

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年11月13日(2014.11.13)

【公表番号】特表2013-541536(P2013-541536A)

【公表日】平成25年11月14日(2013.11.14)

【年通号数】公開・登録公報2013-062

【出願番号】特願2013-531796(P2013-531796)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 213/75 (2006.01)

C 0 7 F 5/04 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 401/04 C S P

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 213/75

C 0 7 F 5/04 C

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成26年9月29日(2014.9.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

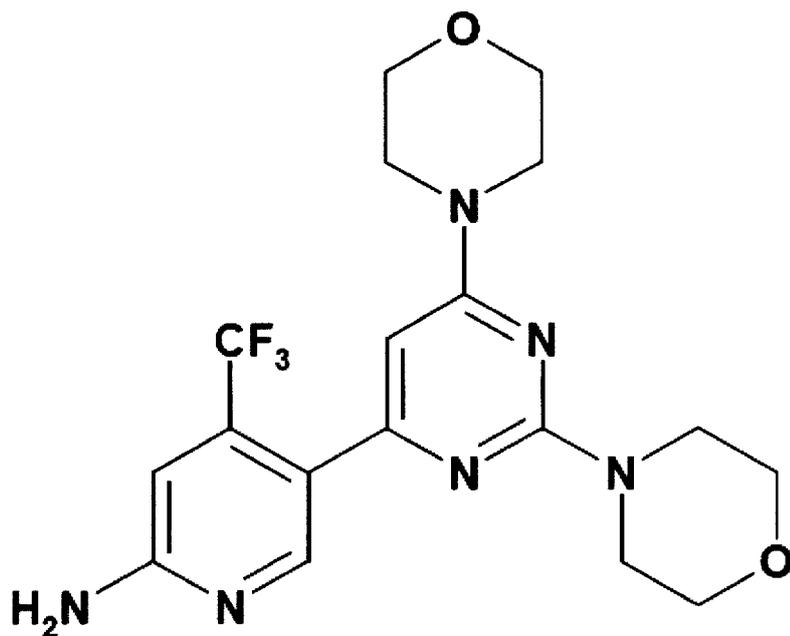
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

結晶形態の、式A

【化 1】



(A)

の化合物、または式 A の化合物の水和物もしくは溶媒和物、または式 A の化合物の塩、または式 A の化合物の塩の水和物もしくは溶媒和物であって、前記結晶形態が、多形形態 H<sub>A</sub> である化合物 A の半水和物、多形形態 A 無水物である化合物 A の結晶形態、多形形態 H<sub>a</sub> である化合物 A の一塩酸塩の一水和物、多形形態 A である化合物 A の一塩酸塩、多形形態 B である化合物 A の一塩酸塩、多形形態 S<sub>A</sub> である化合物 A の一塩酸塩の溶媒和物、多形形態 S<sub>B</sub> である化合物 A の一塩酸塩の溶媒和物、多形形態 S<sub>C</sub> である化合物 A の一塩酸塩の溶媒和物、多形形態 S<sub>D</sub> である化合物 A の一塩酸塩の溶媒和物および多形形態 S<sub>E</sub> である化合物 A の一塩酸塩の溶媒和物からなる群より選択される、結晶形態の、式 A の化合物、または式 A の化合物の水和物もしくは溶媒和物、または式 A の化合物の塩、または式 A の化合物の塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

多形形態 H<sub>A</sub> である請求項 1 に記載の化合物 A の半水和物であって、前記半水和物が、X 線回折で  $19.2 + / - 0.3^\circ$  および  $18.7 + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す、半水和物。

【請求項 3】

多形形態 A 無水物である請求項 1 に記載の化合物 A の結晶形態であって、前記化合物 A の結晶形態が、X 線回折で  $14.8 + / - 0.3^\circ$  および  $10.2 + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す、結晶形態。

【請求項 4】

多形形態 H<sub>a</sub> である請求項 1 に記載の化合物 A の一塩酸塩の一水和物であって、前記一水和物が、X 線回折で  $9.3 + / - 0.3^\circ$  および  $15.8 + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す、一水和物。

【請求項 5】

多形形態 A である請求項 1 に記載の化合物 A の一塩酸塩であって、前記一塩酸塩が、X 線回折で  $9.9 + / - 0.3^\circ$  および  $20.0 + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す、一塩酸塩。

【請求項 6】

多形形態 B である請求項 1 に記載の化合物 A の一塩酸塩であって、前記一塩酸塩が、X 線回折で  $18.7 + / - 0.3^\circ$  および  $21.8 + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す、一塩酸塩。

## 【請求項 7】

多形形態  $S_A$ 、多形形態  $S_B$ 、多形形態  $S_C$ 、多形形態  $S_D$ 、または多形形態  $S_E$  である請求項 1 に記載の化合物 A の一塩酸塩の溶媒和物。

## 【請求項 8】

溶媒和物が、X線回折で  $16.6^\circ + / - 0.3^\circ$  および  $28.4^\circ + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す多形形態  $S_A$  の形態である、請求項 7 に記載の溶媒和物。

## 【請求項 9】

溶媒和物が、X線回折で  $19.8^\circ + / - 0.3^\circ$  および  $17.5^\circ + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す多形形態  $S_B$  の形態である、請求項 7 に記載の溶媒和物。

## 【請求項 10】

溶媒和物が、X線回折で  $9.9^\circ + / - 0.3^\circ$  および  $20.0^\circ + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す多形形態  $S_C$  の形態である、請求項 7 に記載の溶媒和物。

## 【請求項 11】

溶媒和物が、X線回折で  $9.9^\circ + / - 0.3^\circ$  および  $23.5^\circ + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す多形形態  $S_D$  の形態である、請求項 7 に記載の溶媒和物。

## 【請求項 12】

溶媒和物が、X線回折で  $4.3^\circ + / - 0.3^\circ$  および  $17.6^\circ + / - 0.3^\circ$  の回折角 2 においてピークを示す多形形態  $S_E$  の形態である、請求項 7 に記載の溶媒和物。

## 【請求項 13】

本質的に純粋な形態で存在する請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の固体形態の化合物 A、または化合物 A の水和物もしくは溶媒和物、または化合物 A の塩、または化合物 A の塩の水和物もしくは溶媒和物。

## 【請求項 14】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の固体形態の化合物 A、その水和物または溶媒和物、その塩およびその塩の水和物または溶媒和物、ならびに場合によって少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体を含む、医薬品組成物。

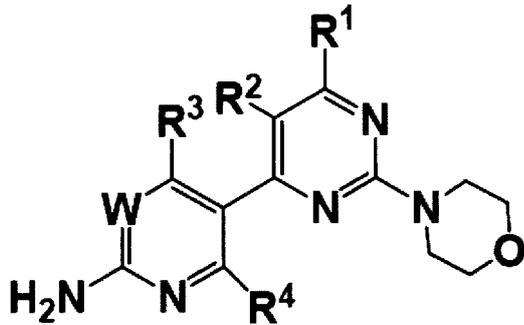
## 【請求項 15】

良性腫瘍または悪性腫瘍、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣または甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、多発性骨髄腫または消化器癌 (gastrointestinal cancer)、特に、結腸癌または結腸直腸腺腫または頸部および頭部腫瘍、表皮過剰増殖 (epidermal hyperproliferation)、乾癬、前立腺肥大、新形成、上皮形質の新形成、リンパ腫、乳癌または白血病から選択される増殖性疾患；または、カウデン症候群、L h e r m i t t e - D u d o s 病およびバナヤン - ゾナナ (Bannayan-Zonana) 症候群を含む他の疾患、または P I 3 K / P K B 経路が異常に活性化される疾患の処置のための薬剤の調製のための、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の結晶形態の化合物 A、その水和物、その塩およびその塩の水和物または溶媒和物の使用。

## 【請求項 16】

式 5、

【化2】

**5**

[ 式中、

Wは、C R<sub>w</sub>またはNであり、R<sub>w</sub>は、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4)メチル、(5)トリフルオロメチル、(6)スルホンアミドからなる群から選択され、

R<sup>1</sup>は、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)置換および非置換アルキル、(6)置換および非置換アルケニル、(7)置換および非置換アルキニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) - C O R<sub>1a</sub>、(13) - C O<sub>2</sub> R<sub>1a</sub>、(14) - C O N R<sub>1a</sub> R<sub>1b</sub>、(15) - N R<sub>1a</sub> R<sub>1b</sub> (17) - N R<sub>1a</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>1b</sub>、(18) - O C O R<sub>1a</sub>、(19) - O R<sub>1a</sub>、(21) - S O R<sub>1a</sub>からなる群から選択され、R<sub>1a</sub>、およびR<sub>1b</sub>は、(a)水素、(b)置換または非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>2</sup>は、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)ヒドロキシ、(6)アミノ、(7)置換および非置換アルキル、(8) - C O R<sub>2a</sub>、および(9) - N R<sub>2a</sub> C O R<sub>2b</sub>からなる群から選択され、R<sub>2a</sub>、およびR<sub>2b</sub>は、(a)水素、および(b)置換または非置換アルキルからなる群から独立して選択され、

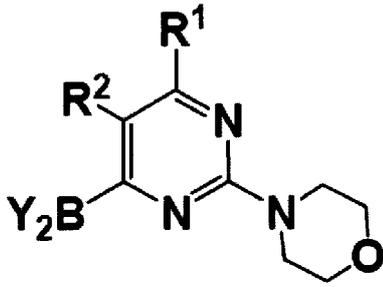
R<sup>3</sup>は、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)置換および非置換アルキル、(6)置換および非置換アルケニル、(7)置換および非置換アルキニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) - C O R<sub>3a</sub>、(13) - N R<sub>3a</sub> R<sub>3b</sub>、(14) - N R<sub>3a</sub> C O R<sub>3b</sub>、(15) - N R<sub>3a</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>3b</sub>、(16) - O R<sub>3a</sub>、(17) - S R<sub>3a</sub>、(18) - S O R<sub>3a</sub>、(19) - S O<sub>2</sub> R<sub>3a</sub>からなる群から選択され、R<sub>3a</sub>、およびR<sub>3b</sub>は、(a)水素、(b)置換または非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>4</sup>は、(1)水素、および(2)ハロゲンからなる群から選択される]

の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体またはそれらの塩を製造するためのプロセスであって、

式 4

【化 3】

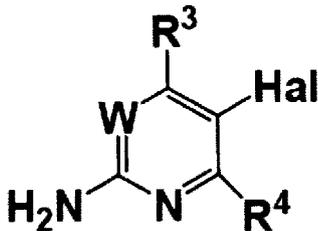
**4**

(式中、Y<sub>2</sub>B - は、非環式ボロン酸、非環式ボロン酸エステルまたは環状ボロン酸エステルを表し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、式5に対して定義されている通りである)

の化合物を、

式4 a

【化 4】

**4a**

(式中、Hal は、ハロゲンを表し、W、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、式5の化合物に対して定義されている通りである)

の化合物と鈴木条件の下で反応させて、式5の化合物を得るステップを含み、

場合によってその後塩形成反応が続く、プロセス。

【請求項 17】

W が、CH を表し、

R<sup>1</sup> が、N - モルホリニルを表し、

R<sup>2</sup> が、水素を表し、

R<sup>3</sup> が、トリフルオロメチルを表し、

R<sup>4</sup> が、水素を表す、

請求項 16 に記載のプロセス。

【請求項 18】

Y<sub>2</sub>B - が、環状ボロン酸エステル 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イルを表す、請求項 16 に記載のプロセス。

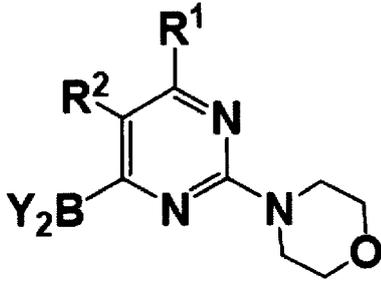
【請求項 19】

鈴木条件が、Pd 触媒 Pd(d b p f)Cl<sub>2</sub> の存在を伴う、請求項 16 から 18 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 20】

式 4

【化 5】

4

(式中、

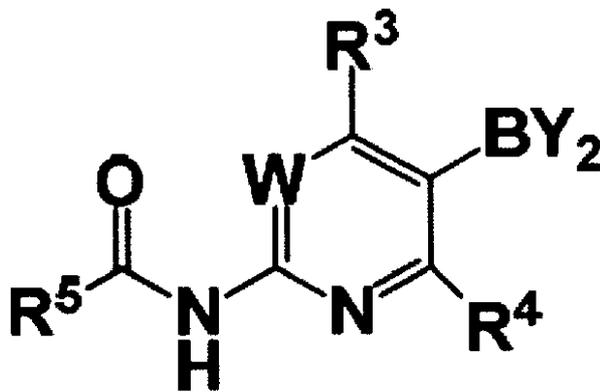
R<sup>1</sup>は、N - モルホリニルを表し、R<sup>2</sup>は、水素を表し、Y<sub>2</sub>Bは、環状ボロン酸エステル、特に、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イルを表す)

の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体、またはそれらの塩。

【請求項 2 1】

式 B 3

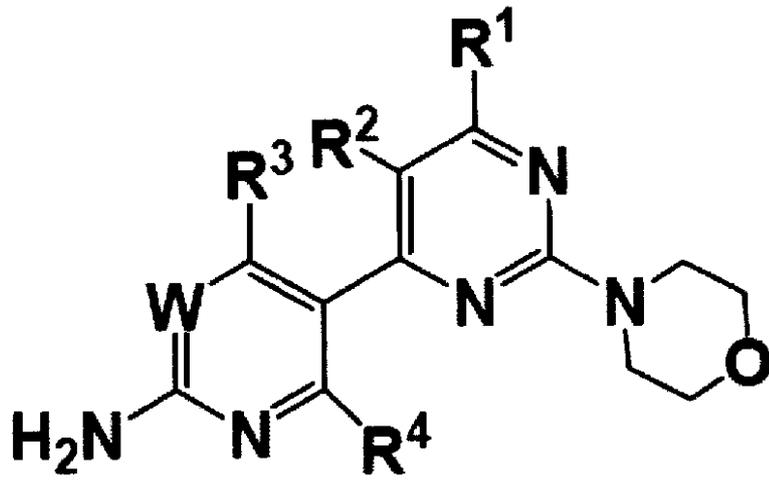
【化 6】

B3の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体、またはそれらの塩であって、  
Wが、CHを表し、R<sup>3</sup>が、トリフルオロメチルを表し、R<sup>4</sup>が、水素を表し、R<sup>5</sup>が、メチルを表し、BY<sub>2</sub>が、ボロン酸を表す、式 B 3 の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体、またはそれらの塩。

【請求項 2 2】

式 5

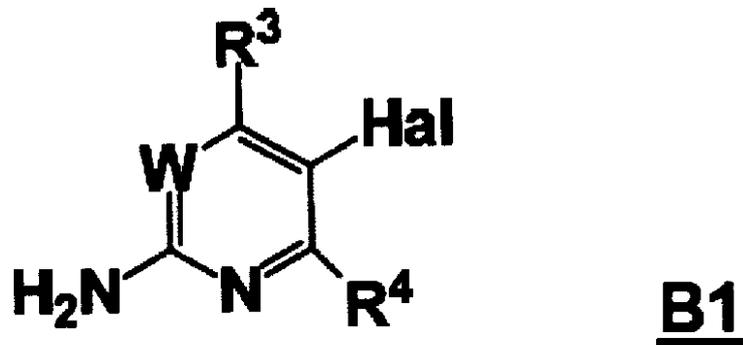
【化7】



の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体、またはそれらの塩を製造するためのプロセスであって、次のステップ：

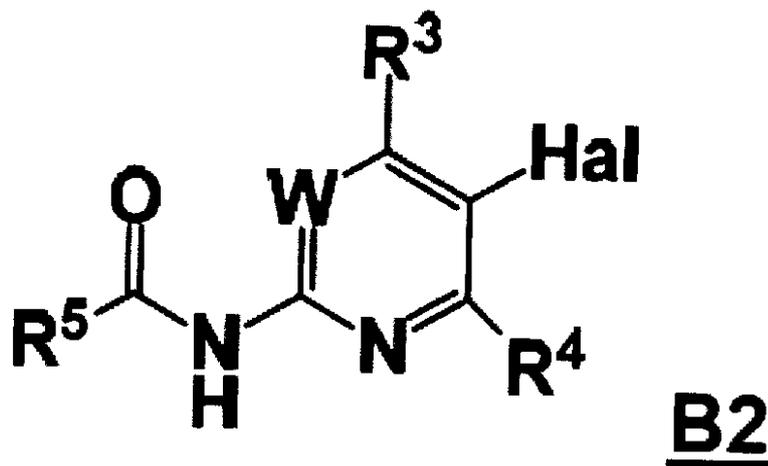
ステップA：式B1

【化8】



の化合物を、溶媒および酸無水物 ( $R^5C=O$ )<sub>2</sub>Oを含む反応混合物と接触させ、その結果、式B2

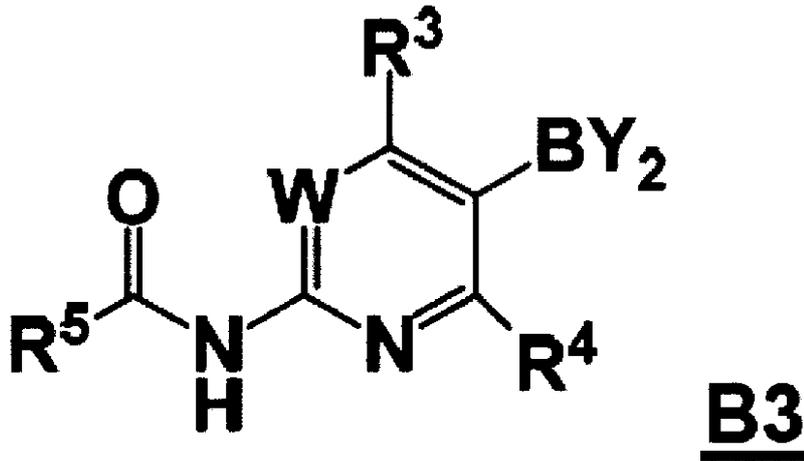
【化9】



の化合物が生成されるステップ、

ステップ B : i ) 式 B 2 の化合物を、第一の溶媒、第一の塩基および場合によってアルコール添加剤を含む反応混合物と接触させるステップ、 ii ) ステップ ( i ) の混合物を第二の溶媒および第二の塩基と接触させるステップ、 iii ) ステップ ( ii ) の混合物をホウ酸誘導体と接触させるステップ、 iv ) 場合によってステップ ( iii ) の混合物を第三の溶媒および第三の塩基と接触させ、次いで得られた混合物をホウ酸誘導体と接触させるステップ、ならびに v ) 場合によってステップ ( iii ) またはステップ ( iv ) の混合物を水および酸と接触させ、その結果、式 B 3

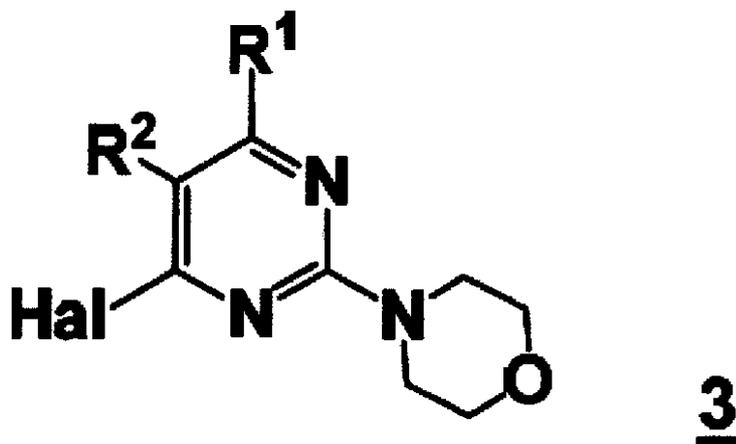
【化 1 0】



の化合物が生成されるステップ、

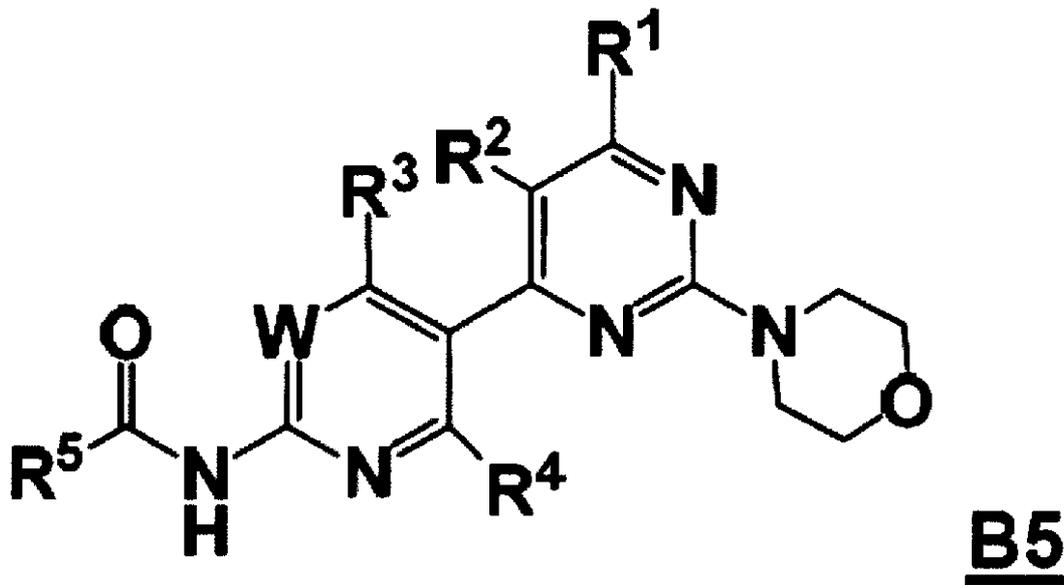
ステップ C : 式 B 3 の化合物を、溶媒、塩基、触媒、および式 3

【化 1 1】



の化合物を含む反応混合物と接触させ、その結果、B 5

【化 1 2】



の化合物が生成されるステップ、

ステップD：式B5の化合物を、溶媒ならびに酸、塩基および金属触媒から選択される $R^5C(=O)$ -部分の除去のための試薬を含む反応混合物と接触させ、その結果、式5の化合物が生成されるステップ

のうちの1つまたは複数を含み、

場合によって、その後塩形成反応が続き、  
上式中、

Wが、C、 $R_w$ またはNであり、 $R_w$ が、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4)メチル、(5)トリフルオロメチル、および(6)スルホンアミドからなる群から選択され、

$R^1$ が、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)置換および非置換アルキル、(6)置換および非置換アルケニル、(7)置換および非置換アルキニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) -  $COR_{1a}$ 、(13) -  $CO_2R_{1a}$ 、(14) -  $CONR_{1a}R_{1b}$ 、(15) -  $NR_{1a}R_{1b}$ 、(17) -  $NR_{1a}SO_2R_{1b}$ 、(18) -  $OCOR_{1a}$ 、(19) -  $OR_{1a}$ 、(21) -  $SOR_{1a}$ からなる群から選択され、 $R_{1a}$ 、および $R_{1b}$ が、(a)水素、(b)置換または非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

$R^2$ が、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)ヒドロキシ、(6)アミノ、(7)置換および非置換アルキル、(8) -  $COR_{2a}$ 、および(9) -  $NR_{2a}COR_{2b}$ からなる群から選択され、 $R_{2a}$ 、および $R_{2b}$ が、(a)水素、および(b)置換または非置換アルキルからなる群から独立して選択され、

$R^3$ が、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)置換および非置換アルキル、(6)置換および非置換アルケニル、(7)置換および非置換アルキニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) -  $COR_{3a}$ 、(13) -  $NR_{3a}R_{3b}$ 、(14) -  $NR_{3a}COR_{3b}$ 、(15) -  $NR_{3a}SO_2R_{3b}$ 、(16) -  $OR_{3a}$ 、(17) -  $SR_{3a}$ 、(18) -  $SOR_{3a}$ 、(19) -  $SO_2R_{3a}$ からなる群から選択され、 $R_{3a}$ 、および $R_{3b}$ が、(a)水素、(b)置換または

非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>4</sup>が、(1)水素、および(2)ハロゲンからなる群から選択され、

R<sup>5</sup>が、(1)水素、(2)置換もしくは非置換アルキル、(3)置換もしくは非置換アルキルオキシ、(4)置換もしくは非置換アリール、(5)置換もしくは非置換アリーロキシ、(6)置換もしくは非置換アリールアルキルオキシからなる群から選択され、

B Y<sub>2</sub>が、ボロン酸、非環式ボロン酸エステル、環状ボロン酸エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を表し、

H a l が、ハロゲンを表す、プロセス。

【請求項 2 3】

W が、C H を表し、

R<sup>1</sup>が、N - モルホリニルを表し、

R<sup>2</sup>が、水素を表し、

R<sup>3</sup>が、トリフルオロメチルを表し、

R<sup>4</sup>が、水素を表し、

R<sup>5</sup>が、メチルを表す、

請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 2 4】

- B Y<sub>2</sub> が、ボロン酸を表す、請求項 2 2 または請求項 2 3 に記載のプロセス。

【請求項 2 5】

鈴木条件が、P d 触媒  $P d ( P P h _ 3 ) _ 4$  の存在を伴う、請求項 2 2 から 2 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 2 6】

ステップ A および B の溶媒が、独立して、芳香族溶媒、脂肪族溶媒、ハロゲン化溶媒、極性非プロトン性溶媒、エステル溶媒およびエーテル性溶媒から選択される 1 つまたは複数の溶媒を含む、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 2 7】

ステップ A の溶媒が、酢酸エチルおよびヘプタンから選択される 1 つまたは複数の溶媒を含む、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 2 8】

ステップ B の第一、第二および第三の溶媒が、存在する場合、独立して、T H F およびヘキサンから選択される 1 つまたは複数の溶媒を含む、請求項 2 6 に記載のプロセス。

【請求項 2 9】

ステップ B の第一の塩基が、リチウムアミド、リチウムジアルキルアミド、リチウムアルコキシドおよびブチルリチウムの異性体から選択される 1 つまたは複数の塩基を含む、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 3 0】

ステップ B の第二および第三の塩基が、独立して、ブチルリチウムの異性体およびグリニャール試薬から選択される、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 3 1】

ステップ B の第一の塩基が、リチウムアミドである、請求項 2 9 に記載のプロセス。

【請求項 3 2】

ステップ B の第二および第三の塩基が、n - ブチルリチウムである、請求項 3 0 に記載のプロセス。

【請求項 3 3】

ステップ B のホウ酸誘導体がホウ酸トリイソプロピルである、請求項 2 2 に記載のプロセス。

【請求項 3 4】

ステップ C および D の溶媒が、独立して、芳香族溶媒、脂肪族溶媒、ハロゲン化溶媒、

極性非プロトン性溶媒、エステル溶媒、エーテル性溶媒および水から選択される1つまたは複数の溶媒を含む、請求項2 2に記載のプロセス。

【請求項3 5】

ステップCの溶媒が、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、2 - メチル - テトラヒドロフランおよび水から選択される1つまたは複数の溶媒を含む、請求項3 4に記載のプロセス。

【請求項3 6】

ステップCの塩基が、アセテート、ホスフェートおよびカーボネートから選択される、請求項2 2に記載のプロセス。

【請求項3 7】

ステップCの塩基が、炭酸カリウムである、請求項3 6に記載のプロセス。

【請求項3 8】

ステップCの触媒が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドから選択される、請求項2 2に記載のプロセス。

【請求項3 9】

ステップDにおける $R^5C(=O)$ -部分の除去のための試薬が塩酸である、請求項2 2に記載のプロセス。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 8】

【表 1 2】

表10. 図13の非常に重要なピークのリスト(多形形態S<sub>E</sub>)

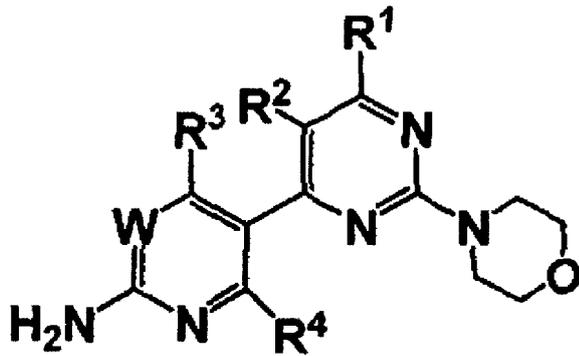
2θ(度)	強度(%)
4.3	91
4.9	42
6.9	67
7.3	83
8.6	39
8.8	39
9.9	91
11.9	47
12.7	40
13.9	34
14.7	63
17.6	100
18.1	61
18.8	39
19.4	45
19.8	66
20.6	54
22.0	40
22.9	46
23.5	47

本発明は、以下の態様を包含する。

[ 1 ]

式 5、

【化55】

**5**

[ 式中、

Wは、C R<sub>w</sub>またはNであり、R<sub>w</sub>は、(1)水素、(2)シアノ、(3)ハロゲン、(4)メチル、(5)トリフルオロメチル、(6)スルホンアミドからなる群から選択され

R<sup>1</sup>は、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)置換および非置換アルキル、(6)置換および非置換アルケニル、(7)置換および非置換アルキニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) - COR<sub>1a</sub>、(13) - CO<sub>2</sub>R<sub>1a</sub>、(14) - CONR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>、(15) - NR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub> (17) - NR<sub>1a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>1b</sub>、(18) - OCOR<sub>1a</sub>、(19) - OR<sub>1a</sub>、(21) - SOR<sub>1a</sub>からなる群から選択され、R<sub>1a</sub>、およびR<sub>1b</sub>は、(a)水素、(b)置換または非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>2</sup>は、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)ヒドロキシ、(6)アミノ、(7)置換および非置換アルキル、(8) - COR<sub>2a</sub>、および(9) - NR<sub>2a</sub>COR<sub>2b</sub>からなる群から選択され、R<sub>2a</sub>、およびR<sub>2b</sub>は、(a)水素、および(b)置換または非置換アルキルからなる群から独立して選択され、

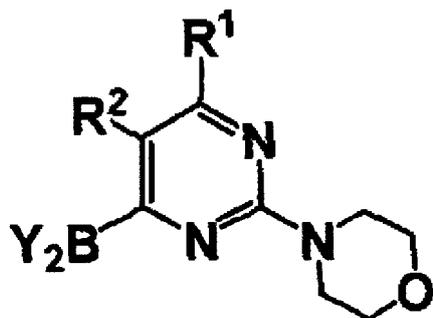
R<sup>3</sup>は、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)置換および非置換アルキル、(6)置換および非置換アルケニル、(7)置換および非置換アルキニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) - COR<sub>3a</sub>、(13) - NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>、(14) - NR<sub>3a</sub>COR<sub>3b</sub>、(15) - NR<sub>3a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3b</sub>、(16) - OR<sub>3a</sub>、(17) - SR<sub>3a</sub>、(18) - SOR<sub>3a</sub>、(19) - SO<sub>2</sub>R<sub>3a</sub>からなる群から選択され、R<sub>3a</sub>、およびR<sub>3b</sub>は、(a)水素、(b)置換または非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>4</sup>は、(1)水素、および(2)ハロゲンからなる群から選択される]

の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体またはそれらの塩を製造するためのプロセスであって、

式4

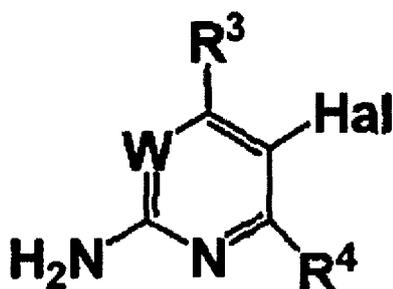
【化 5 6】

**4**

(式中、Y<sub>2</sub>B - は、非環式ボロン酸、非環式ボロン酸エステルまたは環状ボロン酸エス  
 テルを表し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、式 5 に対して定義されている通りである )  
 の化合物を、

式 4 a

【化 5 7】

**4a**

(式中、Hal は、ハロゲンを表し、W、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、式 5 の化合物に対して定義さ  
 れている通りである )

の化合物と鈴木条件の下で反応させて、式 5 の化合物を得るステップを含み、  
 場合によってはその後塩形成反応が続く、プロセス。

[ 2 ]

W が、CH を表し、  
 R<sup>1</sup> が、N - モルホリニルを表し、  
 R<sup>2</sup> が、水素を表し、  
 R<sup>3</sup> が、トリフルオロメチルを表し、  
 R<sup>4</sup> が、水素を表す、  
 上記 [ 1 ] に記載のプロセス。

[ 3 ]

Y<sub>2</sub>B - が、環状ボロン酸エステル 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオ  
 キサボロラン - 2 - イルを表す、上記 [ 1 ] に記載のプロセス。

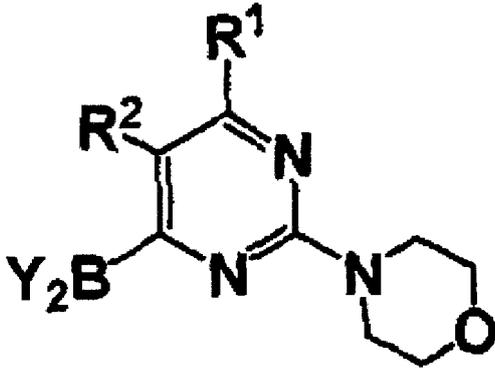
[ 4 ]

鈴木条件が、Pd 触媒、特に Pd ( dbpf ) Cl<sub>2</sub> の存在を伴う、上記 [ 1 ] から [ 3 ] のいずれかに記載のプロセス。

[ 5 ]

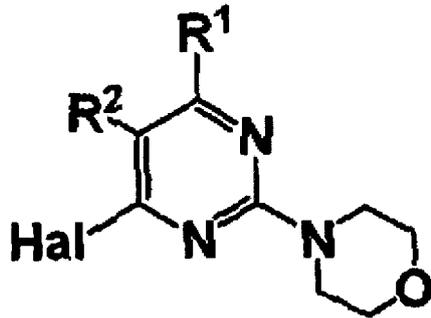
式 4

【化 5 8】

4

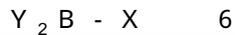
(式中、Y<sub>2</sub>B、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、上記[1]で定義されている通りである)  
の化合物を製造するためのプロセスであって、式3

【化 5 9】

3

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、上記[1]で定義されている通りであり、Halは、ハロゲン  
、特にクロロを表す)

の化合物を、式



(式中、Y<sub>2</sub>Bは、上記[1]で定義されている通りであり、Xは、水素、ヒドロキシル  
、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシまたはY<sub>2</sub>B、好ましくはY<sub>2</sub>Bを表す)

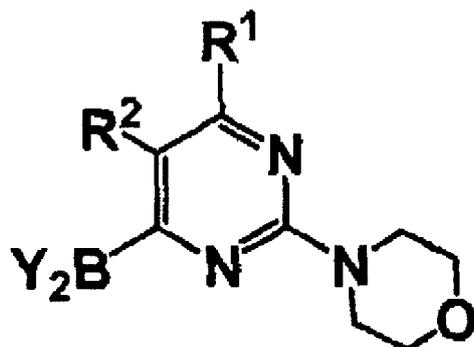
のボロン酸エステルまたはその誘導体と、

場合によってPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/PCy<sub>3</sub>等の触媒の存在下で、場合によって希釈剤の存  
在下で、場合によって反応助剤の存在下で反応させて、式4の化合物を得るステップを含  
む、プロセス。

[ 6 ]

式 4

【化 6 0】

**4**

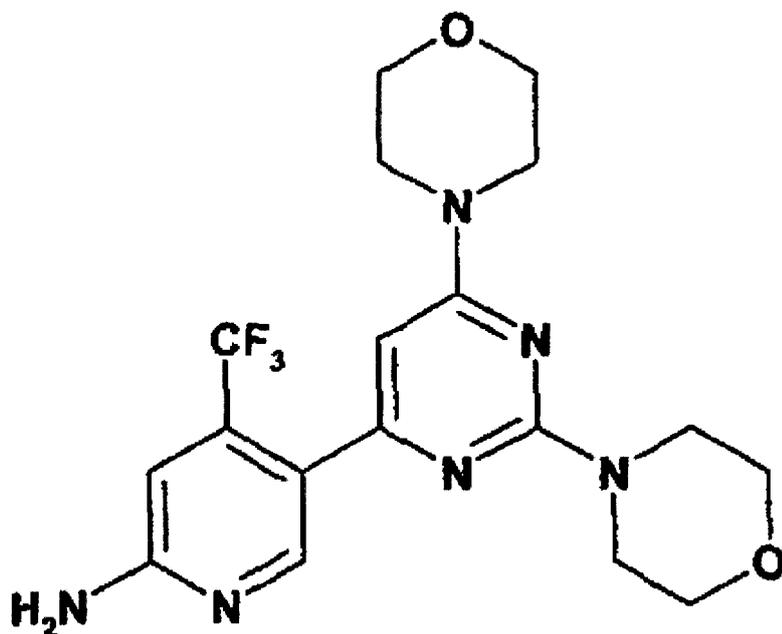
(式中、

R<sup>1</sup>は、N - モルホリニルを表し、R<sup>2</sup>は、水素を表し、Y<sub>2</sub>Bは、環状ボロン酸エステル、特に、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イルを表す)の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体、またはそれらの塩。

[ 7 ]

結晶形態の、式 A

【化 6 1】

**(A)**の化合物、または式 A の化合物の水和物もしくは溶媒和物、または式 A の化合物の塩、または式 A の化合物の塩の水和物もしくは溶媒和物。

[ 8 ]

多形形態 H<sub>A</sub>である上記 [ 7 ] に記載の化合物 A の半水和物であって、前記半水和物が、X 線回折で 19.2 + / - 0.3 ° および 18.7 + / - 0.3 ° の回折角 2 θ においてピークを示す、半水和物。

[ 9 ]

多形形態 A 無水物である上記 [ 7 ] に記載の化合物 A の結晶形態であって、前記化合物

Aの結晶形態が、X線回折で $14.8 \pm 0.3^\circ$ および $10.2 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す、結晶形態。

[ 1 0 ]

多形形態Haである上記[ 7 ]に記載の化合物Aの一塩酸塩の一水和物であって、前記一水和物が、X線回折で $9.3 \pm 0.3^\circ$ および $15.8 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す、一水和物。

[ 1 1 ]

多形形態Aである上記[ 7 ]に記載の化合物Aの一塩酸塩。

[ 1 2 ]

X線回折で $9.9 \pm 0.3^\circ$ および $20.0 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す、上記[ 1 1 ]に記載の化合物Aの一塩酸塩。

[ 1 3 ]

多形形態Bである上記[ 7 ]に記載の化合物Aの一塩酸塩。

[ 1 4 ]

X線回折で $18.7 \pm 0.3^\circ$ および $21.8 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す、上記[ 1 3 ]に記載の化合物Aの一塩酸塩。

[ 1 5 ]

多形形態 $S_A$ 、多形形態 $S_B$ 、多形形態 $S_C$ 、多形形態 $S_D$ 、または多形形態 $S_E$ である上記[ 7 ]に記載の化合物Aの一塩酸塩の溶媒和物。

[ 1 6 ]

溶媒和物が、X線回折で $16.6 \pm 0.3^\circ$ および $28.4 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す多形形態 $S_A$ の形態である、上記[ 1 5 ]に記載の溶媒和物。

[ 1 7 ]

溶媒和物が、X線回折で $19.8 \pm 0.3^\circ$ および $17.5 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す多形形態 $S_B$ の形態である、上記[ 1 5 ]に記載の溶媒和物。

[ 1 8 ]

溶媒和物が、X線回折で $9.9 \pm 0.3^\circ$ および $20.0 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す多形形態 $S_C$ の形態である、上記[ 1 5 ]に記載の溶媒和物。

[ 1 9 ]

溶媒和物が、X線回折で $9.9 \pm 0.3^\circ$ および $23.5 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す多形形態 $S_D$ の形態である、上記[ 1 5 ]に記載の溶媒和物。

[ 2 0 ]

溶媒和物が、X線回折で $4.3 \pm 0.3^\circ$ および $17.6 \pm 0.3^\circ$ の回折角 $2\theta$ においてピークを示す多形形態 $S_E$ の形態である、上記[ 1 5 ]に記載の溶媒和物。

[ 2 1 ]

本質的に純粋な形態で存在する上記[ 7 ]から[ 2 0 ]のいずれか一項に記載の固体形態の化合物A、または化合物Aの水和物もしくは溶媒和物、または化合物Aの塩、または化合物Aの塩の水和物もしくは溶媒和物。

[ 2 2 ]

上記[ 7 ]から[ 2 0 ]のいずれか一項に記載の固体形態の化合物A、その水和物または溶媒和物、その塩およびその塩の水和物または溶媒和物、ならびに場合によって少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含む、医薬品組成物。

[ 2 3 ]

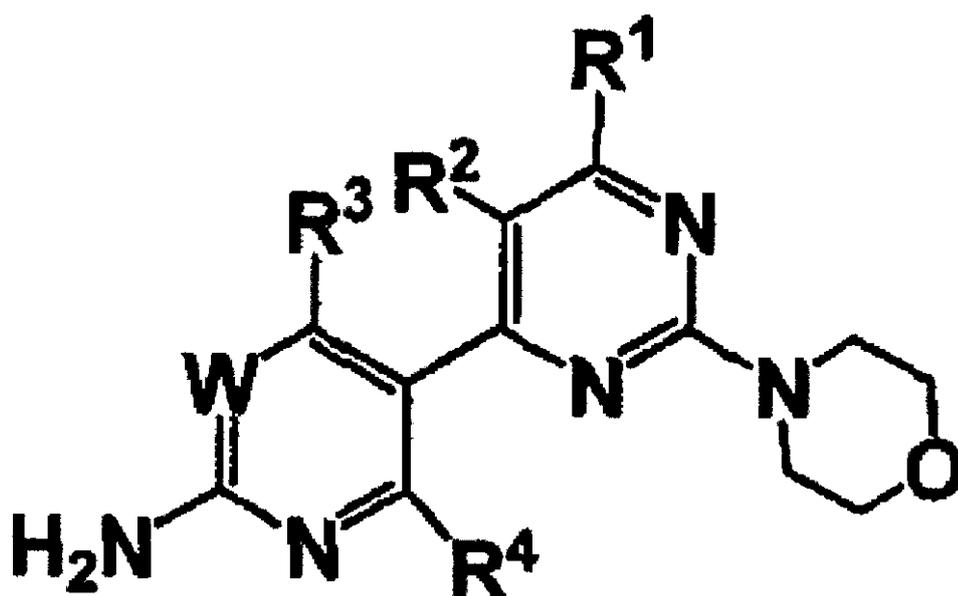
良性腫瘍または悪性腫瘍、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膈または甲状腺の癌腫、肉腫、神経膠芽腫、多発性骨髄腫

または消化器癌 (gastrointestinal cancer)、特に、結腸癌または結腸直腸腺腫または頸部および頭部腫瘍、表皮過剰増殖 (epidermal hyperproliferation)、乾癬、前立腺肥大、新形成、上皮形質の新形成、リンパ腫、乳癌または白血病から選択される増殖性疾患、他の疾患としては、カウデン症候群、L h e r m i t t e - D u d o s 病およびバナヤン-ゾナナ (Bannayan-Zonana) 症候群、または P I 3 K / P K B 経路が異常に活性化される疾患が挙げられる疾患の処置のための薬剤の調製のための、上記 [ 7 ] から [ 2 0 ] のいずれか一項に記載の結晶形態の化合物 A、その水和物、その塩およびその塩の水和物または溶媒和物の使用。

[ 2 4 ]

式 5、

【化 6 2】



**5**

[ 式中、

W は、C R<sub>w</sub> または N であり、R<sub>w</sub> は、( 1 ) 水素、( 2 ) シアノ、( 3 ) ハロゲン、( 4 ) メチル、( 5 ) トリフルオロメチル、および ( 6 ) スルホンアミドからなる群から選択され、

R<sup>1</sup> は、( 1 ) 水素、( 2 ) シアノ、( 3 ) ニトロ、( 4 ) ハロゲン、( 5 ) 置換および非置換アルキル、( 6 ) 置換および非置換アルケニル、( 7 ) 置換および非置換アルキニル、( 8 ) 置換および非置換アリール、( 9 ) 置換および非置換ヘテロアリール、( 1 0 ) 置換および非置換ヘテロシクリル、( 1 1 ) 置換および非置換シクロアルキル、( 1 2 ) - C O R<sub>1a</sub>、( 1 3 ) - C O<sub>2</sub> R<sub>1a</sub>、( 1 4 ) - C O N R<sub>1a</sub> R<sub>1b</sub>、( 1 5 ) - N R<sub>1a</sub> R<sub>1b</sub> ( 1 7 ) - N R<sub>1a</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>1b</sub>、( 1 8 ) - O C O R<sub>1a</sub>、( 1 9 ) - O R<sub>1a</sub>、( 2 1 ) - S O R<sub>1a</sub> からなる群から選択され、R<sub>1a</sub>、および R<sub>1b</sub> は、( a ) 水素、( b ) 置換または非置換アルキル、( c ) 置換および非置換アリール、( d ) 置換および非置換ヘテロアリール、( e ) 置換および非置換ヘテロシクリル、および ( f ) 置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>2</sup> は、( 1 ) 水素、( 2 ) シアノ、( 3 ) ニトロ、( 4 ) ハロゲン、( 5 ) ヒドロキシ、( 6 ) アミノ、( 7 ) 置換および非置換アルキル、( 8 ) - C O R<sub>2a</sub>、および ( 9 ) - N R<sub>2a</sub> C O R<sub>2b</sub> からなる群から選択され、R<sub>2a</sub>、および R<sub>2b</sub> は、( a ) 水素、および ( b ) 置換または非置換アルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>3</sup> は、( 1 ) 水素、( 2 ) シアノ、( 3 ) ニトロ、( 4 ) ハロゲン、( 5 ) 置換およ

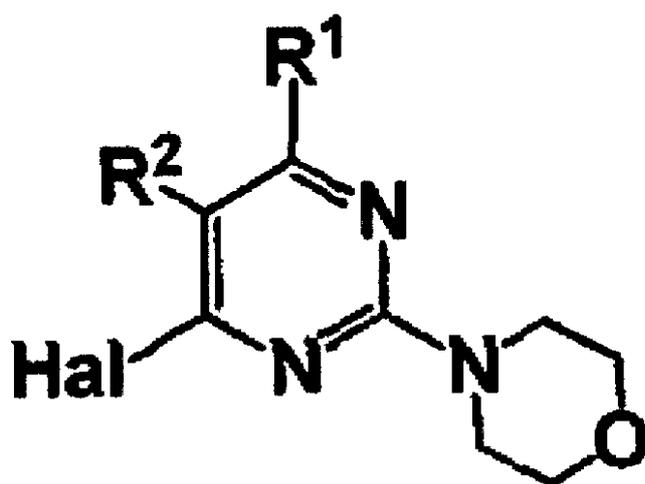
び非置換アルキル、(6)置換および非置換アルケニル、(7)置換および非置換アルキニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) - COR<sub>3a</sub>、(13) - NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>、(14) - NR<sub>3a</sub>COR<sub>3b</sub>、(15) - NR<sub>3a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3b</sub>、(16) - OR<sub>3a</sub>、(17) - SR<sub>3a</sub>、(18) - SOR<sub>3a</sub>、(19) - SO<sub>2</sub>R<sub>3a</sub>からなる群から選択され、R<sub>3a</sub>、およびR<sub>3b</sub>は、(a)水素、(b)置換または非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>4</sup>は、(1)水素、および(2)ハロゲンからなる群から選択される]

の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体またはそれらの塩を製造するためのプロセスであって、

式 3

【化 6 3】



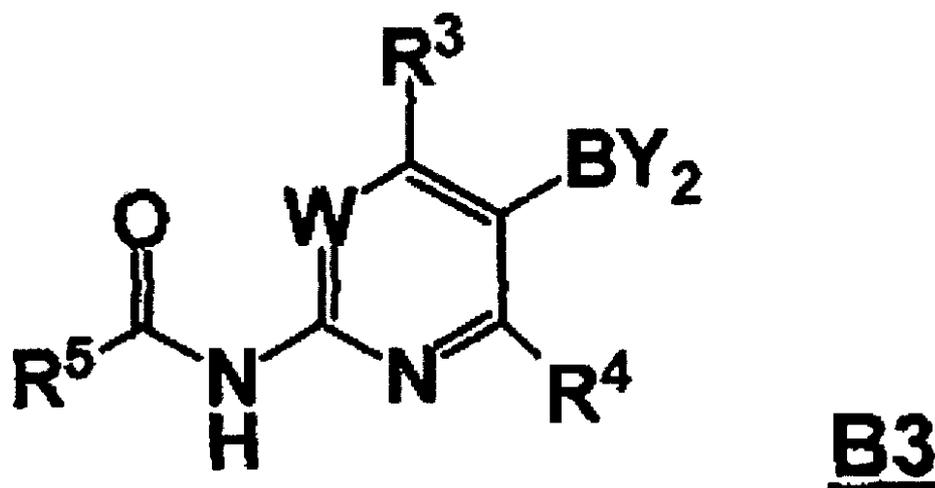
**3**

(式中、Halは、ハロゲンを表し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、式5の化合物に対して定義されている通りである)

の化合物を、

式 B 3

【化 6 4】



(式中、-BY<sub>2</sub>は、ボロン酸、非環式ボロン酸エステル、環状ボロン酸エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を表し、W、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、式5の化合物に対して定義されている通りであり、

式中、R<sup>5</sup>は、(1)水素、(2)置換もしくは非置換アルキル、(3)置換もしくは非置換アルキルオキシ、(4)置換もしくは非置換アリール、(5)置換もしくは非置換アリールオキシ、(6)置換もしくは非置換アリールアルキルオキシからなる群から選択される)

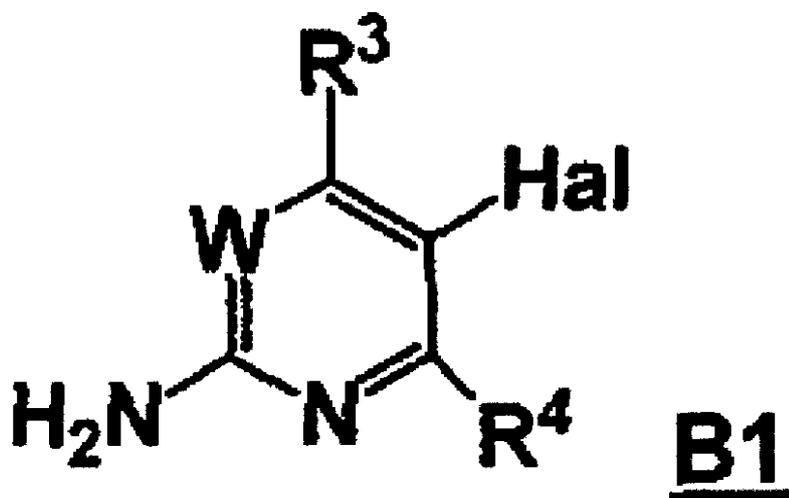
の化合物と鈴木条件の下で反応させ、その後R<sup>5</sup>C(O)-部分の除去が続いて、式5の化合物を得るステップを含み、

場合によってその後塩形成反応が続く、プロセス。

[ 2 5 ]

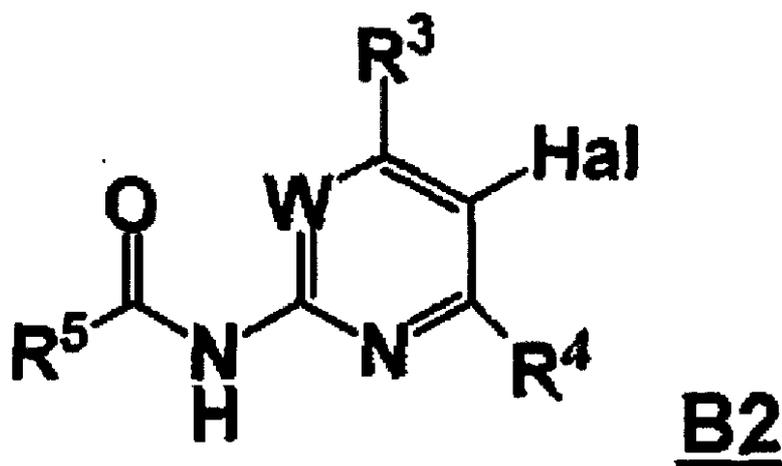
B 3 が、式 B 1

【化 6 5】



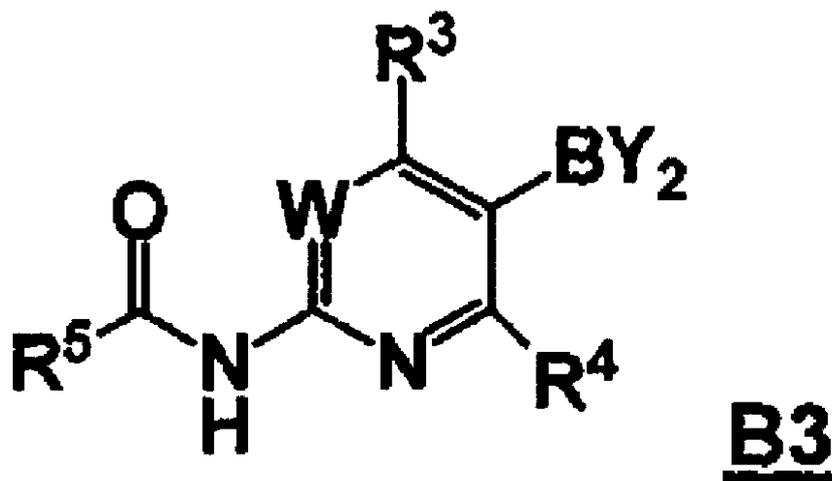
の化合物を、式 B 2

【化 6 6】



の化合物が生成されるように、酸無水物 (R<sup>5</sup>C=O)<sub>2</sub>O と反応させ、式 B 2 の化合物を第一の溶媒、第一の塩基および場合によってアルコール添加剤を含む反応混合物と反応させ、得られた混合物を第二の溶媒および第二の塩基と反応させ、そのようにして形成された混合物をホウ酸誘導体と反応させ、場合によってそのようにして形成された混合物を第三の溶媒および第三の塩基と、続いてホウ酸誘導体と反応させ、場合によってそのようにして形成された混合物を水および酸と反応させ、その結果、式 B 3

【化 6 7】



の化合物が生成されることによって調製される、上記 [ 2 4 ] に記載のプロセス。

【 2 6 】

W が、CH を表し、

R<sup>1</sup> が、N - モルホリニルを表し、

R<sup>2</sup> が、水素を表し、

R<sup>3</sup> が、トリフルオロメチルを表し、

R<sup>4</sup> が、水素を表し、

R<sup>5</sup> が、メチルを表す、

上記 [ 2 4 ] に記載のプロセス。

【 2 7 】

- BY<sub>2</sub> が、ボロン酸を表す、上記 [ 2 5 ] または上記 [ 2 6 ] に記載のプロセス。

【 2 8 】

鈴木条件が、Pd触媒の存在を伴う、上記[24]から[27]のいずれか一項に記載のプロセス。

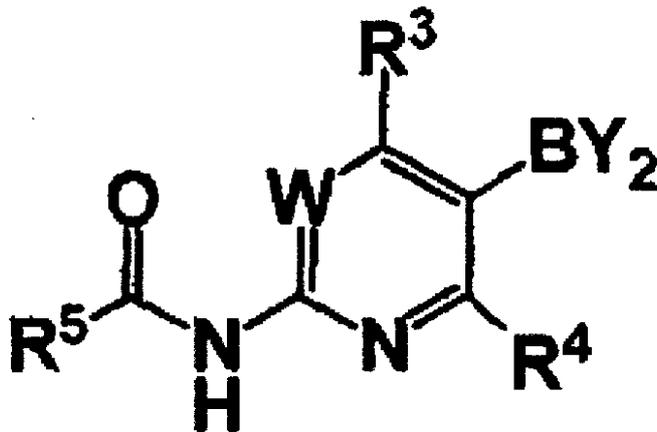
[29]

Pd触媒が、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>である、上記[28]に記載のプロセス。

[30]

式B3

【化68】



**B3**

(式中、W、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびBY<sub>2</sub>は、上記[24]において定義されている通りである)

の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体、またはそれらの塩。

[31]

Wが、CHを表し、

R<sup>3</sup>が、トリフルオロメチルを表し、

R<sup>4</sup>が、水素を表し、

R<sup>5</sup>が、メチルを表し、

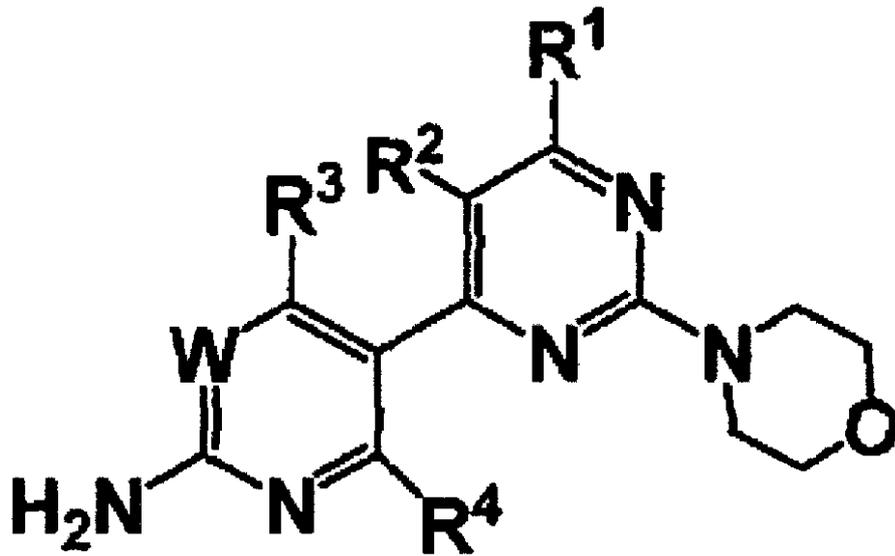
BY<sub>2</sub>が、ボロン酸を表す、

上記[30]に記載の化合物。

[32]

式5

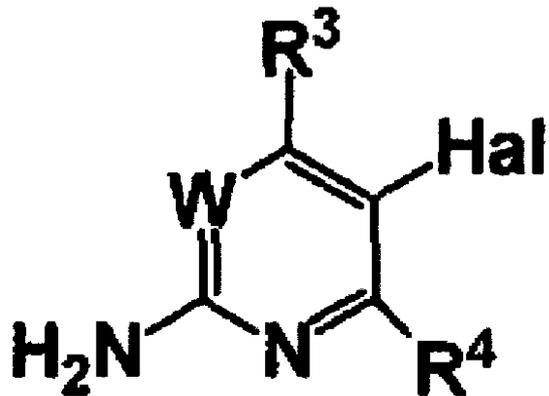
【化 6 9】

**5**

の化合物もしくはその立体異性体、互変異性体、またはそれらの塩を製造するためのプロセスであって、次のステップ：

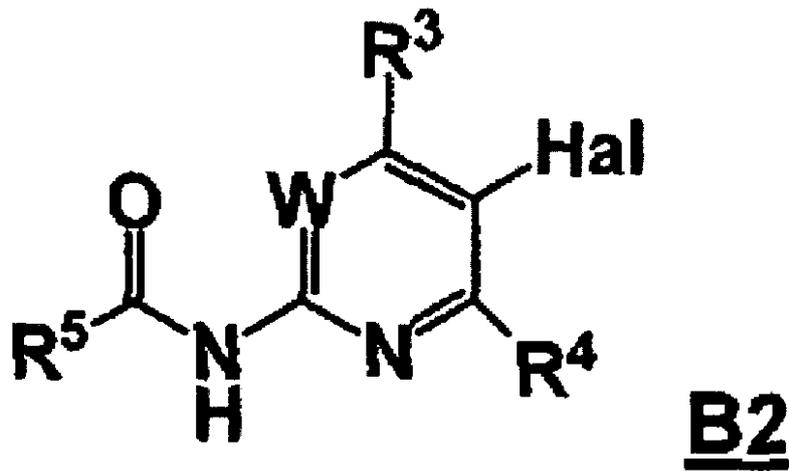
ステップ A：式 B 1

【化 7 0】

**B1**

の化合物を、溶媒および酸無水物 (R<sup>5</sup>C=O)<sub>2</sub>O を含む反応混合物と接触させ、その結果、式 B 2

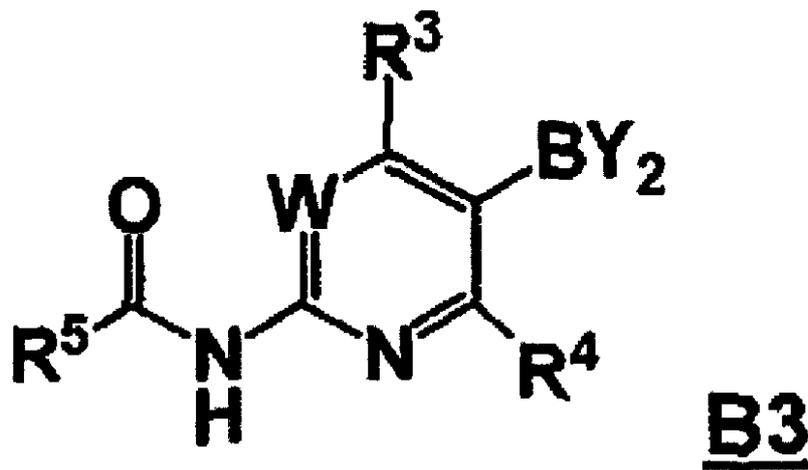
【化 7 1】



の化合物が生成されるステップ、

ステップ B : i ) 式 B 2 の化合物を、第一の溶媒、第一の塩基および場合によってアルコール添加剤を含む反応混合物と接触させるステップ、 ii ) ステップ ( i ) の混合物を第二の溶媒および第二の塩基と接触させるステップ、 iii ) ステップ ( ii ) の混合物をホウ酸誘導体と接触させるステップ、 iv ) 場合によってステップ ( iii ) の混合物を第三の溶媒および第三の塩基と接触させ、次いで得られた混合物をホウ酸誘導体と接触させるステップ、ならびに v ) 場合によってステップ ( iii ) またはステップ ( iv ) の混合物を水および酸と接触させ、その結果、式 B 3

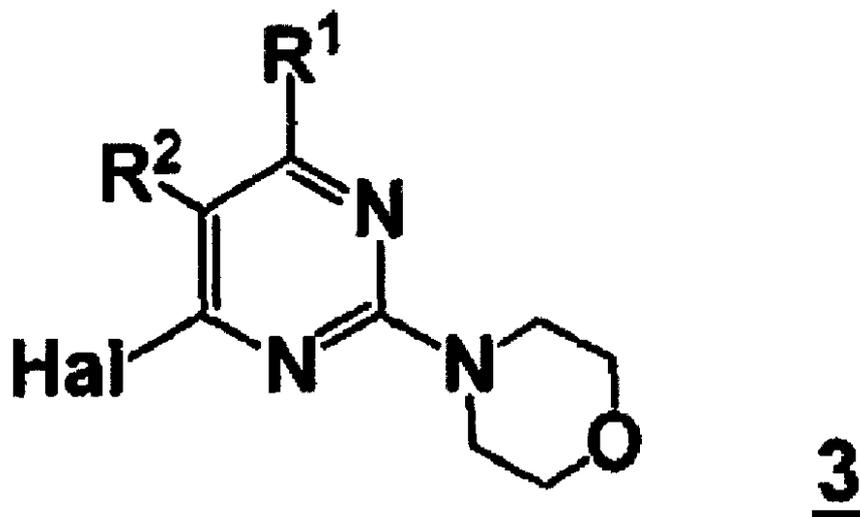
【化 7 2】



の化合物が生成されるステップ、

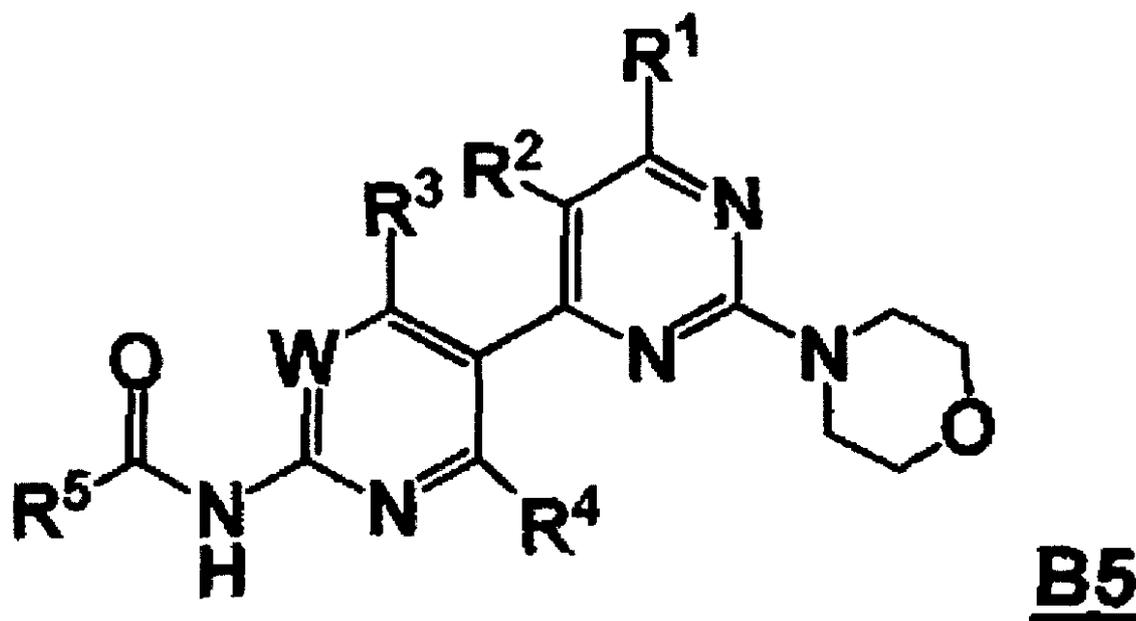
ステップ C : 式 B 3 の化合物を、溶媒、塩基、触媒、および式 3

【化 7 3】



の化合物を含む反応混合物と接触させ、その結果、 B 5

【化 7 4】



の化合物が生成されるステップ、

ステップ D : 式 B 5 の化合物を、溶媒ならびに酸、塩基および金属触媒から選択される  
R<sup>5</sup>C(=O) - 部分の除去のための試薬を含む反応混合物と接触させ、その結果、 式 5

の化合物が生成されるステップ

のうちの 1 つまたは複数を含み、

場合によって、その後塩形成反応が続き、  
上式中、

W が、C R<sub>w</sub> または N であり、R<sub>w</sub> が、( 1 ) 水素、( 2 ) シアノ、( 3 ) ハロゲン、( 4 )  
メチル、( 5 ) トリフルオロメチル、および ( 6 ) スルホンアミドからなる群から選  
択され、

R<sup>1</sup> が、( 1 ) 水素、( 2 ) シアノ、( 3 ) ニトロ、( 4 ) ハロゲン、( 5 ) 置換およ  
び非置換アルキル、( 6 ) 置換および非置換アルケニル、( 7 ) 置換および非置換アルキ

ニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) - COR<sub>1a</sub>、(13) - CO<sub>2</sub>R<sub>1a</sub>、(14) - CONR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>、(15) - NR<sub>1a</sub>R<sub>1b</sub>(17) - NR<sub>1a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>1b</sub>、(18) - OCOR<sub>1a</sub>、(19) - OR<sub>1a</sub>、(21) - SOR<sub>1a</sub>からなる群から選択され、R<sub>1a</sub>、およびR<sub>1b</sub>が、(a)水素、(b)置換または非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>2</sup>が、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)ヒドロキシ、(6)アミノ、(7)置換および非置換アルキル、(8) - COR<sub>2a</sub>、および(9) - NR<sub>2a</sub>COR<sub>2b</sub>からなる群から選択され、R<sub>2a</sub>、およびR<sub>2b</sub>が、(a)水素、および(b)置換または非置換アルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>3</sup>が、(1)水素、(2)シアノ、(3)ニトロ、(4)ハロゲン、(5)置換および非置換アルキル、(6)置換および非置換アルケニル、(7)置換および非置換アルキニル、(8)置換および非置換アリール、(9)置換および非置換ヘテロアリール、(10)置換および非置換ヘテロシクリル、(11)置換および非置換シクロアルキル、(12) - COR<sub>3a</sub>、(13) - NR<sub>3a</sub>R<sub>3b</sub>、(14) - NR<sub>3a</sub>COR<sub>3b</sub>、(15) - NR<sub>3a</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3b</sub>、(16) - OR<sub>3a</sub>、(17) - SR<sub>3a</sub>、(18) - SOR<sub>3a</sub>、(19) - SO<sub>2</sub>R<sub>3a</sub>からなる群から選択され、R<sub>3a</sub>、およびR<sub>3b</sub>が、(a)水素、(b)置換または非置換アルキル、(c)置換および非置換アリール、(d)置換および非置換ヘテロアリール、(e)置換および非置換ヘテロシクリル、および(f)置換および非置換シクロアルキルからなる群から独立して選択され、

R<sup>4</sup>が、(1)水素、および(2)ハロゲンからなる群から選択され、

R<sup>5</sup>が、(1)水素、(2)置換もしくは非置換アルキル、(3)置換もしくは非置換アルキルオキシ、(4)置換もしくは非置換アリール、(5)置換もしくは非置換アリールオキシ、(6)置換もしくは非置換アリールアルキルオキシからなる群から選択され、

BY<sub>2</sub>が、ボロン酸、非環式ボロン酸エステル、環状ボロン酸エステル、またはトリフルオロホウ酸塩を表し、

Halが、ハロゲンを表す、プロセス。

[33]

ステップAおよびBの溶媒が、独立して、芳香族溶媒、脂肪族溶媒、ハロゲン化溶媒、極性非プロトン性溶媒、エステル溶媒およびエーテル性溶媒から選択される1つまたは複数の溶媒を含む、上記[32]に記載のプロセス。

[34]

ステップAの溶媒が、酢酸エチルおよびヘプタンから選択される1つまたは複数の溶媒を含む、上記[33]に記載のプロセス。

[35]

R<sub>5</sub>がメチルである、上記[32]に記載のプロセス。

[36]

ステップBの第一、第二および第三の溶媒が、存在する場合、独立して、THFおよびヘキサンから選択される1つまたは複数の溶媒を含む、上記[33]に記載のプロセス。

[37]

ステップBの第一の塩基が、リチウムアミド、リチウムジアルキルアミド、リチウムアルコキシドおよびブチルリチウムの異性体から選択される1つまたは複数の塩基を含む、上記[32]に記載のプロセス。

[38]

ステップBの第二および第三の塩基が、独立して、ブチルリチウムの異性体およびグリニャール試薬から選択される、上記[32]に記載のプロセス。

[39]

ステップBの第一の塩基が、リチウムアミドである、上記[37]に記載のプロセス。

[ 4 0 ]

ステップ B の第二のおよび第三の塩基が、n - ブチルリチウムである、上記 [ 3 8 ] に記載のプロセス。

[ 4 1 ]

ステップ B のホウ酸誘導体がホウ酸トリイソプロピルである、上記 [ 3 2 ] に記載のプロセス。

[ 4 2 ]

ステップ C および D の溶媒が、独立して、芳香族溶媒、脂肪族溶媒、ハロゲン化溶媒、極性非プロトン性溶媒、エステル溶媒、エーテル性溶媒および水から選択される 1 つまたは複数の溶媒を含む、上記 [ 3 2 ] に記載のプロセス。

[ 4 3 ]

ステップ C の溶媒が、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、2 - メチル - テトラヒドロフランおよび水から選択される 1 つまたは複数の溶媒を含む、上記 [ 4 2 ] に記載のプロセス。

[ 4 4 ]

ステップ C の塩基が、アセテート、ホスフェートおよびカーボネートから選択される、上記 [ 3 2 ] に記載のプロセス。

[ 4 5 ]

ステップ C の塩基が、炭酸カリウムである、上記 [ 4 4 ] に記載のプロセス。

[ 4 6 ]

ステップ C の触媒が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドから選択される、上記 [ 3 2 ] に記載のプロセス。

[ 4 7 ]

ステップ D における R<sup>5</sup>C(=O) - 部分の除去のための試薬が塩酸である、上記 [ 3 2 ] に記載のプロセス。