

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4724337号
(P4724337)

(45) 発行日 平成23年7月13日(2011.7.13)

(24) 登録日 平成23年4月15日(2011.4.15)

(51) Int. Cl.		F I	
CO7D 215/14	(2006.01)	CO7D 215/14	
CO7D 215/18	(2006.01)	CO7D 215/18	
CO7D 401/12	(2006.01)	CO7D 401/12	
CO7H 17/08	(2006.01)	CO7H 17/08	B

請求項の数 12 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願2001-506992 (P2001-506992)	(73) 特許権者	391008788
(86) (22) 出願日	平成12年6月15日(2000.6.15)		アボット・ラボラトリーズ
(65) 公表番号	特表2003-503388 (P2003-503388A)		ABBOTT LABORATORIES
(43) 公表日	平成15年1月28日(2003.1.28)		アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/016404		パーク アボット パーク ロード 10
(87) 国際公開番号	W02001/000582		0
(87) 国際公開日	平成13年1月4日(2001.1.4)	(74) 復代理人	100161997
審査請求日	平成19年4月12日(2007.4.12)		弁理士 横井 大一郎
(31) 優先権主張番号	60/141,042	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成11年6月24日(1999.6.24)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100105131
			弁理士 井上 満

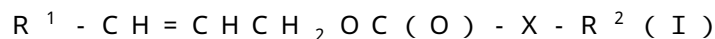
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリン置換カルボネート及びカルバメート誘導体の調製

(57) 【特許請求の範囲】

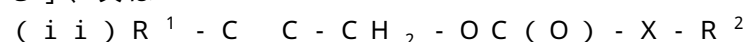
【請求項1】

式

[ここで、R¹は水素、並びに

- (i) アルキル、
- (ii) アルコキシ、
- (iii) アリール、
- (iv) ニトロ、及び

(v) ハロのうちの1個以上で置換されていてもよいキノリルより独立に選択され、

R²はC₁~C₁₀アルキルであり、Xは-O-又は-NR³であり、R³は水素、C₁~C₆アルキル、もしくはアリールであるか、又はR²と共に芳香族もしくは非芳香族の環を形成している]の化合物を調製する方法であって、(a) (i) R¹ - C - CCH₂OR⁴ [ここで、R⁴は水素又はヒドロキシ保護基である]、又は

より選択される中間体を調製するステップ、

(b) ステップ(a)で得られた中間体を還元するステップであって、場合により脱保護するステップ、及び

10

20

(c) 場合によりステップ (b) で得られた化合物をアシル化試薬とカップリングさせるステップを含む方法。

【請求項 2】

R^2 がイソプロピル又は t - ブチルである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

式 $R^1 - C \quad CCH_2OR^4$ の中間体が、ハロキノリンを、式 $H C \quad CCH_2OR^4$ [ここで、 R^4 は水素又はヒドロキシ保護基である]、プロパルギルアルコール又は置換されたプロパルギルアルコールと反応させるステップを含む方法により得られる、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 4】

ステップ (a) で得られた式 $R^1 - C \quad CCH_2OR^4$ 又は $R^1 - C \quad C - CH_2 - OC(O) - X - R^2$ により表される中間体が、接触部分水素化法により還元される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記中間体が、水素ガスと、パラジウム触媒及び白金触媒より選択される金属触媒とで処理される、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

前記中間体が、水素化アルミニウム試薬と、パラジウム触媒及び白金触媒より選択される金属触媒で処理される、請求項 4 記載の方法。

20

【請求項 7】

水素化アルミニウム試薬が、単独の、又は $AlCl_3$ と組み合わせられた水素化リチウムアルミニウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、及びトルエン中のナトリウムビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムヒドリドからなる群より選択される、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

式 $R^1 - C \quad CCH_2OC(O) - X - R^2$ の化合物が、 $R^1 - C \quad CCH_2OR^4$ の中間体をアシル化試薬とカップリングさせることにより得られる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

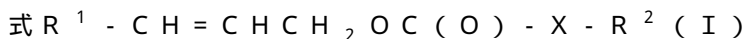
式



[式中、 R^1 は (i) アルキル、(ii) アルコキシ、(iii) アリール、(iv) ニトロ、及び (v) ハロより選択される置換基 1 個以上で置換されていてもよいキノリルであり； R^2 は $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、 X は - O - 又は - NR^3 であり、 R^3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくはアリールであるか、又は R^2 と共に芳香族もしくは非芳香族の環を形成している] である化合物。

30

【請求項 10】



[X は - O - 又は - NR^3 であり、

R^1 は水素、並びに

- (i) アルキル、
- (ii) アルコキシ、
- (iii) アリール、
- (iv) ニトロ、及び

(v) ハロより選択される置換基 1 個以上で置換されていてもよいキノリルより独立に選択され、

R^2 は $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

R^3 は水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、又は R^3 は R^2 と共に芳香族もしくは非芳香族の環を形成している] の化合物を調製する方法であって、

40

(a) 式 $R^1 - C \quad C - CH_2 - OC(O) - X - R^2$ の化合物を調製するステップ、

50

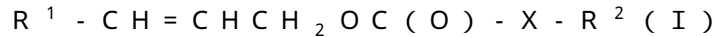
(b) ステップ (a) で得られた化合物を水素化するステップ、及び
 (c) 場合によりステップ (b) で得られた化合物をアシル化試薬とカップリングさせるステップ
 を含む方法。

【請求項 11】

アシル化試薬がジ-tert-ブチルジカルボネートである、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

式



[ここで、X は -O- 又は -NR³ であり、

R¹ は

- (i) アルキル、
- (ii) アルコキシ、
- (iii) アリール、
- (iv) ニトロ、及び
- (v) 八口より選択される置換基 1 個以上で置換されていてもよいキノリルであり、

R² は C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

R³ は水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであるか、又は R³ は R² と共に芳香族もしくは非芳香族の環を形成している]

を有する化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本願は、1999年6月24日出願の米国仮出願第60/141,042号に基づく優先権を主張する。

【0002】

(発明の技術分野)

本発明は、6-O-置換マクロライド抗生物質の合成における重要な中間体を提供する、キノリン置換カルボネート及びカルバメート誘導体の調製に関する。1つの面において、本発明は、キノリル置換カルボネート又はカルバメート化合物を調製するための方法、及びアルケノール誘導体を経由して化合物を調製するための方法に関する。他の態様では本発明は、キノリンカルボキシアルデヒド(carboxaldehyde)又はその誘導体を経由したカルボネート及びカルバメート化合物の調製に関する。

【0003】

(発明の背景)

6-O-メチルエリスロマイシンA(クラリスロマイシン)は、米国特許第4,331,803号に開示されている強力なマクロライド抗生物質である。

【0004】

クラリスロマイシンを作成する方法は、一般に、エリスロマイシンAを出発物質として開始する4ステップからなる手法であると考えられる。

【0005】

ステップ1: 場合により、9-オキシ基をオキシムへ変換

ステップ2: 2'及び4"ヒドロキシ基を保護

ステップ3: 6-ヒドロキシ基をメチル化、及び

ステップ4: 2'、4"、及び9位を脱保護。

【0006】

クラリスロマイシンの発見以降、新規なマクロライド抗生物質化合物が発見され、1997年7月3日出願の共有(commonly owned)の米国特許第5,886,549号に開示されている。化合物は、一般に、既知の方法により調製される。しかしながら、メチル基以外の置換基による6位の置換は、達成が容易でなく、副反応、副生成物、及び低収率を伴う。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

最近の発達は、6 - ヒドロキシ基をアルキル化するための、より効率的で高純度の合成を提供する。新規な方法は、エリスロマイシン誘導体の6位におけるメチル以外の置換基を可能にする。共有の米国特許出願第60 / 1 4 9 , 9 6 8号は、カルボネート又はカルバメート誘導体を使用したパラジウム触媒法を含む、6 - O - 置換エリスロマイシン誘導体を調製するための方法、及び6 - O - 置換エリスロマイシンケトライドを調製するための方法を開示している。

【 0 0 0 8 】

カルボネート及びカルバメート誘導体の調製は、多様なキノリン置換中間体の使用を含む。Chem. Pharm. Bull., 1979, 27(1), 270 - 273には、3 - (3 - キノリル) - 2 - プロピン - 1 - オールの合成が記載されている。しかしながら、キノリン置換カルボネートもしくはカルバメート誘導体、又はそれらを調製する方法の報告は知られていない。

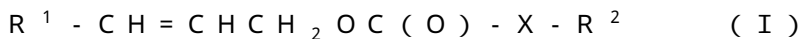
【 0 0 0 9 】

(発明の開示)

カルボネート、好ましくはt - ブチルカルボネート又はカルバメート化合物を得るためのキノリン置換中間体を調製するための様々な方法が開示される。本明細書に記載され特許請求の範囲に記載された方法は、適当な中間化合物として、アルコール、エステル、アセタール、アルデヒド、及びカルボン酸を使用する。中間化合物は、キノリン置換アルケノールを得るための適当な基質を提供するか、又は中間体は本発明のカルボネート又はカルバメート誘導体を得るため直接水素化される。

【 0 0 1 0 】

1つの面において、本発明は、式：



[ここで、R¹は水素、並びに

(i) アルキル、

(ii) アルコキシ、

(iii) アリール、

(iv) ニトロ、及び

(v) ハロのうちの1個以上で置換されていてもよいキノリルより独立に選択され、

R²はC₁ ~ C₁₀アルキルであり、Xは - O - 又は - NR³であり、R³は水素、C₁ ~ C₆アルキル、もしくはアリールであるか、又はR²と共に芳香族もしくは非芳香族の環を形成している]の化合物を調製する方法に関する。本方法は、

(a) (i) R¹ - C - CCH₂OR⁴ [ここで、R⁴は水素又はヒドロキシ保護基である]、

(ii) R¹ - CH = CHC(O)OR⁵ [ここで、R⁵はC₁ ~ C₆低級アルキルである]、

(iii) R¹ - CH = CHCH(OR⁶)(OR⁷) [ここで、R⁶及びR⁷は、独立に、C₁ ~ C₆低級アルキルである]、

(iv) R¹ - CH = CHC(O)OH、

(v) R¹ - CH = CHCHO、

(vi) R¹ - C - C - CH₂ - OC(O) - X - R²

からなる群より選択される中間体を調製するステップを含み、

(b) ステップ(a)で得られた中間体を還元又は脱保護するステップを含み、

(c) ステップ(b)で得られた化合物をアシル化試薬とカップリングさせるステップを場合により含む。

【 0 0 1 1 】

中間体(i) ~ (v)を還元することにより、アルケノール誘導体を得ることができる。アルケノールは、アシル化試薬、例えばハロゲン化アシル、酸無水物、カルバモイルハロゲン化物、並びに芳香族及び非芳香族の複素環の酸誘導体とのカップリング反応を経て、

式 (I) の化合物を与える。中間体 (vi) は、直接ハロゲン化され、化合物 (I) を提供しうる。

【0012】

従って、アルケノールを経由して式 (I) の化合物を調製するための1つの方法は、一般に、

(a) 式 $R^1 - CH = CHCH_2OR^4$ [ここで、 R^1 及び R^4 は前記と同義である] の化合物を調製するステップを含み、

(b) ステップ (a) で得られた化合物を脱保護するステップを場合により含み、

(c) 式 $R^1 - CH = CHCH_2OH$ の化合物をアシル化剤と反応させるステップを含む。

10

【0013】

式 (I) の化合物を調製するための別法は、

(a) 式 $R^1 - C \equiv C - CH_2 - OC(O) - X - R^2$ [ここで、 R^1 及び R^2 は前記と同義である] の化合物を調製するステップ、及び

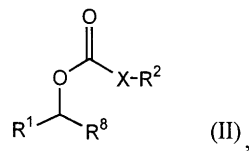
(b) ステップ (a) で得られた化合物を水素化するステップを含む。

【0014】

他の態様では本発明は、

【0015】

【化8】



20

[R^1 、 R^2 、及び X は前記と同義であり、 R^8 は

(i) $-CH = CH - R^{11}$ [ここで、 R^{11} は水素又はアルキルである]、及び

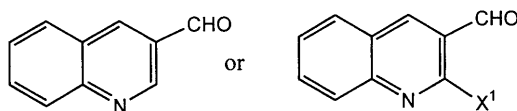
(ii) $-C \equiv C R^{11}$

からなる群より選択される] の化合物を調製する方法に関する。本方法は、

(a) 式

【0016】

【化9】



[ここで、 X^1 はハライドである] の化合物を、式 $R^8 - M$ 又は $R^8 - M - X^1$ [ここで、 R^8 及び X^1 は前記と同義であり、かつ M は金属である] の有機金属化合物及びアシル化試薬と反応させるステップを含み、

(b) R^8 がアルキニル又は置換されたアルキニルであるステップ (a) で得られた化合物を水素化し、 R^8 がアルケニル又は置換されたアルケニルである対応する化合物を得るステップを場合により含む。

40

【0017】

本発明のさらにもう1つの面は、前記定義のような式 (I) 又は (II) の化合物の調製に関する。

【0018】

さらに他の態様では本発明は、

(a) $R^1 - CH = CHC(O)OR^5$ 、

(b) $R^1 - CH = CHCH(OR^6)(OR^7)$ 、

(c) $R^1 - CH = CHC(O)OH$ 、

(d) $R^1 - CH = CHCHO$ 、

50

(e) $R^1 - C \equiv C - CH_2 - OC(O) - X - R^2$ 、及び

(f) $R^1 - CH = CHCH_2OH$ [ここで、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同義である]より選択される化合物に関する。

【0019】

本発明の方法は、エリスロマイシン誘導体、例えばマクロライド抗生物質及びエリスロマイシンケトライド化合物の合成における中間体として有用なカルボネート又はカルバメート化合物を提供する。式(I)又は(II)の化合物は、6-O-キノリル置換プロペニル置換基を有する6-O-置換エリスロマイシン誘導体の調製に適している。

【0020】

(発明の詳細な説明)

多数の用語が、本発明の特定の要素を示すために本明細書において使用される。そのように使用される場合、以下のような意味が意図される。

【0021】

「低級アルキル」又は「アルキル」なる用語は、本明細書において使用されるように、直鎖状又は分岐状の飽和炭化水素ラジカルをさす。「 $C_x \sim C_y$ アルキル」及び「 $C_x \sim C_y$ 」[ここで、 x 及び y は各々1~20の整数である]は、 x 及び y により示されるような数の炭素を含有するアルキル基を意味し、例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」なる用語は、1~6個の炭素原子を含有する直鎖状又は分岐状の飽和炭化水素ラジカルをさす。低級アルキル又はアルキル基の例には、これらに限定されないが、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、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル等が含まれる。

【0022】

「アルケニル」なる用語は、本明細書において使用されるように、2~6個の炭素原子を含有し、かつ少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を保有する直鎖状又は分岐状の炭化水素ラジカルをさす。アルケニルラジカルの例には、ビニル、アリル、2-又は3-ブテニル、2-、3-、又は4-ペンテニル、2-、3-、4-、又は5-ヘキセニル等、及びそれらの異性型が含まれる。

【0023】

「アルキニル」なる用語は、本明細書において使用されるように、2~6個の炭素原子を含有し、かつ少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を保有する直鎖状又は分岐状の炭化水素ラジカルをさす。アルキニルラジカルの例には、エチニル、プロバルギル、プロピリジン(propylidyne)等、及びそれらの異性型が含まれる。

【0024】

「極性非プロトン性溶媒」なる用語は、これらに限定されないが、 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、ヘキサメチルリン酸トリアミド、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、酢酸エチル等、又はそれらの混合物を含む、容易に除去されるプロトンに欠く極性の有機溶媒をさす。

【0025】

「アシル化試薬」なる用語は、これらに限定されないが、ハロゲン化アシル、酸無水物、カルバモイルハロゲン化物(carbamoyl halides)、芳香族及び非芳香族の複素環の酸誘導体等を含む、求核性の部位にアシル基又はカルバモイル基を置くことができる置換基をさす。アシル化試薬の例には、これらに限定されないが、 t -ブチルジカルボネート、 t -イソプロピルジカルボネート、クロロギ酸 t -ブチル(市販されていない)、2-(t -ブトキシカルボニル-オキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル、 N - t -ブトキシ-カルボニルオキシスクシンイミド、1-(t -ブトキシカルボニル)-イミダゾール、ジシクロヘキシルカルバモイルクロリド、ジフェニルカルバモイルクロリド、ジイソプロピルカルバモイルクロリド、モルホリン酸塩化物(morpholine acid chloride)、カルボニルジイミダゾール等が含まれる。

10

20

30

40

50

【0026】

1999年6月24日出願の共有の米国特許出願第60/140,968号は、置換又は非置換のアリルカルボネート又はカルバメート誘導体の、マクロライドコア、特にケトライドコアとのカップリングに関する、6-O-置換マクロライド誘導体を調製するための方法を記載している。その方法は、置換又は非置換のアリルカルボネート又はカルバメート置換基を、親化合物コアへと導入する、利用可能な多数の合成法のうちの1例である。

【0027】

中間体を調製し、対応するカルボネート又はカルバメート化合物をそれらから調製するための多数の方法が、本明細書に記載される。方法の例は、スキーム1~7に従うが、それは、本発明の方法を例示するためのものであり、決して本発明の範囲を制限するものではない。スキームに記載された化合物の異性型は、特許請求の範囲に記載された発明の範囲に包含されるものと企図され、みなされる。開示された実施態様に対する様々な変化及び修飾が、当業者には明らかとなろう。そのような変化及び修飾は、本発明の範囲内であり、本発明の本旨及び範囲を逸脱することなくなされう。

10

【0028】

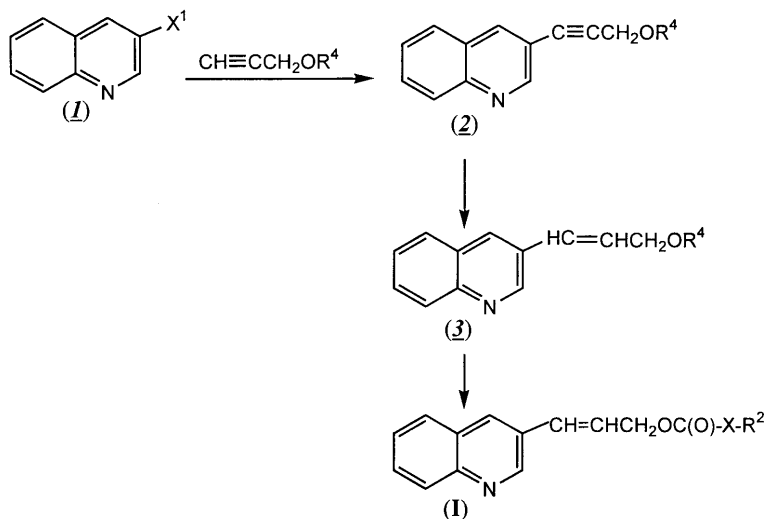
アルケノール中間体を調製する1つ様式は、下記スキーム1に例示されるように、プロパルギルアルコールをハロキノリンとカップリングさせること、及びそれにより得られた化合物を対応するアルケノールへと還元することを含む。

【0029】

【化10】

20

スキーム1



30

【0030】

スキームIに従い、塩基及びパラジウム系触媒の存在下で、市販されているハロキノリン(1) [X^1 は臭素、塩素、又はヨウ素である]を、置換又は非置換のプロパルギルアルコールと反応させる。反応は20~100の温度で実施される。好ましくは、温度は約25~90である。

40

【0031】

プロパルギルアルコールは非置換であるか、又はヒドロキシ保護基 R^4 で置換されている。保護基は多くの一般的に入手可能なヒドロキシ保護基のうちの1つであってよい。 R^4 のための典型的なヒドロキシ保護基には、これらに限定されないが、テトラヒドロピラニル、ベンジル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、ホルミル、アセチル、ピバリル、メシル、及びトシルが含まれる。保護基及びそれらが最も効率的である溶媒についての詳細な考察は、T. W. Greene及びP. G. M. WutsのProtective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Son, Inc

50

、 1999により提供されている。

【0032】

キノリンを基本とした出発物質の炭素少なくとも1個は、臭素、塩素、及びヨウ素からなる群より選択されるハライドで置換されており、例えば、プロモキノリン、クロロキノリン、及びヨードキノリンである。ハロキノリンは、場合により、これらに限定されないがアルキル、アルコキシ、アリール、及びニトロを含む、脂肪族又は芳香族の置換基、並びに窒素含有部分で置換されていてもよい。

【0033】

使用される触媒は、0価パラジウム種であるか、又はパラジウムトリフェニルホスフィンのような、当分野において既知の方法によりインシトゥで作製されるものである。例えば、Bellerら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995, 34 (17), 1848参照。パラジウム触媒は、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム、及びトリス(ジベンジリデンアセテート)ジパラジウムからなる群より選択されうる。

10

【0034】

酢酸パラジウム又はパラジウム炭素による処理は、助触媒、好ましくはホスフィンと共に使用された場合、容易に進行する。適当なホスフィンは、トリフェニルホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィン)メタン、ビス(ジフェニルホスフィン)エタン、ビス(ジフェニルホスフィン)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン、ビス(ジフェニルホスフィン)ペンタン、トリ(o-トリル)ホスフィン等より選択される。パラジウム触媒とホスフィンとの比率は、一般に、約1:1~1:8の範囲である。

20

【0035】

ハロゲン化銅のようなハロゲン化物、又はテトラブチルアンモニウムハロゲン化物又は硫酸水素テトラブチルアンモニウムのような相間移動触媒が、カップリング反応を増強するためパラジウム系触媒と共に使用されうる。好ましいハロゲン化銅は臭化銅及びヨウ化銅である。好ましくは、相間移動触媒は、テトラブチルアンモニウムブロミドである。

【0036】

本発明にとって有用な塩基は、有機又は無機の塩基である。無機塩基の例には、これらに限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム等、又はそれらの混合物が含まれる。有機塩基には、これらに限定されないが、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピロリジン、ピロール、トリエチルアミン等、又はそれらの混合物が含まれる。

30

【0037】

反応は、非プロトン性溶媒中で実施されうる。典型的な非プロトン性溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メチル-t-ブチルエーテル、トルエン、ヘプタン、アセトニトリル、及び酢酸エチルより選択される。好ましい溶媒は、アセトニトリル及びN,N-ジメチルホルムアミドである。

40

【0038】

反応を実施するための条件の例を、下記表1に記載する。

【0039】

【表1】

表1

アルコール	アミン	触媒/助触媒	温度	溶媒
プロパルギルアルコール	Et ₃ N	Pd (PPh ₃) Cl ₂	90°C	CuI, Et ₃ N
	(iPr) ₂ NH	Pd (PPh ₃) Cl ₂	75°C	CuI, EtOAc
	ピペリジン, nBu ₄ NBr	Pd (Oac) ₂ , PPh ₃	45°C	CH ₃ CN
	K ₂ CO ₃ , CuBr	10%Pd/C, PPh ₃	75°C	CH ₃ CN
	ピペリジン, nBu ₄ NBr	5%Pd/C, PPh ₃	50°C	CH ₃ CN

10

【0040】

上記表1の条件は、例示的なものであり、決して本発明の範囲を制限するためのものではない。

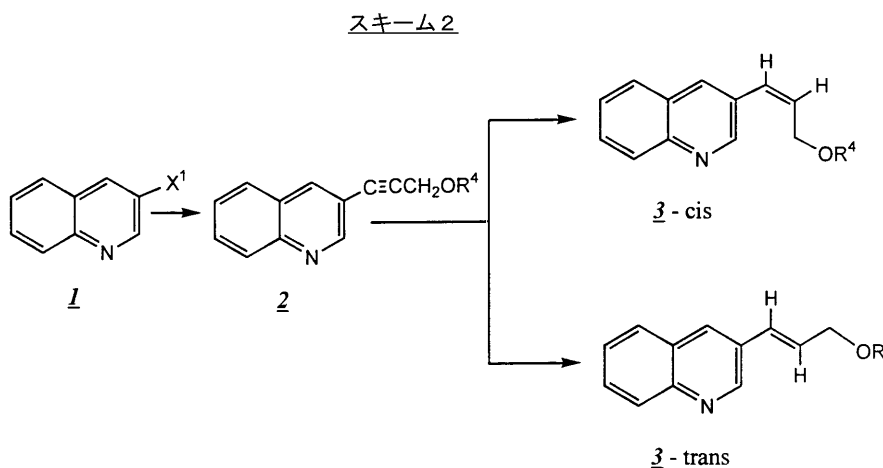
【0041】

カップリング反応より得られたアルキノール(2)を還元することにより、アルケノール(3)を得ることができる。以下に例示されるように、アルキノール(2)を、接触部分水素化又は水素化アルミニウム型試薬による還元のいずれかにより還元することにより、それぞれ、アルケノール中間体の*cis*及び*trans*の同位体を得ることができる。

【0042】

20

【化11】



30

【0043】

スキーム2において、アルケノールの*cis*異性体(3-*cis*)は、水素ガスを使用した接触部分水素化により、又はギ酸アンモニウム、ギ酸、ギ酸ベンジルトリエチルアンモニウム、ヒドラジン、シクロヘキサジエン等、もしくはそれらの混合物のような水素供与源を使用した接触転移(*transfer*)水素化により調製されうる。いずれの方法も、パラジウム、白金、又はニッケルのような金属触媒を利用する。部分水素化のための典型的な触媒には、これらに限定されないが、ビスジクロロトリフェニルホスフィンパラジウム(II)、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、パラジウム炭素、パラジウム-炭酸カルシウム、パラジウム-硫酸バリウム、ラネーニッケル、及び白金黒酸化物が含まれる。

40

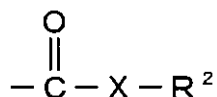
【0044】

ある種の添加剤は、接触部分水素化にとって適当であり、改善された収率で*cis*同位体を与えることができる。1つの適当な添加剤は、3,6-ジチア-1,8-オクタンジオールであるが、その他の様々な添加剤が水素化において使用されうる。

【0045】

アルキノールを水素化アンモニウム型試薬と反応させることにより、*trans*同位体(

50



[X 及び R² は前記と同義である] の基を、ヒドロキシ部分の酸素原子上に置く。カルボネート誘導体の調製に適したアシル化試薬は、典型的には、これらに限定されないが、ジ - t e r t - ブチルジカルボネート及びジ - イソプロピルジカルボネートを含む、ハロゲン化アシル及び酸無水物である。その他の試薬の例には、クロロギ酸 t - ブチル、2 - (t - ブトキシ - カルボニルオキシイミノ) - 2 - フェニルアセトニトリル、N - t - ブトキシカルボニルオキシ - スクシンイミド、及び 1 - (t - ブトキシ - カルボニル) イミダゾール等が含まれる。好ましいカルボネート、3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートを調製するためには、3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール中間体を、好ましくはジ - t e r t - ブチルジカルボネートで処理する。

10

【 0 0 5 3 】

式 (I) のカルバメート誘導体は、塩基の存在下で、アルケノールを、適当なカルバモイルクロリド又は芳香族もしくは非芳香族の窒素複素環の酸塩化物と反応させることにより調製される。カルバメート化合物を調製するためのアシル化試薬の例は、これらに限定されないが、ジシクロヘキシルカルバモイルクロリド、ジフェニルカルバモイルクロリド、ジイソプロピルカルバモイルクロリド、モルホリン酸塩化物、カルボニルジイミダゾール等を含む、カルバモイルハロゲン化物、並びに芳香族及び非芳香族の窒素含有複素環の酸誘導体より選択される。

20

【 0 0 5 4 】

非プロトン性溶媒は、前記のような群より選択される。好ましい溶媒はトルエンである。ジクロロメタンも、反応に適している。アルケノールの変換は、アルケノール出発物質に対して約 0 . 0 1 ~ 0 . 0 5 モル当量の相間移動試薬を反応混合物に添加した場合に、比較的容易に進行する。これらに限定されないが、n - テトラブチルアンモニウムハロゲン化物及び硫酸水素 n - テトラブチルアンモニウムを含む、極めて多様な相間移動試薬が、反応に適している。好ましい相間移動試薬は、硫酸水素 n - テトラブチルアンモニウムである。

30

【 0 0 5 5 】

又は、アルキノール (2) を、アシル化試薬とカップリングさせて、式 R¹ - C = C - C H₂ - O C (O) - X - R² [ここで、R¹ 及び R² は、前記と同義である] のカルボネート又はカルバメート中間体を得、それを還元して、式 (I) のアルケニルカルボネート又はカルバメート化合物を得ることができる。中間体を接触部分水素化により還元することにより、式 (I) の誘導体を得られる。好ましくは、中間体を、鉛で被毒された 5 % パラジウム - 炭酸カルシウム (リンドラー触媒、P d / C a C O₃ / P b) 及び水素ガスを使用して還元し、c i s 同位体 (3 - c i s) を得る。アルキノール出発物質 1 当量と反応させるリンドラー触媒の部は、約 0 . 0 0 5 ~ 0 . 2 重量 / 重量当量である。

40

【 0 0 5 6 】

カルボネートを調製するための 1 つの別法は、非プロトン性溶媒中でトリエチルアミンの存在下で、プロパルギルアルコール、ハロゲン化銅、より好ましくはヨウ化銅、及びジクロロビス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) によりハロキノリンを処理することに関する。それにより得られたアルキノールを、水素化又は R e d - A l 還元の方法により還元し、アルケノールを得、それをアシル化剤とカップリングさせることにより、所望の誘導体を得ることができる。

【 0 0 5 7 】

もう 1 つの好ましいアルキノール調製法は、プロパルギルアルコール、テトラブチルアンモニウムブロミド、及びホスフィンと組み合わせられた酢酸パラジウム又はパラジウム炭

50

素と、ハロキノリンを反応させることを含む。反応は、ピペリジンのような第2級アミン、又はアセトニトリル、又はTHFと水との混合物の存在下で達成される。Red-A1によるアルキノールの還元を、テトラヒドロフラン溶媒を用いて達成し、ジクロロメタン又はトルエン中の塩基及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム存在下で、得られたアルケノールを、ジ-tert-ブチルジカルボネートのようなアシル化試薬とカップリングさせる。

【0058】

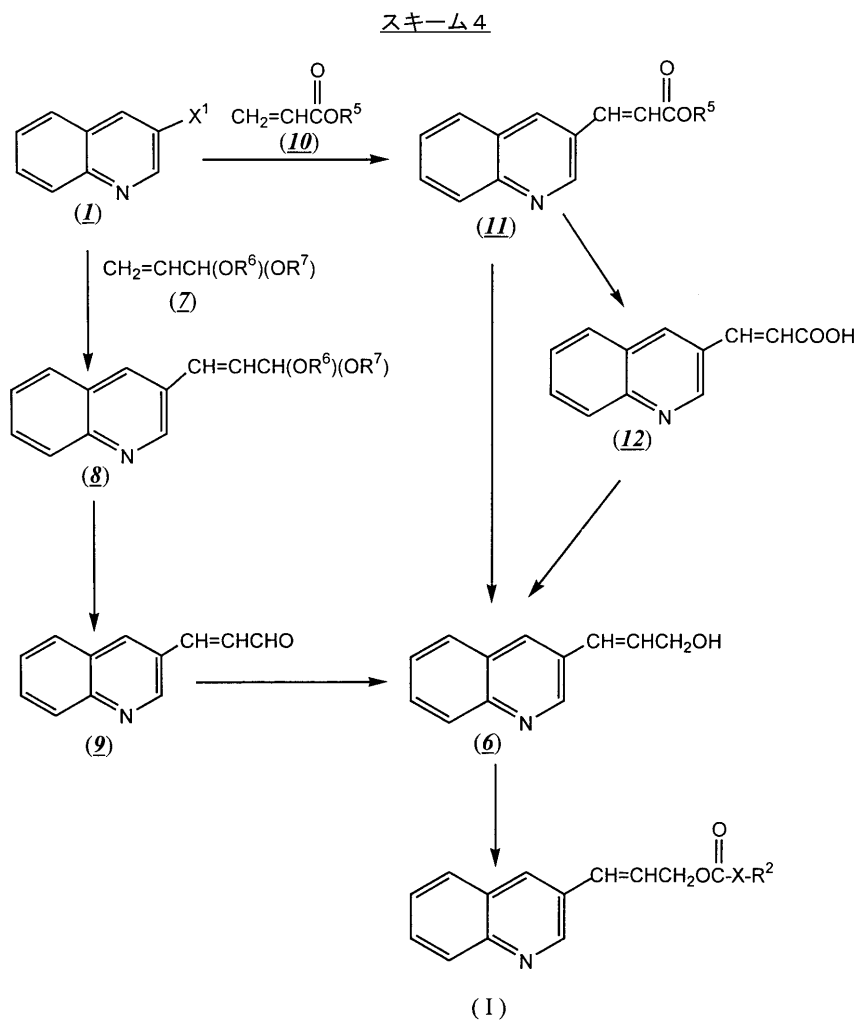
好ましくは、ハロキノリン出発物質は、3-ブロモキノリン又は3-ヨードキノリンより選択される。最も好ましいハロキノリンは、3-ブロモキノリンである。

【0059】

アルケノールを調製するためのその他の可能な方法は、以下のスキームに記載されるような、アクロレインアセタール又はビニルエステル試薬の使用を含む。

【0060】

【化14】



【0061】

スキーム4に例示されるように、塩基の存在下で、パラジウム触媒反応を介して、ハロキノリン(1)を、式CH₂=CHCH(OR⁶)(OR⁷) [ここで、R⁶及びR⁷は、独立に、C₁~C₆アルキルである]を有するアクロレインアセタール(7)とカップリングさせる。反応は、極性非プロトン性溶媒中で、約90~110の温度で実施される。

【0062】

プロパルギルアルコールのハロキノリンとのカップリングに適したパラジウム触媒を、出発物質のアクロレインアセタールとの反応にも使用することができる。カップリングに適

10

20

30

40

50

したアクロレインアセタールには、これらに限定されないが、アクロレインジメチルアセタール、アクロレインジエチルアセタール、アクロレインジイソプロピルアセタール、アクロレイン n -ジブチルアセタール、アクロレイン n -ジペンチルアセタール、アクロレインエチルメチルアセタール、アクロレインイソプロピルメチルアセタール等が含まれる。ハロキノリンに対する、使用されるアクロレインアセタールの部は、一般に、約1:1~4:1の範囲である。

【0063】

場合によっては、ホスフィン、酢酸パラジウム触媒と共に使用する。適当なホスフィンはスキーム1におけるアルキノールのカップリングのための前記のような群より選択される。好ましくは、アクロレインアセタールをハロキノリンとカップリングさせるためのホスフィンは、トリ(o -トリル)ホスフィンである。パラジウム触媒の部に対するホスフィンの部は、一般に、約1:1~8:1の範囲である。

10

【0064】

相間移動剤、好ましくは硫酸水素テトラブチルアンモニウムの添加により、カルボネートが得られる。

【0065】

無機又は有機の塩基が、反応に適しており、前記の群より選択される。反応は、前記のような非プロトン性溶媒中で実施される。

【0066】

それにより得られたカルボキシアルデヒドアセタール(8)[ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである]を酸で処理することにより、アクロレイン(9)が生成する。酸は、塩酸、硫酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸、 p -トルエンスルホン酸、ピリジニウム p -トルエンスルホン酸等、又はそれらの混合物より選択される、極めて多様な無機及び有機の酸より選択される。

20

【0067】

アクロレインの調製は、還元における、ボラン複合体試薬のような穏和な還元剤の使用を可能にする。ボラン複合体試薬によるアクロレインの還元により、アルケノールを得、それを前記のようにして式(I)のカルボネート又はカルバメート誘導体へと変換することができる。還元は、アルキノールとハロキノリンとのカップリングのための前記の群より選択される非プロトン性溶媒中で、室温で達成される。ボラン複合体試薬の例には、これらに限定されないが、ボラン-ジメチルスルフィド、ボラン-テトラヒドロフラン複合体、ボラン-ピリジン複合体、ボラン-モルホリン、ボラン-トリメチルアミン複合体、ボラン t -ブチルアミン、ボラン-N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ボランジメチルアミン、4-(ボラン-ジメチルアミノ)ピリジン、ボラン-4-エチルモルホリン、及びボラン-4-メチルモルホリンが含まれる。ボラン複合体約0.25~1当量を、3-(3-キノリル)アクロレイン1当量と反応させる。最も好ましいボラン複合体試薬は、ボラン t -ブチルアミンである。

30

【0068】

同様に、ボロヒドリド還元試薬が、反応に適している。典型的なボロヒドリド還元試薬は、ボラン、ボラン-メチルスルフィド、 $BF_3 \cdot OEt_2$ 又は $B(OMe)_3$ のような添加剤と組み合わされたボラン-メチルスルフィド、9-ボラビシクロノナン、ホウ水素化リチウム、単独の、又は $AlCl_3$ もしくは $TiCl_4$ と組み合わせられたホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化リチウム、及びホウ水素化カリウムより選択される。

40

【0069】

水素化アルミニウム還元試薬、例えば、単独の、又は $AlCl_3$ と組み合わされたジイソブチルアルミニウムヒドリド及び水素化アルミニウムリチウムも、還元に適している。

【0070】

3-(キノリル置換)-2-プロペン-1-アルキルエステル(11)[ここで、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである]を調製するため、パラジウムカップリング反応を、式 $CH_2 = CHC(O)OR^5$ [ここで、 R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ 低級アルキルである]のビニルエ

50

ステル(10)を使用して実施することもできる。ビニルエステル及び酢酸パラジウムによるハロキノリンの処理により、ホスフィンを使用することなくアルキルエステルが得られる。反応は、テトラブチルアンモニウムブロミド又はテトラブチルアンモニウムクロリドのような相間移動試薬が添加された塩基存在下の非プロトン溶媒中で実施される。

【0071】

反応に適したビニルエステルの例には、これらに限定されないが、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル等が含まれる。

【0072】

変換反応のためのアルケノール出発物質は、2つの手段のうちの1つでアルキルエステルから得られる。スキーム1における前記のような水素化アルミニウム試薬によるアルキルエステルの直接還元は、前記のような条件下でアルコールを与える。アルキルエステル1当量に対し約1~10モル当量の塩基により、室温で、アルキルエステル(11)を処理することにより、カルボン酸(12)を得、それをボロヒドリド又はボラン複合体還元剤のようなホウ素還元試薬により、穏和な還元条件下で、さらにアルコールへ還元することができる。

10

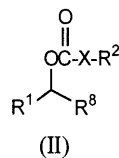
【0073】

様々な方法により、本発明のもう1つの面に従い記載される、第2のカルボネート誘導体が得られる。式

【0074】

【化15】

20



[R¹は、水素、並びに(i)アルキル、(ii)アルコキシ、(iii)アリール、(iv)ニトロ、及び(v)ハロのうちの1個以上で置換されていてもよいキノリルより独立に選択され、R²はC₁~C₁₀アルキルであり、Xは-O-又は-NR³[ここで、R³は水素もしくはC₁~C₆アルキルであるか、又はR²及びR³は共に芳香族又は非芳香族の環を形成している]であり、かつR⁸は-CH=CH-R¹¹-又は-C(R¹¹)₂-[ここで、R¹¹は水素又はアルキルである]である]は、マクロライド抗生物質及びケトライド化合物の6-O-アルキル化における中間体として使用されうる。エリスロマイシン誘導体の6-O-位アルキル化は、米国特許出願第60/140,968号に記載されたようにして、第1のカルボネートを使用した合成と同様にして達成される。

30

【0075】

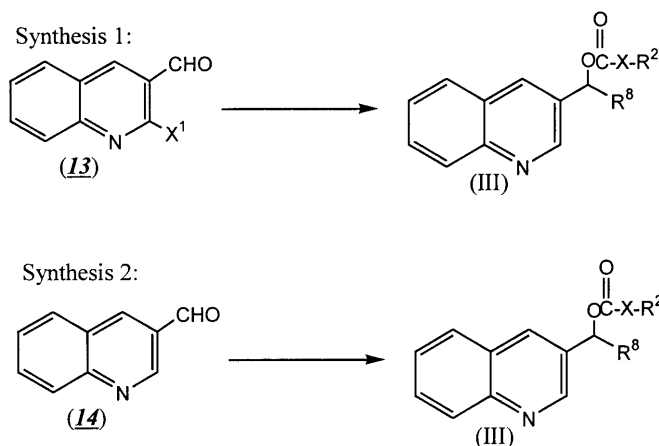
第2のカルボネート又はカルバメート誘導体は、少なくとも2つの合成のうちの1つにより調製されうる。1つの方法においては、2-ハロ-キノリン-3-カルボキシアリド出発物質を、有機金属試薬及びアシル化剤で処理することにより、所望の式の化合物が得られる。もう1つの方法においては、キノリンカルボキシアリドを、有機金属試薬と反応させ、続いて有機リチウム化合物で処理する。以下に例示されるように、化合物をアシル化試薬と反応させることにより、式(III)の化合物が得られる。

40

【0076】

【化16】

スキーム 5



10

【 0 0 7 7 】

2 - ハロ - 3 - キノリンカルボキシアルデヒド (1 3) を、有機金属試薬 $R^8 - M$ 又は $R^8 - M - X^1$ [ここで、 R^8 は前記と同義であり、 M は金属を表し、かつ X^1 はハロゲン化物である] と反応させ、アシル化剤で処理することにより、保護された第 2 のカルボネートが得られる。好ましくは、ハロキノリンカルボキシアルデヒドは、2 - ヨード - 3 - キノリンカルボキシアルデヒドである。有機金属試薬との反応は、非プロトン性溶媒中で達成される。有機金属試薬の例は、臭化ビニルマグネシウム、塩化ビニルマグネシウム等である。適当なりチウム試薬を、それにより得られた生成物と反応させ、続いて適当なアシル化試薬と反応させることにより、第 2 のカルボネートが得られる。

20

【 0 0 7 8 】

適当な有機リチウム試薬はアルキルリチウム試薬である。好ましいアルキルリチウム試薬は n - ブチルリチウムである。

【 0 0 7 9 】

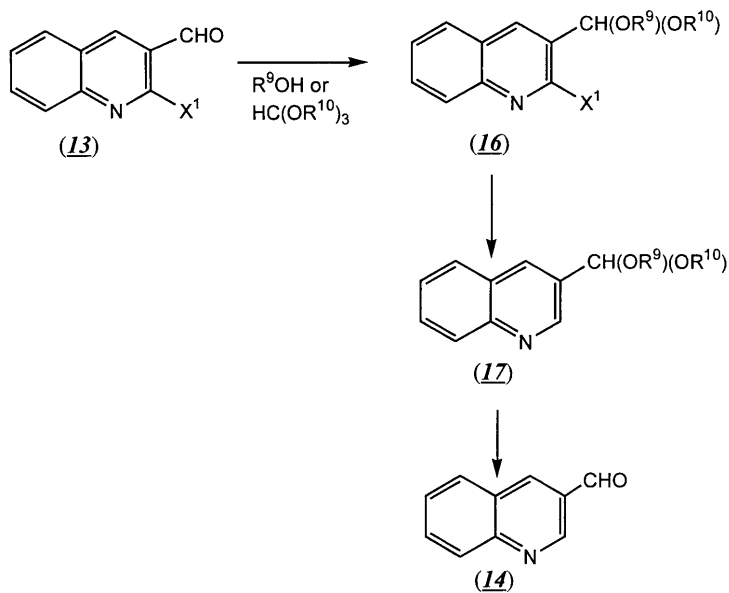
有機金属試薬とキノリンカルボキシアルデヒド (1 4) 及びアシル化試薬との反応により、式 (I I I) の化合物が得られる。好ましい試薬、キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドは、市販されている化合物である。しかしながら、その物質のコストは高い (2 3 0 ドル / 5 g、Aldrich、Milwaukee、WI、U.S.A.)。以下に例示されるような、出発物質を調製するための新規な方法は、より効率的で対費用効果の高い合成を提供し、そしてキノリンカルボキシアルデヒド物質の調製のため、又はキノリン置換カルボネートを調製するための方法に従い使用されうる。

30

【 0 0 8 0 】

【 化 1 7 】

スキーム6



10

【0081】

カルボキシアルデヒドのための出発物質(13) [ここで、X¹はハロゲン化物である] は、Meth-Cornら、J. C. S. Perkin I, 1520-1530 (1981)により記載されたようなアセトアニリドのフィルスマイヤー-ハーク・ホルミル化により調製される。キノリン-2-ハロ-3-カルボキシアルデヒドを単離乾燥させ、出発物質を得るか、又はアルコールもしくはオルトギ酸エステル試薬を反応混合物へ直接投入し、キノリン-2-ハロ-3-カルボキシアルデヒドアセタール(16) [ここで、R⁹及びR¹⁰は独立にC₁~C₆アルキルである]を得る。

20

【0082】

反応に有用な試薬は、式R⁹-OHにより表されるアルコール、又はHC(OR¹⁰)₃により表されるオルトギ酸エステルである [ここで、R⁹はC₁~C₆アルキルであり、かつR¹⁰はC₁~C₃アルキルである]。本発明に適したアルコールは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、及びヘキサノール、又はそれらの混合物より選択される。有用なオルトエステルのは、オルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル、オルトギ酸トリイソプロピル等である。典型的には、酢酸、ギ酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、リン酸、硫酸等より選択されるもののような、微量の有機又は無機の酸により、変換は促進される。

30

【0083】

キノリン-2-ハロ-3-カルボキシアルデヒドアセタールのハロ基の除去は、塩基の存在下での金属触媒及び水素による処理により達成される。金属触媒には、これらに限定されないが、パラジウム、有機パラジウム、及び白金系化合物が含まれる。適当な金属触媒の例は、パラジウム黒酸化物、パラジウム炭、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリアリールホスフィンパラジウム複合体、白金黒酸化物等である。金属触媒カップリング反応のための適当な試薬及び条件の要約は、Heckら、J. Org. Chem., 1972, 37, 2320に記載されている。

40

【0084】

反応は、カルボキシアルデヒドアセタール出発物質に対し約1~6モル等量の塩基の存在下で有機溶媒中で実施される。好ましくは、約4モル当量の塩基が使用される。使用される溶媒の例は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロロリジノン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等、又はそれらの混合物である。有機塩基、例えばアミン、及び無機塩基が反応に適している。有用なアミンには、これらに限定されないが、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエ

50

チルアミン、ジエチルアミノピリジン、及びピリジンのような第2級及び第3級のアミンが含まれる。無機塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸アンモニウム等より選択される。

【0085】

カルボキシアルデヒド(14)は、有機又は無機の溶媒中で実施される酸加水分解により、カルボキシアルデヒドアセタール(17)から得られる。酸は、有機及び無機の酸である。適当な無機酸には、硫酸、塩酸等が含まれる。好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のような有機溶媒である。好ましくは、弱酸は、ギ酸及び酢酸である。

【0086】

カルボキシアルデヒドは、第1及び第2のカルボネート誘導体の合成に適した出発物質を提供する。有機金属試薬化合物のカルボキシアルデヒドへの添加により、中間複合体を生成させ、それをアシル化試薬、例えばジ-tert-ブチルジカルボネート及びジ-イソプロピルジカルボネートとカップリングさせ、カルボネートを調製する。その他のアシル化試薬の例は、前記と同様である。本発明のカルバメート誘導体は、カルバモイルクロリド、又は芳香族もしくは非芳香族の窒素複素環の酸塩化物を使用することにより調製される。

【0087】

適当な有機金属試薬は、式 $R^8 - M$ 又は $R^8 - M - X^1$ [ここで、 R^8 は、式 $-CH=CH-R^{11}$ 及び $-C \equiv C - R^{11}$ [ここで、 R^{11} は水素又はアルキルである] の置換基のような置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルケニル又は $C_1 \sim C_6$ アルキニルであり、Mは金属を表し、かつ X^1 はハロゲン化物である] により表される。好ましくは、使用される有機金属試薬は、有機リチウム試薬、又はグリニャール試薬のような有機マグネシウム試薬である。好ましい試薬は、式 $R^8 - M$ 又は $R^8 - M - X^1$ [ここで、Mはリチウム又はマグネシウムであり、かつ X は臭素、塩素、及びヨウ素である] の試薬より選択される。一般的なグリニャール試薬は、Y. H. Lai, Synthesis 1981, 104 (参照により本明細書に組み込まれる) により記載されている。有機金属試薬の例は、t-ブチルリチウム、ジエチルマグネシウム、臭化エチニルマグネシウム、塩化エチニルマグネシウム、臭化ビニルマグネシウム、塩化ビニルマグネシウム等である。

【0088】

反応は、アルキノールの調製のための前記の群より選択される非プロトン性溶媒中で達成される。適当な反応温度は、約 -10 ~ 約 -15 である。

【0089】

R^8 が式 $-CH=CH-R^{11}$ である式 (II) のアルキン-1-置換キノリン化合物は、場合により、水素ガスを使用したパラジウム接触水素化反応により、対応するアルケニル置換カルボネートへと還元することができる。アルキン-1-置換キノリンカルボネートを還元するための好ましいパラジウム触媒は、リンドラー触媒(鉛で被毒された5%パラジウム-炭酸カルシウム、又は $Pd/CaCO_3/Pb$) である。

【0090】

反応は、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、及びイソプロパノールからなる群より選択される極性有機溶媒中で実施される。

【0091】

カルボキシアルデヒド(14)を、有機又は無機いずれかの塩基を有する酢酸エステル(18) [ここで、 R^5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである] と縮合させ、第1のカルボネート又はカルバメートを得ることもでき、それを以下のスキーム7に従い記載する。

【0092】

【化18】

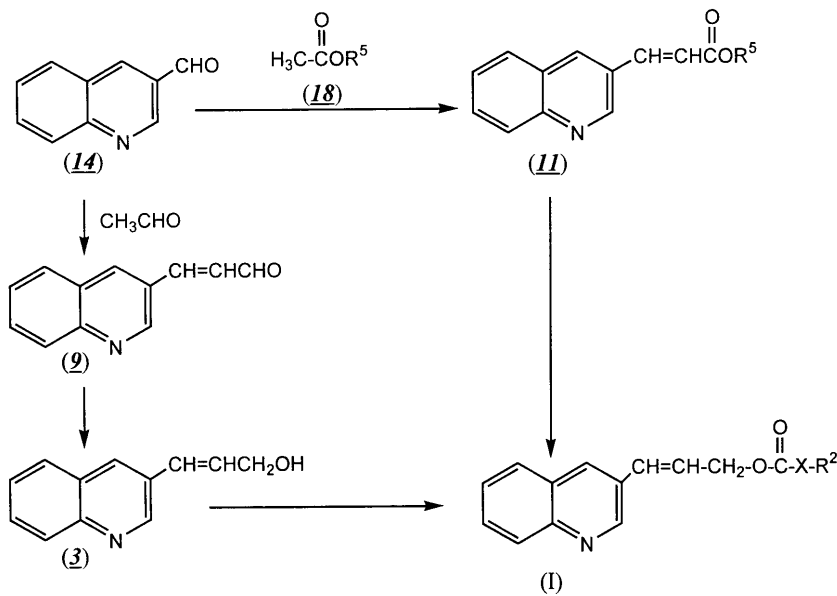
10

20

30

40

スキーム7



10

【0093】

反応に適した酢酸エステルは、式 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^5$ (18) [ここで、 R^5 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル等より選択される $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである] により表される。好ましくは、カルボキシアリドに対し約 0.5 ~ 2 モル等量の塩基が、使用される。反応のための典型的な塩基には、これらに限定されないが、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウム *t*-ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン、ナトリウムヘキサメチルジシラザン、リチウムヘキサメチルジシラザン、リチウムジイソプロピルアミド等が含まれる。カリウム *t*-ブトキシドが、好ましい塩基である。

20

【0094】

アセトアルデヒドとカルボキシアリド(14)との縮合は、比較的安価な試薬を使用して、アクロレイン中間体(9)を与える。縮合は、酸の存在下で酢酸無水物を用いて実施される。それにより得られた生成物の還元は、対応するアルケノールを与える。アクロレイン中間体を還元するための好ましい方法は、ホウ水素化ナトリウムのようなボロヒドリド試薬による還元である。

30

【0095】

本発明のための記載された方法は、式(I)の化合物であり、マクロライド抗生物質の6-O-アシル化反応のための好ましい構造を有する3-(3-キノリル)-2-プロペニル誘導体の調製にとって特に有用である。3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール *t*-ブチルカルボネートを得るためには、例えば3-プロモキノリンをプロパルギルアルコールとカップリングさせ、接触部分水素化の方法により還元することにより、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールを得る。3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールを、*t*-ブチル基を末端ヒドロキシ基の酸素原子上に置くことができるアシル化試薬、好ましくはジ-*tert*-ブチルジカルボネートとカップリングさせることにより、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール *t*-ブチルカルボネートが得られる。

40

【0096】

もう1つの好ましい方法においては、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールを、アシル化試薬とカップリングさせてカルボネート又はカルバメート誘導体を得、それを水素化して式(I)の化合物を得ることができる。反応のための好ましいアシル化試薬

50

は、ジ - t e r t - ブチルジカルボネートである。

【 0 0 9 7 】

さらにもう 1 つの好ましい方法においては、2 - クロロ - 3 - キノリンカルボキシアルデヒドを、2 - ヨード - 3 - キノリンへと変換し、臭化ビニルマグネシウム、続いて n - ブチルリチウム及びアシル化剤、好ましくはジ - t e r t - ブチルジカルボネートと反応させる。その方法により調製された 1 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートは、式 (I I) の化合物である。

【 0 0 9 8 】

アルケノール中間体を経由して式 (I) を調製するための方法は、一般的には、以下のステップを含むものとして記載されうる。

【 0 0 9 9 】

(a) 式 $R^1 - CH = CHCH_2OR^4$ [ここで、 R^1 及び R^4 は、前記と同義である] を調製するステップ、

(b) 場合により、ステップ (a) で得られた化合物を還元又は脱保護するステップ、及び

(c) $R^1 - CH = CHCH_2OH$ をアシル化剤と反応させるステップ。

【 0 1 0 0 】

式 (I) の化合物を調製するための別法は、

(a) 式 $R^1 - C \equiv C - CH_2 - OC(O) - X - R^2$ [ここで、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である] の化合物を調製するステップ、及び

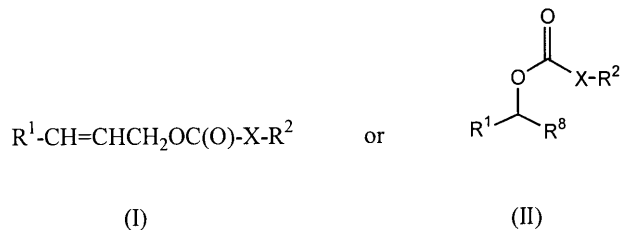
(b) ステップ (a) で得られた化合物を水素化するステップを含む。別法は、プロパルギルアルコール誘導体をアシル化試薬と直接カップリングさせ、アルキン結合を水素化して、所望の化合物を得ることによる、カルボネート及びカルバメート誘導体の調製を可能にする。

【 0 1 0 1 】

他の態様では本発明は、式

【 0 1 0 2 】

【 化 1 9 】



[ここで、X は、- O - 又は - N R³ であり、

R¹ は水素、並びに

(i) アルキル、

(i i) アルコキシ、

(i i i) アリール、

(i v) ニトロ、及び

(v) ハロより選択される置換基 1 個以上で置換されていてもよいキノリルより独立に選択され、

R² は C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

R³ は水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであるか、又は R² と共に芳香族もしくは非芳香族の環を形成しており、かつ

R⁸ は、

(i) - CH = CH - R¹¹ - 、及び

(i i) - C ≡ C R¹¹ [ここで、R¹¹ は、水素又はアルキルである]

からなる群より選択される] を有する化合物に関する。

【0103】

本発明は、

(a) $R^1 - CH = CHC(O)OR^5$ [ここで、 R^1 は水素、並びに (i) アルキル、(ii) アルコキシ、(iii) アリール、(iv) ニトロ、及び (v) ハロゲンより選択される置換基 1 個以上で置換されていてもよいキノリルより独立に選択され、かつ R^5 は $C_1 \sim C_6$ 低級アルキルである]、

(b) $R^1 - CH = CHCH(OR^6)(OR^7)$ [ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである]、

(c) $R^1 - CH = CHC(O)OH$ 、

(d) $R^1 - CH = CHCHO$ 、及び

(e) $R^1 - C(C) - CH_2 - OC(O) - X - R^2$ [ここで、 R^2 は $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、 X は $-O-$ 又は $-NR^3$ であり、かつ R^3 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくはアリールであるか、又は R^2 と共に芳香族もしくは非芳香族の環を形成している]、又は

(f) $R^1 - CH = CHCH_2OH$

を有する中間化合物にも関する。中間体は、前記の方法により調製され、式 (I)、(II)、及び (III) の所望のカルボネート及びカルバメートを得る際に有用な化合物を提供する。

【0104】

本発明の方法は、以下の参照例及び実施例を参照することにより、より正確に理解される。様々な変化及び修飾が、本発明の範囲を逸脱することなく、当業者によりなされうる。参照例及び実施例は、本発明のより正確な理解のための例示を提供するためのものであり、決して本発明を制限するものではない。

【0105】

実施例

参考例 1

以下の参考例は、キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドの調製のための出発物質として使用されうるキノリン - 2 - クロロ - 3 - カルボキシアルデヒド化合物を調製するための方法を例示する。

【0106】

参考例 1：キノリン - 2 - クロロ - 3 - カルボキシアルデヒド

メカニカルスターラー、温度プローブ、圧力平衡化滴下漏斗 (pressure equalizing dropping addition funnel)、及び乾燥窒素ラインを備えた 1 L 三口フラスコに、ジメチルホルムアミド (54.1 g、0.74 mol) を投入した。内容物を氷/塩/水浴中で 0 ~ 5 °C に冷却した。内部温度を +10 °C 以下にモニターしつつ、オキシ塩化リン (317.5 g、2.07 mol) を徐々に混合物へ投入した。添加は、典型的には、30 分を要した。得られたスラリーを 0 ~ 5 °C で 30 分間混合した。アセトニトリド (40.0 g、0.296 mol) を、圧力平衡化滴下漏斗を介して一度に投入した。冷却槽を除去し、反応混合物を 75 °C に加温した。反応を、薄層クロマトグラフィー (40 : 60 酢酸エチル/ヘプタン) によりモニターした。反応の完了後、混合物を室温に戻し、次いで滴下漏斗へと移した。混合物を、メカニカルスターラーを備えた 3 L 三口フラスコに含まれる 0 ~ 5 °C に冷却された水 1.5 リットルに滴下し、氷/塩/水浴中で冷却した。得られた黄色のスラリーを 0 ~ 5 °C で 30 分間混合し、次いで濾過した。固体を濾過し、中性になるまで水で洗浄し、次いで空気乾燥させた。次いで、固体を、40 °C の真空オーブンで 2 日間乾燥させ、淡黄色の粉末状固体として生成物 39.0 g を得た。

【0107】

実施例 1 ~ 8

実施例 1 ~ 8 は、式 (I) の 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートを調製するための方法を例示する。

【0108】

実施例 1

3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製
ステップ (1) : 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オールの調製 (スキーム 1、化合物 (2))

予め窒素でパージ (purge) した乾燥 2 L 三口フラスコに、3 - プロモキノリン (118.77 g、570 mmol)、プロパルギルアルコール (71.9 g、1.28 mol、2.25 当量)、トリエチルアミン (1500 mL)、ヨウ化銅 (I) (3.62、19 mmol、0.033 当量)、及びジクロロビス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム (II) (6.67 g、9.5 mmol) を投入した。得られた混合物を機械攪拌し、3 時間加熱還流させた。冷却させた後、トリエチルアミン溶液を機械攪拌し、3 時間加熱還流させた。冷却させた後、トリエチルアミン溶液を濾過し、トリエチルアミン (300 mL) で洗浄した。次いで、濾液を減圧下で濃縮して固体を得、それを 5% NaHCO₃ 水溶液 (600 mL) に懸濁させ、酢酸エチル (1 × 600 mL) で抽出した。濾過後に残った固体を、同様に処理した。合わせた酢酸エチル抽出物をシリカゲル (15 g) 及び脱色用炭素 (decolorizing carbon) (3 g) と共に攪拌し、その後、セライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して黄褐色の固体を得、それを 45 °C で一夜真空オープン乾燥させた。3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール 92.14 g (収率 88.3%) が単離された。

【0109】

【化 20】

MS(Cl): (M+H)⁺

at 184; ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ: 4.56 (s, 2H), 4.70 (s, broad, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

【0110】

ステップ (2A) : cis 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オールの調製 (スキーム 2、化合物 (3 - cis))

1 L 三口丸底フラスコに、3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール (31.65 g、173 mmol)、エタノール (550 mL)、及び鉛で被毒された 5% パラジウム - 炭酸カルシウム (リンドラー触媒、750 mg、0.024 当量) を投入した。不均一混合物の上部の雰囲気の水素をパージし、その後、バルーンを介して水素を反応物へ送った。反応の進行は、TLC (1 : 1 酢酸エチル / ヘプタン) によりモニターした。反応完了後 (およそ 16 時間)、混合物を窒素でパージし、セライトベッドで真空濾過した。次いで、生成物の濾液を、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチル (750 mL) に溶解させ、2 N HCl (2 × 750 mL) で抽出した。次いで、水性酸性生成物溶液を、2 N NaOH を用いて pH 9 に調整し、次いで酢酸イソプロピル (2 × 700 mL) で溶媒層抽出した。次いで、有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で油状物質へと濃縮した。cis - 及び trans - アルケノール両方の混合物からなる、生成物油状物質 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール (29.5 g、92.2%) を、フラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 酢酸エチル / ヘプタン) に供し、純粋な cis - アルケノールを単離した。cis - 及び trans - アルケノール両方を単離し、¹H - NMR 分析に供した。cis - アルケノールのカップリング定数 J_{a,b} は 11.67 Hz、trans - アルケノールの J_{a,b} は 15.93 Hz であることが見いだされた。

【0111】

ステップ (2B) : trans - 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オールの調製 (スキーム 2、化合物 (3 - trans))

乾燥したジャケット付き 250 mL 三口丸底フラスコに、ナトリウムビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムヒドライド (Red - Al、70% w t トルエン溶液、11.0 g

、38.1 mmol、1.39当量)及び無水THF(20 mL)を投入した。この予め冷却(0~2)された磁気攪拌された溶液に、3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オール(5.0 g、27.32 mmol)のTHF(50 mL)溶液を、圧力平衡化滴下漏斗を介して添加した。温度は15 を越えないようにした。添加が完了した後(20分)、混合物を室温に戻し、1時間攪拌した。次いで、溶液を0 に冷却し、内部温度が15 を越えないように10%硫酸水溶液(20 mL)の添加によりクエンチした。次いで、二相反応混合物を酢酸エチル(3×100 mL)で洗浄した。次いで、水性酸性生成物溶液を濃NH₄OH水でpH9~10に調整し、酢酸エチル(2×125 mL)へと溶媒相抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、排他的に、3-(3-キノリル)trans-2-プロペン-1-オールを固体として得た(4.1 g、81%)。

10

【0112】

ステップ(3): 3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製(スキーム1、化合物(I))

架空メカニカルスターラーを備えた500 mL三口丸底フラスコに、cis-及びtrans-異性体(81% cis及び19% trans)の混合物としての3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール(13.03 g、70.43 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート(16.91 g、77.48 mmol、1.11当量)、硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム(742 mg、2.17 mmol)、及び塩化メチレン(135 mL)を投入した。得られた攪拌された混合物を0~5 に冷却した後、内部温度が20 を越えないように45分かけて25%水酸化ナトリウム水溶液(33.3 mL)を添加した。反応の完了(1~4時間)がTLC(3:2酢酸エチル/ヘプタン)により示された時点で、反応混合物を塩化メチレン(50 mL)で希釈し、水(2×125 mL)で洗浄した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール-t-ブチルカルボネートを油状物質として得た(18.35 g、91.4%)。ヘプタン/アセトン/トリメチルアミン(9:1:0.1)でシリカゲルプラグから溶出させることにより、この物質をさらに精製し、比較的低いR_fの不純物を除去することができる。次いで、生成物溶出物を減圧下で濃縮し、さらに酢酸エチルとの共沸蒸留(azeo distillation)により乾燥させた。この手法により、cis及びtrans異性体の当初の比率を保持している無色の油状物質として、精製されたカルボネートが得られる(17.50 g、87.2%)。

20

30

【0113】

実施例2

3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製

ステップ(1): 3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製

窒素投入口及び架空スターラーを備えた乾燥した1 L三口丸底フラスコに、3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オール(15.81 g、86.39 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート(22.48 g、103 mmol、1.19当量)、硫酸水素n-テトラブチルアンモニウム(0.86 g、2.54 mmol、0.029当量)、及び塩化メチレン(300 mL)を投入した。得られた懸濁液を機械攪拌しながら、25% w/w NaOH水溶液(38 g)を5分かけて添加した。得られた二相混合物を4時間攪拌した後、HPLC及びTLCにより反応が完了したことが見出された。混合物を水(200 mL)及び塩化メチレン(100 mL)で希釈した。10分間攪拌し、15分間放置した後、層を分離した。有機層を水(1×200 mL)及び20% NaCl水溶液(1×200 mL)で洗浄した。次いで、有機物を硫酸ナトリウム15 gと共に攪拌し、濾過し、次いで減圧下で油状物質へとストリップした。残存した油状物質を酢酸イソプロピル/ヘキサン(1:1、100 mL)にとり、小さいシリカゲルパッド(8 g)に通した。パッドを同溶出液(100 mL)で濯いだ。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、真空オーブン内で厳密に乾燥させ、3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オールt-ブチル

40

50

カルボネートを淡い橙～黄色の油状物質として得た(24.50g、100%)。

【0114】

ステップ2: 3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製(化合物(I))

250mL単口丸底フラスコに、3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オールt-ブチルカルボネート(1.52g、5.37mmol)、イソプロパノール(30mL)、及び鉛で被毒された5%パラジウム-炭酸カルシウム(リンドラー触媒、75mg、0.049当量)を投入した。懸濁液を(急速に)磁気攪拌し、溶液上部の雰囲気の水素でパージした。次いで、水素ガスのバルーンを反応攪拌混合物の上方に置き、反応物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を0.45μmフィルターディスクで濾過し、イソプロパノール10mLで濯いだ。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、残さ(1.55g)をヘプタン/アセトン(8:1)にとり、8:1:0.01ヘプタン/アセトン/トリエチルアミンでシリカゲルプラグ(1.5g)から溶出させた。所望の画分を合わせ、減圧下で濃縮し、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートを得た(1.1g、71.9%)。

10

【0115】

実施例3

3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製

ステップ(1): 3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オールの調製

1L三口丸底フラスコに、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド37.2g、パラジウム炭素19.62g(担持量5%、水分50%)、及びトリフェニルホスフィン3.60gを投入した。フラスコに、還流冷却器、温度計、圧力平衡化添加漏斗、及び窒素投入口アダプターを取り付けた。フラスコへの真空の適用及び窒素によるベンティング(venting)(この過程を3回繰り返した)により固体を脱気した。ピペリジン(69.0g)、アセトニトリル(132g)、及び3-プロモキノリン(48.0g)を添加し、反応混合物を50℃に加熱した。認めうるほどの発熱が観察されないよう、15分間かけてプロパルギルアルコール(22.8g)を滴下した。HPLCモニタリングにより反応が完了したことが明らかになるまで(約8時間)、反応混合物を50℃で攪拌した。

20

【0116】

完了後、反応混合物をフィルトロール(filterol)濾過助剤の1/2"プラグで熱濾過(hot-filter)した(触媒を除去するため)。収集した固体をイソプロパノール50mLで洗浄した。合わせた濾液を、急速に攪拌中の蒸留脱イオン水1.5Lへと徐々に添加した。添加の完了後10分間混合を続行し、固体生成物を濾過により収集した。濾過した固体を蒸留脱イオン水150mLで2回洗浄し、真空中(窒素パージ、オープン温度50℃未満)で一夜乾燥させ、茶色がかった黄色の固体41.85g(99%収率)を得た。測定された力価は既知の標準に対して85%。

30

【0117】

ステップ(2): 3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールの調製

上記からの3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オールを、水素化法(実施例1、ステップ(2A))、又はRed-Al法(実施例2、ステップ(2B))のいずれかによってアルケノールに還元する。

40

【0118】

ステップ(3): 3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製

上記からのアルケノールを、実施例1、ステップ(3)に記載の方法に従い、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートに変換する。

【0119】

実施例4

cis-3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製

50

ステップ(1): *cis*-3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール¹の調製
 熱電対を備えた乾燥した3000 mL三口ジャケット付きフラスコに、3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オール(76 g、415.3 mmol)(実施例3、ステップ(1))、5% Pd/CaCO₃(1.52 g)、及び3,6-ジチア-1,8-オクタンジオール(0.76 g)を投入した。次いで3 Aエタノール(1125 mL)を投入し、得られた混合物を室温(19 °C)で激しく撹拌した。混合物の上部の雰囲気の水素をパージし、次いで真空化した。このパージング及び真空化の過程を2回繰り返した。反応混合物の上方に水素バルーン(0.32 psi)を置き、還元²の進行をHPLC分析によりモニターした。25時間後、反応を止めた。

【0120】

混合物をケイソウ土ベッドで濾過し、フラスコ及びケーキを3 Aエタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をメチルイソブチルケトン(MIBK, 400 mL)に溶解させ、この溶液をフィルトロール(Filtrol)(38 g)のプラグに通した。MIBK(125 mL)を使用して、濾液が無色になるまで、フラスコ及びケーキを濯いだ。合わせた濾液を200 mLの容積になるまで濃縮し、次いでMIBK(270 mL)で希釈すると、*cis*-PQアルコールの結晶化が開始した。次いで、結晶化溶液を撹拌しながらヘプタン(270 mL)で徐々に粉碎し、その後、一夜0 °Cに冷却した。生成物を冷MIBK/ヘプタン(3:4, 150 mL)で洗浄した。湿ったケーキを50 °Cで6時間、真空オープン乾燥させ、*cis*-3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール(50.0 g、出発物質の力価に関して調整された収率70.0%)を得た。HPLCにより決定された純度は、98.9%であった。

【0121】

ステップ(2): *cis*-3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール¹の保護
 固体*cis*-3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール(10.0 g、54.1 mmol)、ジ-tert-ブチルカルボネート(17.6 g、80.6 mmol, 1.5当量)、トルエン(43 g)、及び硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム(0.68 g、2.0 mmol)を合わせ、三口丸底フラスコ内で(機械)撹拌した。この撹拌中の混合物に、水酸化ナトリウム水溶液(H₂O 28 g及びNaOH 7.0 g)を10分間かけて徐々に添加した。二相混合物の温度を1.5時間で18 °Cから31 °Cに加熱し、次いで室温で一晩撹拌した。次いで、反応物をトルエン(33 mL)及び水(19 mL)で希釈した。層を分離し(水層pH12)。有機層を水(1×28 mL)及び5% NaCl水溶液(1×28 mL)で連続的に洗浄した。水層のpHは、それぞれ10及び9であった。次いで、有機層を塩化ナトリウム水溶液(NaCl 7 g、H₂O 28 g)で洗浄した後、減圧下、浴槽温度50 °Cで濃縮した。得られた油状物質をヘプタン(2×100 g)でチェース(chase)した。残渣をヘプタン55 mLに溶解させて結晶化を開始させた。この生成物を-5 °Cで収集し、冷ヘプタン(10 mL)で洗浄し、室温で真空乾燥させ、白色~オフホワイトの固体を得た(13.6 g、88.3%)。HPLCにより決定された純度は98.7%であった。

【0122】

実施例5

cis-3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール¹t-ブチルカルボネートの調製
 30ガロンの反応槽に、3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オール(5000 g、27.3 mol)(実施例3、ステップ(1))、5% Pd/CaCO₃-Pb(100 g)、及び3,6-ジチア-1,8-オクタンジオール(50 g)を投入した。反応槽の窒素によるベンティング及びパージングを3回行った後、無水エタノール(75 L、60 kg)を投入した。得られた混合物を2 psiの水素圧、18 °Cのジャケット温度で、23時間撹拌した。反応完了時、圧力を開放し、反応槽の窒素によるベンティング及びパージングを3回行った後、濾過した。次いで、混合物をセライトベッドで濾過した。反応槽をエタノール20 kg(25 L)で振り洗いし、それもフィルターに通した。合わせた

10

20

30

40

50

生成物濾液を、風袋を計測したポリラインド (polylined) ドラムに収集し、さらなる処理のため保存した。

【0123】

50ガロンの反応槽に、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (0.34 kg、1.0 mol) 及びエタノール性水素化溶液 (27.3 mol) を投入した。エタノールを、真空下、60 以下のジャケット温度で蒸留した。残渣をトルエン (25) に溶解させ、減圧下、65 以下のジャケット温度で再び濃縮した。再び残渣をトルエン (18 kg) に溶解させ、GCによりエタノールの存在について分析した。ジ-tert-ブチルジカルボネート (8.9 kg、40.8 mol) 及びトルエン (18 kg) を反応槽に投入し、内部温度をNMT 30 に上昇させた。次いで、内部温度を40 以下に維持しつつ、水酸化ナトリウム水溶液 (NaOH 3.4 kg 及び水14 kg) を反応混合物に徐々に投入した。反応中、二相懸濁液が完全に溶解し、透明な琥珀色の溶液が得られた。HPLCにより完了が決定されるまで、反応を進行させた。

10

【0124】

溶液をトルエン (16.4 kg) 及び水 (9.4 kg) で希釈した。有機層を分離し、水 (2 x 14 kg) 及び25%塩化ナトリウム水溶液 (17.5 kg) で洗浄した。次いで、有機溶液をセライトベッドで濾過した。トルエン生成物濾液を、真空下、65 以下のジャケット温度で蒸留した。再びトルエン (14 kg) を投入し、残渣を溶解させた。次いで、溶液を、風袋を計測した清潔なポリプロピレンカーボイへと流出させ、その後、トルエンで濯いだ。2ステップの全収率は92%であった。

20

【0125】

実施例6

3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製
100 mL 丸底フラスコに、テトラヒドロピラニルで保護された3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール (1.92 g、7.19 mmol)、リンドラー触媒 (77 mg)、及び無水エタノール (22 mL) を投入した。得られた混合物を、水素ガス雰囲気下 (バルーン、0.3 psi)、46時間、磁気攪拌した。HPLC及びTLCにより反応を追跡し、生成物への部分的な変換 (12%生成物、88%出発物質) の後、停止させた。触媒を除去するため混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して油状物質1.95 gを得た。テトラヒドロピラニルで保護された3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールを、常法により脱保護し、実施例1、ステップ(1)に記載の方法に従い処理し、標記化合物を得た。

30

【0126】

実施例7

3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製
ステップ(1): 3-プロモキノリンのアクロレインジエチルアセタールとのヘック (Heck) カップリング (スキーム4、化合物(9))
3-プロモキノリン (2 g、9.6 mmol)、アクロレインジエチルアセタール (1.5 g、11.5 mmol)、トリ(o-トリル)ホスフィン (0.23 g、0.76 mmol)、及び酢酸パラジウム (43 mg、0.2 mmol) の混合物を含むトリエチルアミン (6 mL) を、窒素下で4時間100 に加熱した。TLCにより反応が完了したことが示された。粗生成物はスキーム4の化合物(8)に相当した。室温への冷却後、混合物を希釈されたHCl 15 mLでクエンチし、生成物を塩化メチレン10 mLで抽出した。有機層を水15 mLで洗浄し、不溶物を除去するため濾過し、真空下で濃縮して淡茶色の油状物質 (1.35 g) を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、20:80酢酸エチル/ヘキサン) により、3-(3'-キノリル)アクロレイン (0.75 g、42.6%) (化合物(9)、スキーム4) を淡黄色の結晶として得た。

40

【0127】

【化21】

MS(M+H⁺)=184; H¹NMR(ppm): 6.93 (1H, dd), 7.6

(1H, dd), 7.62 (1H, dd), 7.8 (1H, m), 7.9(1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.32 (1H, d), 9.12 (1H, d), 9.8 (1H, d).

【0128】

ステップ(2): ボラン t - ブチルアミンによる 3 - (3 ' - キノリル) アクロレインの還元(スキーム4、化合物(6))

ボラン t - ブチルアミン(0.06 g、0.7 mmol)を、攪拌された 3 - (3 ' - キノリル) アクロレイン(0.32 g、1.7 mmol)を含むテトラヒドロフラン(10 ml)の溶液に、室温で添加した。混合物を室温で90分間攪拌し、水10 mlでクエンチし、酢酸エチル 2 × 20 mlで抽出した。有機層を合わせ、水10 mlで洗浄し、濃縮して、3 - (3 ' - キノリル) アリルアルコール(0.3 g)を得た。

10

【0129】

ステップ(3): 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製

3 - (3 ' - キノリル) アリルアルコールを実施例1のステップ(3)に従い処理し、標記化合物を得た。

【0130】

実施例8

3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製

20

ステップ(1): 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペノエートの調製(スキーム4、化合物(11))

3 - プロモキノリン(300 g、1.44 mmol)、アクリル酸エチル(168 g、1.68 mmol)、酢酸パラジウム(II)(32.3 g、144 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(478 g、1.44 mol)、及び重炭酸ナトリウム(483.9 g、5.76 mol)を、架空攪拌及びジメチルホルムアミド(無水)3 Lを含む5 L丸底フラスコ内で合わせた。反応混合物を加熱マントルで90 に加熱した。30分後、3 - プロモキノリンはHPLCにより検出されなかった。反応物を氷浴により室温に冷却し、酢酸エチル 2.65 Lを添加した。有機層をH₂O 1500 mLで洗浄した。水層を1:1トルエン/酢酸エチル4 × 1 Lで抽出し、次いで合わせた有機層を塩水6 × 1 Lで洗浄し、エバポレートして、217.4 g(所望の生成物65%)を得た。

30

【0131】

ステップ(2): 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オールの調製(スキーム4、化合物(6))

3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペノエート(141 g、0.621 mol)を、架空攪拌を含む5 L丸底フラスコ内で無水塩化メチレン 2.0 Lに溶解させ、イソプロパノール/ドライアイス浴を用いて - 57 に冷却した。ジイソブチルアルミニウムヒドリド(1.55 L、1.0 Mを含む塩化メチレン)を、反応混合物の温度を - 40 未満に維持しつつ、徐々に流し入れた。30分後、出発エステルが消費される。ドライアイス/アセトンを用いて冷却しつつ、MeOH 434 mLを滴下し、混合物を室温に戻した。次いで、10%酒石酸ナトリウムカリウム2 Lを数回に分けて溶液に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。層を分離した。有機層をNaCl水溶液2 Lで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。エバポレーションにより、固体を得、それをEtOAcから再結晶させ、収率71 g(62%)の桃色がかった固体を得た。

40

【0132】

ステップ(3): 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製(スキーム4、化合物(I))

アリルアルコール(allylic alcohol)(115.4 g、623 mmol)、ジ - tert - ブチルジカルボネート(163.2 g、748 mmol)、及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム(6.35 g、18.7 mmol)を塩化メチレン721

50

m l中に合わせ、0～5 に冷却し、水酸化ナトリウム(92.7g、2.32モル)を含むH₂O 293m lを添加した。窒素下で反応物を攪拌し、一夜かけて室温に戻した。H₂O及び塩化メチレン(それぞれ310m l)に反応物を分配させた。水層を、さらに塩化メチレン200m lで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、粗物質285.8gを得、それをシリカゲルクロマトグラフィ-20/80酢酸エチル/ヘキサンにより精製し、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネート136.7g(81%)を得た。

【0133】

実施例9

3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製 10
メカニカルスターラー、J-Kem温度プローブ、トランスファーカニューレ、及び乾燥窒素ラインを備えた1L三口丸底フラスコに、3-(3-キノリル)-2-プロペノエート(18.78g、88.07mmol、1.0当量)及び無水塩化メチレン370m l(19.7m l/g)を投入した。内容物を混合して溶解させ、次いで-50±5 まで冷却した。DIBALを含むトルエン溶液(25wt%溶液99.82g;活性DIBAL 25.0g、175.78mmol、2.00当量)を、2時間かけて徐々に投入し、添加中、温度は-45 以下に維持した。HPLC試料をT=2時間で採取し、反応が完了していることを明らかにした。

【0134】

-30 以下の温度を維持しつつ、メタノール19m lを徐々に添加することにより、反応をクエンチした。これに続き、やはり添加中-30 以下の温度を維持しつつ、15%酒石酸ナトリウムカリウム溶液200m lを投入した。次いで、反応混合物を0 に加温し、その温度で1時間攪拌した。冷却槽を除去し、反応混合物を攪拌しながら一夜かけて室温に戻した。翌朝、水相を除去し、廃棄した。有機相を水2×95m lで洗浄した。 20

【0135】

合わせた有機相を0～5 に冷却し、次いでBOC(t-ブチルオキシ-カルボニル)無水物25.0gを添加し、続いて硫酸水素テトラブチルアンモニウム1.2g及び25%水酸化ナトリウム水溶液55m lを添加した。冷却槽を除去し、反応混合物を攪拌しながら一夜かけて室温に戻した。T=16.5時間におけるHPLCにより、2.2%の出発物質が残存していることが明らかになった。BOC無水物をさらに3.8g投入した。T=19.5時間における再試料により、0.8%の出発物質が残存していることが明らかとなった。反応は完了したとみなした。反応混合物を濾過し、水相を分離し、廃棄した。有機相を水2×95m lで洗浄し、フラッシュグレードシリカパッド18.7gで濾過した。シリカパッドを新鮮な塩化メチレン1×100m lので洗浄した。粗カルボネートを回転式パポレーションにより濃縮した。得られた濃茶色の油状物質をヘプタン75m lでチェースした後、残渣をヘプタン95m lから再結晶化させた。得られたスラリーを0～5 に冷却し、その温度に1時間以上保持し、ヘプタンをさらに25m l添加することにより薄め、次いで濾過した。湿ったケーキを新鮮な冷ヘプタン25m lで洗浄し、次いで真空デシケーター内で一夜乾燥させた。 30

【0136】

乾燥した物質の重量は、11.09g(68.0%収率)であった。HPLC純度は98.3%であった。 40

【0137】

実施例10

3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製
メカニカルスターラー、J-Kem温度プローブ、トランスファーカニューレ、及び乾燥窒素ラインを備えた1L三口丸底フラスコに、3-(3-キノリル)-2-プロペノエート(18.78g、88.07mmol、1.0当量)及び無水THF280m l(15m l/g)を投入した。内容物を混合して溶解させ、次いで-50±5 まで冷却した。DIBALを含むトルエン溶液(25wt%溶液102.02g;活性DIBAL 25. 50

5 g、179.33 mmol、2.03 当量) を2時間かけて徐々に添加し、添加中、温度は -45 以下に維持した。添加が完了した後、反応混合物を 30 ± 5 に加温した。HPLC 試料を T = 3 時間で採取し、反応が完了したことを明らかにした。

【0138】

-30 以下の温度を維持しつつ、冷水道水 50 mL を徐々に添加することにより、反応物をクエンチした。次いで、反応混合物を 0 まで加温し、その温度で2時間以上撈拌した。冷却槽を除去し、反応混合物を撈拌しながら一夜かけて室温に戻した。

【0139】

翌朝、沈殿したアルミニウム塩を除去するため、反応混合物を濾過した。塩を新鮮な THF 2×100 mL でさらに洗浄した。合わせた有機相を 0 ~ 5 に冷却し、次いで BOC 無水物 20.0 g を添加し、続いて硫酸水素テトラブチルアンモニウム 1.1 g、及び 25% 水酸化ナトリウム水溶液 55 mL を添加した。T = 4.74 時間における HPLC により、8.8% の出発物質が残存していることが明らかになった。25% 水酸化ナトリウム水溶液 10 mL と共に、BOC 無水物をさらに 6.0 g 添加した。次いで、反応混合物を室温で一夜撈拌した。

【0140】

翌朝、HPLC 分析により、出発物質が依然として存在していることが明らかとなった。反応を完了 (T = 29.5 時間) させるためには、BOC 無水物 (16.0 グラム) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) がさらに必要であった。

【0141】

固体を除去するため粗反応混合物を濾過し、残った有機相を水 2×50 mL 及び塩水 1×50 mL で洗浄した。次いで、水相をトルエン 50 mL で溶媒相抽出した。合わせた有機相を、濃密な油状物質へと濃縮した。得られた濃茶色の油状物質をヘプタン 75 mL でチエースした後、残渣をヘプタン 75 mL から再結晶化させた。得られたスラリーを 0 ~ 5 に冷却し、その温度に1時間以上保持し、ヘプタンをさらに 25 mL 添加することにより薄め、次いで濾過した。湿ったケーキを新鮮な冷ヘプタン 25 mL で洗浄し、次いで真空デシケーター内で一夜乾燥させた。

【0142】

乾燥した物質の重量は 16.74 g (66.6% 収率) であった。HPLC 純度は 98.9% であった。

【0143】

実施例 11

3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカーボネートの調製

ステップ (1) : 3 - (3' - キノリル) - 2 - プロペン酸の調製 (スキーム 4、化合物 (12))

3 - (3' - キノリル) - 2 - プロピオン酸メチル (25 g、117 mmol) (スキーム 4、化合物 (11)) ; 調製については実施例 8、ステップ (1) を参照) 及びメタノール (125 mL) を、架空スターラーを備えた三口丸底三角フラスコに投入した。水酸化ナトリウム (23.5 g、588 mmol) を水 (50 mL) に溶解させ、懸濁液に添加し、均一な溶液を得た。反応物を 1 ~ 3 時間撈拌した後、さらに水 (250 mL) を添加した。次いで、溶液がわずかに酸性になるまで、濃塩酸を回分式に添加した (55 ~ 60 mL、12 N)。その結果、白色の固体が沈殿した。固体を濾過により単離し、水及びメタノールで洗浄した。次いで、白色の結晶状の生成物を、室温の真空オープンで乾燥させた。単離された収率は、20 g、86% ~ 22.2 g、95% の範囲であった。

【0144】

ステップ (2) : 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オールの調製 (スキーム 4、化合物 (6))

3 - (3' - キノリル) - 2 - プロペン酸 (25 g、12.5 mmol) 及びテトラヒドロフラン (50 mL) を、温度プローブ及びマグネティックスターラーを備えた丸底フラスコに投入した。懸濁液を 0 に冷却し、4 - メチルモルホリン (1.93 g、1.9 m

10

20

30

40

50

mol) を急速に添加し、続いて内部温度を 5 未満に維持しつつ、クロロギ酸イソブチル (1.93 g、14 mmol) を 30 分かけて徐々に添加した。次いで、混合物をさらに 1 時間 0 で攪拌し、次いで 0 に冷却された水 (7.5 mL) へと濾過した。淡黄色の溶液を 0 に維持し、ホウ水素化ナトリウム (1 g、26.5 mmol) を、温度を 5 未満に維持するため、45 分かけて回分式に添加した。添加に続き、反応物をさらに 1.5 時間 0 で攪拌した。

【0145】

3N HCl (40 mL) を 0 で徐々に添加することにより、反応物をクエンチした。得られた橙～赤色の溶液を、不純物を除去するため酢酸エチル (50 mL) で抽出した。生成物を含有している酸性の水層を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル (4 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルプラグで濾過し、赤色物を除去した。得られた淡黄色の液体を濃縮し、橙～赤色の油状物質として粗アルコールを得た (1.87 g、10.1 mmol、81% 収率、HPLC 純度 90%)。

10

【0146】

ステップ (3) : 3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製

3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オールを、実施例 1 のステップ (3) に従い処理し、所望の t - ブチルカルボネートを得た。

20

【0147】

実施例 12 ~ 16

実施例 12 ~ 16 は、1 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートを調製するための方法に関する。

【0148】

実施例 12

2 - ヨード - 3 - キノリンカルボキシアリドを経由した 1 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製 (スキーム 5、化合物 (II))

ステップ (1) : 2 - ヨード - 3 - キノリンカルボキシアリドの調製 (スキーム 5、化合物 (13))

窒素投入口及び架空スターラー、還流冷却器を備えた乾燥した三口丸底フラスコに、2 - クロロ - 3 - キノリンカルボキシアリド (20 g、104 mmol) 及び CH_3CN (200 mL) を投入し、続いてヨウ化ナトリウム (39 g、260 mmol) 及び濃 HCl (cat, 4 mL) を投入し、溶液を 6 時間加熱還流させた。反応混合物を容積が約 1/2 になるまでエバポレートし、水 (250 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム (100 mL) へと注入した。ヨード誘導体を析出させ、それを濾過し、真空下、40 で 48 時間乾燥させた。収率 = 21 g (71%)。

30

【0149】

ステップ (2) : 1 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製

2 - ヨード - 3 - キノリンカルボキシアリド (3 g、10.6 mmol) を含む THF (25 mL) の -5 の溶液に、臭化ビニルマグネシウム (1M 溶液、10.8 mL、10.8 mmol) を添加した。それを、出発物質が消失するまで、その温度で攪拌したところ、約 1 時間を要した。N - ブチルリチウム (8.5 mL、2.5 M 溶液、21.2 mmol) を添加し、溶液をさらに 25 分間攪拌し、次いで t - ブタノール (1.63 g、22 mmol、C - 2 アニオンのみがクエンチされる) でクエンチした。次いで、ジ - tert - ブチルジカルボネート (2.54 g、11.6 mmol) の溶液を添加し、溶液を -5 で 2 時間攪拌した。次いで、反応物を、MTBE (60 mL) 及び 10% 塩化アンモニウム溶液 (25 mL) でワークアップ (worked up) した。有機層を飽和 NaCl 溶液で再び洗浄し、橙色の油状物質へと濃縮し、それを 0 で一夜放置して結晶化させた。それを、そのまま、アルキル化実験に使用した。収率 = 2.8 g (92.7

40

50

%)。

【0150】

実施例13

塩化エチルマグネシウムとの縮合を経由した1-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製(スキーム5、化合物(II))

ステップ(1):キノリン-3-カルボキシアリドの塩化エチルマグネシウムとの縮合(スキーム5、R⁸が-C₁CR¹であり、かつR¹が水素である化合物(II))

-150の攪拌されたキノリン-3-カルボキシアリド(5g、31.8mmol)を含むテトラヒドロフラン(15ml)のスラリーに、-10~-15の塩化エチルマグネシウム(66.8ml、33.4mmol、0.5Mを含むTHF)を添加した。添加後に形成された透明な溶液を、-15で30分間攪拌した。HPLCにより、反応が完了したことが示された。これを、-10~-15の攪拌されたジ-tert-ブチルジカルボネート(7.84g、41.3mmol)を含むテトラヒドロフラン(10ml)の溶液に、カニューレにより移した。混合物を1時間10に加熱した。HPLCにより、グリニヤール付加生成物の完全な消失が示された。反応混合物を-50に冷却し、メチルト-ブチルエーテル50mlで希釈し、10未満のクエン酸(8g)を含む水溶液(45g)によりクエンチした。30分間混合した後、有機層を飽和重炭酸ナトリウム60ml及び水2×30mlで洗浄した。有機溶液を濾過助剤のベッドで濾過し、濾液を真空下で油状物質へと濃縮した。油状物質を酢酸エチル2×50mlとの共沸により乾燥させ、粗油状物質(10.4g)を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、30:70EtOAc/ヘキサン)により、極めて粘性の高い淡黄色の油状物質として所望の生成物(8.65g)の純粋画分を得た。収率は96.1%であった。

【0151】

【化22】

MS(m/z) 284(M+H). H¹NMR (ppm,

CDC₁₃): 9.08 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 1.50 (s, 9H).

【0152】

ステップ(2):1-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製(スキーム5、R⁸が-CH=CHR¹であり、かつR¹が水素である化合物(II))

1-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オールt-ブチルカルボネート(1.5g、5.3mmol)を含むイソプロパノールの溶液(30ml)に対し、脱気及び窒素パージングを2回行った。鉛で被毒された5%パラジウム-炭酸カルシウム(リンドラー触媒、0.11g、0.05mmol)を添加した。その混合物を再び2回真空化し、フラスコ上方に水素バルーンを置き、室温で一夜激しく攪拌した。HPLCにより、反応が完了したことが示され、触媒を濾過にて除去した。濾液を真空下で濃縮し、油状物質(1.57g)を得た。油状物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、30:70EtOAc/ヘキサン)により精製し、純粋な生成物を得た(1.41g)。収率は93.3%であった。

【0153】

【化23】

MS(m/z)

286(M+H)⁺. H¹NMR (ppm, CDC₁₃): 8.94 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.05-6.18 (m, 2H), 5.30-5.45 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

【0154】

実施例 14

臭化エチニルマグネシウムとの縮合を介した 1 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製 (スキーム 5、化合物 (I I)) - 15 の攪拌されたキノリン - 3 - カルボキシアルデヒド (5 g、31.8 mmol) を含むテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) に、 - 10 ~ - 15 の臭化エチニルマグネシウム (66.8 ml、0.5 M を含む THF) を添加した。HPLC によると、50 分後に反応が完了した。この溶液を、 - 10 ~ - 15 の攪拌されたジ - tert - ブチルジカルボネート (7.84 g、35.9 mmol) を含む THF の溶液 (10 ml) に移した。移動後、混合物を室温に加温した。3 時間後、HPLC により、反応が完了していることが決定された。反応混合物を再び - 50 に冷却し、メチル t - ブチルエーテル 50 ml で希釈し、10 未満のクエン酸 (8 g) を含む水溶液 (45 ml) でクエンチした。有機層を飽和重炭酸ナトリウム 60 ml 及び水 200 ml で洗浄した。濾過後、有機層を乾燥するまで濃縮し、酢酸エチル 2 × 50 ml との共沸により乾燥させ、茶色の油状物質 (9.5 g) を得た。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、30 : 70 EtOAc / ヘキサン) により、純粋な生成物が得られた (8.45 g)。収率は 93.4 % であった。

【 0155】

この反応から得られた生成物は、塩化エチニルマグネシウムから得られたものと同一であった。実施例 13、ステップ (2) に記載の方法により、生成物を還元し、1 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートを得ることができる。

【 0156】

実施例 15

塩化ビニルマグネシウムとの縮合を経由した 1 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製 (スキーム 5、化合物 (I I)) - 10 の攪拌されたキノリン - 3 - カルボキシアルデヒド (3 g、19.1 mmol) を含むテトラヒドロフランの溶液 (15 ml) に、 - 5 ~ - 10 の塩化ビニルマグネシウムを含む THF 溶液 (11.3 ml、15 wt %、d = 0.975 g / mL) を添加した。添加の終了時に、HPLC により、反応が完了していることが示された。この茶色の溶液を、 - 10 ~ - 15 の攪拌されたジ - tert - ブチルジカルボネート (4.4 g、22.9 mmol) を含む THF 溶液 (10 ml) に、カニューレにより移した。移動後、反応物を 0 ~ 5 に 1 時間加温した。混合物を再び - 10 に冷却し、メチル t - ブチルエーテル 60 ml で希釈し、5 未満のクエン酸 (4.8 g、22.9 mmol) を含む水溶液 (27 ml) によりクエンチした。5 時間混合した後、有機層を分離し、7 % 重炭酸ナトリウム 30 ml 及び水 2 × 30 ml で洗浄し、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、淡茶色の油状物質 (5.5 g) を得た。粗生成物のカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、20 : 80 EtOAc / ヘキサン) により、純粋なカルボネート (4.3 g) が得られた。収率は 79.0 % であった。

【 0157】

この物質のスペクトルデータはエチニルカルボネートの還元により得られたものと一致する。

【 0158】

実施例 16

臭化ビニルマグネシウムとの縮合を介した 1 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール t - ブチルカルボネートの調製 (スキーム 5、化合物 (I I)) キノリン - 3 - カルボキシアルデヒド (2 g、12.7 mmol) を含む THF 溶液 (10 ml) を - 20 に冷却し、1 M 臭化ビニルマグネシウム (12.7 ml、12.7 mmol) を - 15 ~ - 20 で添加した。添加終了時、反応は完了していた。この茶色の溶液を、 - 30 のジ - tert - ブチルジカルボネート (3.6 g、16.5 mmol) を含む THF 溶液 (10 ml) に移した。溶液を徐々に室温まで加温し、2 時間攪拌した。混合物を再び - 50 に冷却し、 - 5 ~ 5 のクエン酸 (3.2 g) を含む水溶液 18 g でクエンチした。1 時間の攪拌の後、有機層を 7 % 重炭酸ナトリウム 20 ml 及び水 2 × 20 ml で洗浄

10

20

30

40

50

した。有機層を乾燥するまで濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、純粋な生成物(2.1g)を得た。収率は57.9%であった。

【0159】

実施例17~20

実施例17~20は、一般式(I)、(II)、又は(III)のカルボネート又はカルバメート化合物の合成における中間体として使用され得る、キノリン-3-カルボキシアリアルデヒドを調製するための方法を例示する。調製されたキノリン-3-カルボキシアリアルデヒドは、本明細書の説明により詳述されたようなスキーム5及び7、並びに実施例に記載の合成に従い、処理され、所望のカルボネート又はカルバメートを与える。

【0160】

実施例17

キノリン-3-カルボキシアリアルデヒドの調製

ステップ1: 2-クロロ-キノリン-3-カルボキシアリアルデヒドジメチルアセタールの調製(スキーム6、化合物(16))

メカニカルスターラー、温度調節器、加熱マントル、還流冷却器、及び乾燥窒素ラインを備えた250mL三口丸底フラスコに、キノリン-2-クロロ-3-カルボキシアリアルデヒド(11.7g、61.06mmol)及びメタノール120mLを投入した。反応物を1時間加熱還流させた。反応物を薄層クロマトグラフィー(40:60酢酸エチル/ヘプタン)によりモニターすることにより、1時間後にアセタールへの変換が完了したことが示された。生成物溶液を、ステップ2の脱ハロゲン化に直接使用した。

【0161】

ステップ2: キノリン-3-カルボキシアリアルデヒドジメチルアセタールの調製(スキーム6、化合物(17))

2-クロロ-キノリン-3-カルボキシアリアルデヒドジメチルアセタールの溶液を、10%Pd炭素(水分50%)0.7g及び炭酸カリウム(12.5g、90.44mmol)を含有する第2の容器に投入した。次いで、反応容器を真空下し、次いで1気圧の水素ガス(3x)を充填した。反応完了後、触媒を濾過により除去し、メタノールで洗浄した。溶媒を回転式エバポレーションにより除去した。油状の残渣を酢酸イソプロピル120mLに溶解させ、水60mLで3回洗浄した。次いで、有機相を回転式エバポレーションにより油状物質へと濃縮し、油状物質(12.4g、100%)として生成物を得た。

【0162】

【化24】

MS: M/Z 204 (M+H⁺); ¹H NMR (CDCl₃, δ)

3.40 (s, 6H), 5.65 (broad s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.99 (d, 1H).

【0163】

ステップ3: キノリン-3-カルボキシアリアルデヒドの調製(化合物(15)) 磁気攪拌、温度調節器、加熱マントル、還流冷却器、及び乾燥窒素ラインを備えた250mL三口丸底フラスコに、粗アセタール4.5g、イソプロパノール30mL、88%ギ酸22mLを投入した。この混合物を加熱還流させ、薄層クロマトグラフィー(40:60酢酸エチル/ヘプタン)によりモニターした。反応完了後、混合物を回転式エバポレーションにより濃縮した。残渣を、酢酸エチル50mL及び5%重炭酸ナトリウム50mLに分配させた。水相を廃棄した後、有機層を水1x50mLで洗浄した。次いで、有機相を回転式エバポレーションにより油状物質へと濃縮した。粗生成物を熱ヘプタンに溶解させ、少量の油状残渣を除去するためセライトで濾過し、次いで回転式エバポレーションにより淡黄色の固体へと濃縮した(86%)。

【0164】

【化25】

10

20

30

40

MS: M/Z 158 (M+H⁺); ¹H NMR (CDCl₃, δ) 7.68 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.48 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

【 0 1 6 5 】

実施例 1 8

キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドの調製

ステップ (1) : キノリン - 2 - クロロ - 3 - カルボキシアルデヒドジメチルアセタール (スキーム 6、化合物 (1 6))

室温で撹拌されたキノリン - 2 - クロロ - 3 - カルボキシアルデヒド (5 g、26 mmol) を含むメタノール溶液 (150 mL) に、塩酸ガス (1.7 g、46.6 mmol) を通した。溶液を室温で 25 分間撹拌した。HPLC によると、反応は完了していた。NaHCO₃ (4.7 g、56 mmol) を反応フラスコに数回に分けて添加し、さらに 10 分間撹拌した。固体状の沈殿物を濾過にて除去し、濾液を回転式エバポレーターで濃縮して、油状物質を得た。油状物質を酢酸エチル (75 mL) に再溶解させ、H₂O (30 mL) で洗浄し、濃縮し、油状物質として生成物を得た (6.2 g、100%)。

10

【 0 1 6 6 】

【 化 2 6 】

MS: M/Z 238 (M+H⁺); ¹H NMR (CDCl₃, δ) 3.45 (s, 6H), 5.72 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H); ¹³C NMR (δ) 54, 100.4, 126.8, 127.3, 128.1, 128.2, 129.2, 130.0, 137.2, 147.4, 149.3.

20

【 0 1 6 7 】

ステップ (2) : キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドの調製

上記からのキノリン - 2 - クロロ - 3 - カルボキシアルデヒドジメチルアセタールを、実施例 17 のステップ (2) 及び (3) に従い処理し、キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドを得た。

【 0 1 6 8 】

実施例 1 9

キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドの調製

ステップ (1) : キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドジメチルアセタールの調製 (スキーム 6、化合物 (1 6))

キノリン - 2 - クロロ - 3 - カルボキシアルデヒドアセタール (0.8 g、3.4 mmol)、トリエチルアミン (0.69 g、6.8 mmol)、及び 10% パラジウム炭素 (0.05 g、水分 50%) の混合物を含むメタノール (15 mL) を、窒素パージし、真空化した。反応フラスコの上方に水素バルーンを置き、混合物を室温で 15 分間激しく撹拌した。HPLC により、出発物質が残っていないことが示された。得られた混合物に対し、2 回、脱気及び窒素パージングを行った。触媒を濾過にて除去し、メタノールで濯いだ。濾液及び濯ぎ液を合わせ、油状物質へと濃縮した。油状物質を酢酸エチル (25 mL) に溶解させ、水 (20 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を油状物質へと濃縮し、それをカラムクロマトグラフィー (30 : 70 EtOAc / ヘキサン) により精製し、純粋なキノリン - 3 - カルボキシアルデヒドジメチルアセタールを得た (0.55 g、80.4%)。

30

40

【 0 1 6 9 】

ステップ (2) : キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドの調製

上記からのキノリン - 3 - カルボキシアルデヒドジメチルアセタールを実施例 8 のステップ (3) に従い処理し、キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドを得た。

【 0 1 7 0 】

実施例 2 0

キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドの調製

ステップ (1) : キノリン - 3 - カルボキシアルデヒドジメチルアセタールの調製 (スキ

50

ーム6、化合物(16))

キノリン-2-クロロ-3-カルボキシアルデヒド(1.0g、5.2mmol)をメタノール(20ml)に溶解させ、1.5時間還流させた。この溶液に、10%パラジウム炭素(100mg)及びギ酸アンモニウム(1.65g、26mmol)を添加し、2時間還流させ、キノリン-3-カルボキシアルデヒドジメチルアセタールを形成させた(>99%)。

【0171】

ステップ(2):キノリン-3-カルボキシアルデヒドの調製

上記からのキノリン-3-カルボキシアルデヒドジメチルアセタールを、実施例8のステップ(3)に従い処理し、キノリン-3-カルボキシアルデヒドを得た。

10

【0172】

実施例21~22

実施例21~22は、キノリン-3-カルボキシアルデヒドから式(I)の誘導体を調製するための方法を例示する。

【0173】

実施例21

キノリン-3-カルボキシアルデヒドの酢酸エチルとの縮合を經由した3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製(スキーム7、化合物(II))

ステップ(1):キノリン-3-カルボキシアルデヒドと酢酸エチルとの縮合マグネティックスターラー及び乾燥窒素ラインを備えた50mL丸底フラスコに、キノリン-3-カルボキシアルデヒド1.1g(7.0mmol=1.0当量)及び酢酸エチル11.0mLを添加した。これを混合して溶解させ、得られた溶液を氷/水浴中で0~5℃に冷却した。

20

【0174】

この溶液に、カリウムt-ブトキシド1.03g(8.4mmol=1.2当量)を一度に投入した。0~5℃で混合物の撹拌を続行した。t=2時間におけるTLCにより、反応が完了していることが明らかになった。次いで、塩基を中和するため、酢酸(506mg=8.4mmol=1.2当量)を投入した。次いで、水相が塩基性に維持されるまで、この混合物を5%重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。洗浄を補助するため、必要に応じて、混合物を酢酸エチルで希釈した。次いで、有機相を回転式エバポレーションにより濃縮し、粗生成物1.1gを得た。粗物質を10%酢酸エチル/ヘプタンから再結晶化させた。

30

【0175】

ステップ(2):3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製

3-(3-キノリル)-1-プロペン酸エチルを、実施例7のステップ(1)~(3)に従い処理し、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートを得た。

【0176】

実施例22

キノリン-3-カルボキシアルデヒドの縮合を介した3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オールt-ブチルカルボネートの調製

ステップ(1):3-(3-キノリル)プロペナールの調製(スキーム7、化合物(9))

メカニカルスターラー、滴下漏斗、及び温度浴槽(temperature bath)を備えた500mL丸底フラスコに、キノリン3-カルボキシアルデヒド30.9g(0.2mmol)及びアセトアルデヒド(50mL)を投入した。混合物を-10℃に冷却し、温度を-10℃未満に維持しつつ、水酸化ナトリウム(500mg)を含むメタノール溶液(8mL)を滴下した。混合物を0℃で30分間撹拌した。酢酸無水物(50mL

40

50

)を添加し、混合物を70℃に加熱した(反応中に形成された酢酸メチルを除去した)。1時間後、混合物を30℃まで冷却し、3N HCl 100 mL(濃HCl 50 mLを含む水100 mL)を添加した。混合物を45分間80℃に加熱し、10%炭酸ナトリウム溶液で中和した。(生成物を含む有機層をTLC系(酢酸イソプロピル、短UV下で可視化)によりチェックした)。反応終了後、混合物を30℃未満に冷却し、水200 mLで希釈し、酢酸イソプロピル2×150 mLで洗浄した。次いで、水層に酢酸イソプロピル(500 mL)を添加し、炭酸ナトリウムを用いた中和によりpHが8を超えるようにした。有機層を分離し、生成物が結晶化を開始するまで、少量に濃縮した。混合物を30分間攪拌し、濾過し、乾燥させ、生成物18.5 gを淡黄色の固体として得た。母液を濃縮し、固体生成物を濾過し、続いてMTBE(25 mL)で洗浄することにより、第2のクロップ(crop)(5.4 g)を収集した。全収率は23.9 g(66%)。生成物のNMRは、企図された構造と一致していた。

10

【0177】

ステップ(2): 3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール(スキーム7、化合物(3))

3-(3-キノリル)プロペナル(10 g、54.6 mmol)の混合物を含むメタノール(50 mL)を、0℃に冷却し、温度を10℃未満に維持しつつ、ホウ水素化ナトリウム(1.03 g、27 mmol)を少量ずつこの混合物に投入した。添加が完了した後、反応の完了がTLC(酢酸イソプロピル、UV下で可視化)によりモニターされるまで、混合物を23℃で90分間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム溶液(20 mL)を添加し、混合物を1時間攪拌した。次いで、混合物を真空下45℃で濃縮し、メタノールを除去した。生成物を酢酸イソプロピル(150 mL)で抽出し、乾燥するまで溶媒を真空下でエバポレートした。生成物をMTBE(40 mL)で粉碎し、濾過し、MTBE(10 mL)で洗浄し、乾燥させ、3-(3-キノリル)-2-プロペン-1-オール(6.6 g、65.4%)を淡黄色の固体として得た。生成物のNMRは企図された構造と一致していた。

20

【0178】

実施例23~27

実施例23~27は、一般式(I)のカルバメート誘導体を調製するための方法に関する。3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オール誘導体を使用して、一般式のプロペニルカルバメート誘導体を得ることができる。

30

【0179】

実施例23

3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オールジシクロヘキシルカルバメートの調製(スキームI、化合物(I))

窒素投入口及び架空スターラーを備えた乾燥した三口丸底フラスコに、3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オール(1 g、5.4 mmol)を含むTHF(10 mL)を投入し、溶液を0℃に冷却した。次いで、カリウムt-ブトキシド(0.67 g、5.9 mmol)を添加し、続いてジシクロヘキシルカルバモイルクロリド(1.32 g、5.4 mmol)を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで6時間かけて室温に戻し、その時点で反応は完了していることが決定された。反応混合物を、MTBE(50 mL)及び10%NH₄Cl(25 mL)でワークアップし、有機層を油状物質へと濃縮した。標準と比較された純度は94%であり、そのまま使用した。収率=2 g(95%)。

40

【0180】

実施例24

3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オールジフェニルカルバメートの調製(スキーム1、化合物(I))

窒素投入口及び架空スターラーを備えた乾燥した三口丸底フラスコに、3-(3-キノリル)-2-プロピン-1-オール(5 g、27 mmol)を含むTHF(50 mL)を投入し、溶液を0℃に冷却した。次いで、カリウムt-ブトキシド(3.6 g、32 mmol)

50

1) を添加し、続いてジフェニルカルバモイルクロリド (6.9 g、29.7 mmol) を添加した。混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで 6 時間かけて室温に戻したところ、それまでに反応は完了したことが決定された。反応混合物を、MTBE (100 ml) 及び 10% NH₄Cl (50 ml) でワークアップし、1/4 の容積に濃縮した。ヘプタン (75 ml) を添加し、生成物を析出させた。収率 = 8.3 g (80%)。

【0181】

実施例 25

3 - (3 - キノリル) - 2 - プロピン - 1 - オールジイソプロピルカルバメートの調製 (スキーム 1、化合物 (I))

窒素投入口及び架空スターラーを備えた乾燥した三口丸底フラスコに、3 - (3 - キノリル) - 2 - プロピン - 1 - オール (2 g、10.8 mmol) (スキーム 1、化合物 (3)) を含む THF (20 ml) を投入し、溶液を 0 に冷却した。次いで、カリウム *t*-ブトキシド (1.34 g、11.9 mmol) を添加し、続いてジイソプロピルカルバモイルクロリド (1.65 g、11.9 mmol) を添加した。混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで 6 時間かけて室温に戻したところ、それまでに反応は完了したことが決定された。反応混合物を、MTBE (50 ml) 及び 10% NH₄Cl (25 ml) でワークアップし、橙色の油状物質へと濃縮した。収率 = 3.3 g (100%)。

10

【0182】

実施例 26

3 - (3 - キノリル) - 2 - プロピン - 1 - オールモルホリンカルバメートの調製 (スキーム I、化合物 (I))

窒素投入口及び架空スターラーを備えた乾燥した三口丸底フラスコに、3 - (3 - キノリル) - 2 - プロピン - 1 - オール (2 g、10.8 mmol) (スキーム 1、化合物 (3)) を含む THF (20 ml) を投入し、溶液を 0 に冷却した。次いで、カリウム *t*-ブトキシド (1.34 g、11.9 mmol) を添加し、続いてモルホリン酸塩化物 (1.95 g、13 mmol) を添加した。混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで 6 時間かけて室温に戻したところ、それまでに反応は完了したことが決定された。反応混合物を、MTBE (50 ml) 及び 10% NH₄Cl (25 ml) でワークアップし、橙色の油状物質へと濃縮し、溶出液としてヘプタン及び酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィにより精製した。合計 1.4 g が純粋な画分 (100%) として得られた。収率 = 1.4 g (44%)。

20

30

【0183】

実施例 27

3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オールイミダゾールカルバメートの調製 (スキーム I、化合物 (I))

窒素投入口及び架空スターラーを備えた乾燥した三口丸底フラスコに、3 - (3 - キノリル) - 2 - プロペン - 1 - オール (5 g、27 mmol) (スキーム 1、化合物 (3)) を含む CH₂Cl₂ (50 ml) を投入し、カルボニルジイミダゾール (4.82 g、29.7 mmol) を添加し、混合物を室温で 8 時間攪拌した。10% NH₄Cl (25 ml) でクエンチすることにより反応混合物をワークアップし、1/4 の容積に濃縮した。ヘプタン (50 ml) を添加し、生成物を析出させた。収率 = 7.2 g (95.5%)。

40

【0184】

実施例 28

実施例 28 は、一般式 (I) のアリルカルボネート化合物を調製するための方法を例示する。

【0185】

実施例 28

アリル *t*-ブチルカルボネートの調製

メカニカルスターラー、窒素投入口アダプター、及び圧力平衡化添加漏斗を備えた三口丸底フラスコに、アリルアルコール (149.5 g、2.57 mol)、ジ-*tert*-ブ

50

チルジカルボネート (510 g、2.34 mol)、及び CH_2Cl_2 (1200 mL) を投入し、0 に冷却した。0 の30% NaOH (水) 溶液 (1000 mL、7.5 mol、3.2 当量) を、内部温度が20 を越えないような速度で、急速に攪拌中の溶液へ滴下した (約1時間)。反応混合物を20 で攪拌した後、ワークアップした。

【0186】

粗反応混合物を、水1 L 及び CH_2Cl_2 500 mL に分配させた。有機層を分離し、水1 L 及び飽和 NaCl 溶液1 L で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、*in vacuo* で乾燥させ、黄色の油状物質約300 g を得た。粗生成物を70 mmHg、b.p. 96 における分留により精製し、無色の油状物質として生成物を得た (250.3 g (68%))。生成物は、70 mmHg において96 という b.p. を有していた。

10

【0187】

【化27】

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 5.95 (m, 1H), 5.3 (appar quartet of quartets, 2H), 4.55 (appar doublet of triplets, 2H), 1.49 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): d 153.1, 131.9, 118.3, 81.9, 67.4, 27.6. MS (NH_3 , CI): 176 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺. Anal Calc'd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 60.73; H, 8.92. Found: C, 60.95; H, 8.96.

フロントページの続き

- (74)代理人 100113332
弁理士 一入 章夫
- (74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
- (74)代理人 100117053
弁理士 相馬 貴昌
- (72)発明者 アリン, マイケル・エス
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53179、トレパー、ワンハンドレッドアンドイレブンス・
プレイス・23202
- (72)発明者 プレムチャンドラン, ラミヤ・エイチ
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、フオックスワース・レイン・6658
- (72)発明者 チャン, シュー - チェン
アメリカ合衆国、イリノイ・60069、プレイリイ・ビユー、ポート・クリントン・ロード・1
6139
- (72)発明者 コンドン, ステイブ
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53143 - 6740、ケノーシャ、アパートメント・ナンバ
ー・1、エイティナインス・ストリート・2126
- (72)発明者 デマツテイ, ジョン・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ジョージ・コート・ナンバー・デー・52
70
- (72)発明者 キング, ステイブ・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、オーチャード・バリー・ドライブ・1671
3
- (72)発明者 コラチコウスキー, ローレンス
アメリカ合衆国、イリノイ・60031 - 6323、ガーニー、コンステイテューション・アベニ
ュー・5822
- (72)発明者 マナ, スクマー
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、サセツクス・レーン・1139
- (72)発明者 ニコルズ, ボール・ジェイ
アメリカ合衆国、アイダホ・60030、ワイルドウッド、ウエスト・リンデンウッド・ドライブ
・18197
- (72)発明者 パテル, ヘマント・エイチ
インド国、ボダクデブ・アフマダーバード・380054、プリンダーバ、プロット・453・1
081
- (72)発明者 パテル, スバツシユ・アール
アメリカ合衆国、イリノイ・60645、シカゴ、ウエスト・ジェローム・ストリート・2851
- (72)発明者 プラータ, ダニエル・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60083、ウオズワース、ウエスト・シエリイ・レーン・1426
5
- (72)発明者 ストナー, エリツク・ジェイ
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53142、ケノーシャ、タフト・ロード・3934
- (72)発明者 テイーン, チェン - フー・チ
アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、ノース・メイドストン・ドライブ・
1287
- (72)発明者 ビツテンパーガー, ステイブ・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60060、マンデライン、サウス・パーシング・アベニュー・45

- (56)参考文献 特開昭52-083388(JP,A)
特表平10-507764(JP,A)
国際公開第99/002524(WO,A1)
国際公開第98/007702(WO,A1)
国際公開第95/031438(WO,A1)
米国特許第05128448(US,A)
特開平10-291981(JP,A)
国際公開第98/009978(WO,A1)
特表2003-502432(JP,A)
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1979年, 27(1), 270-3

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/14
C07D 215/18
C07D 401/12
C07H 17/08
WPI
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
CASREACT(STN)
化学書資料館