(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 6 月 26 日(26.06.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/098046 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 491/052 (2006.01) *C07D 215/48* (2006.01)
C07C 229/60 (2006.01) *C07D 311/78* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/083666

(22) 国際出願日: 2013 年 12 月 16 日(16.12.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2012-278428 2012 年 12 月 20 日(20.12.2012) JP

(71) 出願人: 参天製薬株式会社(SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄３丁目９番１９号 Osaka (JP). 協和発酵バイオ株式会社(KYOWA HAKKO BIO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 大野 敦嗣(OHNO Atsushi); 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 工藤 一弘(KUDOU Kazuhiro); 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 勝平 健(KATSUHIRA Takeshi); 〒1780062 東京都練馬区大泉町５－２９－１２ ２０１号 Tokyo (JP).

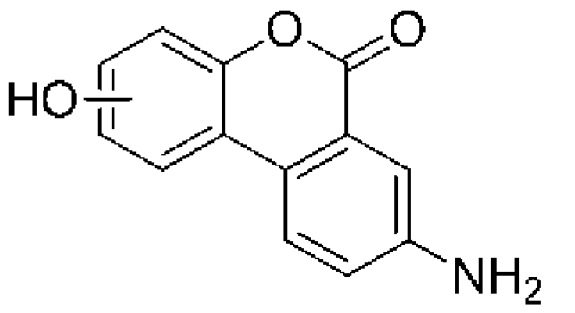
(74) 代理人: 辻居 幸一, 外(TSUJII Koichi et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内３丁目３番１号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

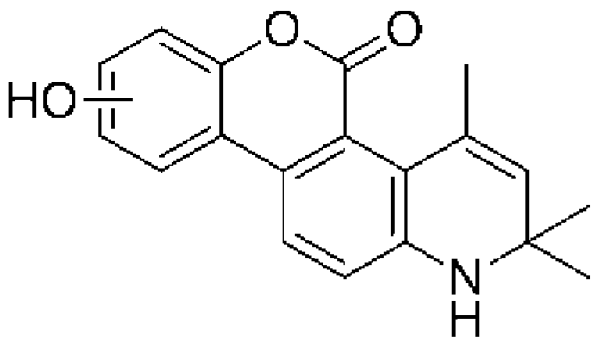
[続葉有]

(54) **Title**: METHOD FOR PRODUCING 1,2-DIHYDROQUINOLINE SYNTHETIC INTERMEDIATE

(54) 発明の名称 : １，２－ジヒドロキノリン合成中間体の製造方法



(1)



(2)

(57) **Abstract**: A method for producing a compound represented by formula (2) or a salt thereof, characterized in that a compound represented by formula (1) or a salt thereof is reacted with 2,2-dialkoxypropane or isopropenyl alkyl ether in the presence of (A) an acid selected from the group consisting of p-toluenesulfonic acid, pyridinium-p-toluenesulfonate, hydrobromic acid, and pyridine hydrobromide, and/or (B) a base selected from the group consisting of pyridine and N,N-dimethylaniline, and (C) water. This production method is suited to the industrial production of a synthetic intermediate of a 1,2-dihydroquinoline derivative having glucocorticoid receptor-binding activity.

(57) 要約: 式（１）で表される化合物またはその塩を、（Ａ）ｐ－トルエンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム、臭化水素酸およびピリジン臭化水素酸塩からなる群より選択される酸及び／又は（Ｂ）ピリジンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアニリンからなる群より選択される塩基、及び（Ｃ）水の存在下、２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させることを特徴とする、式（２）で表される化合物またはその塩の製造方法。この製造方法は、グルココルチコイド受容体結合活性を有する１，２－ジヒドロキノリン誘導体の合成中間体の工業的製造に適した製造方法である。

WO 2014/098046 A1

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

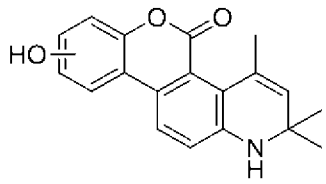
発明の名称 ： １，２－ジヒドロキノリン合成中間体の製造方法

技術分野

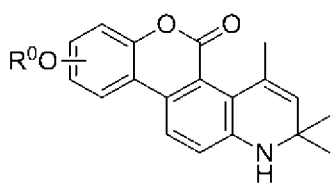
[0001] 本発明は、グルココルチコイド受容体結合活性を有する１，２－ジヒドロキノリン誘導体の合成中間体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 式（２）



で表される化合物またはその塩は、例えばグルココルチコイド受容体結合活性を有する１，２－ジヒドロキノリン誘導体の合成中間体として有用であることが知られている（特許文献１）。上記式（２）で表される化合物またはその塩を合成する方法として、特許文献１には、８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オンを原料として、ヨウ素およびアセトンを用いて、１，２－ジヒドロキノリン骨格を形成する反応を用いた合成方法が記載されている。その方法の後処理にはカラムクロマトグラフィーによる精製工程（以下、カラム精製ともいう）を必要としていたため、工業的製造において課題を有していた。そこで、上記反応後に、カラム精製をすることなく式（２）で表される化合物またはその塩のフェノール性水酸基をｐ－メトキシベンジル化またはベンジルオキシメチル化することで、式（３）



［式（３）中、R^0はｐ－メトキシベンジル基またはベンジルオキシメチル基を示す。］

で表される化合物またはその塩を製造することを試みたが、反応系中にヨウ

素が残留しているため、副反応が生じ、式（３）で表される化合物またはその塩を効率よく製造することが困難であった。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開２００８／０５９８６５号パンフレット

発明の概要

[0004] 本発明は、グルココルチコイド受容体結合活性を有する１，２－ジヒドロキノリン誘導体の合成中間体の工業的製造に適した新たな製造方法を見出すことを目的とする。

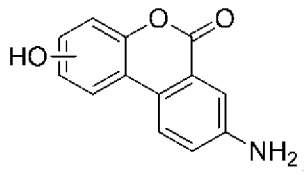
[0005] 本発明者は、かかる実情を鑑み、鋭意検討した結果、ヒドロキシ基を有する８－アミノ－ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン誘導体を特定の酸および／または塩基、および水存在下、２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させることにより、ヨウ素を使用せずに、１，２－ジヒドロキノリン誘導体の合成中間体である式（２）で表される化合物またはその塩が得られることを見出した。さらに、当該反応後に、カラム精製をすることなく、式（２）で表される化合物またはその塩のフェノール性水酸基をｐ－メトキシベンジル化またはベンジルオキシメチル化することで、式（３）で表される化合物またはその塩をカラム精製することなく効率よく得られることを見出した。

また、式（２）で表される化合物またはその塩は、式（４）で表される化合物またはその塩から得られることも見出した。

さらに、式（５）で表される化合物またはその塩を、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸または臭素酸で処理することにより、ろ過性のよい式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、塩酸塩または臭素酸塩として得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

[0006] ［１］ 式（１）



で表される化合物またはその塩を、

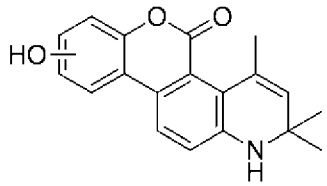
（Ａ）ｐ－トルエンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム、臭化水素酸およびピリジン臭化水素酸塩からなる群より選択される酸及び／又は

（Ｂ）ピリジンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアニリンからなる群より選択される塩基、及び

（Ｃ）水の存在下、

２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させることを特徴とする、

式（２）



で表される化合物またはその塩の製造方法。

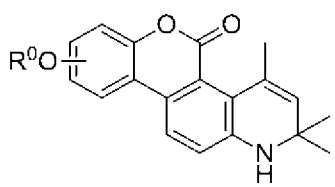
[0007] ［２］ 上記[１]の方法により、

式（２）で表される化合物またはその塩を得、次いで当該式（２）で表される化合物またはその塩を、酸及び塩基からなる群から選択される少なくとも１種の存在下で、式（ａ）R^0X

［式中、R^0はｐ－メトキシベンジル基またはベンジルオキシメチル基を示し、Ｘは脱離基を示す。］

で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする、

式（３）

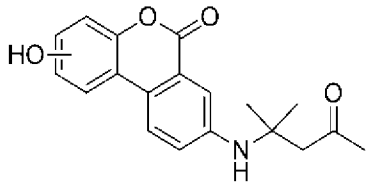


［式中、R^0はｐ－メトキシベンジル基またはベンジルオキシメチル基を示す。］

で表される化合物またはその塩の製造方法。

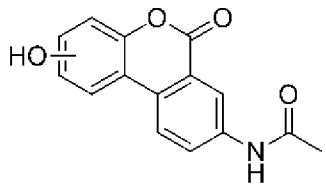
[0008] ［３］ 上記[１]の式（１）で表される化合物またはその塩から式（２）で表される化合物またはその塩を製造する反応が、反応途中で生成する式（４）で表される化合物またはその塩を介して行われる上記[１]又は[２]の製造方法。

式（４）



[0009] ［４］ 式（１）で表される化合物またはその塩が、

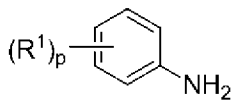
式（５）



で表される化合物またはその塩を、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸または臭素酸と反応させて製造される上記[１]～[３]の製造方法。

[0010] ［５］ 式（１）で表される化合物の塩が、式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、塩酸塩または臭素酸塩である上記[１]～[４]の製造方法。

［６］ 式（６）



［式中、R^1は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し；ｐは０～４の整数を示す。］

で表される化合物またはその塩を、

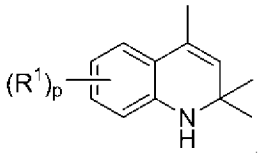
（Ａ）ｐ－トルエンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム、臭化水素酸およびピリジン臭化水素酸塩からなる群より選択される酸及び／又は

（Ｂ）ピリジンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアニリンからなる群より選択される塩基、及び

（Ｃ）水の存在下、

２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させることを特徴とする、

式（７）



［式中、Ｒ[1]は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し；ｐは０～４の整数を示す。］

で表される化合物またはその塩の製造方法。

[0011] ［７］ ２，２－ジアルコキシプロパンが２，２－ジメトキシプロパンである上記[１]～[６]の製造方法。

［８］ イソプロペニルアルキルエーテルがイソプロペニルメチルエーテルである上記[１]～[６]の製造方法。

［９］ ・８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オンのｐ－トルエンスルホン酸塩、

・８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、

・８－アミノ－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、

・８－アミノ－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オ

ン、

・８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、

・８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、

・２－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－アミノ安息香酸メチル、

・６－（２，４－メトキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル、

・６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸、

・６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル、

・２－ブロモ－５－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）安息香酸メチル

から選択される化合物またはその塩。

[0012] 本発明によれば、ヒドロキシ基を有する８－アミノ－ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン誘導体を酸および／または塩基、および水存在下、２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させることにより、ヨウ素を使用せずに、１，２－ジヒドロキノリン誘導体の合成中間体である式（２）で表される化合物またはその塩を得ることができる。また、当該反応後に、カラム精製をすることなく、式（２）で表される化合物またはその塩のフェノール性水酸基をｐ－メトキシベンジル化またはベンジルオキシメチル化することで、式（３）で表される化合物またはその塩をカラム精製することなく効率よく得ることができる。また、式（２）で表される化合物またはその塩は、式（４）で表される化合物またはその塩から得ることができる。さらに、式（５）で表される化合物またはその塩を、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸または臭素酸で処理することにより、ろ過性のよい式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、塩酸塩または臭素

酸塩として得ることができる。

発明を実施するための形態

[0013] 本明細書中で使用される原子、基、環などの定義について以下に詳しく説明する。また、以下の文言の定義が別の文言の定義に準用される場合、各定義の好ましい範囲および特に好ましい範囲にも準用することができる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。

「低級アルキル基」とは、炭素原子数が１～８個、好ましくは１～６個、特に好ましくは１～４個の直鎖または分枝のアルキル基を示す。具体例として、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基、ｎ－ヘプチル基、ｎ－オクチル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、イソペンチル基などが挙げられる。

[0014] 「低級アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を示す。具体例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキシルオキシ、ｎ－ヘプチルオキシ、ｎ－オクチルオキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシまたはイソペントキシ基などが挙げられる。

「低級アルキルカルボニル基」とは、ホルミル基の水素原子が低級アルキル基で置換された基を示す。具体例として、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、ｎ－プロピルカルボニル基、ｎ－ブチルカルボニル基、ｎ－ペンチルカルボニル基、ｎ－ヘキシルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、ｓｅｃ－ブチルカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル基またはイソペンチルカルボニル基などが挙げられる。

「アミノ基」としては、－NH_2基、または１もしくは２の低級アルキル基で置換されたアミノ基などが挙げられる。

[0015] 「脱離基」とは、反応により脱離する置換基を示す。具体例として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、メタンスル

ホニルオキシ基、クロロメチルスルホキシオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの低級アルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、トリクロロアセトイミデートなどが挙げられる。

本発明において使用する原料、試薬、その他本願明細書に記載の化合物は、酸または塩基と「塩」を形成してもよい。具体例として、塩酸、臭化水素酸、臭素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、炭酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、１，２－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、１０－カンファースルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸などの有機酸との塩、臭化メチル、ヨウ化メチルなどの四級アンモニウム塩、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオンなどのハロゲンイオンとの塩、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、銅、鉄、亜鉛などとの金属塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミン、２－アミノエタノール、２，２－イミノビス（エタノール）、１－デオキシ－１－（メチルアミノ）－２－Ｄ－ソルビトール、２－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１，３－プロパンジオール、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリンまたはＮ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－１，２－エタンジアミンなどの有機アミンとの塩、ピリジンとの塩などが挙げられる。

[0016] 本発明において使用する原料、試薬、その他本願明細書に記載の化合物は、水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

本発明において使用する原料、試薬、その他本願明細書に記載の化合物に

幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、その異性体も本発明の範囲に含まれる。

本発明において使用する原料、試薬、その他本願明細書に記載の化合物にプロトン互変異性が存在する場合は、その互変異性体も本発明に含まれる。

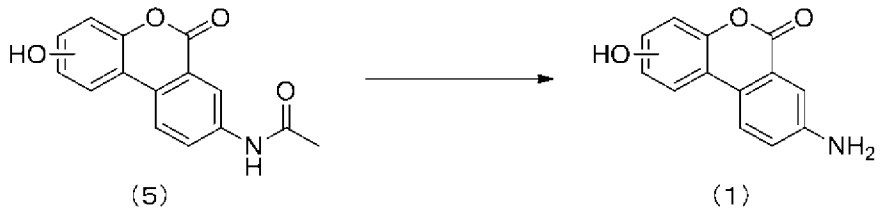
本発明において使用する原料、試薬、その他本願明細書に記載の化合物、それらの水和物または溶媒和物は結晶であってもよく、該結晶に結晶多形および結晶多形群（結晶多形システム）が存在する場合には、それらの結晶多形体および結晶多形群（結晶多形システム）も本発明に含まれる。ここで、結晶多形群（結晶多形システム）とは、それら結晶の製造、晶出、保存等の条件および状態（尚、本状態には製剤化した状態も含む）により、結晶形が種々変化する場合の各段階における結晶形およびその過程全体を意味する。

[0017] 以下、本発明の製造方法について説明する。

製造方法１

式（２）で表される化合物またはその塩は、以下の工程１（合成経路１－１）および工程２（合成経路１－２）に従い製造することができる。

＜工程１＞



合成経路１－１

[0018] 工程１は、式（５）で表される化合物またはその塩を、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸または臭素酸と反応させて、式（１）で表される化合物またはその塩を製造する工程である。なお、式（５）で表される化合物またはその塩は、国際公開２０１２／１０８４５５号パンフレットの記載に準じて得ることができる。

ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸または臭素酸は、式（５）で表される化合物またはその塩に対し、０．１等量以上、好ましくは１～６等量、さらに好

ましくは３～４等量用いられる。

[0019] この工程で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの低級アルキルカルボン酸エステル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールなどの低級アルコール類；水；または、これらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは低級アルコール類と水であり、さらに好ましくはエタノールと水である。

[0020] 反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、０℃から１００℃で行なわれ、好ましくは、０℃から５０℃である。

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬または使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、１分から４８時間で、好ましくは、１５時間から２４時間である。

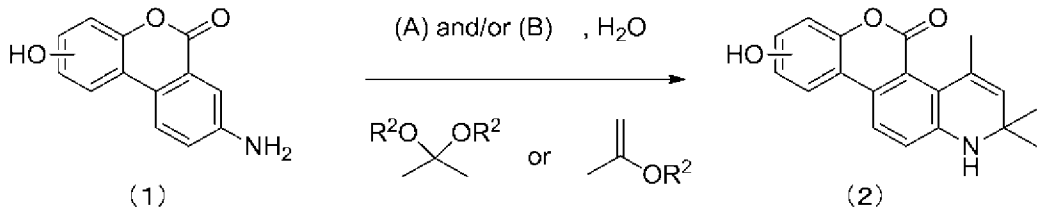
目的化合物は、反応終了後、反応液を放冷させ、氷冷下で撹拌しながら、水、アンモニア水、メタノールなどの溶媒を添加し、析出した固体を濾過するか、または抽出操作を行い、濃縮後得られた残渣にトルエン、酢酸エチルなどの再結晶可能な溶媒を添加して析出した固体をろ過、乾燥することで得ることができる。なお、析出した固体をろ過した後、トルエン、酢酸エチル、水などで洗浄することが好ましい。

得られた目的化合物は必要ならば、通常行われる方法、例えば再結晶、再

沈殿などによって精製することができる。

また、目的化合物は、ｐ－トルエンスルホン酸塩、塩酸塩または臭素酸塩として得ることができる。

[0021] ＜工程２＞



（1） （2）

合成経路１－２

工程２は、式（１）で表される化合物またはその塩を

（Ａ）ｐ－トルエンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム、臭化水素酸およびピリジン臭化水素酸塩からなる群より選択される酸及び／又は

（Ｂ）ピリジンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアニリンからなる群より選択される塩基、及び

（Ｃ）水の存在下、２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて式（２）で表される化合物またはその塩を製造する工程である。＜工程２＞の図中、R^2は低級アルキル基を示し、好ましくはメチル基を示す。

[0022] この工程で使用する酸（Ａ）として好ましくはｐ－トルエンスルホン酸またはｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウムであり、さらに好ましくはｐ－トルエンスルホン酸である。

この工程で使用する酸（Ａ）は、式（１）で表される化合物またはその塩に対し、０．１０等量以上、好ましくは０．５～２．０等量、さらに好ましくは０．９０～１．１０等量用いられる。

この工程で使用する塩基（Ｂ）として好ましくはピリジンである。

この工程で使用する酸（Ｂ）は、式（１）で表される化合物またはその塩に対し、０．１０等量以上、好ましくは０．５～２．０等量、さらに好まし

くは０．９０～１．１０等量用いられる。

この工程において、（Ａ）および（Ｂ）を使用してもよい。かかる場合、（Ａ）としてｐ－トルエンスルホン酸、（Ｂ）としてピリジンを使用する組合せが好ましい。

また、（Ａ）または（Ｂ）を使用してもよい。（Ａ）を使用する場合、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウムを使用するのが好ましい。

[0023] また、この工程で使用する水（Ｃ）は、式（１）で表される化合物またはその塩に対し、５等量以上、好ましくは１０～３０等量、さらに好ましくは１５～２５等量用いられる。

また、この工程で使用する２，２－ジアルコキシプロパンとしては、例えば２，２－ジメトキシプロパン、２，２－ジエトキシプロパンなどを挙げることができ、式（１）で表される化合物またはその塩に対し、１０等量以上、好ましくは３０～１００等量、さらに好ましくは５０～６０等量用いられる。

また、この工程で使用するイソプロペニルアルキルエーテルとしては、例えばイソプロペニルメチルエーテル、イソプロペニルエチルエーテルなどを挙げることができ、式（１）で表される化合物またはその塩に対し、１０等量以上、好ましくは３０～１００等量、さらに好ましくは５０～６０等量用いられる。

[0024] この工程で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの低級アルキルカルボン酸エステル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ

－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールなどの低級アルコール類；水；または、これらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくは低級アルコール類と芳香族炭化水素類であり、さらに好ましくはメタノールとトルエンである。

[0025] 反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、０℃から１５０℃で行なわれ、好ましくは、２５℃から１３０℃、さらに好ましくは４０℃から１１０℃である。

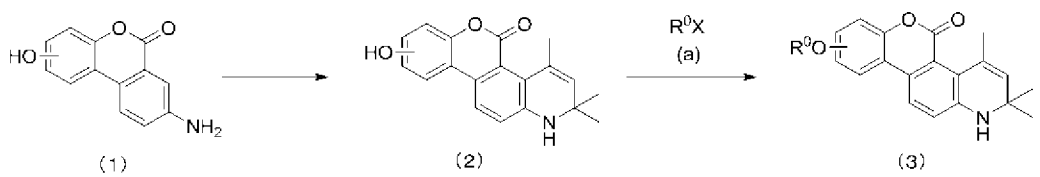
反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬または使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、１２時間から９６時間で、好ましくは、２４時間から８４時間である。

目的化合物は、反応終了後、反応液を放冷させ、氷冷下で撹拌しながら、水、アンモニア水、メタノールなどの溶媒を添加し、析出した固体を濾過するか、または濃縮・抽出操作を行い、濃縮後得られた残渣にトルエン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタンなどの再結晶可能な溶媒を添加して析出した固体をろ過、乾燥することで得ることができる。なお、析出した固体をろ過した後、トルエン、ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、水などで洗浄することが好ましい。

得られた目的化合物は必要ならば、通常行われる方法、例えば再結晶、再沈殿などによって精製することができる。

[0026] 製造方法２

式（３）で表される化合物またはその塩は、以下の合成経路２に従い製造することができる。



合成経路２

すなわち、上記製造方法１の＜工程２＞に準じた製造方法を用いて式（１）で表される化合物またはその塩を２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて式（２）で表される化合物またはその塩が得られる。式（２）で表される化合物またはその塩は、カラム精製を行わずに得ることができる。そして、得られた式（２）で表される化合物またはその塩を酸、塩基からなる群から選択される少なくとも１種の存在下で、式（ａ）R^0Xで表される化合物またはその塩と反応させて、式（３）で表される化合物またはその塩を製造することができる。式（３）で表される化合物またはその塩は、カラム精製を行わずに得ることができる。式（ａ）、（３）中、R^0はｐ－メトキシベンジル基またはベンジルオキシメチル基を示す。

[0027] 式（ａ）中、Ｘは脱離基を示し、反応により脱離する置換基であればいずれであってもよく、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、クロロメチルスルホキシオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などの低級アルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、トリクロロアセトイミデート、カルボニルジオキシフェニルなどが挙げることができ、好ましくはハロゲン原子、さらに好ましくは塩素原子である。

式（ａ）で表される化合物またはその塩は、式（２）で表される化合物またはその塩に対し１当量以上、好ましくは１～２当量、さらに好ましくは１．２～１．５当量用いられる。

[0028] この工程で使用する酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素、フッ酸などの無機酸類；トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、アミノスルホン酸などの有機酸類；三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウムなどのルイス酸などを挙げることができる。

この工程で使用する酸は、式（２）で表される化合物またはその塩に対し１当量以上、好ましくは１～５当量、さらに好ましくは２～３当量用いられる。

[0029] この工程で使用する塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウムなどのアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物類；弗化ナトリウム、弗化カリウムなどのアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド、リチウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類；Ｎ－メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－メチルピペリジン、ピリジン、４－ピロリジノピリジン、ピコリン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、２，６－ジ（ｔ－ブチル）－４－メチルピリジン、キノリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン（ＤＢＮ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’，Ｎ’’，Ｎ’’－ヘキサメチルリン酸トリアミド（ＨＭＰＡ）などの有機塩基類を挙げることができ、好ましくはアルカリ金属炭酸塩類であり、さらに好ましくは炭酸カリウムである。

[0030] この工程で使用する塩基は、式（２）で表される化合物またはその塩に対し１当量以上、好ましくは１～５当量、さらに好ましくは２～３当量用いられる。

この工程で使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キ

シレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、メチル－ｔｅｒｔ－ブチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、酢酸イソプロピルなどの低級アルキルカルボン酸エステル類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノールなどの低級アルコール類；水；または、これらの混合溶媒を挙げることができ、好ましくはアミド類と水であり、さらに好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドと水である。

[0031] 反応温度は、原料化合物、反応試薬によって異なるが、０℃から１００℃で行なわれ、好ましくは、０℃から５０℃である。

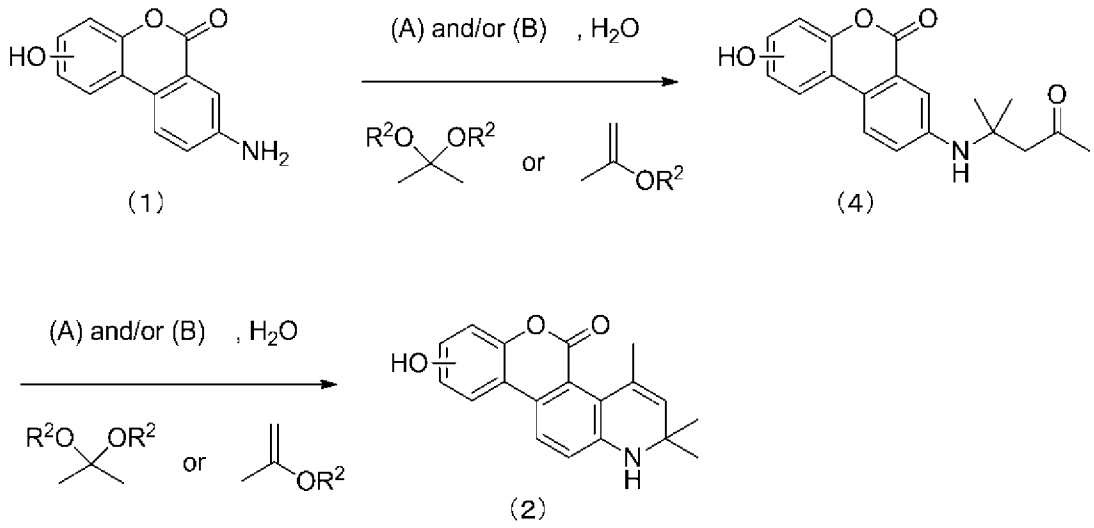
反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬または使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、１時間から４８時間で、好ましくは、２時間から５時間である。

目的化合物は、反応終了後、反応液を放冷させ、氷冷下で撹拌しながら、水、アンモニア水、メタノールなどの溶媒を添加し、析出した固体を濾過するか、または抽出操作を行い、濃縮後得られた残渣にトルエン、酢酸エチルなどの再結晶可能な溶媒を添加して析出した固体をろ過、乾燥することで得ることができる。なお、析出した固体をろ過した後、トルエン、酢酸エチル、水などで洗浄することが好ましい。

得られた目的化合物は必要ならば、通常行われる方法、例えば再結晶、再沈殿などによって精製することができる。

[0032] 製造方法３

式（２）で表される化合物またはその塩は、以下の合成経路３に従い製造することもできる。

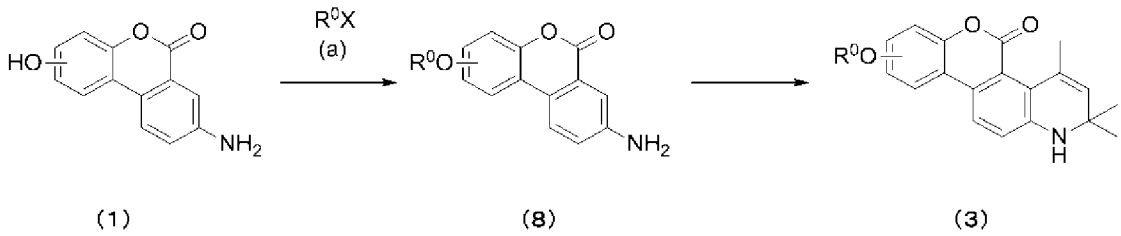


合成経路３

[0033] すなわち、上記製造方法１の＜工程２＞に準じた製造方法を用いて式（１）で表される化合物またはその塩を２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて式（４）で表される化合物またはその塩を得て、さらに上記製造方法１の＜工程２＞に準じた製造方法を用いて得られた式（４）で表される化合物またはその塩を２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて式（２）で表される化合物またはその塩を製造することができる。

[0034] 製造方法４

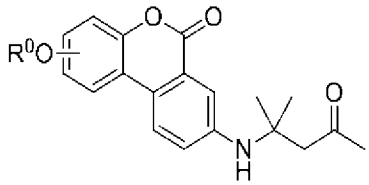
式（３）で表される化合物またはその塩は、以下の合成経路４に従い製造することもできる。



合成経路４

[0035] すなわち、式（１）で表される化合物またはその塩を酸、塩基からなる群

から選択される少なくとも１種の存在下で、式（ａ）R^0Xで表される化合物またはその塩と反応させて、式（８）で表される化合物またはその塩が得られる。次いで、上記製造方法１の＜工程２＞に準じた製造方法を用いて、得られる式（８）で表される化合物またはその塩を２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて式（３）で表される化合物またはその塩を製造することができる。なお、式（８）で表される化合物またはその塩から式（３）で表される化合物またはその塩を製造する反応が、反応途中で生成する式（４ｂ）

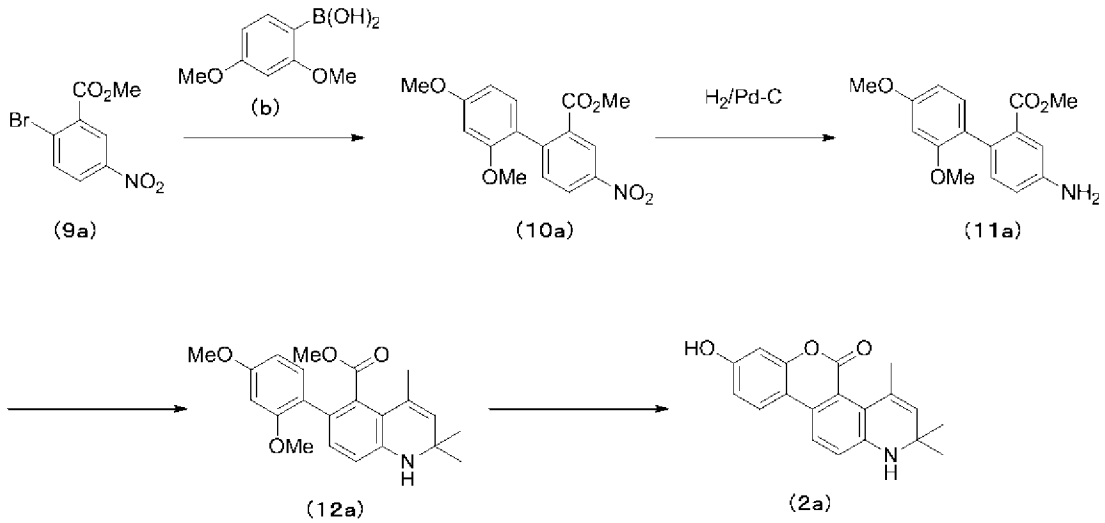


(4b)

で表される化合物またはその塩を介して行われてもよい。式（ａ）、（８）、（３）、（４ｂ）中、R^0はｐ－メトキシベンジル基またはベンジルオキシメチル基を示す。

[0036] 製造方法５

化合物（２ａ）は、以下の合成経路５に従い製造することもできる。



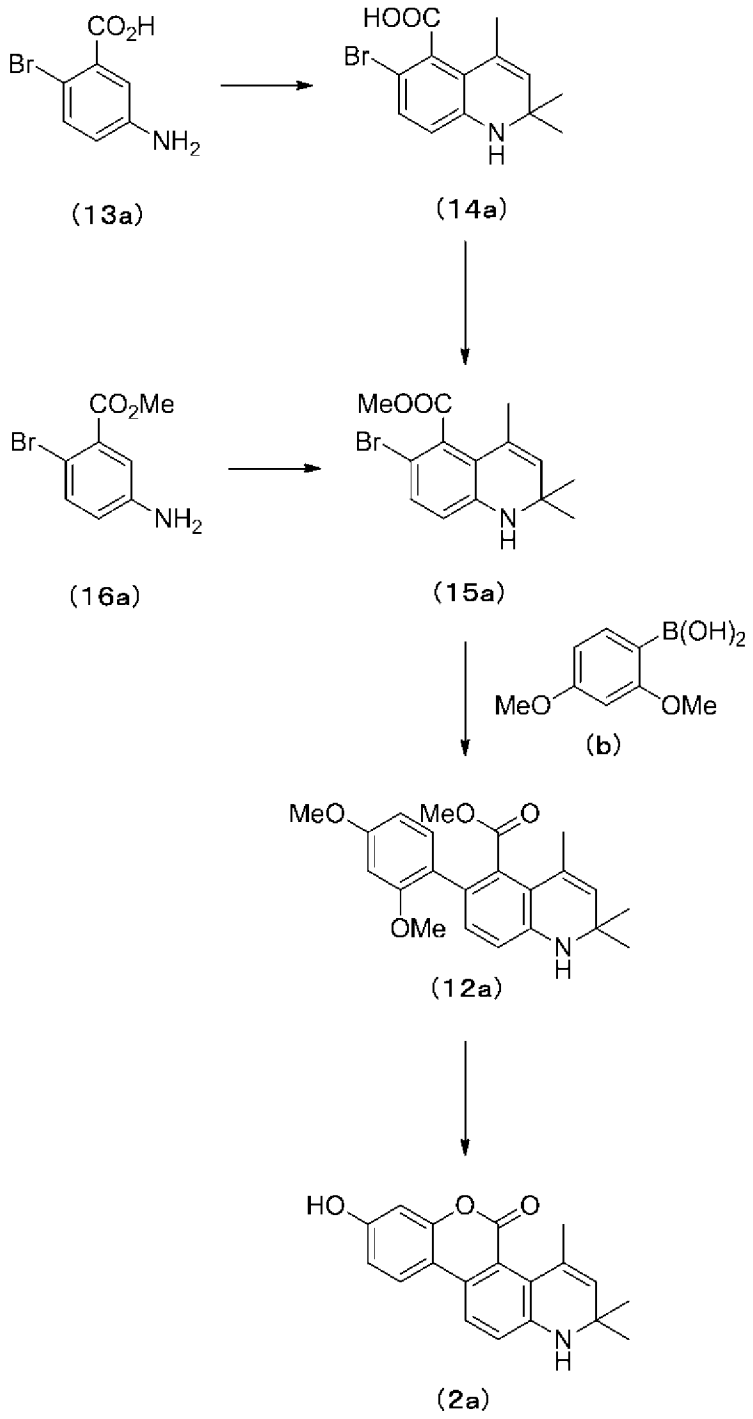
合成経路５

[0037] すなわち、ハロゲン化物（９ａ）と対応するボロン酸（ｂ）をＤＭＦ等の

溶媒中、炭酸ナトリウム等の塩基と二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）等の触媒存在下反応させることにより、化合物（１０ａ）が得られる。得られる化合物（１０ａ）を水素雰囲気下、接触還元して化合物（１１ａ）を得て、次いで上記製造方法１の＜工程２＞に準じた製造方法を用いて化合物（１１ａ）を２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて化合物（１２ａ）が得られる。そして、得られる化合物（１２ａ）を閉環させて化合物（２ａ）を製造することができる。

[0038] 製造方法６

化合物（２ａ）は、以下の合成経路６に従い製造することもできる。



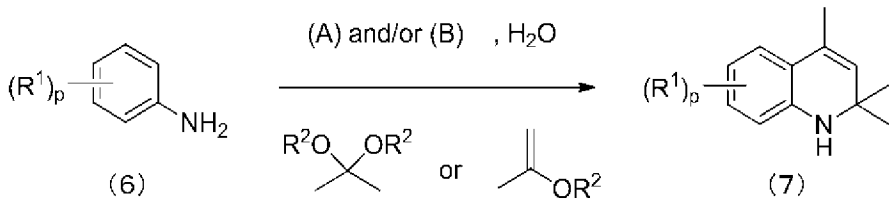
合成経路６

[0039] すなわち、上記製造方法１の＜工程２＞に準じた製造方法を用いて化合物（１３ａ）を２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて化合物（１４ａ）が得られる。得られる化合物（１４ａ）のカルボキシル基をメチルエステル化して、化合物（１５ａ）を得て、

得られる化合物（１５ａ）と対応するボロン酸（ｂ）をＤＭＦ等の溶媒中、炭酸ナトリウム等の塩基と二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）等の触媒存在下反応させることにより、化合物（１２ａ）が得られる。得られる化合物（１２ａ）を閉環させて、化合物（２ａ）を製造することができる。また、化合物（１５ａ）は、上記製造方法１の＜工程２＞に準じた製造方法を用いて化合物（１６ａ）を２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて得ることもできる。

[0040] 製造方法７

化合物（７）で表される化合物またはその塩は、以下の合成経路７に従い製造することができる。



合成経路７

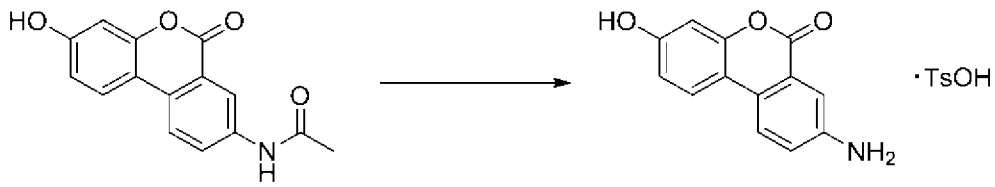
[0041] すなわち、上記製造方法１の＜工程２＞に準じた製造方法を用いて式（６）で表される化合物またはその塩を２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させて製造することができる。

式（６）および式（７）中、R^1は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基またはシアノ基を挙げることができ、好ましくは水素原子である。ｐは０～４の整数を挙げることができ、好ましくは１～２である。

以下に、本発明の製造例を示す。なお、これらの例示は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

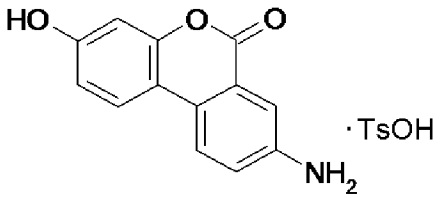
[0042] ［製造例］

＜８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン ｐ－トルエンスルホン酸塩（１ａ）の製造＞

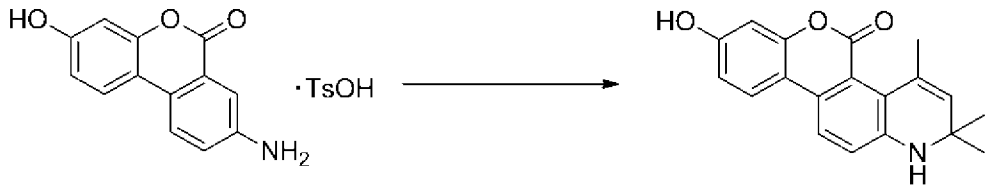


８－アセトアミド－３－ヒドロキシ－６Ｈ－ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（５ａ）（６０．０ｇ、２２３ｍｍｏｌ、国際公開２０１２／１０８４５５パンフレット）とエタノール（９００ｍｌ）、水（１２０ｍｌ）の混液を室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１２７ｇ、６６９ｍｍｏｌ）を加え、内温７９～８１℃で１７時間撹拌した。更にｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４２．３ｇ、２２３ｍｍｏｌ）を追加し内温７９～８１℃で５時間撹拌した。反応液を内温０～５℃で１時間撹拌し結晶をろ過で分離、エタノール（３００ｍｌ）で洗浄後、５０℃で減圧乾燥して標記化合物（７７．１ｇ、収率８６．５％）を得た。

[0043]

８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン　ｐ－トルエンスルホン酸塩（１ａ）	^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－D_6）　δ：２．２９（ｓ，３Ｈ），５．８７　（ｂｒｓ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），１０．１８（ｂｒｓ，１Ｈ）．

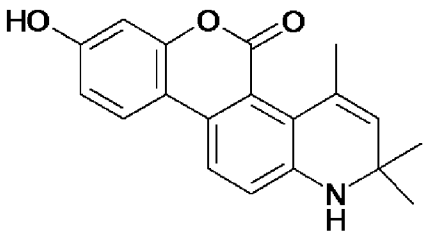
[0044] ＜８－ヒドロキシ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（２ａ）の製造１＞



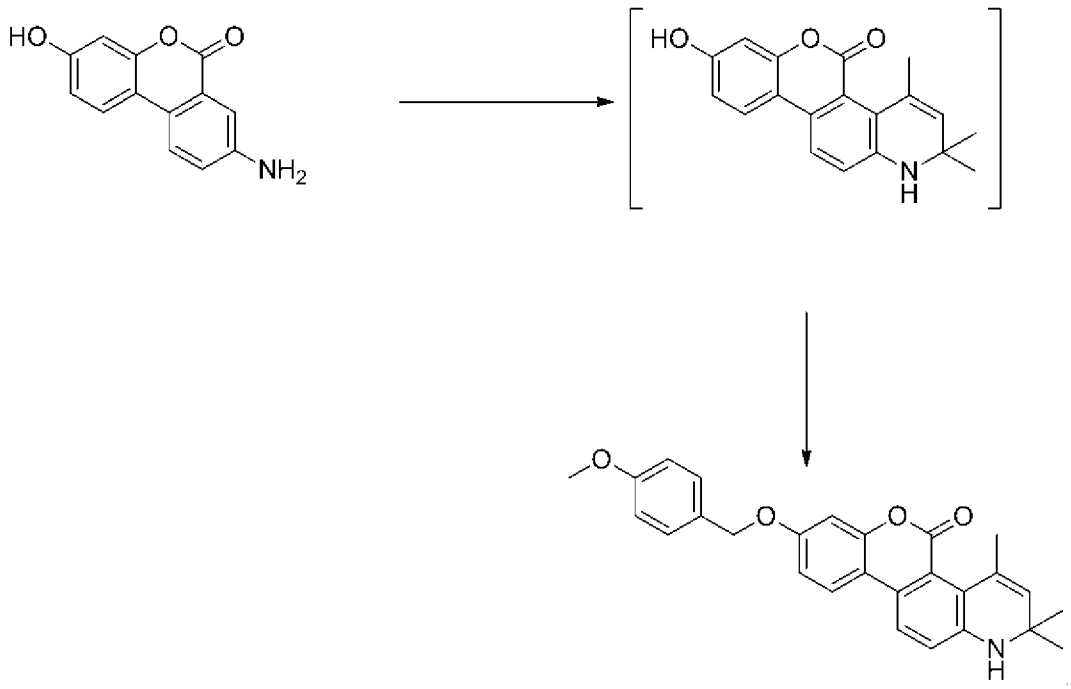
２，２－ジメトキシプロパン（５９．０ｍｌ、４８２ｍｍｏｌ）とピリジン（０．７０ｍｌ、８．７１ｍｍｏｌ）と水（３．２０ｍｌ、１７８ｍｍｏ

Ｉ）の混液を室温にて撹拌し、８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン ｐ－トルエンスルホン酸塩（１ａ）（３．５１ｇ、８．７９ｍｍｏｌ）を加え、耐圧条件下、外温１０５℃で７２時間撹拌した。反応液を放冷冷却し濃縮後、残さにテトラヒドロフラン（１７．５ｍＬ）、酢酸エチル（２４．５ｍＬ）、水（２１．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（２４．５ｍｌ）で抽出後、有機層を取り纏め、水（２１．０ｍｌ）で２回洗浄し、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（２１．０ｍｌ）で洗浄し有機層を濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で数回精製することにより標記化合物（１．３０ｇ、収率４８％）を得た。

[0045]

８－ヒドロキシ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（２ａ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．２３（ｓ，６H），１．９７（ｓ，３H），５．４８（ｓ，１H），７．０５（ｓ，１H），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．９Hｚ，１H），７．３７（ｔｄ，Ｊ＝９．７，７．６Hｚ，１H），７．９５（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，５．２，１．８Hｚ，１H），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．９Hｚ，１H）．

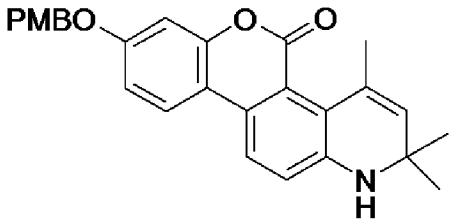
[0046] ＜８－（４－メトキシベンジルオキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ａ）の製造１＞



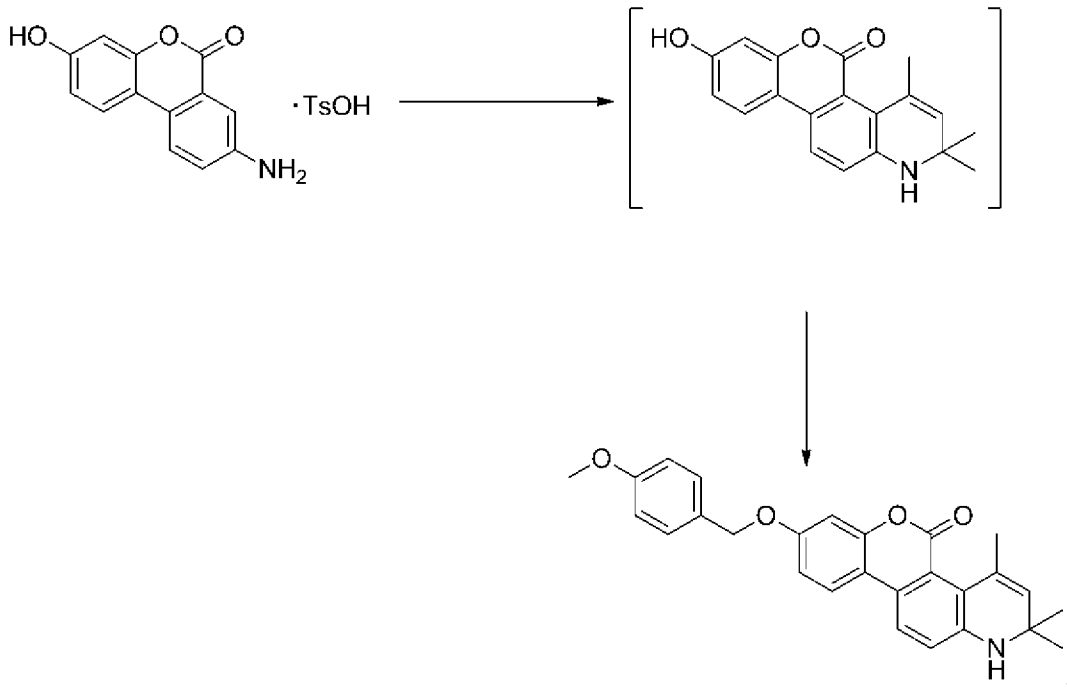
[0047] ８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（１ｂ）（５．００ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（１３５．０ｍｌ、１１０２ｍｍｏｌ）とピリジン（１．７７ｍｌ、２２．０ｍｍｏｌ）と水（７．９０ｍｌ、４３８ｍｍｏｌ）の混液を室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４．１９ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）を加え、耐圧条件下、外温１０５℃で６６時間１０分間撹拌した。反応液を放冷冷却し濃縮後、残さに酢酸エチル－テトラヒドロフラン（３：２、１００．０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル－テトラヒドロフラン（３：２、５０．０ｍＬ）で２回抽出後、有機層を取り纏め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０．０ｍＬ）で３回洗浄し有機層を濃縮した。濃縮残さにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６０．０ｍＬ）を加え濃縮する操作を数回行い、ピリジンを除去した。濃縮残さが６０．０ｍＬになるようにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを加え、炭酸カリウム（７．６１ｇ、５５．１ｍｍｏｌ）、水（３．００ｍＬ）を加え、室温で撹拌した。この混液に４－メトキシベンジルクロリド（３．９０ｍＬ、２８．６ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で３時間２５分間撹拌した。反応液を氷冷にて撹拌し、水（３００．０ｍＬ）加え、１時間１５分間撹拌し、ろ

過後、水（１００．０ｍＬ）で洗浄した。粗体の標記化合物と酢酸エチル（３００．０ｍＬ）の混液を外温８５℃で撹拌し、ろ過し、ろ液を濃縮した。濃縮残さにトルエン（４６．０ｍＬ）、酢酸エチル（１２．０ｍＬ）加え、外温８５％で１時間撹拌した。反応液を０℃にて１８時間５０分間撹拌し、ろ過後、トルエン（１５．０ｍＬ）で洗浄し、５０℃で減圧乾燥し、標記化合物（４．１０ｇ、収率４４％）を得た。

[0048]

８－（４－メトキシベンジルオキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ａ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．２１（ｓ，６H），１．９５（ｄ，Ｊ＝０．９Hｚ，３H），３．７６（ｓ，３H），５．１０（ｓ，２H），５．４２－５．４３（ｍ，１H），６．８３（ｄ，Ｊ＝１．４Hｚ，１H），６．９６－６．９７（ｍ，４H），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H），７．４０－７．４２（ｍ，２H），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H）．

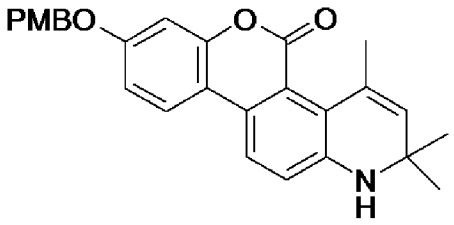
[0049] ＜８－（４－メトキシベンジルオキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ａ）の製造２＞



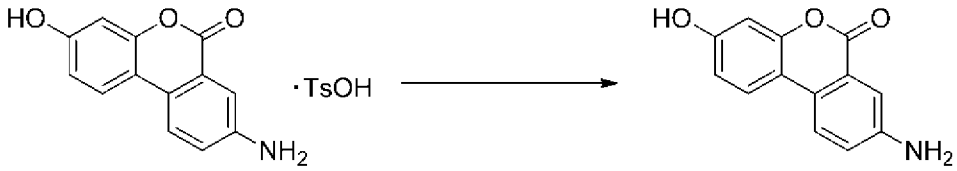
[0050] ２，２－ジメトキシプロパン（７１７．２８ｇ、６８８７ｍｍｏｌ）とピ

リジン（９．９０ｇ、１２５．２ｍｍｏｌ）と水（４５．１２ｇ、２５０４ｍｍｏｌ）の混液を室温にて撹拌し、８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オンｐ－トルエンスルホン酸塩（１ａ）（５０．００ｇ、１２５．２ｍｍｏｌ）を加え、耐圧条件下、内温９０．５～９８．５℃で７２時間撹拌した。反応液を放冷冷却し、減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル(３１３ｇ)、テトラヒドロフラン（２２２ｇ）、水（３００ｇ）加えて分層した。有機層を水（３００ｇ）で２回、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（３００ｇ）で洗浄後、テトラヒドロフラン（２２２ｇ）加え、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０２ｇ）で洗浄した。有機層にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３２７．３０ｇ）を加え、減圧濃縮した。濃縮後、残渣が３２７．０５ｇになるようにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを加え、炭酸カリウム（４２．５１ｇ、３０７．５９ｍｍｏｌ）、水（１４．７０ｇ）を加え室温で撹拌した。この混液に４－メトキシベンジルクロリド（２５．０７ｇ、１６０．０８ｍｍｏｌ）を加え、内温４０－４１℃で４時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル(２３２ｇ)、テトラヒドロフラン（６８６ｇ）、２８％アンモニア水（７０５ｇ）加え撹拌し分層した。水層に酢酸エチル(３１０ｇ)を加え分層した。全ての有機層を纏め、５％食塩水（７８６ｇ）で１回洗浄し、５％食塩水（３９３ｇ）で２回洗浄し、水（４００ｇ）で１回洗浄し、有機層を減圧濃縮した。トルエン（２１３ｇ）を加え減圧濃縮する操作を３回行い、濃縮残渣にトルエン（２２１．３４ｇ）、酢酸エチル（３５．４ｇ）を加え、内温８４～９０℃で３１分間撹拌後、内温１～１０℃で１８時間撹拌し、析出した固体を濾過した。取得した湿晶とトルエン（１２８ｇ）の混液を内温８５℃で１時間１３分間撹拌後、冷却した。内温１～１０℃で２時間５９分間撹拌後、濾過し、トルエン（２０ｇ）で３回洗浄し、５０℃で２時間１５分間減圧乾燥し、標記化合物（１９．４１ｇ、収率３６．３％）を得た。

[0051]

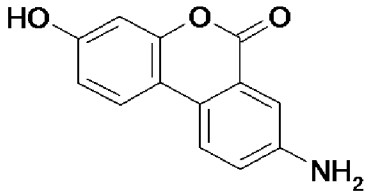
8－（4－メトキシベンジルオキシ）－2，2，4－トリメチル－1，2－ジヒドロ－6－オキサ－1－アザクリセン－5－オン（3a） 	^{1}H－NMR（500MHz，DMSO－D_6） δ：1.21（s，6H），1.95（d，J＝0.9Hz，3H），3.76（s，3H），5.10（s，2H），5.42－5.43（m，1H），6.83（d，J＝1.4Hz，1H），6.96－6.97（m，4H），7.15（d，J＝8.7Hz，1H），7.40－7.42（m，2H），7.90（d，J＝8.7Hz，1H），8.01（d，J＝8.7Hz，1H）．

[0052] ＜8－アミノ－3－ヒドロキシベンゾ［c］クロメン－6－オン（1b）の製造＞

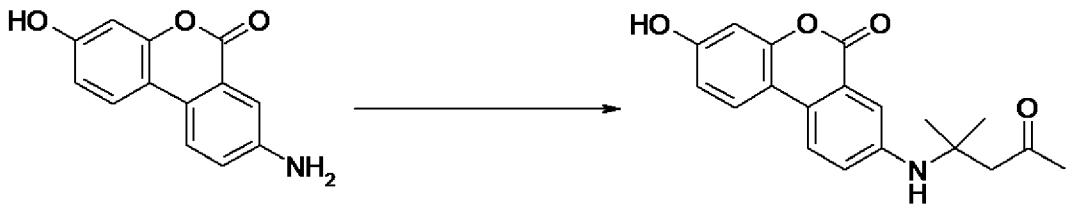


8－アミノ－3－ヒドロキシベンゾ［c］クロメン－6－オン　p－トルエンスルホン酸塩（1a）（8.02g、20.1mmol）とメタノール（40.0ml）の混液を氷冷にて撹拌した。内温が3℃になったところで炭酸水素ナトリウム（2.02g、24.0mmol）を加え外温を室温に戻し2時間撹拌した。反応液中の固体をろ過し、水（30.0mL）で洗浄後、50℃で乾燥して標記化合物（4.58g、収率100%）を得た。

[0053]

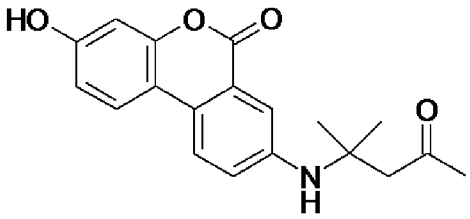
8－アミノ－3－ヒドロキシベンゾ［c］クロメン－6－オン（1b） 	^{1}H－NMR（400MHz，DMSO－D_6） δ：6.02（s，2H），7.17（dd，J＝8.5，2.4Hz，1H），7.37－7.41（m，1H），7.37（d，J＝2.4Hz，1H），7.96（ddd，J＝9.3，5.4，2.2Hz，1H），8.08（d，J＝8.5Hz，1H）．

[0054] ＜8－（1，1－ジメチル－3－オキソブチルアミノ）－3－ヒドロキシベンゾ［c］クロメン－6－オン（4a）の製造＞



８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（１ｂ）（５．００ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（１３５ｍｌ、１１００ｍｍｏｌ）とピリジン（１．７６ｍｌ、２１．９ｍｍｏｌ）と水（７．９０ｍｌ、４４０ｍｍｏｌ）の混液を室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４．１５ｇ、２１．８ｍｍｏｌ）を加え、その懸濁液に１－メチル－２－ピロリドン（１２５ｍｌ）を加え撹拌溶解し、６６時間４０分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０００ｍＬ）、飽和重層水（５００ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（５００ｍｌ）で２回抽出後、有機層を取り纏め、水（５００ｍｌ）で３回洗浄後した。有機層を濃縮し、残さにクロロホルムを加え、ろ過後、ろ液を濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製することにより標記化合物（２．６６ｇ、収率３７％）を得た。

[0055]

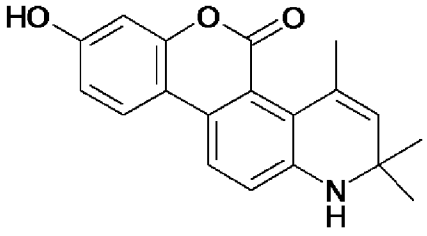
８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（４ａ）	^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－D_6） δ：１．４０（ｓ，６Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝２．７，８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），１０．０（ｓ，１Ｈ）．

[0056] ＜８－ヒドロキシ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（２ａ）の製造２＞

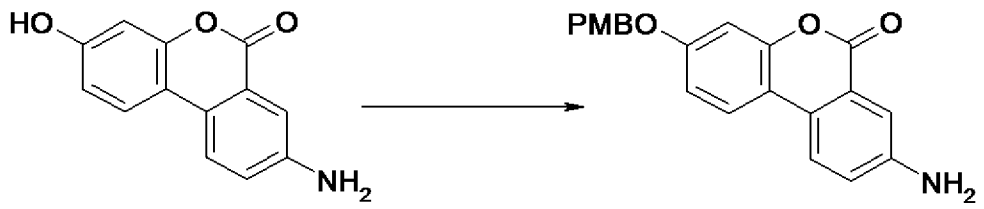


８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（４ａ）（０．７６ｇ、２．３４ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（１６．０ｍｌ、１３１ｍｍｏｌ）とピリジン（０．１９ｍｌ、２．３６ｍｍｏｌ）と水（０．８４ｍｌ、４６．６ｍｍｏｌ）の混液を室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．４５ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を加え、耐圧条件下、外温１０５℃で６１．５時間撹拌した。反応液を放冷冷却し、酢酸エチル（５．５０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（４．００ｍＬ）、水（４．５０ｍＬ）加えて抽出した。有機層を水（４．５０ｍｌ）で洗浄後、水層を取り纏め、酢酸エチル（５．５０ｍｌ）で抽出し、有機層を取り纏め、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（４．５０ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製することにより標記化合物（０．３７ｇ、収率５１．２％）を得た。

[0057]

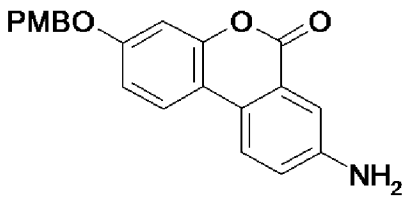
８－ヒドロキシ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（２ａ）	^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－D_6）　δ：１．２３（ｓ，６Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔｄ，Ｊ＝９．７，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄｄｄ，Ｊ＝９．７，５．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ）．

[0058] ＜８－アミノ－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（８ａ）の製造＞

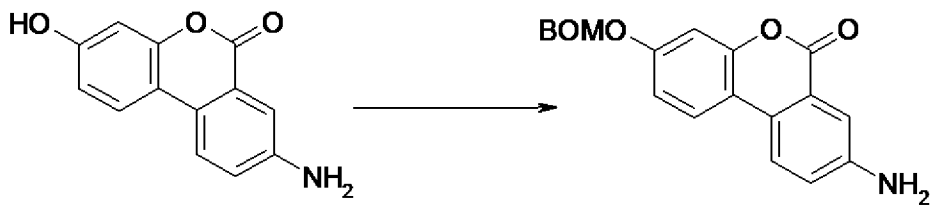


８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（１ｂ）（２．００ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）と無水ジメチルホルムアミド（４０．０ｍｌ）の混液を冷却外温氷冷にて撹拌した。内温が４℃になったところで６０％水素化ナトリウム（０．４２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、更に４－メトキシベンジルクロリド（１．４０ｍｌ、１０．３ｍｍｏｌ）を加え外温を室温に戻し１４時間５５分撹拌した。反応液を放冷後氷冷下で撹拌し、水（４０．０ｍＬ）加え４３分間撹拌した後に、析出した固体をろ過した。ろ取物を更に水（２０．０ｍＬ）で洗浄後、６５℃で乾燥して標記化合物（２．８７ｇ、収率９４％）を得た。

[0059]

８－アミノ－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（８ａ）  	^{1}H－NMR（４００MHｚ，DMSO－D_6） δ：３．７６（ｓ，３H），５．１０（ｓ，２H），５．７８（ｓ，２H），６．９４－７．０３（ｍ，４H），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１H），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１H），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２H），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１H），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１H）．

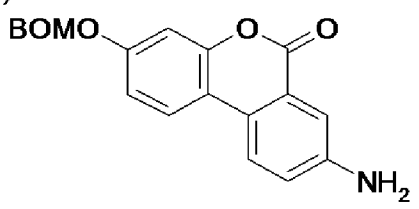
[0060] ＜８－アミノ－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（８ｂ）の製造＞



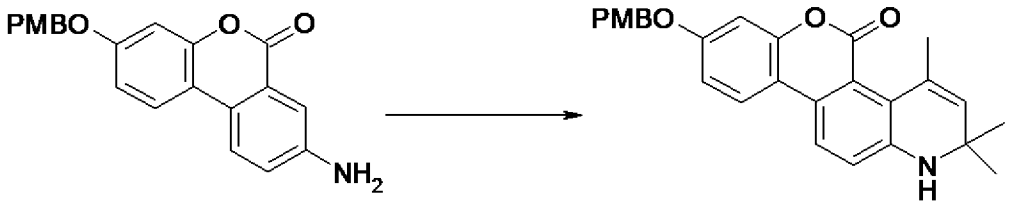
８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（１ｂ）（２．００ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）と無水ジメチルホルムアミド（４０．０ｍ

Ｉ）の混液を冷却外温氷冷にて撹拌した。内温が０．４℃になったところで６０％水素化ナトリウム（０．４２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）、更にベンジルクロロメチルエーテル（１．４５ｍｌ、１０．５ｍｍｏｌ）を加え外温を室温に戻し２時間８分撹拌した。反応液を放冷後氷冷下で撹拌し、水（８０．０ｍＬ）加え１時間撹拌した後に、析出した固体をろ過した。ろ取物を更に水（３０．０ｍＬ）で洗浄後、５０℃で乾燥した。取得物（３．２４ｇ）とメタノール（６４．０ｍｌ）の混液を加熱還流し１時間撹拌した。混液を放冷後氷冷下で１時間５分間撹拌し、ろ過した。ろ取物を更にメタノール（５．００ｍＬ）で洗浄後、５０℃で乾燥して標記化合物（２．５９ｇ、収率８５％）を得た。

[0061]

８－アミノ－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（８ｂ）  	^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－D_6） δ：４．７１（ｓ，２Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ），５．８１（ｓ，２Ｈ），７．０２－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．３８（ｍ，６Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝６．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ）．

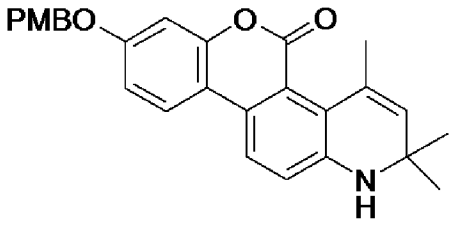
[0062] ＜８－（４－メトキシベンジルオキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ａ）の製造３＞



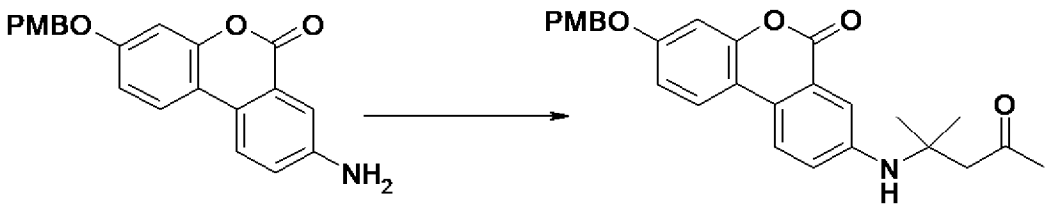
８－アミノ－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（８ａ）（０．８３ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（１６．０ｍｌ、１３１ｍｍｏｌ）とピリジン（０．１９ｍｌ、２．３６ｍｍｏｌ）と水（０．８６ｍｌ、４７．７ｍｍｏｌ）の混液を室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．４５ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を加え、耐圧条件下、外温７５℃で１４１時間３５分間撹拌した。反

応液を放冷冷却し濃縮後、残さに酢酸エチル（１０．０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（１４．０ｍＬ）、水（１２．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（１０．０ｍｌ）で抽出後、有機層を取り纏め、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（１２．０ｍｌ）で洗浄し有機層を濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製することにより粗体の標記化合物（０．３２ｇ）を得た。粗体にトルエン（３．２０ｍＬ）、ｎ－ヘプタン（３．２０ｍＬ）加え、外温８０℃で４０分間撹拌し、外温４℃で冷却１８時間２０分間撹拌し、ろ過、トルエンおよびｎ－ヘプタンの混合溶媒（１：２、６．００ｍＬ）で洗浄し、標記化合物（０．２４ｇ、収率２０％）を得た。

[0063]

８－（４－メトキシベンジルオキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ａ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．２１（ｓ，６H），１．９５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，３H），３．７６（ｓ，３H），５．１０（ｓ，２H），５．４２－５．４３（ｍ，１H），６．８３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１H），６．９６－６．９７（ｍ，４H），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１H），７．４０－７．４２（ｍ，２H），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１H），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１H）．

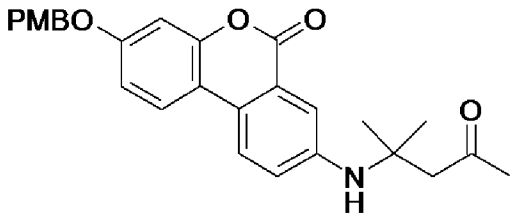
[0064] ＜８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（４ｂ－１）の製造＞



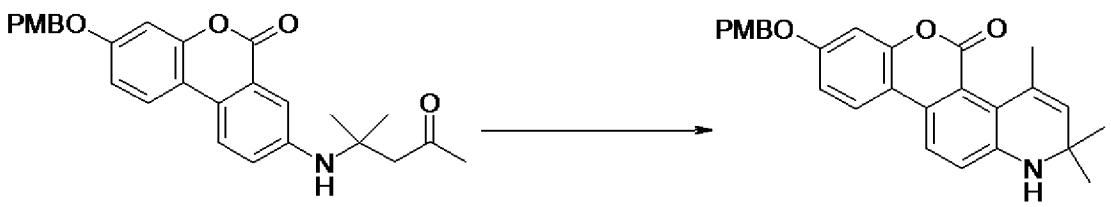
８－アミノ－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（８ａ）（２．５１ｇ、７．２３ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（４９．０ｍｌ、４００ｍｍｏｌ）とピリジン（０．５８ｍｌ、７．２２ｍｍｏｌ）と水（７．９０ｍｌ、１４４ｍｍｏｌ）の混液を室温に

て撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１．３７ｇ、７．２０ｍｍｏｌ）を加え、その懸濁液に１－メチル－２－ピロリドン（３５ｍｌ）を加え溶解し、７１時間４分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ）、水（１００ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（５０．０ｍｌ）で抽出後、有機層を取り纏め、酢酸エチル（１００ｍｌ）、水（１００ｍｌ）を加え抽出後、有機層に酢酸エチル（１００ｍｌ）、テトラヒドロフラン（２０ｍｌ）、水（１００ｍｌ）を加え抽出し、有機層に酢酸エチル（１００ｍｌ）、水（１００ｍｌ）を加え抽出した。有機層を濃縮し、残差をテトラヒドロフランを加え、固体をろ過後、ろ液を濃縮した。濃縮残差に酢酸エチルを加え、固体をろ過後、ろ液を濃縮した。ろ過した固体にクロロホルムを加え溶解、濃縮し析出した結晶をろ過後、ろ液を濃縮した。濃縮残差にクロロホルムを加え溶解濃縮し、析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮した。各々の濃縮残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製し各分画を合わせ標記化合物（１．１７ｇ、収率３７％）を得た。

[0065]

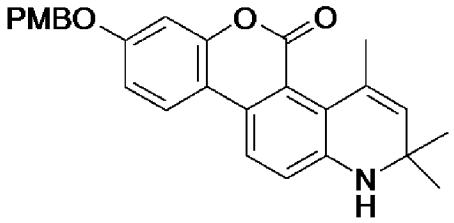
８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（４ｂ－１） 	^{1}Ｈ－ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$Ｄ_6$）　δ：１．４１（ｓ，６Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），５．１０（ｓ，２Ｈ），６．０７（ｓ，１Ｈ），６．９４－７．０１（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，８．９Ｈｚ，２Ｈ）．

[0066] ＜８－（４－メトキシベンジルオキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ａ）の製造４＞

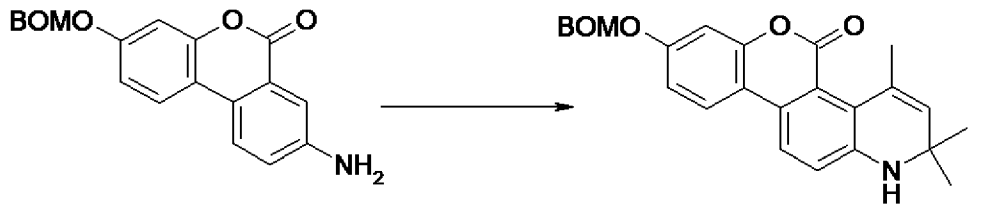


８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（４ｂ－１）（１．１２ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）と１－メチル－２－ピロリドン（１０．０ｍｌ）とピリジン（０．２０ｍｌ、２．４９ｍｍｏｌ）の混液に室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．４７ｇ、２．４７ｍｍｏｌ）を加え、外温５０℃で２０時間２０分間撹拌した。反応液を放冷冷却し、酢酸エチル（５５．０ｍＬ）、水（５５．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（１０．０ｍｌ）で抽出後、有機層を取り纏め、テトラヒドロフラン（３０．０ｍＬ）加え、水（５５．０ｍｌ）で２回洗浄し、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（５５．０ｍｌ）で２回洗浄し、有機層を濃縮した。濃縮残差にクロロホルム（２２．０ｍＬ）加え、固体をろ過、クロロホルム（１０．０ｍＬ）洗浄後、ろ液を濃縮した。濃縮残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、引き続きシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製することにより粗体の標記化合物（０．０１８ｇ）を得た。粗体にトルエン－ノルマルヘプタン（０．３６ｍｌ）を加え、固体をろ過、トルエン－ノルマルヘプタン（０．５４ｍｌ）にて洗浄し、標記化合物（０．０１０ｇ、収率０．９５％）を得た。

[0067]

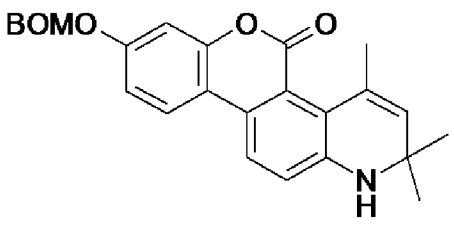
８－（４－メトキシベンジルオキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ａ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．２１（ｓ，６H），１．９５（ｄ，Ｊ＝０．９Hｚ，３H），３．７６（ｓ，３H），５．１０（ｓ，２H），５．４２－５．４３（ｍ，１H），６．８３（ｄ，Ｊ＝１．４Hｚ，１H），６．９６－６．９７（ｍ，４H），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H），７．４０－７．４２（ｍ，２H），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H）．

[0068] ＜８－ベンジルオキシメトキシ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ｂ）の製造１＞



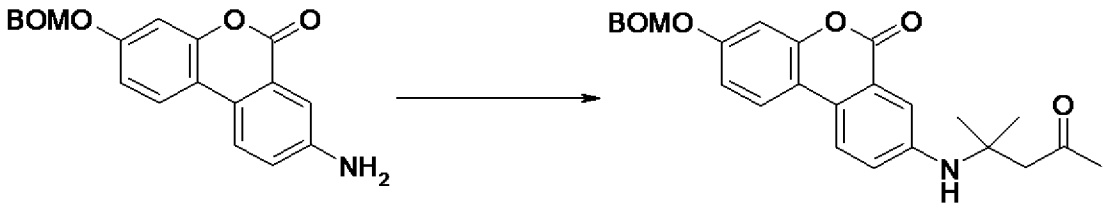
８－アミノ－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（８ｂ）（１．００ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（１９．４ｍｌ、１５８ｍｍｏｌ）とピリジン（０．２３ｍｌ、２．８６ｍｍｏｌ）と水（１．０４ｍｌ、５７．７ｍｍｏｌ）の混液を室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．５５ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）を加え、耐圧条件下、外温７５℃で１３８時間４４分間撹拌した。反応液を放冷冷却し濃縮後、残さに酢酸エチル（１４．０ｍＬ）、テトラヒドロフラン（１０．０ｍＬ）、水（１２．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（１０．０ｍｌ）で抽出後、有機層を取り纏め、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（１２．０ｍｌ）で洗浄し有機層を濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で２回精製することにより粗体の標記化合物（０．４３ｇ）を得た。粗体にトルエン（２．１０ｍＬ）、ｎ－ヘプタン（４．２０ｍＬ）加え、外温８０℃で３０分間撹拌し、外温４℃で冷却１９時間撹拌し、ろ過、トルエンおよびｎ－ヘプタンの混合溶媒（１：２、４．００ｍＬ）で洗浄し、標記化合物（０．１７ｇ、収率１４％）を得た。

[0069]

８－ベンジルオキシメトキシ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ｂ）  	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．２２（ｓ，６H），１．９５（ｓ，３H），４．７２（ｓ，２H），５．４０－５．４４（ｍ，３H），６．８５（ｄ，Ｊ＝１．２Hｚ，１H），７．００－７．０４（ｍ，２H），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．９Hｚ，１H），７．２７－７．３７（ｍ，５H），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．９Hｚ，１H），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．２Hｚ，１H）．

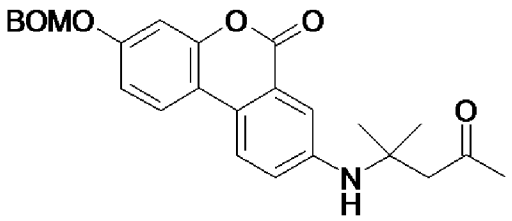
[0070] ＜８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ベンジルオキ

シメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（４ｃ）の製造＞

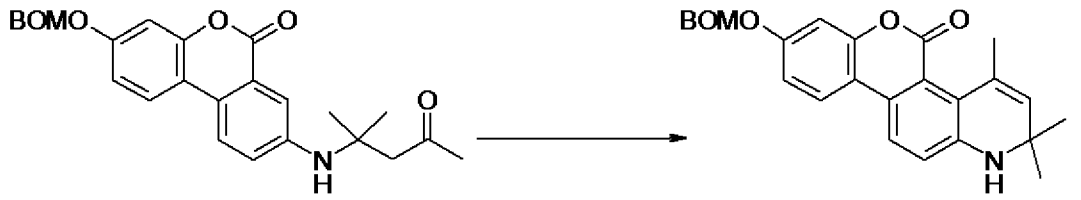


８－アミノ－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（８ｂ）（１．５０ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（３６．０ｍｌ、２９４ｍｍｏｌ）とピリジン（０．４３ｍｌ、５．３５ｍｍｏｌ）と水（１．９４ｍｌ、１０８ｍｍｏｌ）の混液を室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１．０３ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）を加え、その懸濁液に１－メチル－２－ピロリドン（１０．０ｍｌ）を加え溶解し、６７時間１２分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ）、水（６０．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（３０．０ｍｌ）で抽出後、有機層を取り纏め、酢酸エチル（３０．０ｍｌ）、水（６０．０ｍｌ）を加え抽出後、有機層に水（６０．０ｍｌ）で３回洗浄した。有機層を濃縮し残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製することにより標記化合物（０．７８ｇ、収率３３％）を得た。

[0071]

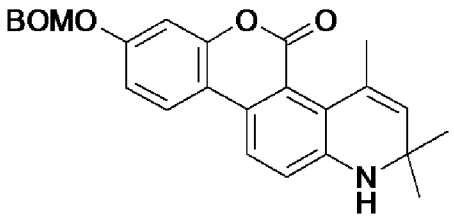
８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（４ｃ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．４１（ｓ，６H），２．０５（ｓ，３H），２．８８（ｓ，２H），４．７１（ｓ，２H），５．４２（ｓ，２H），６．１２（ｓ，１H），７．０５－７．０８（ｍ，２H），７．２７－７．３７（ｍ，６H），７．４６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１H），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１H），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．３，２．１Ｈｚ，１H）．

[0072] ＜８－ベンジルオキシメトキシ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ｂ）の製造２＞

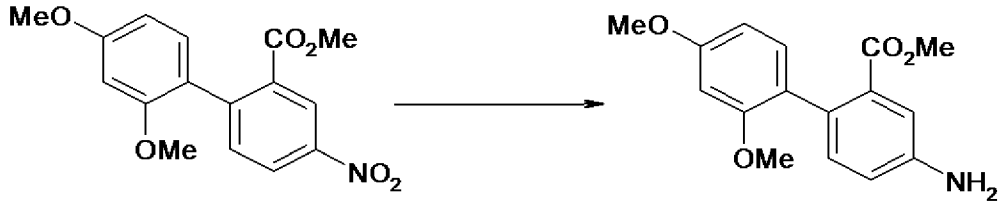


８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン（４ｃ）（０．７９ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）と１－メチル－２－ピロリドン（１６．０ｍｌ）とピリジン（０．１５ｍｌ、１．８７ｍｍｏｌ）の混液に室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．３６ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を加え、外温５０℃で２３時間５３分間撹拌した。反応液を放冷冷却し、酢酸エチル（４０．０ｍＬ）、水（４０．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（８．０ｍｌ）で抽出後、有機層を取り纏め、水（４０．０ｍｌ）で２回洗浄し、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（４０．０ｍｌ）で２回洗浄し、有機層を濃縮した。濃縮残差にクロロホルム（１６．０ｍＬ）加え、固体をろ過、クロロホルム（５．０ｍＬ）洗浄後、ろ液を濃縮した。濃縮残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製することにより標記化合物（０．００９２ｇ、収率１．１５％）を得た。

[0073]

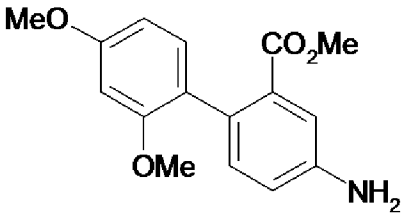
８－ベンジルオキシメトキシ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロ－６－オキサ－１－アザクリセン－５－オン（３ｂ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．２２（ｓ，６H），１．９５（ｓ，３H），４．７２（ｓ，２H），５．４０－５．４４（ｍ，３H），６．８５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１H），７．００－７．０４（ｍ，２H），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１H），７．２７－７．３７（ｍ，５H），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１H），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．２Ｈｚ，１H）．

[0074] ＜２－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－アミノ安息香酸メチル（１１ａ）の製造＞

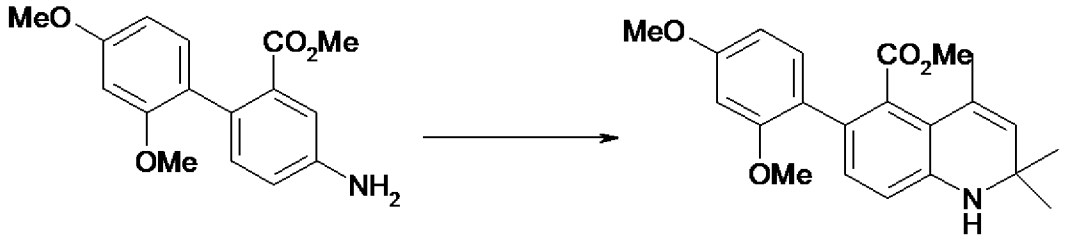


２－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－ニトロ安息香酸メチル（４．００ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、国際公開２００８／０５９８６５号パンフレット）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４６．０ｍｌ）とメタノール（１２．０ｍｌ）と１０％パラジウム炭素（水分５２．１％）（０．１９ｇ）の混液に室温にて撹拌し、水素ガスを３．０ｋｇｆ／ｃｍ^{2}条件下で４時間２５分間撹拌した。反応液をセライトろ過し、メタノール、水（１００．０ｍＬ）で洗浄した。ろ液に酢酸エチル（２００．０ｍＬ）、水（１００．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（１００．０ｍＬ）で２回抽出し、有機層を取り纏め、５％塩化ナトリウム水溶液（２００．０ｍｌ）で６回洗浄し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で２回精製することにより標記化合物（２．６０ｇ、収率７２％）を得た。

[0075]

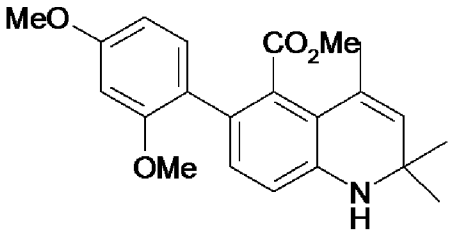
２－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－アミノ安息香酸メチル（１１ａ） 	^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－D_6）　δ：３．５７（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）．

[0076] ＜６－（２，４－メトキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル（１２ａ）の製造＞

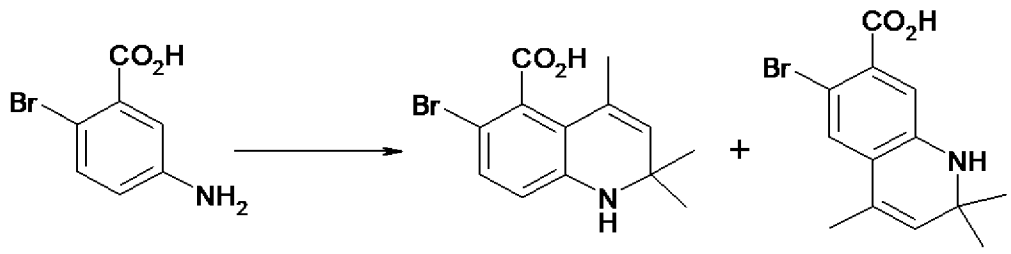


２－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－アミノ安息香酸メチル（１１ａ）（２．６４ｇ、９．１９ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（６０．０ｍｌ、４９０ｍｍｏｌ）とピリジン（０．７３ｍｌ、９．０８ｍｍｏｌ）と水（３．２０ｍｌ、１７８ｍｍｏｌ）の混液に室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１．７２ｇ、９．０４ｍｍｏｌ）を加え、外温１０５℃で７２時間撹拌した。反応液中の不溶物をろ過で除去し、ろ液を濃縮した。濃縮残さに酢酸エチル（２６．０ｍＬ）、水（２６．０ｍＬ）を加えて抽出した。水層を酢酸エチル（１３．０ｍＬ）で２回抽出し、有機層を取り纏め、４％塩化ナトリウム水溶液（５０．０ｍｌ）で２回洗浄し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製することにより標記化合物（０．２７ｇ、収率８．１％）を得た。

[0077]

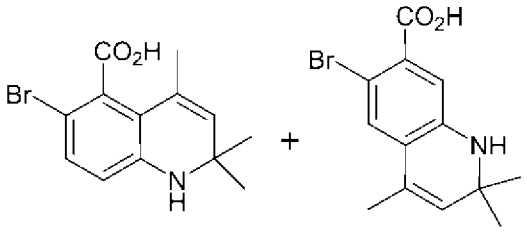
６－（２，４－メトキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル（１２ａ）	^{1}H－NMR（４００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．２０（ｓ，６H），１．７８（ｄ，Ｊ＝１．５Hｚ，３H），３．４０（ｓ，３H），３．６４（ｓ，３H），３．７６（ｓ，３H），５．３６－５．３８（ｍ，１H），６．１５（ｄ，Ｊ＝１．５Hｚ，１H），６．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．６Hｚ，１H），６．５３（ｄ，Ｊ＝２．６Hｚ，１H），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．４Hｚ，１H），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Hｚ，１H），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Hｚ，１H）．

[0078] ＜６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸（１４ａ）および６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－７－カルボン酸の異性体混合物の製造＞

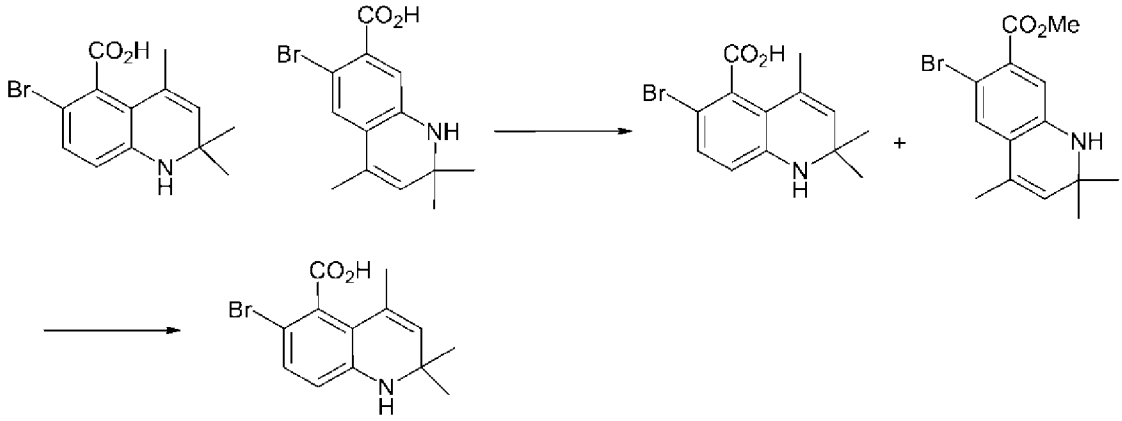


５－アミノ－２－ブロモ安息香酸（１３ａ）（５．００ｇ、２３．１ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（１５６ｍｌ、１２７３ｍｍｏｌ）とピリジン（１．８６ｍｌ、２３．１ｍｍｏｌ）と水（８．４０ｍｌ、４６６ｍｍｏｌ）の混液に室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４．４０ｇ、２３．１ｍｍｏｌ）を加え、外温１００℃で４８時間撹拌した。反応液を濃縮し、濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で３回精製し、引き続きシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で２回精製することにより標記の異性体混合物（１．２６ｇ、収率１８％）を得た。

[0079]

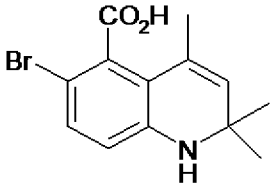
６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸（１４ａ）および６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－７－カルボン酸の異性体混合物 	^{1}H－NMR（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－D_6） δ：１．１７（ｓ，６Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），５．３７－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．４２－５．４４（ｍ，１Ｈ），６．２５（ｍ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ）．

[0080] ＜６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸（１４ａ）の製造＞



６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸（１４ａ）および６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－７－カルボン酸の異性体混合物（１．００ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）と低水分溶剤メタノール（８０．０ｍｌ）の混液を外温４℃にて撹拌し、塩化チオニル（２．３０ｍＬ、３１．７ｍｍｏｌ）を加え７３時間１０分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル（８０．０ｍＬ）、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（１８０．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（５０．０ｍｌ）で抽出後、有機層を取り纏め、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（１００．０ｍｌ）で２回洗浄し、有機層を濃縮し、異性体化合物を得た。水層を取り纏め、濃塩酸（１４．７ｍＬ）加え、酢酸エチル（４００．０ｍＬ）で抽出し、濃縮することにより異性体が残留した標記化合物（０．５６ｇ）を得た。上記の操作を３回繰り返すことで標記化合物（０．２６ｇ、収率２５％）を得た。

[0081]

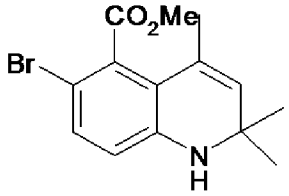
６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸（１４ａ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．１７（ｓ，６H），１．９５（ｄ，Ｊ＝１．４Hｚ，３H），５．３８－５．４１（ｍ，１H），６．２７（ｓ，１H），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H），１３．４（ｓ，１H）．

[0082] ＜６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル（１５ａ）の製造＞

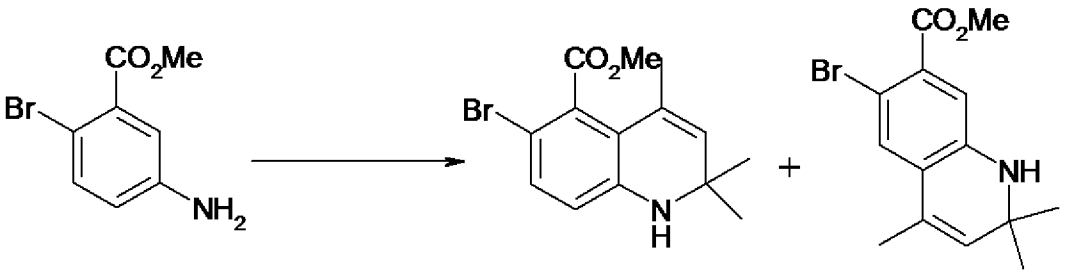


６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸（１４ａ）（０．２４ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）と低水分溶剤メタノール（２０．０ｍｌ）の混液を氷冷にて撹拌し、塩化チオニル（１８．６ｍＬ、２５７ｍｍｏｌ）を加え、４２時間５０分間還流撹拌した。反応液を放冷冷却し濃縮後、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０．０ｍＬ）加えて抽出し、有機層を濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製することにより標記化合物（０．０２１ｇ、収率８．６％）を得た。

[0083]

６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル（１５ａ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．１８（ｓ，６H），１．８０（ｄ，Ｊ＝１．４Hｚ，３H），３．８１（ｓ，３H），５．４１－５．４４（ｍ，１H），６．３７（ｄ，Ｊ＝１．４Hｚ，１H），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H）．

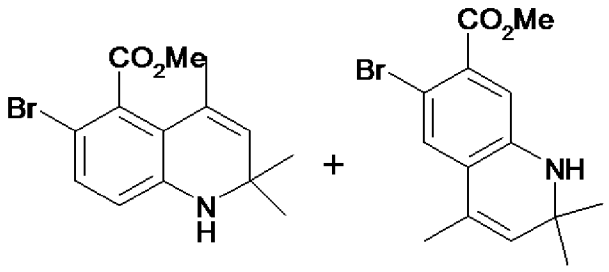
[0084] ＜６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル（１５ａ）および６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－７－カルボン酸メチルの異性体混合物の製造＞



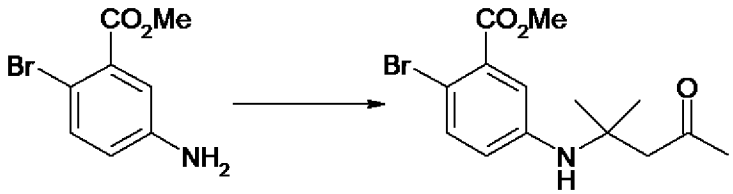
２－ブロモ－５－アミノ安息香酸メチル（１６ａ）（４．００ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（１２０ｍｌ、９７９ｍｍｏｌ

）とピリジン（１．４０ｍｌ、１７．４ｍｍｏｌ）と水（６．３０ｍｌ、３５０ｍｍｏｌ）の混液に室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（３．３２ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）を加え、耐圧条件下外温１０５℃で６５時間３０分間撹拌した。反応液を放冷冷却し濃縮し、酢酸エチル（８０．０ｍＬ）、水（８０．０ｍＬ）加えて抽出した。有機層を水（８０．０ｍＬ）で洗浄し、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（８０．０ｍｌ）で洗浄し有機層を濃縮した。濃縮残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で３回精製し、引き続きシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で２回精製することにより標記の異性体混合物（１．５０ｇ、収率２８％）を得た。

[0085]

６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル（１５ａ）および６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－７－カルボン酸メチルの異性体混合物 	^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－Ｄ$_6$）　δ：１．１８（ｓ，６Ｈ），１．２１（ｓ，６Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），５．４１－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．４４－５．４７（ｍ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）．

[0086] ＜２－ブロモ－５－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）安息香酸メチル（１７）の製造＞

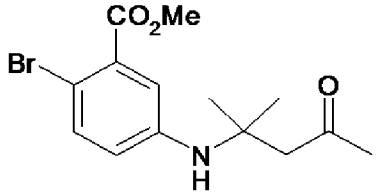


２－ブロモ－５－アミノ安息香酸メチル（１６ａ）（４．００ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（１２０ｍｌ、９７９ｍｍｏｌ）とピリジン（１．４０ｍｌ、１７．４ｍｍｏｌ）と水（６．３０ｍｌ、３

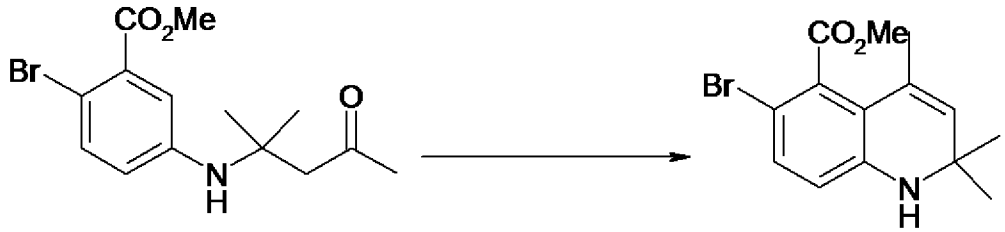
５０ｍｍｏｌ）の混液に室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（３．３１ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）を加え７１時間１８分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル（８０．０ｍＬ）、水（８０．０ｍＬ）加えて抽出した。水層を酢酸エチル（８０．０ｍｌ）で２回抽出後、有機層を取り纏め、４％炭酸水素ナトリウム水溶液（８０．０ｍｌ）で洗浄し、有機層を濃縮した。濃縮残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で３回精製することにより標記化合物（１．２９ｇ、収率２３％）を得た。

[0087]

２－ブロモ－５－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）安息香酸メチル（１７）	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．３３（ｓ，６H），２．０３（ｓ，３H），２．８０（ｓ，２H），３．８２（ｓ，３H），５．８３（ｓ，１H），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１H），７．１１（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１H），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１H）．



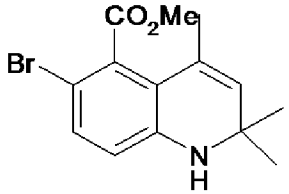
[0088] ＜６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル（１５ａ）の製造＞



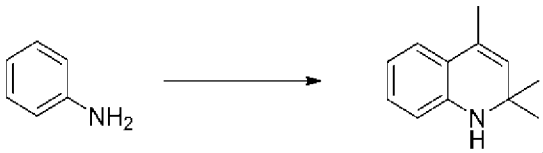
２－ブロモ－５－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）安息香酸メチル（１７）（１．００ｇ、３．０５ｍｍｏｌ）と低水分溶剤メタノール（１０．０ｍｌ）とピリジン（０．２５ｍｌ、３．１１ｍｍｏｌ）の混液に室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．５７ｇ、３．００ｍｍｏｌ）を加え、外温５０℃で１７時間１５分間撹拌した。反応液を室温放冷し濃縮後、酢酸エチル（１５．０ｍＬ）、水（１０．０ｍＬ）加えて抽出した。有機層を４％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０．０ｍｌ）で抽出後、有機層を濃縮した。濃縮残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（

酢酸エチルーヘキサン）で精製することにより標記化合物（０．００９５ｇ、収率１．００％）を得た。

[0089]

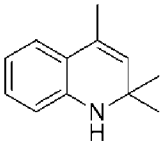
６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル（１５ａ） 	^{1}H－NMR（５００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．１８（ｓ，６H），１．８０（ｄ，Ｊ＝１．４Hｚ，３H），３．８１（ｓ，３H），５．４１－５．４４（ｍ，１H），６．３７（ｄ，Ｊ＝１．４Hｚ，１H），６．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．７Hｚ，１H）．

[0090] ＜２，２，４－トリメチルー１，２－ジヒドロキノリン（７ａ）の製造＞



アニリン（６ａ）（０．９８０mL、１０．７mmｏｌ）と２，２－ジメトキシプロパン（６６mｌ、５３７mmｏｌ）とピリジン（０．８６０mｌ、１０．７mmｏｌ）と水（３．９０mｌ、２１６mmｏｌ）の混液に室温にて撹拌し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２．０４ｇ、１０．７mmｏｌ）を加え、外温５０℃で２２時間撹拌した。反応液を濃縮し、濃縮残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルーヘキサン）で精製することにより標記化合物（１．１８ｇ、収率６３．２％）を得た。

[0091]

２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン（７ａ） 	^{1}H－NMR（４００MHｚ，DMSO－D_6） δ：１．１８（ｓ，６H），１．８８（ｄ，Ｊ＝１．２Hｚ，３H），５．２４－５．２７（ｍ，１H），５．７６（ｓ，１H），６．４０－６．４６（ｍ，２H），６．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．７，７．７，１．２Hｚ，１H），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．２Hｚ，１H）．

産業上の利用可能性

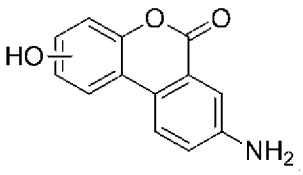
[0092] 本発明によれば、グルココルチコイド受容体結合活性を有する１，２－ジヒドロキノリン誘導体の合成中間体を工業的に製造することができ、有用で

ある。

また、これらはグルココルチコイド受容体が関与する疾患、すなわち、糖尿病、肥満等の代謝異常疾患、腸炎、慢性閉塞性肺疾患等の炎症性疾患、関節リウマチ、膠原病等の自己免疫疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等のアレルギー性疾患、精神病、アルツハイマー、薬物使用障害等の中枢神経系疾患、高血圧、高カルシウム血症、高インシュリン血症、高脂血症等の心血管系疾患、神経・免疫・内分泌のバランス異常をきたすホメオスタシス関連疾患、緑内障等の予防または治療に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）



で表される化合物またはその塩を、

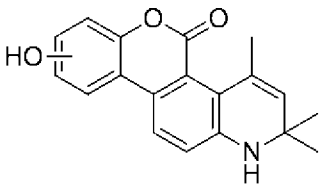
（Ａ）ｐ－トルエンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム、臭化水素酸およびピリジン臭化水素酸塩からなる群より選択される酸及び／又は

（Ｂ）ピリジンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアニリンからなる群より選択される塩基、及び

（Ｃ）水の存在下、

２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させることを特徴とする、

式（２）



で表される化合物またはその塩の製造方法。

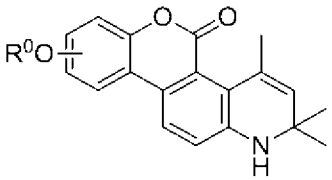
[請求項2] 請求項１に記載の方法により、

式（２）で表される化合物またはその塩を得、次いで当該式（２）で表される化合物またはその塩を、酸及び塩基からなる群から選択される少なくとも１種の存在下で、式（ａ）R^0X

［式中、R^0はｐ－メトキシベンジル基またはベンジルオキシメチル基を示し、Ｘは脱離基を示す。］

で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする、

式（３）

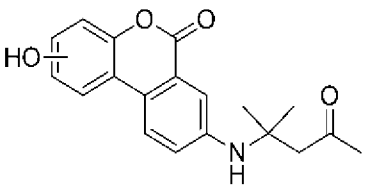


［式（３）中、R^0はｐ－メトキシベンジル基またはベンジルオキシメチル基を示す。］

で表される化合物またはその塩の製造方法。

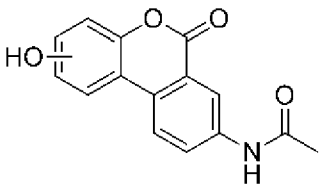
[請求項3] 請求項１記載の式（１）で表される化合物またはその塩から式（２）で表される化合物またはその塩を製造する反応が、反応途中で生成する式（４）で表される化合物またはその塩を介して行われる請求項１又は２記載の製造方法。

式（４）



[請求項4] 式（１）で表される化合物またはその塩が、

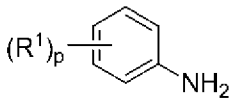
式（５）



で表される化合物またはその塩を、ｐ－トルエンスルホン酸、塩酸または臭素酸と反応させて製造される請求項１～３のいずれか１記載の製造方法。

[請求項5] 式（１）で表される化合物の塩が、式（１）で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩、塩酸塩または臭素酸塩である請求項１～４のいずれか１記載の製造方法。

[請求項6] 式（６）



［式中、Ｒ[1]は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し；ｐは０～４の整数を示す。］で表される化合物またはその塩を、

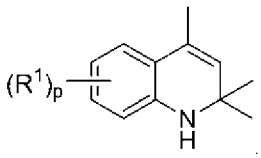
（Ａ）ｐ－トルエンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム、臭化水素酸およびピリジン臭化水素酸塩からなる群より選択される酸及び／又は

（Ｂ）ピリジンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアニリンからなる群より選択される塩基、及び

（Ｃ）水の存在下、

２，２－ジアルコキシプロパンまたはイソプロペニルアルキルエーテルと反応させることを特徴とする、

式（７）



［式中、Ｒ[1]は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルボニル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基またはシアノ基を示し；ｐは０～４の整数を示す。］で表される化合物またはその塩の製造方法；

［請求項7］　２，２－ジアルコキシプロパンが２，２－ジメトキシプロパンである請求項１～６のいずれか１記載の製造方法。

［請求項8］　イソプロペニルアルキルエーテルがイソプロペニルメチルエーテルである請求項１～６のいずれか１記載の製造方法。

［請求項9］　・８－アミノ－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オンのｐ－トルエンスルホン酸塩、

・８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ヒドロキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、
・８－アミノ－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、
・８－アミノ－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、
・８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－（４－メトキシベンジルオキシ）ベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、
・８－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）－３－ベンジルオキシメトキシベンゾ［ｃ］クロメン－６－オン、
・２－（２，４－ジメトキシフェニル）－５－アミノ安息香酸メチル、
・６－（２，４－メトキシ）－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル、
・６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸、
・６－ブロモ－２，２，４－トリメチル－１，２－ジヒドロキノリン－５－カルボン酸メチル、
・２－ブロモ－５－（１，１－ジメチル－３－オキソブチルアミノ）安息香酸メチル
から選択される化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/083666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D491/052(2006.01)i, *C07C229/60*(2006.01)i, *C07D215/48*(2006.01)i, *C07D311/78*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D491/052, C07C229/60, C07D215/48, C07D311/78

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY/CASREACT(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2008/059865 A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 May 2008 (22.05.2008), claims; pages 31 to 36 & JP 2008-143889 A & US 2009/0298826 A1 & EP 2085387 A1 & KR 10-2009-0086069 A & CN 101535266 A	1-5,7-9 6
Y	Angewandte Chemie International Edition, 2013, Vol.52, No.2, p.650-654, (published online: 2012.11.21) Supporting Information, Compound 3a,S3	1-9
Y A	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, Vol.271, p.161-163, Scheme 1	6-8 1-5,9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 March, 2014 (05.03.14)	18 March, 2014 (18.03.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/083666

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, p.3907-3910, Scheme 1	6-8 1-5,9
Y A	Tetrahedron, 2003, Vol.59, p.813-819, Scheme 1	6-8 1-5,9
P,A	WO 2013/108921 A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 July 2013 (25.07.2013), claims; examples (Family: none)	1-9

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０８３６６６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D491/052(2006.01)i, C07C229/60(2006.01)i, C07D215/48(2006.01)i, C07D311/78(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D491/052, C07C229/60, C07D215/48, C07D311/78

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/CASREACT(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y A	WO 2008/059865 A1 (参天製薬株式会社) 2008.05.22, 請求の範囲, p.31-36 & JP 2008-143889 A & US 2009/0298826 A1 & EP 2085387 A1 & KR 10-2009-0086069 A & CN 101535266 A	1-5,7-9 6
Y	Angewandte Chemie International Edition, 2013, Vol.52, No.2, p.650-654, (published online: 2012.11.21) Supporting Information, Compound 3a,S3	1-9

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０５．０３．２０１４	１８．０３．２０１４

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３８５２
深谷　良範
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2007,	6-8
A	Vol.271, p.161-163, Scheme 1	1-5,9
Y	Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, p.3907-3910, Scheme 1	6-8
A		1-5,9
Y	Tetrahedron, 2003, Vol.59, p.813-819, Scheme 1	6-8
A		1-5,9
P,A	WO 2013/108921 A1（参天製薬株式会社）2013.07.25, 請求の範囲，実施例 （ファミリーなし）	1-9