

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4802089号
(P4802089)

(45) 発行日 平成23年10月26日(2011.10.26)

(24) 登録日 平成23年8月12日(2011.8.12)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 215/26	(2006.01)	C O 7 D 215/26	C S P
B O 1 J 23/44	(2006.01)	B O 1 J 23/44	Z
B O 1 J 31/02	(2006.01)	B O 1 J 31/02	Z
C O 7 B 61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00	3 O O

請求項の数 17 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2006-501972 (P2006-501972)	(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成16年2月27日 (2004. 2. 27)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(65) 公表番号	特表2006-519206 (P2006-519206A)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(43) 公表日	平成18年8月24日 (2006. 8. 24)		(74) 代理人 100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/001981		(74) 代理人 100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 国際公開番号	W02004/076422	(72) 発明者	オリヴィエ・ロス フランス、エフ-68170リクセム、リ ュ・デ・サパン18番
(87) 国際公開日	平成16年9月10日 (2004. 9. 10)		
審査請求日	平成19年1月19日 (2007. 1. 19)		
(31) 優先権主張番号	60/450, 945		
(32) 優先日	平成15年2月28日 (2003. 2. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アドレノセプターアゴニストとして有用な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

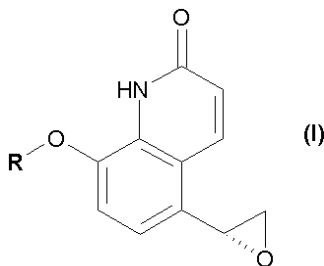
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

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-オン塩またはその許容可能な溶媒和物の製造方法であって：

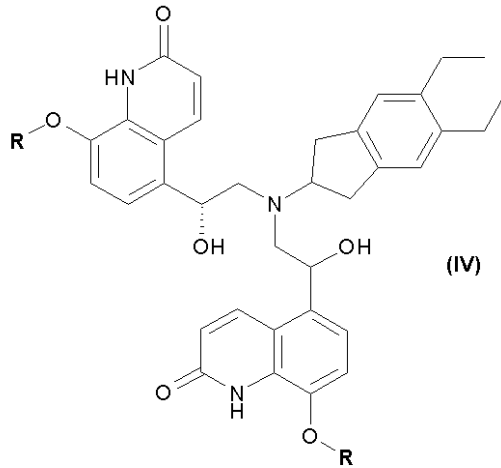
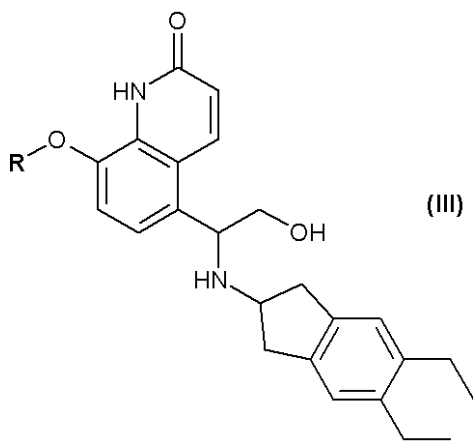
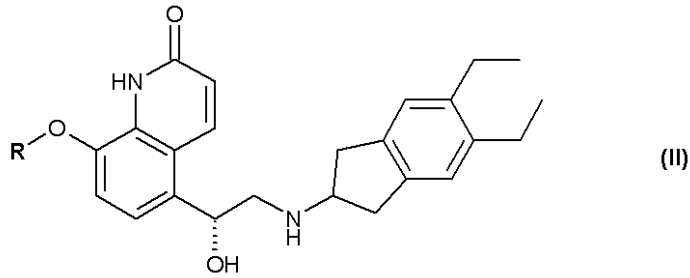
(i) 式(I)

【化1】



で示される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て、式(II)、(III)および(IV)

【化2】



10

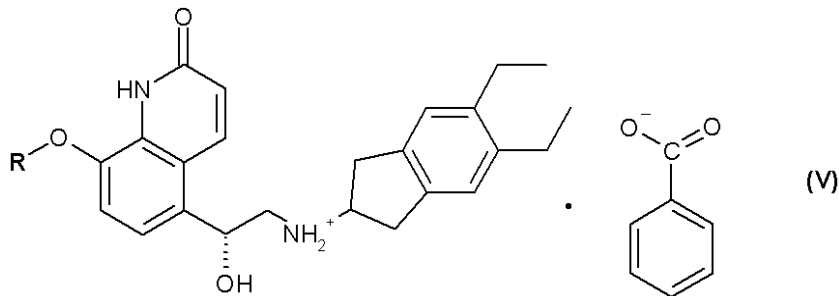
20

〔式中、Rは保護基である。〕

で示される化合物を含む反応混合物を製造し；

(ii) 工程(i)で製造した反応混合物を、溶媒の存在下に安息香酸で処理して、対応する式(V)

【化3】



30

〔式中、Rは保護基である。〕

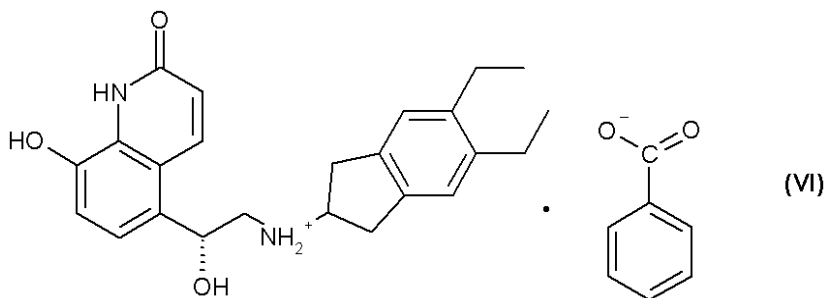
で示される塩を形成し；

(iii) 式(V)の安息香酸塩を濾過および結晶化し；

(iv) 式(V)で示される塩から、溶媒の存在下に保護基を除去し、式(VI)：

40

【化4】

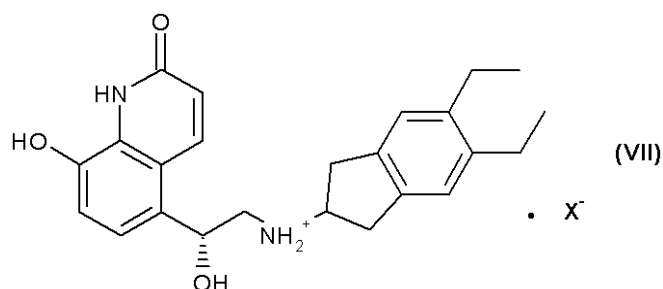


で示される塩を形成し；そして

50

(v) 式(VI)で示される塩を、溶媒の存在下にカルボン酸で処理して、式(VII)

【化5】



10

〔式中、 X^- はアニオンである。〕

で示される 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 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン塩を形成することを含み、方法。

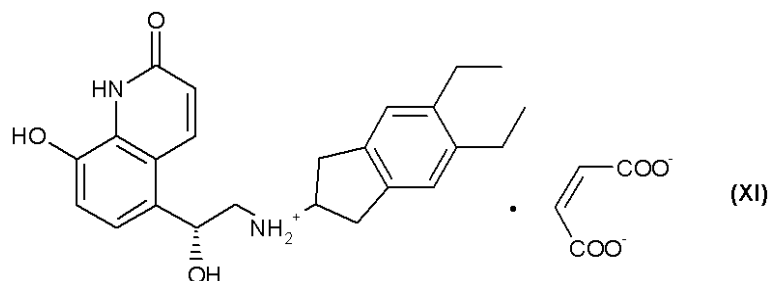
【請求項2】

工程(v)のカルボン酸がマレイン酸である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

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 - オン塩が、式(XI)：

【化6】



20

で示される化合物である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

保護基が、アルキル、アリアル、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、請求項1から3のいずれかに記載の方法。

30

【請求項5】

保護基がベンジルまたは t - ブチルジメチルシリルである、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

式(V)で示される塩上の保護基がベンジルであり、塩を触媒の存在下に水素により処理して除去する、請求項5記載の方法。

40

【請求項7】

触媒が、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、RaneyTMニッケルおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項6記載の方法。

【請求項8】

式(V)で示される塩上の保護基が t - ブチルジメチルシリルであり、塩を t - ブチルアンモニウムフルオリドまたはカリウムフルオリドで処理して除去する、請求項5記載の方法。

【請求項9】

工程(i)の温度が 10 から 160 であり、工程(ii)の温度が - 10 から 160

50

であり、工程(iii)の温度が0 から70 であり、工程(iv)の温度が0 から70 であり、そして、工程(v)の温度が0 から70 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(i)において、8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンの量に基づいてモル過剰の2 - アミノ - (5,6 - ジエチル) - インダンを使用する、請求項1から9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】

式(I)の8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンが：
 (a) 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に反応させて、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；そして
 (b) 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、溶媒の存在下に塩基で処理して、8 - (置換オキシ) - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オンを形成することを
 含む工程により製造される、請求項1から10のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

工程(a)において、8 - 置換オキシ - 5 - ハロアセチル - (1H) - キノリン - 2 - オンをボラン試薬と、オキサザポロリジンキラル触媒の存在下に反応させる、請求項11記載の方法。

【請求項13】

ボラン試薬がボラン - テトラヒドロフラン、ボラン - N,N - ジエチルアニリンおよびボラン - メチルスルフィドからなる群から選択され、キラル触媒が(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] - オキサザポロールである、請求項12記載の方法。

【請求項14】

工程(a)の温度が-10 から80 であり、工程(b)の温度が30 から80 である、請求項11から13のいずれかに記載の方法。

【請求項15】

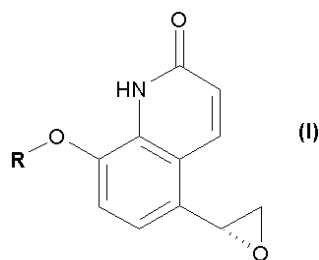
5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン塩またはその許容可能な溶媒和物を製造するための請求項1に記載の方法であり：

(a) 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に反応させて、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；

(b) 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、溶媒の存在下に塩基で処理して、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；

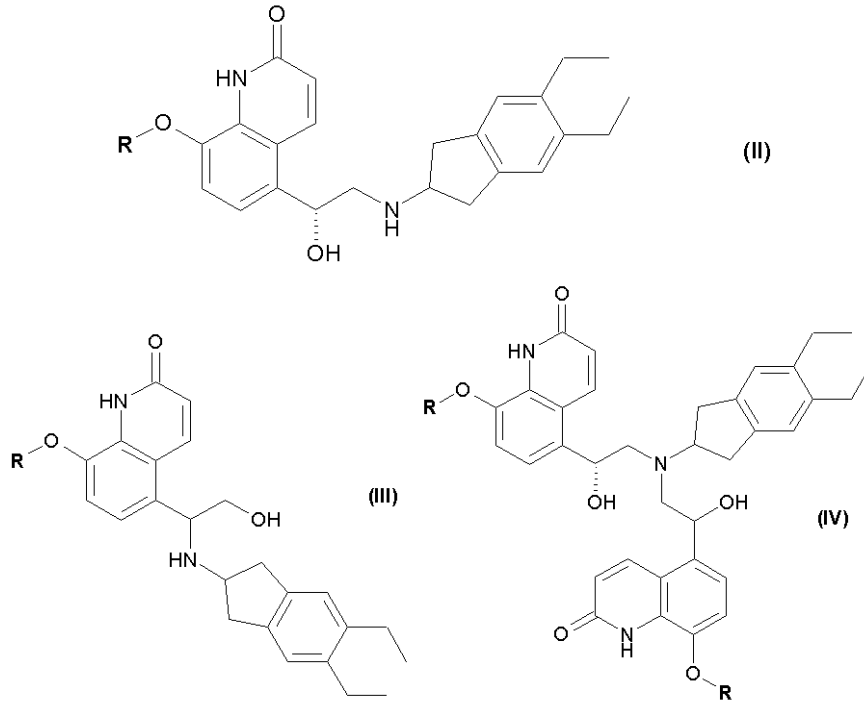
(c) 式(I)

【化7】



で示される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て、式(II)、(III)および(IV)

【化 8】



10

20

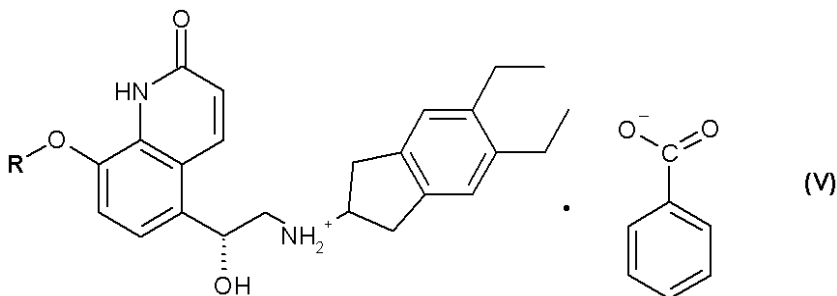
〔式中、Rは保護基である。〕

で示される化合物を含む反応混合物を製造し；

(d)工程(c)で製造した反応混合物を、溶媒の存在下に安息香酸で処理して、対応する式

(V)

【化 9】



30

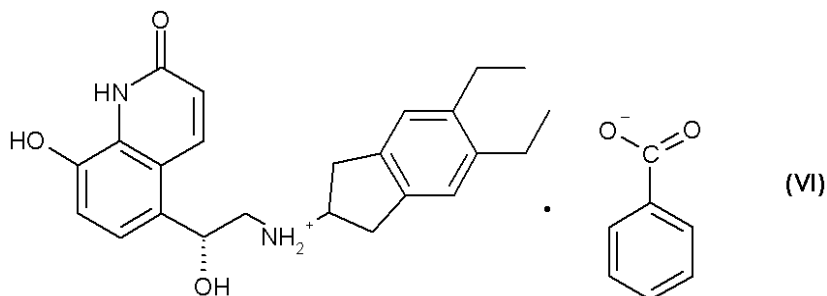
〔式中、Rは保護基である。〕

で示される塩を形成し；

(e)式(V)の安息香酸塩を濾過および結晶化し；

(f)式(V)で示される塩から、溶媒の存在下に保護基を除去し、式(VI)：

【化 10】

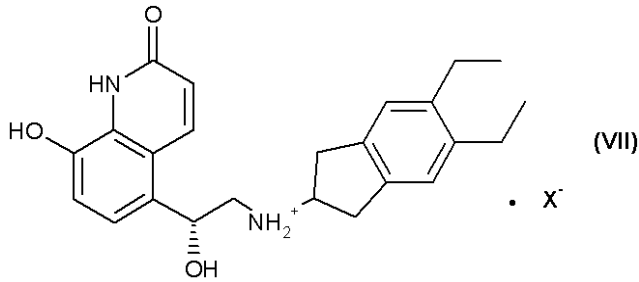


40

で示される塩を形成し；そして

(g)式(VI)で示される塩を、溶媒の存在下にカルボン酸で処理して、式(VII)

【化 1 1】



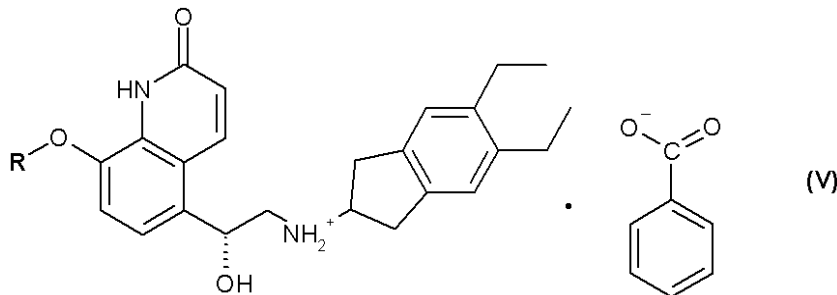
〔式中、 X^- はアニオンである。〕

で示される 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 - 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。

【請求項 1 6】

式 (V)

【化 1 2】



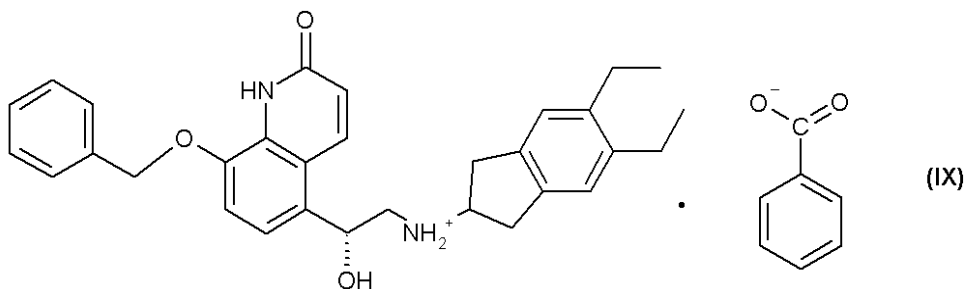
〔式中、R はベンジルまたは t - ブチルジメチルシリルである。〕

で示される化合物。

【請求項 1 7】

式 (IX)

【化 1 3】



で示される化合物。

【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、有機溶媒中で不安定なその遊離塩基を単離することなく製造する方法に関する。

【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、選択的アドレノセプターアゴニストで、強力な気管支拡張活性を有する。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 COPD の処置に有

10

20

30

40

50

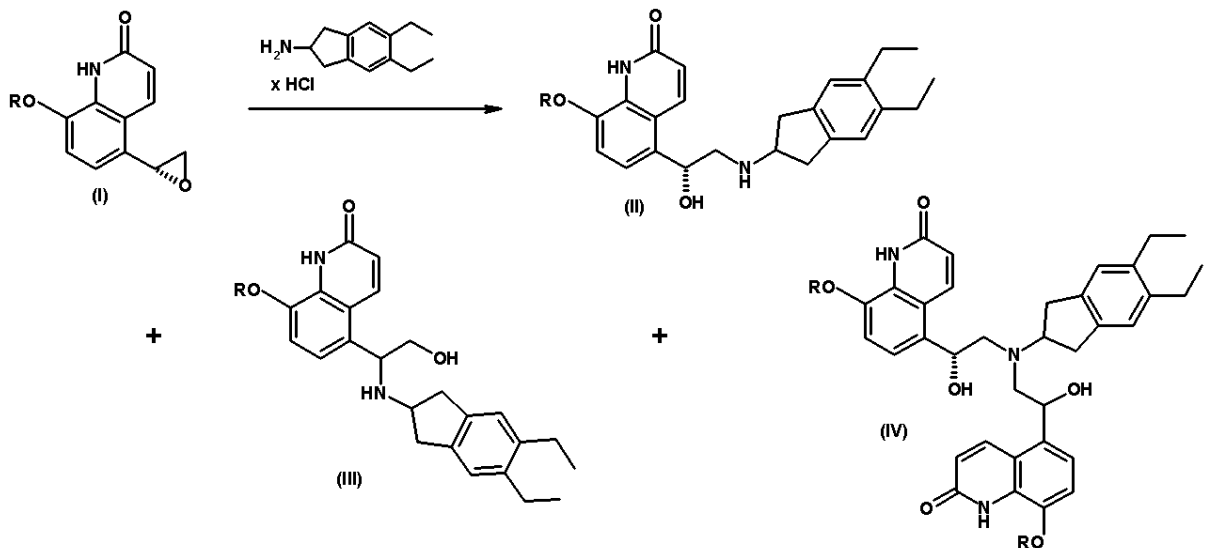
用である。加えて、該マレイン酸塩は、インビトロおよびインビボで非常に長時間の作用を有することが示されている。

【0003】

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 - オンマレイン酸塩の製造過程で、エポキシド、例えば、8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 - オン[式(I)]を、アミン、例えば2 - アミノ - (5, 6 - ジエチル) - インダンと反応させ、所望の中間体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[式(II)]を形成させる。しかしながら、同反応は位置選択的ではなく、種々の量の位置異性体[式(III)]および二量体[式(IV)]を産生する。

10

【化1】



20

【0004】

一般に、上記の反応混合物は、式(II)を有する所望の中間体を約60%から80%しか含まない。加えて、式(II)を有する中間体を、収率を大きく下げることなく結晶化により精製することが困難である。例えば、シリカゲルクロマトグラフィーがこのような精製に使用されているが、しかしながら、シリカゲルクロマトグラフィーのスケールアップは時間が長く、大量の溶媒を必要とする。

30

【0005】

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、とりわけ大規模製造するために、高いエナンチオマー純度および高収率で該塩を提供する、より効率的な方法を開発する必要性がある。

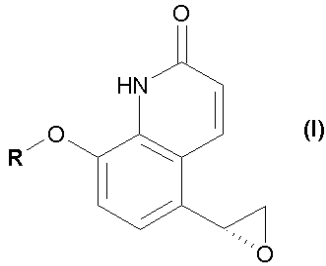
【0006】

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 - オン塩またはその許容可能な溶媒和物の製造法であり：

40

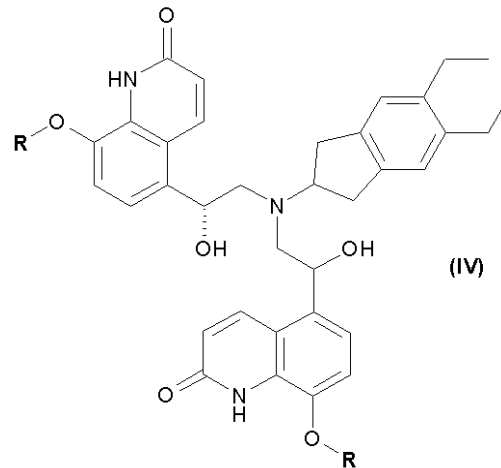
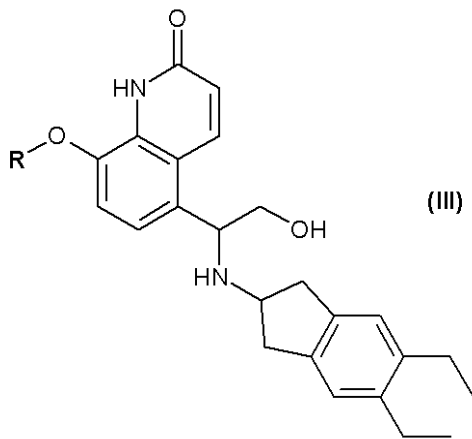
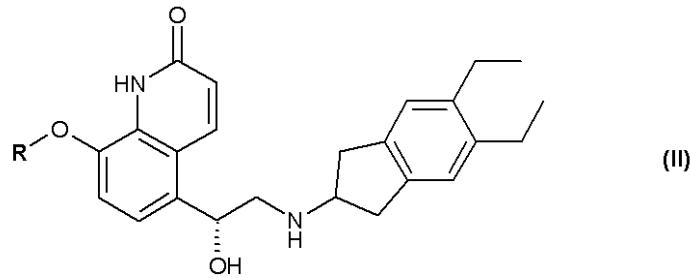
(i) 式(I)

【化2】



を有する 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3】



〔式中、Rは保護基である。〕

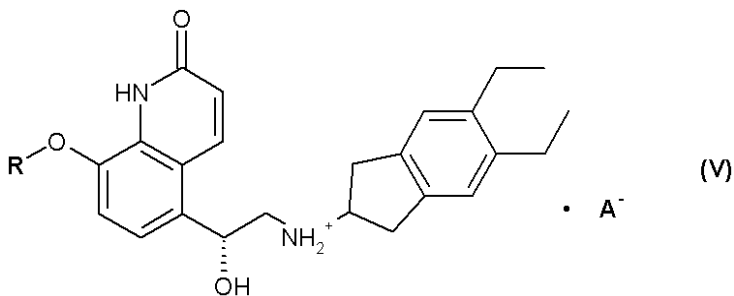
を有する化合物を含む反応混合物を形成し；

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

【0007】

(iii)式(V)

【化4】

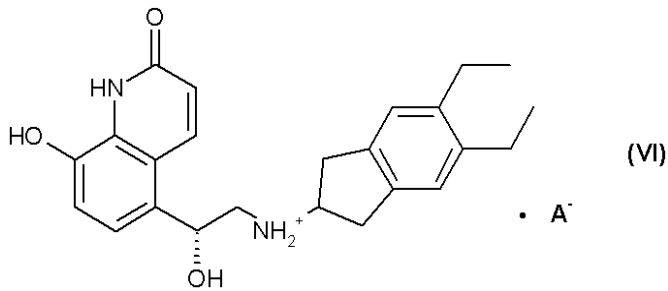


〔式中、Rは保護基であり、そしてA⁻はアニオンである。〕

を有する塩を単離および結晶化し；

(iv)式(V)を有する塩から、溶媒の存在下に保護基を除去し、式(VI)：

【化5】



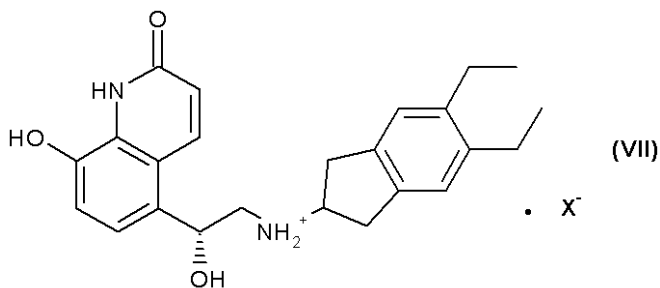
10

〔式中、 A^- はアニオンである。〕

を有する塩を形成し；そして

(v)式(VI)を有する塩を、溶媒の存在下に酸で処理して、式(VII)

【化6】



20

〔式中、 X^- はアニオンである。〕

を有する 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 - 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。

【0008】

本明細書で使用する用語は、下記の意味を有する：

本明細書で使用する“アルキル”は、直鎖または分枝鎖アルキルを意味し、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、直鎖または分枝鎖-ペンチル、直鎖または分枝鎖-ヘキシル、直鎖または分枝鎖-ヘプチル、直鎖または分枝鎖-ノニルまたは直鎖または分枝鎖-デシルのような $C_1 - C_{10}$ アルキルであり得る。好ましくはアルキルは $C_1 - C_4$ アルキルである。

30

【0009】

“アリアル”は、 $C_6 - C_{14}$ アリアル、好ましくは $C_6 - C_{10}$ アリアルを意味し、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。好ましくはアリアルはフェニルである。

【0010】

“アルコキシ”は、直鎖または分枝鎖アルコキシを意味し、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鎖-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。

40

【0011】

“アルケニル”は、直鎖または分枝鎖-アルケニルを意味し、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鎖-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

50

である。

【0012】

“シクロアルキル”は、3 - から 8 - 環炭素原子を有する $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、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り得、これらはいずれも 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されていてよい。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。

【0013】

“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 個を意味する。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。

10

【0014】

“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。

【0015】

“アラルキル”は、直鎖または分枝鎖 - $C_6 - C_{10}$ 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。

20

【0016】

“ヘテロ環式”は、20 個までの炭素原子および窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個、2 個、3 個または 4 個のヘテロ原子を含む 1 個のヘテロ環式基であり、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たアルキル、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、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、例えばピリル、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、または 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、例えば、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であってよい。好ましくは、ヘテロ環は、5 - または 6 - 環原子と、環内に 1 個または 2 個窒素原子、または 1 個の窒素原子と 1 個の酸素原子を有し、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、単環式基である。

30

【0017】

“ヘテロアラルキル”は、1 個またはそれ以上のヘテロ環式基で置換されている、直鎖または分枝鎖 - アラルキル、例えば前記の $C_6 - C_{10}$ アリール $C_1 - C_{10}$ アルキル基を意味する。

40

【0018】

“ハロアルキル”は、1 個またはそれ以上の、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により置換されている、直鎖または分枝鎖 - アルキル、例えば、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、前記の $C_1 - C_{10}$ アルキル基の 1 個を意味する。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 $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0019】

“置換シリル基”は、好ましくは、少なくとも 1 個の前記で定義のようなアルキルで置

50

換されているシリル基である。

【0020】

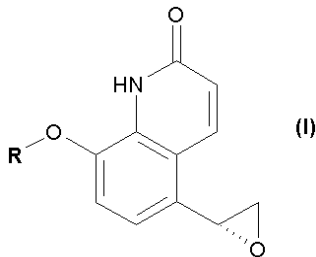
第二の局面において、本発明 5 - [(R) - 2 - (5, 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オン塩またはその許容可能な溶媒和物の製造法であり：

(a) 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に反応させ、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；

(b) 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、溶媒の存在下に塩基で処理して、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；

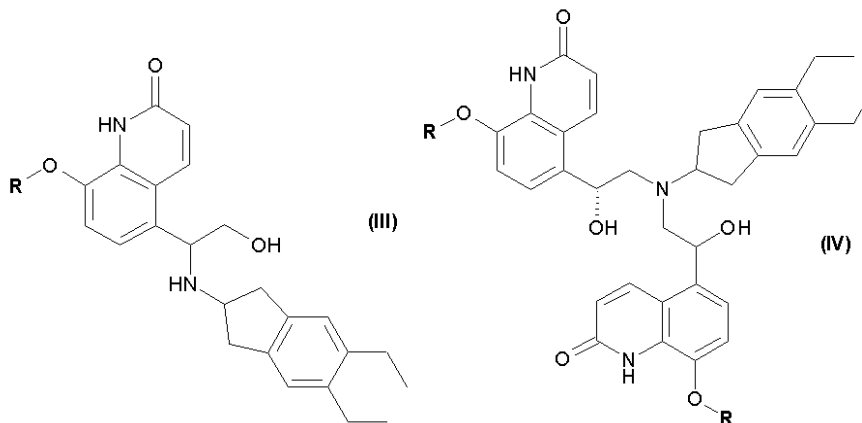
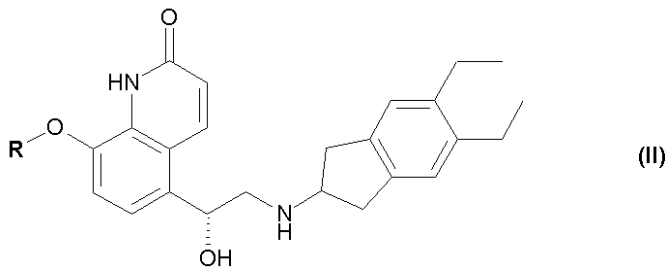
(c) 式(I)

【化7】



を有する 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)

【化8】



〔式中、Rは保護基である。〕

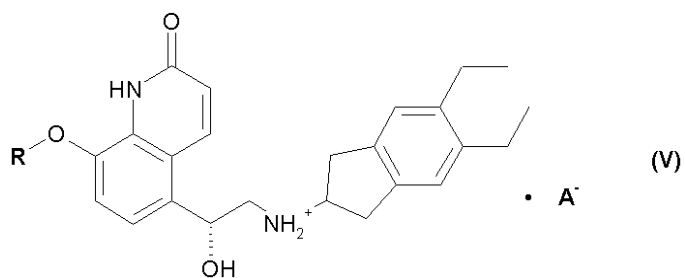
を有する化合物を含む反応混合物を形成し；

【0021】

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

(e) 式(V)

【化 9】



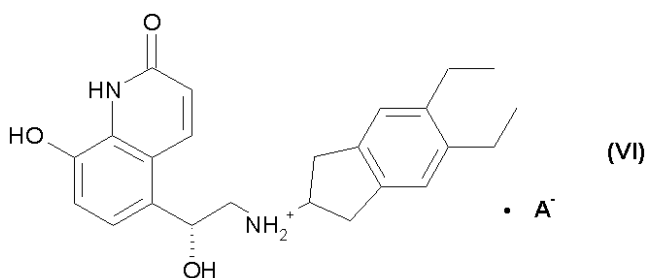
〔式中、Rは保護基であり、そしてA⁻はアニオンである。〕

10

を有する塩を単離および結晶化し；

(f)式(V)を有する塩から、溶媒の存在下に保護基を除去し、式(VI)：

【化 10】



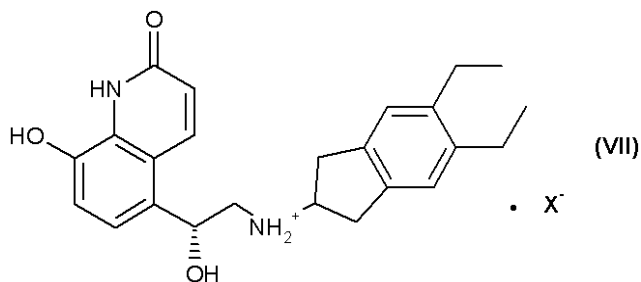
20

〔式中、A⁻はアニオンである。〕

を有する塩を形成し；そして

(g)式(VI)を有する塩を、溶媒の存在下に酸で処理して、式(VII)

【化 11】



30

〔式中、X⁻はアニオンである。〕

を有する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-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。

【0022】

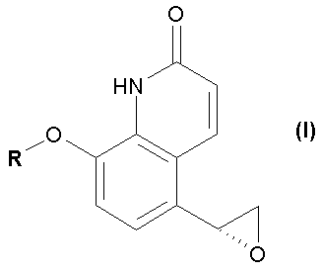
本発明は、5-[(R)-2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-(1H)-キノリン-2-オン塩またはその許容され

40

【0023】

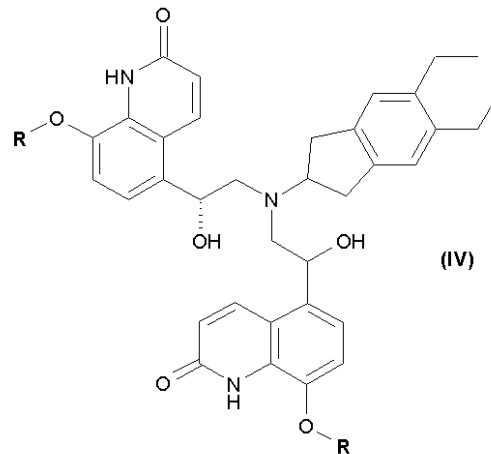
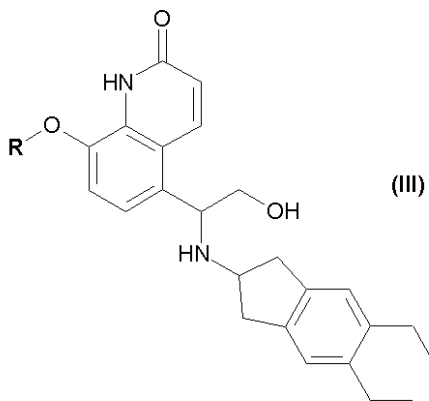
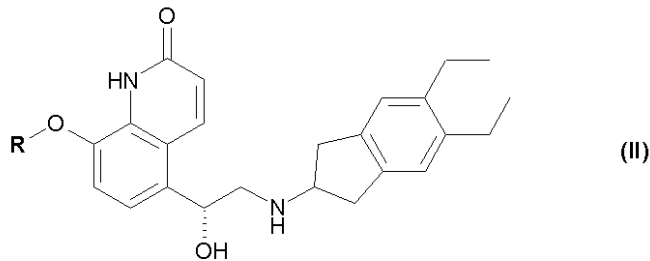
第一の工程、工程(i)において、式(I)

【化12】



を有する 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

【化13】



〔式中、Rは保護基である。〕

を有する化合物を含む反応混合物を形成する。

【0024】

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、該保護基は、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、該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。

【0025】

好ましくは、工程(i)は溶媒の存在下で行う。好ましい溶媒は：アルコール、例えば、C₁-₆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、ブタノール、およびペンタノール；脂肪族C₆-₁₂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；ジメチルスルホキシド；テトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシド(テトラメチレンスルホンまたはテトラメチレンスルフォランとしても既知)；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。溶媒の混合物も使用してよい。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。

【0026】

工程(i)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。

【0027】

好ましくは、工程(i)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。

10

【0028】

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。

20

【0029】

8-置換オキシ-5-(R)-オキシラニル-(1H)-キノリン-2-オンは、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に反応させて、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；そして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、溶媒の存在下に塩基で処理して、8-(置換オキシ)-5-(R)-オキシラニル-(1H)-キノリン-2-オンを形成することにより製造してよい。これは下記に詳述する。

30

【0030】

第二の工程、工程(ii)において、工程(i)で製造した反応混合物を、溶媒の存在下に酸で処理して、対応する塩を形成する。

【0031】

工程(ii)で使用するのに好ましい溶媒は：アルコール、例えば、C₁₋₆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、ブタノール、およびペンタノール；脂肪族C₆₋₁₂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；ジメチルスルホキシド；テトラヒドロチオフェン1,1-ジオキシド(テトラメチレンスルホンまたはテトラメチレンスルフォランとしても既知)；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。

40

【0032】

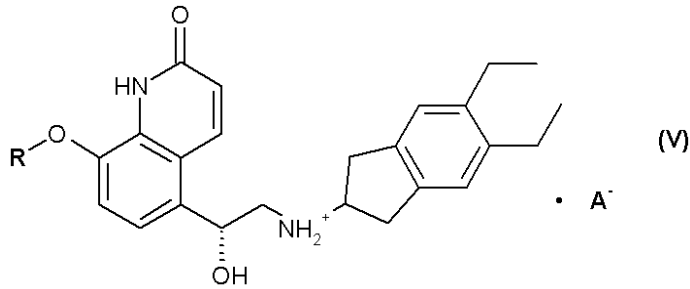
工程(ii)で使用する温度は、好ましくは約-10 から約160 である。より好ましくは、温度は約0 から約120 ；および最も好ましくは約0 から約75 である。

【0033】

第三の工程、工程(iii)において、式(V)

50

【化14】



〔式中、Rは保護基であり、そしてA⁻はアニオンである。〕

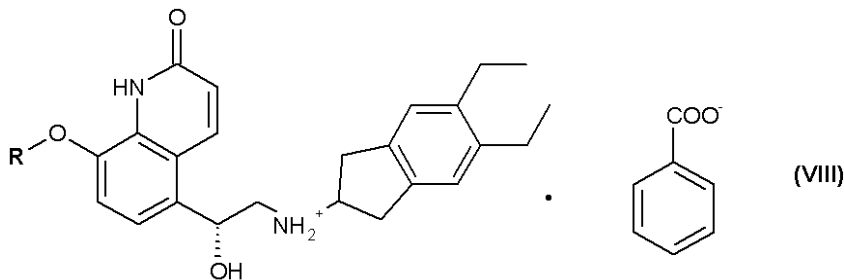
10

を有する塩を、単離および結晶化する。アニオンは工程(ii)で使用する酸に対応する。工程(ii)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(ii)で使用する酸は安息香酸である。

【0034】

式(V)を有する塩は、好ましくは式(VIII)

【化15】



20

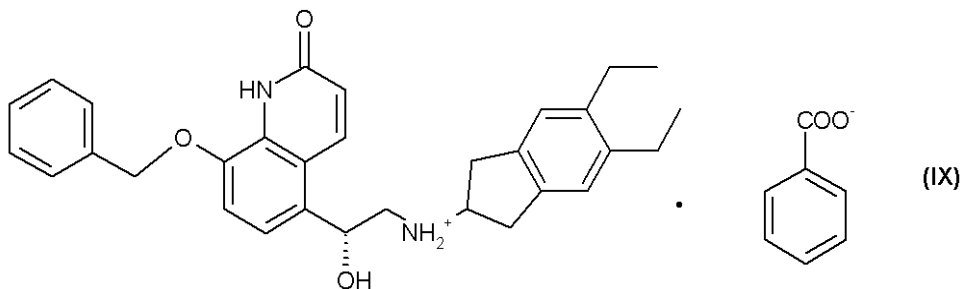
〔式中、Rは保護基である。〕

を有する安息香酸塩である。

【0035】

より好ましくは、式(VIII)を有する安息香酸塩は、式(IX)

【化16】



30

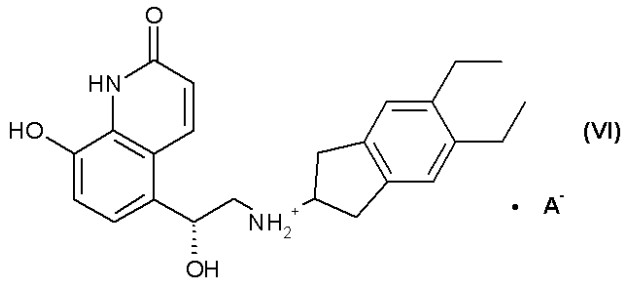
を有する安息香酸塩である。

【0036】

40

第四の工程、工程(iv)において、式(V)を有する塩上の保護基を、溶媒の存在下に除去し、式(VI)

【化17】



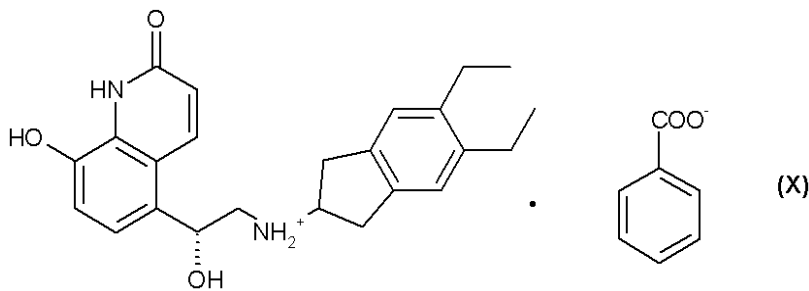
〔式中、 A^- はアニオンである。〕

を有する塩を形成する。

【0037】

式(VI)を有する塩は、好ましくは式(X)

【化18】



を有する安息香酸塩である。

【0038】

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。一つの態様において、保護基がベンジルであるとき、式(V)を有する塩上の同ベンジル基を除去する好ましい方法は、該塩を触媒の存在下水素で処理することによる。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、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。

【0039】

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)を有する塩上の同t-ブチルジメチルシリル基を除去する好ましい方法は、該塩をt-ブチルアンモニウムフルオリドまたはカリウムフルオリドで処理することによる。

【0040】

工程(iv)に使用する溶媒は、好ましくは酢酸アルキル、例えば、酢酸 C_{1-6} アルキル、例えば、酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよび酢酸ブチル；低級アルキルアミン、例えば、 C_{1-6} アルキルアミン；アルコール、例えば、 C_{1-6} 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、ブタノールおよびペンタノール；脂肪族 C_{6-12} 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；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される。溶媒の混合物も使用してよい。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。

【0041】

工程(iv)に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。

【0042】

10

20

30

40

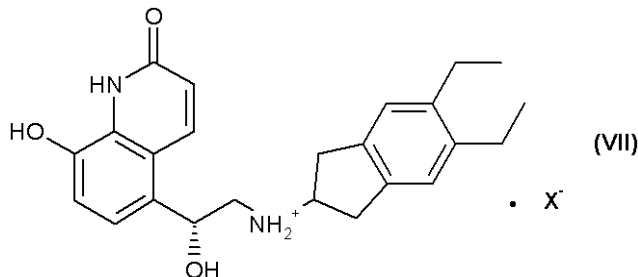
50

式(VI)を有する塩は、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。

【0043】

第五の工程、工程(v)において、式(VI)を有する塩を、溶媒の存在下に酸で処理して、式(VII)

【化19】



10

〔式中、X⁻はアニオンである。〕

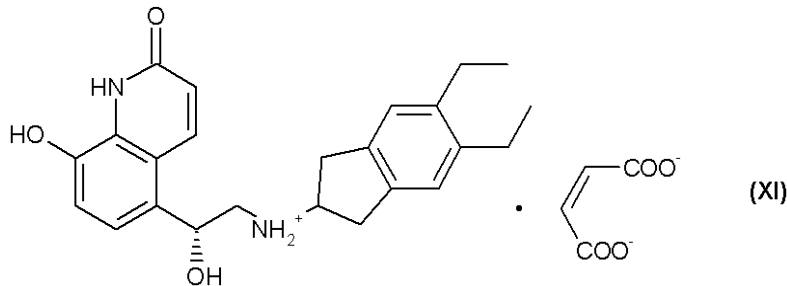
を有する塩を形成する。アニオンは、工程(v)で使用する酸に対応する。工程(v)で使用する酸は、好ましくは、カルボン酸、例えば、安息香酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、または酒石酸である。最も好ましくは、工程(v)で使用する酸はマレイン酸である。

【0044】

20

式(VII)を有する塩を、好ましくは、濾過により単離する。式(VII)を有する塩は、好ましくは式(XI)：

【化20】



30

を有する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 - ヒドロキシ - (1H) - キノリン - 2 - オンマレイン酸塩である。

【0045】

工程(v)で使用する溶媒は、好ましくは酢酸アルキル、例えば、酢酸C₁₋₆アルキル、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、C₁₋₆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。溶媒の混合物も使用してよい。より好ましくは、溶媒はエタノールである。

40

【0046】

工程(v)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。

【0047】

上記のように、8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 -オンは、(a) 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

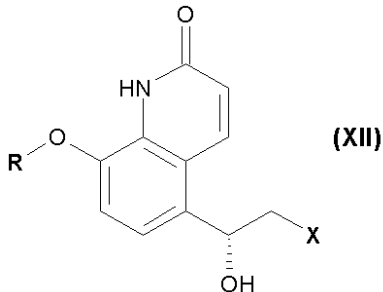
50

を、キラル触媒の存在下に反応させ、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；次いで(b) 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、溶媒の存在下に塩基で処理して、8 - (置換オキシ) - 5 - (R) - オキシラニル - (1 H) - キノリン - 2 - オンを形成することにより製造できる。

【0048】

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

【化21】



10

〔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。

20

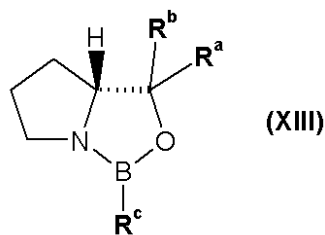
【0049】

8 - 置換オキシ - 5 - ハロアセチル - (1 H) - キノリン - 2 -オンは市販されているか、対応するメチルケトン^を、例えば、国際特許出願WO 95 / 25104に記載の方法を使用してハロゲン化することにより製造できる。該メチルケトンは市販されているか、または、European Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 19, 341-346に記載の方法を使用して製造できる。

【0050】

好ましくは、キラル触媒は、式(XIII)：

【化22】



30

〔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はいずれの場合もポリマーに結合してよい脂肪族、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。より好ましくは、R^cはメチルである。〕

40

のオキサザボロリジン化合物である。

【0051】

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個またはそれ以上の、例えば、2個または3個の残基、例えば、C₁ - C₇アルキル、ヒドロキシ、-O-CH₂-O-、-CHO、C₁ - C₇置換オキシ、C₂ - C₈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CF₃から選択されるもので置換

50

されていてよい。

【0052】

脂肪族炭化水素残基は、 $C_1 - C_7$ アルキル、 $C_2 - C_7$ アルケニルまたは第二に $C_2 - C_7$ 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、そして、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、好ましくはプロピルニルである。

【0053】

環状脂肪族残基は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは、第二に、 $C_3 - C_8$ 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。 $C_3 - C_8$ シクロアルケニルは $C_3 - C_7$ シクロアルケニルは、好ましくはシクロペンタ - 2 - エン - イルおよびシクロペンタ - 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。

【0054】

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 - $C_1 - C_4$ アルキルを含み、とりわけシクロプロピルメチルである。

【0055】

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残基、特に、フェニルまたは、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 - 員の単環または多環残基であってよい。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、適当な適切な 6 - 員残基は、特に、ピリジルである。適当な多環残基は、アントラセニル、フェナンスリル、ベンゾ[1,3] - ジオキサ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 、 SO_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 - 置換されていてよい。

【0056】

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。

【0057】

適当なポリマーは、ポリスチレン (PS)、架橋 PS (J)、ポリエチレングリコール (PEG) またシリカゲル残基 (Si) を含む。例は、 $NH - R^d$ (式中、 R^d は $C(O)(CH_2)_n - PS$ または $C(O)NH(CH_2)_n - PS$; および $-O - Si(R^e)_2(CH_2)_n R^f$ であり、 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。

【0058】

8 - (置換オキシ) - 5 - ハロアセチル - (1H) - キノリン - 2 - オンを還元するために使用する還元剤は、好ましくはボラン試薬、例えば、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 - 硫化メチル錯体である。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) - 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] - オキサザボロール ((R) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン (Me - CBS)) としても既知) である。

【0059】

好ましくは溶媒を工程 (a) で使用する。好ましい溶媒は：酢酸アルキル、例えば、酢酸

10

20

30

40

50

C₁ - 6 アルキル、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、C₁ - 6 アルキルアミン；低級アルキルアルコール、例えば、C₁ - 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 C₆ - 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。溶媒の混合物も使用してよい。工程 (a) 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。

10

【0060】

工程 (a) 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。

【0061】

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) - (1H) - キノリン - 2 - オンである。

【0062】

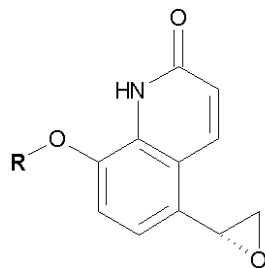
所望により、8 - 置換オキシ - 5 - ((R) - 2 - ハロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1H) - キノリン - 2 - オン産物を、当分野で既知の種々の方法のいずれか、例えば、結晶化により精製してよく、さらに、炭の存在下に行ってよい。

20

【0063】

工程 (b) において、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、溶媒の存在下に塩基で処理し、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。8 - 置換オキシ - 5 - (R) - オキシラニル - (1H) - キノリン - 2 -オンは、式 (I)：

【化 2 3】



(I)

30

〔式中、R は保護基である。〕
を有する。

【0064】

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。

40

【0065】

工程 (b) で使用する溶媒は、好ましくは酢酸アルキル、例えば、酢酸 C₁ - 6 アルキル、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 - 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、ブタノール、およびペンタノール；脂肪族 C₆ - 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；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

50

性液体；および塩素系溶媒、例えば、塩化メチレンから選択される。溶媒の混合物も使用してよい。工程(b)で使用するのに好ましい溶媒は、アセトンと水の組み合わせである。

【0066】

工程(b)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。

【0067】

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。

【0068】

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 - オン産物を、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してよい。

【0069】

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、そして、所望により、炭の存在下に行ってもよい。

【0070】

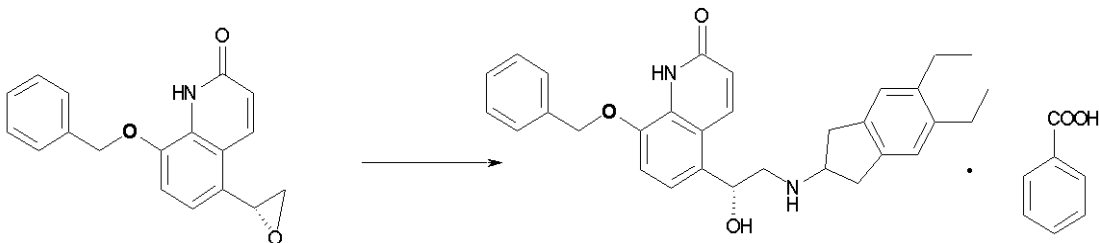
本発明を下記実施例により説明する。

【0071】

実施例 1

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

【化24】



機械的攪拌子、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た。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 - オンを添加した。得られた懸濁液を110 の温度に加熱し、その温度で15時間攪拌した。得られた褐色溶液を70 に冷却した。70 で、210 mLのエタノールを添加し、続いて、30.3 gの安息香酸の140 mLのエタノール溶液を添加した。溶液を45 - 50 に冷却し、種晶添加した。懸濁液を0 - 5 に冷却した。

【0072】

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、全150 mLのエタノールで3回洗浄した。湿ったフィルターケーキを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た。

【0073】

実施例 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 - キノリン - 2 - オンマレイン酸塩の製造

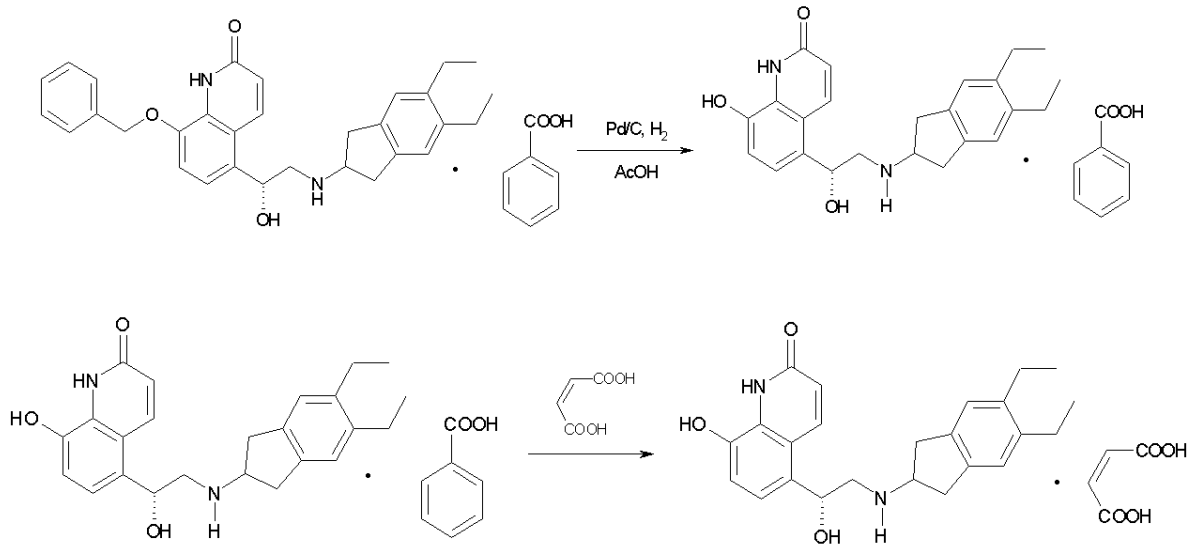
10

20

30

40

【化 2 5】



10

1 L水素化容器に、40 gの8 - フェニルメチルオキシ - 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] - 1 H - キノリン - 2 - オン安息香酸塩および400 mLの酢酸を入れた。パラジウム / 炭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 - 1 H - キノリン - 2 - オンに完全に
20
変換するまで水素化した。混合物を濾過助剤のパッドを通して濾過した。濾液を、50 - 60 で真空下(100 mbar)、70 - 90 mLの容量まで濃縮した。この残渣を400 mLのエタノールに溶解し、50 - 60 に加熱した。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微細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イソプロパノール懸濁液で種晶添加した。生成物は、0 - 5 にゆっくり冷却することにより結晶化した。

【0074】

30

濾過および50 mLのエタノールでの洗浄、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1.36 Lのエタノールからの結晶化によりさらに精製した。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た。

【0075】

実施例 3

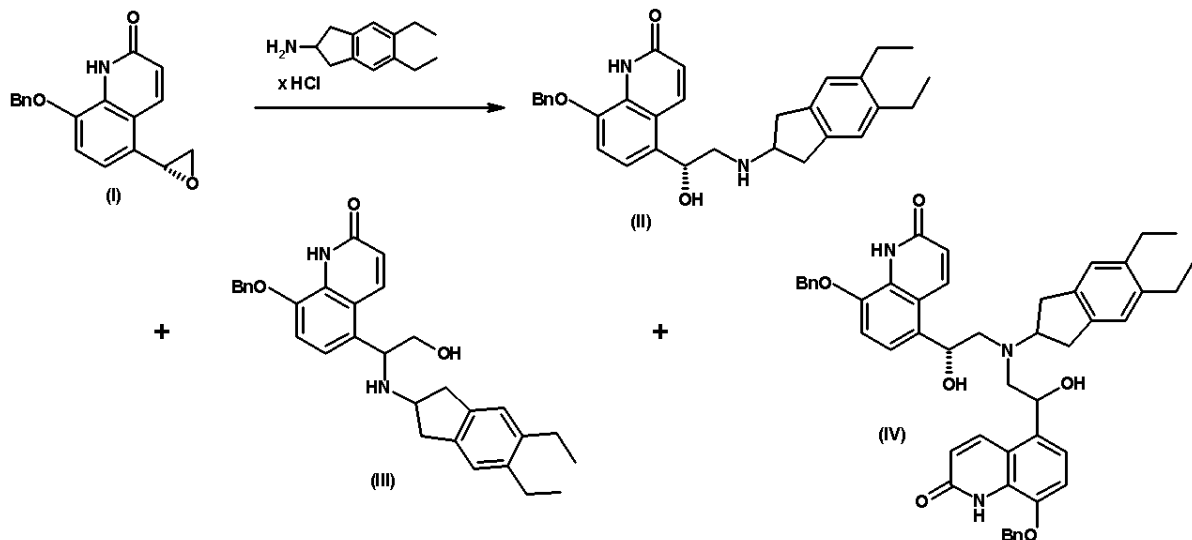
5 - [(R) - 2 - (5,6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - 置換オキシ - (1 H) - キノリン - 2 - オンの異なる塩の純度および収率
40

機械的攪拌子、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た。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 - 1 H - キノリン - 2 - オンを添加した。得られた懸濁液を110 の温度に加熱し、その温度で15時間攪拌した。得られた褐色溶液を70 に冷却した。

【0076】

反応は下記の通り起こった：

【化26】



10

【0077】

HPLCで測定して、反応混合物は68.7%の式(II)を有する化合物、7.8%の式(III)を有する化合物、および12.4%の式(IV)を有する化合物を含んだ。該反応混合物を同じ量に分け、各分割量を個々に安息香酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸および塩酸から選択される酸で処理した。結果を下記表1に要約する：

20

【表1】

表1

塩	純度[% (領域)]	収率[%]
安息香酸塩	9.6	6.0
マレイン酸塩	9.8	2.8
フマル酸塩	9.7	4.8
コハク酸塩	9.8	3.0
酒石酸塩	9.8	2.5
塩酸塩	8.7	2.5

30

【0078】

表1に記載のように、収率%は8-置換オキシ-5-((R)-オキシラニル-(1H)-キノリン-2-オン)の量に基づき、純度は式(II)を有する塩に基づき、HPLCで測定した。

【0079】

故に、(a) 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-オン塩の収率は、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-置換オキシ-(1H)-キノリン-2-オンの酸塩の形成により著しく増加し得る；および (b) 該酸塩は、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-オンの塩に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-オンの遊離塩基を単離することなく変換できることが驚くべきことに判明した。

40

【0080】

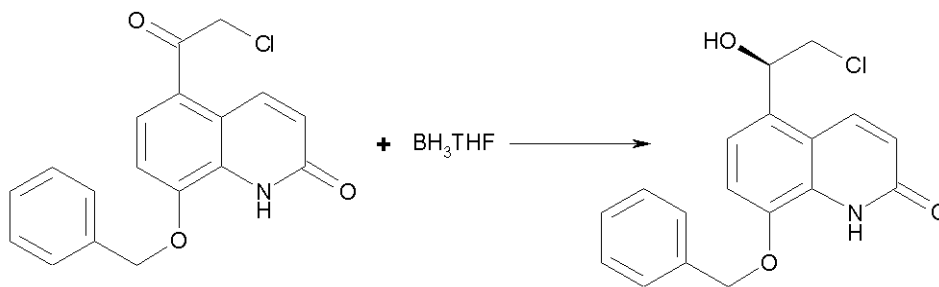
実施例4

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)-

50

キノリン - 2 - オンの製造

【化 2 7】



10

機械的攪拌子、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 - (- クロロアセチル) - (1 H) - キノリン - 2 - オンおよび 600 mL 乾燥 THF を N_2 下に入れる。次いで、15 mL のトルエン中の (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] - オキサザポロールの 1 モル溶液を添加した。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 THF 中の BH_3 の 1 モル溶液を、1 - 2 時間にわたり添加した。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した。得られた溶液を 25 に暖め、250 mL の容量に濃縮した (50 / 200 mbar)。この濃縮物に、713 mL 水および 37 g HCl 37% の混合物を添加した。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) - (1 H) - キノリン - 2 - オンがほぼ無色の沈殿として沈殿した。得られた懸濁液を 30 分、25 で攪拌し、濾過し、全 220 mL の水で数回洗浄した。真空乾燥機で 50 で 12 時間乾燥させ、47.41 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) - (1 H) - キノリン - 2 - オンをわずかに黄色の粉末として得た。

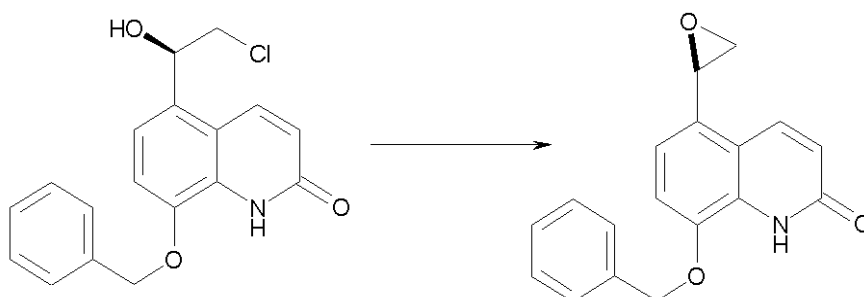
20

【0081】

実施例 5

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

【化 2 8】



30

機械的攪拌子、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) - (1 H) - 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 水を入れた。混合物を攪拌下に還流温度まで加熱した。還流を 5 - 10 時間、工程内コントロールが 8 - フェニルメトキシ - 5 - ((R) - 2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - (1 H) - 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 - (1 H) - キノリン - 2 - オンへの完全な変換を示すまで維持した。反応が完了したとき、温 (45 - 50) 反応混合物を濾過して、無機塩を除去した。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 の容量まで濃縮した。得られた懸濁液に、235 mL ヘプタンを 25 で添加し、次いで、懸濁液を内部温度 0 - 2 に冷却し、この温度で 2 - 3 時間攪拌した。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 - (1 H) - キノリン - 2 - オンを得、それをトルエンから再結晶した。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 - (1

40

50

H) - キノリン - 2 - オンがほとんど無色の固体として得られた。

フロントページの続き

(72)発明者 カスパル・フォーゲル
スイス、ツェーハー - 4 1 0 2 ビンニンゲン、ヨナス・ブライテンシュタイン・シュトラーセ 1 4
番

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 7 5 1 1 4 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/26

B01J 23/44

B01J 31/02

C07B 61/00

WPI

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)

化学書資料館

(54)【発明の名称】アドレノセプターアゴニストとして有用な 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
ン塩の製造法