

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年4月26日(2007.4.26)

【公表番号】特表2006-522055(P2006-522055A)

【公表日】平成18年9月28日(2006.9.28)

【年通号数】公開・登録公報2006-038

【出願番号】特願2006-504953(P2006-504953)

【国際特許分類】

C 0 7 D 215/26 (2006.01)

A 6 1 K 31/4704 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 215/26

A 6 1 K 31/4704

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 11/06

【手続補正書】

【提出日】平成19年3月7日(2007.3.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

5-(- 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-(- 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。

【請求項 2】

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】

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。

【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】

式R-Lを有する化合物が、-メチルベンジルプロミド、塩化メチル、塩化ベンジルおよび臭化ベンジルからなる群から選択される、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

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5のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

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6のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

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7記載の方法。

【請求項 9】

5-(-ハロアセチル)-8-置換オキシ-(1H)-キノリン-2-オンが5-(-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8のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

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、-ジクロロ-ベンゼン、脂肪族C₆-C₁₂-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、ジイソブチルエーテル、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9のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

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10のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2】

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、アシリ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 - オンとアシリ化剤を反応させ、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；

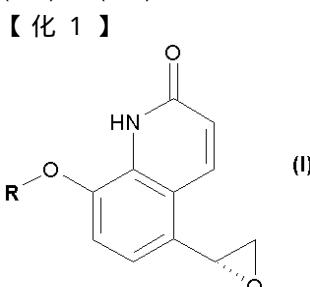
(b) 工程(i)で製造した5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを、式R L(式中、Rは保護基であり、そしてLは脱離基である)を有する化合物と、塩基および溶媒の存在下で反応させ、5 - アセチル - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(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 - (-ハロアセチル) - 8 - 置換オキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(d) 5 - (-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；

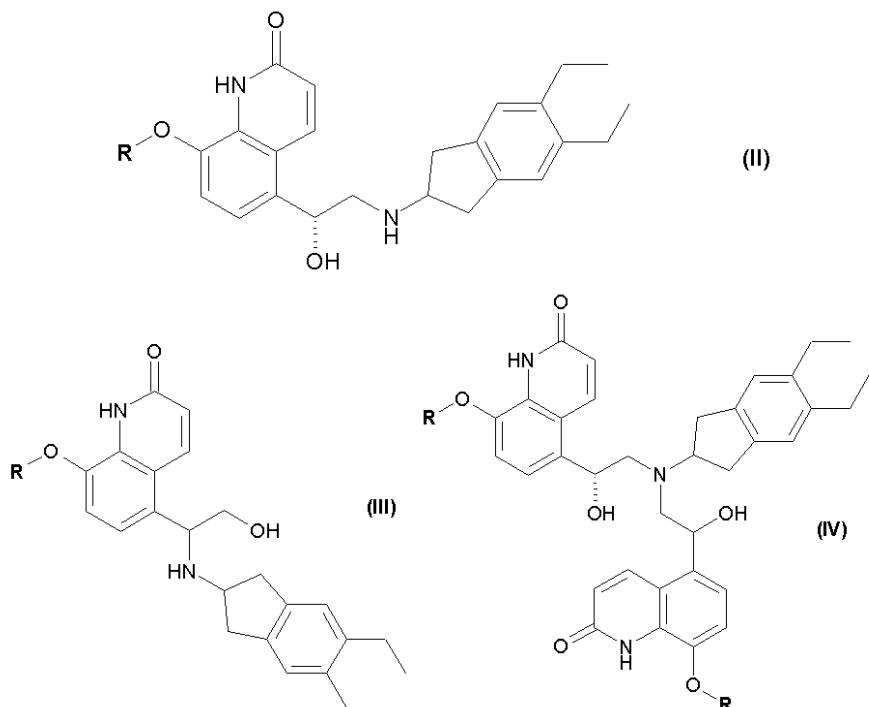
(e) 8 - (置換オキシ) - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オンを塩基と、溶媒の存在下で反応させ、8 - (置換オキシ) - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成し；

(f) 式(I)



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】



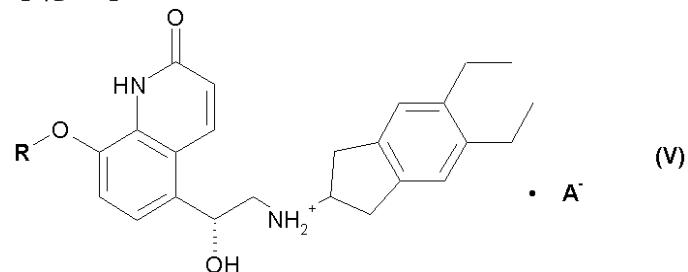
[式中、Rは保護基である。]

の化合物から成る反応混合物を形成し；

(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】

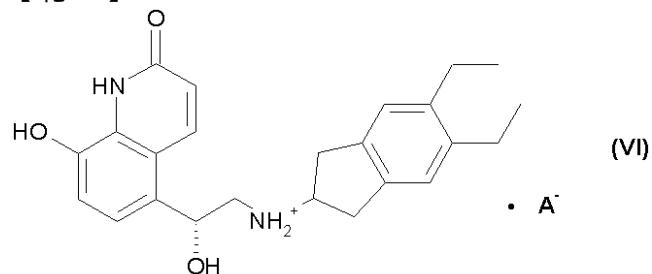


[式中、Rは保護基であり、そしてA⁻はアニオンである。]

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】

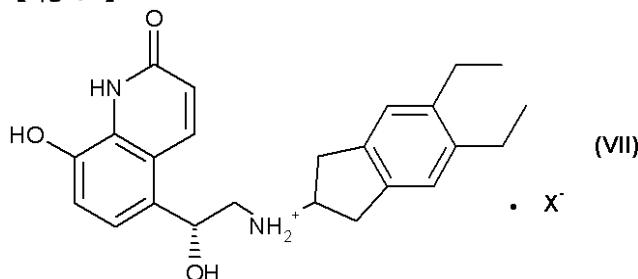


[式中、A⁻はアニオンである。]

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)

【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。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

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}NH_x(式中、xは0-3であり、各R'は独立して1-18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}PH_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1-18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。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-ヘキシリピリジニウム、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。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

【補正方法】変更

【補正の内容】

【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)。

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。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0119】

実施例 5

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

粗 5 - アセチル - 8 - ヒドロキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オン(8.13 g、4.0 mmol、1.0 当量)を、N - N ,ジイソプロピルエチルアミン(6.46 g、5.0 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、4.4 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I T = 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、一晩、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。