

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4726778号

(P4726778)

(45) 発行日 平成23年7月20日 (2011.7.20)

(24) 登録日 平成23年4月22日 (2011.4.22)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/26 (2006.01)

C O 7 D 215/26

A 6 1 K 31/4704 (2006.01)

A 6 1 K 31/4704

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

請求項の数 11 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2006-504953 (P2006-504953)
 (86) (22) 出願日 平成16年4月1日 (2004.4.1)
 (65) 公表番号 特表2006-522055 (P2006-522055A)
 (43) 公表日 平成18年9月28日 (2006.9.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/003479
 (87) 国際公開番号 W02004/087668
 (87) 国際公開日 平成16年10月14日 (2004.10.14)
 審査請求日 平成19年3月7日 (2007.3.7)
 (31) 優先権主張番号 60/459,724
 (32) 優先日 平成15年4月2日 (2003.4.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100064610
 弁理士 中嶋 正二
 (72) 発明者 オリヴィエ・ロス
 フランス、エフ-6817オリクセム、リ
 ュ・デ・サパン18番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5 - (ハロアセチル) - 8 - (置換オキシ) - (1 H) - キノリン - 2 - オン類の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オン¹の製造法であり：

(a)

(i) 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンと、アシル化剤およびルイス酸を反応させ、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成するか；または

(ii) 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンとアシル化剤を反応させ、8 - アセトキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し、そしてインサイチュで、8 - アセトキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンをルイス酸で処理し、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(b) 工程 (a) で製造した 5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを、式 R L (式中、R は保護基であり、そして L は脱離基である) を有し、そして α - メチルベンジルブロミド、塩化メチル、塩化ベンジルおよび臭化ベンジルから成る群から選択される化合物と、塩基および溶媒の存在下で反応させ、5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し；そして

(c) 5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを、ハロゲン化剤と溶媒の存在下で反応させ、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成する

10

20

ことを含む、方法。

【請求項 2】

工程 (a) において、酢酸無水物または塩化アセチルであるアシル化剤が、8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンのモル当量に基づいて、1 モル当量から 1.5 モル当量の量で存在する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

工程 (a) において、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウムまたは四塩化チタンであるルイス酸が、8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンのモル当量または 8 - アセトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンのモル当量に基づいて、3 モル当量から 5 モル当量の量で存在する、請求項 1 または 2 記載の方法。

10

【請求項 4】

工程 (a) をイオン性化合物の存在下で行い、ここで、該イオン性化合物が塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化リチウムおよび臭化リチウムからなる群から選択されるハロゲン化アルカリ金属であるか、またはイミダゾリウム塩、ピリジウム塩、アンモニウム塩、ホスホニウム塩およびスルホニウム塩からなる群から選択されるイオン性液体のいずれかである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンが 5 - アセチル - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンである、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 6】

工程 (c) において、ハロゲン化剤が、臭素酸ナトリウムおよび臭化水素酸、臭素、N - プロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミド、ヨウ素、塩素、塩化スルフルル、ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロ - ヨウ素酸、塩化銅、三臭化ピリジニウム、テトラアルキルアンモニウム三臭化物、塩化ヨウ素、塩酸および酸化剤およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

ハロゲン化剤がベンジルトリメチルアンモニウムジクロロヨウ素酸である、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

30

5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンが 5 - (α - クロロアセチル) - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンである、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

工程 (a) において、溶媒が塩化メチレン、1, 2 - エチレンジクロライド、クロロベンゼン、o - ジクロロ - ベンゼン、脂肪族 $C_6 - C_{12}$ - 炭化水素およびそれらの組み合わせからなる群から選択され；工程 (b) において、溶媒がアセトン、メチルイソブチルケトン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、2 - メトキシエチルエーテル、ジエチレンエーテル、塩化メチレン、水およびそれらの組み合わせからなる群から選択され；そして、工程 (c) において、溶媒が酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、2 - メトキシエチルエーテル、ジエチレンエーテル、塩化メチレンおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 10】

工程 (a) において、温度が 0 から 160 であり；工程 (b) において、温度が 20 から 90 であり；そして工程 (c) において、温度が 10 から 160 である、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エ

50

チル] - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリノン - 2 - オン塩の製造法であり：

(a)

(i) 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンと、アシル化剤およびルイス酸を反応させ、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成するか；または

(ii) 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンとアシル化剤を反応させ、8 - アセトキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し、そしてインサイチュで、8 - アセトキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンをルイス酸で処理し、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(b) 工程(i)で製造した5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンと、式RL (式中、Rは保護基であり、そしてLは脱離基である)を有し、そしてα - メチルベンジルブロミド、塩化メチル、塩化ベンジルおよび臭化ベンジルから成る群から選択される化合物と、塩基および溶媒の存在下で反応させ、5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

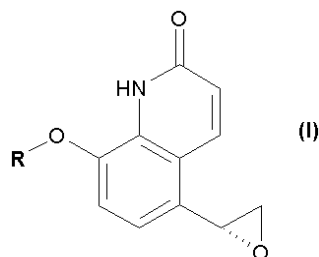
(c) 5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンとハロゲン化剤を、溶媒の存在下で反応させ、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(d) 5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを、還元剤と、キラル触媒の存在下反応させ、8 - (置換オキシ) - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(e) 8 - (置換オキシ) - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1 H) - キノリン - 2 - オンを塩基と、溶媒の存在下で反応させ、8 - (置換オキシ) - 5 - (R) - オキシラニル - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

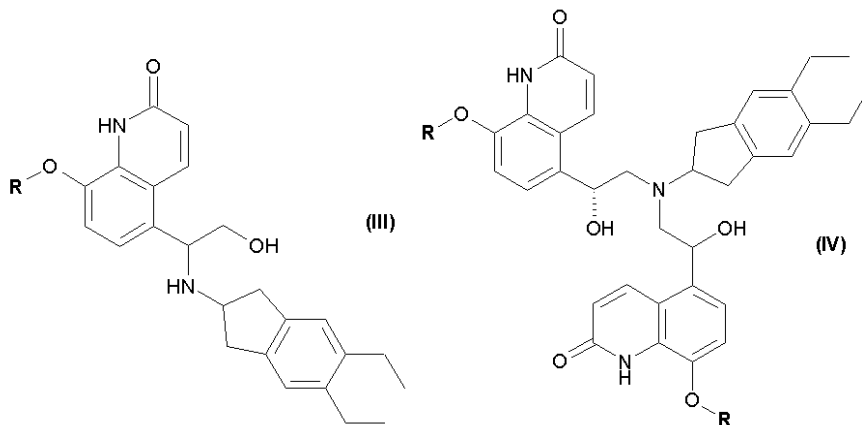
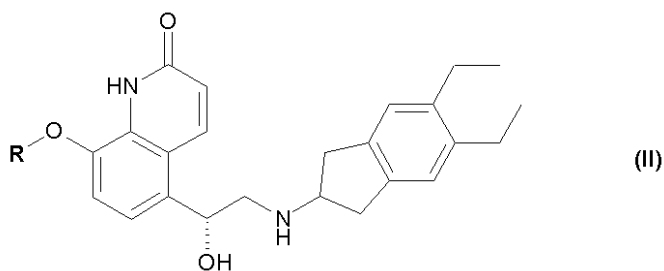
(f) 式(I)

【化1】



の8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1 H) - キノリン - 2 - オンと、2 - アミノ - (5, 6 - ジエチル) - インダンとを反応させ、式(II)、(III)および(IV)

【化 2】



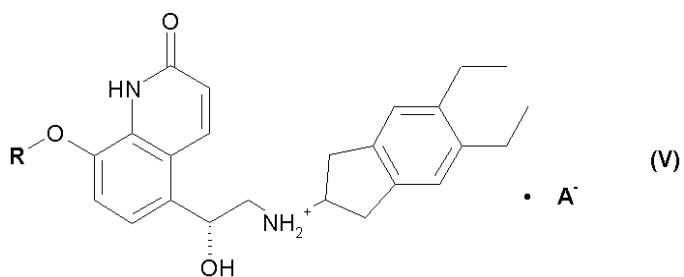
〔式中、Rは保護基である。〕

の化合物を含む反応混合物を形成し；

(g)工程(f)で製造した反応混合物を、溶媒の存在下酸で処理し、対応する塩を形成し；

(h)式(V)

【化 3】

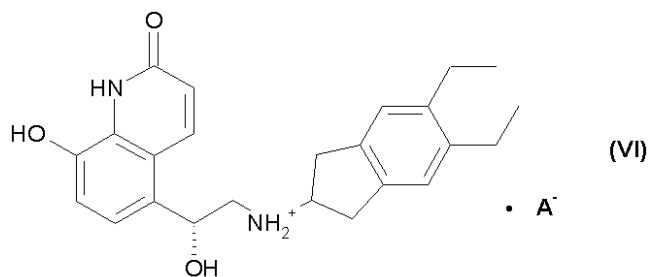


〔式中、Rは保護基であり、そしてA⁻はアニオンである。〕

の塩を単離および結晶化し；

(i)式(V)の塩から、保護基を、溶媒の存在下で除去し、式(VI)：

【化 4】

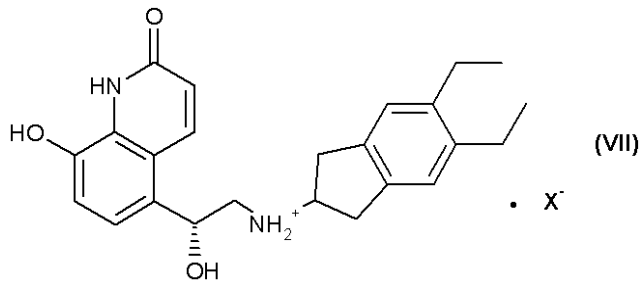


〔式中、A⁻はアニオンである。〕

の塩を形成し；そして

(j)式(VI)の塩を、溶媒の存在下に酸で処理し、式(VII)

【化 5】



〔式中、 X^- はアニオンである。〕

の 5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン塩を形成する

ことを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン塩を製造するための中間体として有用な、5 - (α - クロロアセチル) - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンのような、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン類の製造法を提供する。

【0002】

5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン塩は、強力な気管支拡張活性を有する、 β - 選択的アドレナリン受容体アゴニストである。例えば、5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンマレイン酸塩は、とりわけ喘息および慢性閉塞性肺疾患(COPD)の処置に有用である。加えて、本マレイン酸塩は、インビトロおよびインビボで、非常に長時間の作用を有することが示されている。

【0003】

第一の局面において、本発明は、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン類の製造法であり：

(a)

(i) 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンと、アシル化剤およびルイス酸を反応させ、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成するか；または

(ii) 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンとアシル化剤を反応させ、8 - アセトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し、そしてインサイチュで、8 - アセトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンをルイス酸で処理し、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成するか；または

(iii) 8 - アセトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンとルイス酸を反応させ、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(b) 工程(a)で製造した5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを、式RL(式中、Rは保護基であり、そしてLは脱離基である)を有する化合物と、塩基および溶媒の存在下で反応させ、5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；そして

(c) 5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを、ハロゲン化剤と溶媒の存在下で反応させ、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成する

ことを含む、方法を提供する。

【 0 0 0 4 】

この方法は、5 - (α - クロロアセチル) - 8 - ベンジルオキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを高い選択性および収率で提供し、7 - アセチル - 8 - ベンジルオキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オン - (1 H) のような位置異性体の形成を最小にするかまたは無くす。

【 0 0 0 5 】

本発明の一つの態様において、工程 (a) は好ましくは 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンと、アシル化剤およびルイス酸を反応させ、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成することを含む。

【 0 0 0 6 】

本発明の他の態様において、工程 (a) は好ましくは 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンとアシル化剤を反応させ、8 - アセトキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成し、そしてインサイチュで、8 - アセトキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンをルイス酸で処理して、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成することを含む。

10

【 0 0 0 7 】

本発明のさらなる態様において、工程 (a) は、好ましくは 8 - アセトキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンとルイス酸を反応させ、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成することを含む。

【 0 0 0 8 】

本明細書で使用する用語は、下記の意味を有する：

20

本明細書で使用する“ハロ”または“ハロゲン”は、元素周期表の 17 族 (以前は VII 族) に属する元素を意味し、それは、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る。好ましくはハロまたはハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素である。

【 0 0 0 9 】

本明細書で使用する“ $C_1 - C_{18}$ - 脂肪族基”は、1 から 18 炭素原子を有する脂肪族基を意味する。好ましくは $C_1 - C_{18}$ - 脂肪族基はエチル、プロピルまたはブチルである。

本明細書で使用する“ $C_4 - C_{18}$ - 芳香族性基”は、4 から 18 炭素原子を有する芳香族性基を意味する。

【 0 0 1 0 】

30

本明細書で使用する“アルキル”は、直鎖または分枝アルキルを意味し、それは、例えば、 $C_1 - C_{10}$ - アルキル、例えばメチル、エチル、*n* - プロピル、イソプロピル、*n* - ブチル、イソブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル、直鎖または分枝 - ベンチル、直鎖または分枝 - ヘキシル、直鎖または分枝 - ヘプチル、直鎖または分枝 - ノニルまたは直鎖または分枝 - デシルであり得る。好ましくはアルキルは $C_1 - C_4$ - アルキルである。

【 0 0 1 1 】

本明細書で使用する“アリール”は、 $C_6 - C_{14}$ - アリール、好ましくは $C_6 - C_{10}$ - アリールを意味し、例えば、メルカプト、ジアルキルアミノ、ニトロ、アルコキシ、ハロゲン、ケト、シアノまたは組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 個の基で置換されていてよい。好ましくはアリールはフェニルである。

40

【 0 0 1 2 】

本明細書で使用する“アルコキシ”は、直鎖または分枝アルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ、イソプロポキシ、*n* - ブトキシ、イソブトキシ、*sec* - ブトキシ、*tert* - ブトキシまたは直鎖または分枝 - ペントキシ、- ヘキシルオキシ、- ヘプチルオキシ、- オクチルオキシ、- ノニルオキシまたは - デシルオキシのような $C_1 - C_{10}$ - アルコキシであり得る。好ましくはアルコキシは $C_1 - C_4$ - アルコキシである。

【 0 0 1 3 】

本明細書で使用する“アルケニル”は、直鎖または分枝 - アルケニルを意味し、それは

50

、例えば、ビニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - ブテニル、イソブテニル、または直鎖または分枝 - ペンテニル、ヘキセニル、- ヘプテニル、- オクテニル、- ノネニルまたは- デセニルのような $C_2 - C_{10}$ - アルケニルであり得る。好ましいアルケニルは $C_2 - C_4$ - アルケニルである。

【0014】

本明細書で使用する“シクロアルキル”は、3 - から 8 - 環炭素原子を有する $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルを意味し、例えば、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、シクロヘプチルまたはシクロヘプチルであってよく、これらのいずれも 1 個、2 個またはそれ以上の $C_1 - C_4$ アルキル基、特にメチル基で置換できる。好ましくは、シクロアルキルは $C_3 - C_6$ - シクロアルキルである。

10

【0015】

本明細書で使用する“ベンゾシクロアルキル”は、2 個の隣接炭素原子で、ベンゼン環に結合しているシクロアルキル、例えば、前記の $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル基の 1 個である。好ましくは、ベンゾシクロアルキルはベンゾ - $C_5 - C_6$ シクロアルキル、とりわけ、ベンゾシクロヘキシル(テトラヒドロナフチル)である。

【0016】

本明細書で使用する“シクロアルキルアルキル”は、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル基が 3 - から 8 - 環炭素原子を有し、例えば、前記の $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル基で置換されている、前記の $C_1 - C_{10}$ - アルキル基の 1 個、特に $C_1 - C_4$ - アルキル基の 1 個であり得る $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル - $C_1 - C_{10}$ - アルキルを意味する。好ましくはシクロアルキルアルキルは $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキルである。

20

【0017】

本明細書で使用する“アラルキル”は、直鎖または分枝 - $C_6 - C_{10}$ - アリール - $C_1 - C_{10}$ - アルキルを意味し、例えば、フェニル、トリル、キシリルまたはナフチルで置換されている前記の $C_1 - C_{10}$ - アルキル基の 1 個、特に $C_1 - C_4$ - アルキル基の 1 個であり得る。好ましくは、アラルキルはフェニル - $C_1 - C_4$ - アルキル、特にベンジルまたは 2 - フェニルエチルである。

【0018】

本明細書で使用する“ヘテロ環式”は、20 個までの炭素原子と窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を有する 1 価ヘテロ環式基を意味し、該基は、所望により、環炭素または窒素原子に結合し、分子の残りの基に環炭素原子を介して結合しているアルキル、アルキルカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはアラルキル基を有し、例えば、ピリジル、ピペリジル、フリル、テトラヒドロフリルまたはチエニルのような 1 個の窒素、酸素または硫黄原子を有する基、好ましくは単環式基、または、イミダゾリル、ピリミジニル、ピペラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、モルホリニルまたはチオモルホリニルのような 2 個の窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を有する基、好ましくは単環式基であってよい。好ましくは、ヘテロ環式は、5 - または 6 - 環原子および 1 個または 2 個の窒素原子、または 1 個の窒素原子と 1 個の酸素原子を環内に有する単環式基であり、所望により、環窒素原子を、 $C_1 - C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルキルカルボニルまたはフェニル - $C_1 - C_4$ - アルキルで置換されている。

30

40

【0019】

本明細書で使用する“ヘテロアラルキル”は、直鎖または分枝ヘテロアラルキルを意味し、例えば 1 個またはそれ以上のヘテロ環式基で置換されている、前記の $C_1 - C_{10}$ - アルキル基の 1 個であってよい。

【0020】

本明細書で使用する“ハロアルキル”は、直鎖または分枝 - アルキル、例えば、 $C_1 - C_{10}$ - アルキル、例えば、1 個またはそれ以上、例えば、1 個、2 個または 3 個のハロゲン原子、好ましくはフッ素または塩素原子で置換されている、前記の $C_1 - C_{10}$ - ア

50

ルキル基を意味する。好ましくはハロアルキルは、1個、2個または3個のフッ素または塩素原子で置換されているC₁ - C₄アルキルである。

【0021】

本明細書で使用する“置換シリル基”は、好ましくは、本明細書で定義の少なくとも1個のアルキル基で置換されたシリル基を意味する。

【0022】

本明細書および特許請求の範囲を通して、文脈上他の意味に解釈すべき場合以外は、“含む”、または“含み”、“包含する”などの変化形は、記載の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を含むことを意図するが、他のすべての整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除くものではないことは理解されよう。

10

【0023】

第二の局面において、本発明は、5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリノン - 2 - オン塩の製造法であり：

(a)

(i) 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンと、アシル化剤およびルイス酸を反応させ、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成するか；または

(ii) 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンとアシル化剤を反応させ、8 - アセトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し、そしてインサイチュで、8 - アセトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンをルイス酸で処理し、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成するか；または

20

(iii) 8 - アセトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンとルイス酸を反応させ、5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(b) 工程(i)で製造した5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを、式RL(式中、Rは保護基であり、そしてLは脱離基である)を有する化合物と、塩基および溶媒の存在下で反応させ、5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(c) 5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンとハロゲン化剤を、溶媒の存在下で反応させ、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

30

【0024】

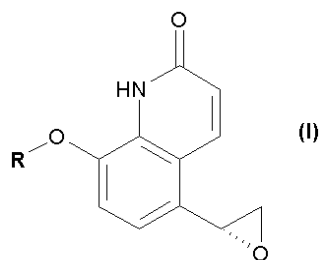
(d) 5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを、還元剤と、キラル触媒の存在下反応させ、8 - (置換オキシ) - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(e) 8 - (置換オキシ) - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンを塩基と、溶媒の存在下で反応させ、8 - (置換オキシ) - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(f) 式(I)

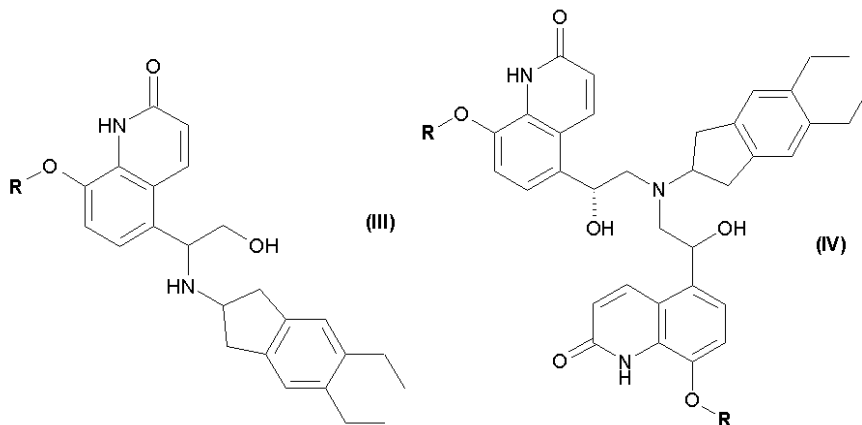
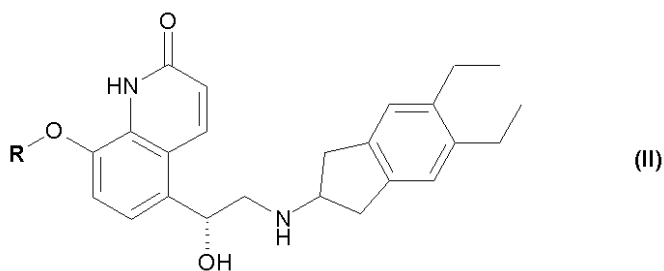
【化1】

40



の8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンと、2 - アミノ - (5,6 - ジエチル) - インダンとを反応させ、式(II)、(III)および(IV)

【化2】



〔式中、Rは保護基である。〕

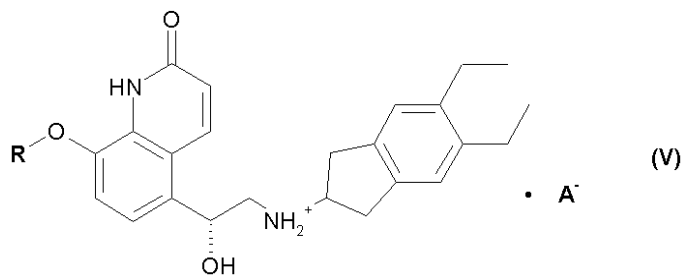
の化合物から成る反応混合物を形成し；

【0025】

(g)工程(f)で製造した反応混合物を、溶媒の存在下酸で処理し、対応する塩を形成し；

(h)式(V)

【化3】

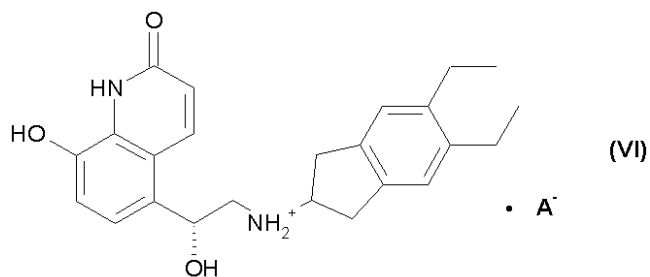


〔式中、Rは保護基であり、そしてA⁻はアニオンである。〕

の塩を単離および結晶化し；

(i)式(V)の塩から、保護基を、溶媒の存在下で除去し、式(VI)：

【化4】



〔式中、A⁻はアニオンである。〕

の塩を形成し；そして

(j)式(VI)の塩を、溶媒の存在下酸で処理し、式(VII)

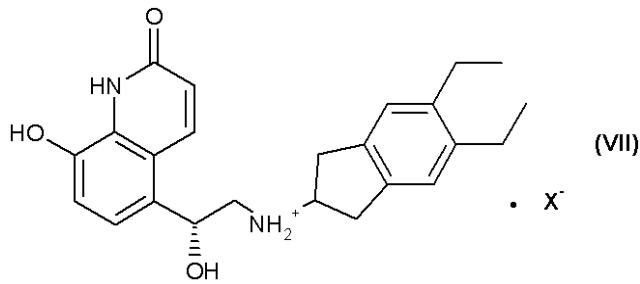
10

20

30

40

【化 5】



〔式中、 X^- はアニオンである。〕

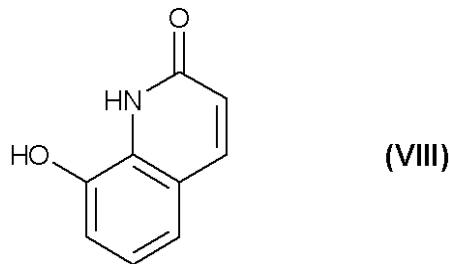
10

の 5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン塩を形成することを含む、方法を提供する。

【0026】

8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンは、式(VIII)

【化 6】



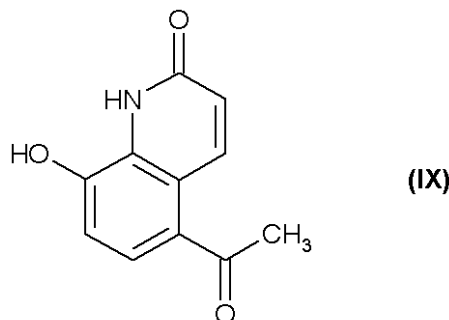
20

を有する。

【0027】

5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンは、式(IX)

【化 7】



30

を有する。

【0028】

好ましくは、アシル化剤は酢酸無水物または塩化アセチルである。

40

好ましくは、アシル化剤は、8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンのモル当量に基づいて、約 1 モル当量から約 1.5 モル当量、より好ましくは約 1.05 モル当量の量で存在する。

【0029】

ルイス酸は、好ましくは三フッ化ホウ素(BF_3)、塩化アルミニウム($AlCl_3$)、および四塩化チタン($TiCl_4$)から選択される。より好ましくは、ルイス酸は塩化アルミニウムである。ルイス酸の組み合わせも使用してよい。

【0030】

ルイス酸は、8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンのモル当量または 8 - アセトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンのモル当量に基づいて、2 モル当量より多い量で存

50

在する。好ましくは、ルイス酸は約 3 モル当量から約 5 モル当量、より好ましくは約 3 . 2 モル当量から約 4 モル当量の量で存在する。

【 0 0 3 1 】

本発明の一つの態様において、工程 (a) は溶媒の存在下で行う。本発明の他の態様において、工程 (a) は溶媒の非存在下かつイオン性化合物の存在下で行う。同イオン性化合物は、イオン性液体またはハロゲン化アルカリ金属である。

【 0 0 3 2 】

好ましくは溶媒を工程 (a) で使用する。溶媒は、好ましくは、フリーデル - クラフト条件に適合する溶媒である。このような溶媒は当業者に既知であり、塩化メチレン、1, 2 - エチレンジクロライド、クロロベンゼン、o - ジクロロベンゼン、脂肪族 C₆ - C₁₂ 炭化水素、例えば、イソオクタン、ヘプタンおよびそれらの組み合わせを含む。溶媒の組み合わせも使用してよい。工程 (a) での使用に好ましい溶媒は、o - ジクロロベンゼンである。

【 0 0 3 3 】

工程 (a) は、溶媒の非存在下かつハロゲン化アルカリ金属およびイオン性液体から選択されるイオン性化合物の存在下で行い得る。ハロゲン化アルカリ金属は、好ましくは塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化リチウムおよび臭化リチウムから選択される。より好ましくは、ハロゲン化アルカリ金属は塩化ナトリウムである。ハロゲン化アルカリ金属の組み合わせも使用してよい。

【 0 0 3 4 】

イオン性液体は、正に荷電したカチオンおよび負に荷電したアニオンにより特徴付けられる。一般に、すべての融解塩または融解塩の混合物は、イオン性液体とみなす。イオン性液体は、典型的に本質的に蒸気圧がなく、良好な熱伝導特性を有し、広い温度範囲で安定であり、かつ、広い範囲の物質に高濃度で溶解できる。本明細書で使用する“本質的に蒸気圧がない”は、イオン性液体が、25 で約 1 mm / Hg より低い、好ましくは 25 で約 0 . 1 mm / Hg より低い蒸気圧を有することを意味する。

【 0 0 3 5 】

イオン性液体のタイプに関して、広い範囲の可能性が存在する。しかしながら、好ましいイオン性液体は、相対的に低い温度で液体である。好ましくは、イオン性液体は、25 0 より低い、より好ましくは 1 0 0 より低い融点を有する。最も好ましくは、イオン性液体は、3 0 より低い融点を有し、室温で液体である。好ましくは、イオン性液体は、25 で測定して、5 0 0 センチポアズ (c P) より低い、より好ましくは 3 0 0 c P より低い、および最も好ましくは 1 0 0 c P より低い粘性を有する。

【 0 0 3 6 】

イオン性液体に存在するカチオンは、一つの種または異なる複数の種であってよい。これらの態様の両方とも、特記しない限り、“カチオン”という一つの表現の使用により包含すべきであることが意図される。イオン性液体のカチオンは、有機および無機カチオンを含む。カチオンの例は、第四級窒素含有カチオン、ホスホニウムカチオンおよびスルホニウムカチオンを含む。

【 0 0 3 7 】

第四級窒素含有カチオンは、特に制限がなく、環状、脂肪族および芳香族性第四級窒素含有カチオンを含む。好ましくは、第四級窒素含有カチオンは、n - アルキルピリジニウム、ジアルキルイミダゾリウムまたは式 R[']_{4-x} N H_x (式中、x は 0 - 3 であり、各 R['] は独立して 1 - 1 8 炭素原子を有するアルキル基である) のアルキル - アンモニウムである。非対称性カチオンはより低い融点を提供できると考えられている。ホスホニウムカチオンは、特に制限がなく、環状、脂肪族および芳香族性ホスホニウムカチオンを含む。好ましくは、ホスホニウムカチオンは、式 R["]_{4-x} P H_x (式中、x は 0 - 3 であり、そして各 R["] はアルキルまたはアリール基、例えば 1 - 1 8 炭素原子を有するアルキル基またはフェニル基である) のものを含む。スルホニウムカチオンは、特に制限がなく、環状、脂肪族および芳香族性スルホニウムカチオンを含む。好ましくは、スルホニウムカチオ

10

20

30

40

50

ンは、式 $R'''_3 - x SH_x$ (式中、 x は 0 - 2 であり、そして各 R''' はアルキルまたはアリール基、例えば 1 - 18 炭素原子を有するアルキル基またはフェニル基である) のものを含む。好ましいカチオンは、1 - ヘキシルピリジニウム、アンモニウム、イミダゾリウム、1 - エチル - 3 - メチルイミダゾリウム、1 - ブチル - 3 - メチルイミダゾリウム、ホスホニウムおよび N - ブチルピリジニウムである。

【0038】

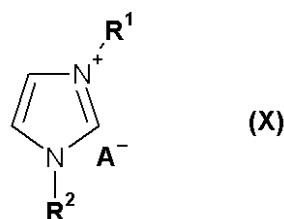
イオン性液体に使用するアニオンは、特に制限がなく、有機および無機アニオンを含む。一般に、アニオンは酸、とりわけルイス酸由来である。アニオンは典型的に下記に詳述するようなハロゲン化金属、ホウ素またはフッ化リン、フッ素化アルキルスルホン酸を含むアルキルスルホン酸、例えばノナフルオロブタン - スルホン酸；およびカルボン酸アニオン、例えばトリフルオロ酢酸およびヘプタフルオロ酪酸である。アニオンは好ましくは Cl^- 、 Br^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 $AlCl_4^-$ 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、 CF_3COO^- 、 $CF_3SO_3^-$ 、 $(CF_3SO_2)_2N^-$ 、 OAc^- 、 $CuCl_3^-$ 、 $GaBr_4^-$ 、 $GaCl_4^-$ および SbF_6^- である。

10

【0039】

イオン性液体の例は、イミダゾリウム塩、ピリジニウム塩、アンモニウム塩、ホスホニウム塩およびスルホニウム塩を含むが、これらに限定されない。好ましいイミダゾリウム塩は、式 (X)

【化8】



20

〔式中、

R^1 および R^2 は、独立して、 $C_1 - C_{18}$ - 脂肪族基および $C_4 - C_{18}$ - 芳香族性基からなる群から選択され；そして

A^- はアニオンである。〕

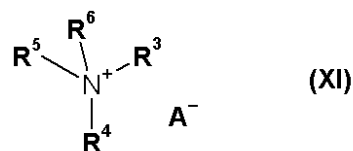
を有する。

30

【0040】

好ましいアンモニウム塩は、式 (XI)

【化9】



〔式中、

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、 $C_1 - C_{18}$ - 脂肪族基および $C_4 - C_{18}$ - 芳香族性基からなる群から選択され；そして

A^- はアニオンである。〕

を有する。

40

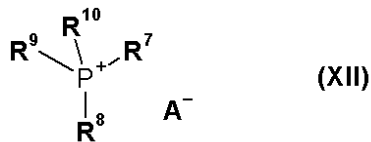
【0041】

好ましくは、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、エチル、プロピルおよびブチルからなる群から選択される。

【0042】

好ましいホスホニウム塩は、式 (XII)

【化 1 0】



〔式中、

R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、独立して、 $C_1 - C_{18}$ - 脂肪族基および $C_4 - C_{18}$ - 芳香族性基からなる群から選択され；そして

A^- はアニオンである。〕

を有する。

10

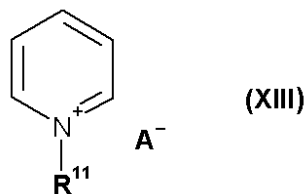
【0043】

好ましくは、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、独立して、エチルおよびブチルからなる群から選択される。

【0044】

好ましいピリジニウム塩は、式(XIII)

【化 1 1】



20

〔式中、

R^{11} は $C_1 - C_{18}$ 脂肪族基および $C_4 - C_{18}$ 芳香族性基からなる群から選択され；そして

A^- はアニオンである。〕

を有する。

好ましくは R^{11} はエチルまたはブチルである。

【0045】

イオン性液体の具体例は、1 - ブチル - 3 - メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - ヘキシル - 3 - メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - オクチル(octyl) - 3 - メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - デシル - 3 - メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - ドデシル - 3 - メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - エチル - 3 - メチルイミダゾリウムビス((トリフルオロメチル)スルホニル) - イミデート、1 - ヘキシル - 3 - メチルイミダゾリウムビス((トリフルオロメチル)スルホニル)アミド、1 - ヘキシルピリジニウムテトラフルオロボレート、1 - オクチルピリジニウムテトラフルオロボレート、1 - ブチル - 3 - メチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート、1 - メチル(methyl) - 3 - エチルイミダゾリウムクロライド、1 - エチル - 3 - ブチルイミダゾリウムクロライド、1 - メチル(methyl) - 3 - ブチルイミダゾリウムクロライド、1 - メチル(methyl) - 3 - プロピルイミダゾリウムクロライド、1 - メチル(methyl) - 3 - ヘキシルイミダゾリウムクロライド、1 - メチル(methyl) - 3 - オクチルイミダゾリウムクロライド、1 - メチル(methyl) - 3 - デシル - イミダゾリウムクロライド、1 - メチル(methyl) - 3 - ドデシルイミダゾリウムクロライド、1 - メチル(methyl) - 3 - ヘキサデシルイミダゾリウムクロライド、1 - メチル(methyl) - 3 - オクタデシルイミダゾリウムクロライド、エチルピリジニウムプロミド、エチルピリジニウムクロライド、エチレンピリジニウムジプロミド、エチレンピリジニウムジクロライド、ブチルピリジニウムクロライドおよびベンジルピリジニウムプロミドを含むが、これらに限定されない。

30

40

【0046】

50

好ましいイオン性液体は、1 - エチル - 3 - メチル - イミダゾリウムトリフルオロアセテート、1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムトリフルオロアセテート、1 - エチル - 3 - メチル - イミダゾリウムトリフルオロアセテート、1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - オクチル - 3 - メチル - イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - ヘキシル - 3 - メチル(methy) - イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート、1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムテトラフルオロボレート、1 - エチル - 3 - メチル - イミダゾリウムテトラフルオロボレート、1 - オクチル - 3 - メチル - イミダゾリウムプロミド、1 - エチル - 3 - メチル - イミダゾリウムトリフルオロスルホネート、1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムトリフルオロスルホネート、1 - ブチル - 3 - メチル - イミダゾリウムトリフルオロメタンスルホネート、1 - エチル - 3 - メチル - イミダゾリウムトリフルオロメタンスルホネートおよび1 - エチル - 3 - メチル - イミダゾリウムビス - (トリフルオロメタンスルホニル) - イミデートである。最も好ましくは、イオン性液体は1 - エチル - 3 - メチル - イミダゾリウムトリフルオロスルホネート、1 - ブチル - 3 - メチルイミダゾリウムクロライド、1 - オクチル - 3 - メチル - イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェートおよび1 - ヘキシル - 3 - メチル - イミダゾリウムヘキサフルオロホスフェートから選択される。イオン性液体の組み合わせも使用してよい。

10

【0047】

イオン性化合物とルイス酸の混合物は、低温で反応性液体を形成し得る(Wasserscheid et al., Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 39, pp. 3772-3789(2000)参照)。

20

好ましくは、ルイス酸対イオン性化合物の重量比は各々約10対約0.1である。より好ましくは、ルイス酸対イオン性化合物の重量比は、各々約3対約1である。

【0048】

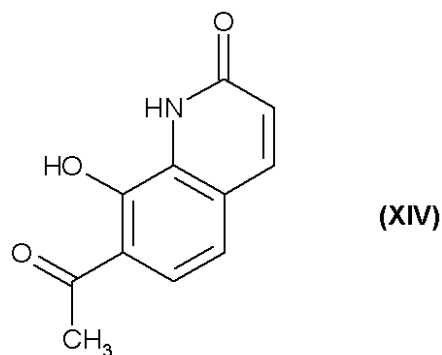
工程(a)で使用する温度は、好ましくは約0 から約160 である。より好ましくは、温度は約10 から約120 ；および最も好ましくは約15 から約100 である。

【0049】

工程(a)で製造した5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン生成物はまた式(XIV)

30

【化12】



40

の7 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンと共存し得る。

【0050】

5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 -オンは、反応混合物から回収し、結晶化または溶媒中のスラリーの形成のような、当分野で既知の種々の方法のいずれかにより精製し得る。スラリーを形成するための好ましい溶媒は酢酸である。

【0051】

第二工程、工程(b)において、工程(a)で製造した5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを、式RL(式中、Rは保護基であり、そしてLは脱離基である)を有する化合物と、塩基および溶媒の存在下反応させ、5 - アセチル - 8 - 置換オキ

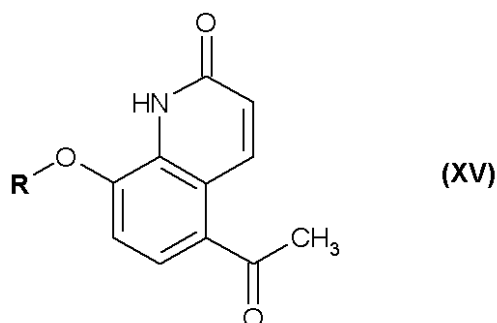
50

シ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成する。

【0052】

5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンは、式(XV)

【化13】



10

〔式中、Rは保護基である。〕
を有する。

【0053】

保護官能基または保護基に関して本明細書で言及するとき、保護基は、官能基の性質にしたがって、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999に記載のように選択してよく、この引用文献はまた保護基の水素での置換に適した方法も記載する。

20

【0054】

好ましい保護基は、当業者に既知のフェノール保護基である。より好ましくは、保護基はアルキル、アルケニル、アリール、(シクロアルキル)アルキル、アリールアルキル、シクロアルキルおよび置換シリル基から選択される。アルキルまたはアリール基は、1 - 24炭素原子、より好ましくは6 - 12炭素原子を有する。置換シリル基は、好ましくは少なくとも1個のアルキル基で置換されている。最も好ましくは、保護基はベンジルまたはt - ブチルジメチルシリルである。

【0055】

好ましくは、式RIを有する化合物は、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化置換アルキル、例えばα - メチルベンジルブロミド、塩化メチル、塩化ベンジルおよび臭化ベンジルである。

30

【0056】

好ましい塩基は、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、ピリジンおよびトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミンおよびN,N - ジイソプロピルエチルアミンを含む。塩基の組み合わせも使用してよい。好ましい塩基は、水酸化カリウム、炭酸カリウムおよび炭酸水素カリウムである。最も好ましくは、塩基は、N,N - ジイソプロピルエチルアミンである。

【0057】

工程(b)において、溶媒は好ましくはアルキルアセテート、例えば、C₁ - C₆ - アルキルアセテート、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよび酢酸ブチル；低級アルキルアルコール、例えば、C₁ - C₆ - アルキルアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールおよびペンタノール；ジメチル - ホルムアミド；ジアルキルケトン、例えば、アセトンおよびメチルイソブチルケトン；アセトニトリル；ヘテロ環、例えばテトラヒドロフラン；ジアルキルエーテル、例えば、ジイソプロピルエーテル、2 - メトキシエチルエーテルおよびジエチレンエーテル；水性溶媒溶媒、例えば水；イオン性液体；および塩素系溶媒、例えば塩化メチレンから選択する。溶媒の組み合わせも使用してよい。

40

【0058】

工程(b)において使用するのに好ましい溶媒は、アセトン / 水混合物である。好ましい

50

アセトン対水の容量比は、各々 10 : 90 から 90 : 10 である。より好ましくは、アセトン対水の容量比は各々 20 : 80 から 80 : 20 である。最も好ましくは、アセトン対水の容量比は約 75 : 25 である。

【 0 0 5 9 】

工程 (b) において使用する温度は、好ましくは約 20 から約 90 である。より好ましくは、温度は約 30 から約 80 ; および最も好ましくは約 50 から約 70 である。

【 0 0 6 0 】

5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンは好ましくは 5 - アセチル - 8 - ベンジルオキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンである。

10

【 0 0 6 1 】

所望により、5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オン生成物を、結晶化のような当分野で既知の種々の方法のいずれかを使用して精製してよい。

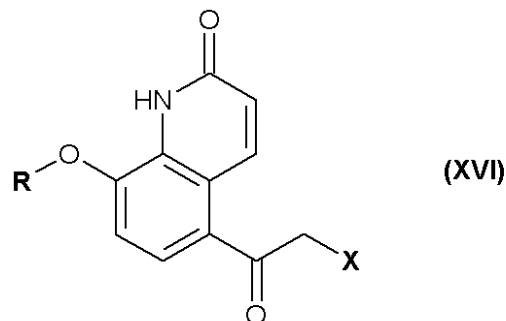
【 0 0 6 2 】

第三段階、工程 (c) において、工程 (b) において製造した 5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを、ハロゲン化剤と溶媒の存在下反応させ、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成する。

【 0 0 6 3 】

5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 -オンは、式 (XVI) 【化 1 4】

20



[式中、
R は保護基であり ; そして
X はハロゲンである。]
を有する。

30

【 0 0 6 4 】

ハロゲン化剤は、インサイチュでハロゲン原子を提供する任意の化合物または化合物の組み合わせであってよい。好ましいハロゲン化剤は、臭素酸ナトリウムおよび臭化水素酸、臭素、N - ブロモスクシンイミド、N - クロロスクシンイミド、ヨウ素、塩素、塩化スルフリル、ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロヨウ素酸、塩化銅、三臭化ピリジニウム、テトラアルキルアンモニウム三臭化物、塩化ヨウ素、塩酸および酸化剤、例えばオキソン、過酸化水素およびモノペルオキシフタル酸を含む。ハロゲン化剤の組み合わせも使用してよい。最も好ましくは、ハロゲン化剤は、ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロヨウ素酸である。塩化スルフリルとメタノールを使用するのは本発明の範囲内である。

40

【 0 0 6 5 】

工程 (c) において使用する溶媒は、好ましくは酸、例えば、カルボン酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸およびプロピオン酸 ; アルキルアセテート、例えば、C₁ - C₆ - アルキルアセテート、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよび酢酸ブチル ; ジメチルホルムアミド ; 芳香族性炭化水素、例えばトルエンおよびベンゼン ; アセトニトリル ; ヘテロ環、例えばテトラヒドロフラン ; ジアルキルエーテル、例えば、ジイソプロピルエーテル、2 - メトキシエチルエーテルおよびジエチレンエーテル ; イオン性液体 ; および塩素系

50

溶媒、例えば塩化メチレンからなる群から選択される。溶媒の組み合わせも使用してよい。工程(c)において使用する好ましい溶媒は、酢酸である。

【0066】

工程(c)において使用する温度は、好ましくは約10 から約160 である。より好ましくは、温度は約20 から約120 ; および最も好ましくは約60 から約75 である。

【0067】

5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン生成物は、好ましくは5 (α - クロロアセチル) - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンである。

10

【0068】

所望により、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン生成物を、結晶化のような当分野で既知の種々の方法のいずれかを使用して精製してよい。

【0069】

上記のように、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン類、例えば5 - (α - クロロアセチル) - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 -オンは、5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリノン - 2 - オン塩を製造するための中間体として有用である。実際、5 - (α - ハロアセチル) - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン類は、8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オン類を製造するための中間体として使用され、それは5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリノン - 2 - オン塩を製造するための中間体として有用である。

20

【0070】

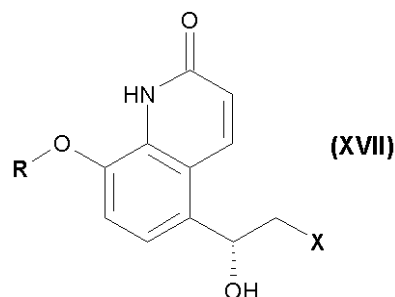
8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンは、工程(c)で形成した8 - (置換オキシ) - 5 - ハロアセチル - (1H) - キノリン - 2 - オンと、還元剤を、キラル触媒の存在下工程(d)にしたがい反応させ、8 - (置換オキシ) - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成する; 次いで、工程(d)で形成した8 - (置換オキシ) - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンを、塩基と、溶媒の存在下工程(e)にしたがい反応させ、8 - (置換オキシ) - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成する。

30

【0071】

例えば、工程(d)において、8 - 置換オキシ - 5 - ハロアセチル - (1H) - キノリン - 2 - オンを、還元剤と、キラル触媒の存在下反応させ、式(XVII) :

【化15】



40

[式中、Rは保護基であり;そしてXはハロゲンである。]

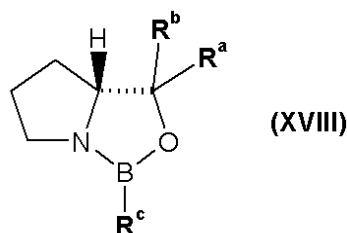
の8 - 置換オキシ - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成する。ハロゲンは臭素、塩素、フッ素およびヨウ素から選択される。好ましくは、ハロゲンは塩素である。

【0072】

50

好ましくは、キラル触媒は、式(XVIII)：

【化16】



〔式中、

R^a および R^b は、独立して、脂肪族、環状脂肪族、環状脂肪族 - 脂肪族、アリールまたはアリール - 脂肪族残基から選択される。好ましくは、 R^a および R^b は、独立して、フェニル、4 - メチルフェニル、および 3, 5 - ジメチルフェニルから選択される。より好ましくは、 R^a および R^b はフェニルであり、そして

R^c は脂肪族、環状脂肪族、環状脂肪族 - 脂肪族、アリールまたはアリール - 脂肪族残基から選択され、いずれの場合も、それは、ポリマーに結合し得る。より好ましくは、 R^c はメチルである。〕

のオキサザボロリジン化合物である。

【0073】

R^a 、 R^b および R^c は好ましくは非置換であるが、例えば、1個またはそれ以上、例えば、2個または3個の、例えば、 $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CHO$ 、 $C_1 - C_7$ - 置換オキシ、 $C_2 - C_8$ - アルカノイル - オキシ、ハロゲン、例えば、塩素またはフッ素、ニトロ、シアノおよび CF_3 からなる群から選択される残基で置換されていてよい。

【0074】

脂肪族炭化水素残基は、 $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_2 - C_7$ - アルケニルまたは二次的には $C_2 - C_7$ - アルキニルを含む。 $C_2 - C_7$ - アルケニルは、特に、 $C_3 - C_7$ - アルケニルであり、例えば、2 - プロペニルまたは 1 -、2 - または 3 - ブテニルである。 $C_3 - C_5$ - アルケニルが好ましい。 $C_2 - C_7$ - アルキニルは、特に、 $C_3 - C_7$ - アルキニルであり、好ましくはプロピニルである。

【0075】

環状脂肪族残基は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルまたは、二次的に、 $C_3 - C_8$ - 環状アルケニルを含む。 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルは好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。 $C_3 - C_8$ - 環状アルケニルは $C_3 - C_7$ - 環状アルケニルであり、好ましくはシクロペント - 2 - エン - イルおよびシクロペント - 3 - エニル、またはシクロヘキサ - 2 - エン - イルおよびシクロヘキサ - 3 - エン - イルである。

【0076】

環状脂肪族 - 脂肪族残基は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - $C_1 - C_7$ - アルキル、好ましくは $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_4$ - アルキルを含むが、とりわけシクロプロピルメチルである。

【0077】

アリール残基は、例えば、炭素環式またはヘテロ環式芳香族性残基、特に、フェニルまたは、特に、4個までの同一または異なるヘテロ原子、例えば窒素、酸素または硫黄原子、好ましくは1個、2個、3個、または4個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を有する、適当な5 - または6 - 員および単または多環状残基であってよい。適当な5 - 員ヘテロアリール残基は、モノアザ -、ジアザ -、トリアザ -、テトラアザ -、モノオキサ - またはモノチア - 環状アリール基、例えばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリルおよびチエニルを含み、一方、適当な6 - 員残基は、特に、ピリジルである。適当な多環状残基は、アントラセニル、フェナントリル、ベンゾ - [1, 3] - ジオキソールまたはピレニルである。アリール残基は、例えば、 NH_2 、 OH 、 S

10

20

30

40

50

O_3H 、 CHO によりモノ置換されているか、または OH または CHO および SO_3H によりジ置換されていることによりよい。

【0078】

アリール-脂肪族残基は、フェニル- C_1 - C_7 アルキル、フェニル- C_2 - C_7 アルケニルおよびフェニル- C_2 - C_7 アルキニルを含む。

【0079】

適当なポリマーは、ポリスチレン(P S)、架橋P S(J)、ポリエチレングリコール(P E G)またはシリカゲル残基(S i)を含む。例は、 $\text{NH}-\text{R}^d$ (式中、 R^d は $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n-\text{P S}$ または $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n-\text{P S}$ である)；および $-\text{O}-\text{S i}(\text{R}^e)_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^f$ (式中、 n は1-7であり、 R^e は C_1 - C_6 アルキル、例えば、エチルであり、そして R^f はポリスチレン、架橋ポリスチレン、ポリエチレングリコールまたはシリカゲル残基である)である。

10

【0080】

8-(置換オキシ)-5-ハロアセチル-(1 H)-キノリン-2-オンの還元を使用する還元剤は、好ましくはボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-N,N-ジエチルアニリン錯体またはボラン-メチルスルフィド錯体のようなボラン試薬である。ボラン-テトラヒドロフラン錯体がとりわけ好ましい。オキサザボロリジンキラル触媒は、好ましくは(R)-2-メチル-C B S-オキサザボロリジン(M e-C B S)としても既知の(R)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-(1 H,3 H)-ピロロ[1,2-c][1,3,2]-オキサザボロールである。

20

【0081】

好ましくは、溶媒を工程(d)で使用する。好ましい溶媒は：アルキルアセテート、例えば、 C_1 - C_6 -アルキルアセテート、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよび酢酸ブチル；アルキルアミン、例えば、 C_1 - C_6 アルキルアミン；低級アルキルアルコール、例えば、 C_1 - C_6 -アルキルアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、およびペンタノール；脂肪族 C_6 - C_{12} -炭化水素、例えば、イソオクタン、ヘプタン；ジメチルホルムアミド；芳香族性炭化水素、例えばトルエンおよびベンゼン；アセトニトリル；ヘテロ環、例えばテトラヒドロフラン；ジアルキルエーテル、例えば、ジイソプロピルエーテル、2-メトキシエチルエーテル、およびジエチレンエーテル；水性溶媒、例えば水；イオン性液体；および塩素系溶媒、例えば塩化メチレンを含む。溶媒の組み合わせも使用してよい。工程(d)で使用するための好ましい溶媒は、テトラヒドロフランである。

30

【0082】

工程(d)で使用する温度は、好ましくは約-10 から約80 である。より好ましくは、温度は約0 から約50 である。

【0083】

8-置換オキシ-5-((R)-2-ハロ-1-ヒドロキシ-エチル)-(1 H)-キノリン-2-オンは、好ましくは8-フェニルメトキシ-5-((R)-2-クロロ-1-ヒドロキシ-エチル)-(1 H)-キノリン-2-オンである。

【0084】

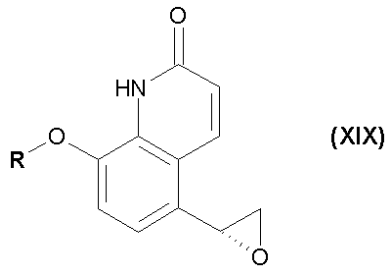
所望により、8-置換オキシ-5-((R)-2-ハロ-1-ヒドロキシ-エチル)-(1 H)-キノリン-2-オン生成物を、結晶化のような当分野で既知の種々の方法のいずれかを使用して精製してよく、所望により、炭の存在下で行ってよい。

40

【0085】

工程(e)において、8-置換オキシ-5-((R)-2-ハロ-1-ヒドロキシ-エチル)-(1 H)-キノリン-2-オンを、溶媒の存在下塩基で処理し、8-置換オキシ-5-((R)-オキシラニル-(1 H)-キノリン-2-オンを形成する。8-置換オキシ-5-((R)-オキシラニル-(1 H)-キノリン-2-オンは、式(XIX)：

【化 17】



〔式中、Rは保護基である。〕

10

を有する。

【0086】

好ましい塩基は、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムおよび炭酸セシウムを含む。塩基の組み合わせも使用してよい。塩基は最も好ましくは炭酸カリウムである。

【0087】

工程(e)で使用する溶媒は、好ましくはアルキルアセテート、例えば、C₁ - C₆ - アルキルアセテート、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよび酢酸ブチル；アルコール、例えば、C₁ - C₆ - アルキルアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、およびペンタノール；脂肪族C₆ - C₁₂ - 炭化水素、例えば、イソオクタン、ヘプタン；ジメチルホルムアミド；芳香族性炭化水素、例えばトルエンおよびベンゼン；ジアルキルケトン、例えば、アセトン、メチルイソブチルケトン；アセトニトリル；ヘテロ環、例えばテトラヒドロフラン；ジアルキルエーテル、例えば、ジイソプロピルエーテル、2 - メトキシエチルエーテル、およびジエチレンエーテル；水性溶媒、例えば水；イオン性液体；および塩素系溶媒、例えば塩化メチレンから選択する。溶媒の組み合わせも使用してよい。工程(e)で使用するための好ましい溶媒は、アセトンと水の組み合わせである。

20

【0088】

工程(e)で使用する温度は、好ましくは約10 から約160 である。より好ましくは、温度は約30 から約80 ；および最も好ましくは約50 から約60 である。

30

8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンは好ましくは8 - フェニルメトキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンである。

【0089】

所望により、8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オン生成物を、結晶化のような当分野で既知の種々の方法のいずれかにより精製する。

トルエンまたはアセトンからの結晶化がとりわけ好ましく、所望により、炭の存在下で行ってよい。

【0090】

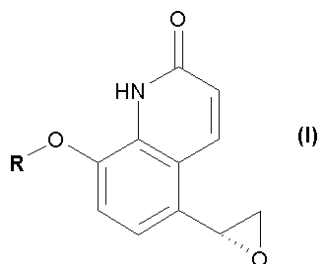
8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オン類は、5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリノン - 2 - オン塩の製造に有用な中間体である。これは、工程(f)から(j)を行うことにより達成される。

40

【0091】

工程(f)において、式(I)

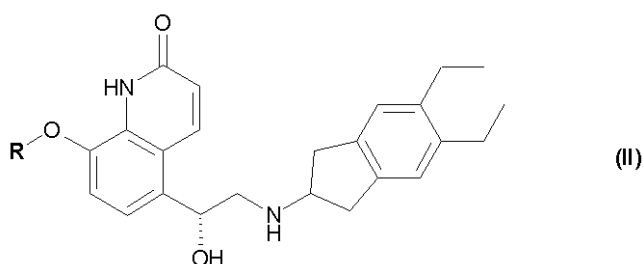
【化 18】



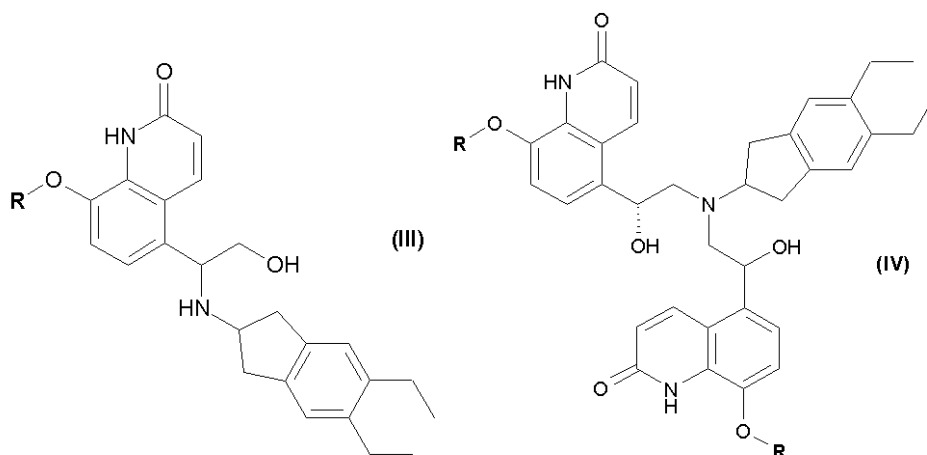
の 8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンを、2 - アミノ - (5,6 - ジエチル) - インダンと反応させ、式(II)、(III)および(IV)：

10

【化 19】



20



30

〔式中、Rは保護基である。〕

の化合物を含む反応混合物を形成する。

【0092】

好ましい保護基は、当業者に既知のフェノール保護基である。より好ましくは、保護基は、アルキル、アリール、アルコキシ、アルケニル、シクロアルキル、ベンゾシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロ環式、ヘテロアラルキル、ハロアルキル、および置換シリル基からなる群から選択される。最も好ましくは、保護基はベンジルまたはt-ブチルジメチルシリルである。

40

【0093】

好ましくは、工程(f)は溶媒の存在下行う。好ましい溶媒は：アルコール、例えば、C₁ - C₆ アルキルアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、およびペンタノール；脂肪族C₆ - C₁₂ 炭化水素、例えば、イソオクタン、ヘプタン；ジメチルホルムアミド；芳香族性炭化水素、例えばトルエンおよびベンゼン；アセトニトリル；ヘテロ環、例えばテトラヒドロフラン；ジアルキルエーテル、例えば、ジイソプロピルエーテル、2 - メトキシエチルエーテルおよびジエチレンエーテル；ジメチルスルホキシド；テトラメチレンスルホンまたはテトラメチレンスルホネートとしても既知のテトラヒドロチオフェン1,1 - ジオキシド；ジアルキルカーボネート、例えば、ジメチルカーボネートおよびジエチルカーボネート；水性溶媒、例えば水；イオン性液体；および塩

50

素系溶媒、例えば塩化メチレンを含む。溶媒の組み合わせも使用してよい。より好ましくは、溶媒は2 - メトキシエチルエーテルまたはブタノールである。

【0094】

工程(f)で使用する温度は、好ましくは約10 から約160 である。より好ましくは、温度は約30 から約120 ；および最も好ましくは約90 から約120 である。

【0095】

好ましくは、工程(f)は、8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンに対して、モル過剰の2 - アミノ - (5,6 - ジエチル) - インダンで行う。好ましくは、1.05モル当量から3モル当量の2 - アミノ - (5,6 - ジエチル) - インダンを、8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンに対して使用する。最も好ましくは、1.1モル当量から1.5モル当量の2 - アミノ - (5,6 - ジエチル) - インダンを、8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンに対して使用する。

【0096】

8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 -オンは、好ましくは8 - フェニルメトキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンである。5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンは、好ましくは5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - フェニルメトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンである。

【0097】

工程(g)において、工程(f)で製造した反応混合物を、溶媒の存在下酸で処理し、対応する塩を形成する。

【0098】

工程(g)で使用するための好ましい溶媒は：アルコール、例えばC₁ - C₆ - アルキルアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、およびペンタノール；脂肪族C₆ - C₁₂ - 炭化水素、例えば、イソオクタン、ヘプタン；ジメチルホルムアミド；芳香族性炭化水素、例えばトルエンおよびベンゼン；アセトニトリル；ヘテロ環、例えばテトラヒドロフラン；ジアルキルエーテル、例えば、ジイソプロピルエーテル、2 - メトキシエチルエーテルおよびジエチレンエーテル；ジメチルスルホキシド；テトラメチレンスルホンまたはテトラメチレンスルホネートとしても既知のテトラヒドロチオフェン1,1 - ジオキシド；ジアルキルカーボネート、例えば、ジメチルカーボネートおよびジエチルカーボネート；水性溶媒、例えば水；イオン性液体；および塩素系溶媒、例えば塩化メチレンを含む。溶媒の組み合わせも使用してよい。より好ましくは、溶媒はエタノールである。

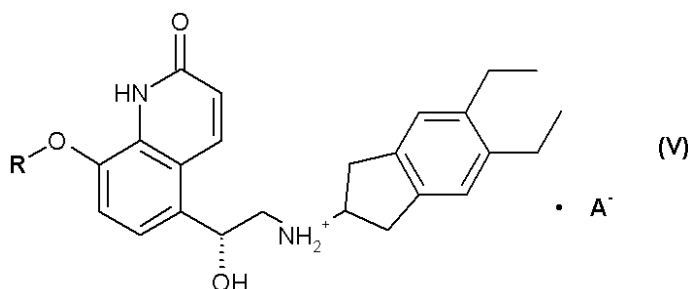
【0099】

工程(g)で使用する温度は、好ましくは約 - 10 から約160 である。より好ましくは、温度は約0 から約120 ；および最も好ましくは約0 から約75 である。

【0100】

工程(h)において、式(V)

【化20】



10

20

30

40

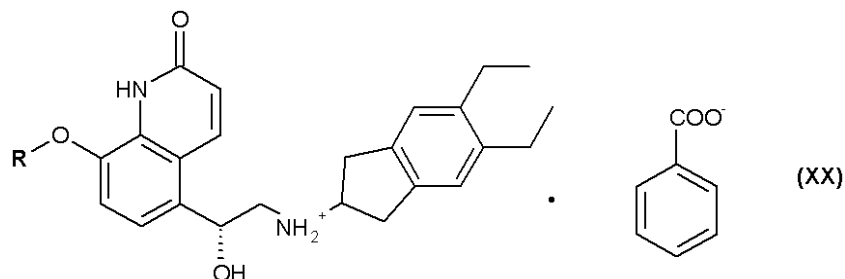
50

〔式中、Rは保護基であり；そしてA⁻はアニオンである。〕
 の塩を、単離し、結晶化する。アニオンは、工程(g)で使用する酸に対応する。工程(g)で使用する酸は、好ましくはカルボン酸、例えば安息香酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、または酒石酸；または鉱酸、例えば塩酸である。最も好ましくは、工程(g)で使用する酸は安息香酸である。

【0101】

式(V)の塩は、好ましくは式(XX)

【化21】



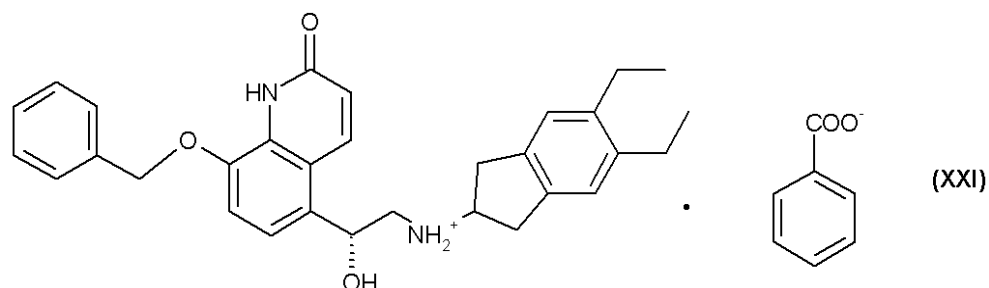
10

〔式中、Rは保護基である。〕
 の安息香酸塩である。

【0102】

より好ましくは、式(XX)の安息香酸塩は、式(XXI)

【化22】



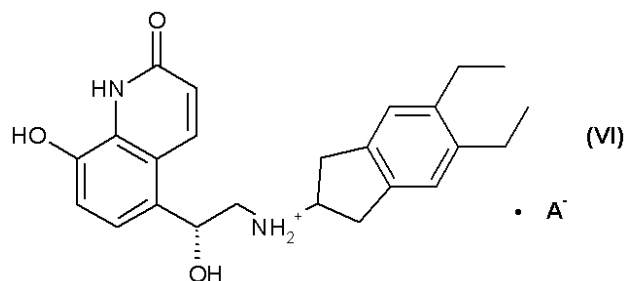
20

の安息香酸塩である。

【0103】

工程(i)において、式(V)の塩上の保護基を、溶媒の存在下除去し、式(VI)

【化23】



30

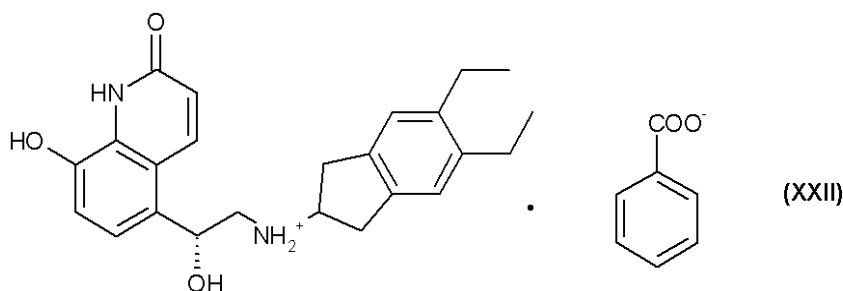
40

〔式中、A⁻はアニオンである。〕
 の塩を形成する。

【0104】

式(VI)の塩は、好ましくは式(XXII)

【化 2 4】



の安息香酸塩である。

10

【0105】

保護基の除去は当業者に既知であり、保護基のタイプに依存する。保護基がベンジルである一つの態様において、式(V)の塩上のベンジル基を除去するための好ましい方法は、同塩を、触媒の存在下水素で処理することである。好ましい触媒は、パラジウム、水酸化パラジウム、パラジウム/活性炭素、パラジウム/アルミナ、パラジウム/炭素粉末、白金、白金/活性炭素およびRaneyTMニッケルを含む。触媒の組み合わせも使用してよい。最も好ましくは、触媒はパラジウム/活性炭素である。

【0106】

保護基がt-ブチルジメチルシリルである一つの態様において、式(V)の塩上のt-ブチルジメチルシリル基を除去するための好ましい方法は、同塩を、t-ブチルアンモニウムフルオリドまたはフッ化カリウムで処理することである。

20

【0107】

工程(i)で使用する溶媒は、好ましくはアルキルアセテート、例えば、C₁-C₆-アルキルアセテート、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよび酢酸ブチル；低級アルキルアルキルアミン、例えば、C₁-C₆-アルキルアミン；アルコール、例えば、C₁-C₆-アルキルアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールおよびペンタノール；脂肪族C₆-C₁₂-炭化水素、例えば、イソオクタン、ヘプタン、ジメチルホルムアミド；芳香族性炭化水素、例えばトルエンおよびベンゼン；アセトニトリル；ヘテロ環、例えばテトラヒドロフラン；ジアルキルエーテル、例えば、ジイソプロピルエーテル、2-メトキシエチルエーテル、およびジエチレンエーテル；酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、およびプロピオン酸；水性溶媒、例えば水；イオン性液体；および塩素系溶媒、例えば塩化メチレンから選択する。溶媒の組み合わせも使用してよい。より好ましくは、溶媒は酢酸または2-プロパノールである。

30

【0108】

工程(i)で使用する温度は、好ましくは約0 から約70 である。より好ましくは、温度は約10 から約50 ；および最も好ましくは約10 から約30 である。

【0109】

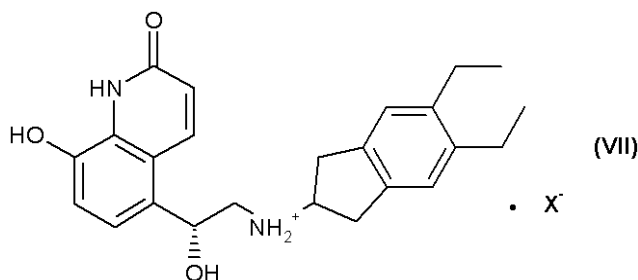
式(VI)の塩は、好ましくは5-[(R)-2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オン安息香酸塩である。

40

【0110】

工程(j)において、式(VI)の塩を、溶媒の存在下酸で処理し、式(VII)

【化 2 5】



〔式中、 X^- はアニオンである。〕

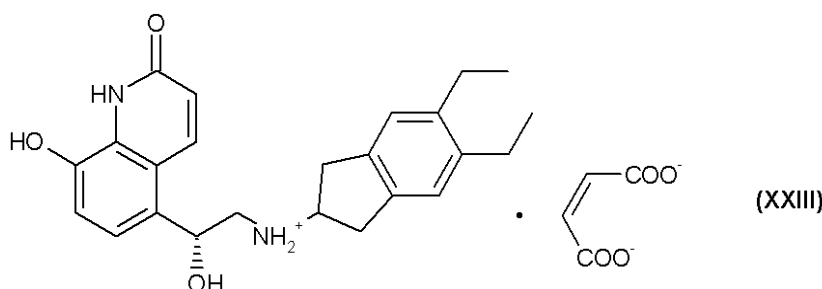
10

の塩を形成する。アニオンは、工程(j)で使用する酸に対応する。工程(j)で使用する酸は好ましくはカルボン酸、例えば安息香酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、または酒石酸である。最も好ましくは、工程(j)で使用する酸はマレイン酸である。

【0 1 1 1】

式(VII)の塩は、好ましくは式(XXIII)：

【化 2 6】



20

の 5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンマレイン酸塩である。

【0 1 1 2】

工程(j)で使用する溶媒は、好ましくはアルキルアセテート、例えば、 $C_1 - C_6$ - アルキルアセテート、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよび酢酸ブチル；アルコール、例えば $C_1 - C_6$ - アルキルアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールおよびペンタノール；ジメチルホルムアミド；芳香族性炭化水素、例えばトルエンおよびベンゼン；ジアルキルケトン、例えばアセトンおよびメチルイソブチルケトン；アセトニトリル；ヘテロ環、例えばテトラヒドロフラン；ジアルキルエーテル、例えば、ジイソプロピルエーテル、2 - メトキシエチルエーテルおよびジエチレンエーテル；酸、例えば酢酸およびプロピオン酸；水性溶媒、例えば水；イオン性液体；および塩素系溶媒、例えば塩化メチレンから選択する。溶媒の組み合わせも使用してよい。より好ましくは、溶媒はエタノールである。

30

【0 1 1 3】

工程(j)で使用する温度は、好ましくは約 0 から約 70 である。より好ましくは、温度は約 10 から約 60 ；および最も好ましくは約 20 から約 50 である。

40

【0 1 1 4】

本発明を、下記実施例により説明する。

【0 1 1 5】

実施例

実施例 1

5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンの製造

塩化アルミニウム(93.3 g、700 mmol、3.5 当量)を、1, 2 - ジクロロベンゼン(320 mL)に懸濁する。懸濁液を 20 - 25 に維持し、8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン(32.24 g、200 mmol、1.0 当量)を 5 回添加する(40 分、IT max. 25)。酢酸無水物(21.4 g、210 mmol、1.05 当量)をゆっくり添加し(

50

30分、IT max. 20)、添加漏斗を少量の1,2-ジクロロベンゼンで濯ぐ。懸濁液を30分、20-25で攪拌する。HPLCコントロールは、8-アセトキシ-(1H)-キノリン-2-オンへの完全な変換を示す。混合物をIT=80に加熱し、その間、頭隙を窒素流でパージする。HCl発生が、IT=40に到達すると認められる。反応混合物を、1時間、IT=80で攪拌する。HPLCコントロールは、5-アセチル-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オンへのほとんど完全な変換を示す(3.1%O-アセチル中間体、10.8%オルト-異性体)。反応混合物を、熱い(80)水(800mL)に注ぐ。水(100mL)を反応容器に添加し、還流温度にする。15分、還流温度の後、懸濁液を予めクエンチした懸濁液に添加する。混合物を15分、IT=80に維持し、次いで熱濾過する。黄色生成物を水(2×200mL、50)で濯ぎ、アセトン(50mL)で濯ぎ、次いで、一晚、真空下で70で乾燥させる。収量：33.32g(82.0%)。純度：95-97%。

【0116】

実施例2

5-アセチル-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オンの製造および精製

8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オン(32.24g、200mmol、1.0当量)を、1,2-ジクロロベンゼン(300mL)に懸濁する。懸濁液を20-25に維持し、塩化アルミニウム(93.3g、700mmol、3.5当量)を少しずつ添加する(30分、IT max. 25)。酢酸無水物(21.4g、210mmol、1.05当量)をゆっくり添加し(30分、IT max. 20)、添加漏斗を少量の1,2-ジクロロベンゼンで濯ぐ。懸濁液を30分、20-25で攪拌する。HPLCコントロールは、8-アセトキシ-(1H)-キノリン-2-オンへの完全な変換を示す。混合物をIT=80に加熱し、その間、頭隙を窒素流でパージする。HCl発生が、IT=40に到達すると認められる。反応混合物を1時間、IT=80で攪拌する。HPLCコントロールは、5-アセチル-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オンへのほとんど完全な変換を示す(1.8%O-アセチル中間体、7.2%オルト-異性体)。反応混合物をIT=90に加熱し、熱い(90)水(645mL)に注ぐ。水(100mL)を反応容器に添加し、還流温度にする。15分、還流温度の後、懸濁液を予めクエンチした懸濁液に添加する。混合物を15分、IT=80に維持し、熱濾過する。黄色生成物を水(2×200mL、50)で濯ぐ。粗生成物(70.1g)を酢酸(495mL)に懸濁し、懸濁液を30分、還流温度で加熱する。懸濁液をIT=20に冷却し、次いで濾過する。生成物を酢酸/水 1/1(60mL)で洗浄し、水(5×100mL)で洗浄し、その後真空下70で乾燥させて、表題化合物を75%収率(31.48g)および99.9%純度で得る。

【0117】

実施例3

5-アセチル-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オンの製造

5-アセチル-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オンを、3当量の塩化アルミニウムを3.5当量の塩化アルミニウムの代わりに使用する以外、実施例1に記載の方法に準じて製造する。表題化合物の収率は約84%である。

【0118】

実施例4

8-アセトキシ-(1H)-キノリン-2-オンからの5-アセチル-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オンの製造

8-アセトキシ-(1H)-キノリン-2-オン(6.1g、30mmol、1.0当量)を、1,2-ジクロロベンゼン(80mL)に懸濁する。懸濁液を80に暖め、塩化アルミニウム(12.0g、90mmol、3.0当量)を少しずつ添加する。反応物を1時間、IT=80で攪拌する。HPLCコントロールは、5-アセチル-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オンへのほとんど完全な変換を示す。反応混合物を熱い(80)水(100mL)に注ぐ。水(30mL)を反応容器に添加し、次いで還流温度にする。15分、還流温度の後、懸濁液を予めクエンチした懸濁液に添加する。混合物を15分、IT=80に維持し、

次いで熱濾過する。黄色生成物を水(2 × 50 mL、50)で濯ぎ、次いで、一晚、真空下80 で乾燥させる。収量：4.32 g(79.0%)。純度：95%。

【0119】

実施例 5

5 - アセチル - 8 - ベンジルオキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンの製造

粗5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン(8.13 g、40 mmol、1.0当量)を、N - N,ジイソプロピルエチルアミン(6.46 g、50 mmol、1.25当量)およびアセトン(64 mL)に添加する。懸濁液を還流温度に加熱し、水(8.2 mL)を添加する。臭化ベンジル(7.52 g、44 mmol、1.10当量)を滴下し、反応物を6 - 7時間、すべての出発物質が反応するまで還流温度に維持する。水(20 mL)をIT = 58 で添加し、混合物を20 - 25 に冷却する。生成物を濾過し、アセトン/水(1/1、2 × 8.5 mL)、次いで水(4 × 8 mL)で洗浄する。粗生成物を、一晚、真空下(60)で乾燥させる。収量：10.77 g(91.7%)。粗生成物の純度：99.5%。生成物をアセトン/水から再結晶してよい。

10

【0120】

実施例 6

5 - (α - クロロアセチル) - 8 - (フェニルメトキシ) - (1H) - キノリン - 2 - オンの製造

メカニカルスターラー、温度計、添加漏斗および還流冷却器を備えた3 L、4首フラスコに40 g 8 - (フェニルメトキシ) - 5 - アセチル - (1H) - キノリン - 2 - オンおよび800 mL 酢酸を、窒素雰囲気下入れる。この黄色溶液に、94.93 g ベンジル - トリメチルアンモニウムジクロロヨウ素酸および400 mL 酢酸を添加する。得られた懸濁液を攪拌下、内部温度65 - 70 まで加熱する。混合物をその温度で、工程間コントロールが、5 - クロロアセチル - 8 - フェニルメトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンへの完全な変換を示すまで攪拌する。次いで、混合物を40 - 45 の内部温度に冷却する。30 - 60分以内に、600 mL 水を添加する。得られた懸濁液を室温で30 - 60分攪拌し、次いで濾過する。固体残渣を200 mL 水で数回洗浄し、次いで、メカニカルスターラー、温度計、添加漏斗および還流冷却器を備えた3 L、4首フラスコ中の2000 L 酢酸エチルに添加する。この混合物を還流温度に加熱し、15分還流する。混合物を0 - 2 の内部温度に冷却し、その内部温度で2時間攪拌する。混合物を濾過し、250 mL 水で数回洗浄し、一晚、真空で、60 で乾燥させて、表題化合物を39.64 gの収量で得る。

20

30

【0121】

実施例 7

8 - (フェニルメトキシ) - 5 - ((R) - 2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンの製造

メカニカルスターラー、温度計、添加漏斗および還流冷却器を備えた乾燥させた3 L、4首フラスコに50 g 8 - (フェニルメトキシ) - 5 - (α - クロロアセチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンおよび600 mL 乾燥THFをN₂下で入れる。次いで、15 mLの(R) - テトラヒドロ - 1 - メチル - 3,3 - ジフェニル - (1H,3H) - ピロロ[1,2 - c][1,3,2] - オキシアザポールのトルエン中の1モル溶液を添加する。混合物を0 - 2 の内部温度に冷却し、0 - 2 の内部温度を維持しながら、153 mLのBH₃のTHF中の1モル溶液を、1 - 2時間にわたり添加する。反応物をさらに1時間、内部温度0 - 2 で攪拌し、次いで、65 mL メタノールの添加によりクエンチする。得られた溶液を25 に暖め、250 mLの容量まで濃縮する(50 / 200 mbar)。この濃縮物に、713 mL 水および37 g HCl 37%の混合物を添加する。添加中に8 - (フェニルメトキシ) - 5 - ((R) - 2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンが、ほとんど無色の沈殿として沈殿する。得られた懸濁液を30分、25 で攪拌し、濾過し、220 mL 水で数回洗浄する。真空で、50 での12時間の乾燥により、4

40

50

7.41 g の 8 - (フェニルメトキシ) - 5 - ((R) - 2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンを、わずかに黄色がかった粉末として得る。

【0122】

実施例 8

8 - (フェニルメトキシ) - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンの製造

メカニカルスターラー、温度計、添加漏斗および還流冷却器を備えた 3 L、4 首フラスコに、50 g 8 - (フェニルメトキシ) - 5 - ((R) - 2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オン、52.42 g 炭酸カリウム、2500 mL アセトンおよび 25 mL 水を入れる。混合物を攪拌下に還流温度に加熱する。還流を、5 - 10 時間、工程間コントロールが 8 - フェニルメトキシ - 5 - ((R) - 2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンの 8 - フェニルメトキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンへの完全な変換を示すまで維持する。反応が完了したら、熱い (45 - 50) 反応混合物を濾過して、無機塩を除去する。残渣を数回アセトンで洗浄し、合わせた母液およびアセトン洗液を 450 mL の容量まで濃縮する。得られた懸濁液に、235 mL ヘプタンを 25 で添加し、懸濁液を 0 - 2 の内部温度に冷却し、その温度で 2 - 3 時間攪拌する。濾過および洗浄により、粗 8 - フェニルメトキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンを得て、それをトルエンから再結晶する。これにより、36.7 g 8 - (フェニルメトキシ) - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンを、ほとんど無色の固体として得る。

【0123】

実施例 9

5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - フェニルメトキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン安息香酸塩の製造

メカニカルスターラー、温度計、添加漏斗および還流冷却器を備えた 1 L、4 首フラスコに、30.89 g の 2 - アミノ - 5,6 - ジエチルインダンおよびジエチレングリコールジメチルエーテルを入れる。この溶液に、36.4 g の 8 - フェニル - メトキシ - 5 - (R) - オキシラニル - 1H - キノリン - 2 - オンを添加する。得られた懸濁液を 110 の温度に加熱し、その温度で 15 時間攪拌する。得られた褐色溶液を 70 に冷却する。70 で、210 mL のエタノールを添加し、続いて 140 mL のエタノール中の 30.3 g の安息香酸の溶液を添加する。溶液を 45 - 50 に冷却し、種晶を添加する。懸濁液を 0 - 5 に冷却する。粗 8 - フェニルメトキシ - 5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1H - キノリン - 2 - オン安息香酸塩を濾過により単離し、150 mL のエタノールで 3 回洗浄する。湿った濾過ケーキを、1400 mL のエタノールからの再結晶により精製し、それにより 50.08 g の純粋な 8 - フェニルメトキシ - 5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1H - キノリン - 2 - オン安息香酸塩を白色結晶性粉末として得る。

【0124】

実施例 10

5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オンマレイン酸塩の製造

1 L 水素化容器に、40 g の 8 - フェニルメチル(methyl)オキシ - 5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 1H - キノリン - 2 - オン安息香酸塩および 400 mL の酢酸を入れる。パラジウム / 炭素 5 % (5.44 g) を添加し、反応塊を 2 - 8 時間、5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1H - キノリン - 2 - オンに完全に変換するまで水素化する。混合物を濾過助剤のパッドで濾過する。濾液を 50 - 60 で真空下 (100 mbar)、70 - 90 mL の容量まで濃縮する。この残渣を 400 mL のエタノールに溶解し、50 - 60 に加熱する。11.6 g マレイン酸の 24 mL エタノール溶液を添加し、得られた透明溶液を、50 の内部温度で、350 mg 粉碎 5 - [(R)

- 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンの 20 mL イソプロパノール溶液で種晶添加する。生成物を、0 - 5 にゆっくり冷却させることにより結晶化する。濾過および 50 mL のエタノール、続く 25 mL のイソプロパノールでの洗浄により、65 g 粗 5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンマレイン酸塩を得、それをさらに 1.36 L のエタノールからの結晶化により精製する。これにより、24.3 g 純粋 5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オンマレイン酸塩を、白色結晶性粉末として得る。

【0125】

10

実施例 11

5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンの異なる塩の純度および収量

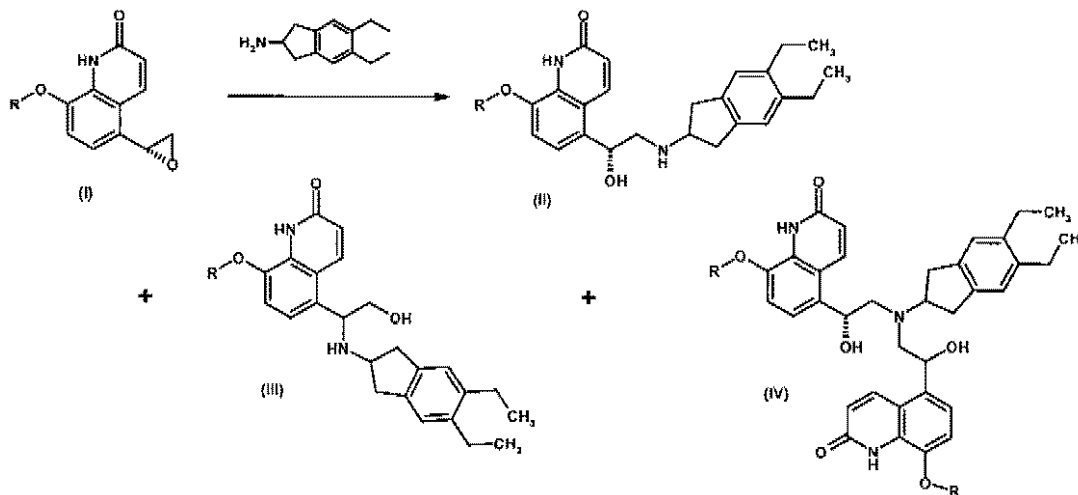
メカニカルスターラー、温度計、添加漏斗および還流冷却器を備えた 1 L、4 首フラスコに、30.89 g の 2 - アミノ - 5, 6 - ジエチルインダンおよびジエチレングリコールジメチルエーテルを入れる。この溶液に、各 36.4 g の 8 - フェニル - メトキシ - 5 - (R) - オキシラニル - 1 H - キノリン - 2 - オンを添加する。得られた懸濁液を 110 の温度に加熱し、その温度で 15 時間攪拌する。得られた褐色溶液を 70 に冷却する。

【0126】

反応を下記の通り行う：

20

【化 27】



30

〔式中、R は B z である。〕

HPLC で測定して、反応混合物は 68.7 % の式 (II) の化合物、7.8 % の式 (III) の化合物、および 12.4 % の式 (IV) の化合物を含む。反応混合物を等量に分け、各部分を個々に安息香酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸および塩酸で処理する。結果を、下記表 1 に要約する：

【表 1】

40

表 1

塩	純度[% (面積)]	収率[%]
安息香酸塩	96	60
マレイン酸塩	98	28
フマル酸塩	97	48
コハク酸塩	98	30
酒石酸塩	98	25
塩酸塩	87	25

50

【 0 1 2 7 】

表 1 に示すように、収率は 8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1 H) - キノリン - 2 - オンの量に基づき、純度は式 (I I) の塩に基づき、H P L C で測定する。

フロントページの続き

(72)発明者 ゲルハルト・ペン

スイス、ツェーハー - 4 1 0 4 オーバーヴィル、イム・ローグラーベン 2 8 番

(72)発明者 ハンスペーター・シリング

スイス、ツェーハー - 4 1 0 3 ボットミンゲン、ファルケンシュトラッセ 1 2 番

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 特開昭 5 8 - 0 9 6 0 2 2 (J P , A)

特開昭 5 0 - 1 0 6 9 7 2 (J P , A)

スペイン国発明特許第 5 4 9 5 7 5 (E S , A 1)

スペイン国発明特許第 5 1 9 3 8 4 (E S , A 1)

国際公開第 9 5 / 0 2 5 1 0 4 (W O , A 1)

国際公開第 0 0 / 0 7 5 1 1 4 (W O , A 1)

特表 2 0 0 6 - 5 1 9 2 0 6 (J P , A)

国際公開第 0 2 / 0 4 5 7 0 3 (W O , A 1)

AMLAIKY N , EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , フランス , EDITIONS SCIENTIFIQUE EL
SEVIER , 1 9 8 4 年 , V19 N4 , P341-346

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 215/26

A61K 31/4704

A61P 11/06

A61P 11/08

A61P 43/00

WPI

CAplus(STN)

CASREACT(STN)

REGISTRY(STN)

化学書資料館