

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4083803号  
(P4083803)

(45) 発行日 平成20年4月30日 (2008. 4. 30)

(24) 登録日 平成20年2月22日 (2008. 2. 22)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 215/22 (2006. 01)

C O 7 D 215/22

C O 7 D 215/40 (2006. 01)

C O 7 D 215/40

A 6 1 K 31/47 (2006. 01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 33/06 (2006. 01)

A 6 1 P 33/06

請求項の数 4 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平9-514719  
 (86) (22) 出願日 平成8年10月11日 (1996. 10. 11)  
 (65) 公表番号 特表平11-513399  
 (43) 公表日 平成11年11月16日 (1999. 11. 16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1996/004433  
 (87) 国際公開番号 W01997/013753  
 (87) 国際公開日 平成9年4月17日 (1997. 4. 17)  
 審査請求日 平成15年10月14日 (2003. 10. 14)  
 (31) 優先権主張番号 9521004. 3  
 (32) 優先日 平成7年10月13日 (1995. 10. 13)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者

スミスクライン・ピーチャム・パブリック  
 ・リミテッド・カンパニー  
 イギリス国ミドルセックス・ティーダブリ  
 ュ8・9イービー、ブレンフォード、ニュ  
 ー・ホライズンズ・コート

(73) 特許権者

スミスクライン・ピーチャム・コーポレイ  
 ション  
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 0  
 6-0 9 3 9、キング・オブ・プルシア、  
 スウェードランド・ロード 7 0 9 番

(74) 代理人

弁理士 青山 稔

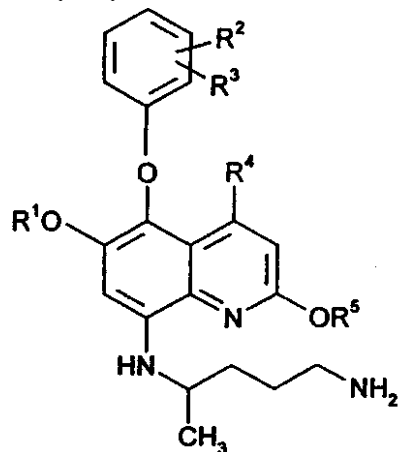
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗マラリヤ薬の製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) :

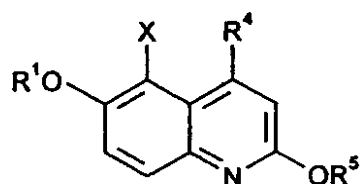


(A)

[ 式中、R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシであり、R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、およびR<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを意味する ]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩の製法であって、

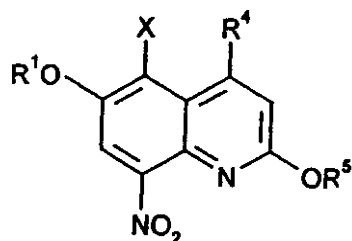
a) 式 (I V) :



(IV)

[ 式中、 $R^1$ および $R^4$ の記載は式(A)の記載と同意義であり、 $R^5$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、 $X$ は脱離基を意味する ]

で示される化合物を、五酸化リンの存在下、硝酸カリウムを用いてニトロ化し、式(II) :

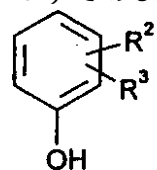


(II)

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $X$ は式(IV)における記載と同意義である ]

で示される化合物を形成し、

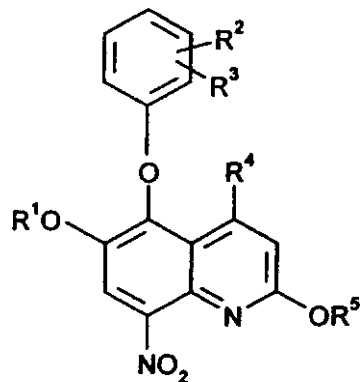
b) そのように形成された式(II)の化合物を、式(III) :



(III)

[ 式中、 $R^2$ および $R^3$ は式(A)における記載と同意義である ]

で示される化合物と反応させ、式(IA) :



(IA)

[  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は式(A)の記載と同意義である ]

で示される化合物を形成し、つづいて

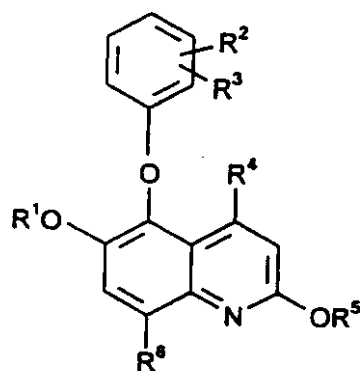
c) ニトロ基を還元して、 $R^6$ がアミノである式(I) :

10

20

30

40



10

(I)

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は式(A)の記載と同意義である ]

で示される化合物を得、

d)  $R^6$ がアミノである式(I)の化合物を、式(XI) :



(XI)

[ 式中、Lは脱離基であり、 $R^7$ はアミノあるいは保護アミノ基である ]

で示される化合物と反応させ、その後、要すれば

20

- ・いずれの保護基も除去し
- ・医薬上許容される塩を形成させる

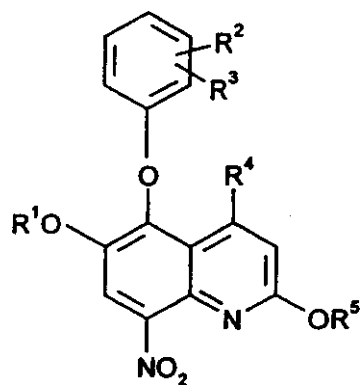
ことを特徴とする、方法。

【請求項2】

$R^1$ および $R^5$ が共にメチルであり、 $R^2$ が3-トリフルオロメチルであり、 $R^3$ が水素であって、 $R^4$ がメチルであるところの、請求項1記載の方法。

【請求項3】

式(IA) :



30

(IA)

40

[ 式中、 $R^1$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、 $R^2$ および $R^3$ は、独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは $C_{1-6}$ アルコキシであり、 $R^4$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、および $R^5$ は水素または $C_{1-6}$ アルキルを意味する ]

で示される化合物。

【請求項4】

8-ニトロ-(2,6ジメトキシ)-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチルキノリンである請求項3記載の化合物。

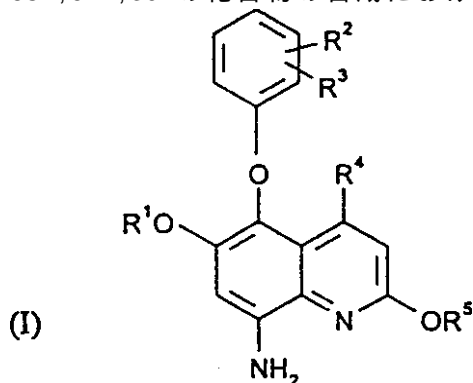
【発明の詳細な説明】

本発明は、抗マラリヤ剤として有用な化合物の新規な製法および該製法で有用な新規な中間体に関する。

50

米国特許第4,617,394号は、種々の化合物を開示しており、それには抗マラリヤ剤として有用であると言われている8-(4-アミノ-1-メチルブチルアミノ)-2,6-ジメトキシ-4-メチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリンが含まれている。

US4,617,394の化合物の合成における鍵となる中間体は、式(I)：



10

[ 式中、

R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシ；

R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル；および

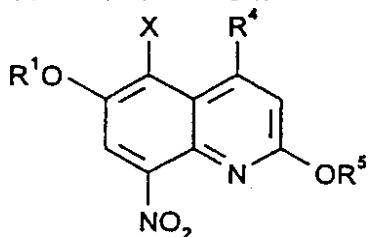
R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを意味する ]

で示される化合物である。

20

しかしながら、この種の化合物の調製につき、US4,617,394に開示されている方法は、多工程合成であり、そこでは多くの工程は低収率で進行する。さらに、ある製造工程は大規模な合成には理想的には向かない試薬を用いるという不利がある。従って、これらの中間体および抗マラリヤ最終化合物の調製の改良された方法に対する要望がある。

従って、第1の態様において、本発明は、式(II)：

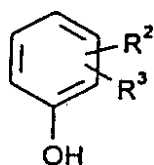


30

(II)

[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は式(I)において定義されたものと同様であり、Xは脱離基である ]

で示される化合物を、式(III)：

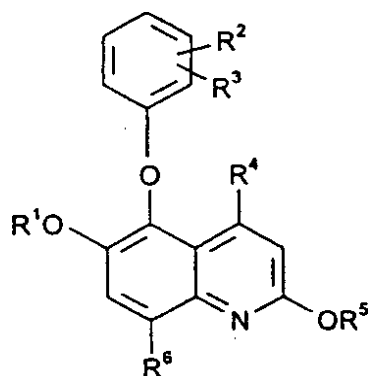


40

(III)

[ 式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は式(I)で定義されたものと同様である ]

で示される化合物と反応させ、所望により、しかる後、式(I)の化合物を別の式(I)の化合物に変換することを特徴とする、式(I)：



(I)

[ 式中、

R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシ；

R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル；

R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル；および

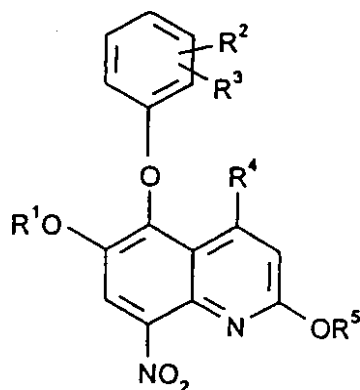
R<sup>6</sup>はニトロまたはアミノを意味する ]

で示される化合物の新規な製法を提供する。

適当には、Xは、ハロゲン、例えばクロロである。好ましくは、反応は、アルカリ金属水酸化物のような塩基の存在下、高温で、適当な不活性溶媒の中で行う。好ましくは、反応は、約105 ~ 110 の温度でジメチルスルホキシド中の水酸化カリウムを使用して行う。式 (I) の化合物は、標準的な方法を用い、式 (I) の別の化合物に転換できる。例えば、R<sup>6</sup>がニトロである式 (I) の化合物は、金属触媒の存在下でガス状水素または水素供与体を使用して水素添加することにより、R<sup>6</sup>がアミノである式 (I) の化合物に転換される。好ましくは、反応は水素供与体および金属触媒の存在下で行う。好ましくは、水素供与体はヒドラジン水和物であり、触媒はパラジウム炭素である。好ましくは、還元はエタノール、テトラヒドロフラン、トルエンまたはその混合液のような有機溶媒中で行う。最も好ましくは、反応は高温にて、例えば還流温度にてエタノール中で行う。

別の例として、式 (I) の化合物が、塩素処理、続いてナトリウムメトキシドによる処置によって、R<sup>5</sup>がメトキシである式 (I) の化合物に変換できる場合、R<sup>5</sup>は水素である。好ましくは、該反応は、化合物8-ニトロ-2,6-ジメトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチルキノリンを調製するために使用する。

式 (I) のある種の化合物は、新規のものであると考えられる。さらなる態様において、本発明は式 (IA) :



(IA)

[ 式中、

R<sup>1</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル；

10

20

30

40

50

$R^2$ および $R^3$ は独立して水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは $C_{1-6}$ アルコキシ；

$R^4$ は $C_{1-6}$ アルキル；および

$R^5$ は水素または $C_{1-6}$ アルキル]

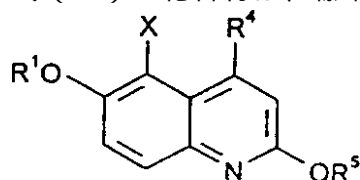
で示される化合物を提供する。

好ましくは、式(Ⅰ)/(ⅠA)の化合物において、 $R^1$ 、 $R^4$ および $R^5$ はすべてメチルである。好ましくは、 $R^2$ は水素、 $R^3$ はトリフルオロメチルであり、最も好ましくは、 $R^3$ はエーテル結合に対してフェニル環の3位にある。

式(ⅠA)の好ましい化合物は8-ニトロ-2,6-ジメトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチルキノリンを含む。

式(Ⅱ)の化合物は、標準的なニトロ化条件を用いて、式(Ⅳ)：

10



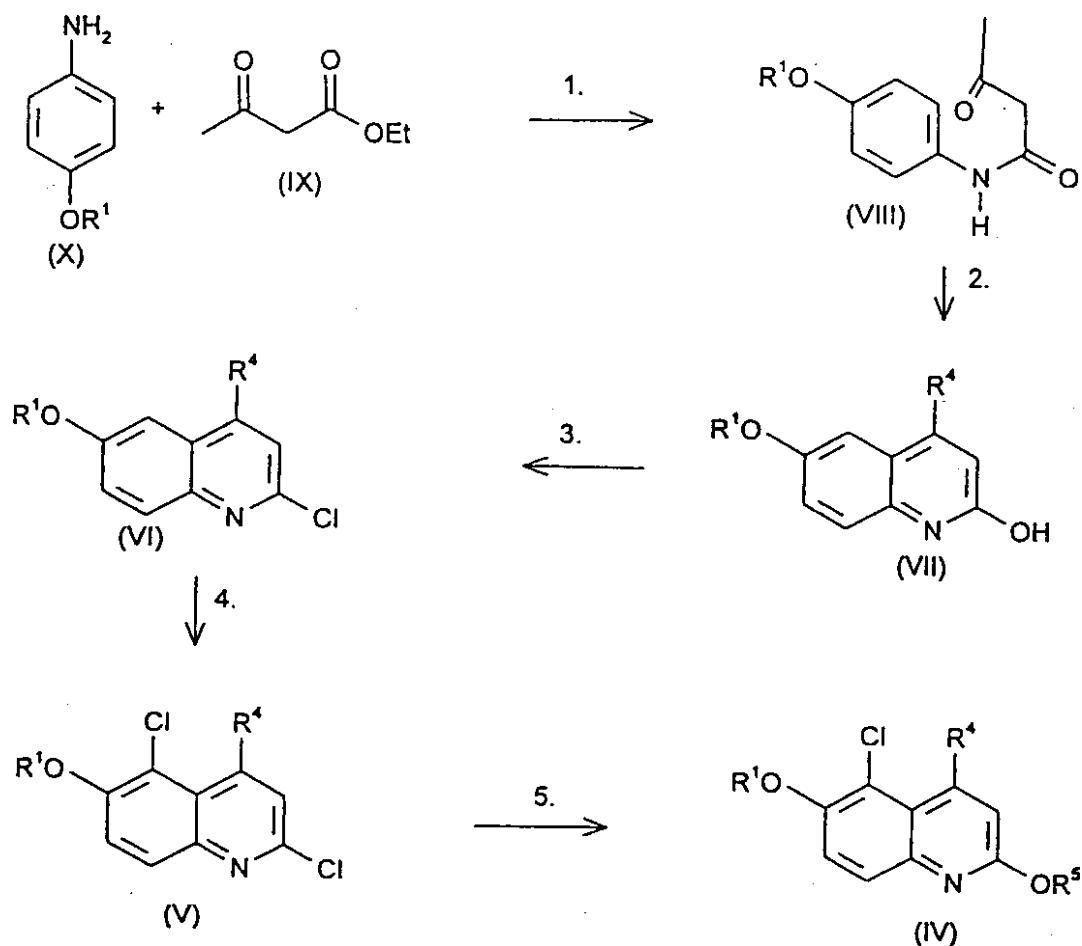
(Ⅳ)

[式中、 $R^1$ 、 $R^4$ および $R^5$ は式(Ⅰ)において定義したと同じ]

で示される化合物のニトロ化によって調製できる。例えば、ニトロ化は濃縮した硝酸および硫酸を使用して、あるいは、 $R^5$ がアルキルの場合は、五酸化リンの存在下で硝酸カリウムを使用して行うことができる。

20

式(Ⅳ)の化合物は、商業的に入手できるか、あるいは標準的な方法を使用して調製できる。例えば、 $R^4$ がメチルでXがクロロである式(Ⅳ)の化合物は、以下の反応図式に示される化学を用いて調製できる。



1. 加熱、キシレン

2. 硫酸

3.  $POCl_3$  還流

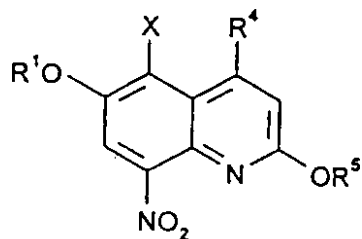
4. 塩化スルフリル、酢酸

5.  $NaOCH_3$ ,  $R^5OH$ , 還流

別法として、式 (VI) の化合物は、メトキシ基の付加、続いて上記の条件を使用した塩素化により式 (IV) の化合物に転換できる。式 (IX) および (X) の化合物は商業的に入手できる。この式 (II) および (IV) のある種の間体は新規なものであり、本発明のさらなる態様を形成する。

上記で述べたように、式 (I) の化合物はある種の抗マラリア剤の調製、特に、8-[(4-アミノ-1-メチルブチル)アミノ]-2,6-ジメトキシ-4-アミノ-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリンの調製に有用である。さらなる態様において、本発明は、

1. 式 (II) :



(II)

[ 式中  $R^1$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は式 (I) で定義したと同じ、 $X$  は脱離基である ]  
 で示される化合物を、式 (III) :

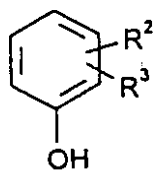
10

20

30

40

50



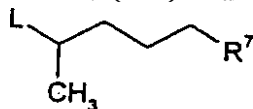
## (III)

[ 式中、 $R^2$ および $R^3$ は式( I )で定義したと同じ ]

で示される化合物と反応させ、続いてニトロ基を還元させて $R^6$ がアミノである前記定義の化合物を得、

10

2. 式( I )の該化合物を、式( XI ) :



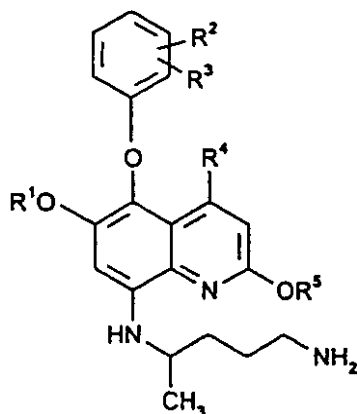
## (XI)

[ 式中、Lは脱離基であって、 $R^7$ はアミノあるいはアミノ保護基である ]

で示される化合物と反応させ、所望により、しかる後、

- ・保護基を除去し
- ・医薬上許容される塩を形成させることよりなる、式( A ) :

20



30

## (A)

で示される化合物の製法を提供する。

適当には、Lは、ブromoまたはヨードのごときハロゲンのような脱離基であり、 $R^7$ は保護アミノ基である。好ましくは、Lはヨードである。適当な保護基の例は、当該分野でよく知られており、フタルイミド、boc、t-bocおよびスルホンアミド保護基を含む。好ましい保護基はフタルイミドである。

式( I )および式( XI )の化合物を、適当には、塩基、特に有機塩基の存在下、不活性溶媒系中で反応させる。例えば、適当な塩基は、溶媒としてのNMP中のジイソプロピルアミンである。NMPを溶媒として使用する場合には、好ましくは、反応は、高温で、例えば

40

約80℃で行う。保護基は当該分野で公知の方法を用いて除去できる。例えば、フタルイミド基は、高温のアルコール中、例えば還流下のエタノール中、ヒドラジン水和物を使用して除去できる。式( XI )の化合物は、本明細書中で例示されているように標準的な化学を使用して調製できる。

さらなる態様において、本発明は8-(4-アミノ-1-メチルブチルアミノ)-2,6-ジメトキシ-4-メチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリンおよびその塩の調製に関する上記の製法の使用を提供する。さらなる態様において、本発明は8-(4-アミノ-1-メチルブチルアミノ)-2,6-ジメトキシ-4-メチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリンおよびその塩の調製に関する式( II )および式( III )の化合物の使用を提供する。

50



医薬上許容される塩は標準的な手法を使用して調製できる。式 (I) の化合物は通常の医薬上許容される酸、例えば、マレイン酸、コハク酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、酢酸、フマル酸、サリチル酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸、メタンスルホン酸のごとき酸とで酸付加塩を生成できる。

本明細書中の操作を使用して調製できる式 (A) の好ましい化合物は、8-[ (4-アミノ-1-メチルブチル) アミノ ] -2,6-ジメトキシ-4-アミノ-5- (3-トリフルオロメチルフェノキシ) キノリンを含むのが好ましい。もう一つの態様において、本発明は、本明細書中の操作に従って調製された8-[ (4-アミノ-1-メチルブチル) アミノ ] -2,6-ジメトキシ-4-アミノ-5- (3-トリフルオロメチルフェノキシ) キノリンまたはその塩を提供する。

さて、本発明を、次の実施例により説明する。

10

#### 実施例 1

##### p-アセトアニシジン

機械スターラー、コンデンサー、温度計および滴下漏斗を装備した 10 リットルの 4 つ口反応容器にエチルアセトアセテート (870 g, 6.69 モル)、トリエタノールアミン (18 ミリリットル, 0.136 モル) および 2 リットルのキシレンを充填した。該溶液を加熱還流し、蒸留により 2 リットルのキシレンを連続的に除去しつつ、2 リットルのキシレン中の温かい p-アニシジン (745 g, 6.15 モル) 溶液を 1.5 時間にわたって加えた。得られた溶液を 1 時間加熱還流し、ついでゆっくりと 70 °C まで冷却した。室温になるまで攪拌しつつ、2 リットルのヘキサンを 0.5 時間にわたってゆっくりと添加した。該反応混合物をさらに、氷浴中にて 3 時間、0-5 °C まで冷却した。生成物を吸引濾過によって取り出し、2 リットルのヘキサンで洗浄し、風乾し、乾燥器に入れて 60 °C で 3-4 時間乾燥させ、標記化合物 1.09 kg (87%) を得た。融点 105-108 °C、<sup>1</sup>H-NMR (DM SO-d<sub>6</sub>) : 10.0 (1, br s), 7.65 (1, dd, Jo=9 Hz, Jm=2 Hz)、7.48 (1, dd, Jo=9 Hz, Jm=2 Hz)、6.98 (1, dd, Jo=9 Hz, Jm=2 Hz)、6.85 (1, dd, Jo=9 Hz, Jm=2 Hz)、3.62 (3, s)、3.53 (3, s)、2.25 (3, s)。

20

分析的に純粋なサンプルがエタノールからの再結晶により白いプレートとして得られた。

; 融点 115-116 °C (lit<sup>1</sup>; 融点 116-117 °C)

#### 実施例 2

##### 6-メトキシ-4-メチル-2-キノロン

機械スターラー、温度計、コンデンサーを装備した 10 リットルの 4 つ口反応容器に 2.4 リットルの濃硫酸 (96%) を充填し、15 °C まで冷却し、トリエタノールアミン (40 g) を添加した。p-アセトアニシジン (1) (3.3 kg, 15.9 モル) を 1 時間にわたって、15-20 °C で加えた。得られた混合物を 1 時間にわたってゆっくり 90 °C まで加熱し、5.5 時間 90-95 °C に保った。熱いシロップを機械攪拌した水 (5 リットル) にゆっくりと注いだ。攪拌し、混合物を室温まで冷却した後、吸引濾過により固体を取り出し、水で洗浄した。スラリーを水中に再懸濁させ、濃水酸化アンモニウムで pH 10 に塩基性化し、30 分間攪拌した。生成物を、吸引濾過により取り出し、水で中性 pH まで洗浄し、90 °C の真空状態で乾燥させて、1.95 kg (65%) の標記化合物を得た。融点 270-273 °C (Lit<sup>2</sup> 融点 273-274 °C メタノールより) <sup>1</sup>H-NMR (TFA) : 7.90 (1, d, Jo=9 Hz, H-8)、7.81 (1, dd, Jo=9 Hz, Jm=2 Hz, H-7)、7.58 (1, s, H-5)、7.30 (1, s, H-3)、4.12 (3, s, OCH<sub>3</sub>)、2.91 (3, s, CH<sub>3</sub>)。

30

40

#### 実施例 3

##### 6-メトキシ-4-メチル-2-クロロキノリン

機械スターラー、温度計、コンデンサーを装備した 1 リットルの 4 つ口丸底フラスコに 630 グラム (383 ミリリットル) のオキシ塩化リンを充填した。該溶液を 50 °C まで加熱し、6-メトキシ-4-メチル-2-キノロン (2) (164.5 g, 0.87 モル) を 20 分間にわたって添加した。反応混合物を加熱還流し、その状態を 2 時間保った。熱した反応混合物をゆっくりと氷水 (2.5 リットル) に注ぎ、得られた溶液を 30 °C まで冷却した。生成物を、吸引濾過によって取り出し、水で洗浄し、風乾して、156 g (86.4%) の

50

標記化合物を得た。融点 144-145 (Lit<sup>2</sup>融点 143.5-144.5) ; <sup>1</sup>H-NMR (TFA) : 8.20 (1,d,Jo = 9 Hz, H-8)、7.95 (1,s,H-5)、7.90 (1,dd,Jo = 9 Hz, Jm = 2 Hz, H-7)、7.68 (1,d,H-3)、4.22 (3,s, OCH<sub>3</sub>)、3.08 (3,s,CH<sub>3</sub>)。

#### 実施例 4

##### 2,5-ジクロロ-6-メトキシ-4-メチルキノリン塩酸塩

機械スターラー、コンデンサー、温度計および滴下漏斗を装備した 10 リットルの 4 つ口反応容器に 6-メトキシ-4-メチル-2-クロロキノリン (3) (900 g, 4.33 モル) および氷酢酸 (3.06 リットル) を充填した。スラリーを 60 まで加熱し、氷酢酸 (0.902 リットル) 中の塩化スルフルル (646 g, 4.77 モル) 溶液を温度を 60-65 の間に保ちながら、2 時間にわたって添加した。得られた懸濁液を 1 時間 60-65 で混合し、ついで 15-20 まで冷却し、この温度で 2 時間混合した。生成物を、吸引濾過により取り出し、冷却 (10) 酢酸 (0.550 リットル) で洗浄し、風乾し、978.4 g (81.2%) の標記化合物を得た。融点 159-160 (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR (TFA) : 8.37 (1,d,Jo = 9 Hz, H-8)、8.0 (1,d,Jo = 9 Hz, H-7)、7.85 (1,s,H-3)、4.21 (3,s, OCH<sub>3</sub>)、3.48 (3,s, CH<sub>3</sub>)。

#### 実施例 5

##### 2,6-ジメトキシ-5-クロロ-4-メチルキノリン

##### 製法 A

機械スターラー、コンデンサーおよび温度計を装備した 3 リットルの 4 つ口丸底フラスコに 2,5-ジクロロ-6-メトキシ-4-メチルキノリン塩酸塩 (4) (170 g, 0.60 モル) およびメタノール (1 リットル) を充填した。ナトリウムメトキシド (659 g, 3.05 モル) の 25% メタノール溶液を 30 分間にわたって添加した。得られたスラリーを 24 時間還流した。メタノール (500 ミリリットル) を常圧蒸留によって除去し、ついで加熱マントルを取り除き、500 ミリリットルの水をゆっくり添加した。得られたスラリーを 10 まで冷却し、生成物を、吸引濾過により収集し、水で洗浄し、風乾して、134 g (92.6%) の標記化合物を得た。融点 101-102 。<sup>1</sup>H-NMR (TFA) : 7.90 (2,s, H-8 および H-7)、7.43 (1,s, H-3)、4.43 (3,s, C-8 OCH<sub>3</sub>)、4.12 (3,s, C-2 OCH<sub>3</sub>)、3.38 (3,s, CH<sub>3</sub>)。

##### 製法 B

##### I) 2,6-ジメトキシ-4-メチルキノリン

機械スターラー、コンデンサー、温度計および滴下漏斗を装備した 1 リットルの 4 つ口丸底フラスコに 6-メトキシ-4-メチル-2-クロロキノリン (3) (20.75 g, 0.1 モル) およびメタノール (250 ミリリットル) を充填した。メタノール性ナトリウムメトキシド (25%, 108 g, 0.5 モル) を 15 分間にわたって添加した。得られた混合物を加熱還流し、24 時間その状態を保った。さらにメタノール性ナトリウムメトキシドを添加し (25%, 42 g, 0.2 モル)、反応をさらに 21 時間還流した。混合物を 60 まで冷却し、水 (200 ミリリットル) をゆっくり添加した。スラリーを 10 まで冷却し、生成物は、吸引濾過により単離し、水で洗浄し、風乾した。収率は 17.9 g (88.2%) であった。融点 58-59 ; HPLC による純度 = 100 area %

<sup>1</sup>H-NMR (TFA) : 7.96 (1,d,Jo = 9 Hz, H-8)、7.75 (1,dd,Jo = 9 Hz, Jm = 2 Hz, H-7)、7.63 (1,s, H-5) 7.44 (1,s, H-3)、4.41 (3,s, OCH<sub>3</sub>-C-6)、4.10 (3,s, OCH<sub>3</sub>, C-2)、3.00 (3,s, CH<sub>3</sub>)。

##### II) 2,6-ジメトキシ-5-クロロ-4-メチルキノリン

機械スターラー、コンデンサー、温度計および滴下漏斗を装備した 500 ミリリットルの 4 つ口丸底フラスコに 2,6-ジメトキシ-4-メチルキノリン (9) (17.9 g, 0.09 モル) および氷酢酸 (120 ミリリットル) を充填した。得られた溶液を 60 まで加熱し、次いで塩化スルフルル (13.4 g, 0.01 モル) を含む溶液および氷酢酸 (40 ミリリットル) を 20 分間にわたって添加した。これらを加えている間は、反応温度は 60 -

65 の間に保った。得られた溶液を60-65 で1時間攪拌し、さらに氷酢酸(10ミリリットル)中の塩化スルフィル(3.8g, 0.028モル)を添加した。混合物をさらに30分間攪拌し、300ミリリットルの水に注いだ。スラリーを5 まで冷却し、生成物を吸引濾過により取り出し、水で洗浄し、風乾した。収率は18.4g(86%)であった。融点97-100 ; HPLCによる純度 = 89.7 area %

#### 製法C

機械スターラー、コンデンサーおよび温度計を装備した10リットルの5つ口反応容器にナトリウムメトキシドの25%メタノール溶液(2.29kg, 10.6モル)、N-メチル-2-ピロリドン(1リットル)を充填した。2,5-ジクロロ-6-メトキシ-4-メチルキノリン塩酸塩(4)(1.0kg, 3.59モル)を1時間にわたって数回にわけて添加し、その間に反応温度は70 に達した。温度は4時間70 に維持し、次に50 まで下げ、攪拌しつつ、30分にわたってゆっくりと水(3.5リットル)でクエンチした。生成物を、吸引濾過により集め、水で洗浄し、風乾し、50-55 でオープン乾燥して、0.81kg(95%)の標記化合物を得た。融点98-101 。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.69(1,d,J=8.8Hz,H-8)、7.26(1,d,J=9.3Hz,H-7)、6.63(1,s,H-3)、3.98(3,s,C-2 OCH<sub>3</sub>)、2.9(3,s,CH<sub>3</sub>)

#### 実施例6

##### 8-ニトロ-2,6-ジメトキシ-5-クロロ-4-メチルキノリン

機械スターラー、温度計およびコンデンサーを装備した20リットルの反応容器にリン酸トリエチル(6.3リットル)および2,6-ジメトキシ-5-クロロ-4-メチルキノリン(5)(500g, 2.11モル)を充填した。五酸化リン(1,052kg, 7.11モル)を一度に加え、得られたスラリーを60分間攪拌した。反応温度を35 に調節し、固体の硝酸カリウム(0.423kg, 4.21モル)を一度に添加した。N-ヘキサンを添加し、反応温度を35-40 に2時間保った。メタノール(4.2リットル)を添加し、混合物を加熱還流し、1時間その状態に保った。黄色スラリーを0-5 まで冷却し、その状態を2時間保った。生成物は、吸引濾過により集め、水で中性pHまで洗浄し、ついでメタノールで洗浄し、風乾し、60-70 でオープン乾燥して、350g(68%)の標記化合物を得た。融点199-200 。<sup>1</sup>H-NMR(TFA): 8.75(1,s,H-7)、7.63(1,s,H-3)、4.55(3,s,C-6 OCH<sub>3</sub>)、4.24(3,s,C-2 OCH<sub>3</sub>)、3.40(3,s,CH<sub>3</sub>)

#### 実施例7

##### 8-ニトロ-2,6-ジメトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチルキノリン

#### 製法A

機械スターラー、温度計およびコンデンサーを装備した500ミリリットルの4つ口丸底フラスコにジメチルスルホキシド(130ミリリットル)、m-トリフルオロフェノール(24.8g, 0.153モル)および水酸化カリウム(8.5g, 0.153モル)を充填した。混合物を100 まで加熱し、水酸化カリウムがすべて溶解するまでその温度を保った(約30分)。固体の8-ニトロ-2,6-ジメトキシ-5-クロロ-4-メチルキノリン(6)(37.5g, 0.133モル)を一度に加え、得られた暗色溶液を2.5時間100 に保った。温度を60 を超えるよう保ちつつ、水(250ミリリットル)をゆっくり添加した。得られたスラリーを10 まで冷却し、生産物を吸引濾過により取り出し、水で洗浄し、真空状態で乾燥させて、50.5g(93.3%)の標記の粗標記化合物を得た。融点188-190 。

粗生成物を700ミリリットルの還流トルエンに溶かし、DarcoKB(5g)と共に攪拌した。セライトを通して濾過した後、70 まで冷却し、500ミリリットルのヘキサンで希釈することによって、トルエン(500ミリリットル)を蒸留により除去した。得られたスラリーを0-5 まで冷却し、生成物を吸引濾過により収集し、ヘキサンで洗浄し、風乾して、47.3g(87.2%)の標記の粗化合物を得た。融点194-196 ; NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.84(1,s,H-7)、7.4-6.8(4,brマルチプレット、フェノキシ環)、6.83(1,s,H-3)、4.05(3,s,C-6 OCH<sub>3</sub>)、3.84(3,s

,C-2 O C H<sub>3</sub> )、2.65 ( 3 ,s,CH<sub>3</sub> )。

#### 製法 B

##### I) 6-メトキシ-5-クロロ-4-メチル-2-キノロン

機械スターラー、温度計および滴下漏斗を装備した250ミリリットルの3つ口丸底フラスコに、氷酢酸(125ミリリットル)および6-メトキシ-4-メチル-2-キノリン(15.78g、0.0834モル)を入れた。これを70℃まで加熱し、ついで塩化スルフリル(13.5g、0.100モル)の溶液および氷酢酸(10ミリリットル)の溶液を50分間添加した。反応温度は70-75℃の間に保ち、添加の間に生成物が溶液から約1/3沈殿した。スラリーを15分間攪拌し、ついで室温まで冷ました。生成物は吸引濾過により単離し、続いて20ミリリットルの酢酸で2回、50ミリリットルのエタノールで1回洗浄した。風乾収量は17.9gであった。HPLCによる純度 = 76.6 area % (出発物質9.8%および塩化生成物12.8%を含む)

この粗生成物を、850ミリリットルの沸騰したエタノールから再結晶させ、それに2ミリリットルの濃水酸化アンモニウムを添加し、溶液から熱濾過した。この清澄な溶液を室温まで冷却し、ついで一晩0℃に保った。風乾収量は12.2g(65.4%)であった。融点 = 235-237℃; HPLCによる純度 = 91.2 area %。<sup>1</sup>H-NMR (TFA): 7.93 (1,d,Jo = 9 Hz, H-8)、7.78 (1,d,Jo = 9 Hz)、7.28 (1,s, H-3)、4.18 (3,s, O C H<sub>3</sub>)、3.28 (3,s,CH<sub>3</sub>)。

##### II) 8-ニトロ-6-メトキシ-5-クロロ-4-メチル-2-キノリン

機械スターラー、温度計および滴下漏斗を装備した200ミリリットルの3つ口丸底フラスコに96%硫酸(50ミリリットル)および6-メトキシ-5-クロロ-4-メチル-2-キノロン(10)(12.0g、53.66ミリモル)を入れた。これを0℃まで冷却し、96%の硫酸(10ミリリットル)中の70%硝酸(6.04g、67.1ミリモル)の溶液を35分にわたって添加した。混合物を0℃で90分間攪拌し、ついで350ミリリットルの水に注いだ。赤褐色の粗固体を吸引濾過により収集し、水(20ミリリットルで3回)で洗浄し、風乾した。粗収量は10.82gであった。

固体を熱2-エトキシエタノール(114)に溶解させ、室温まで冷却し、ついで0℃まで冷却し、30分間その状態を保った。オレンジ色の固体を吸引濾過により取り出し、2-エトキシエタノール20ミリリットルで洗浄し、風乾した。収量は5.6g(38.9%)であった。; 融点 = 201-204℃; HPLCによる純度 = 96.4 area %。<sup>1</sup>H-NMR (TFA): 8.67 (1,s, H-7)、7.36 (1,s, H-3)、4.25 (3,s, O C H<sub>3</sub>)、3.25 (3,s,CH<sub>3</sub>)。

##### III) 8-ニトロ-6-メトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチル-2-キノリン

温度計および磁気スターラーを装備した50ミリリットルの3つ口丸底フラスコにn-メチルピロリジン(20ミリリットル)、固体水酸化カリウム(87.2%, 1.42g, 21.84ミリモル)およびm-トリフルオロメチルクレゾール(3.54g, 21.84ミリモル)を入れた。これを100℃まで加熱し、水酸化カリウムがすべて溶解するまで攪拌した(30分)。固体8-ニトロ-6-メトキシ-5-クロロ-4-メチル-2-キノリン(11)(5.35g、19.9ミリモル)を添加し、反応を100℃で1時間保った。混合物を水(250ミリリットル)に注ぎ、これを150ミリリットルの酢酸エチルで3回抽出した。合した有機層を水で逆抽出し、無水マグネシウム硫酸塩で乾燥させ、濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮乾固した。粗収量は6.8g(84.5%)であった。

粗生成物を70ミリリットルの沸騰メタノールに溶かし、0℃まで冷却し、濾過し、10ミリリットルのメタノールで2回洗浄した。収量は3.85gであった; 融点 = 153-155℃。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.25 (1,s, H-7)、7.6-6.8 (4,brマルチブレット, フェノキシ環)、6.58 (1,s, H-3)、3.81 (3,s, O C H<sub>3</sub>)、2.58 (3,s,CH<sub>3</sub>)。

##### IV) 8-ニトロ-6-メトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチル-2-クロロキ

## ノリン

温度計および磁気スターラーを装備した50ミリリットルの3つ口丸底フラスコにオキシ塩化リン(5ミリリットル)および8-ニトロ-6-メトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチル-2-キノリン(12)(4.75g, 12.0ミリモル)を入れた。これを45分間還流し、ついで熱いシロップを水200ミリリットルに慎重に注いだ。スラリーを常温まで冷却した後、生成物を吸引濾過により取り出し、20ミリリットルの水で2回洗浄し、風乾した。収量は4.89g(99%)であった；融点は227-232

；  
<sup>1</sup>H-NMR(TFA)： 9.11(1,s,H-7)、8.10(1,s,H-3)、7.7-7.1(4,brマルチブレット,フェノキシ環)、4.02(3,s,OCH<sub>3</sub>)、3.27(3,s,CH<sub>3</sub>)

10

## V) 8-アミノ-2,6-ジメトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチルキノリン

機械スターラー、温度計およびコンデンサーを装備した500ミリリットルの3つ口丸底フラスコにメタノール(130ミリリットル)、テトラヒドロフラン(50ミリリットル)、8-ニトロ-6-メトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチル-2-クロロキノリン(13)(4.80g, 11.36ミリモル)およびメタノール性ナトリウムメトキシド(9.83g, 38.4ミリモル)を入れた。これを18時間還流し、ついで冷反応混合物を250ミリリットルの水に注いだ。黄色生成物を、吸引濾過により取り出し、20ミリリットルの水で洗浄し、風乾した。収量は4.45g(93.7%)であった。

20

## 実施例 8

8-アミノ-2,6-ジメトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチルキノリン  
 機械スターラー、温度計、コンデンサーおよび滴下漏斗を装備した500ミリリットルの4つ口丸底フラスコに8-ニトロ-2,6-ジメトキシ-5-(3-トリフルオロメチル)フェノキシ-4-メチルキノリン(7)(16.32g, 0.04ミリモル)、無水エタノール(1000ミリリットル)および5%のパラジウム炭素(湿気50%, 250mg)を充填した。混合物を60℃まで加熱し、ついでヒドラジン水和物(20.0g, 0.2モル)をゆっくりと15分にわたって添加した。混合物を4時間60℃に保ち、ついで30分間還流した。50℃まで冷却した後、触媒を濾過により除去し、エタノール(40ミリリットル)で洗浄した。水(1000ミリリットル)をエタノールの濾液にゆっくりと30分にわたって添加し、得られたスラリーを5℃まで冷却し、生成物を吸引濾過により収集した。1:1エタノール/水50ミリリットルで洗浄した後、乾燥して、標記化合物13.8g(91.3%)を得た。；融点=116-117℃(lit<sup>3</sup>融点=114-117℃)；<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)： 7.6-7.1(4,brマルチブレット,フェノキシ環,7.03(1,s,H-7)、6.85(1,s,H-3)、5.88(2,br s,NH<sub>2</sub>)、4.02(3,s,C-6 OCH<sub>3</sub>)、3.80(3,s,C-2 OCH<sub>3</sub>)、2.53(3,s,CH<sub>3</sub>)。

30

## 実施例 9

8-[ (4-アミノ-1-メチルブチル) アミノ ] -2,6-ジメトキシ-4-メチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリンコハク酸塩

## I) 4-プロモ-1-フタルイミドペンタン

40

機械スターラー、温度計およびコンデンサーを装備した1リットルの4つ口丸底フラスコにアセトン(500ミリリットル)、カリウムフタルイミド(92.5g, 0.5モル)および1,4-ジプロモペンタン(153g, 0.665モル)を充填した。得られた混合物を24時間還流し(HPLCは未反応のフタルイミド2.5%を示した)、15℃まで冷却した。吸引濾過およびアセトン(50ミリリットル)での1回洗浄により固体の臭化ナトリウムを取り出した。溶媒をロータリーエバポレーターを使用して除去し、187.2gの粘性黄色粗油を得た。超過の1,4-ジプロモペンタン(34.5g)を35-40℃、圧力0.3mmで真空蒸留により除去し、144.6g(97.7%)の黄色粘性油を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>)：d 8.0-7.5(4,マルチブレット,ベンゼン環)、4.5-3.9(1,brマルチブレット C-4)、3.9-3.5(1,マルチブレット C-1)、2.0-1.7(4,マルチブ

50

レットC-2およびC-3)、1.70(3,d,CH<sub>3</sub>)。

#### II) 4-ヨード-1-フタルイミドペンタン

機械スターラー、温度計およびコンデンサーを装備した2リットルの4つ口丸底フラスコに4-プロモ-1-フタルイミドペンタン(14)(122.6g, 0.414モル)、アセトン(850ミリリットル)およびヨウ化ナトリウム(73.5g, 0.49モル)を充填した。反応物を23時間還流した。混合物のHPLC分析は5%の未反応のプロモ化合物14が残っていることを示した。混合物を15℃まで冷却し、沈殿した固体(臭化ナトリウム)を吸引濾過により取り出し、アセトン(100ミリリットル)で3回洗浄した。合した有機溶液をロータリーエバポレーターを使用して濃縮乾固させた。塩化メチレン(500ミリリットル)を残渣に添加した。さらに固体(ヨウ化ナトリウム)が生成し、これを吸引濾過により取り出し、100ミリリットルの塩化メチレンで洗浄した。合した塩化メチレン溶液を順次亜硫酸水素ナトリウム(500ミリリットルで1回)および水(500ミリリットル)で洗浄し、ついで硫酸マグネシウムで乾燥させた。塩化メチレンをロータリーエバポレーターを使用して除去し、粘性黄色油を得た。収率は14.9g(104.5%)であった。石油エーテルから物質を結晶化させる試みは失敗した。HPLCによる純度はわずか41.4%であった。さらにTLC(塩化メチレンで溶離するシリカゲル60 F254 5X10 cm)による分析はほとんど同強度の2つのスポットを示した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): d 7.9-7.5(4, マルチプレット, ベンゼン環)、4.5-3.9(1, br マルチプレット, C-4)、3.8-3.4(2, マルチプレット, C-2)、1.90(3d, CH<sub>3</sub>)、1.9-1.5(4, マルチプレット, C-2およびC-3)。この粗物質をそのままを使用した。純度はNMRに基づく

10

20

#### III) 8-[(4-フタルイミド-1-メチルブチル)アミノ]-2,6-ジメトキシ-4-メチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリン

温度計、コンデンサーおよび磁気スターラーを装備した25ミリリットルの3つ口丸底フラスコに8-アミノ-2,6-ジメトキシ-4-メチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリン(8)(1.89g, 5ミリモル)、4-ヨード-1-フタルイミドペンタン(15)(2.0g, 5ミリモルで85%の純粋度と推定される)、ジイソプロピルアミン(0.55g, 5.5ミリモル)およびn-メチルピロリジノン(5ミリリットル)を充填した。得られた混合物を6時間80℃まで加熱し、ついで4-ヨード-1-フタルイミドペンタン(1.5g, 3.75ミリモル)およびジイソプロピルアミン(0.39g, 3.8ミリモル)を添加した。ついで、この混合物を合計24時間80℃に保った。反応混合物のHPLCは1.6 area%の未反応のアミノキノリン(8)を示したため、反応を室温にまで冷却した。水(10ミリリットル)を静かに加えて生成物を粘性カガムとして分離した。溶媒をデカンテーションにより除去し、イソプロパノール(15ミリリットル)を添加した。混合液を加熱還流し、室温までゆっくりと(約1時間)冷却させた。黄褐色の固体が形成された。このスラリーを0-5℃まで冷却し、1時間その状態で保ち、生成物を吸引濾過により取り出し、冷イソプロパノール(5ミリリットル)で1回洗浄した。生成物を風乾させて2.27g(76.6%)を得た。融点=117-119℃。イソプロパノール(6容量)からの再結晶化により融点119-120℃(lit<sup>5</sup>融点121-123℃)の生成物(2.1g)を93%回収した。

30

40

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): d 7.9-7.5(4, マルチプレット, ベンゼン環) 7.4-6.8(4, マルチプレット, フェノキシ環) 6.64(1, s, C-7)、6.55(1, s, C-3)、4.00(3, s, C-6 OCH<sub>3</sub>) 3.9-3.4(3, マルチプレット, 側鎖)、3.80(3, s, C-3 OCH<sub>3</sub>)、2.53(3, s, CH<sub>3</sub>)、2.0-1.5(4, マルチプレット, 側鎖)、1.35(3, d, 側鎖CH<sub>3</sub>)。

#### IV) 8-[(4-アミノ-1-メチルブチル)アミノ]-2,6-ジメトキシ-4-メチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリンコハク酸塩

磁気スターラー、コンデンサーおよび温度計を装備した50ミリリットルの3つ口丸底フラスコに8-[(4-フタルイミド-1-メチルブチル)アミノ]-2,6-ジメトキシ-4-メチル-5-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)キノリン(16)(1.186g, 2ミリモ

50

ル)、95%エタノール(12ミリリットル)およびヒドラジン-水和物(0.425g, 8.5ミリモル)を充填した。反応物を30分間還流し、ついで大量の固体が形成された(フタルヒドラジド)。エタノール(8ミリリットル)を添加して反応物を希釈し、これをさらに30分間還流した。HPLCが反応は完了したことを示したので、熱を取り除き、反応物を20-25℃まで冷却した。固体を吸引濾過により取り出し、エタノール(45ミリリットルで4回)で洗浄した。合したエタノール溶液をロータリーエバポレーターを使用して濃縮乾固させて、標記の粗化合物0.9gを遊離塩基として得た。この粗生成物を塩化メチレン(50ミリリットル)に溶解し、25%の水酸化カリウム水溶液25ミリリットルで2回洗浄し、25ミリリットルの水で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮乾固させた。残渣をアセトニトリル(5ミリリットル)、コハク酸(0.23g, 2.3ミリモル)を含む加温水溶液に溶かし、メタノール(0.5ミリリットル)およびアセトニトリル(51ミリリットル)を添加した。得られた水溶液を攪拌し、室温になるまで冷却させ、その状態を約3-4時間保った。生成物を吸引濾過により取り出し、アセトニトリル(5ミリリットル)で洗浄し、風乾した。灰白色固体の収率は0.72g(61.9%)であった。融点=146-149℃(lit<sup>6</sup>融点146-149℃)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 8.45(4,brシングレット、D<sub>2</sub>O、NH<sub>2</sub>およびCOOHと交換)7.6-6.8(4,マルチブレット、フェノキシ環)7.15(1,s,C-7)、6.80(1,s,C-3)、4.03(3,s,C-6 OCH<sub>3</sub>)、3.85(3,s,C-3 OCH<sub>3</sub>)3.2-2.6(2,brマルチブレット,C-1の側鎖)、2.55(3,s,CH<sub>3</sub>)、2.0-1.5(4,brマルチブレット,C-2およびC-3の側鎖)、1.33(3,d,CH<sub>3</sub>の側鎖)。

#### 文献

- 1、K.N.Campbell,R.S.Tipson,R.C.Elderfield,B.K.Campbell,M.A.Clapp,W.J.Gensler,D.Morrison,およびW.J.Morgan,J.Org.Chem.,1946,11,803.
- 2、L.C.March,W.A.Romanchick,G.S.Bajaw,およびM.M.Joullie,J.Med.Chem,1973,16,337.
- 3、M.P.LaMontagne,P.Biumbergs,D.C.Smith,J.Med.Chem,1989,32,1728.

---

フロントページの続き

## (74)代理人

弁理士 田中 光雄

## (72)発明者 ウグウーグブラム, クレタス・オンウズリケ

イギリス、ティダブリュー 8・9 ビーディ、ミドルセックス、ブレンフォード、グレイト・ウエスト・ロード、エスビー・ハウス、スミスクライン・ピーチャム

## (72)発明者 フォイ, ジェイムズ・エドワード

アメリカ合衆国 1 9 4 0 6 ペンシルベニア州 キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード 7 0 9 番、スミスクライン・ピーチャム

審査官 榎本 佳予子

## (56)参考文献 米国特許第 0 4 4 3 1 8 0 7 ( U S , A )

米国特許第 0 4 6 1 7 3 9 4 ( U S , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D215/22

C07D215/40

CA(STN)

CAOLD(STN)

REGISTRY(STN)

CASREACT(STN)