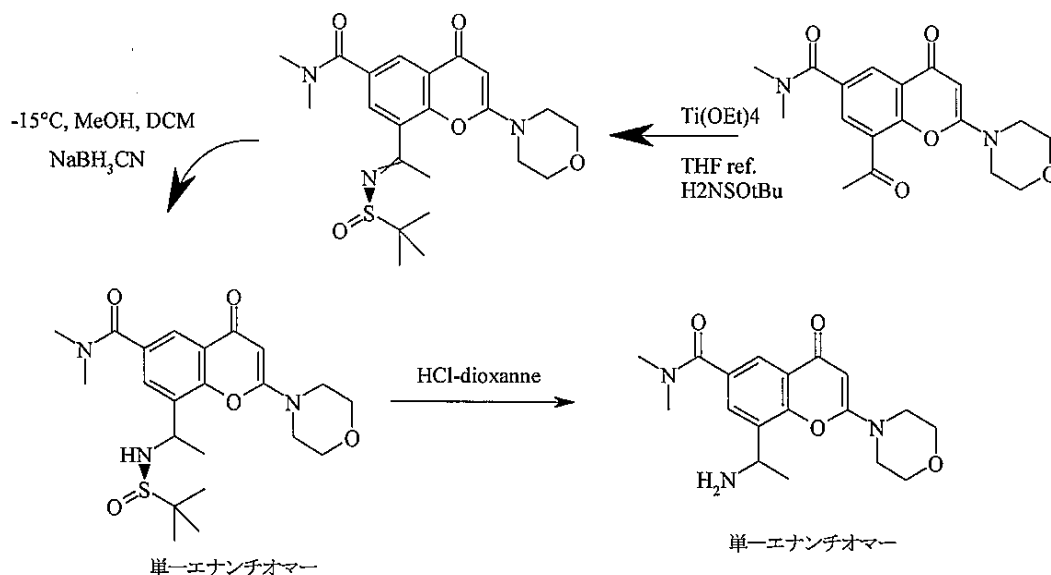
10

20

30

40

## 【化 3 9】



10

dioxane : ジオキサン

ここで  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  はチタン (IV) テトラエトキシドであり、 $(R)\text{-H}_2\text{NSOtBu}$  は  $(R)\text{-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド}$  であり、DCM はジクロロメタンであり、MeOH はメタノールであり、そして THF はテトラヒドロフランである。

20

## 【0261】

例えば、式 X V I I の単一の光学活性エナンチオマーは、式 I I の化合物の、キラルスルフィンアミドのような  $\text{R}_3\text{NH}_2$  のキラル等価物 (例えば、 $(R)\text{-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド}$ ) との反応によって製造して、対応するイミンを得ることができる。この反応は、簡便には、チタン (IV) テトラエトキシドのようなルイス酸の存在下で行う。この反応は、簡便には、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒といった好適な不活性溶媒又は希釈剤の存在下に、例えば  $-50 \sim 100$  の範囲、好ましくは、 $0 \sim 30$  の範囲の温度で行う。

30

## 【0262】

次いで、この対応するイミンの還元をホウ水素化物、例えば、シアノホウ水素化ナトリウムのような還元剤を使用して実施して、その後、存在するどの保護基も外す。この反応は、簡便には、弱酸の存在下で行う。好適な弱酸は、例えば、酢酸である。この反応は、簡便には、メタノール又はエタノールのようなアルコール、又はアルコールと好適な不活性溶媒又は希釈剤 (例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、又は四塩化炭素のようなハロゲン化溶媒) の混合物の存在下に、例えば  $-50 \sim 20$  の範囲、好ましくは、 $-15$  付近の温度で行う。

40

## 【0263】

上記に記載した方法バリエーション中の方法工程の他の並べ替えも可能であることを理解されたい。例えば、式 I の化合物は、手順の最終工程がモルホリン -  $(\text{R}^9)_n$  基の導入であること以外は、方法バリエーション (a) ~ (d) の記載に類似した手順を使用して製造することもできる。

## 【0264】

上記に記載の方法のいずれによっても入手される式 I のどの化合物も、求められるならば、式 I の別の化合物へ変換し得ることを理解されたい。例えば、 $\text{R}^3$  が H である式 I の

50

化合物は、アルキル化剤でのアルキル化によって、 $R^3$  が (1 - 3 C) アルキルである式 I の化合物へ変換することができる。例えば、 $R^3$  がメチルである場合、硫酸ジメチル又はヨウ化メチルのような好適なアルキル化剤を使用することができよう。この反応は、例えばナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのような強塩基の存在下に、好適なクラウン-エーテル(例えば、1, 4, 7, 10, 13-ペンタオキサシクロペンタデカン、ナトリウム用の 15-クラウン-5 としても知られている)の存在下であってもよく、低い温度(-78 ~ 0)で、例えば THF のような不活性溶媒において実施することができる。

#### 【0265】

式 I のクロメノン誘導体の医薬的に許容される塩、例えば酸付加塩が求められるとき、それは、例えば、前記クロメノン誘導体の好適な酸との反応によって入手し得る。

10

式 I のクロメノン誘導体の医薬的に許容されるプロドラッグが求められるとき、それは、慣用の手順を使用して入手し得る。例えば、式 I のクロメノン誘導体の *in vivo* 切断可能エステルは、例えば、カルボキシ基を含有する式 I の化合物の医薬的に許容されるアルコールとの反応によるか、又はヒドロキシ基を含有する式 I の化合物の医薬的に許容されるカルボン酸との反応によって入手し得る。例えば、式 I のクロメノン誘導体の *in vivo* 切断可能アミドは、例えば、カルボキシ基を含有する式 I の化合物の医薬的に許容されるアミンとの反応によるか、又はアミノ基を含有する式 I の化合物の医薬的に許容されるカルボン酸との反応により入手し得る。

#### 【0266】

20

有機合成技術分野の当業者であれば、本発明の化合物中の環置換基のあるものが、上記に言及した方法に先立つか、又はその直後に、標準的な芳香族置換反応によって導入しても、慣用の官能基修飾によって生成してもよく、それ自体も本発明の方法の側面に含まれることを理解されよう。こうした反応及び修飾には、芳香族置換反応の手段による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化、置換基のアシル化、置換基のアミド化、及び置換基の酸化が含まれる。こうした手順の試薬及び反応条件は、化学の技術分野においてよく知られている。芳香族置換反応の特別な例には、濃硝酸を使用するニトロ基の導入、例えばハロゲン化アシル及びルイス酸(例、三塩化アルミニウム)をフリーデル・クラフツ条件の下で使用するアシル基の導入；ハロゲン化アルキル及びルイス酸(例、三塩化アルミニウム)をフリーデル・クラフツ条件の下で使用するアルキル基の導入；並びに、ハロゲノ基の導入が含まれる。特別な修飾の例には、例えば、ニッケル触媒を用いた接触水素化、又は塩酸の存在下に加熱しながら鉄で処理することによる、ニトロ基のアミノ基への還元；アルキルチオのアルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルへの酸化が含まれる。

30

#### 【0267】

本明細書に言及される反応のいくつかでは、化合物中の鋭敏な基を保護することが必要であるか又は望ましい場合があることも理解されよう。保護化が必要であるか又は望ましい例と保護化に適した方法は、当業者に知られている。慣用の保護基を標準的な実践に従って使用してよい(例示として、T. W. Green, 「有機合成の保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(1991)を参照のこと)。このように、アミノ、カルボキシ又はヒドロキシのような基が反応体に含まれるならば、本明細書に言及される反応のいくつかでは、該基を保護することが望ましい場合がある。

40

#### 【0268】

アミノ又はアルキルアミノ基に適した保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルのようなアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル又は *t*-ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、又はアロイル基、例えばベンゾイルである。上記保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択に応じて変化する。従って、例えば、アルカノイル又はアルコキシカルボニル基のようなアシル基、又はアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム又はナトリウムのような好適な塩基での加水分解によって

50

外してよい。あるいは、*t*-ブトキシカルボニル基のようなアシル基は、例えば、塩酸、硫酸、又はリン酸、又はトリフルオロ酢酸のような好適な酸での処理によって外してよく、ベンジルオキシカルボニル基のようなアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム担持カーボンのような触媒上での水素化によって、又はルイス酸、例えばトリス(トリフルオロ酢酸)ホウ素での処理によって外してよい。一級アミノ基に適した代替の保護基は、例えばフタロイル基であり、これは、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミンでの、又はヒドラジンでの処理によって外してよい。

【0269】

ヒドロキシ基に適した保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルのようなアルカノイル基、アロイル基、例えばベンゾイル、又はアリールメチル基、例えばベンジルである。上記保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択に応じて変化する。従って、例えば、アルカノイルのようなアシル基又はアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム又はナトリウムのような好適な塩基での加水分解によって外してよい。あるいは、ベンジル基のようなアリールメチル基は、例えば、パラジウム担持カーボンのような触媒上での水素化によって外してよい。

【0270】

カルボキシ基に適した保護基は、例えばエステル化基、例えばメチル又はエチル基(例えば、水酸化ナトリウムのような塩基での加水分解によって外してよい)、又は例えば*t*-ブチル基(例えば、酸、例えばトリフルオロ酢酸のような有機酸での処理によって外してよい)、又は、例えばベンジル基(例えば、パラジウム担持カーボンのような触媒上での水素化によって外してよい)である。

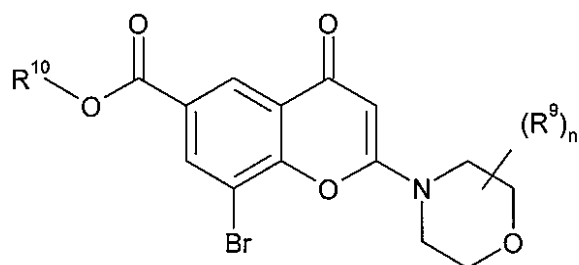
【0271】

保護基は、化学の技術分野でよく知られている慣用技術を使用して、合成中のどの好便な段階でも外してよい。

本明細書で明確化される中間体のあるもの(例えば、式II、IV、V、VII、VIIa、VIIb、X、Xa、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVa、XVI、XVIIの化合物)は新規であり、これらは、本発明のさらなる特徴として提供される。例えば、式VIIa(式中、 $n$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、上記に定義される意味のいずれも有する)の化合物は、本発明の特別な化合物の製造における中間体として有用であり得る：

【0272】

【化40】



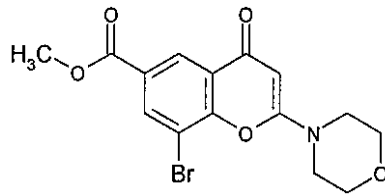
VIIa

【0273】

さらに、以下の化合物は、本発明の特別な化合物の製造における中間体として有用であり得る：

【0274】

## 【化 4 1】



8-ブロモ-2-メチル-4-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル

## 【0275】

生物学的アッセイ

以下のアッセイを使用して、PI3-キナーゼ酵素の阻害剤として、MAD-MB-468細胞におけるホスホAKT (ser473) の *in vitro* 阻害剤として、スイス無胸腺nu/nuマウスにおけるホスホAKT (ser473) の *in vivo* 阻害剤として、及びヒト前立腺癌細胞系、PC3を移植したスイス無胸腺nu/nuマウスにおける腫瘍増殖の *in vivo* 阻害剤としての本発明の化合物の効果を測定することができる。

## 【0276】

(a) *in vitro* 酵素阻害アッセイ

ヒト組換え酵素を使用する、Kinase Gloベースの酵素活性アッセイにおいて、PI3K、PI3K、PI3K、及びPI3Kの阻害を評価した。このアッセイでは、酵素、PIP2、及びATP、+化合物とのインキュベーション後のATPの枯渇を測定する。この反応の終了時に、Kinase Glo試薬の添加によってATPを検出するが、ここでは、Ultra Glo<sup>TM</sup> ルシフェラーゼ (プロメガ) がATPを基質として使用して、ルシフェリンの一酸素添加と光の産生を触媒する。Kinase Glo Plus試薬で測定される発光と完了したキナーゼ反応物に残存するATPの量の間には正の相関性が存在して、発光は、キナーゼ活性に逆相関する。12種の異なる化合物濃度について試験して、PI3K、PI3K、PI3K、及びPI3Kの阻害からの生データを阻害剤濃度に対してプロットした。

## 【0277】

## 方法の詳細:

100% DMSO中の化合物を音響分配によってアッセイプレートへ加えた。PI3Kをトリス緩衝液 (50 mM トリス (pH 7.4)、0.05% CHAPS、2.1 mM DTT、及び10 mM MgCl<sub>2</sub>) に加えて、そのまま化合物とともに20分間プレインキュベートした後で、PIP2及びATPを含有する基質溶液を加えた。80分後に、Kinase Glo検出溶液の添加によってこの酵素反応を止めた。プレートをそのまま室温で30分放置してから、感度を最大ウェルに設定したPherastar機器 (発光ATP 384プログラム) で読み取った。アッセイ液中のDMSO、ATP、及びPIP2の最終濃度は、それぞれ、1%、8 µM、及び80 µMであった。

## 【0278】

## データ解析

生データを阻害剤濃度へ適合させる、非線形回帰パッケージへ適合した対数曲線を使用して、IC<sub>50</sub>値を計算した。IC<sub>50</sub>値は、酵素活性の50%を阻害した試験化合物の濃度である。

## 【0279】

(b) MAD-MB-468細胞におけるホスホAKT (ser473) の検出のプロトコール

MDA-MB-468細胞 (ヒト乳がん: ATCC HTB 132) を Greiner 384ウェル黒色平底プレートの中へ自動化細胞培養ロボット (SeleCT) によって播く。細胞は、手動で維持して、マルチドロップ又は Wellmate を使用してプレート中へ播いてもよい。10% FCS及び1%グルタミンを含有する40 µlのDMEN中に1500細胞/ウェルで細胞を播く。細胞プレートを37 インキュベーターにおいて18

10

20

30

40

50

時間インキュベートする。

【0280】

化合物又はDMSOのナノリットル(nl)量を分配する Echo 音響分配器を使用して、化合物を細胞上に投薬する。30 µMの最大用量から12点の濃度範囲で化合物を投薬して、1つのプレートに28種の化合物を投薬する。各プレートにつき17のDMSOだけの陽性対照ウェルと、pAKTシグナルを打ち消す濃度の参照化合物を投薬した16の陰性対照ウェルがある。プレートを37℃で2時間インキュベートし、Wellmate を使用する通風室において、10 µlの3.7%ホルムアルデヒド溶液の添加によって細胞を固定する。固定を可能にする30分後に固定液と培地を除去して、通風室において Tecan PW384 プレート洗浄器を使用して、プレートを Proclin PBS/Aで洗浄する。Wellmate を使用して、0.5% Tween 20及び1% marvelを含有する40 µlのPBSの添加でウェルをブロックして透過処理して、室温で60分間インキュベートする。

10

【0281】

Tecan PW384 プレート洗浄器を使用して透過処理及びブロッキングの緩衝液を除去してから、Wellmate を使用して、20 µlの一次抗体溶液を加える。一次抗体溶液は、ウサギ抗ホスホAKT Ser 473 (Cell signaling technologies, カタログ番号3787)を1%marvel (乾燥ミルク粉末)を含有するPBS/Tで500倍希釈したものであり、4℃で一晩インキュベートする。

20

【0282】

Tecan PW384 プレート洗浄器を使用して、プレートをリン酸緩衝化生理食塩水+0.05% (v/v) Polysorbate 20 及び Proclin 300 (Supelco) で3回洗浄する。次いで、Wellmate を使用して、各ウェルへ20 µlの二次抗体溶液を加えて、室温で1時間インキュベートする。二次抗体溶液は、Alexa Fluor 488 抗ウサギ (Molecular Probes, カタログ番号A11008)を、1% marvel を含有するリン酸緩衝化生理食塩水+0.05% (v/v) Polysorbate 20 で1000倍希釈したものである。プレートを先述のように3回洗浄してから、各ウェルへ20 µl PBSを加えて、プレートを黒色のプレートシーラーで密封する。

【0283】

このプレートを Acumen リーダーで可能な限りすぐに読み取る。このシステムを使用して、IC<sub>50</sub>値を作成して、プレートの質を対照ウェルによって判定することができる。参照化合物を毎回操作して、アッセイ性能をモニタリングする。

30

【0284】

(c) スイス無胸腺 nu/nuマウスにおけるホスホAKT (ser 473) の検出のプロトコール

スイス無胸腺 nu/nuマウスにヒト前立腺癌細胞系PC3 (ATCC CRL 1435)を皮下移植して、PI3-キナーゼ阻害剤の抗腫瘍活性を決定することができる。0日目、その動物の左脇腹に50% Matrigel<sup>TM</sup> (BD Biosciences #354234)中1×10<sup>6</sup>個の細胞を皮下注射する。腫瘍が約400~600 mm<sup>3</sup>の体積に達したときに動物を必要とされる群サイズ(典型的には、各処置群につき5匹)へ無作為化して、処置を開始する。終了時に腫瘍を取って、液体窒素で瞬間凍結させて、分析まで-80℃で保存する。

40

【0285】

Fastprep 試験管中の各腫瘍へ1 mlの溶解緩衝液+ホスファターゼ阻害剤、Sigma #P2850、Sigma #P5726 (100倍希釈)とプロテアーゼ阻害剤、Sigma #P8340 (200倍希釈)を加える。この腫瘍を、Fastprep マシン上で1分間ホモジェナイズしてから、氷上に10分間放置する。冷却した遠心分離機において、試料を13,000 rpmで10分間スピンさせる。次いで、澄明化したライゼートを新鮮な試験管へ入れて、5 µlをタンパク定量アッセイに使用する。すべての腫瘍試料を同じ濃度へ希釈して、4~15% NuPAGEビス-トリスゲル (Invitrogen) 上のレーンにつき15

50



$\mu\text{g}$  を 140 ボルトで 90 分間泳動させる。試料は、ゲル効果が最小になるように無作為化する。ニトロセルロース膜へのプロットイングの後で、それらを 1 時間ブロックして、全 AKT (CST #9272) 又はホスホ AKT - ser 473 (CST #9271) のいずれか一方に対する抗体の 500 倍希釈液とともに一晩インキュベートする。プロットを PBS / T 中で 3 回洗浄した後で、抗ウサギ二次 HRP 結合抗体 (CST #7074) の 2,000 倍希釈液とともに室温で 1 時間インキュベートする。ブロック及び抗体インキュベーションの緩衝液は、0.05% Polysorbate 含有 PBS 中の 5% 乾燥ミルク粉末である。プロットを PBS / T において 3 回洗浄してから、Pierce West Dura ECL キットと ChemiGenius を使用して可視化する。各試料についてバンドを定量化して、ホスホのシグナル全体に対する比を入手する。対照値を平均して、それぞれの処置試料を平均化した対照値に対して正規化する。

10

#### 【0286】

(d) ヒト前立腺癌細胞系 PC3 移植スイス無胸腺 nu / nu マウスにおける腫瘍増殖阻害の検出のためのプロトコール

スイス無胸腺 nu / nu マウスにヒト前立腺癌細胞系 PC3 (ATCC CRL 1435) を皮下移植して、PI3 - キナーゼ阻害剤の抗腫瘍活性を決定することができる。0 日目、その動物の左脇腹に 50% Matrigel (BDM) 中  $1 \times 10^6$  個の細胞を皮下注射する。腫瘍が約 200 ~ 300  $\text{mm}^3$  の体積に達したときに動物を 10 ~ 15 匹の群へ無作為化して、処置を開始する。動物に、好適な担体中の化合物（及び、任意選択的に、1 - アミノベンゾトリアゾールのような cyp 阻害剤）を一定の用量で経口、静脈内、又は腹腔内の経路によって 2 ~ 4 週間投薬する。通常、週 2 回、腫瘍をノギスによって測定して、楕円の式（ $\text{長さ} \times \text{幅} \times \text{幅} \times \pi / 6$ ）を使用して、腫瘍の体積を計算する。

20

#### 【0287】

予期されるように、式 I の化合物の薬理特性は構造変化とともに変動するが、式 I の化合物が保有する活性は、概して、上記の試験 (a) 及び (b) の少なくとも 1 つにおいて、以下の濃度又は用量で実証することができる。

#### 【0288】

試験 (a) : PI3K に対して、例えば、1 nM ~ 25  $\mu\text{M}$  の範囲の  $\text{IC}_{50}$

試験 (b) : MAD - MB - 468 細胞中の細胞性ホスホ AKT (ser 473) に対して、例えば、1 nM ~ 25  $\mu\text{M}$  の範囲の  $\text{IC}_{50}$

30

簡便には、本発明の特別な化合物は、上記の試験 (a) 及び (b) の 1 以上において、以下の濃度又は用量で活性を保有する。

#### 【0289】

試験 (a) : PI3K に対して、例えば、1 nM ~ 10  $\mu\text{M}$  の範囲の  $\text{IC}_{50}$

試験 (b) : MAD - MB - 468 細胞中の細胞性ホスホ AKT (ser 473) に対して、例えば、1 nM ~ 20  $\mu\text{M}$  の範囲の  $\text{IC}_{50}$

簡便には、本発明の特別な化合物は、上記の試験 (a)、(b)、(c) 及び (d) の 1 以上において、以下の濃度又は用量で活性を保有する。

#### 【0290】

試験 (a) : PI3K に対して、例えば、1 nM ~ 10  $\mu\text{M}$  の範囲の  $\text{IC}_{50}$

試験 (b) : MAD - MB - 468 細胞中の細胞性ホスホ AKT (ser 473) に対して、例えば、1 nM ~ 20  $\mu\text{M}$  の範囲の  $\text{IC}_{50}$

40

試験 (c) : 例えば、1 ~ 200  $\text{mg} / \text{kg} / \text{日}$  の範囲での、in vivo ホスホ AKT (ser 473) の > 50% 阻害

試験 (d) : 例えば、1 ~ 200  $\text{mg} / \text{kg} / \text{日}$  の範囲での、異種移植片活性

例えば、実施例 1.00 として開示されるクロメノン化合物は、試験 (a) では、PI3K に対してほぼ 2 nM の  $\text{IC}_{50}$  で活性を保有し；そして試験 (b) では、MAD - MB - 468 細胞中の細胞性ホスホ AKT (ser 473) に対してほぼ 9 nM の  $\text{IC}_{50}$  で活性を保有する。

#### 【0291】

50

例えば、実施例 2 . 0 5 として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 5 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 1 7 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。

【 0 2 9 2 】

例えば、実施例 3 . 0 3 として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 9 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 3 5 ( 3 7 ) n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。括弧に示す値は、所与の実施例化合物について引用した第一の値を計算するのに使用したものより多い数のレプリケートより計算した平均 I C <sub>50</sub> 値である。

10

【 0 2 9 3 】

例えば、実施例 3 . 0 4 として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 1 1 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 1 2 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。

【 0 2 9 4 】

例えば、実施例 3 . 0 6 として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 6 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 9 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。

20

【 0 2 9 5 】

例えば、実施例 3 . 0 6 a として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 3 . 7  $\mu$  M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 1 3 . 5  $\mu$  M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。

【 0 2 9 6 】

例えば、実施例 3 . 0 6 b として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 2 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 5 ( 3 ) n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。括弧に示す値は、所与の実施例化合物について引用した第一の値を計算するのに使用したものより多い数のレプリケートより計算した平均 I C <sub>50</sub> 値である。

30

【 0 2 9 7 】

例えば、実施例 3 . 0 7 として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 2 9 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 0 . 5 8  $\mu$  M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。

【 0 2 9 8 】

例えば、実施例 3 . 1 1 として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 4 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 2 7 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。

40

【 0 2 9 9 】

例えば、実施例 4 . 0 2 として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 4 n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 1 ( 2 ) n M の I C <sub>50</sub> で活性を保有する。括弧に示す値は、所与の実施例化合物について引用した第一の値を計算するのに使用したものより多い数のレプリケートより計算した平均 I C <sub>50</sub> 値である。

50

## 【 0 3 0 0 】

例えば、実施例 3 . 1 3 a として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 4 . 5  $\mu$  M の  $I C_{50}$  で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 4 . 3  $\mu$  M の  $I C_{50}$  で活性を保有する。

## 【 0 3 0 1 】

例えば、実施例 5 . 0 a として開示されるクロメノン化合物は、試験 ( a ) では、P I 3 K に対してほぼ 5 n M の  $I C_{50}$  で活性を保有し；そして試験 ( b ) では、M A D - M B - 4 6 8 細胞中の細胞性ホスホ A K T ( s e r 4 7 3 ) に対してほぼ 1 5 n M の  $I C_{50}$  で活性を保有する。

10

## 【 0 3 0 2 】

例えば、実施例内に開示するクロメノン化合物は、試験 ( a ) において、表 A に例示するレベルで活性を有する。

表 A

## 【 0 3 0 3 】

【表 1 - 1】

実施例番号	PI3K $\beta$ 阻害、IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1.00	0.002
1.01	0.001
1.02	0.002
2.00	0.009
2.01	0.007
2.02	0.007
2.03	0.006
2.04	0.004
2.05	0.005
2.06	0.006
2.07	0.005
2.08	0.007
3.00	0.007
3.01	0.006
3.02	0.011
3.03	0.009
3.03a	0.649
3.03b	0.003
3.04	0.011
3.04a	2.249
3.04b	0.003
3.05	0.006
3.06	0.006
3.06a	3.695
3.06b	0.002
3.07	0.029
3.08	0.011
3.09	0.004
3.10	0.004

10

20

30

40

【 0 3 0 4 】

【表 1 - 2】

実施例番号	PI3K $\beta$ 阻害、IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3.11	0.004
3.12	0.007 (0.005)*
3.13	0.006
3.13a	4.537
3.13b	0.004
3.14	0.004
3.15	0.01
3.16	0.005
3.17	0.006
3.18	0.01
3.19	0.005
3.20	0.005
3.21	0.114
3.22	0.004
3.23	0.013
3.24	0.006
3.25	0.212
3.26	0.004
3.27	0.009
3.28	0.004
3.29	0.005
3.30	0.004
3.31	0.006
3.32	0.008
3.33	0.005
3.34	0.004
3.35	0.031
3.36	0.024
3.37	0.012
3.38	0.017

10

20

30

40

【 0 3 0 5 】

【表 1 - 3】

実施例番号	PI3K $\beta$ 阻害、IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
3.39	0.021
3.40	0.043
3.41	0.014
4.01	0.004
4.02	0.004
4.03	0.004
4.04	0.004
4.05	0.008
4.06	0.004
4.07	0.004
4.08	0.005
4.09	0.003
4.10	0.005
4.11	0.002
4.12	0.004
4.13	0.009
4.14	0.004
4.15	0.004
4.16	0.009
4.17	0.005
4.18	0.004
4.19	0.023
4.20	0.005
4.21	0.004
4.22	0.004
4.23	0.003
4.24	0.004
4.25	0.005
4.26	0.004
5.0a	0.005

10

20

30

40

【 0 3 0 6 】

【表 1 - 4】

実施例番号	PI3K $\beta$ 阻害、IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
5.0b	1.236
5.01	0.008
5.02	0.007
5.03	0.007
6.0	0.005
7.0	0.011
7.0a	3.381
7.0b	0.005
7.01a	0.008
7.01b	4.315
7.02	0.004
8.0	0.003
8.01	0.005
8.02	0.002
9.0	0.005
9.01	0.004
9.01a	17.900
9.01b	0.003
9.02	0.011
9.02a	22.671
9.02b	0.007
9.03	0.064
10.01	0.012
10.02	0.011
10.03	0.009
11.00	0.021

10

20

30

40

\* これは、所与の実施例化合物について引用した第一の値を計算するのに使用したものより多い数のレプリケートよ

り計算した平均 IC<sub>50</sub> 値である。

## 【0307】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を医薬的に許容される希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物を提供する。

## 【0308】

本発明の組成物は、経口使用に（例えば、錠剤、口内剤、硬又は軟カプセル剤、水性又

50

は油性の懸濁液剤、乳剤、分散性の散剤又は顆粒剤、シロップ剤又はエリキシル剤として)、局所使用に(例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、又は水性又は油性の溶液剤又は懸濁液剤として)、吸入による投与に(例えば、微細化散剤又は液体エアゾール剤として)、通気による投与に(例えば、微細化散剤として)、非経口投与に(例えば、静脈内、皮下、腹腔内、又は筋肉内投薬用の無菌の水性又は油性溶液剤として)、又は直腸投薬用に(坐剤として)適した形態であってよい。

#### 【0309】

本発明の組成物は、当該技術分野でよく知られている慣用の医薬賦形剤を使用して、慣用の手順によって入手してよい。従って、経口使用に企図される組成物は、例えば、1以上の着色剤、甘味剤、香味剤及び/又は保存剤を含有してよい。

10

#### 【0310】

1以上の賦形剤と組合わせて単一の剤形をもたらす有効成分の量は、治療される宿主と特別な投与経路に依存して必然的に変動するものである。例えば、ヒトへの経口投与に企図される製剤は、一般に、例えば、1mg~1g(より好適には、1~250mg、例えば1~100mg)の活性剤を含有し、組成物全体の約5~約98重量パーセントで変動し得る適正で簡便な量の賦形剤と複合される。

#### 【0311】

式Iの化合物の療法又は予防目的の用量のサイズは、よく知られた医学の諸原理に従って、疾患状態の本質及び重症度、動物又は患者の年齢及び性別、そして投与の経路に従って当然ながら変動するものである。

20

#### 【0312】

式Iの化合物を療法又は予防の目的で使用する時には、分割量で求められるならば、一般に、例えば、1mg/kg~100mg/kg(体重)の範囲の1日用量を受けるように投与されるものである。一般に、非経口投与を利用するときは、より低い用量が投与される。従って、例えば、静脈内投与では、例えば、1mg/kg~25mg/kg(体重)の範囲の用量が一般に使用される。同様に、吸入による投与では、例えば、1mg/kg~25mg/kg(体重)の範囲の用量が使用される。しかしながら、特に錠剤型での経口投与が好ましい。典型的には、単位剤形は、約10mg~0.5gの本発明の化合物を含有するものである。

#### 【0313】

上記に述べたように、PI3-キナーゼ酵素は、癌や他の細胞の増殖に媒介すること、血管新生イベントに媒介すること、並びに癌細胞の運動、遊走、及び浸潤に媒介することの効果の1以上によって腫瘍形成に貢献することが知られている。我々は、本発明のクロメノン誘導体が、腫瘍細胞の増殖及び生存と転移する腫瘍細胞の浸潤及び遊走能力をもたらすシグナル伝達工程に関与する、クラスI PI3-キナーゼ酵素(クラスIa PI3-キナーゼ酵素及び/又はクラスIb PI3-キナーゼ酵素のような)の1以上の阻害により得られると考えられる強力な抗腫瘍活性を保有することを見出した。

30

#### 【0314】

従って、本発明の誘導体は、抗腫瘍剤として、特に腫瘍の増殖及び生存の阻害と転移する腫瘍増殖の阻害をもたらす、哺乳動物の癌細胞の増殖、生存、運動、播種、及び浸潤の選択的阻害剤として有用である。特に、本発明のクロメノン誘導体は、固形腫瘍疾患の封じ込め及び/又は治療における抗増殖及び抗浸潤剤として有用である。特に、本発明の化合物は、腫瘍細胞の増殖及び生存と転移する腫瘍細胞の遊走能力及び浸潤をもたらすシグナル伝達工程に関与する、クラスIa PI3-キナーゼ酵素及びクラスIb PI3-キナーゼ酵素のような多数のPI3-キナーゼ酵素の1以上の阻害に感受性がある腫瘍の予防又は治療に有用であることが期待される。さらに、本発明の化合物は、クラスIa PI3-キナーゼ酵素及びクラスIb PI3-キナーゼ酵素のようなPI3-キナーゼ酵素の阻害により単独で、又はそれに一部媒介される腫瘍の予防又は治療に有用であることが期待される、即ち、該化合物は、PI3-キナーゼ酵素阻害効果のような治療を必要とする温血動物においてそれを産生するために使用してよい。

40

50



## 【 0 3 1 5 】

上記に述べたように、P I 3 - キナーゼ酵素の阻害剤は、例えば、乳房、結直腸、肺の癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、及び気管支肺癌が含まれる）と前立腺癌、そして胆管、骨、膀胱、頭頸部、腎臓、肝臓、胃腸組織、食道、卵巣、脾臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮、子宮頸部及び外陰部の癌、及び白血病〔急性リンパ球性白血病（A L L）及び慢性骨髄性白血病（C M L）が含まれる〕、多発性骨髄腫及びリンパ腫の治療に療法上有用であるはずである。

## 【 0 3 1 6 】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩をヒトのような温血動物における医薬品としての使用に提供する。

10

## 【 0 3 1 7 】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩をヒトのような温血動物における抗増殖効果の産生における使用に提供する。

## 【 0 3 1 8 】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩をヒトのような温血動物における固形腫瘍疾患の封じ込め及び / 又は治療における抗浸潤剤としての使用に提供する。

20

## 【 0 3 1 9 】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における抗増殖効果の産生への使用を提供する。

## 【 0 3 2 0 】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における抗増殖効果の産生に使用の医薬品の製造における使用を提供する。

## 【 0 3 2 1 】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における固形腫瘍疾患の封じ込め及び / 又は治療における抗浸潤剤として使用の医薬品の製造における使用を提供する。

30

## 【 0 3 2 2 】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、抗増殖効果のような治療を必要とするヒトのような温血動物においてそれを産生するための方法を提供し、該方法は、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

## 【 0 3 2 3 】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、固形腫瘍疾患の封じ込め及び / 又は治療による抗浸潤効果のような治療を必要とするヒトのような温血動物においてそれを産生するための方法を提供し、該方法は、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又はプロドラッグの有効量を前記動物へ投与することを含む。

40

## 【 0 3 2 4 】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩をヒトのような温血動物における癌の予防又は治療における使用に提供する。

## 【 0 3 2 5 】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式 I のクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における癌の予防又は治療に使用の医

50

薬品の製造における使用を提供する。

【0326】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、癌の治療又は予防のような治療を必要とするヒトのような温血動物におけるそのための方法を提供し、該方法は、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

【0327】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物における固形腫瘍疾患の予防又は治療に使用の医薬品の製造における使用を提供する。

10

【0328】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、固形腫瘍疾患の治療又は予防のような治療を必要とするヒトのような温血動物におけるそのための方法を提供し、該方法は、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

【0329】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を、腫瘍細胞の増殖、生存、浸潤、及び遊走能力をもたらすシグナル伝達工程に關与するPI3-キナーゼ酵素（クラスⅠa酵素及び／又はクラスⅠb PI3-キナーゼ酵素のような）の阻害に感受性がある腫瘍の予防又は治療における使用に提供する。

20

【0330】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、腫瘍細胞の増殖、生存、浸潤、及び遊走能力をもたらすシグナル伝達工程に關与するPI3-キナーゼ酵素（クラスⅠa酵素及び／又はクラスⅠb PI3-キナーゼ酵素のような）の阻害に感受性がある腫瘍の予防又は治療に使用の医薬品の製造における使用を提供する。

【0331】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、腫瘍細胞の増殖、生存、浸潤、及び遊走能力をもたらすシグナル伝達工程に關与するPI3-キナーゼ酵素（クラスⅠa酵素及び／又はクラスⅠb PI3-キナーゼ酵素のような）の阻害に感受性がある腫瘍の予防又は治療の方法を提供し、該方法は、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

30

【0332】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を、PI3-キナーゼ酵素阻害効果（クラスⅠa PI3-キナーゼ酵素及び／又はクラスⅠb PI3-キナーゼ酵素阻害効果のような）を提供することにおける使用に提供する。

【0333】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、PI3-キナーゼ酵素阻害効果（クラスⅠa PI3-キナーゼ酵素又はクラスⅠb PI3-キナーゼ酵素阻害効果のような）を提供することに使用の医薬品の製造における使用を提供する。

40

【0334】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式Ⅰのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含む、PI3-キナーゼ酵素阻害効果（クラスⅠa PI3-キナーゼ酵素又はクラスⅠb PI3-キナーゼ酵素阻害効果のような）を提供するための方法も提供する。

【0335】

上記に述べたように、本発明のある種の化合物は、クラスⅠb PI3-キナーゼ酵素

50

に対するか、又はEGF受容体チロシンキナーゼ、VEGF受容体チロシンキナーゼ、又はSrc非受容体チロシンキナーゼ酵素に対するよりも、クラスIa PI3-キナーゼ酵素に対して、実質的に優る効力を保有する。そのような化合物は、クラスIa PI3-キナーゼ酵素に対して十分な効力を保有するので、クラスIb PI3-キナーゼ酵素に対して、又はEGF受容体チロシンキナーゼ、VEGF受容体チロシンキナーゼ、又はSrc非受容体チロシンキナーゼ酵素に対してほとんど活性を示さない一方で、クラスIa PI3-キナーゼ酵素を阻害するには十分な量で使用し得る。そのような化合物は、クラスIa PI3-キナーゼ酵素の選択的な阻害に有用である可能性があり、例えば、クラスIa PI3-キナーゼ酵素推進性の腫瘍の有効な治療に有用である可能性がある。

10

#### 【0336】

本発明のこの側面により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を選択的なクラスIa PI3-キナーゼ酵素阻害効果を提供することにおける使用に提供する。

#### 【0337】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、選択的なクラスIa PI3-キナーゼ酵素阻害効果を提供することにおける使用の医薬品の製造における使用を提供する。

#### 【0338】

本発明のさらなる側面により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含む、選択的なクラスIa PI3-キナーゼ酵素阻害効果を提供することへの方法も提供する。

20

#### 【0339】

「選択的なクラスIa PI3-キナーゼ酵素阻害効果」は、式Iのクロメノン誘導体が他のキナーゼ酵素に対するよりもクラスIa PI3-キナーゼ酵素に対してより強力であることを意味する。特に、本発明による化合物の中には、受容体又は非受容体チロシンキナーゼ又はセリン/スレオニンキナーゼのような他のキナーゼに対するよりもクラスIa PI3-キナーゼ酵素に対してより強力であるものがある。例えば、本発明による選択的なクラスIa PI3-キナーゼ酵素阻害剤は、他のキナーゼに対するよりもクラスIa PI3-キナーゼ酵素に対して少なくとも5倍より強力であり、簡便には少なくとも10倍より強力であり、より簡便には少なくとも100倍より強力である。

30

#### 【0340】

本発明のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を乳房、結直腸、肺の癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、及び気管支肺癌が含まれる）と前立腺癌の治療における使用に提供する。

#### 【0341】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩を胆管、骨、膀胱、頭頸部、腎臓、肝臓、胃腸組織、食道、卵巣、脾臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮、子宮頸部及び外陰部の癌、及び白血病（ALL及びCMLが含まれる）、多発性骨髄腫及びリンパ腫の治療における使用に提供する。

40

#### 【0342】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、乳房、結直腸、肺の癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、及び気管支肺癌が含まれる）と前立腺癌の治療に使用の医薬品の製造における使用を提供する。

#### 【0343】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の、胆管、骨、膀胱、頭頸部、腎臓、肝臓、胃腸組織、食道、卵巣、脾臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮、子宮頸部及び外陰部の癌、及び白血病

50

(ALL及びCMLが含まれる)、多発性骨髄腫及びリンパ腫の治療に使用の医薬品の製造における使用を提供する。

【0344】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含む、乳房、結直腸、肺の癌(小細胞肺癌、非小細胞肺癌、及び気管支肺癌が含まれる)と前立腺癌を治療することを必要とするヒトのような温血動物においてそれを治療するための方法を提供する。

【0345】

本発明のこの側面のさらなる特徴により、上記に定義されるような式Iのクロメノン誘導体又はその医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含む、胆管、骨、膀胱、頭頸部、腎臓、肝臓、胃腸組織、食道、卵巣、脾臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮、子宮頸部及び外陰部の癌、及び白血病(ALL及びCMLが含まれる)、多発性骨髄腫及びリンパ腫を治療することを必要とするヒトのような温血動物においてそれを治療するための方法を提供する。

【0346】

上記に述べたように、式Iの化合物の *in vivo* 効果は、式Iの化合物の投与後にヒト又は動物の体内で生成される1以上の代謝産物によって一部発揮されてよい。

本発明の特別な化合物は、 $\text{PI3-K}$ 、及び  $\text{PI3-K}$  のような他のクラスI  $\text{PI3-K}$  - キナーゼアイソフォームに対してより、 $\text{PI3-K}$  に対してより優れた効力を保有する。

【0347】

故に、本発明はまた、ホスホイノシチド3 - キナーゼ を患者において阻害するのに有効な式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩の量を該患者へ投与することを含んでなる、ホスホイノシチド3 - キナーゼ を患者において阻害するための方法も考慮する。

【0348】

$\text{PI3-K}$  の阻害剤である、式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩は、多様な他の疾患状態においても潜在的な療法使用を有する。例えば、 $\text{PI3-K}$  は、血管樹、即ち、血管平滑筋細胞(Thyberg, 1998, *European Journal of Cell Biology* 76(1):33-42)と肺(気道平滑筋細胞)(Krymskaya, V.P., *BioDrugs*, 2007, 21(2): 85-95)における平滑筋増殖を促進するのに重要な役割を担う。血管平滑筋細胞の過剰増殖は、アテローム性動脈硬化斑の形成と、侵襲的な血管手技に続く新生内膜過形成の発現に重要な役割を担う(Schwartz et al., 1984, *Progress in Cardiovascular Disease* 26:355-372; Clowes et al., 1978, *Laboratory Investigations* 39:141-150)。さらに、気道平滑筋細胞の過剰増殖は、喘息及び慢性気管支炎の状況においてCOPDの発現をもたらす。故に、 $\text{PI3-K}$  活性の阻害剤は、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、及びCOPDを予防するために使用し得る。

【0349】

$\text{PI3-K}$  はまた、腫瘍細胞を制御することと、これらの細胞がアポトーシス増殖を受ける傾向において重要な役割を担う(Sellers et al., 1999, *The Journal of Clinical Investigation* 104:1655-1661)。さらに、脂質ホスファターゼ、PTENによる  $\text{PI3-K}$  脂質産物、 $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3$  及び  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  の無制御の調節は、いくつかの悪性腫瘍のヒトにおける進展において重要な役割を担う(Leevers et al., 1999, *Current Opinion in Cell Biology* 11:219-225)。これらの種類の癌では、ホスホイノシチド3 - キナーゼ ( $\text{PI3-K}$ ) アイソフォームの特殊な役割が記載されている(Jia S et al., 2008, *Nature* 454(7205):776-9; Wee et al., 2008, *PNAS* 105(35):13057-62)。故に、 $\text{PI3-K}$  の阻害剤である、式(I)の化合物又はその医薬的に許容される塩は、ヒトにおいて新生物を治療するために使用し得る。

【0350】

$\text{PI3-K}$  は、白血球の機能(Fuller et al., 1999, *The Journal of Immunology* 162(11):6337-6340; Eder et al., 1998, *The Journal of Biological Chemistry* 273

10

20

30

40

50

(43):28025-31) とリンパ球の機能 (Vicente-Manzanares et al., 1999, The Journal of Immunology 163(7):4001-4012) にも重要な役割を担っている。例えば、炎症した内皮への白血球の付着には、P I 3 - キナーゼ依存性のシグナル伝達プロセスによる、内因性白血球インテグリンの活性化が関与する。さらに、P I 3 - キナーゼシグナル伝達には、好中球における酸化バースト (Nishioka et al., 1998, FEBS Letters 441(1):63-66 and Condcliffe, A.M., et al., Blood, 2005. 106(4):1432-40) と細胞骨格の再組織化 (Kirsch et al., 1999, Proceedings National Academy of Sciences USA 96(11):6211-6216) が関与するらしい。好中球の遊走と指向性運動も、P I 3 - キナーゼ活性に依存している (Camps, M., et al., Nat Med, 2005. 11(9): p. 936-43 and Sadhu, C., et al., J Immunol, 2003. 170(5): 2647-54)。従って、P I 3 - キナーゼの阻害剤は、炎症の部位での白血球の付着及び活性化を抑制するのに有用であり得て、故に、急性及び/又は慢性の炎症障害を治療するのに使用し得る。P I 3 - キナーゼは、リンパ球の増殖及び活性化にも重要な役割を担っている (Fruman et al., 1999, Science 283 (5400): 393-397)。自己免疫疾患におけるリンパ球の重要な役割に照らせば、P I 3 - キナーゼ活性の阻害剤は、このような障害の治療に使用し得る。

#### 【 0 3 5 1 】

上記に明確化した抗癌治療は、単独療法として適用しても、本発明の化合物に加えて、慣用的な外科又は放射線療法、又は化学療法を伴ってもよい。そのような化学療法には、以下の抗腫瘍剤のカテゴリーの 1 以上を含めてよい。

#### 【 0 3 5 2 】

( i ) アルキル化剤 (例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミド、及びニトロソ尿素) ; 代謝拮抗剤 (例えば、ゲンシタピンと 5 - フルオロウラシル及びテガフルといったフルオロクロメノン類、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシ尿素のような抗葉酸剤) ; 抗腫瘍抗生物質 (例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン類) ; 有糸分裂阻害剤 (例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン及びビノレルビンのようなピンカアルカロイド、タキソール及びタキソテルのようなタキソイド類、及びボロキナーゼ阻害剤) ; 及びトポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、及びカンプトテシン) のような、医科腫瘍学において使用されるような他の抗増殖 / 抗新生物薬とその組合せ ;

( i i ) 抗エストロゲン (例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、及びヨードキシフェン)、抗アンドロゲン (例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及び酢酸シプロテロン)、L H R L アンタゴニスト又は L H R H アゴニスト (例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、及びブセレリン)、プロゲステロン (例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤 (例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、及びエキセメスタン)、並びにフィナステリドのような 5 - レダクターゼの阻害剤といった、細胞増殖抑止剤 ;

( i i i ) 抗浸潤剤 [ 例えば、4 - ( 6 - クロロ - 2 , 3 - メチレンジオキシアニリノ ) - 7 - [ 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ] - 5 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシキナゾリン ( A Z D 0 5 3 0 ; 国際特許出願 W O 0 1 / 9 4 3 4 1 ) 、 N - ( 2 - クロロ - 6 - メチルフェニル ) - 2 - { 6 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ } チアゾール - 5 - カルボキサミド ( ダサチニブ、B M S - 3 5 4 8 2 5 ; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661 ) 、及びボスチニブ ( S K I - 6 0 6 ) のような c - S r c キナーゼファミリー阻害剤、及びマリマスタトのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベータ受容体機能の阻害剤、又はヘパラナーゼへの抗体 ] ;

( i v ) 増殖因子機能の阻害剤 : 例えば、そのような阻害剤には、増殖因子抗体と増殖

因子受容体抗体（例えば、抗 *erbB2* 抗体のトラスツズマブ [*Herceptin*<sup>TM</sup>]、抗 *EGFR* 抗体のパニツムマブ、抗 *erbB1* 抗体のセツキシマブ [*Erbix*<sup>TM</sup>, *C225*]、及び、Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29 によって開示されるあらゆる増殖因子又は増殖因子受容体の抗体が含まれる；そのような阻害剤にはまた、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、表皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、*N* - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (ゲフィチニブ、*ZD1839*)、*N* - (3 - エチルフェニル) - 6, 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミン (エルロチニブ、*OSI-774*)、及び 6 - アクリルアミド - *N* - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - キナゾリン - 4 - アミン、*CI-1033*) のような *EGFR* ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブのような *erbB2* チロシンキナーゼ阻害剤)；肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；インスリン増殖因子受容体の阻害剤；イマチニブ及び/又はニロチニブ (*AMN107*) のような血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤；セリン/スレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤のような *Ras/Raf* シグナル伝達阻害剤、例えば、ソラフェニブ (*BA43-9006*)、チピファルニブ (*R115777*) 及びロナファルニブ (*SCH66336*) )；*MEK* 及び/又は *AKT* キナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤、*c-kit* 阻害剤、*abl* キナーゼ阻害剤、*PI3* - キナーゼ阻害剤、*Plt3* キナーゼ阻害剤、*CSF-1R* キナーゼ阻害剤、*IGF* 受容体 (インスリン様増殖因子) キナーゼ阻害剤；*aurora* キナーゼ阻害剤（例えば、*AZD1152*、*PH739358*、*VX-680*、*MLN8054*、*R763*、*MP235*、*MP529*、*VX-528*、及び *AX39459*)、並びに、*CDK2* 及び/又は *CDK4* 阻害剤のようなサイクリン依存型キナーゼ阻害剤が含まれる；

(v) 血管内皮増殖因子の効果を阻害するような抗血管新生剤 [例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体のベバシズマブ (*Avastin*<sup>TM</sup>)、及び、例えば、バンデタニブ (*ZD6474*)、パタラニブ (*PTK787*)、スニチニブ (*SU11248*)、アキシチニブ (*AG-013736*)、パゾパニブ (*GW786034*)、及び 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キナゾリン (*AZD2171*；*WO00/47212* 内の実施例 240) のような *VEGF* 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、国際特許出願 *WO97/22596*、*WO97/30035*、*WO97/32856* and *WO98/13354* に開示されるような化合物、並びに他の機序によって作用する化合物（例えば、リノマイド、インテグリン  $\alpha_v\beta_3$  機能の阻害剤、及びアンジオスタチン) ]；

(vi) コンブレタスタチン A4 のような血管傷害剤と、国際特許出願 *WO99/02166*、*WO00/40529*、*WO00/41669*、*WO01/92224*、*WO02/04434*、及び *WO02/08213* に開示される化合物；

(vii) エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えば、ジボテンタン (*ZD4054*) 又はアトラセンタン；

(viii) アンチセンス療法、例えば、*ISIS2503*、抗 *ras* アンチセンスのような、上記に列挙される標的へ指向されるもの；

(ix) 例えば、異常 *p53* 又は異常 *BRC A1* 若しくは *BRC A2* のような異常遺伝子を置換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌の窒素レダクターゼ酵素を使用するような *GDEPT* (遺伝子指向型酵素プロドラッグ療法) アプローチ、及び、多剤耐性遺伝子治療のような、化学療法又は放射線療法への患者耐性を高めるアプローチが含まれる、遺伝子治療アプローチ；並びに

(x) インターロイキン 2、インターロイキン 4、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインでのトランスフェクションのような、患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるための *ex-vivo* 及び *in-vivo* アプローチ、*T* 細胞アネルギーを減少させるアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた樹状細胞のようなトランスフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた腫瘍細胞

10

20

30

40

50

系を使用するアプローチ、及び抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチが含まれる、免疫療法アプローチ。

【0353】

本発明のこの側面により、上記に定義されるような式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩と上記の (i) ~ (ix) の下に列挙した抗腫瘍剤のいずれも含んでなる、癌の治療における使用に適した組合せを提供する。

【0354】

故に、本発明のさらなる側面において、上記の (i) ~ (ix) の下に列挙した 1 つより選択される抗腫瘍剤と組み合わせた、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩を提供する。

10

【0355】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩と上記の (i) の下に列挙した抗腫瘍剤のいずれも含んでなる、癌の治療における使用に適した組合せを提供する。

【0356】

本発明のさらなる側面において、上記に定義される式 I の化合物又はその医薬的に許容される塩と、例えば、タキソール又はタキソテールのようなタキソイド、簡便にはタキソテールを含んでなる、癌の治療における使用に適した組合せを提供する。

【0357】

本明細書において、「組合せ」という用語が使用される場合、これが同時、分離、又は連続の投与を意味すると理解されたい。本発明の 1 つの側面において、「組合せ」は、同時投与を意味する。本発明の別の側面において、「組合せ」は、分離投与を意味する。本発明の別の側面において、「組合せ」は、連続投与を意味する。投与が連続又は分離である場合、第二の成分を投与するときの遅れは、この組合せの有益な効果を失わせるようなものであってはならない。

20

【0358】

本発明のさらなる側面により、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩を上記の (i) ~ (ix) の下に列挙した 1 つより選択される抗腫瘍剤と組み合わせて、医薬的に許容される希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物を提供する。

【0359】

本発明のさらなる側面により、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩を上記の (i) ~ (ix) の下に列挙した 1 つより選択される抗腫瘍剤と組み合わせて、医薬的に許容される希釈剤又は担体と共に含む医薬組成物を、癌を治療する場合の使用に提供する。

30

【0360】

本発明の別の特徴により、上記の (i) ~ (ix) の下に列挙した 1 つより選択される抗腫瘍剤と組み合わせた式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩の、ヒトのような温血動物の癌に使用の医薬品の製造における使用を提供する。

【0361】

故に、本発明の追加の特徴において、癌を治療するような治療を必要とするヒトのような温血動物においてそれをする方法を提供し、該方法は、上記の (i) ~ (ix) の下に列挙した 1 つより選択される抗腫瘍剤と組み合わせた式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含む。

40

【0362】

本発明のさらなる側面により、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩を上記の (i) ~ (ix) の下に列挙した 1 つより選択される抗腫瘍剤と組み合わせて含んでなるキットを提供する。

【0363】

本発明のさらなる側面により：

a) 第一の単位剤形における、式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩；

50

b) 第二の単位剤形における、上記の (i) ~ (ix) の下に列挙した 1 つより選択される抗腫瘍剤；及び

c) 前記第一及び第二の剤形を含有するための容器手段；  
を含んでなるキットが提供される。

【0364】

式 I の化合物は、( ヒトが含まれる ) 温血動物における使用の治療薬剤として主に有用であるが、それらはまた、クラス I P I 3 - キナーゼ酵素、特にクラス I a P I 3 - キナーゼ酵素及び / 又はクラス I b P I 3 - キナーゼ酵素、より特別にはクラス I a P I 3 - キナーゼ酵素 ( P I 3 - キナーゼ が含まれる ) の効果を阻害することが求められるときはいつでも有用である。従って、それらは、新たな生物学的試験の開発と新たな薬理剤の探索に使用の薬理学的標準品として有用である。

10

【0365】

これから本発明を以下の実施例に例示するが、ここでは、全般に以下である。

( i ) 他に述べなければ、各種操作は、周囲温度で、即ち 17 ~ 25 の範囲で、そして窒素のような不活性気体の雰囲気下で行った。

【0366】

( i i ) 蒸発操作は、ロータリーエバポレーションによるか又は Genevac 機器を真空で利用することによって行って、後処理手順は、残留固形物の濾過による除去の後で行った。

【0367】

20

( i i i ) フラッシュクロマトグラフィー精製は、メルク ( ダームシュタット、ドイツ ) より入手した前充填 Merck 順相 S i 6 0 シリカカートリッジ ( 粒度分析 : 15 ~ 40 又は 40 ~ 63  $\mu$ m ) を使用する、自動化 Armen Glider Flash : Spot II Ultimate ( Armen Instrument , サンアベ、フランス ) で実施した。

【0368】

( i v ) 分取用クロマトグラフィーは、ZMD 又は ZQ ESCi 質量分析計と Waters X-Terra 又は Waters X-Bridge 又は Waters SunFire 逆相カラム ( C - 18 , 5 ミクロンシリカ、直径 19 mm、長さ 100 mm、40 mL / 分の流速 ) を装着した Waters 機器 ( 600 / 2700 又は 2525 ) で、極性が減少する水 ( 0.2 % 炭酸アンモニウムを含有する ) 及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用して実施した。

30

【0369】

( v ) 収率は、提示する場合、必ずしも達成可能な最大値ではない。

( v i ) 全般に、式 I の最終生成物の構造は、核磁気共鳴 ( NMR ) 分光法によって確定した ; NMR 化学シフト値は、スケールで測定した [ Bruker Avance 500 ( 500 MHz ) 機器を使用して、プロトン磁気共鳴スペクトルを決定した ] ; 他に特定しなければ、測定値は、周囲温度で記録した ; 以下の略語を使用した : s , 一重項 ; d , 二重項 ; t , 三重項 ; q , 四重項 ; m , 多重項 ; dd , 二重項の二重項 ; ddd , 二重項の二重項の二重項 ; dt , 三重項の二重項 ; bs , ブロードシグナル。

【0370】

( v i i ) 全般に、式 I の最終生成物は、液体クロマトグラフィーに続く質量分析法 ( LCMS ) によっても特性決定した ; LCMS は、Waters ZQ ESCi 又は ZMD ESCi 質量分析計と X-Bridge 5  $\mu$ m C - 18 カラム ( 2.1 x 50 mm ) を装着した Waters Alliance HT ( 2790 及び 2795 ) を使用して、95 % A + 5 % C ~ 95 % B + 5 % C の溶媒系を 2.4 mL / 分の流速で 4 分にわたって使用して行った [ ここで A = 水、B = メタノール、C = 1 : 1 メタノール : 水 ( 0.2 % 炭酸アンモニウムを含有する ) である ] 。

40

【0371】

( v i i i ) 中間体は、全般的には、完全に特性決定せず、薄層クロマトグラフィー、質量スペクトル、HPLC、及び / 又は NMR 分析によって純度を評価した。

( i x ) X 線粉末回折スペクトルは、結晶性の材料の試料を Bruker 単シリコン結晶 (

50



SSC) ウェファマウント上に載せて、顕微鏡スライドを利用してその試料を薄層へ広げることによって決定した。試料は、1分につき30回転でスピンさせて(計数統計を向上させるために)、1.5418オングストロームの波長、40kV及び40mAで操作する、銅ロングファインフォーカス管によって発生されるX線を照射した。視準化したX線源をV20に設定した自動可変発散スリットに通過させて、反射した放射線を5.89mm抗分散スリットと9.55mm検出器スリットに通して向けた。試料は、 $2^{\circ} \sim 40^{\circ}$  ( $2^{\circ}$ ) の範囲にわたって、 $0.00570^{\circ}$  ( $2^{\circ}$ ) 増分につき0.03秒間(連続スキャン形式)曝露した。操作時間は、3分と36秒であった。この機器には、位置有感検出器(Lynxeye)を取り付けた。対照及びデータの捕捉は、Diffraction+ソフトウェアで操作する、Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation を利用した。X線粉末回折の技術分野の当業者であれば、ピークの相対強度が、例えば、30ミクロンより大きいサイズの粒子と非ユニタリアスペクト比によって影響を受ける可能性があり、これが試料の分析に影響を及ぼす場合があることも理解されよう。当業者はまた、回折計において試料が載る正確な高さと同様のゼロ較正によって反射の位置が影響を受ける可能性があることも理解されよう。試料の表面の平面性もわずかな影響を及ぼす場合がある。従って、提示される回折パターンデータを絶対的な数値とみなしてはならない。

#### 【0372】

(x) 示差走査熱量測定法は、TA Instruments Q1000 DSC 機器を使用して実施した。典型的には、蓋付きの標準アルミニウム鍋に封じ込めた5mg未満の材料を10/分の一定した加熱速度で25 ~ 300 の温度範囲にわたって加熱した。窒素を使用するパージガスを50mL/分の流速で使用した。

#### 【0373】

(xi) 以下の略語を使用した。

aq.	水性	
CDCl <sub>3</sub>	重クロロホルム	
CHCl <sub>3</sub>	クロロホルム	
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
DIPEA	N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	30
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DSC	示差走査熱量測定法	
DTAD	ジアゼン-1,2-ジカルボン酸(E)-tert-ブチル	
EDCI	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
Ether	ジエチルエーテル	
%ee	エナンチオマー過剰率	
HOPQ	2-ヒドロキシ-ピリジンn-オキシド	
IPA	イソプロピルアルコール	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	40
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
NMP	1-メチル-2-ピロリジン	
sat.	飽和	
sol.	溶液	
THF	テトラヒドロフラン	
TEA	トリエチルアミン	
TBTU	テトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム	
TSTU	テトラフルオロホウ酸2-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム	50

## 【実施例】

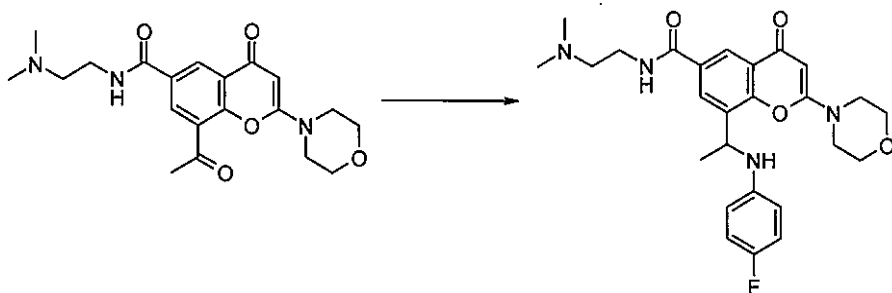
## 【0374】

## 実施例 1.00

N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ )  
エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【0375】

## 【化42】



10

## 【0376】

8 - アセチル - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ -  
- 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 100 mg , 0.26ミリモル )、4 - フルオ  
ロアニリン ( 0.042 mL , 0.44ミリモル )、及びトリエチルアミン ( 0.108  
mL , 0.77ミリモル ) の DCM ( 2 mL ) 中の攪拌懸濁液へ塩化チタン ( IV ) ( 0  
129 mL , 0.13ミリモル ) を窒素下に 10 で加えた。生じる溶液を 23 で 2  
日間攪拌した。炭酸ナトリウムの飽和溶液を加えて、DCMで抽出した。有機相を水、塩  
水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、粗製のイミンを得た。このイミン  
を DCM と MeOH で希釈して、酢酸 ( 0.030 mL , 0.52ミリモル ) とシアノト  
リヒドロホウ酸ナトリウム ( 32.4 mg , 0.52ミリモル ) を加えた。生じる溶液を  
室温で 30 分間攪拌した。炭酸ナトリウムの溶液を加えて、DCMで抽出した。有機相を  
水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮乾固させた。この粗生成物を、  
DCM 中 5 % メタノールに次ぐ DCM 中 5 % メタノール性アンモニア ( 7 N ) で溶出させ  
るシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて  
、Waters X-Terra 逆相カラム ( C - 18 , 5 ミクロンシリカ、直径 19 mm、長さ 10  
0 mm、40 mL / 分の流速 ) と極性が減少する水 ( 0.2 % 炭酸アンモニウムを含有す  
る ) 及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用する分取用 HPLC で第二の精製を  
行った。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて白色の固形物を得て、これを MT  
BE で摩砕してから真空下に乾燥させて、N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 -  
( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H -  
クロメン - 6 - カルボキサミド ( 73.0 mg , 58.6 % ) を得た。質量スペクトル：  
M+H<sup>+</sup> 483。NMR スペクトル：(CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (d, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (t, 2H), 3.45  
-3.58 (m, 6H), 3.79-3.89 (m, 4H), 4.02 (bs, 1H), 4.88-4.98 (m, 1H), 5.56 (s, 1H)  
, 6.40 (dd, 2H), 6.81 (dd, 2H), 6.91 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (d, 1H)。

20

30

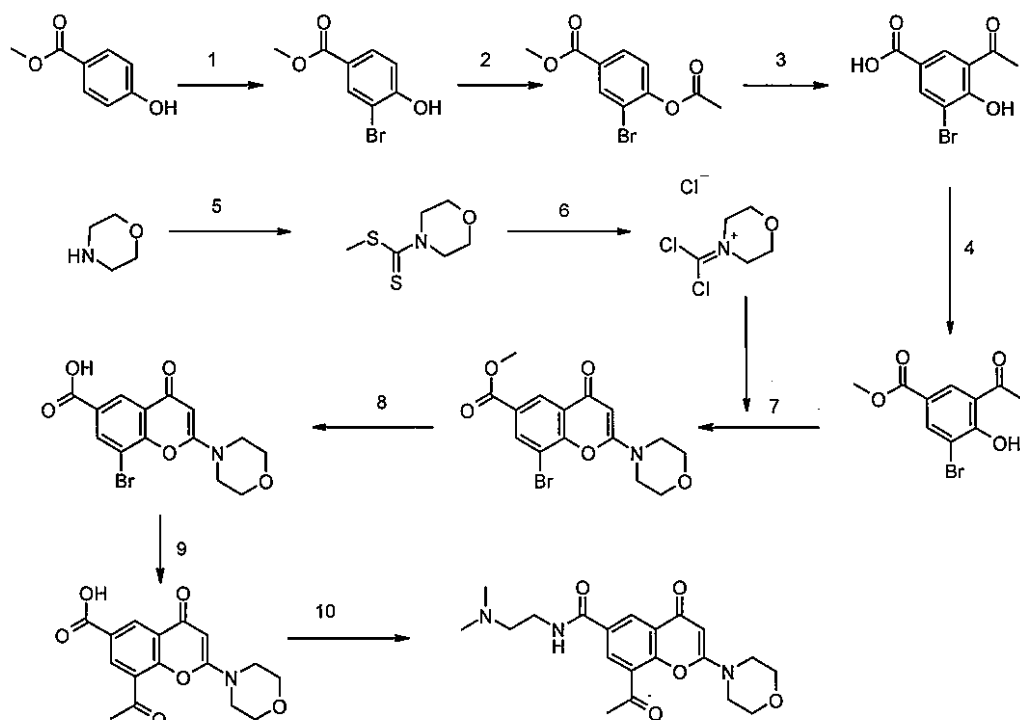
## 【0377】

出発材料として使用する 8 - アセチル - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 -  
モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドは、以下のように作製し  
た：

40

## 【0378】

## 【化 4 3】



10

20

## 【 0 3 7 9 】

## 工程 1

4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 1 8 0 g , 1 1 8 3 ミリモル ) の D C M ( 3 L ) 中の攪拌懸濁液へ臭素 ( 6 4 m L , 1 2 4 2 ミリモル ) を窒素下に 0 で滴下して、この反応混合物をそのまま室温で 3 6 時間攪拌した。次いで、温度を 1 5 付近に保ちながらチオ硫酸ナトリウムの溶液 ( 1 0 % 溶液の 5 0 0 m L ) を加えて、M e O H ( 2 5 0 m L ) の添加を続けた。有機層を水、次いで塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮乾固させて、3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 2 9 0 g ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $[M-H]^-$  229。

30

## 【 0 3 8 0 】

## 工程 2

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 2 7 0 g , 1 1 6 8 ミリモル ) の D C M ( 1 . 5 L ) 中の攪拌懸濁液へピリジン ( 1 5 0 m L ) を加えた。次いで、塩化アセチル ( 8 7 m L , 1 2 2 7 ミリモル ) を室温で窒素下に滴下した。この混合物をそのまま室温で 2 時間攪拌した。次いで、水 ( 1 L ) に続いて、H C l ( 2 N ) を p H 1 まで加えた。次いで、有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して蒸発乾固させて、4 - アセトキシ - 3 - ブロモ安息香酸メチル ( 3 0 0 g , 9 4 % ) を白色の粉末として得た。NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.34 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.47 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H)。

40

## 【 0 3 8 1 】

## 工程 3

4 - アセトキシ - 3 - ブロモ安息香酸メチル ( 1 5 0 g , 5 4 9 . 3 ミリモル ) へ三塩化アルミニウム ( 2 2 0 g , 1 6 4 7 . 9 ミリモル ) を加えて、この混合物を溶媒の非存在下に 1 4 0 で 3 時間加熱した。室温へ冷却後すぐにこの固形物を砕いて、攪拌しながら水 ( 1 . 5 L ) へ慎重に加えた。次いで、H C l ( 1 2 N の 2 5 0 m L ) を加えて、攪拌を 3 0 分間維持した。入手した固形物を濾過によって採取し、水 ( 2 x 2 L ) で洗浄して一晩乾燥させて、3 - アセチル - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸 ( 1 2 0 g , 8 4 % ) を黄色の粉末として得た。質量スペクトル:  $[M-H]^-$  258。

## 【 0 3 8 2 】

50

工程 4

3 - アセチル - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸 ( 2 4 0 g , 9 2 6 ミリモル ) の MeOH ( 2 L ) 中の攪拌懸濁液へ二塩化イオウ ( 6 8 m L , 9 2 6 . 5 ミリモル ) を窒素下に滴下して、この混合物を 8 0 ° で 3 時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やし、濃縮し、DCM で希釈した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮して粗製の化合物を得て、これを石油エーテル中 7 0 % の DCM で溶出させるシリカで精製した。溶媒を蒸発乾固させて、3 - アセチル - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 1 0 8 g , 4 2 . 7 % ) を白色の粉末として得た。質量スペクトル: [M-H]<sup>-</sup> 229。

【 0 3 8 3 】

10

工程 5

モルホリン ( 2 0 1 m L , 2 2 9 5 ミリモル ) の水 ( 2 L ) 中の攪拌溶液へ二硫化炭素 ( 0 . 1 3 8 L , 2 2 9 5 . 6 7 ミリモル ) を窒素下に加えた。次いで、水酸化ナトリウム ( 9 6 g , 1 L の水溶液中 2 4 1 0 ミリモル ) を滴下した。生じる混合物を室温で 1 時間攪拌してから、氷浴で 5 ° へ冷やして、硫酸ジメチル ( 2 1 7 m L , 2 2 9 5 ミリモル ) を滴下した。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、得られる固形物を濾過によって採取し、水 ( 2 x 1 L ) で洗浄して真空下に五酸化リン上 5 0 ° で乾燥させて、モルホリン - 4 - カルボジチオ酸メチル ( 3 6 0 g , 8 8 % ) を得た。NMR スペクトル: (CDCl<sub>3</sub>): 2.68 (s, 3H), 3.71-3.84 (m, 4H), 4.02 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H)。

【 0 3 8 4 】

20

工程 6

温度を 1 0 ~ 1 5 ° 付近に維持しながら、モルホリン - 4 - カルボジチオ酸メチル ( 1 7 0 g , 9 5 9 ミリモル ) の DCM ( 1 . 5 L ) 溶液に塩素ガス ( 4 5 5 g , 6 4 1 7 ミリモル ) を 2 時間の時間にわたって泡立てて通した。この塩素添加を完了してすぐに、攪拌をさらに 1 . 5 時間維持すると、その間に沈殿が生じた。次いで、窒素をこの混合物に 3 0 分間通した。この固形物を窒素下に濾過によって採取し、DCM で洗浄して、窒素下に冷蔵庫で保存した。このようにして、塩化 4 - (ジクロロメチレン) モルホリン - 4 - イウム ( 1 8 0 g , 9 2 % ) を白色の吸湿性固形物として入手した。

【 0 3 8 5 】

工程 7

3 - アセチル - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 1 0 6 g , 3 8 8 ミリモル ) のトルエン ( 1 L ) 中の攪拌溶液へ (ジエチルオキシニオ) トリフルオロホウ酸塩 ( 0 . 2 0 1 L , 1 6 3 0 ミリモル ) を窒素下に滴下した。生じる溶液をそのまま室温で一晩攪拌してから、塩化 4 - (ジクロロメチレン) モルホリン - 4 - イウム ( 1 4 3 g , 6 9 8 ミリモル ) を加えて、この混合物を 9 0 ° で 1 2 時間加熱した。室温へ冷却後すぐにジエチルエーテル ( 1 . 5 L ) を加えて、固形物を濾過によって採取した。次いで、この固形物を MeOH ( 1 L ) に懸濁させて、この混合物を 5 0 ° で 2 時間加熱した。

【 0 3 8 6 】

室温へ冷却後すぐに、この固形物を濾過によって採取してから DCM ( 1 L ) に溶かし、水と重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して蒸発乾固させて、8 - ブロモ - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 6 8 . 0 g , 4 7 . 6 % ) を灰白色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 368。この中間体は、代替の経路によっても製造することができる (以下参照)。

【 0 3 8 7 】

工程 8

MeOH ( 3 0 m L ) に溶かした 8 - ブロモ - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 1 . 6 g , 4 . 3 5 ミリモル ) の攪拌懸濁液へ水酸化ナトリウム ( 4 . 3 5 m L , 8 . 6 9 ミリモル ) を加えた。生じる懸濁液を 2 3 ° で 1 6 時間攪拌した。この混合物を水で希釈して、pH を HCl ( 2 N ) で 3 へ調整した。沈殿を

50

濾過によって採取し、水で洗浄して五酸化リン上で一晩乾燥させて、8 - ブロモ - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 1 . 3 0 g , 8 4 % ) をベージュ色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  356。

【 0 3 8 8 】

#### 工程 9

8 - ブロモ - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 2 1 5 m g , 0 . 6 1 ミリモル ) 及びトリブチル ( 1 - エトキシビニル ) スタンナン ( 0 . 2 2 6 m L , 0 . 6 7 ミリモル ) の 1 , 4 - ジオキサソ ( 5 m L ) 中の攪拌混合物へ塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ( 1 2 . 7 8 m g , 0 . 0 2 ミリモル ) を加えて、この混合物を窒素でパージした。生じる混合物を 1 0 0 で 3 時間攪拌した。H C l ( 2 N ) ( 0 . 5 m L ) を加えて、この反応混合物を 5 0 で 2 5 分間攪拌してから、そのまま室温へ冷やして、真空下に濃縮した。生成物をジエチルエーテルとペンタンで希釈して固形物を得て、これを濾過によって採取してエーテル / ペンタンで洗浄して、8 - アセチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 2 0 0 m g , 1 0 4 % ) をベージュ色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  318。

【 0 3 8 9 】

#### 工程 1 0

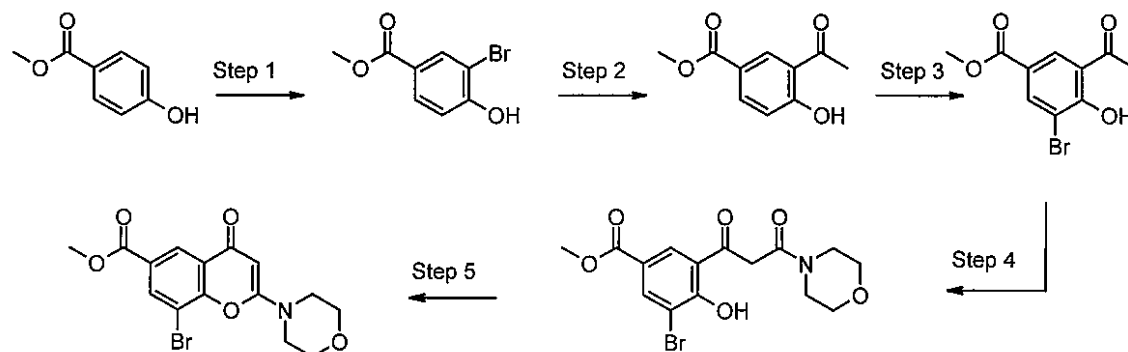
8 - アセチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 4 7 0 m g , 1 . 4 8 ミリモル ) の D C M ( 1 0 m L ) 懸濁液へ室温で D I P E A ( 0 . 2 8 4 m L , 1 . 6 3 ミリモル ) と T S T U ( 4 9 1 m g , 1 . 6 3 ミリモル ) を加えた。この混合物を 1 5 分間攪拌し、N 1 , N 1 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ( 0 . 1 7 1 m L , 1 . 5 6 ミリモル ) を加えて、攪拌をさらに 1 時間維持した。この混合物をシリカゲル上に吸着させて、D C M 中 5 ~ 1 0 % メタノールに次いで D C M 中 1 0 % メタノール性アンモニア ( 7 N ) で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、8 - アセチル - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 3 5 2 m g , 6 1 . 3 % ) をベージュ色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  388。

【 0 3 9 0 】

8 - ブロモ - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチルを製造するための代替りの経路：

【 0 3 9 1 】

【 化 4 4 】



【 0 3 9 2 】

#### 工程 1

4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 5 0 0 g , 3 2 8 6 ミリモル ) の D C M ( 4 L ) 中の攪拌懸濁液へ二臭素 ( 0 . 1 8 5 L , 3 6 1 4 . 9 2 ミリモル ) を  $N_2$  下に 0 で滴下した。この混合物をそのまま  $N_2$  下に室温で 2 4 時間攪拌した ( H B r を捕捉する必要がある )。次いで、温度を 1 5 付近に保ちながら、メタ重亜硫酸ナトリウム ( 6 2 . 5 g , 3 2 9 ミリモル ) の 2 L の水溶液に続いて 5 0 0 m L の M e O H を加えた。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮乾固させて、3 - ブロモ - 4

- ヒドロキシ安息香酸メチル ( 7 1 0 g , 9 4 % ) を白色の固形物として得た。NMR スペクトル (CDCI<sub>3</sub>): 3.89 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H)。

【 0 3 9 3 】

工程 2

3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 3 5 0 g , 1 5 1 4 . 8 7 ミリモル ) のエタノール ( 3 L ) 中の脱気溶液ヘトリエチルアミン ( 0 . 5 2 8 L , 3 7 8 7 . 1 7 ミリモル )、1 - ( ビニルオキシ ) ブタン ( 0 . 5 8 8 L , 4 5 4 4 . 6 0 ミリモル )、1 , 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ( 3 3 . 1 g , 6 0 . 6 ミリモル )、及びジアセトキシパラジウム ( 8 . 5 0 g , 3 7 . 9 ミリモル ) を窒素下に加えた。この混合物を 7 0 ° で一晩加熱した。この反応物を冷却し、濾過して、濾液を濃縮した。生じる固形物を DCM ( 2 L ) で可溶化して、HCl ( 4 N ) ( 1 . 1 4 L , 4 5 4 4 ミリモル ) を攪拌下に加えた。攪拌を 2 時間維持し、有機相を分離させ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮して固形物を得て、これをジエチルエーテル ( 5 L ) 中で 2 時間攪拌した。この固形物を濾過して除き、濾液を濃縮乾固させて、3 - アセチル - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 2 4 0 g , 8 2 % ) をベージュ色の粉末として得た。質量スペクトル: [M-H]<sup>-</sup> 193。

10

【 0 3 9 4 】

工程 3

3 - アセチル - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 2 4 0 g , 1 2 3 6 ミリモル ) の DCM ( 2 L ) 中の攪拌溶液ヘピリジン ( 0 . 4 0 0 L , 4 9 4 4 ミリモル ) を 0 ° で加えて、二臭素 ( 0 . 0 7 0 L , 1 3 6 0 ミリモル ) の滴下を続けた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌してから、5 ° へ冷やして、HCl ( 4 N ) ( 0 . 9 2 7 L , 3 7 0 8 ミリモル ) を滴下した。有機相を分離させ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮して茶褐色の固形物を得て、これをエーテル / 石油エーテル ( 1 : 1 , 1 L ) 中で 1 時間攪拌した。この固形物を濾過によって採取して乾燥させて、3 - アセチル - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 2 7 0 g , 8 0 % ) をベージュ色の粉末として得た。

20

【 0 3 9 5 】

工程 4

リチウムビス ( トリメチルシリル ) アミドの溶液 ( 1 . 4 1 L , 1 4 0 6 ミリモル ) を窒素下に - 6 5 ° で THF ( 1 . 2 L ) 中の 3 - アセチル - 5 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ安息香酸メチル ( 1 2 0 g , 4 3 9 ミリモル ) を滴下した。この溶液をそのまま 0 ° へ温めて、この温度で 1 時間維持した。この溶液を再び - 6 5 ° へ冷やして、塩化モルホリン - 4 - カルボニル ( 0 . 0 5 5 L , 4 8 3 ミリモル ) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌してから - 3 0 ° へ冷やし、DCM ( 1 . 5 L ) と水 ( 1 L ) を加えて、HCl ( 6 N ) ( 5 0 0 mL ) に次ぐ HCl ( 2 N ) ( 3 0 0 mL ) の滴下を pH 7 まで続けて、この水溶液を DCM ( 3 X ) で抽出した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させて、蒸発させた。この粗生成物を MTBE で摩砕して、3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - モルホリノ - 3 - オキソプロパノイル ) 安息香酸メチル ( 1 5 3 g , 9 0 % ) をベージュ色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 388。

30

40

【 0 3 9 6 】

工程 5

1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 L ) に溶かした 3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ( 3 - モルホリノ - 3 - オキソプロパノイル ) 安息香酸メチル ( 4 3 3 g , 1 1 2 2 ミリモル、いくつかのバッチよりプールした材料 ) の攪拌溶液ヘトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 0 . 7 5 5 L , 4 4 8 7 ミリモル ) を窒素下に室温で加えた ( 発熱 )。生じる溶液を 5 0 ° で一晩攪拌した。この混合物を一部蒸発させて、残渣を MeOH ( 1 . 6 L ) で、0 ° で希釈して ( 発熱 )、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を再び蒸発させて、残渣を DCM に希釈し、炭酸ナトリウムの飽和水溶液で冷まして、DCM で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成

50

物をMTBE(2x)、酢酸エチル(1x)、及びMTBE(1x)下で摩砕した。この固形物を乾燥させて、8-ブロモ-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル(208g, 50%)をベージュ色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  370。

【0397】

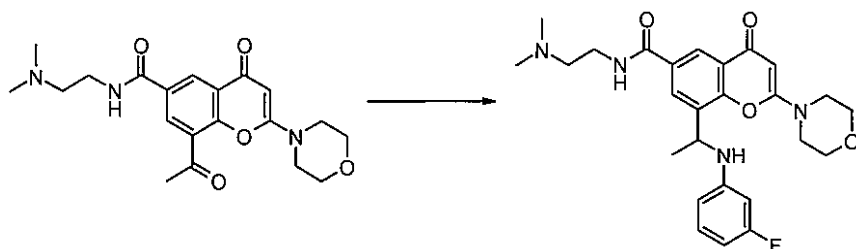
実施例1.01

N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-8-(1-(3-フルオロフェニルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド

【0398】

【化45】

10



【0399】

実施例1.00の記載に類似した手順を使用して、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-8-(1-(3-フルオロフェニルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミドを製造した(28.0mg, 18.7%)。質量スペクトル:  $M+H^+$  483。NMR スペクトル: ( $CDCl_3$ ) 1.62 (d, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 3.44-3.58 (m, 6H), 3.78-3.89 (m, 4H), 4.55 (bs, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.14 (ddd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 6.95 (bs, 1H), 7.03 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)。

20

【0400】

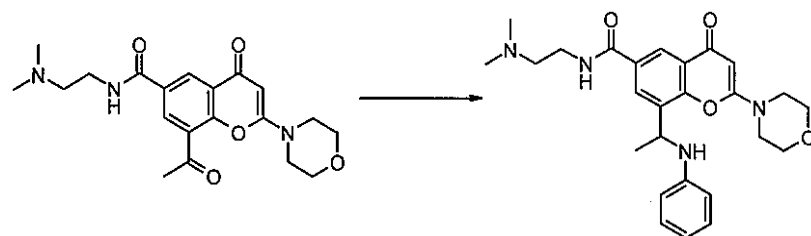
実施例1.02

N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(フェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミド

【0401】

【化46】

30



【0402】

実施例1.00の記載に類似した手順を使用して、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-8-(1-(フェニルアミノ)エチル)-4H-クロメン-6-カルボキサミドを製造した(36.0mg, 25%)。質量スペクトル:  $M+H^+$  465。NMR スペクトル: ( $CDCl_3$ ) 1.62 (d, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.49 (t, 2H), 3.44-3.57 (m, 6H), 3.75-3.86 (m, 4H), 4.09 (d, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.58 (d, 2H), 6.68 (t, 1H), 6.90 (bs, 1H), 7.11 (dd, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (d, 1H)。

40

【0403】

実施例2.00

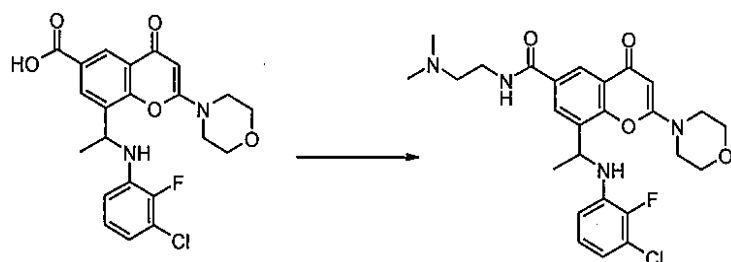
8-(1-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)エチル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサ

50

ミド

【 0 4 0 4 】

【 化 4 7 】



10

【 0 4 0 5 】

NMP ( 1 . 2 m L ) に溶かした 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 8 5 m g , 0 . 1 9 ミリモル ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 5 2 m L , 0 . 4 8 ミリモル ) 、 及び N 1 , N 1 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ( 0 . 0 2 5 m L , 0 . 2 3 ミリモル ) の攪拌溶液ヘテトラフルオロホウ酸 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ( 7 3 . 3 m g , 0 . 2 3 ミリモル ) を室温で加えた。生じる溶液を 2 時間攪拌した。この反応混合物を、Waters SunFire 逆相カラム ( C - 1 8 , 5 ミクロンシリカ、直径 1 9 m m 、長さ 1 0 0 m m 、 4 0 m L / 分の流速 ) と極性が減少する水 ( 0 . 2 % 炭酸アンモニウムを含有する ) 及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用する分取用 H P L C によって精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発させ、ジエチルエーテルで摩砕して乾燥させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 9 . 2 m g , 6 0 . 2 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  517。NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.57 (d, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.26-3.34 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.50-3.62 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 5.03-5.12 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.64 (ddd, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.61 (t, 1H)。

20

30

【 0 4 0 6 】

出発材料として使用する 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸は、以下のように作製した:

【 0 4 0 7 】

【 化 4 8 】



40

【 0 4 0 8 】

8 - プロモ - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 4 0 g , 1 0 8 ミリモル、実施例 1 . 0 0 に記載 ) のジオキサン ( 3 0 0 m L ) 中の攪拌懸濁液ヘトリブチル ( 1 - エトキシビニル ) スタンナン ( 3 8 . 5 m L , 1 1 4 ミリモル ) と塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ( 3 . 0 5 g , 4 . 3 5 ミリモル ) を加えた。この混合物を窒素でパージして、9 0 ° で一晩加熱した。さらなるトリブチル ( 1 - エトキシビニル ) スタンナン ( 2 0 m L ) と塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ( 1 . 5 g ) を加えて、この反応混合物をさらに 3 時間加熱した。この混合物を室温へ冷やし、HCl ( 2 N ) ( 8 1 m L , 1 6 3 ミリモル ) を加え

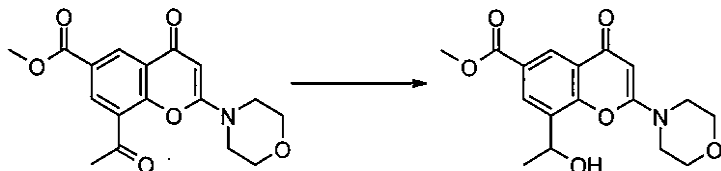
50



て、この黒ずんだ懸濁液を 45 で 30 分間加熱した。ジオキサンを真空下に蒸発させ、残渣を DCM に溶かして、重炭酸ナトリウムの飽和溶液を pH 4 まで加えた。有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮して粗製の化合物を得て、これをジエチルエーテルで摩砕し、濾過して乾燥させて、8 - アセチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (25.0 g, 69.5%) を灰白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  332。

【0409】

【化49】



10

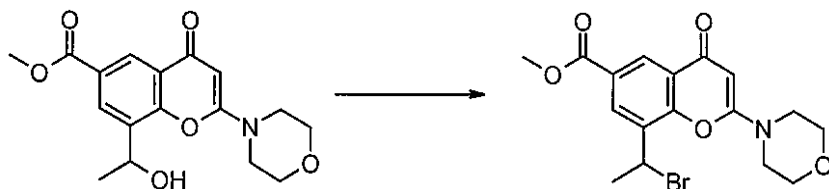
【0410】

8 - アセチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (650 mg, 1.96 ミリモル) のメタノール (20 mL) 及び DCM (10 mL) 溶液ヘテトラヒドロホウ酸ナトリウム (82 mg, 2.16 ミリモル) を -10 で加えた。 -10 で 15 分の攪拌後、この反応混合物を水 (25 mL) で冷ました。揮発物質を除去して、この水層を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、固形物を濾過によって採取して、8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (500 mg, 76%) を茶褐色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。質量スペクトル:  $M+H^+$  334。

20

【0411】

【化50】



30

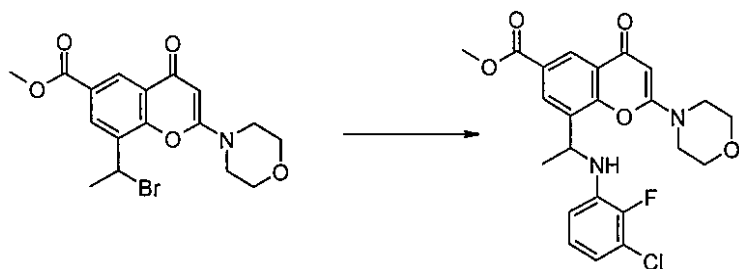
【0412】

8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (500 mg, 1.50 ミリモル) の DCM (10 mL) 中の攪拌懸濁液ヘトリプロモホスフィン (1.65 mL, 1.65 ミリモル) を窒素下に氷浴中で加えた。生じる溶液を室温で 24 時間攪拌した。この反応が不完全であったので、さらなるトリプロモホスフィン (0.300 mL, 0.30 ミリモル) を加えて、この反応混合物をさらに 12 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水と氷に懸濁させて、炭酸ナトリウム溶液を慎重に pH 6 まで加えた。沈殿を濾過によって採取し、水に次いでジエチルエーテルで洗浄して乾燥させて、8 - (1 - ブロモエチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (470 mg, 79%) を濃ベージュ色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  398。

40

【0413】

## 【化 5 1】



## 【 0 4 1 4 】

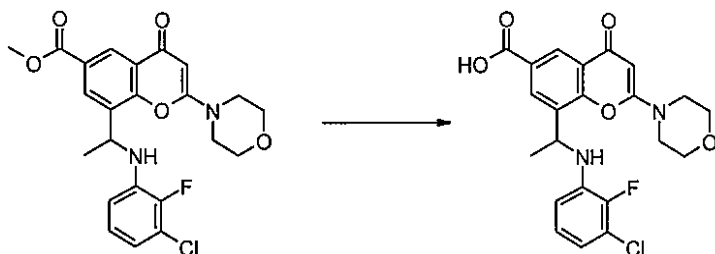
10

D C M ( 3 m L ) に溶かした 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 2 1 5 m g , 0 . 5 4 ミリモル ) の攪拌懸濁液へ 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリン ( 0 . 2 3 9 m L , 2 . 1 7 ミリモル ) を室温で加えた。生じる懸濁液を 1 6 時間攪拌してから、温度を 5 0 ℃ へ 1 6 時間高めた。この粗生成物を、D C M 中 5 % メタノールで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 2 0 6 m g , 8 2 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  461。

## 【 0 4 1 5 】

20

## 【化 5 2】



## 【 0 4 1 6 】

30

M e O H ( 2 m L ) に溶かした 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 2 0 0 m g , 0 . 4 3 ミリモル ) の攪拌溶液へ水酸化ナトリウム ( 0 . 2 1 7 m L , 0 . 4 3 ミリモル ) を加えた。生じる溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。T H F を加えて、生じる溶液を 5 0 ℃ で 8 時間攪拌した。p H を H C l ( 2 N ) で 3 へ調整し、溶媒を真空下に除去して、残渣を H<sub>2</sub>O で希釈した。固形物を濾過によって採取し、水で洗浄して乾燥させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 1 7 1 m g , 8 8 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  447。

## 【 0 4 1 7 】

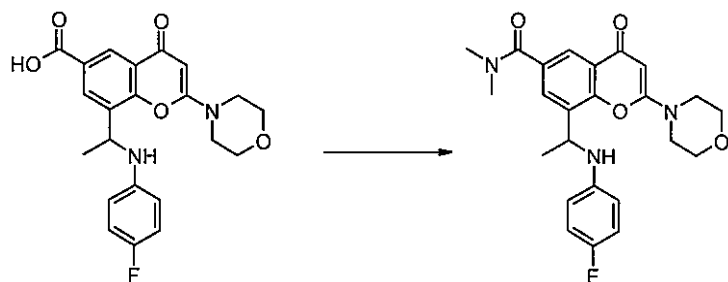
40

実施例 2 . 0 1

8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 4 1 8 】

## 【化 5 3】



## 【 0 4 1 9 】

実施例 2 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 8 2 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) をジメチルアミン ( 0 . 1 1 9 m L , 0 . 2 4 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 3 m g , 6 0 . 7 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  440。

## 【 0 4 2 0 】

NMR スペクトル: ( $DMSO-d_6$ ) 1.50 (d, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.50-3.65 (m, 4H), 3.70-3.81 (m, 4H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.46 (dd, 2H), 6.84 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.77 (d, 1H)。

## 【 0 4 2 1 】

出発材料として使用する 8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸は、実施例 2 . 0 0 の記載に似た手順を使用して作製した。質量スペクトル:  $M+H^+$  413。

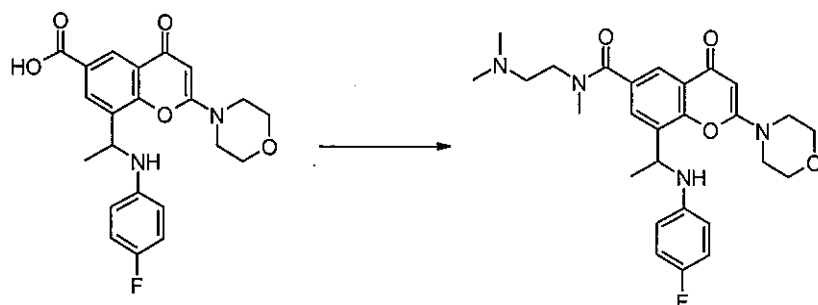
## 【 0 4 2 2 】

実施例 2 . 0 2

N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 4 2 3 】

## 【化 5 4】



## 【 0 4 2 4 】

実施例 2 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 8 0 m g , 0 . 1 9 ミリモル ) を N 1 , N 1 , N 2 - トリメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ( 0 . 0 3 0 m L , 0 . 2 3 ミリモル ) と反応させて、N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 1 5 . 0 m g , 1 5 . 6 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  497。NMR スペクトル: ( $DMSO-d_6$ ) 1.49 (d, 3H), 1.74 (bs, 3H), 2.01 (bs, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.66 (bs, 1.5H), 2.89 (bs, 2H), 3.05 (bs, 1.5H), 3.47 (bs, 1H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.93-5.01 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.29 (bs, 1H), 6.46 (dd, 2H), 6.84 (dd, 2H), 6.54 (d, 1H)

), 6.73 (d, 1H)。

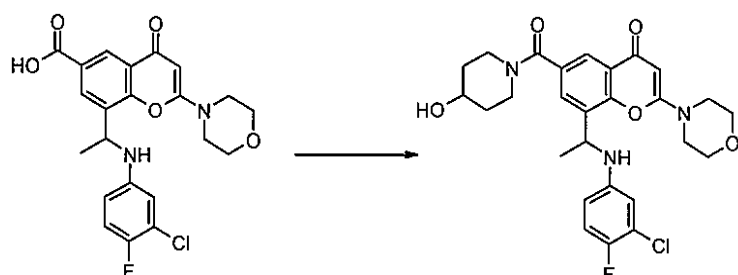
【0425】

# 実施例 2 . 0 3

8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン

【0426】

【化55】



10

【0427】

実施例 2 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 125 mg , 0 . 28 ミリモル ) をピペリジン - 4 - オール ( 34 . 0 mg , 0 . 34 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 110 mg , 74 . 2 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  530。 NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) at 323 °K: 1.24 (bs, 2H), 1.51 (d, 3H), 2.99 (bs, 2H), 3.30 (bs, 2H), 3.37 (bs, 2H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 4H), 4.62 (d, 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.36-6.46 (m, 2H), 6.59 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

20

【0428】

出発材料として使用する 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸は、実施例 2 . 0 0 の記載に似た手順を使用して作製した。質量スペクトル:  $M+H^+$  447。

30

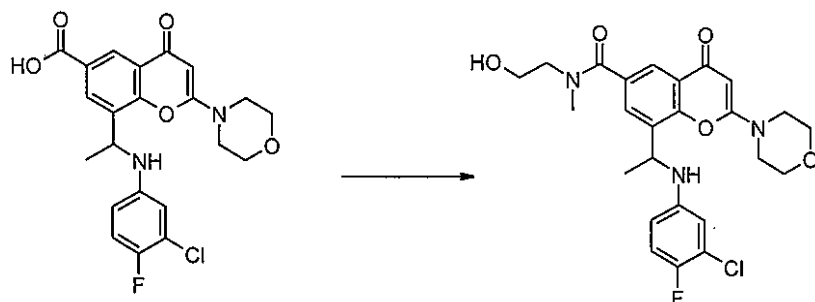
【0429】

# 実施例 2 . 0 4

8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【0430】

【化56】



40

【0431】

実施例 2 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 78 mg , 0 . 17 ミリモル ) を 2 - ( メチルアミノ ) エタノール ( 0 . 017 mL , 0 . 21 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルア

50

ミノ)エチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (60.0 mg, 68.2%) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  504。NMR スペクトル: ( $DMSO-d_6$ ), 323 °K: 1.51 (d, 3H), 2.82 (bs, 1.5H), 2.90 (bs, 1.5H), 3.42 (bs, 4H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 4.60 (bs, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.42 (ddd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

【0432】

出発材料として使用する 8 - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸は、実施例 2.0 の記載に似た手順を使用して作製した。質量スペクトル:  $M+H^+$  447。

10

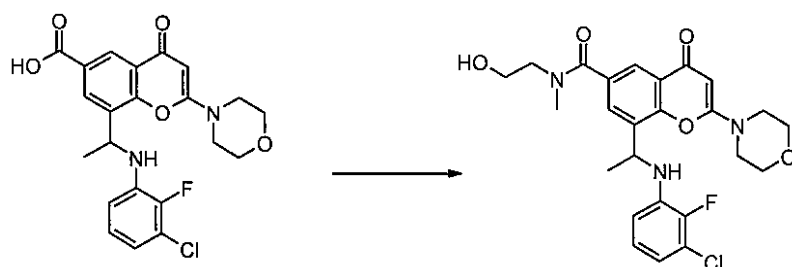
【0433】

実施例 2.05

8 - (1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【0434】

【化57】



20

【0435】

実施例 2.00 の記載に似た手順を使用して 8 - (1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 (130 mg, 0.29 mmol) を 2 - (メチルアミノ)エタノール (0.028 mL, 0.35 mmol) と反応させて、8 - (1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (65.0 mg, 44.3%) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  504。NMR スペクトル: ( $DMSO-d_6$ ) 1.57 (d, 3H), 2.76 (s, 1.5H), 2.94 (s, 1.5H), 3.07 (bs, 1H), 3.27 (bs, 1H), 3.45 (bs, 1H), 3.51-3.64 (m, 5H), 3.70-3.78 (m, 4H), 4.69 (bs, 0.5H), 4.78 (ns, 0.5H), 5.08 (bs, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.33-6.47 (bs, 2H), 6.65 (ddd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 7.60 (bs, 0.5H), 7.61 (bs, 0.5H), 7.79 (bs, 0.5H), 7.81 (bs, 0.5H)。

30

【0436】

出発材料として使用する 8 - (1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸は、実施例 2.0 の記載に似た手順を使用して作製した。質量スペクトル:  $M+H^+$  447。

40

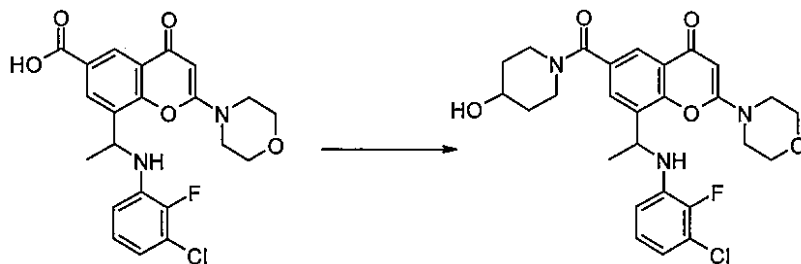
【0437】

実施例 2.06

8 - (1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ)エチル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン

【0438】

## 【化 5 8】



## 【 0 4 3 9 】

10

実施例 2 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 1 3 0 m g , 0 . 2 9 ミリモル ) をピペリジン - 4 - オール ( 3 5 . 3 m g , 0 . 3 5 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 1 0 1 m g , 6 5 . 5 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  530。NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) , 323 ° K: 1.24 (bs, 2H), 1.62 (d, 3H), 1.63 (bs, 2H), 2.99 (bs, 2H), 3.19 (bs, H<sub>2</sub>O によって一部隠れている, 2H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 4H), 4.62 (d, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.64 (ddd, 1H), 6.82 (ddd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.77 (d, 1H)。

20

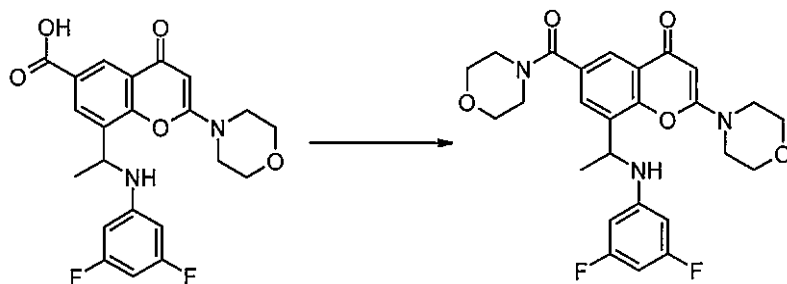
## 【 0 4 4 0 】

## 実施例 2 . 0 7

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン

## 【 0 4 4 1 】

## 【化 5 9】



30

## 【 0 4 4 2 】

D C M ( 1 m L ) に溶かした 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 1 0 0 m g , 0 . 1 4 ミリモル ) 及び D I P E A ( 0 . 0 4 9 m L , 0 . 2 8 ミリモル ) ヘ T S T U ( 8 4 m g , 0 . 2 8 ミリモル ) を 2 5 で加えた。生じる溶液を 2 5 で 2 時間攪拌した。次いで、モルホリン ( 0 . 0 3 7 m L , 0 . 4 2 ミリモル ) を加え、生じる溶液を 2 5 で 3 0 分間攪拌してから、濃縮した。この粗製物を 1 m L の D M A で希釈して、Waters X-Bridge 逆相カラム ( C - 1 8 , 5 ミクロンシリカ、直径 1 9 m m、長さ 1 0 0 m m、4 0 m L / 分の流速 ) と極性が減少する水 ( 0 . 2 % 炭酸アンモニウムを含有する ) 及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用する分取用 H P L C によって精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させ、ジエチルエーテル中で摩砕して濾過によって採取して、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 6 3 . 0 m g , 9 0 % ) を黄色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  500。NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.53 (d, 3H), 3.11 (bs, 2H), 3.37-3.71 (m, 10H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.98-5.07 (m, 1

40

50

H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.25 (ddd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)。

【 0 4 4 3 】

出発材料として使用する 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸は、実施例 2 . 0 0 の記載に似た手順を使用して作製した。

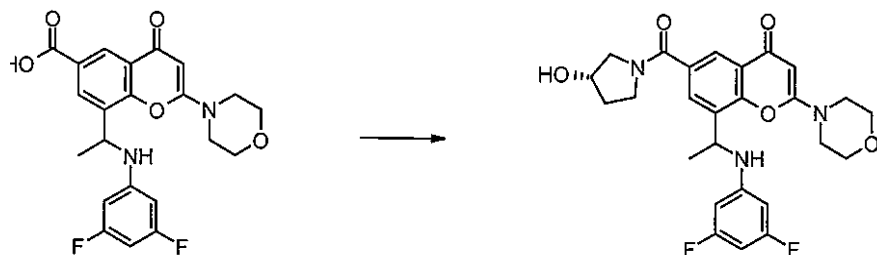
【 0 4 4 4 】

#### 実施例 2 . 0 8

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( エナンチオマー 2 )

【 0 4 4 5 】

【 化 6 0 】



エナンチオマー2

エナンチオマー2

【 0 4 4 6 】

スクリーキャップバイアル中で D C M ( 2 m L ) に溶かした 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 2 0 0 m g , 0 . 3 5 ミリモル、エナンチオマー 2 ( [ ] <sup>D</sup><sub>20</sub> - 1 0 2 ° ) 、実施例 7 . 0 1 a の出発材料として記載されている ) 、 ( S ) - ピロリジン - 3 - オール ( 0 . 0 4 3 m L , 0 . 5 3 ミリモル ) 、及び H O P O ( 4 7 . 1 m g , 0 . 4 2 ミリモル ) へ E D C I ( 1 0 2 m g , 0 . 5 3 ミリモル ) を 1 分量で加えた。生じる溶液を室温で 5 分間、次いで 5 0 ° で 3 0 分間攪拌した。さらなる E D C I ( 約 5 0 m g ) を加えて、この反応を完了させた。この溶液を 1 0 % クエン酸水溶液、水、塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させて、この粗生成物を D C M 中 0 ~ 1 0 % M e O H で溶出させるシリカゲル ( 4 0 g ) のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 6 - ( ( S ) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 9 5 % ) を灰白色のフォームとして得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 500。 NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>): 1.60 (d, 3H), 1.89-2.11 (m, 1H), 2.54 (bs, 0.5H), 2.81 (bs, 0.5H), 3.29-3.43 (m, 2H), 3.51 (bs, 4H), 3.64-3.78 (m, 2H), 3.79-3.91 (m, 5H), 4.42 (bs, 0.5H), 4.54 (bs, 0.5H), 4.59 (bs, 0.5H), 4.70 (bs, 0.5H), 4.87-4.95 (m, 1H), 5.54 (bs, 1H), 5.89-6.01 (m, 2H), 6.09 (dd, 1H), 7.85 (s, 0.5H), 7.87 (s, 0.5H), 8.18 (bs, 0.5H), 8.25 (bs, 0.5H)。

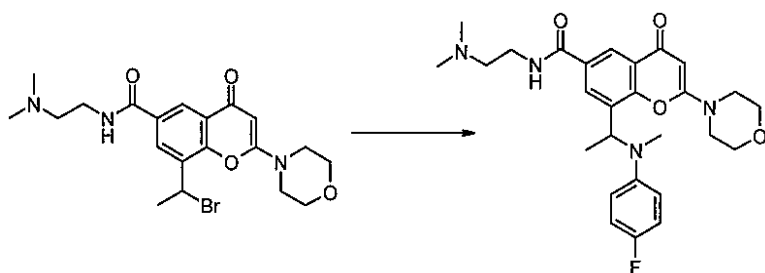
【 0 4 4 7 】

#### 実施例 3 . 0 0

N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 4 4 8 】

## 【化 6 1】



## 【 0 4 4 9 】

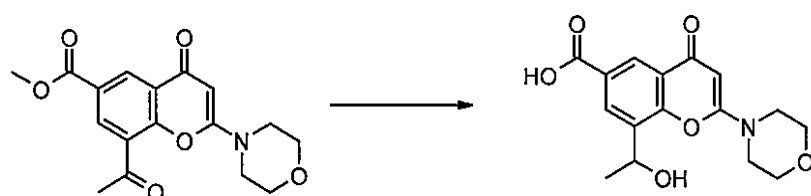
8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 85 mg , 0.16 ミリモル ) 及び 4 - フルオロ - N - メチルアニリン ( 0.077 mL , 0.64 ミリモル ) の NMP ( 1 mL ) 溶液を室温で 4 時間、次いで 45 で 1 時間攪拌した。この反応混合物をそのまま室温へ冷やして、Waters X-Bridge 逆相カラム ( C - 18 , 5 ミクロンシリカ、直径 19 mm、長さ 100 mm、40 mL / 分の流速 ) と極性が減少する水 ( 0.2 % 炭酸アンモニウムを含有する ) 及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用する分取用 HPLC によって精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させた。残渣をジエチルエーテルに摩砕し、濾過によって採取して乾燥させて、N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 42.0 mg , 53.1 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  497。NMR スペクトル: (  $CDCl_3$  ) 1.66 ( d, 3H ), 2.33 ( s, 6H ), 2.33 ( bs, 2H ), 2.60 ( bs, 2H ), 2.61 ( s, 3H ), 3.09-3.24 ( m, 4H ), 3.44-3.57 ( m, 4H ), 3.57-3.66 ( m, 2H ), 5.36 ( q, 1H ), 5.48 ( s, 1H ), 6.75 ( dd, 2H ), 6.77 ( dd, 2H ), 7.14 ( bs, 1H ), 8.33 ( s, 1H ), 8.44 ( s, 1H )。

## 【 0 4 5 0 】

出発材料として使用する 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩は、以下のように作製した：

## 【 0 4 5 1 】

## 【化 6 2】



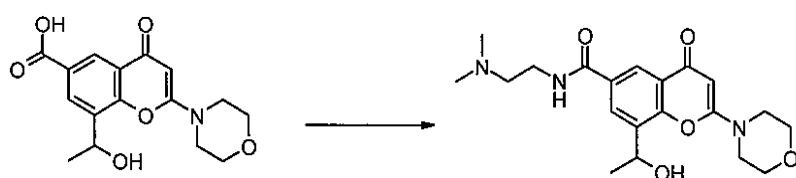
## 【 0 4 5 2 】

8 - アセチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 193 mg , 0.41 ミリモル、実施例 2.00 に記載のように製造 ) のメタノール ( 2 mL ) 懸濁液へテトラヒドロホウ酸ナトリウム ( 15.4 mg , 0.41 ミリモル ) を - 15 で加えた。生じる懸濁液を - 15 で 20 分間攪拌した。この反応混合物を 2 N NaOH 水溶液 ( 0.408 mL , 0.82 ミリモル ) で冷まして、そのまま室温へ 1 時間温めた。さらなる NaOH ( 0.408 mL , 0.82 ミリモル ) を加えて、攪拌をさらに 15 分間維持した。HCl ( 0.917 mL , 1.83 ミリモル ) を加えて、pH を 2 ~ 3 へ調整した。生じる沈殿を約 1 mL の水で希釈し、濾過によって採取し、酢酸エチル、ジエチルエーテルで洗浄して一定の重量まで乾燥させて、8 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 122 mg , 94 % ) を橙色の固形物として得て、これをさらに精製せずに使用した。質量スペクトル:  $M+H^+$  320。



【 0 4 5 3 】

【 化 6 3 】



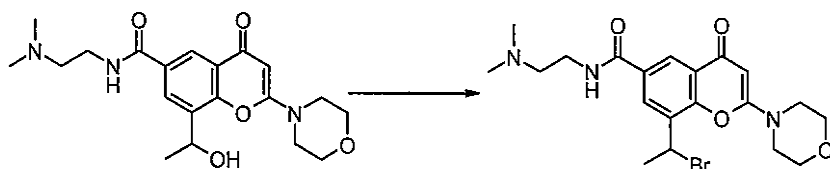
【 0 4 5 4 】

DCM (1 mL) に懸濁させた 8 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 110 mg , 0.34 ミリモル ) 及び DIPEA ( 0.066 mL , 0.38 ミリモル ) ヘ T S T U ( 104 mg , 0.34 ミリモル ) を窒素下に 25 で少量ずつ加えた。生じる混合物を 25 で 1.5 時間攪拌した。次いで、N1, N1 - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン ( 0.038 mL , 0.34 ミリモル ) を加えて、この混合物を 25 で 30 分間攪拌した。この混合物をシリカゲルカラム上へ注いで、DCM 中 5 % メタノール性アンモニア ( 7 N ) で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させ、残渣をジエチルエーテルで摩砕し、濾過によって採取して乾燥させて、N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 80 mg , 0.205 ミリモル , 59.6 % ) を灰白色の固形物として得た。

質量スペクトル:  $M+H^+$  390。

【 0 4 5 5 】

【 化 6 4 】



【 0 4 5 6 】

DCM (1 mL) に懸濁させた N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 60 mg , 0.15 ミリモル ) ヘトリブプロモホスフィンの 1 M DCM 溶液 ( 0.154 mL , 0.15 ミリモル ) を 25 で滴下した。この懸濁液を 25 で 4 日間攪拌した。生じる沈殿を濾過によって採取し、ジエチルエーテルで洗浄して乾燥させて、8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 98 mg , > 100 % ) を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに使用した。質量スペクトル:  $M+H^+$  454。

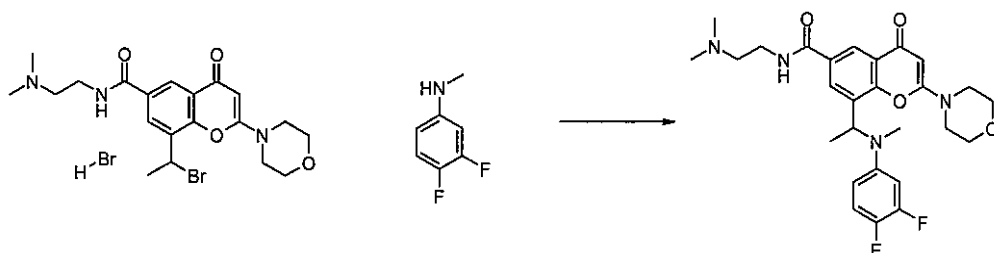
【 0 4 5 7 】

#### 実施例 3 . 0 1

8 - ( 1 - ( ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カ

【 0 4 5 8 】

## 【化 6 5】



## 【 0 4 5 9 】

10

実施例 3 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 3 , 4 - ジフルオロ - N - メチルアニリン ( 1 6 1 m g , 1 . 1 3 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 5 0 m g , 0 . 2 8 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 6 6 . 0 m g , 4 5 . 6 % ) を得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  515。NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.56 (d, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.41 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, H<sub>2</sub>O によって一部隠れている, 4H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 5.53 (q, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.87 (ddd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.74 (t, 1H)。

20

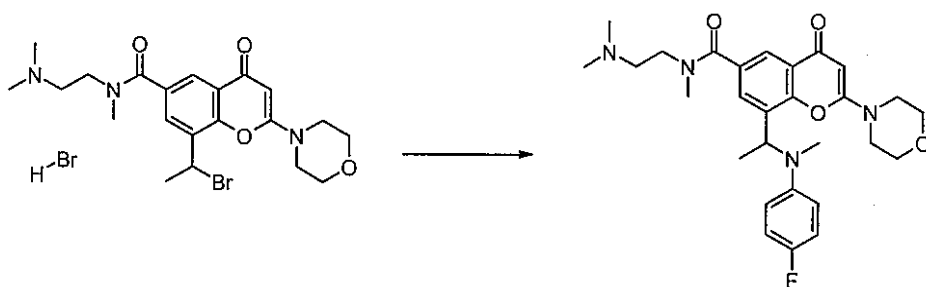
## 【 0 4 6 0 】

## 実施例 3 . 0 2

N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 4 6 1 】

## 【化 6 6】



30

## 【 0 4 6 2 】

実施例 3 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 4 - フルオロ - N - メチルアニリン ( 8 2 m g , 0 . 6 6 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 9 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル ) と反応させて、N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 3 9 . 0 m g , 4 6 . 4 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  511。NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 323 ° K: 1.55 (d, 3H), 2.04 (bs, 6H), 2.40 (bs, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.22-3.36 (m, 4H), 3.37 (bs, 2H), 3.44-3.58 (m, 4H), 5.45 (q, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.82 (dd, 2H), 7.01 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.83 (d, 1H)。

40

## 【 0 4 6 3 】

出発材料として使用する 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミ

50

ド臭化水素酸塩は、N 1 , N 1 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミンの代わりに N 1 , N 1 , N 2 - トリメチルエタン - 1 , 2 - ジアミンを使用すること以外は、実施例 3 . 0 0 の出発材料についての記載に似た手順を使用して作製した。

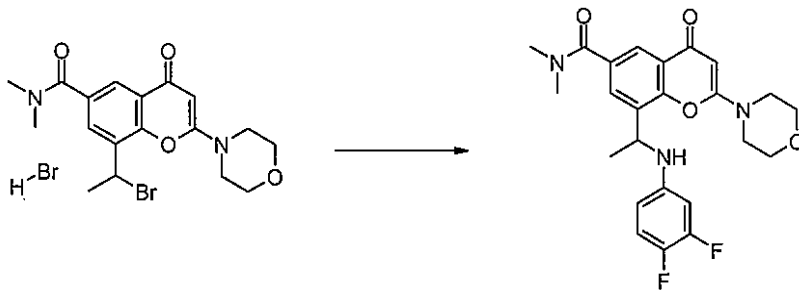
【 0 4 6 4 】

実施例 3 . 0 3

8 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 4 6 5 】

【 化 6 7 】



10

【 0 4 6 6 】

実施例 3 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 3 , 4 - ジフルオロアニリン ( 0 . 1 0 5 m L , 1 . 0 6 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 3 0 m g , 0 . 2 7 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 3 5 . 0 m g , 2 8 . 8 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  458. NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.50 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.92-5.01 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.46 (ddd, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

20

【 0 4 6 7 】

以下の条件を使用するキラル分取用 H P L C によって、上記ラセミ化合物のより大きなバッチを分割した：

30

【 0 4 6 8 】

【 表 2 】

カラム	CelluCoat 250 x 50 10 $\mu$ m
溶出液	ヘプタン/EtOH/TEA 50/50/0.1
オープン温度	周囲温度
流速	118 mL/分
波長	300 nm
試料濃度	50 mg/ml (ヘプタン/EtOH 1/1)
注入量	600 mg

40

【 0 4 6 9 】

上記の条件を使用して 2 . 1 9 g のラセミ化合物を分離させて：

第一溶出エナンチオマー 1 1 0 0 m g ( 実施例 3 . 0 3 a ) [  $[\alpha]_D^{20}$  ] : + 1 1 9 ° ( 9 9 . 1 % e e ) 、 M e C N 中、

第二溶出エナンチオマー 1 0 9 0 m g ( 実施例 3 . 0 3 b ) [  $[\alpha]_D^{20}$  ] : - 1 2

50

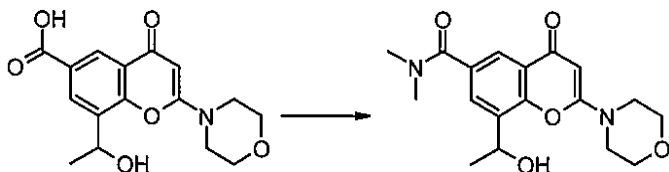
0° (99.3% ee)、MeCN中、を得た。

【0470】

出発材料として使用する8-(1-ブロモエチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド臭化水素酸塩は、以下のように作製した：

【0471】

【化68】



10

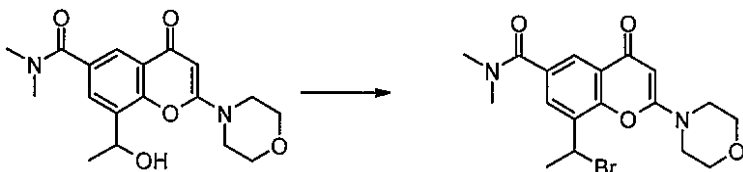
【0472】

DCM (1 mL) に懸濁させた8-(1-ヒドロキシエチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸 (115 mg, 0.36ミリモル、実施例3.00に記載のように製造) 及びDIPEA (0.069 mL, 0.40ミリモル) ヘTS TU (108 mg, 0.36ミリモル) を窒素下に25°で少量ずつ加えた。生じる混合物を25°で1.5時間撹拌した。次いで、ジメチルアミン (0.180 mL, 0.36ミリモル) を加えて、撹拌をさらに30分間維持した。この混合物をシリカゲルカラム上へ注いで、ジクロロメタン中5%メタノール性アンモニア (7N) で溶出させるフラッシュ  
 シュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させた。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、濾過によって採取して乾燥させて、8-(1-ヒドロキシエチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド (123 mg, 0.355ミリモル、99%) を灰白色の固形物として得た。質量スペクトル：  
 $M+H^+$  347。

20

【0473】

【化69】



30

【0474】

DCM (1 mL) に懸濁させた8-(1-ヒドロキシエチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド (120 mg, 0.35ミリモル) ヘトリブロモホスフィンの1M  $CH_2Cl_2$  溶液 (0.346 mL, 0.35ミリモル) を25°で滴下した。生じる懸濁液を25°で4日間撹拌した。生じるゴムをエーテルで摩砕して沈殿を得て、これを濾過によって採取し、エーテルで洗浄して一定の重量まで乾燥させて、8-(1-ブロモエチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド臭化水素酸塩 (140 mg, 82% ) を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに使用した。質量スペクトル：  
 $M+H^+$  409。

40

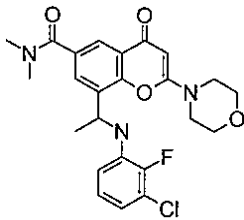
【0475】

実施例3.04

8-(1-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド

【0476】

## 【化 70】



## 【0477】

実施例 3.00 の記載に似た手順を使用して 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリン ( 0 . 179 mL , 1 . 63 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 200 mg , 0 . 41 ミリモル、実施例 3.03 に記載のように製造 ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 121 mg , 62 . 6 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  474。NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.58 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.05-5.15 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.65 (ddd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

## 【0478】

以下の条件を使用するキラル分取用 HPLC によって、上記ラセミ化合物のより大きなバッチを分割した：

## 【0479】

## 【表 3】

カラム	Chiralpak IC 21 x 250mm, 5 μm
溶出液	DCM/イソプロパノール 1:1
オープン温度	周囲温度
流速	20 mL/分
波長	220 nm
試料濃度	DCM/MeOH(1:1) 中 50 mg/mL
注入	100 mg

## 【0480】

上記の条件を使用して 1.8 g のラセミ化合物を分離させて：

第一溶出エナンチオマー 741 mg ( 実施例 3.04a ) [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : +15.9° ( >98% ee )、MeCN 中、  
 第二溶出エナンチオマー 622 mg ( 実施例 3.04b ) [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -15.9° ( >98% ee )、MeCN 中、を得た。

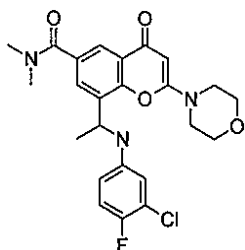
## 【0481】

## 実施例 3.05

8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【0482】

## 【化 7 1】



## 【 0 4 8 3 】

3 - クロロ - 4 - フルオロアニリン ( 2 3 8 m g , 1 . 6 3 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブ  
ロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 -  
カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 2 0 0 m g , 0 . 4 1 ミリモル、実施例 3 . 0 3 に記載の  
ように製造 ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ ) エ  
チル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボ  
キサミド ( 1 2 2 m g , 6 3 . 1 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$   
474。NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.51 (d, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.50-3.  
64 (m, 4H), 3.69-3.81 (m, 4H), 4.94-5.05 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.47 (ddd, 1H),  
6.52 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

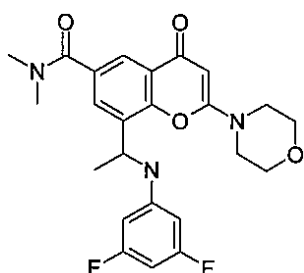
## 【 0 4 8 4 】

実施例 3 . 0 6

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 -  
モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 4 8 5 】

## 【化 7 2】



## 【 0 4 8 6 】

8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H -  
クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 3 . 6 3 g , 7 . 4 1 ミリモル、実施例 3  
. 0 3 に記載のように製造 ) の D M F ( 3 5 m L ) 懸濁液へ窒素下に 3 , 5 - ジフルオロ  
アニリン ( 3 . 8 2 g , 2 9 . 6 2 ミリモル ) を加えた。生じる黄色の溶液を 5 0 で 5  
時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固させてから、D C M 中 1 ~ 7 % メタノールで溶  
出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固  
させて、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル  
- 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 2 . 3 2 g , 6  
8 . 5 % ) を薄黄色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  458。NMR スペクトル:  
(DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79  
(m, 4H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.22 (tt, 1H), 6.96 (d,  
1H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)。

## 【 0 4 8 7 】

以下の条件を使用するキラル分取用 H P L C によって、このラセミ化合物を分割した。

## 【 0 4 8 8 】

## 【表 4】

機器	Gilson Prep (200mL ヘッド)
カラム	Merck 50mm 20 $\mu$ m Chiralpak IC
溶出液	MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.2
オープン温度	周囲温度
流速	60mL/分
波長	254nm
試料濃度	MeCN/MeOH/DEA(90/10/0.5) 中12mg/mL
注入量	30mL
ランタイム	50分

10

## 【0489】

第一溶出エナンチオマー（保持時間：10.8分）0.820g（実施例3.06a）  
 $[\alpha]_D^{20} = +121.8^\circ$ 、EtOH中。

第二溶出エナンチオマー（保持時間：15.4分）0.923g（実施例3.06b）  
 $[\alpha]_D^{20} = -122.6^\circ$ 、EtOH中。

## 【0490】

20

保持時間（r.t.）は、キラル分離（1mL/分、20  $\mu$ m Chiralpak AD, MeCN/MeOH/DEA 90/10/0.5）後の分析用HPLCからのものである。

第二溶出エナンチオマー（実施例3.06b）をエタノール中で結晶化させた後に周囲条件の下で乾燥させて、A型の材料を得た。この型は、XRPD（図面Aを参照のこと）によって結晶性であると決定されて、以下の特徴的なX線粉末回折ピークを有した：

## 【0491】

## 【表 5】

2 $\theta$ 角度 (2 $\theta$ )	強度 (%)
7.9	100.0
16.7	9.2
20.3	8.0
19.3	7.7
13.2	7.3
7.2	6.8
19.5	6.4
17.9	5.8
23.0	5.8
5.0	5.5

30

40

## 【0492】

A型のDSC分析（図面B）も行って、125.8での開始と129.2でのピークがあるイニシャルイベントに発熱イベントが続いた後で、223.8での開始と226.7でのピークがある融解を示した。

## 【0493】

A型材料をアセトニトリル、酢酸エチル、又はメタノール中でスラリー化することによ

50

ってB型材料を生成した。所与の溶媒のそれぞれとともにほぼ20mgの元の材料を磁気攪拌子と一緒にバイアルに入れて、ほぼ2mLの溶媒を加えてから、このバイアルをキャップでしっかり密封して、そのまま磁気攪拌プレート上で攪拌させた。3日後、試料をプレートより外し、キャップを取り去って、スラリーを周囲条件の下でそのまま乾燥させた後で、これをXRPDとDSCによって分析した。この型(B型)は、XRPD(図面C)によって結晶性であることが決定されて、A型とは異なることがわかった。この型は、以下の特徴的なX線粉末回折ピークを有した：

【0494】

【表6】

2θ 角度 (2θ)	強度 (%)
20.7	100
13.8	54.7
21.5	50.8
19.6	36.6
12.8	35.7
15.4	24.9
10.7	20.5
8.5	19.7
22.4	18.9

10

20

【0495】

DSC分析(図面D)は、このB型材料が225.8(開始)の融点を有することを示した。

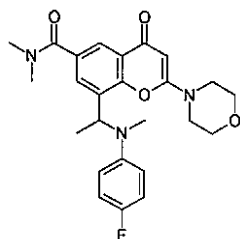
実施例3.07

8-(1-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド

30

【0496】

【化73】



【0497】

40

実施例3.00の記載に類似した手順を使用して4-フルオロ-N-メチルアニリン(204mg, 1.63ミリモル)を8-(1-プロモエチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド臭化水素酸塩(200mg, 0.41ミリモル、実施例3.03に記載のように製造)と反応させて、8-(1-((4-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド(96mg, 51.9%)を白色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 454。NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.55 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.27-3.33 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.42-3.48 (ms, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 5.48 (q, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.83 (dd, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.86 (d, 1H)

50



。

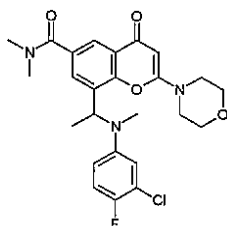
【 0 4 9 8 】

実施例 3 . 0 8

8 - ( 1 - ( ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 4 9 9 】

【 化 7 4 】



10

【 0 5 0 0 】

実施例 3 . 0 0 の記載に類似した手順を使用して 3 - クロロ - 4 - フルオロ - N - メチルアニリン ( 2 6 0 m g , 1 . 6 3 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 2 0 0 m g , 0 . 4 1 ミリモル、実施例 3 . 0 3 に記載のように製造 ) と反応させて、8 - ( 1 - ( ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 1 0 7 m g , 5 3 . 7 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  488。NMR スペクトル: (DMSO- $d_6$ ) 1.55 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.42-3.49 (ms, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (d, 1H)。

20

【 0 5 0 1 】

実施例 3 . 0 9 ~ 3 . 1 3

実施例 3 . 0 9 ~ 3 . 1 3 の化合物 ( 表 I に示す ) の製造のために、適正なアニリン ( 1 . 2 0 ミリモル ) と 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 0 . 1 2 3 g , 0 . 3 ミリモル ) を NMP ( 1 . 0 m L ) に懸濁させて、試験管へ密封した。この反応物をアルゴンでパージして、75 で 1 5 時間の時間にわたって加熱した。この反応混合物を Waters X-Bridge 逆相カラム ( C - 1 8 , 5 ミクロンシリカ、直径 1 9 m m 、長さ 1 0 0 m m 、4 0 m L / 分の流速 ) と極性が減少する水 ( 0 . 2 % 炭酸アンモニウムを含有する ) 及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用する分取用 HPLC によって精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させた。

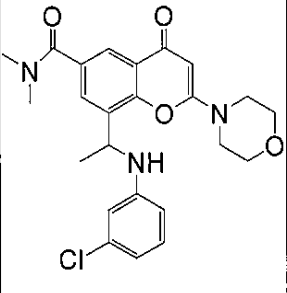
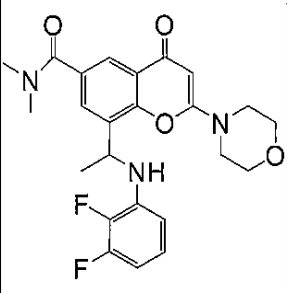
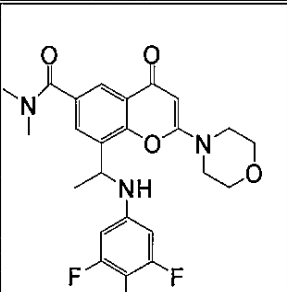
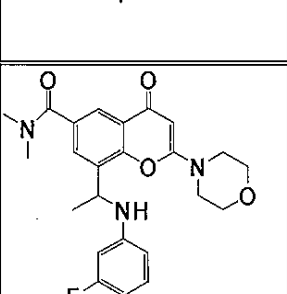
30

【 0 5 0 2 】

表 I

【 0 5 0 3 】

【表 7 - 1】

実施例	構造	試薬名	生成物	生成物 重量 (g)	収率 (%)	MH+
3.09		3- クロロアニリン	8-(1-(3- クロロフェニルアミノ) エチル)-N,N-ジメチル-2- -モルホリノ-4-オキソ-4- H-クロメン-6- カルボキサミド	0.068	49.7	456
3.10		2, 3- ジフルオロアニ リン	8-(1-(2, 3- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-N,N- ジメチル-2-モルホリノ- 4-オキソ-4H-クロメン-6- -カルボキサミド	0.059	43.0	458
3.11		3, 4, 5- トリフルオロア ニリン	N,N-ジメチル-2- モルホリノ-4-オキソ-8- (1-(3, 4, 5- トリフルオロフェニルア ミノ)エチル)-4H- クロメン-6- カルボキサミド	0.074	51.9	476
3.12		3- フルオロアニリ ン	8-(1-(3-フルオロフェニ ルアミノ)エチル)-N,N- ジメチル-2-モルホリノ- 4-オキソ-4H-クロメン-6- -カルボキサミド	0.094	71.3	440

【 0 5 0 4 】

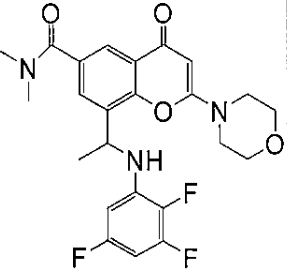
10

20

30

40

【表 7 - 2】

3.13		2,3,5- トリフルオロア ニリン	N,N-ジメチル-2- モルホリノ-4-オキソ-8- (1-(2,3,5- トリフルオロフェニルア ミノ)エチル)-4H- クロメン-6- カルボキサミド	0.049	74	476
------	---	--------------------------	---	-------	----	-----

10

注：これらの生成物についてのさらなる特性データを以下に示す。

## 【0505】

## 実施例 3 . 09 :

NMR スペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 1.62 (d, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 4H), 3.76-3.77 (m, 4H), 4.14 (d, 1H), 4.90-5.00 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)

。

## 【0506】

20

## 実施例 3 . 10 :

NMR スペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 1.67 (d, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.44-3.57 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 4H), 4.38 (bs, 1H), 4.94-5.02 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.08 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

## 【0507】

## 実施例 3 . 11 :

NMR スペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 1.56 (d, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.45-3.59 (m, 4H), 3.78-3.92 (m, 4H), 4.39 (d, 1H), 4.77-4.88 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.01 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

## 【0508】

30

## 実施例 3 . 12 :

NMR スペクトル: (CDCl<sub>3</sub>) 1.60 (d, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.76-3.87 (m, 4H), 4.22 (d, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.36 (ddd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.11 (d, 1H)

。

## 【0509】

## 実施例 3 . 13 :

NMR スペクトル: (CDCl<sub>3</sub>): 1.67 (d, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 4H), 3.81-3.90 (m, 4H), 4.53 (bs, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.80-5.88 (m, 1H), 6.17-6.27 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.13 (d, 1H)。

40

## 【0510】

この化合物のより大きなバッチを製造して、そのエナンチオマーを以下のように分離させた：

## 【0511】

【表 8】

機器	Kronlab
カラム	Amicon 100mm Chiralpak IC 20 $\mu$ m
溶出液	DCM/EtOH/HOAc/TEA 50/50/0.2/0.1
オープン温度	周囲温度
流速	350ml/分
波長	254 nm
試料濃度	DCM/EtOH(50/50) 中4.0 g/100ml
注入量	50 mL
ランタイム	20分

10

## 【0512】

上記の条件を使用して、4.2 gの実施例3.13の化合物を2回の注入でクロマトグラフ処理した。それぞれのエナンチオマーをMeOHに溶かして、SCXカラム上へ加えた。カラムをMeOHで満たしてから、生成物をMeOH中7Mアンモニアで溶出させた。溶媒を蒸発させてガラスを得て、これをMTBE(75 mL)で48時間スラリー化させると、最後には、すべて白色の粉末状の固形物へ変化していた。これを濾過によって採取し、MTBEで洗浄して、真空下に50℃で乾燥させた。

20

## 【0513】

第一溶出エナンチオマー：2.0 g 単離、 $[\alpha]_D^{20}$  : +50°、DCM中(エナンチオマー1) 実施例3.13a。

第二溶出エナンチオマー：1.9 g 単離、 $[\alpha]_D^{20}$  : -50°、DCM中(エナンチオマー2) 実施例3.13b。

## 【0514】

第二溶出エナンチオマー(実施例3.13b)をDCM中で結晶化させた後に周囲条件の下で乾燥させて、A型の材料を得た。この型は、XRPD(図面Eを参照のこと)によって結晶性であると決定されて、以下の特徴的なX線粉末回折ピークを有した：

30

## 【0515】

【表 9】

2θ 角度 (2θ)	強度 (%)
20.0	100.0
18.0	80.2
14.0	62.0
19.4	51.8
23.2	29.7
23.8	29.4
10.8	28.4
19.1	28.2
11.2	24.4
27.8	21.8

10

## 【 0 5 1 6 】

A 型の DSC 分析 (図面 F) も行って、この材料が 156.0 (開始) の融点を有することを示した。

20

A 型材料を水/メタノール混合物中でスラリー化させることによって、B 型材料を生成した。ほぼ 20 mg の元の材料を磁気攪拌子と一緒にバイアルに入れて、ほぼ 100 mL のメタノールと 2 mL の水を加えてから、このバイアルをキャップでしっかり密封して、そのまま磁気攪拌プレート上で攪拌させた。3 日後、試料をプレートより外し、キャップを取り去って、スラリーを周囲条件の下でそのまま乾燥させた後で、これを XRPD と DSC によって分析した。この型 (B 型) は、XRPD (図面 G) によって結晶性であることが決定されて、A 型とは異なることがわかった。この型は、以下の特徴的な X 線粉末回折ピークを有した：

## 【 0 5 1 7 】

30

【表 10】

2θ 角度 (2θ)	強度 (%)
6.2	100.0
7.0	20.4
10.3	10.0
22.4	8.3
15.9	7.7
20.4	7.5
27.2	6.9
12.4	6.6
18.7	6.3
12.8	6.3

40

## 【 0 5 1 8 】

この材料は、脱溶媒和の開始を 98.6 (開始) に有して (図面 H を参照のこと)、

50

熱重量分析は、この材料が 1 : 1 のメタノール溶媒和物に一致する質量損失を有することを示した (図面 I )。

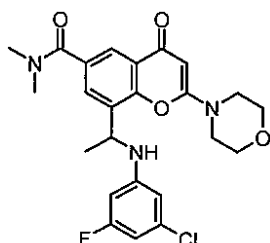
【 0 5 1 9 】

実施例 3 . 1 4

8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 5 2 0 】

【 化 7 5 】



10

【 0 5 2 1 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - クロロ - 5 - フルオロアニリン ( 0 . 0 7 4 m L , 0 . 7 3 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 0 . 0 9 g , 0 . 1 8 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 0 . 0 6 5 g , 7 5 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  474。 NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>): 1.61 (d, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.09 (bs, 3H), 3.46-3.55 (m, 4H), 3.80-3.88 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.03 (ddd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.39 (ddd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

20

【 0 5 2 2 】

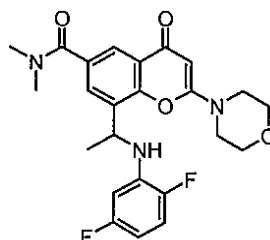
実施例 3 . 1 5

8 - ( 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

30

【 0 5 2 3 】

【 化 7 6 】



【 0 5 2 4 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 2 , 5 - ジフルオロアニリン ( 0 . 0 7 4 m L , 0 . 7 3 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 0 . 0 9 g , 0 . 1 8 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 2 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 0 . 0 5 5 g , 6 6 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  458。 NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.57 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.78 (m, 4H), 5.02-5.11 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.19-1.33 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

40

【 0 5 2 5 】

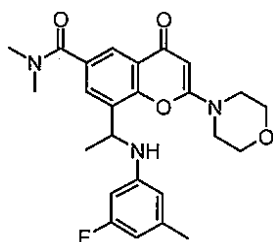
50

実施例 3 . 1 6

8 - ( 1 - ( 3 - フルオロ - 5 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 5 2 6 】

【 化 7 7 】



10

【 0 5 2 7 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - フルオロ - 5 - メチルアニリン ( 0 . 0 9 1 m L , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 0 . 1 g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、 8 - ( 1 - ( 3 - フルオロ - 5 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 0 . 0 5 3 g , 5 7 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  454. NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ): 1.60 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.87 (bs, 3H), 3.07 (bs, 3H), 3.45-3.54 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 4H), 4.11 (d, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.92 (ddd, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

20

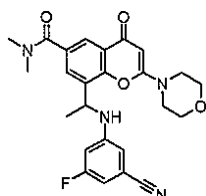
【 0 5 2 8 】

実施例 3 . 1 7

8 - ( 1 - ( 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 5 2 9 】

【 化 7 8 】



30

【 0 5 3 0 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - アミノ - 5 - フルオロベンゾニトリル ( 0 . 1 1 1 g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 0 . 1 g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、 8 - ( 1 - ( 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 0 . 0 5 2 g , 5 5 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  465. NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ): 1.62 (d, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.08 (bs, 3H), 3.45-3.58 (m, 4H), 3.82-3.91 (m, 4H), 4.61 (d, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.36 (ddd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.65 (ddd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.14 (d, 1H)。

40

【 0 5 3 1 】

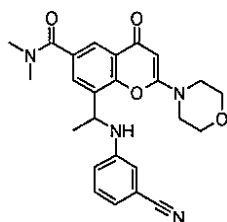
実施例 3 . 1 8

8 - ( 1 - ( 3 - シアノフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

50

【 0 5 3 2 】

【 化 7 9 】



【 0 5 3 3 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - アミノベンゾニトリル ( 9 6 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 0 . 1 g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - シアノフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 4 m g , 4 8 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  447。NMR スペクトル( $CDCl_3$ ): 1.63 (d, 3H), 2.88 (bs, 3H), 3.07 (bs, 3H), 3.45-3.58 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.13 (d, 1H)。

10

【 0 5 3 4 】

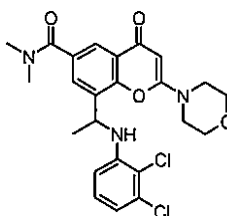
実施例 3 . 1 9

8 - ( 1 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

20

【 0 5 3 5 】

【 化 8 0 】



30

【 0 5 3 6 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 2 , 3 - ジクロロアニリン ( 0 . 0 9 7 m L , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 0 . 1 g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 2 , 3 - ジクロロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 1 m g , 5 1 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  490。NMR スペクトル( $CDCl_3$ ): 1.69 (d, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 4H), 4.86 (d, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

40

【 0 5 3 7 】

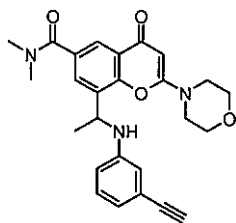
実施例 3 . 2 0

8 - ( 1 - ( 3 - エチニルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 5 3 8 】



## 【化 8 1】



## 【 0 5 3 9 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - エチルアニリン ( 0 . 0 8 3 m L , 0 . 7 3 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 0 . 0 9 g , 0 . 1 8 ミリモル ) と反応させて、 8 - ( 1 - ( 3 - エチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 2 m g , 6 4 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  446。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (d, 3H), 2.68 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 3.99 (s, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.46-6.54 (m, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

10

## 【 0 5 4 0 】

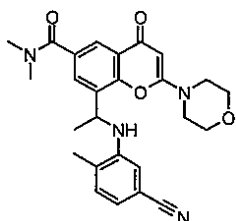
実施例 3 . 2 1

8 - ( 1 - ( 5 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

20

## 【 0 5 4 1 】

## 【化 8 2】



## 【 0 5 4 2 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - アミノ - 4 - メチルベンゾニトリル ( 1 0 8 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、 8 - ( 1 - ( 5 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 0 m g , 5 3 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  461。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.62 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.69 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.00-5.08 (m, 1H), 5.56 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.96 (dd, 1H), 6.24 (ddd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

30

40

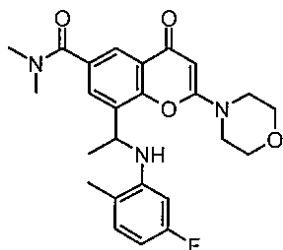
## 【 0 5 4 3 】

実施例 3 . 2 2

8 - ( 1 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 4 4 】

## 【化 8 3】



## 【 0 5 4 5 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 5 - フルオロ - 2 - メチルアニリン ( 1 0 2 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 6 m g , 6 1 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  454. NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.60 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.69 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.53-3.65 (m, 4H), 3.72-3.80 (m, 4H), 5.08-5.18 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.73 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

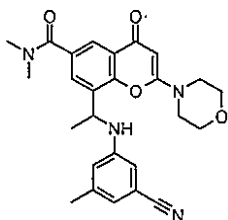
## 【 0 5 4 6 】

実施例 3 . 2 3

8 - ( 1 - ( 3 - シアノ - 5 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 4 7 】

## 【化 8 4】



## 【 0 5 4 8 】

実施例 3 . 0 3 の記載に似た類似の手順を使用して 3 - アミノ - 5 - メチルベンゾニトリル ( 1 0 8 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - シアノ - 5 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 5 m g , 4 8 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  461. NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.53 (d, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

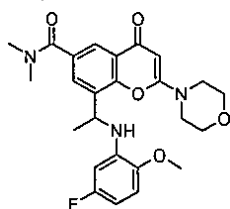
## 【 0 5 4 9 】

実施例 3 . 2 4

8 - ( 1 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 5 0 】

## 【化 8 5】



## 【 0 5 5 1】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 5 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン ( 1 1 5 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 4 m g , 5 6 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  470. NMR スペクトル (DMSO $d_6$ ): 1.58 (d, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

10

## 【 0 5 5 2】

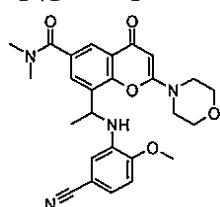
実施例 3 . 2 5

8 - ( 1 - ( 5 - シアノ - 2 - メトキシフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

20

## 【 0 5 5 3】

## 【化 8 6】



30

## 【 0 5 5 4】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - アミノ - 4 - メトキシベンゾニトリル ( 1 2 1 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 5 - シアノ - 2 - メトキシフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 0 m g , 5 1 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  477. NMR スペクトル(DMSO $d_6$ ): 1.60 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.65 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

40

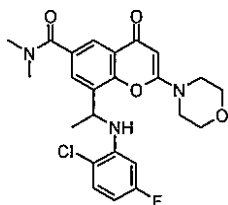
## 【 0 5 5 5】

実施例 3 . 2 6

8 - ( 1 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 5 6】

## 【化 8 7】



## 【 0 5 5 7】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 2 - クロロ - 5 - フルオロアニリン ( 1 1 9 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、 8 - ( 1 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 5 m g , 4 7 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  474. NMR スペクトル (DMSO $d_6$ ): 1.62 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.51-3.65 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 4H), 5.06-5.16 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.40 (ddd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

10

## 【 0 5 5 8】

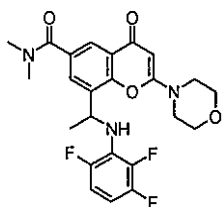
実施例 3 . 2 7

N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

20

## 【 0 5 5 9】

## 【化 8 8】



## 【 0 5 6 0】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 2 , 3 , 6 - トリフルオロアニリン ( 0 . 0 8 6 m L , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、 N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 2 m g , 4 3 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  476. NMR スペクトル (DMSO $d_6$ ): 1.56 (d, 3H), 2.75 (bs, 3H), 2.97 (bs, 3H), 3.50-3.59 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 5.38-5.47 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.86-6.96 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

30

## 【 0 5 6 1】

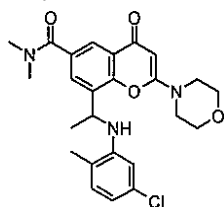
実施例 3 . 2 8

8 - ( 1 - ( 5 - クロロ - 2 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

40

## 【 0 5 6 2】

## 【化 8 9】



## 【 0 5 6 3】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 5 - クロロ - 2 - メチルアニリン ( 0 . 0 9 8 m L , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 5 - クロロ - 2 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 6 m g , 5 8 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  470. NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.61 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.71 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.52-3.65 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.03-5.11 (m, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

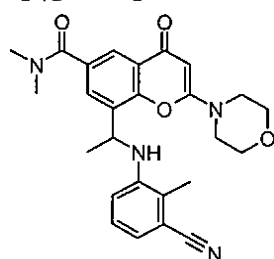
## 【 0 5 6 4】

## 実施例 3 . 2 9

8 - ( 1 - ( 3 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 6 5】

## 【化 9 0】



## 【 0 5 6 6】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - アミノ - 2 - メチルベンゾニトリル ( 1 0 8 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - シアノ - 2 - メチルフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 2 m g , 5 5 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  461. NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.61 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (bs, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 5.05-5.14 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

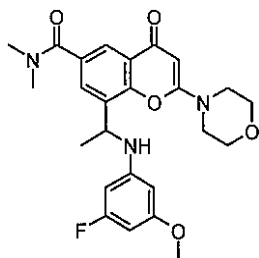
## 【 0 5 6 7】

## 実施例 3 . 3 0

8 - ( 1 - ( 3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 6 8】

## 【化 9 1】



## 【 0 5 6 9 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - フルオロ - 5 - メトキシアニリン ( 1 1 5 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 6 0 m g , 6 3 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 470。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.50 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.68-3.79 (m, 4H), 4.94-5.03 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.87 (dd, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.93 (ddd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

10

## 【 0 5 7 0 】

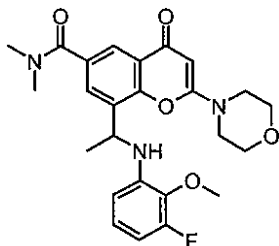
20

実施例 3 . 3 1

8 - ( 1 - ( 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 7 1 】

## 【化 9 2】



30

## 【 0 5 7 2 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - フルオロ - 2 - メトキシアニリン ( 1 1 5 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 7 m g , 6 0 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 470。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.59 (d, 3H), 2.70 (bs, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 5.02-5.11 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.72 (ddd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

40

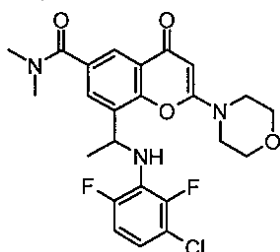
## 【 0 5 7 3 】

実施例 3 . 3 2

8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 7 4 】

## 【化 9 3】



## 【 0 5 7 5 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロアニリン ( 1 3 3 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 7 m g , 4 7 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  492。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.56 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.97 (bs, 3H), 3.50-3.58 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4H), 5.37-5.46 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 6.94 (ddd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

10

## 【 0 5 7 6 】

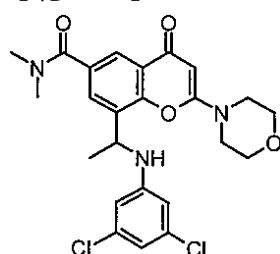
実施例 3 . 3 3

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

20

## 【 0 5 7 7 】

## 【化 9 4】



30

## 【 0 5 7 8 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 , 5 - ジクロロアニリン ( 1 3 2 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 7 5 m g , 7 5 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  490。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (d, 3H), 2.75 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 3.51-3.63 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 5.01-5.09 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)。

40

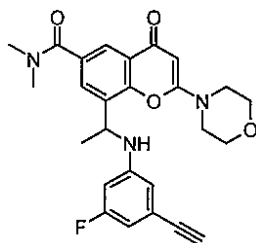
## 【 0 5 7 9 】

実施例 3 . 3 4

8 - ( 1 - ( 3 - エチニル - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 8 0 】

## 【化 9 5】



## 【 0 5 8 1】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - エチニル - 5 - フルオロアニリン ( 1 6 5 m g , 1 . 2 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 3 - エチニル - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 8 0 m g , 5 6 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  464。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (d, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.94 (bs, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.69-3.78 (m, 4H), 4.12 (s, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

10

## 【 0 5 8 2】

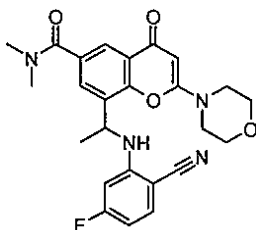
実施例 3 . 3 5

8 - ( 1 - ( 2 - シアノ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

20

## 【 0 5 8 3】

## 【化 9 6】



30

## 【 0 5 8 4】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 2 - アミノ - 4 - フルオロベンゾニトリル ( 1 1 1 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( 2 - シアノ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 0 m g , 4 2 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  465。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.62 (d, 3H), 2.76 (bs, 3H), 2.96 (bs, 3H), 3.49-3.64 (m, 4H), 3.67-3.79 (m, 4H), 5.12-5.22 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.52 (ddd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H)。

40

## 【 0 5 8 5】

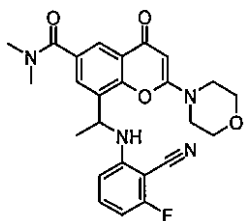
実施例 3 . 3 6

8 - ( 1 - ( 2 - シアノ - 3 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 8 6】



## 【化 9 7】



## 【 0 5 8 7】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 2 - アミノ - 6 - フルオロベンゾニトリル ( 1 1 1 m g , 0 . 8 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) と反応させた。この粗生成物を D C M 中 0 ~ 1 0 % M e O H で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させた。生じるオイルを酢酸エチルより結晶化させて、8 - ( 1 - ( 2 - シアノ - 3 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 5 . 0 m g , 6 4 . 3 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  465。NMR スペクトル (DMSO $d_6$ ): 1.61 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 3.49-3.62 (m, 4H), 3.69-3.77 (m, 4H), 5.17-5.26 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (d, 1H)。

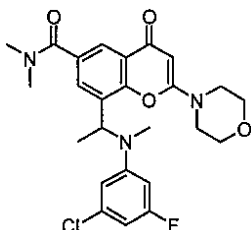
## 【 0 5 8 8】

## 実施例 3 . 3 7

8 - ( 1 - ( ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 8 9】

## 【化 9 8】



## 【 0 5 9 0】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 - クロロ - 5 - フルオロ - N - メチルアニリン ( 1 9 5 m g , 1 . 2 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 5 0 m g , 0 . 3 1 ミリモル ) と反応させて、8 - ( 1 - ( ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 3 8 m g , 2 5 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  488。NMR スペクトル (DMSO $d_6$ ): 1.55 (d, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.93 (bs, 3H), 3.01 (bs, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, H $_2$ Oによって一部隠れている, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.61 (q, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

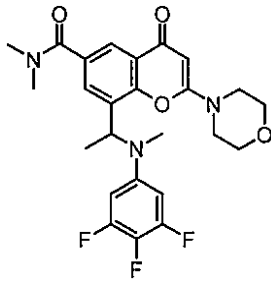
## 【 0 5 9 1】

## 実施例 3 . 3 8

N , N - ジメチル - 8 - ( 1 - ( メチル ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 5 9 2】

## 【化 9 9】



## 【0593】

10

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 3 , 4 , 5 - トリフルオロ - N - メチルアニリン ( 1 9 7 m g , 1 . 2 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 5 0 m g , 0 . 3 1 ミリモル ) と反応させて、N , N - ジメチル - 8 - ( 1 - ( メチル ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 4 . 0 m g , 3 6 . 1 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  490。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.54 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.91 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 3.24-3.31 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.33-3.42 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 2H), 5.55 q, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

20

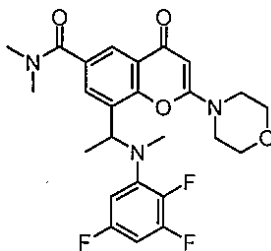
## 【0594】

## 実施例 3 . 3 9

N , N - ジメチル - 8 - ( 1 - ( メチル ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【0595】

## 【化 1 0 0】



30

## 【0596】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して 2 , 3 , 5 - トリフルオロ - N - メチルアニリン ( 1 9 7 m g , 1 . 2 2 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 5 0 m g , 0 . 3 1 ミリモル ) と反応させて、N , N - ジメチル - 8 - ( 1 - ( メチル ( 2 , 3 , 5 - トリフルオロフェニル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 1 2 m g , 8 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  490。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.63 (d, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.02 (bs, 3H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.22-3.37 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 5.38 (q, 1H), 5.53 (s, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)。

40

## 【0597】

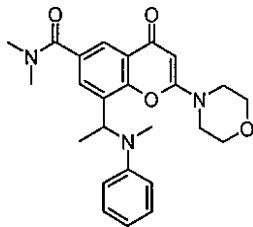
## 実施例 3 . 4 0

N , N - ジメチル - 8 - ( 1 - ( メチル ( フェニル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【0598】

50

## 【化 1 0 1】



## 【 0 5 9 9 】

実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して N - メチルアニリン ( 1 5 3 m g , 1 . 4 3 ミリモル ) を 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 7 5 m g , 0 . 3 6 ミリモル ) と反応させて、N , N - ジメチル - 8 - ( 1 - ( メチル ( フェニル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 5 7 m g , 3 7 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  436。NMR スペクトル (DM SOd6): 1.57 (d, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 5.55 (q, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (d, 1H)。

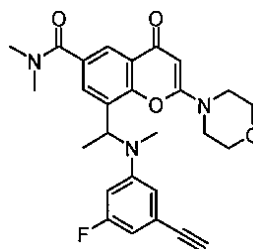
## 【 0 6 0 0 】

## 実施例 3 . 4 1

8 - ( 1 - ( ( 3 - エチニル - 5 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 6 0 1 】

## 【化 1 0 2】



## 【 0 6 0 2 】

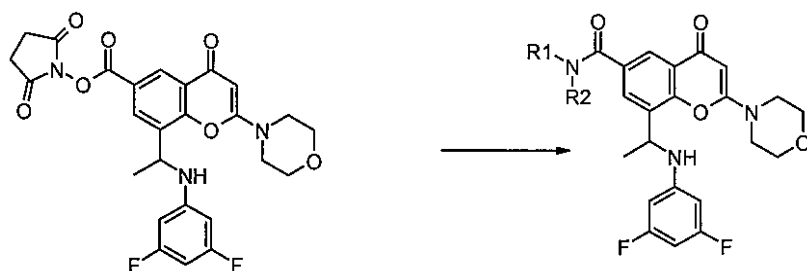
D M F ( 1 0 4 3  $\mu$  l ) 中の 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 1 8 5 m g , 0 . 3 7 ミリモル )、N , N - ジエチルアニリン ( 1 7 4  $\mu$  l , 1 . 1 0 ミリモル )、及び 3 - エチニル - 5 - フルオロ - N - メチルアニリン ( 6 0 m g , 0 . 4 0 ミリモル ) を 5 0 で 2 日間攪拌した。実施例 3 . 0 3 の記載に類似した手順を使用して精製を行って、8 - ( 1 - ( ( 3 - エチニル - 5 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 6 0 m g , 3 4 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  478。NMR スペクトル (DMSO d6): 1.55 (d, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.01 (bs, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 5.54 (q, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

## 【 0 6 0 3 】

## 実施例 4 . 0 1 ~ 4 . 2 6

## 【 0 6 0 4 】

【化 1 0 3】



【 0 6 0 5 】

各実施例の化合物に適したアミン（表ⅠⅠの「試薬名」という名称のカラムの下に示す）（０．５１ミリモル）をそれぞれ含有する２６個のバイアルへ先に調製した８－（１－（３，５－ジフルオロフェニルアミノ）エチル）－２－モルホリノ－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－６－カルボン酸２，５－ジオキソピロリジン－１－イルの溶液の０．１７ミリモルを導入した。生じる溶液を３５℃で２時間攪拌し、濃縮乾固させて、ＤＭＦ（１．５ｍＬ）で希釈した。この反応混合物を、Waters X-Bridge 逆相カラム（Ｃ－１８，５ミクロンシリカ、直径１９ｍｍ、長さ１００ｍｍ、４０ｍＬ／分の流速）と極性が減少する水（０．２％炭酸アンモニウムを含有する）及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用する分取用ＨＰＬＣによって精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、所望の生成物を得た。

【 0 6 0 6 】

表 I I

【 0 6 0 7 】

【表 1 1 - 1】

実施例	構造	試薬名	生成物	生成物 重量 (mg)	収率 %	MH+
4.01		ジエチルアミン	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジエチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド	46	56.2	486
4.02		ピロリジン	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-6-(ピロリジン-1-カルボニル)-4H-クロメン-4-オン	54	65.1	484
4.03		1-メチル ピペラジン	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2-モルホリノ-4H-クロメン-4-オン	60	68.3	513
4.04		ピペラジン-1- カルボン酸tert -ブチル(2工程)	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-6-(ピペラジン-1-カルボニル)-4H-クロメン-4-オン	39	46.0	499

【 0 6 0 8 】

【表 1 1 - 2】

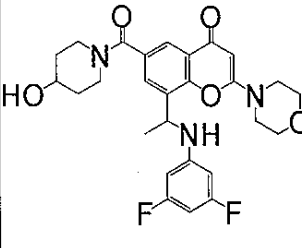
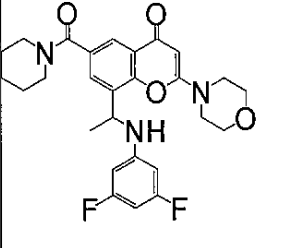
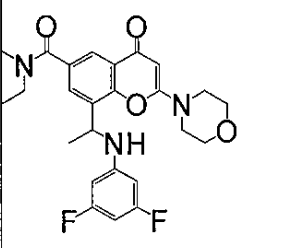
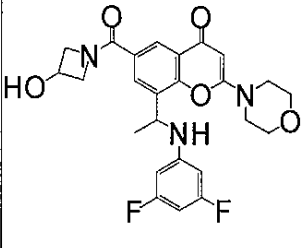
4.05		チオモルホリン	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-6-(チオモルホリン-4-カルボニル)-4H-クロメン-4-オン	52	58.6	516
4.06		アゼパン	6-(アゼパン-1-カルボニル)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4H-クロメン-4-オン	56	64.1	512
4.07		2-(メチルアミノ)エタノール	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド	52	62.5	488
4.08		アゼチジン	6-(アゼチジン-1-カルボニル)-8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4H-クロメン-4-オン	48	59.8	470

10

20

30

【表 1 1 - 3】

4.09		ピペリジン-4- オール	8-(1-(3,5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-6-(4- ヒドロキシピペリジン-1 -カルボニル)-2- モルホリノ-4H- クロメン-4-オン	55	63.3	514
4.10		ピペリジン	8-(1-(3,5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-2- モルホリノ-6- (ピペリジン-1- カルボニル)-4H- クロメン-4-オン	51	60.3	498
4.11		N-メチルエタン アミン	8-(1-(3,5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-N-エチル-N- メチル-2-モルホリノ-4- オキソ-4H-クロメン-6- カルボキサミド	51	63.9	472
4.12		アゼチジン-3- オール塩酸塩	8-(1-(3,5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-6-(3- ヒドロシアゼチジン-1 -カルボニル)-2- モルホリノ-4H- クロメン-4-オン	50	60.9	486

【 0 6 1 0 】

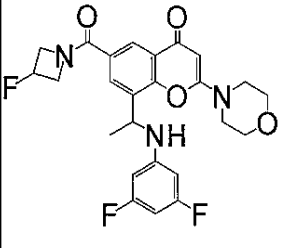
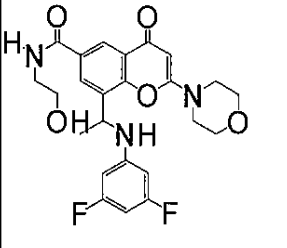
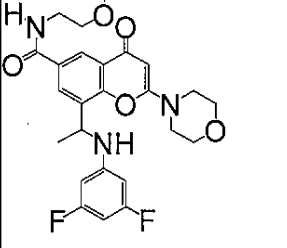
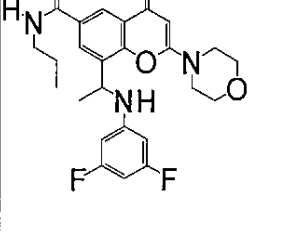
10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

4.13		3-フルオロアゼチジン塩酸塩	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-6-(3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル)-2-モルホリノ-4H-クロメン-4-オン	49	58.9	488
4.14		2-アミノエタノール	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド	49	61.0	474
4.15		2-メトキシエタナミン	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N-(2-メトキシエチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド	53	63.5	488
4.16		プロパン-1-アミン	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-N-プロピル-4H-クロメン-6-カルボキサミド	44	54	472

【 0 6 1 1 】

10

20

30

40



【表 1 1 - 5】

4. 17		エタンアミン塩酸塩	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N-エチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド	33	42	458
4. 18		2-フルオロエタンアミン塩酸塩	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N-(2-フルオロエチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド	43	53.3	476
4. 19		3-メトキシプロパン-1-アミン	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N-(3-メトキシプロピル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド	40	46.5	502
4. 20		(R)-ピロリジン-2-イルメタノール	8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-6-((R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)-2-モルホリノ-4H-クロメン-4-オン	53	60.7	514

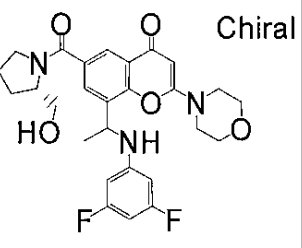
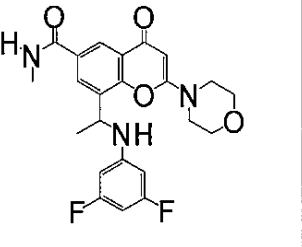
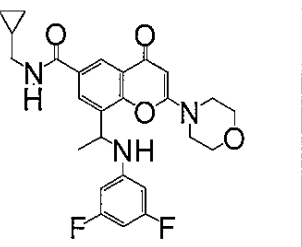
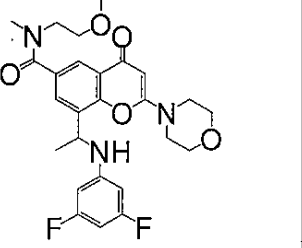
10

20

30

40

【表 1 1 - 6】

4. 21		(S)-ピロリジン -2-イルメタノ ール	8-(1-(3, 5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-6-((S)-2-( ヒドロキシメチル) ピロリジン-1- カルボニル)-2- モルホリノ-4H-クロメン -4-オン	52	59.3	514
4. 22		メタンアミン	8-(1-(3, 5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-N-メチル-2- モルホリノ-4-オキソ- 4H-クロメン-6- カルボキサミド	22	29.5	444
4. 23		シクロプロピル - メタンアミン	N-(シクロプロピルメチ ル)-8-(1-(3, 5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-2- モルホリノ-4-オキソ- 4H-クロメン-6- カルボキサミド	53	63.8	484
4. 24		2-メトキシ-N- メチルメタンア ミン	8-(1-(3, 5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-N-(2- メトキシエチル)-N- メチル-2-モルホリノ-4- オキソ-4H-クロメン-6- カルボキサミド	53	62.4	502

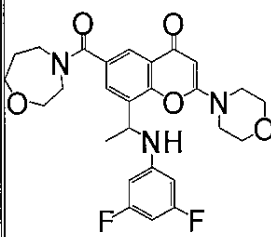
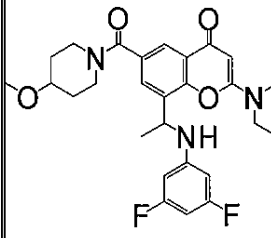
10

20

30

40

【表 1 1 - 7】

4. 25		1,4-オキサゼパ ン塩酸塩	8-(1-(3,5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-2-モルホリ ノ-6-(1,4-オキサゼパン -4-カルボニル)-4H-クロ メン-4-オン	49	56.3	514
4. 26		4-メトキシピペ リジン	8-(1-(3,5- ジフルオロフェニルアミ ノ)エチル)-6-(4- メトキシピペリジン-1- カルボニル)-2- モルホリノ-4H- クロメン-4-オン	58	64.9	528

注：これらの生成物についてのさらなる特性データを以下に示す。

## 【 0 6 1 4 】

実施例 4 . 0 1 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) , 353 ° K: 1.01 (t, 6H), 1.56 (d, 3H), 3.25 (bs, 4H), 3.52-3.65 (m, 4H), 3.73-3.81 (m, 4H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.11-6.22 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

## 【 0 6 1 5 】

実施例 4 . 0 2 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) , 323 ° K: 1.52 (d, 3H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 3.07-3.23 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.69-3.81 (m, 4H), 4.98-5.08 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.16 (dd, 2H), 6.24 (ddd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.93 (d, 1H)。

## 【 0 6 1 6 】

実施例 4 . 0 3 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 1.93 (bs, 1H), 2.08 (bs, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.41 (bs, 2H), 3.05 (bs, 2H), 3.50-3.64 (m, 5H), 3.68 (bs, 1H), 3.72-3.80 (ms, 4H), 4.98-5.06 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.25 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

## 【 0 6 1 7 】

実施例 4 . 0 4 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 2.43 (bs, 2H), 2.69 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.46 (bs, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.50-3.65 (m, 5H), 3.70-3.79 (m, 4H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.24 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

## 【 0 6 1 8 】

カルボン酸 t e r t - ブチル保護基の除去は、以下のように行った：

粗製溶液をクエン酸の 1 0 % 溶液 ( p H ~ 4 )、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。H C l ( ジオキサン中 4 N ; 1 0 6 6 μ l , 4 . 2 7 ミリモル ) を加えて、この混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。揮発物質を真空下に除去して、残渣を D C M 中 1 0 % メタノール性アンモニア ( 5 m L ) に溶かした。不溶物を濾過によって除去し、濾液を濃縮して、粗生成物を上記に記載のような分取用 H P L C によって精製した。

## 【 0 6 1 9 】

実施例 4 . 0 5 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 2.32 (bs, 2H), 2.66 (bs

, 2H), 3.45 (bs, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 1H), 3.50-3.64 (m, 5H), 3.68 (bs, 1H), 3.70-3.81 (m, 4H), 3.96 (bs, 1H), 4.96-5.06 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.25 (ddd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

【 0 6 2 0 】

実施例 4 . 0 6 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.11-1.22 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.62-1.73 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 1H), 3.51-3.70 (m, 5H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.73 (d, 1H)。

【 0 6 2 1 】

実施例 4 . 0 7 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>), 323 ° K: 1.54 (d, 3H), 2.90 (bs, 3H), 3.20 (bs, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.47 (bs, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.61 (bs, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.84 (d, 1H)。

【 0 6 2 2 】

実施例 4 . 0 8 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.51 (d, 3H), 2.17-2.28 (m, 2H), 3.49-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.09-4.20 (m, 2H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.03 (d, 1H)。

【 0 6 2 3 】

実施例 4 . 0 9 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>), 323 ° K: 1.27 (bs, 2H), 1.54 (d, 3H), 1.64 (bs, 2H), 3.04 (bs, 2H), 3.49 (bs, 1H), 3.52-3.62 (m, 4H), 3.63 (bs, 1H), 3.66-3.74 (bs, 1H), 3.72-3.80 (m, 4H), 4.66 (d, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

【 0 6 2 4 】

実施例 4 . 1 0 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>), 323 ° K: 1.39 (bs, 4H), 1.54 (d, 3H), 1.54-4.64 (m, 2H), 3.31 (bs, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 4H), 3.49-3.66 (m, 4H), 3.68-3.84 (m, 4H), 4.96-5.07 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.79 (d, 1H)。

【 0 6 2 5 】

実施例 4 . 1 1 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>), 323 ° K: 0.96 (bs, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.85 (bs, 3H), 3.23 (bs, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.51-3.65 (m, 4H), 3.75-3.82 (m, 4H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.79 (d, 1H)。

【 0 6 2 6 】

実施例 4 . 1 2 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>), 323 ° K: 1.53 (d, 3H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 3.84 (bs, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 4.43-4.52 (m, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.16 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (d, 1H)。

【 0 6 2 7 】

実施例 4 . 1 3 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>), 323 ° K: 1.53 (d, 3H), 3.52-3.66 (m, 4H), 3.71-3.82 (m, 4H), 4.04-4.24 (m, 2H), 4.29-4.51 (m, 2H), 4.98-5.09 (m, 1H), 5.39 (dddd, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.17 (dd, 2H), 6.20 (ddd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.06 (d, 1H)。

【 0 6 2 8 】

実施例 4 . 1 4 : NMR スペクトル: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.53 (d, 3H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 4.73 (t, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.22 (ddd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.69 (t, 1H)。

【 0 6 2 9 】

10

20

30

40

50

実施例 4 . 1 5 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 4.96-5.05 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.22 (ddd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.78 (t, 1H)。

【 0 6 3 0 】

実施例 4 . 1 6 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0.88 (t, 3H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 4.96-5.05 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.22 (ddd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.73 (t, 1H)。

【 0 6 3 1 】

10

実施例 4 . 1 7 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.11 (t, 3H), 1.51 (d, 3H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.69-3.80 (m, 4H), 4.96-5.04 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.22 (ddd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.74 (t, 1H)。

【 0 6 3 2 】

実施例 4 . 1 8 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 3.48-3.64 (m, 6H), 3.70-3.78 (m, 4H), 4.53 (dt, 2H), 4.96-5.04 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.22 (ddd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.96 (t, 1H)。

【 0 6 3 3 】

実施例 4 . 1 9 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.52 (d, 3H), 1.70-1.79 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.71-3.78 (m, 4H), 4.96-5.04 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.22 (ddd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.73 (t, 1H)。

20

【 0 6 3 4 】

実施例 4 . 2 0 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.54 (d, 3H), 1.56-1.98 (m, 4H), 2.75-3.47 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 6H), 3.68-3.82 (m, 4H), 4.11 (bs, 1H), 4.76-4.86 (m, 1H), 4.95-5.07 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H) 7.64 (s, 0.5H), 7.68 (s, 0.5H), 7.95 (s, 1H)。

【 0 6 3 5 】

実施例 4 . 2 1 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.54 (d, 3H), 1.56-1.98 (m, 4H), 2.75-3.47 (m, 2H), 3.48-3.65 (m, 6H), 3.68-3.82 (m, 4H), 4.11 (bs, 1H), 4.76-4.86 (m, 1H), 4.95-5.07 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H) 7.64 (s, 0.5H), 7.68 (s, 0.5H), 7.95 (s, 1H)。

30

【 0 6 3 6 】

実施例 4 . 2 2 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1.51 (d, 3H), 1.75 (d, 3H), 3.51-3.62 (m, 4H), 3.71-3.78 (m, 4H), 4.96-5.04 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.22 (ddd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.67 (q, 1H)。

【 0 6 3 7 】

実施例 4 . 2 3 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 0.18-0.27 (m, 2H), 0.39-0.48 (m, 2H), 0.98-1.08 (m, 1H), 1.51 (d, 3H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.51-3.64 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 7.05 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.86 (t, 1H)。

40

【 0 6 3 8 】

実施例 4 . 2 4 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) at 323 ° K: 1.52 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.02-3.50 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 7H), 3.50-3.68 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 5.01 (bs, 1H), 5.63 (s, 1H), 6.14 (dd, 2H), 6.23 (ddd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.78 (d, 1H)。

【 0 6 3 9 】

実施例 4 . 2 5 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 323 ° K: 1.43 (bs, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.87 (bs, 1H), 3.27-3.89 (m, 15H), 4.97-5.06 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H)

50

), 6.21 (ddd, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

【 0 6 4 0 】

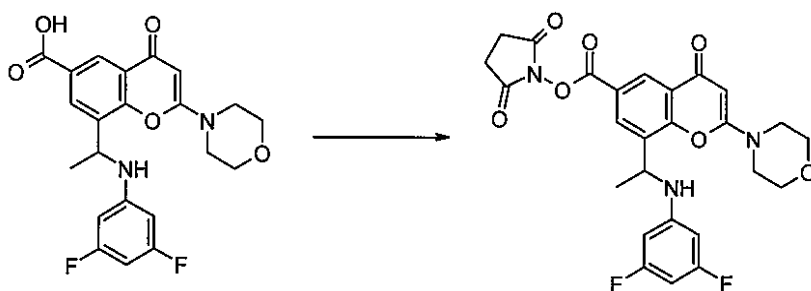
実施例 4 . 2 6 : NMR スペクトル: (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>), 323 ° K: 1.34 (bs, 2H), 1.51 (d, 3H), 1.72 (bs, 2H), 3.08 (bs, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 1H), (m, 4H), 3.67 (bs, 2H), 3.69-3.82 (m, 4H), 4.97-5.07 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 6.21 (ddd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

【 0 6 4 1 】

実施例 4 . 0 1 ~ 4 . 2 6 の化合物の製造用の出発材料として使用する 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルは、以下のように作製した :

【 0 6 4 2 】

【 化 1 0 4 】



【 0 6 4 3 】

D C M ( 2 5 m L ) 中の 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 実施例 2 . 0 0 の 8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸の合成についての記載に似た手順を使用して作製する ; 2 . 5 g , 3 . 4 9 ミリモル ) 及び D I P E A ( 1 . 2 1 4 m L , 6 . 9 7 ミリモル ) ヘ T S T U ( 2 . 0 9 8 g , 6 . 9 7 ミリモル ) を室温で加えた。生じる溶液を 2 時間撹拌した。この中間体の溶液をそのまま次の工程に使用した。

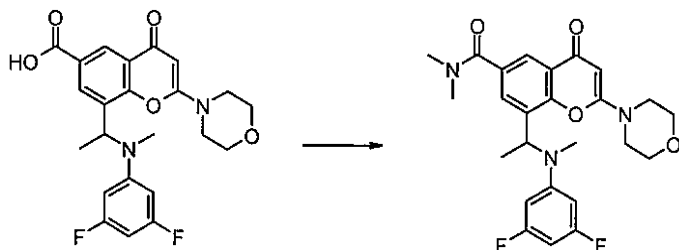
【 0 6 4 4 】

実施例 5 . 0

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 6 4 5 】

【 化 1 0 5 】



【 0 6 4 6 】

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 2 . 1 g , 4 . 7 3 ミリモル ) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 1 . 6 4 6 m L , 9 . 4 5 ミリモル ) の D C M ( 2 0 m L ) 中の撹拌溶液ヘテトラフルオロホウ酸 2 - ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ( 2 . 1 3 4 g , 7 . 0 9 ミリモル ) を 1 分量で、室温で加えて、室温で 9 0 分間撹拌した。次いで、ジメチルアミン ( 4 . 7 3 m L , 9 . 4 5 ミリモル ) を加えて、この反応混合物を室温

10

20

30

40

50

で30分間撹拌した。水とDCMを加え、有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この粗生成物を、DCM/MeCN(1:1)に次いでDCM中0~10% MeOHで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させてフォームを得て、これを酢酸エチル(10mL)より結晶化させた。エーテル(10mL)を加えて結晶化を完了させて、白色の固形物を濾過によって採取して乾燥させて、8-(1-((3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド(1.65g, 74%)を得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  472. NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.55 (d, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.92 (bs, 3H), 3.01 (bs, 3H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 2H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

## 【0647】

このラセミ化合物を、以下の条件を使用するキラル分取用HPLCによって分割した：

## 【0648】

## 【表12】

カラム	Chiralpak IA; 21 x 250mm, 5 $\mu$
溶出液	CO <sub>2</sub> /MeOH 75:25
オープン温度	40℃
流速	60 mL/分
波長	220 nm
試料濃度	MeOH 中 50 mg/mL
注入	50 mg

## 【0649】

上記の条件を使用して1.5gのラセミ化合物を分離させて：

第一溶出エナンチオマー、0.7g (ee > 98%) (実施例5.0a) [ ]<sup>D</sup><sub>20</sub> : +5°, MeCN中

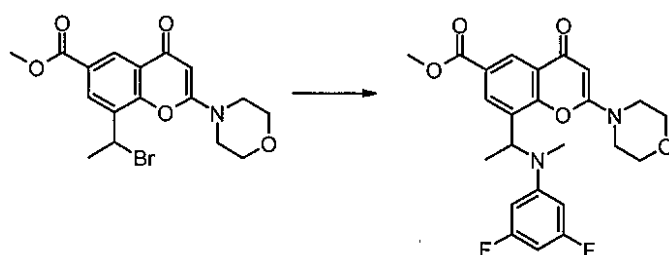
第二溶出エナンチオマー、0.7g (ee > 98%) (実施例5.0b) [ ]<sup>D</sup><sub>20</sub> : -5°, MeCN中、を得た。

## 【0650】

出発材料として使用する8-(1-((3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸は、以下のように作製した：

## 【0651】

## 【化106】



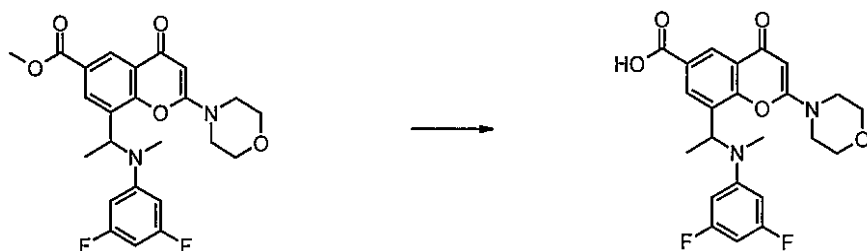
## 【0652】

8-(1-プロモエチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カル

ボン酸メチル (3.3 g, 8.33 ミリモル、実施例 2.00 に記載のように製造) 及び 3,5-ジフルオロ-N-メチルアニリン (3.58 g, 24.99 ミリモル) の  $\text{CHCl}_3$  (16 mL) 及び  $\text{MeOH}$  (4 mL) 中の懸濁液へヨウ化カリウム (1.521 g, 9.16 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で週末にわたって攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固させて、生じる暗色のオイルをジエチルエーテルで摩砕して固形物を得て、これを濾過によって採取した。この固形物を水に懸濁させて、 $\text{pH}$  を 2 N  $\text{NaOH}$  で 6 ~ 7 へ調整した。この粗生成物を濾過してエーテルで洗浄し、乾燥させて、 $\text{DCM}$  中 0 ~ 10 %  $\text{MeOH}$  で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、8-(1-((3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル (3.1 g, 81 %) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $\text{M}+\text{H}^+$  459。

【0653】

【化107】



【0654】

8-(1-((3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル (3 g, 6.54 ミリモル) の  $\text{THF}$  (30 mL) /  $\text{MeOH}$  (30 mL) 中の攪拌懸濁液へ 2 N  $\text{NaOH}$  (6.54 mL, 13.1 ミリモル) を滴下した。生じる溶液を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、 $\text{pH}$  を 2 M  $\text{HCl}$  水溶液で 3 へ調整した。溶媒を除去して、白色の沈殿を濾過によって採取し、水で洗浄して乾燥させてから、酢酸エチルとエーテルで洗浄して 8-(1-((3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸 (2.5 g, 86 %) を得て、これをさらに精製せずに使用した。質量スペクトル:  $\text{M}+\text{H}^+$  445。

【0655】

実施例 5.0 a の化合物は、以下の代替法を使用しても作製することができよう：

無水  $\text{THF}$  (60 mL) に溶かした 8-(1-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド (6 g, 13.12 ミリモル、実施例 3.06 b に記載のように製造;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122.6^\circ$ 、 $\text{EtOH}$  中) の攪拌溶液へリチウムビス(トリメチルシリル)アミド ( $\text{THF}$  中 1 N) (26.2 mL, 26.23 ミリモル) をアルゴン下に -60 で加えた。この淡赤色の溶液をそのまま 15 分の時間にわたって -10 へ温めてから -60 へ冷却した後で、硫酸ジメチル (2.482 mL, 26.23 ミリモル) を加えた。生じる淡黄色の溶液をそのまま 0 へ温めて、15 分間攪拌した。この反応混合物を再び -10 へ冷やした後で、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  の飽和水溶液 (30 mL) の添加に  $\text{DCM}$  での抽出を続けた。この粗生成物 (7 g) を、 $\text{DCM}$  / 酢酸エチル中 0 ~ 15 %  $\text{EtOH}$  (1 / 1) に次いで  $\text{DCM}$  中 15 %  $\text{EtOH}$  で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、(4.2 g, 8.91 ミリモル、67.9 %) の灰白色のフォームを得た。

【0656】

実施例 5.0 1

8-(1-((3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-2-モルホリノ-4H-クロメン-4-オン

10

20

30

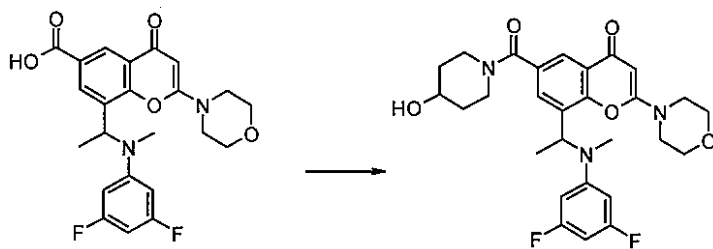
40

50



【 0 6 5 7 】

【 化 1 0 8 】



【 0 6 5 8 】

NMP ( 1 . 2 m L ) に溶かした 8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 1 3 0 m g , 0 . 2 9 ミリモル ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 8 0 m L , 0 . 7 3 ミリモル ) 、 及びピペリジン - 4 - オール ( 3 6 m g , 0 . 3 5 ミリモル ) の攪拌溶液へテトラフルオロホウ酸 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ( 1 1 3 m g , 0 . 3 5 ミリモル ) を加えた。生じる溶液を 2 3 で 2 時間攪拌した。この反応混合物を、Waters SunFire システムを使用する分取用 H P L C によって精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発させ、エーテルで摩砕して乾燥させて、8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 6 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 9 0 m g , 5 8 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  528。NMR スペクトル (DMSO $d_6$ , 323 ° K): 1.38 (bs, 2H), 1.57 (d, 3H), 1.75 (bs, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.65 (bs, 4H), 3.71-3.79 (m, 1H), 4.66 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.50 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.87 (d, 1H)。

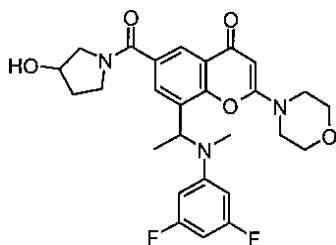
【 0 6 5 9 】

実施例 5 . 0 2

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 6 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン

【 0 6 6 0 】

【 化 1 0 9 】



【 0 6 6 1 】

この化合物は、実施例 5 . 0 1 の記載に類似した手順を使用して製造した。ピペリジン - 4 - オールの代わりにピロリジン - 3 - オール ( 0 . 0 2 8 m L , 0 . 3 5 ミリモル ) を使用して、8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 6 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 8 0 m g , 5 3 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  514。NMR スペクトル (DMSO $d_6$ , 323 ° K): 1.57 (d, 3H), 1.82 (bs, 1H), 1.96 (bs, 1H), 2.63 (s, 1.5H), 2.65 (s, 1.5H), 3.22-3.62 (m, 12H), 4.25 (bs, 0.5H), 4.33 (bs, 0.5H), 4.86 (bs, 0.5H), 4.92 (bs, 0.5H), 5.51 (s, 1H), 5.56 (q, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.51 (d, 2H), 7.76 (d, 0.5H), 7.78 (bs, 0.5H), 8.02 (bs, 1H)。

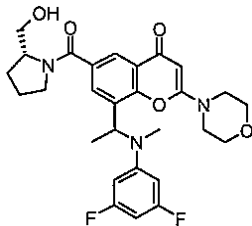
【 0 6 6 2 】

## 実施例 5 . 0 3

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 6 - ( ( R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン

【 0 6 6 3 】

【 化 1 1 0 】



10

【 0 6 6 4 】

この化合物は、実施例 5 . 0 1 の記載に似た手順を使用して製造した。ピペリジン - 4 - オールの代わりに ( R ) - ピロリジン - 2 - イルメタノール ( 0 . 0 3 5 m L , 0 . 3 5 ミリモル ) を使用して、8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 6 - ( ( R ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 8 1 m g , 5 3 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  528. NMR スペクトル (DMSO $d_6$ , 323 ° K): 1.57 (d, 3H), 1.72 (bs, 1H), 1.83-2.01 (m, 3H), 2.61 (s, 1.5H), 2.65 (s, 1.5H), 3.22-3.68 (m, 12H), 4.17 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 5.53-5.60 (m, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.47-6.55 (m, 2H), 6.74 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.5H), 8.01 (bs, 1H)。

20

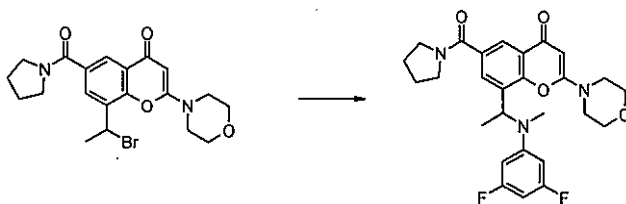
【 0 6 6 5 】

## 実施例 6 . 0

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン

【 0 6 6 6 】

【 化 1 1 1 】



30

【 0 6 6 7 】

CHCl $_3$  ( 0 . 8 m L ) 及び MeOH ( 0 . 2 m L ) 中の 3 , 5 - ジフルオロ - N - メチルアニリン ( 2 2 2 m g , 1 . 5 5 ミリモル )、8 - ( 1 - プロモエチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン臭化水素酸塩 ( 2 0 0 m g , 0 . 3 9 ミリモル )、及びヨウ化カリウム ( 6 4 . 3 m g , 0 . 3 9 ミリモル ) を 2 0 で 2 5 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固させ、DCM ( 3 0 m L ) で希釈し、水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮して、粗生成物を得た。DCM 中 2 ~ 4 % MeOH で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製を行った。溶媒を蒸発乾固させてフォームを得て、これをアセトニトリル - 水に溶かして真空下に濃縮して、8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 1 1 5 m g , 6 0 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  498. NMR スペクトル (DMSO $d_6$ ): 1.56 (d, 3H), 1.78-1.93 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.35-3.56 (m, 10H), 5.55 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.01 (d, 1H)。

40

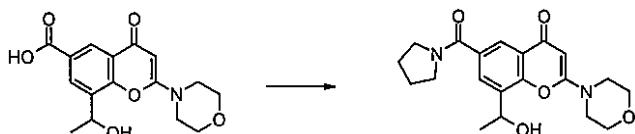
50

## 【 0 6 6 8 】

出発材料として使用する 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン臭化水素酸塩は、以下のように作製した：

## 【 0 6 6 9 】

## 【 化 1 1 2 】



10

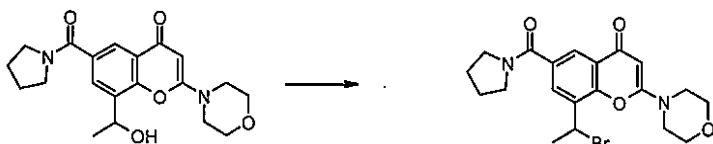
## 【 0 6 7 0 】

D C M ( 1 5 m L ) に懸濁させた 8 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 1 . 7 7 g , 5 . 5 4 ミリモル ) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 2 . 0 2 8 m L , 1 1 . 6 4 ミリモル ) ヘテトラフルオロボウ酸 2 - ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ( 3 . 3 4 g , 1 1 . 0 9 ミリモル ) を窒素下に 2 5 で少量ずつ加えた。生じる混合物を 2 5 で 5 時間攪拌した。次いで、この混合物へピロリジン ( 1 . 3 8 8 m L , 1 6 . 6 3 ミリモル ) を加えて、生じる混合物を 2 5 で一晩攪拌した。この混合物をシリカゲルカラム上へ注いで、D C M 中 2 ~ 7 % メタノール性アンモニア ( 7 N ) で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、残渣を酢酸エチル ( 1 0 m L ) で摩砕し、濾過によって採取して乾燥させて、8 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 1 . 6 6 g , 8 0 % ) をベージュ色の固形物として得た。質量スペクトル：M+H<sup>+</sup> 373。

20

## 【 0 6 7 1 】

## 【 化 1 1 3 】



30

## 【 0 6 7 2 】

1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 8 m L ) に懸濁させた 8 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 1 . 6 2 g , 4 . 3 5 ミリモル ) ヘトリブプロモホスフィン ( 0 . 4 9 1 m L , 5 . 2 2 ミリモル ) の 1 , 2 - ジクロロエタン ( 4 m L ) 溶液を窒素下に 1 0 で滴下した。生じる懸濁液を 5 0 で 1 時間攪拌した。この反応混合物を攪拌下にそのまま室温へ冷やして、ジエチルエーテル ( 1 8 m L ) で希釈した。沈殿を濾過によって採取し、ジエチルエーテルで洗浄して一定の重量まで乾燥させて、8 - ( 1 - ブロモエチル ) - 2 - モルホリノ - 6 - ( ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン臭化水素酸塩 ( 2 . 4 5 g , 1 0 0 % ) を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに使用した。NMR スペクトル ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.79-1.93 ( m , 4H ) , 2.11 ( d , 3H ) , 3.37-3.44 ( m , 2H ) , 3.46-3.53 ( m , 2H ) , 3.57-3.70 ( m , 4H ) , 3.73-3.80 ( m , 4H ) , 5.66 ( s , 1H ) , 5.92 ( q , 1H ) , 7.99-8.03 ( m , 2H ) 。

40

## 【 0 6 7 3 】

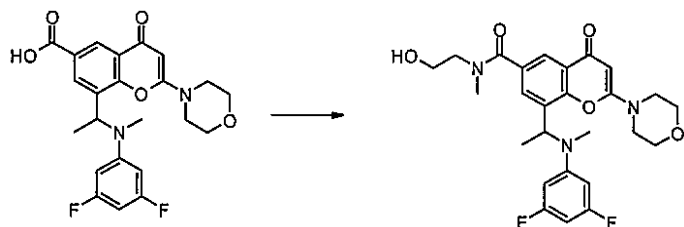
## 実施例 7 . 0

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【 0 6 7 4 】

50

## 【化 1 1 4】



## 【 0 6 7 5】

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 2 - モル  
 ホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 1 2 5 m g , 0 . 2 8 ミリモル )  
 )、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 0 . 1 0 3 m L , 0 . 5 9 ミ  
 リモル )、及び 2 - ( メチルアミノ ) エタノール ( 0 . 0 2 7 m L , 0 . 3 4 ミリモル )  
 の D M F ( 1 m L ) 中の攪拌溶液へ T B T U ( 1 0 8 m g , 0 . 3 4 ミリモル ) を 1 分量  
 で加えた。生じる溶液を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して、逆相カラム  
 ( C - 1 8 , 5 ミクロンシリカ、直径 1 9 m m、長さ 1 0 0 m m、4 0 m L / 分の流速 )  
 と極性が減少する水 ( 0 . 2 % 炭酸アンモニウムを含有する ) 及びアセトニトリルの混合  
 物を溶出液として使用する分取用 H P L C によって精製した。所望の化合物を含有する画  
 分を蒸発乾固させて、8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ )  
 エチル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ -  
 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 9 0 m g , 6 4 % ) を灰白色の固形物として得た。  
 質量スペクトル:  $M+H^+$  502。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub> at 323 °K): 1.58 (d, 3H), 2.  
 65 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.23-3.40 (m, 5H), 3.4-3.71 (m, 7H), 4.74 (bs, 1H), 5.  
 52 (s, 1H), 5.57 (q, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.93 (s, 1  
 H)。

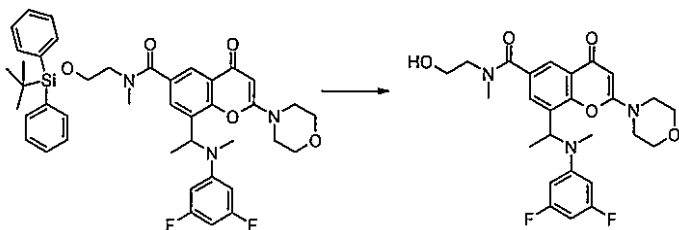
## 【 0 6 7 6】

## 実施例 7 . 0 a

8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N - ( 2  
 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6  
 - カルボキサミド ( エナンチオマー 1 )

## 【 0 6 7 7】

## 【化 1 1 5】



エナンチオマー 1

エナンチオマー 1

## 【 0 6 7 8】

T H F ( 2 m L ) に溶かした N - ( 2 - ( t e r t - ブチルジフェニルシリルオキシ )  
 エチル ) - 8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) -  
 N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド・エナ  
 ンチオマー 1 ( 2 1 0 m g , 0 . 2 8 ミリモル ) の攪拌溶液へフッ化テトラブチルアンモ  
 ニウム ( 0 . 5 6 8 m L , 0 . 5 7 ミリモル ) を窒素下に室温で加えて、生じる溶液を 1  
 6 時間攪拌した。この混合物を蒸発乾固させ、D C M で希釈して水、塩水で洗浄し、硫酸  
 マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。この粗生成物を D C M 中 5 ~ 7 % M e O  
 H で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸  
 発乾固させて、ゴムをエーテル / ペンタンで摩砕し、この固形物を濾過によって採取して

乾燥させて、8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド・エナンチオマー 1 ( 79 mg , 56% ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  502。[  $^D_{20}$  ] : - 9°、MeCN中。

【 0 6 7 9 】

出発材料として使用する N - ( 2 - ( tert - ブチルジフェニルシリルオキシ ) エチル ) - 8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド・エナンチオマー 1 は、以下のように作製した：

【 0 6 8 0 】

【 化 1 1 6 】



【 0 6 8 1 】

2 - ( メチルアミノ ) エタノール ( 2.14 mL , 26.6 ミリモル ) の DCM ( 60 mL ) 溶液へトリエチルアミン ( 4.1 mL , 29.3 ミリモル )、N,N - ジメチルピリジン - 4 - アミン ( 1.63 g , 13.3 ミリモル )、及び tert - ブチルククロジフェニルシラン ( 7.6 mL , 29.3 ミリモル ) を加えた。この反応物を 40 で一晩攪拌した。室温へ冷却後、この反応物を水 ( 20 mL ) とエーテル ( 100 mL ) で冷ました。有機相を水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮して粗生成物を得て、これを DCM 中 0 ~ 10% MeOH で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、2 - ( tert - ブチルジフェニルシリルオキシ ) - N - メチルメタンアミン ( 4.4 g , 53% ) を無色のオイルとして得た。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.99 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.40-7.49 (m, 6H), 7.60-7.65 (m, 4H)。

【 0 6 8 2 】

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸を実施例 2.00 に記載のように製造して、以下の条件を使用するキラル分取用 HPLC によって 2 種のエナンチオマーを分離させた：

【 0 6 8 3 】

【 表 1 3 】

機器	Kronlab
カラム	100mm Chiralpak IC 20 $\mu$ m
溶出液	DCM/IPA/HOAC/TEA 50/50/0.2/0.1
オープン温度	周囲温度
流速	350ml/分
波長	254 nm, 280 nm
試料濃度	DCM/IPA (50/50) 中 4.5g/100ml
注入量	100 mL
ランタイム	40 分

【 0 6 8 4 】

10

20

30

40

50

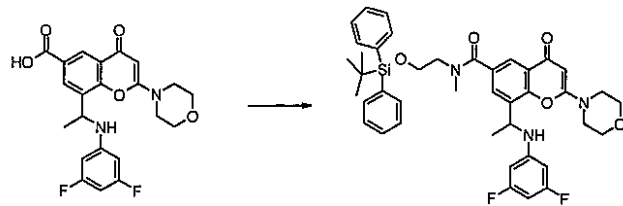
上記の条件を使用して48.1gのラセミ化合物を分離させて：

第一溶出エナンチオマー、24g（濃度76%） $[\alpha]_D^{20} : +115^\circ$ 、MeCN中（エナンチオマー1）

第二溶出エナンチオマー、24.1g（濃度81%） $[\alpha]_D^{20} : -102^\circ$ 、MeCN中（エナンチオマー2）を得た。

【0685】

【化117】



エナンチオマー1

エナンチオマー1

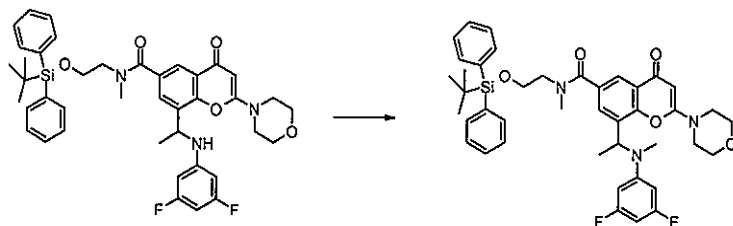
10

【0686】

DCM（2mL）に溶かした8-（1-（3,5-ジフルオロフェニルアミノ）エチル）-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸（200mg, 0.35ミリモル、エナンチオマー1； $[\alpha]_D^{20} : +115^\circ$ ）、2-（tert-ブチルジフェニルシリルオキシ）-N-メチルメタンアミン（221mg, 0.71ミリモル）、及び2-ヒドロキシ-ピリジンN-オキシド（78mg, 0.71ミリモル）へ1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（135mg, 0.71ミリモル）をアルゴン下に1分量で加えた。生じる溶液を室温で一晩攪拌した。この溶液を蒸発乾固させ、水を加えて、生成物をDCMで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、N-（2-（tert-ブチルジフェニルシリルオキシ）エチル）-8-（1-（3,5-ジフルオロフェニルアミノ）エチル）-N-メチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド（94%）を白色の固形物として得た。質量スペクトル：M+H<sup>+</sup> 726。

【0687】

【化118】



エナンチオマー1

エナンチオマー1

30

【0688】

乾燥THF（3mL）に溶かしたN-（2-（tert-ブチルジフェニルシリルオキシ）エチル）-8-（1-（3,5-ジフルオロフェニルアミノ）エチル）-N-メチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド（230mg, 0.32ミリモル）の攪拌溶液へトリメチルシリルアミド（0.539mL, 0.54ミリモル）を加えた。この溶液を窒素下に-20℃で10分の時間にわたって攪拌した。この混合物へ硫酸ジメチル（0.051mL, 0.54ミリモル）を加えて、生じる懸濁液をそのまま窒素下に室温へ1時間30分の間上昇させた。NH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液を加えて、この反応混合物をDCMで抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この粗生成物をDCMで希釈して、DCM中4%エチルアルコールで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、N-（2-（tert-ブチルジフェニルシリルオ

40

50

キシ)エチル) - 8 - (1 - ((3, 5 - ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド・エナンチオマー 1 (210 mg, 90%) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  740。

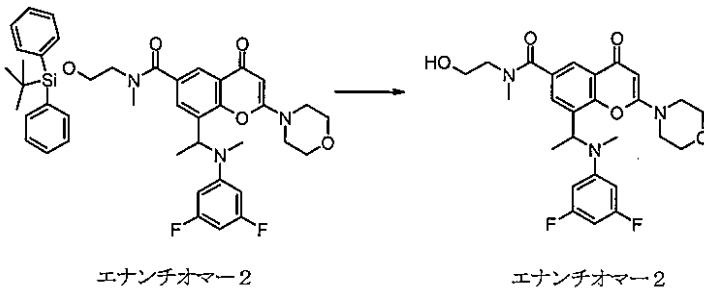
【0689】

実施例 7 . 0 b

8 - (1 - ((3, 5 - ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (エナンチオマー 2)

【0690】

【化119】



【0691】

8 - (1 - (3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸のエナンチオマー 2 ( $[\alpha]_D^{20}$ : -102°) を使用すること以外は実施例 7 . 0 a の記載に類似した手順を使用して、この化合物を製造した。このようにして、N - (2 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル) - 8 - (1 - ((3, 5 - ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド・エナンチオマー 2 (1.8 g, 2.43 ミリモル) より 8 - (1 - ((3, 5 - ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド・エナンチオマー 2 (0.985 g, 80%) を白色の固形物として得た ( $[\alpha]_D^{20}$ : +10°、MeCN 中)。質量スペクトル:  $M+H^+$  502。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.54 (bs, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.96 (s, 1.5H), 3.01 (s, 1.5H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.41-3.58 (m, 7H), 3.65 (bs, 1H), 4.68 (bs, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.40 (d, 2H), 6.54 (t, 1H), 7.70 (bs, 0.5H), 7.77 (bs, 0.5H), 7.90 (bs, 0.5H) 7.93 (bs, 0.5H)。

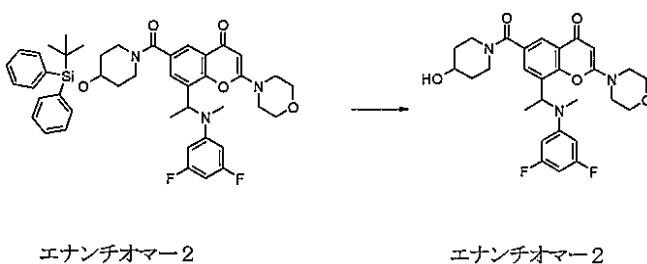
【0692】

実施例 7 . 0 1 a

8 - (1 - ((3, 5 - ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)エチル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン (エナンチオマー 2)

【0693】

【化120】



【0694】

THF (20 mL) に溶かした 6 - (4 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ)

10

20

30

40

50

）ピペリジン - 1 - カルボニル） - 8 - （ 1 - （（ 3 , 5 - ジフルオロフェニル）（メチル）アミノ）エチル） - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン（ 3 g , 3 . 9 2 ミリモル、実施例 7 . 0 a のエナンチオマー 2、 $[\alpha]_D^{20} : -102^\circ$ ）の攪拌溶液へフッ化テトラブチルアンモニウム（THF 中 1 N）（ 7 . 8 3 mL , 7 . 8 3 ミリモル）を窒素下に室温で滴下して、 2 時間攪拌した。この混合物を蒸発乾固させ、DCM で希釈し、水で洗浄した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。この粗生成物を DCM 中 3 ~ 7 % MeOH で溶出させるシリカゲル（ 8 0 g ）のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させてフォームを得て、これをエーテル（ 2 ~ 5 mL ）で摩砕した。生じる白色の固形物を濾過によって採取して乾燥させて、 8 - （ 1 - （（ 3 , 5 - ジフルオロフェニル）（メチル）アミノ）エチル） - 6 - （ 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル） - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン・エナンチオマー 2（ 1 . 7 g , 8 2 % ）を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  528。  $[\alpha]_D^{20} : +7^\circ$ 、MeCN 中。

#### 【 0 6 9 5 】

ラセミの 8 - （ 1 - （（ 3 , 5 - ジフルオロフェニル）（メチル）アミノ）エチル） - 6 - （ 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル） - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オンの製造については、実施例 5 . 0 1 に記載されている。

#### 【 0 6 9 6 】

出発材料として使用する 6 - （ 4 - （tert - ブチルジフェニルシリルオキシ）ピペリジン - 1 - カルボニル） - 8 - （ 1 - （（ 3 , 5 - ジフルオロフェニル）（メチル）アミノ）エチル） - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン・エナンチオマー 2 は、実施例 7 . 0 a の出発材料の合成についての記載に類似した手順を使用して作製した。質量スペクトル:  $M+H^+$  766。

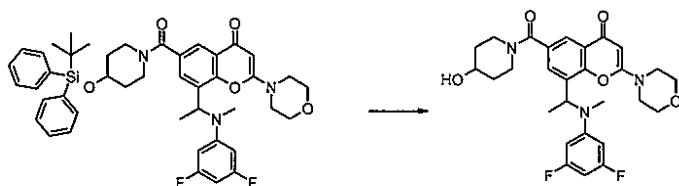
#### 【 0 6 9 7 】

##### 実施例 7 . 0 1 b

8 - （ 1 - （（ 3 , 5 - ジフルオロフェニル）（メチル）アミノ）エチル） - 6 - （ 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル） - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン（エナンチオマー 1）

#### 【 0 6 9 8 】

#### 【 化 1 2 1 】



エナンチオマー 1

エナンチオマー 1

#### 【 0 6 9 9 】

この化合物は、キラル酸の出発材料が実施例 7 . 0 a からの 8 - （ 1 - （（ 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ）エチル） - 2 - モルホリノ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸・エナンチオマー 1（ $[\alpha]_D^{20} : +115^\circ$ ）であること以外は、実施例 7 . 0 1 a の記載に類似した手順を使用して製造した。このようにして、 8 - （ 1 - （（ 3 , 5 - ジフルオロフェニル）（メチル）アミノ）エチル） - 6 - （ 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボニル） - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン・エナンチオマー 1（ 4 5 mg , 6 9 % ）を白色の固形物として入手した。  $[\alpha]_D^{20} : -3^\circ$ 、MeCN 中。質量スペクトル:  $M+H^+$  528。

#### 【 0 7 0 0 】

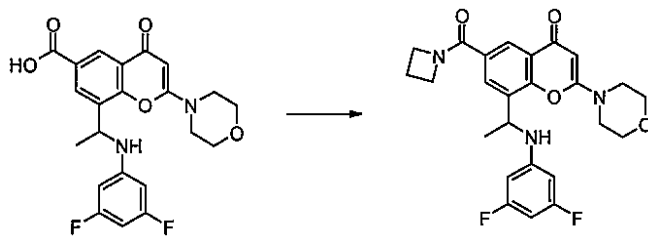
##### 実施例 7 . 0 2

6 - （アゼチジン - 1 - カルボニル） - 8 - （ 1 - （（ 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ）エチル） - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン（エナンチオマー 2）



【 0 7 0 1 】

【 化 1 2 2 】



【 0 7 0 2 】

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸のエナンチオマー 2 ( [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 1 0 2 ° , エナンチオマー 2 、実施例 7 . 0 a を参照のこと ) ( 4 5 0 m g , 1 . 0 5 ミリモル ) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 0 . 3 1 0 m L , 1 . 7 8 ミリモル ) の D C M ( 5 m L ) 懸濁液ヘテトラフルオロホウ酸 2 - ( 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ( 4 0 9 m g , 1 . 3 6 ミリモル ) を窒素下に室温で少量ずつ加えた。生じる混合物を室温で 4 時間撹拌した。次いで、この混合物へアゼチジン ( 0 . 2 1 1 m L , 3 . 1 4 ミリモル ) を加えて、撹拌を一晩維持した。この混合物を D M F で希釈して濃縮して、D C M を除去した。この反応混合物を Waters X-Bridge システムの分取用 H P L C によって精製した。この画分

を蒸発乾固させて、白色の固形物、6 - ( アゼチジン - 1 - カルボニル ) - 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン ( 3 0 0 m g , 6 1 % ) を得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 470。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 1 1 3 ° , M e C N 中。NMR スペクトル ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.50 ( d , 3 H ) , 2.18-2.28 ( m , 2 H ) , 3.50-3.63 ( m , 4 H ) , 3.69-3.78 ( m , 4 H ) , 3.98-4.07 ( m , 2 H ) , 4.09-4.19 ( m , 2 H ) , 4.97-5.05 ( m , 1 H ) , 5.61 ( s , 1 H ) , 6.15 ( d , 2 H ) , 6.21 ( t , 1 H ) , 7.03 ( d , 1 H ) , 7.79 ( d , 1 H ) , 8.02 ( d , 1 H ) 。

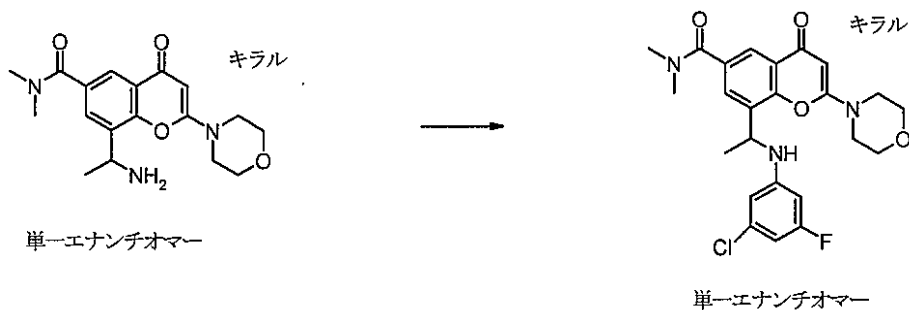
【 0 7 0 3 】

実施例 8 . 0

8 - ( 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 単一エナンチオマー )

【 0 7 0 4 】

【 化 1 2 3 】



【 0 7 0 5 】

脱気した 1 , 4 - ジオキサン ( 2 m l ) 中の 8 - ( 1 - アミノエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 3 5 0 m g , 1 . 0 1 ミリモル、単一エナンチオマー、[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 3 5 ° 、アセトニトリル中)、炭酸セシウム ( 1 2 8 8 m g , 3 . 9 5 ミリモル ) 、 ( 9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン - 4 , 5 - ジイル ) ビス ( ジフェニルホスフィン ) ( 1 4 7 m g , 0 . 2 5 ミリモル ) 、 及び 1 - ブロモ - 3 - クロロ - 5 - フルオロベンゼン ( 4 6 7 m g , 2 . 2 3

ミリモル)の混合物ヘトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(70mg, 0.08ミリモル)を加えた。この懸濁液を密封容器において95℃で16時間加熱した。この反応混合物をダイカライト(dicalite)の短いパッドに通して濾過して、減圧下に濃縮した。この粗生成物をDCM中0~8%イソプロパノールで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させ、生成物をジエチルエーテル-DCM(9:1)で摩砕し、濾過によって採取して乾燥させて、8-(1-(3-クロロ-5-フルオロフェニルアミノ)エチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキシ-4H-クロメン-6-カルボキサミド(320mg; 67%)を澄明な黄色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 474。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -138°。NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (d, 3H), 2.75 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 4.98-5.07 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.43 (ddd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

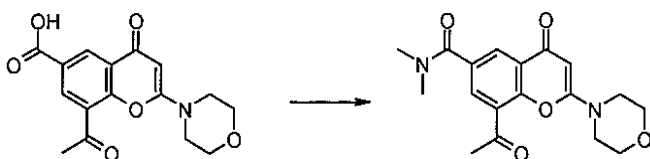
10

## 【0706】

出発材料として使用する8-(1-アミノエチル)-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキシ-4H-クロメン-6-カルボキサミド(単一エナンチオマー、[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +35°、アセトニトリル中)は、以下のように作製した:

## 【0707】

## 【化124】



20

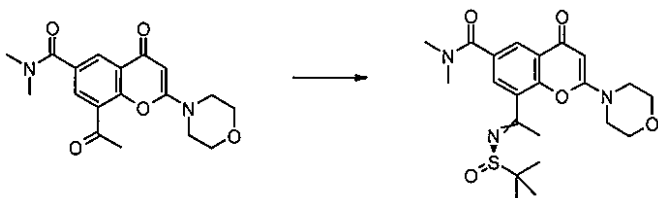
## 【0708】

DCM(100mL)中の8-アセチル-2-モルホリノ-4-オキシ-4H-クロメン-6-カルボン酸(5.7g, 18ミリモル)へN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(9.4mL, 53.9ミリモル)を加えた。5分後、塩酸ジメチルアミン(2.9g, 35.9ミリモル)とテトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム(6.92g, 21.6ミリモル)を加えた。この混合物をDCMで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮して粗生成物を得て、これを0~5% MeOH/DCMで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、8-アセチル-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキシ-4H-クロメン-6-カルボキサミド(2.75g, 46%)を黄色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 345。

30

## 【0709】

## 【化125】



40

## 【0710】

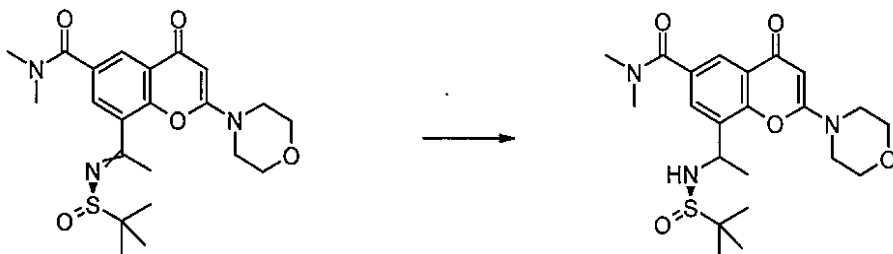
8-アセチル-N,N-ジメチル-2-モルホリノ-4-オキシ-4H-クロメン-6-カルボキサミド(4g, 11.6ミリモル)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(2.48g, 20.4ミリモル)のTHF(100mL)中の攪拌溶液ヘテトラエトキシチタン(12.5g, 46.5ミリモル)を窒素下に加えた。生じる混合物を還流下に24時間攪拌した。この反応混合物をそのまま室温へ冷やし、塩水(100mL)で冷まして、酢酸エチルで希釈した。沈殿をセライトでの濾過によって除去して

50

、酢酸エチルで洗浄した。相を分離させて、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、水（2回）、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮乾固させて、2 gの所望の生成物を得た。この水相よりDCM抽出によってさらなる生成物（2.8 g）を回収した。この2バッチを合わせて、8 - (1 - (tert - ブチルスルフィニルイミノ)エチル) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド（4.5 g, 87%）を黄色のフォームとして得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。質量スペクトル:  $M+H^+$  448。

【0711】

【化126】

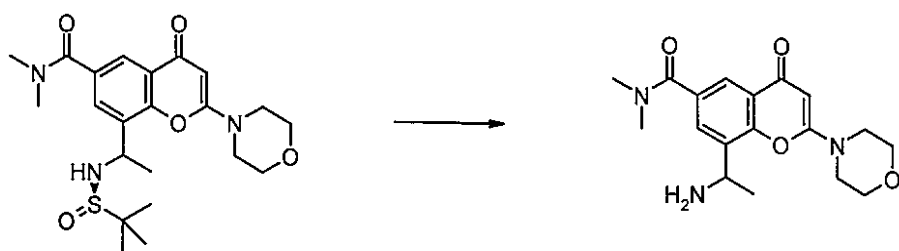


【0712】

8 - (1 - (tert - ブチルスルフィニルイミノ)エチル) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドをDCM（35 mL）に希釈して、MeOH（35 mL）、酢酸（4.6 mL, 80.4ミリモル）、及びシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（1.9 g, 30.2ミリモル）を - 15 で加えた。生じる混合物を - 15 で5時間攪拌してから、そのまま0へ温めた。Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の飽和溶液を約8～9のpHになるまで0で加えて、DCM（x2）で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この粗生成物をDCM中5～15% EtOHで溶出させるシリカゲル（SiO<sub>2</sub> カラム、15～40 μm - 150 g Merck）のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。不純な生成物を含む画分を濃縮して、同じシステムを使用して再精製した。純粋な8 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)エチル) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドを含む画分を合わせて、溶媒を蒸発乾固させて、2.48 g（5.52ミリモル, 54.9%）を白色のフォームとして得た。ジアステレオ異性体の混合物を含む画分を合わせ、濃縮して、Waters X-Bridge システムでの分取用HPLCによって精製した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させて、さらなる収穫物の8 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)エチル) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド（0.25 g, 0.556ミリモル, 5.53%）を白色のフォームとして得た。これらの2バッチ、（2.48 g）と（0.25 g）を合わせて、8 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)エチル) - N, N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド（2.73 g, 60%, ジアステレオマー過剰率 > 95%）を得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  450。

【0713】

【化127】



単一エナンチオマー

単一エナンチオマー

10

20

30

40

50

## 【 0 7 1 4 】

ジオキサン ( 4 0 m L ) に溶かした 8 - ( 1 - ( ( R ) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 2 . 7 g , 6 . 0 ミリモル ) ヘジオキサン中 4 M 塩化水素 ( 1 5 m L , 6 0 . 1 ミリモル ) を加えた。生じる白色の懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、濾過によって採取し、ジエチルエーテルで洗浄して、乾燥させた。これを D C M 中 5 % メタノール性アンモニア ( 7 N ) 溶液 ( 2 0 0 m L ) に溶かして、5 分間攪拌した。沈殿 ( N H <sub>4</sub> C l ) を濾過によって除去して濾液を濃縮乾固させて、8 - ( 1 - アミノエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 単一エナンチオマー、1 . 8 5 g , 8 9 % ) を灰白色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 346。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 3 5 °、アセトニトリル中。

10

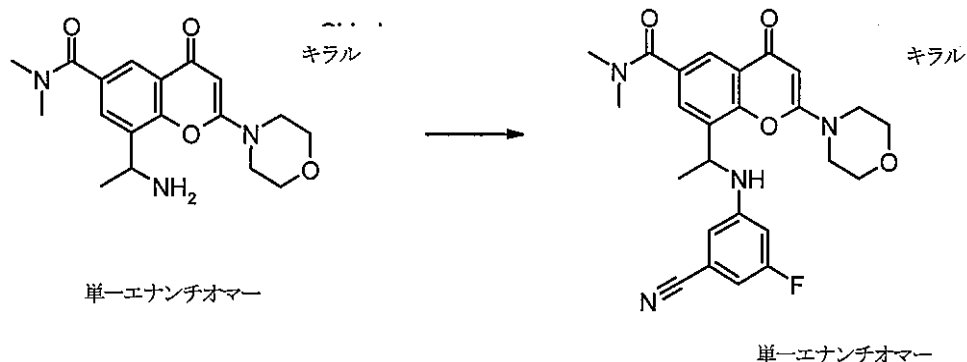
## 【 0 7 1 5 】

## 実施例 8 . 0 1

8 - ( 1 - ( 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 単一エナンチオマー )

## 【 0 7 1 6 】

## 【 化 1 2 8 】



20

## 【 0 7 1 7 】

実施例 8 . 0 0 の記載に似た手順を使用して 8 - ( 1 - アミノエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 3 0 0 m g , 0 . 8 7 ミリモル、[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 3 5 °、アセトニトリル中) を 3 - プロモ - 5 - フルオロベンゾニトリル ( 3 8 2 m g , 1 . 9 1 ミリモル ) と反応させた。D C M 中 0 ~ 5 % M e O H で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーに続けて Waters X-Bridge システムでの分取用 H P L C によって精製を行った。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて、8 - ( 1 - ( 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 3 3 0 m g , 8 2 % ) を澄明な白色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 465。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 1 2 8 °、M e C N 中。NMR スペクトル ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.51 ( d , 3H ) , 2.91 ( s , 3H ) , 3.09 ( s , 3H ) , 3.44-3.60 ( m , 4H ) , 3.78-3.93 ( m , 4H ) , 4.85-4.94 ( m , 1H ) , 5.17 ( d , 1H ) , 5.56 ( s , 1H ) , 6.38 ( ddd , 1H ) , 6.51 ( s , 1H ) , 6.61 ( d , 1H ) , 7.70 ( d , 1H ) , 8.12 ( d , 1H ) 。

30

40

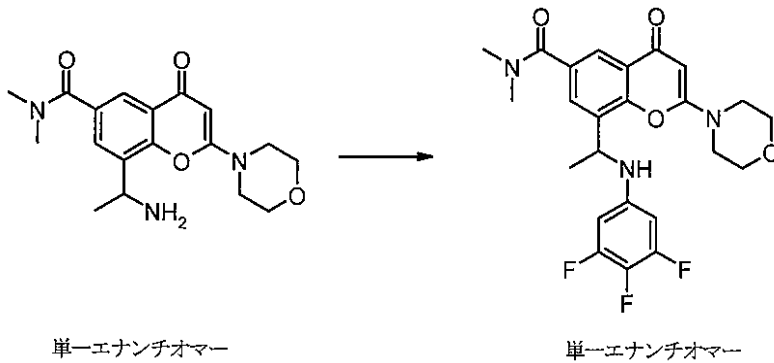
## 【 0 7 1 8 】

## 実施例 8 . 0 2

N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 単一エナンチオマー )

## 【 0 7 1 9 】

## 【化 1 2 9】



10

## 【0 7 2 0】

フラスコ中で 8 - ( 1 - アミノエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 2 3 2 m g , 0 . 6 7 ミリモル、[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 3 5 °、アセトニトリル中)、3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルボロン酸 ( 2 3 6 m g , 1 . 3 4 ミリモル)、ジアセトキシ銅水和物 ( 1 4 8 m g , 0 . 7 4 ミリモル)、及び分子篩 4 A ( 1 g ) を秤量した。ジクロロエタン ( 4 m L ) に次いでピリジン ( 0 . 1 0 9 m L , 1 . 3 4 ミリモル) を加えて、生じる混合物を酸素雰囲気下で室温で 2 日間撹拌した。この混合物を D C M で希釈し、セライトのパッドに通して濾過し、濾液を 0 . 5 N N a O H 水溶液で洗浄して、水相を D C M で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この粗生成物を酢酸エチル / D C M ( 1 : 1 ) 中 0 ~ 1 0 % M e O H で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、N , N - ジメチル - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 8 - ( 1 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド、単一エナンチオマー ( 1 0 0 m g , 3 1 % ) を白色のフォームとして得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 476。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 1 0 8 °、M e C N 中。NMR スペクトル ( C D C l 3 ) : 1.56 ( d , 3 H ) , 2.91 ( s , 3 H ) , 3.09 ( s , 3 H ) , 3.47-3.56 ( m , 4 H ) , 3.82-3.90 ( m , 4 H ) , 4.35 ( d , 1 H ) , 4.79-4.88 ( m , 1 H ) , 5.56 ( s , 1 H ) , 6.03 ( dd , 2 H ) , 7.70 ( d , 1 H ) , 8.12 ( d , 1 H ) 。

20

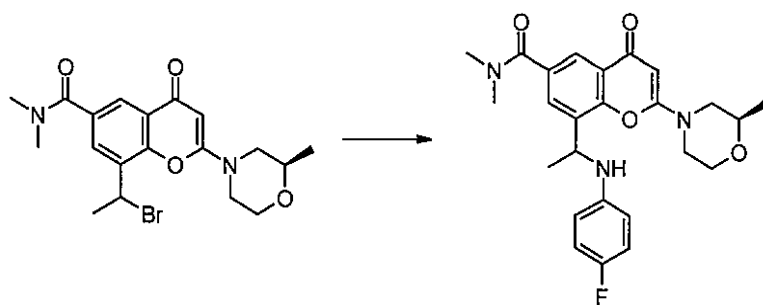
## 【0 7 2 1】

## 実施例 9 . 0

8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

## 【0 7 2 2】

## 【化 1 3 0】



40

## 【0 7 2 3】

D M A ( 1 m L ) 中の 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 5 0 m g , 0 . 3 0 ミリモル) 及び 4 - フルオロアニリン ( 0 . 1 1 3 m L , 1 . 1 9 ミリモル) を室温で 4 時間撹拌した。この反応混合物を濾過して、逆相カラム ( C - 1 8 , 5 ミクロンシリカ、直径 1 9 m m 、長さ 1 0 0 m m 、4 0 m L / 分の流速) と極性

50

が減少する水（0.2%炭酸アンモニウムを含有する）及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用する分取用HPLCによって精製した。DCM中0~10% MeOHで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによってさらなる精製を行った。溶媒を蒸発乾固させてオイルを得て、これをペンタンで摩砕して、8-（1-（4-フルオロフェニルアミノ）エチル）-N,N-ジメチル-2-（（R）-2-メチルモルホリノ）-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド（80mg, 59%）を白色の固形物として得た。NMR スペクトル（DMSO-d<sub>6</sub>）: 1.16 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 2.66 (bs, 3H), 2.81 (ddd, 1H), 2.93 (bs, 3H), 3.14 (ddd, 1H), 3.57-3.70 (m, 2H), 3.87-4.03 (m, 3H), 4.93-5.01 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.24-6.29 (m, 1H), 6.43-6.50 (m, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.55 (d, 0.5H), 7.56 (d, 0.5H), 7.77 (d, 1H)。

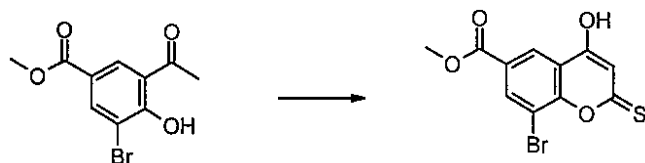
10

## 【0724】

出発材料として使用する8-（1-ブロモエチル）-N,N-ジメチル-2-（（R）-2-メチルモルホリノ）-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド臭化水素酸塩は、以下のように作製した：

## 【0725】

## 【化131】



20

## 【0726】

3-アセチル-5-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル（75g, 258ミリモル）のTHF（350mL）懸濁液へナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（THF中1M）（904mL, 903.58ミリモル）を窒素下に-50で15分の時間にわたって加えた。この暗色の溶液をそのまま-5~0へ温めて、1時間撹拌した。この溶液へ二硫化炭素（24.8mL, 413ミリモル）を1分量で、-20で加えた。この混合物をそのまま室温へ温めて、24時間撹拌した。この反応混合物を-50へ冷やし、15% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>水溶液（750mL）でゆっくり冷ました（生成するH<sub>2</sub>Sを捕捉する必要がある）。この反応物を酢酸エチルで3回抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この残渣をDCM（500mL）で摩砕し、濾過によって採取し、エーテルで洗浄して真空下に乾燥させて、8-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-チオキソ-2H-クロメン-6-カルボン酸メチル（33.5g, 41%）を黄色の固形物として得た。濾液を蒸発させて、生じる暗色のゴムを酢酸エチル（300mL）で摩砕して固形物を得て、これを濾過によって採取し、エーテルで洗浄して真空下に乾燥させて、8-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-チオキソ-2H-クロメン-6-カルボン酸メチルの第二バッチ（17.5g, 22%）を橙色の固形物として得た。質量スペクトル：両方のバッチで [M-H]<sup>-</sup> 314。

30

## 【0727】

## 【化132】



40

## 【0728】

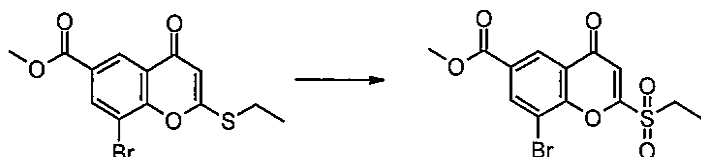
8-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-チオキソ-2H-クロメン-6-カルボン酸メチル（2.3g, 7.30ミリモル）及び炭酸カリウム（1.21g, 8.76ミリモル）のアセトン（100mL）中の撹拌懸濁液へヨードエタン（2.04mL, 25.54ミリモル）をアルゴン下に加えた。生じる混合物を60で2時間撹拌した。この混合物を真空

50

で濃縮して、残渣を水とDCMの間に分配した。水層をDCMへ抽出して、有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、蒸発させた。この粗生成物をDCM中0～10%酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、8-ブロモ-2-(エチルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル(1.8g, 72%)を橙色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  343。

【0729】

【化133】



10

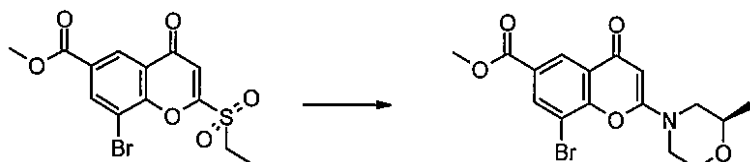
【0730】

温度を冷浴で20℃付近に保ちながら、8-ブロモ-2-(エチルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル(1.8g, 5.24ミリモル)のDCM(40mL)中の攪拌溶液へ3-クロロベンゾペルオキシ酸(2.59g, 10.49ミリモル)を滴下してから、そのまま室温で2時間攪拌した。この溶液を-15℃へ冷やし、固形物を濾過して除き、冷たいDCMで濯いだ。次いで、濾液をスルホチオ酸ナトリウム五水和物(0.651g, 2.62ミリモル)の30mL H<sub>2</sub>O溶液で洗浄して、NaHCO<sub>3</sub>の溶液で2回洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させて蒸発させて、ほぼ70:30のスルホン/スルホキシド混合物からなる8-ブロモ-2-(エチルスルホニル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル(1.85g, 94%)を赤色の粉末として得て、これをそのまま次の工程に使用した。

20

【0731】

【化134】



30

【0732】

8-ブロモ-2-(エチルスルホニル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル(0.85g, 2.27ミリモル)のDCM(10mL)中の攪拌溶液へ(R)-2-メチルモルホリン塩酸塩(0.436g, 3.17ミリモル)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.184mL, 6.80ミリモル)のDCM(5mL)中の混合物をアルゴン下に10℃で滴下した。生じる溶液を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を1M HClで冷まし、相を分離させ、有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮して粗生成物を得て、これをDCM中0～10% MeOHで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、エーテルでの摩砕の後で、8-ブロモ-2-((R)-2-メチルモルホリノ)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸メチル(0.760g, 88%)を薄黄色のフォームとして得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  382。この反応を同様のスケールで繰り返した後で、次の工程に進めた。

40

【0733】

## 【化 1 3 5】

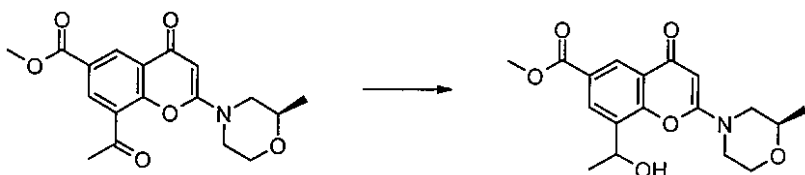


## 【0 7 3 4】

1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中の 8 - ブロモ - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (1.45 g, 3.79 ミリモル)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.107 g, 0.15 ミリモル)、及びトリブチル (1 - エトキシビニル) スタンナン (1.346 mL, 3.98 ミリモル) を脱気し、アルゴンでパージして、90 °C まで 4 時間加熱した。室温へ冷却後、2 N HCl (1.9 mL, 3.79 ミリモル) を加えて、この混合物をそのまま 1 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、水に懸濁させ、NaHCO<sub>3</sub> で中和して、DCM で抽出した。合わせた有機相を水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。この粗生成物を n - ヘプタンで摩砕し、濾過してエーテルで再び摩砕し、濾過して乾燥させて、8 - アセチル - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (1.15 g, 88 %) を灰色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 346。

## 【0 7 3 5】

## 【化 1 3 6】



## 【0 7 3 6】

8 - アセチル - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (1.15 g, 3.33 ミリモル) の MeOH (20 mL) / DCM (10 mL) 溶液へテトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.139 g, 3.66 ミリモル) を -10 °C で加えた。15 分後、この反応混合物を水 (50 mL) で冷ました。揮発物質を除去して、水層を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濃縮した。残渣を MTBE / DCM (9 / 1) で摩砕して濾過によって採取して 8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (1.0 g, 86 %) を灰色の固形物として得て、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 348。

## 【0 7 3 7】

## 【化 1 3 7】



## 【0 7 3 8】

8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (988 mg, 2.84 ミリモル) の MeOH (10 mL) / 水 (10 mL) 中の撹拌懸濁液へ NaOH (3.56 mL, 7.11 ミリモル) を加えた。生じる混合物を室温で 1 時間撹拌してから、2 N HCl 水溶液 (7.68 mL, 7.68 ミリモル) で pH 2 ~ 3 へ酸性化した。生じる沈殿を濾過によって採



取し、ジエチルエーテルで洗浄して乾燥させて、8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 (900 mg, 95%) を灰色の固形物として得て、これをさらに精製せずに使用した。質量スペクトル:  $M+H^+$  334。

【0739】

【化138】



10

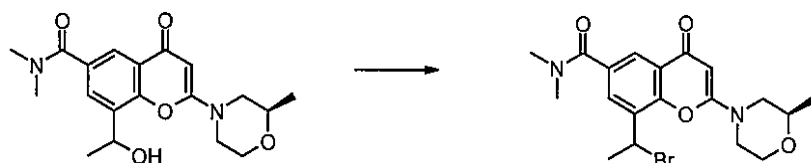
【0740】

DCM (15 mL) に懸濁させた 8 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 (0.88 g, 2.64 ミリモル) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1.380 mL, 7.92 ミリモル) ヘテトラフルオロボウ酸 2 - (2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルイソウロニウム (2.38 g, 3.96 ミリモル) を窒素下に 10 で少量ずつ加えた。生じる混合物を室温で 2 時間撹拌した。次いで、ジメチルアミン (3.96 mL, 7.92 ミリモル) を 10 で加えて、生じる混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物をシリカゲルカラム上へ注いで、DCM 中 0 ~ 10 % メタノール性アンモニア (7 N) で溶出させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させてフォームを得て、これを酢酸エチルより結晶化させて、固形物を濾過によって採取し、真空オーブン中で一定重量まで乾燥させて、8 - (1 - ヒドロキシエチル) - N, N - ジメチル - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (0.800 g, 84%) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  361。

20

【0741】

【化139】



30

【0742】

1, 2 - ジクロロエタン (9 mL) に懸濁させた 8 - (1 - ヒドロキシエチル) - N, N - ジメチル - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (750 mg, 2.08 ミリモル) ヘトリプロモホスフィン (0.215 mL, 2.29 ミリモル) の 1, 2 - ジクロロエタン (1 mL) 溶液を窒素下に 10 で滴下した。生じる懸濁液を 50 で 1 時間撹拌した。この反応混合物を撹拌下にそのまま室温へ冷やして、ジエチルエーテル (40 mL) で希釈した。沈殿を濾過によって採取し、ジエチルエーテルで洗浄して一定の重量まで乾燥させて、8 - (1 - ブロモエチル) - N, N - ジメチル - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 (1.3 g, 124%) を白色の固形物として得て、これをさらに精製せずに使用した。質量スペクトル:  $M+H^+$  424。

40

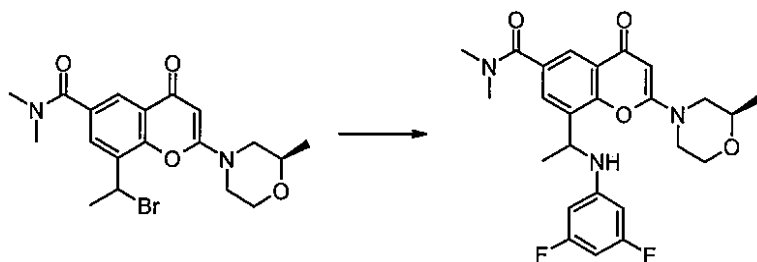
【0743】

実施例 9.01

8 - (1 - (3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ)エチル) - N, N - ジメチル - 2 - ((R) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【0744】

## 【化 1 4 0】



## 【 0 7 4 5】

DMA (5 mL) 中の 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 1 g , 1 . 9 8 ミリモル ) 及び 3 , 5 - ジフルオロアニリン ( 1 . 0 2 4 g , 7 . 9 3 ミリモル ) を実施例 9 . 0 に記載のように反応させて、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 0 . 5 5 0 g , 5 7 % ) を得た。  
 質量スペクトル:  $M+H^+$  472。NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.16 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 2.74 (bs, 3H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.95 (bs, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 2H), 3.86-4.04 (m, 3H), 4.97-5.08 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 6.12-6.19 (m, 2H), 6.22 (t, 1H), 6.93 (d, 0.5H), 6.94 (d, 0.5H), 6.54 (d, 0.5H), 6.55 (d, 0.5H), 7.81 (s, 1H)。

## 【 0 7 4 6】

以下の条件を使用するキラル分取用 HPLC によって、上記のジアステレオ異性体の混合物 ( 4 9 5 m g ) を精製した：

## 【 0 7 4 7】

## 【表 1 4】

カラム	CelluCoat 250 x 50 10 $\mu$ m
溶出液	ヘプタン/IPA/TEA 50/50/0.1
オープン温度	周囲温度
流速	120 mL/分
波長	270 nm
試料濃度	50 mg/ml EtOH/DCM 1:1
注入量	495 mg

## 【 0 7 4 8】

第一溶出ジアステレオ異性体、234 mg ( 実施例 9 . 0 1 a ) [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : + 1 3 6 °、MeCN 中。

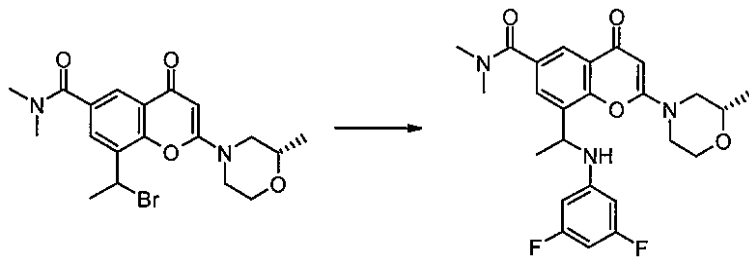
第二溶出ジアステレオ異性体、240 mg ( 実施例 9 . 0 1 b ) [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> : - 9 9 °、MeCN 中。

## 【 0 7 4 9】

## 実施例 9 . 0 2

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( S ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド  
 【 0 7 5 0】

## 【化 1 4 1】



## 【 0 7 5 1】

8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( S ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 6 7 0 m g , 1 . 4 2 ミリモル ) 及び 3 , 5 - ジフルオロアニリン ( 7 3 6 m g , 5 . 7 0 ミリモル ) の DMA ( 4 m L ) 溶液を 5 0 で 4 時間、次いで室温で週末にわたって攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮して粗生成物を得て、これを DCM 中 0 ~ 1 0 % MeOH で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、得られたフォームをジエチルエーテルで摩砕して白色の固形物を得て、これを濾過によって採取して真空下に乾燥させて、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( S ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 0 0 m g , 6 0 % ) を得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  472。NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (d, 3H), 1.61 (d H<sub>2</sub>Oによって一部隠れている, 3H), 2.83 (ddd, 1H), 2.90 (bs, 3H), 3.08 (bs, 3H), 3.18 (dddd, 1H), 3.63-3.82 (m, 4H), 4.02 (ddd, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.97 (d, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

## 【 0 7 5 2】

以下の条件を使用するキラル分取用 HPLC によって、上記のジアステレオ異性体の混合物 ( 3 7 0 m g ) を精製した：

## 【 0 7 5 3】

## 【表 1 5】

カラム	Chiralpak IC 20 x 250mm, 10 $\mu$ m
溶出液	DCM/IPA 6:4
オープン温度	周囲温度
流速	20 mL/分
波長	280 nm
試料濃度	DCM/MeOH(6:4) 中 110 mg/mL
注入	55 mg

## 【 0 7 5 4】

第一溶出ジアステレオマー、122 mg ( 実施例 9 . 0 2 a ) [  $[\alpha]_D^{20}$  : + 1 1 1 °、MeCN 中。

第二溶出ジアステレオマー、105 mg ( 実施例 9 . 0 2 b ) [  $[\alpha]_D^{20}$  : - 1 6 3 °、MeCN 中。

## 【 0 7 5 5】

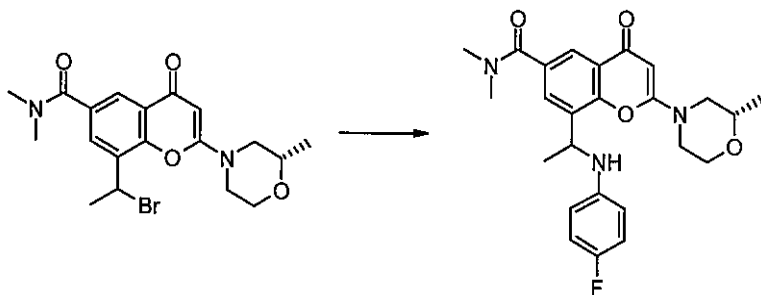
実施例 9 . 0 3

8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( S )

) - 2 - メチルモルホリノ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 7 5 6 】

【 化 1 4 2 】



10

【 0 7 5 7 】

DMA (1 mL) 中の 8 - ( 1 - ブロモエチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( S ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 110 mg , 0.20 ミリモル ) 及び 4 - フルオロアニリンを 50 で 5 時間攪拌した。この反応混合物を Waters X-Bridge システムでの分取用 HPLC によって精製した。所望の化合物を含有する画分を濃縮した。入手したゴムをジエチルエーテルと石油エーテルで摩砕し、生じる固形物を濾過によって採取して乾燥させて、8 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( S ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 45 mg , 51 % ) を白色の固形物として得た。質量スペクトル:  $M+H^+$  545。NMR スペクトル ( $CDCl_3$ ): 1.25 (d, 1.5H), 1.26 (d, 1.5H), 1.61 (d, 3H), 2.77-2.88 (m, 1H), 2.83 (bs, 3H), 3.06 (bs, 3H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.97 (bs, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.91 (q, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.37-6.43 (m, 2H), 6.82 (t, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.11 (d, 1H)。

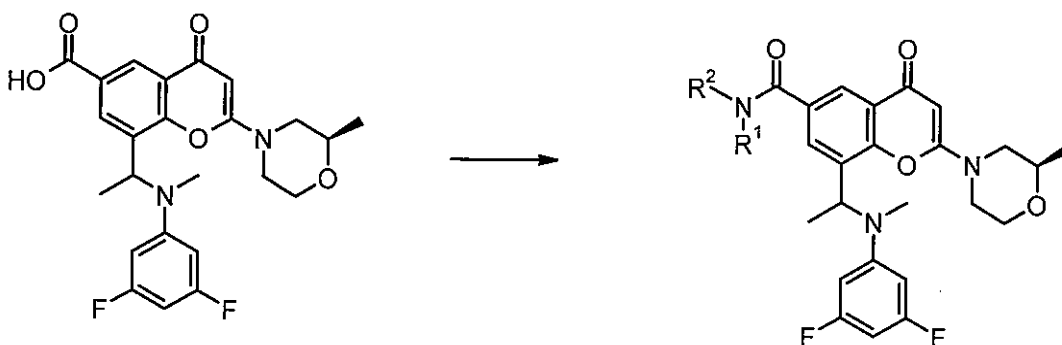
20

【 0 7 5 8 】

実施例 10.0

【 0 7 5 9 】

【 化 1 4 3 】



30

【 0 7 6 0 】

実施例 10.01 ~ 10.03 の化合物 ( 表 I I I に示す ) の製造には、所望のアミン試薬 ( 0.30 ミリモル )、8 - ( 1 - ( ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ) エチル ) - 2 - ( ( R ) - 2 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 125 mg , 0.27 ミリモル )、及び 4 - メチルモルホリン ( 0.066 mL , 0.60 ミリモル ) の DMF ( 1 mL ) 中の攪拌溶液へ TBTU ( 96 mg , 0.30 ミリモル ) を 1 分量で加えた。生じる溶液を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濾過して、Waters X-Bridge システムでの分取用 HPLC によって精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させた。

40

【 0 7 6 1 】

表 I I I

【 0 7 6 2 】

50

【表 16】

実施例	アミン 試薬	構造	生成物	生成物 重量	収率	MH <sup>+</sup>
10.01	ジメチル アミン		8-(1-((3,5- ジフルオロフェニル) (メチル)アミノ) エチル)-N,N- ジメチル-2-((R)-2- メチルモルホリノ)-4 -オキソ-4H- クロメン-6- カルボキサミド	83 mg	63%	486
10.02	2-(メチ ルアミノ )エタノ ール		8-(1-((3,5- ジフルオロフェニル) (メチル)アミノ) エチル)-N-(2- ヒドロキシエチル)-N -メチル-2-((R)-2-メ チルモルホリノ)-4- オキソ-4H- クロメン-6- カルボキサミド	79 mg	56%	516
10.03	ピペリジ ン-4- オール		8-(1-((3,5- ジフルオロフェニル) (メチル)アミノ) エチル)-6-(4- ヒドロキシピペリジ ン-1-カルボニル)-2- ((R)-2- メチルモルホリノ)- 4H-クロメン-4-オン	85 mg	58%	542

注：これらの生成物についてのさらなる特性データを以下に示す。

## 【0763】

実施例 10.01 : DMSO-d<sub>6</sub>, 323 °K: 1.01 (d, 1.5H), 1.02 (d, 1.5H), 1.57 (d, 3H), 2.63 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.65-2.71 (m, 0.5H), 2.74-2.83 (m, 0.5H), 2.98 (bs, 6H), 3.31-3.55 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.3

10

20

30

40

50

7 (t, 1H), 6.57 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)。

【 0 7 6 4 】

実施例 1 0 . 0 2 : DMSOd6, 323 ° K: 1.01 (d, 1.5H), 1.02 (d, 1.5H), 1.56 (d, 3H), 2.46-2.51 (m, 0.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.64-2.71 (m, 0.5H), 2.74-2.82 (m, 0.5H), 2.94-3.00 (m, 0.5H), 3.00 (bs, 3H), 3.27-3.90 (m, 9H), 4.74 (t, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.59 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.55 (d, 2H), 7.74 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H)。

【 0 7 6 5 】

実施例 1 0 . 0 3 : DMSOd6, 323 ° K: 1.02 (d, 1.5H), 1.05 (d, 1.5H), 1.39 (bs, 2H), 1.58 (d, 3H), 1.79 (bs, 2H), 2.48-2.55 (m, DMSOd6によって一部隠れている, 0.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.66-2.71 (m, 0.5H), 2.67 (s, 1.5H), 2.76-2.84 (m, 0.5H), 2.95-3.03 (m, 0.5H), 3.21 (bs H2Oによって一部隠れている, 2H), 3.31-3.56 (m, 2H), 3.63-3.81 (m, 4H), 3.84 (bs, 2H), 4.69 (d, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.58 (q, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.53 (d, 2H), 7.64 (bs, 1H), 7.89 (s, 1H)。

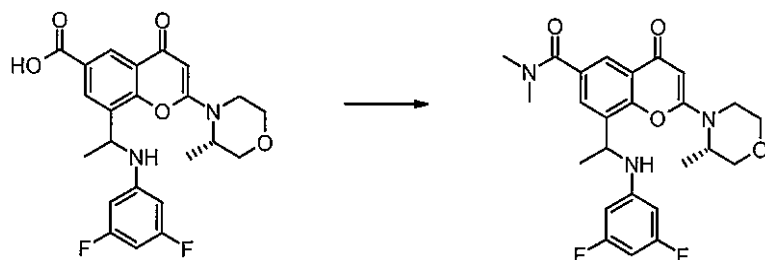
【 0 7 6 6 】

実施例 1 1

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド

【 0 7 6 7 】

【 化 1 4 4 】



【 0 7 6 8 】

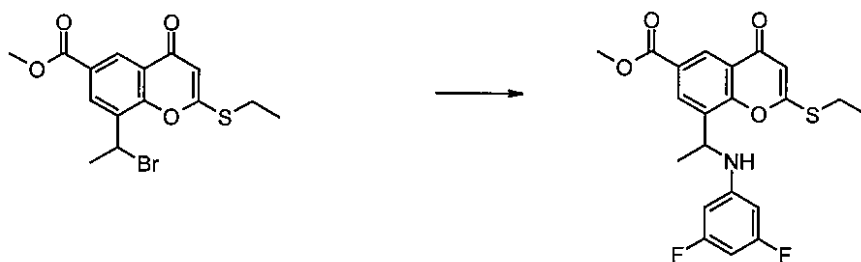
8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 7 0 m g , 0 . 1 6 ミリモル )、ジメチルアミン ( 0 . 0 9 5 m L , 0 . 1 9 ミリモル )、及び 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 8 m L , 0 . 3 5 ミリモル ) の D M F ( 1 m L ) 中の攪拌溶液ヘテトラフルオロホウ酸 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルイソウロニウム ( 5 5 . 6 m g , 0 . 1 7 ミリモル ) を 1 分量で加えた。生じる溶液を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を、逆相カラム ( C - 1 8 , 5 ミクロンシリカ、直径 1 9 m m、長さ 1 0 0 m m、4 0 m L / 分の流速 ) と極性が減少する水 ( 0 . 2 % 炭酸アンモニウムを含有する ) 及びアセトニトリルの混合物を溶出液として使用する分取用 H P L C によって精製した。所望の化合物を含有する画分を蒸発乾固させて残渣を得て、これを E t <sub>2</sub> O で摩砕し、濾過して乾燥させて、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - N , N - ジメチル - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ( 4 5 m g , 6 1 % ) を薄橙色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 471。NMR スペクトル (CDC 13): 1.37 (d, 1.5H), 1.41 (d, 1.5H), 1.59 (d, 1.5H), 1.60 (d, 1.5H), 2.89 (s, 1.5H), 2.91 (s, 1.5H), 3.08 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.85-4.96 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.97 (d, 2H), 6.11 (t, 1H), 7.71 (d, 0.5H), 7.73 (d, 0.5H), 8.13 (d, 1H)。

【 0 7 6 9 】

出発材料として使用する 8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸は、以下のように作製した：

【 0 7 7 0 】

【 化 1 4 5 】



10

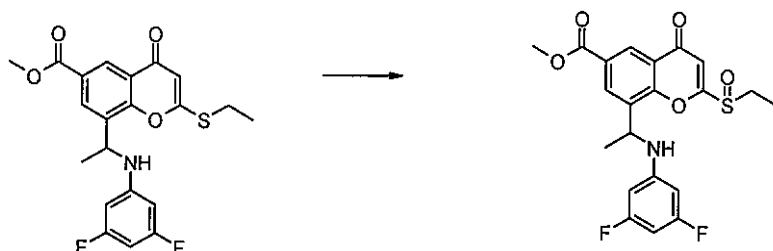
【 0 7 7 1 】

DMA (10 mL) 中の 8 - ブロモ - 2 - (エチルチオ) - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (850 mg, 2.29 ミリモル、実施例 9 に記載のように製造) 及び 3, 5 - ジフルオロアニリン (621 mg, 4.81 ミリモル) を 50 で一晚撹拌した。この反応混合物を水 / 酢酸エチルで希釈した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、濃縮した。この粗生成物をジクロロメタン中 0 ~ 25 % 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、8 - (1 - (3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - (エチルチオ) - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (550 mg, 57 %) を灰白色の固形物として得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 420。

20

【 0 7 7 2 】

【 化 1 4 6 】



【 0 7 7 3 】

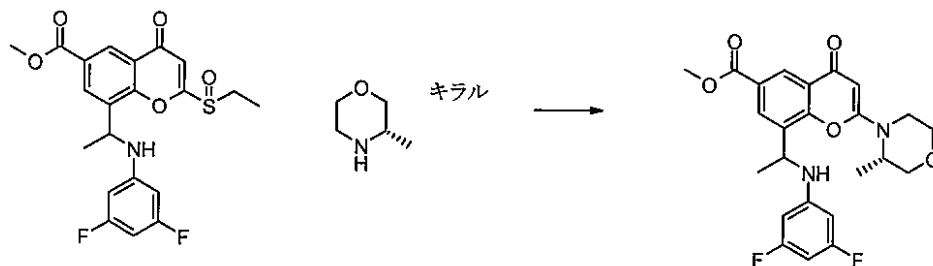
水 / 氷浴で冷やした DCM (5 mL) 中の 8 - (1 - (3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - (エチルチオ) - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル (475 mg, 1.13 ミリモル) の撹拌懸濁液へ 3 - クロロベンゾペルオキシ酸 (326 mg, 1.13 ミリモル) を 1 分量で加えた。生じる混合物を室温で 1 時間撹拌した。この懸濁液を -15 へ冷やして濾過し、固形物を冷たい DCM (5 mL) で洗浄した。次いで、濾液を、チオ硫酸ナトリウム五水和物の水 (10 mL) 溶液と、NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液と水の混合物 (1 : 1, 15 mL) で洗浄した。有機層をデカントし、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて蒸発させて、8 - (1 - (3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ)エチル) - 2 - (エチルスルフィニル) - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチルの粗生成物 (500 mg, 100 %) を赤色がかったフォームとして得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup> 436。

30

40

【 0 7 7 4 】

## 【化 1 4 7】

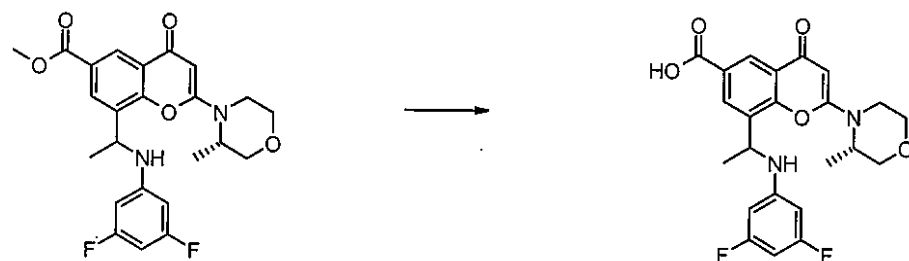


## 【0 7 7 5】

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - ( エチルスルフィニル ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 2 5 0 m g , 0 . 5 7 ミリモル ) 及び N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 0 . 1 5 0 m L , 0 . 8 6 ミリモル ) のアセトニトリル ( 3 m L ) 中の攪拌溶液へ ( S ) - 3 - メチルモルホリン ( 8 7 m g , 0 . 8 6 ミリモル ) を室温で加えた。生じる茶褐色の混合物を 7 5 で 7 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、DCMで希釈し、1 M 塩酸、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮して粗生成物を得て、これを DCM 中 0 ~ 5 % MeOH で溶出させるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発乾固させて、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 9 0 m g , 3 4 % ) を黄色のフォームとして得た。スペクトル: [M-H]<sup>-</sup>457。

## 【0 7 7 6】

## 【化 1 4 8】



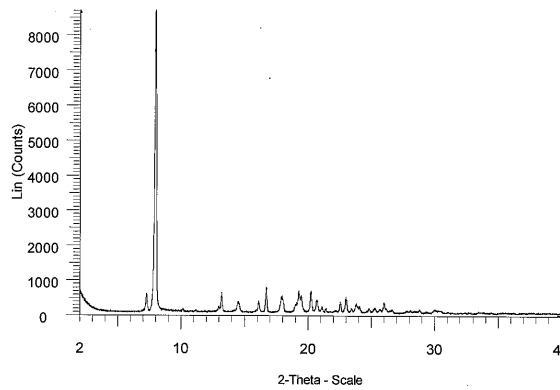
## 【0 7 7 7】

8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸メチル ( 9 0 m g , 0 . 2 0 ミリモル ) の MeOH ( 1 m L ) / THF ( 1 m L ) 中の攪拌懸濁液へ 2 N NaOH ( 0 . 2 0 6 m L , 0 . 4 1 ミリモル ) を加えて、氷水浴で冷やした。生じる懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。この反応が不完全であったので、温度を 3 5 へ高めて、さらに 1 時間攪拌した。この反応混合物を氷浴で冷やし、pH を 1 M 塩酸で 2 ~ 3 へ調整して、揮発物質を蒸発させた。生じる沈殿を濾過によって採取し、乾燥させ、ジエチルエーテルで摩砕し、濾過によって採取して真空下に再び乾燥させて、8 - ( 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ ) エチル ) - 2 - ( ( S ) - 3 - メチルモルホリノ ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボン酸 ( 7 5 m g , 8 6 % ) を得た。質量スペクトル: M+H<sup>+</sup>445。



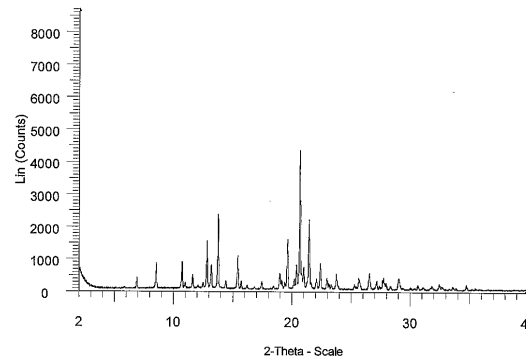
【図 A】

図面 A : 実施例 3.06b の A 型の X 線粉末回折パターン



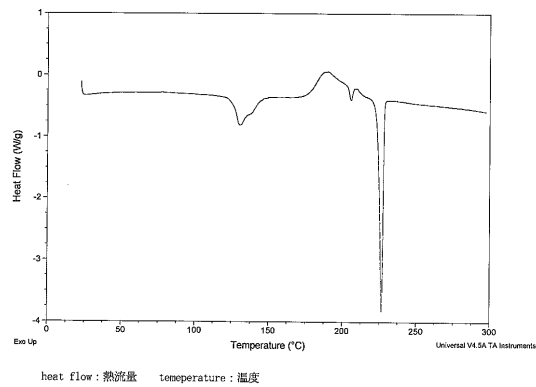
【図 C】

図面 C : 実施例 3.06b の B 型の X 線粉末回折パターン



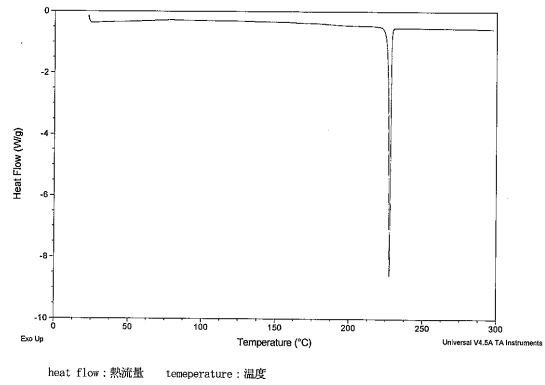
【図 B】

図面 B : 実施例 3.06b の A 型の DSC サーモグラム



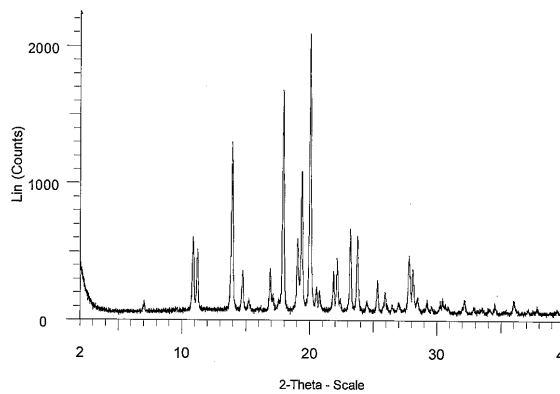
【図 D】

図面 D : 実施例 3.06b の B 型の DSC サーモグラム



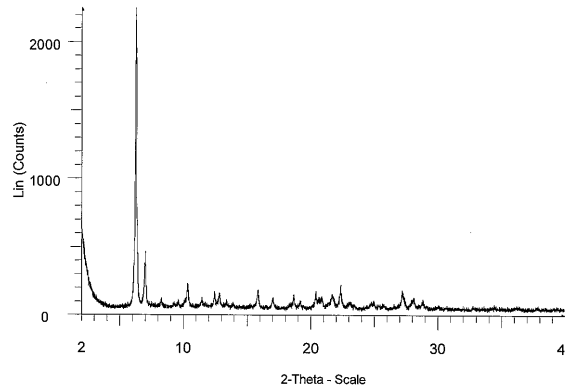
【図 E】

図面 E : 実施例 3.13b の A 型の X 線粉末回折パターン



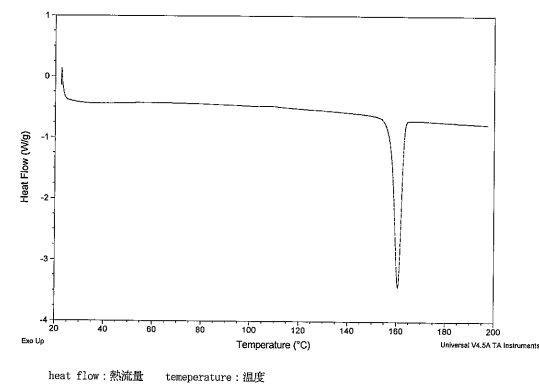
【図 G】

図面 G : 実施例 3.13b の B 型の X 線粉末回折パターン



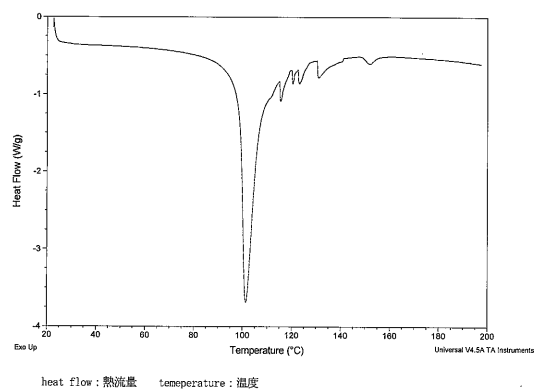
【図 F】

図面 F : 実施例 3.13b の A 型の DSC サーモグラム



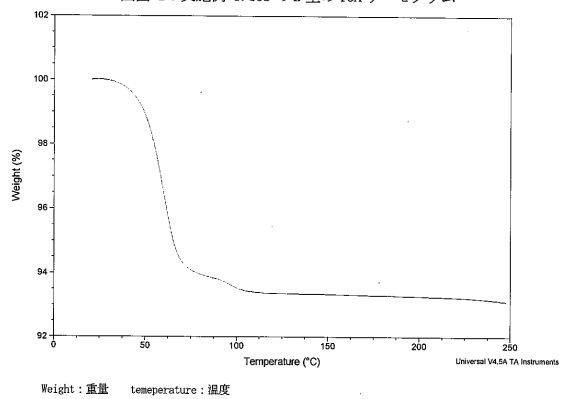
【図 H】

図面 H : 実施例 3.13b の B 型の DSC サーモグラム



## 【図 I】

図面 I : 実施例 3.13b の B 型の TGA サーマグラム



## フロントページの続き

- (72)発明者 バルラーム, ベルナール・クリストフ  
フランス国 5 1 6 8 9 ランス, ベーペー 1 0 5 0, セッドイー・ラ・ポンペレ, セデックス  
2, アストラゼネカ・ファルマ
- (72)発明者 デゴルセ, セバスティアン・ルイ  
フランス国 5 1 6 8 9 ランス, ベーペー 1 0 5 0, セッドイー・ラ・ポンペレ, セデックス  
2, アストラゼネカ・ファルマ
- (72)発明者 ランベルト・ファン・デア・プレムプト, クリスティーネ・マリー・パウル  
フランス国 5 1 6 8 9 ランス, ベーペー 1 0 5 0, セッドイー・ラ・ポンペレ, セデックス  
2, アストラゼネカ・ファルマ
- (72)発明者 モルジャンタン, レミー・ロベール  
フランス国 5 1 6 8 9 ランス, ベーペー 1 0 5 0, セッドイー・ラ・ポンペレ, セデックス  
2, アストラゼネカ・ファルマ
- (72)発明者 プレ, パトリック  
フランス国 5 1 6 8 9 ランス, ベーペー 1 0 5 0, セッドイー・ラ・ポンペレ, セデックス  
2, アストラゼネカ・ファルマ

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特表2 0 0 6 - 5 0 0 3 6 1 ( J P , A )  
米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 2 7 6 4 7 0 ( U S , A 1 )  
特表2 0 0 8 - 5 3 5 9 0 3 ( J P , A )  
Molecular Cancer Therapeutics, 2 0 0 8 年 4 月, Vol.7, No.4, pp.841-850  
J.Med.Chem., 2 0 0 5 年, Vol.48, pp.569-585  
Aust.J.Chem., 2 0 0 3 年, Vol.56, pp.1099-1106

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