

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6985367号
(P6985367)

(45) 発行日 令和3年12月22日 (2021. 12. 22)

(24) 登録日 令和3年11月29日 (2021. 11. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 Z

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/00

請求項の数 31 (全 32 頁)

(21) 出願番号 特願2019-503748 (P2019-503748)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月27日 (2017. 7. 27)
 (65) 公表番号 特表2019-527228 (P2019-527228A)
 (43) 公表日 令和1年9月26日 (2019. 9. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2017/052190
 (87) 国際公開番号 W02018/020249
 (87) 国際公開日 平成30年2月1日 (2018. 2. 1)
 審査請求日 令和2年7月1日 (2020. 7. 1)
 (31) 優先権主張番号 1613054.4
 (32) 優先日 平成28年7月28日 (2016. 7. 28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

(73) 特許権者 515259535
 ヴェローナ ファーマ ピーエルシー
 イギリス国、カーディフ シーエフ 1 O
 1 エフエス、ワン セントラル スクエア
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100174296
 弁理士 當麻 博文

最終頁に続く

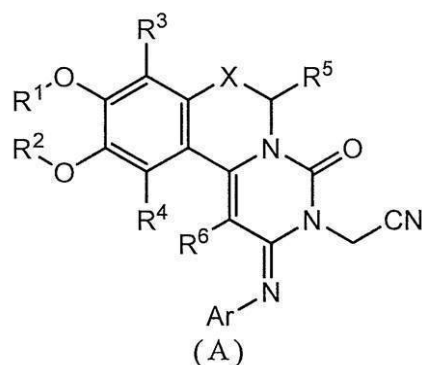
(54) 【発明の名称】 新規化合物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニトリル化合物が、式 (A) :

【化 1】



(式中：

R¹ および R² が、同一または異なり、それぞれ独立して、C₁ - C₆ アルキル基または C₂ - C₇ アシル基であり、または R¹ および R² は、一緒になって C₁ - C₆ アルキレン基を形成する；

R³ および R⁴ が、同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ -

C_6 アルキル基；

R^5 および R^6 が、同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキル基；

X が、 $CH R^7$ 、 O または NR^7 ；

R^7 が、水素または $C_1 - C_6$ アルキル基；および

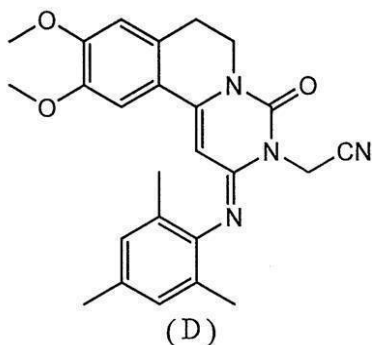
Ar が、0～4個の置換基で置換された $C_6 - C_{10}$ アリール基であり、各置換基は独立してハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキル基である。)の化合物である、ニトリル化合物またはその塩。

【請求項2】

ニトリル化合物が、式(D)：

10

【化2】



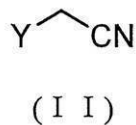
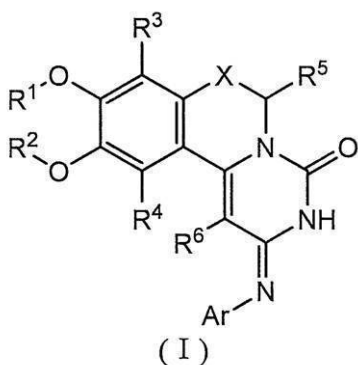
20

の化合物である、請求項1に記載のニトリル化合物またはその塩。

【請求項3】

式(I)の化合物を式(II)の化合物と反応させることを含む、請求項1または2に定義の式(A)のニトリル化合物の製造方法：

【化3】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X および Ar が、請求項1に定義される通りであり、 Y が脱離基である)。

40

【請求項4】

R^1 および R^2 がメチル、

R^3 および R^4 が水素、

R^5 および R^6 が水素、

X が CH_2 、ならびに

Ar が 2, 4, 6 - トリメチルフェニルである、

請求項3に記載の方法。

【請求項5】

Y が、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OC(O)R^Y$ 、 $-OS(O)_2R^Y$ または $-S(O)_2R^Y$ (式中、 R^Y が水素、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基または $C_6 - C$

50

10 アリール基であり、アルキル、アルコキシまたはアリール基はニトロおよびハロゲン化物から選択される1～6個の基で任意に置換される)である脱離基である、請求項3または4に記載の方法。

【請求項6】

Yが、Br、I、OMs、OTs、ONs、OAcまたはOTfである脱離基である、請求項3～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

Yが、Brである脱離基である、請求項3～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

式(II)の化合物の量が、式(I)の化合物の0.5～10.0当量である、請求項3～7のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項9】

式(II)の化合物の量が、式(I)の化合物の1.0～2.5当量である、請求項3～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

塩基の存在下で式(I)の化合物および式(II)の化合物を反応させることを含む、請求項3～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

塩基が、炭酸塩、炭酸水素塩、アルコキシド、カルボン酸塩またはアミンを含む、請求項10に記載の方法。 20

【請求項12】

塩基が、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸リチウム、酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウムである、請求項10または11に記載の方法。

【請求項13】

塩基が、炭酸リチウムまたは酢酸ナトリウムである、請求項10～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

塩基の量が、式(I)の化合物の1.0～10.0当量である、請求項10～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

塩基の量が、式(I)の化合物の1.5～3.0当量である、請求項10～14のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項16】

溶媒の存在下で式(I)の化合物および式(II)の化合物を反応させることを含む、請求項3～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

溶媒が、極性非プロトン性溶媒を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

溶媒が、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたはジオキサンを含む、請求項16または17に記載の方法。 40

【請求項19】

式(I)の化合物および式(II)の化合物を少なくとも5時間反応させることを含む、請求項3～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

50～100の温度で式(I)の化合物および式(II)の化合物を反応させることを含む、請求項3～19のいずれか一項に記載の方法。

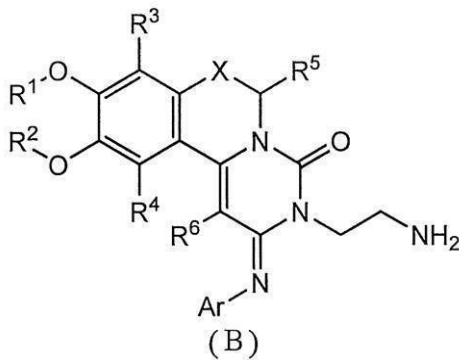
【請求項21】

還流下で溶媒の存在下で式(I)の化合物および式(II)の化合物を反応させることを含む、請求項3～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

式 (B) :

【化 4】



10

の化合物の製造方法であって、前記方法は、請求項 1 または 2 に定義される式 (A) の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X および Ar が請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に定義される) を還元することを含む方法。

【請求項 2 3】

式 (A) の化合物の還元が、ニッケル、ラネーニッケル、パラジウム、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、白金または二酸化白金の存在下で式 (A) の化合物を水素化することを含む、請求項 2 2 に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

式 (A) の化合物の還元が、ラネーニッケルの存在下で式 (A) の化合物を水素化することを含む、請求項 2 2 または 2 3 に記載の方法。

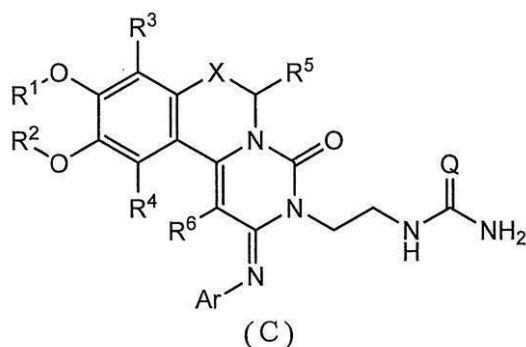
【請求項 2 5】

請求項 3 ~ 2 1 のいずれか一項に定義の方法により式 (A) の化合物を製造することをさらに含む、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

式 (C) :

【化 5】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^5 、 R^6 、X および Ar は、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項で定義され、Q は O、NR⁸、CR⁸ および R⁸ は水素または C₁ - C₆ アルキル基) の化合物の製造方法であって、

40

(i) 請求項 3 ~ 2 1 のいずれか一項に定義の式 (A) の化合物の製造方法、および/または

(i i) 請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に定義の式 (A) の化合物を還元することによって式 (B) の化合物を調製する方法、を含む製造方法。

【請求項 2 7】

(a) 請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか一項に定義の式 (A) の化合物を還元することによ

50

て式 (B) の化合物を調製すること、および
(b) さらに式 (B) の化合物を反応させて式 (C) の化合物を得ること、
を含む請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

工程 (b) が尿素化反応である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

尿素化反応が、式 (B) の化合物を化合物 $O = C = N^- Z^+$ (式中、 Z^+ は金属カチオンである) と反応させることにより行われる、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

Z^+ が、ナトリウムまたはカリウムである、請求項 2 9 に記載の方法。

10

【請求項 3 1】

R^1 および R^2 がメチル、
 R^3 および R^4 が水素、
 R^5 および R^6 が水素、
 X が CH_2 、
 Ar が 2, 4, 6 - トリメチルフェニル、および
 Q が O である、
請求項 2 6 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

発明の分野

本発明は、ピリミド [6 , 1 - a] イソキノリン - 4 - オン化合物の新規なニトリル誘導体に関する。本発明はさらに、ピリミド [6 , 1 - a] イソキノリン - 4 - オン化合物のニトリル誘導体の製造方法に関する。本発明はまた、ピリミド [6 , 1 - a] イソキノリン - 4 - オン化合物の製造に有用なさらなる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

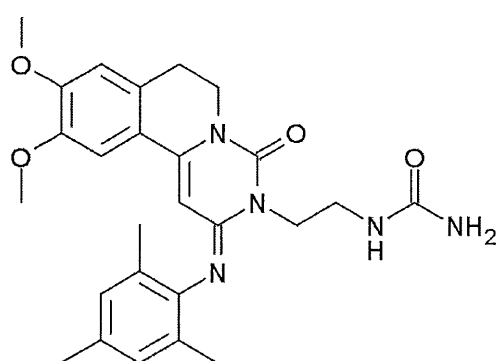
発明の背景

R P L 5 5 4 (9 , 1 0 - ジメトキシ - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニルイミノ) - 3 - (N - カルバモイル - 2 - アミノエチル) - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - ピリミド [6 , 1 - a] イソキノリン - 4 - オン) は P D E 3 / P D E 4 二重阻害剤であり、W O O 0 / 5 8 3 0 8 に記載されており、その全体が参照により組み込まれる。P D E 3 / P D E 4 複合阻害剤として、R P L 5 5 4 は抗炎症活性および気管支拡張活性の両方を有し、喘息および慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) などの呼吸器疾患の治療に有用である。R P L 5 5 4 の構造を以下に示す。

30

【0003】

【化 1】



40

【0004】

R P L 5 5 4 を製造するための公知の方法は、フタルイミドエチルアルキル化化学的

50

応を使用し、続いてヒドラジンを使用して脱保護する（WO 00/58308 参照）。しかし、この経路によって達成される RPL554 の収率は比較的低く、大規模生産にはあまり適していない。また、フタルイミド基を除去するための遺伝毒性脱保護剤ヒドラジンの使用に関連する問題がある。さらに、フタルイミドエチルアルキル化剤は比較的高価である。

【0005】

したがって、RPL554 を製造するための新しいルートを開発する必要がある。特に、収率が改善された方法を開発することが望ましい。また、ヒドラジンなどの遺伝毒性化合物の使用を避ける必要がある。さらに、より原子効率が高く、高価なアルキル化剤を使用する必要性を回避する方法を開発することが有用であろう。

10

【発明の開示】

【0006】

発明の概要

新規なニトリル中間体を介して進行するピリミド[6, 1-a]イソキノリン-4-オン化合物を製造するための改良された方法が開発された。この新しい方法は、好ましい収率を有し、原子効率が良く、そしてより大量のピリミド[6, 1-a]イソキノリン-4-オン化合物の製造のために容易に拡張可能である。

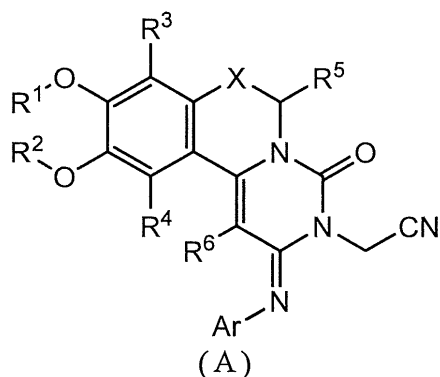
【0007】

新しい方法は新規なニトリル中間体を経て進行する。したがって、本発明は、ニトリル化合物またはその塩をさらに提供し、このニトリル化合物は、式(A)：

20

【0008】

【化2】



30

【0009】

(式中：

R¹ および R² は、同一または異なり、それぞれ独立して、C₁ - C₆ アルキル基または C₂ - C₇ アシル基であり、または R¹ および R² は、一緒になって C₁ - C₆ アルキレン基を形成する。

R³ および R⁴ は、同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ - C₆ アルキル基である。

40

R⁵ および R⁶ は、同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ - C₆ アルキル基である。

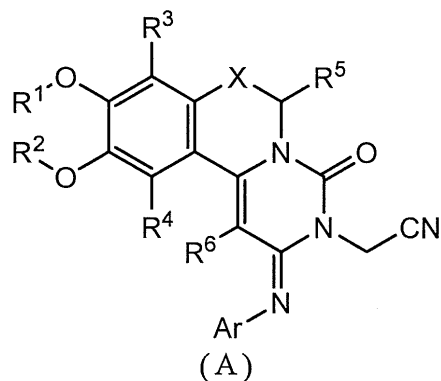
X は CH R⁷、O または N R⁷ であり、R⁷ は水素または C₁ - C₆ アルキル基であり、Ar は 0 ~ 4 個の置換基で置換された C₆ - C₁₀ アリール基であり、各置換基は独立してハロゲンまたは C₁ - C₆ アルキル基である) の化合物である。

【0010】

本発明は、式(A)：

【0011】

【化 3】



10

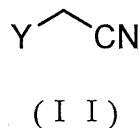
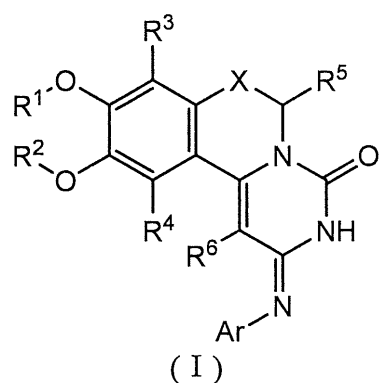
【 0 0 1 2 】

のニトリル化合物の製造方法を提供する。

この方法は、式 (I) の化合物を式 (I I) の化合物と反応させることを含む：

【 0 0 1 3 】

【化 4】



20

【 0 0 1 4 】

式中：

R¹ および R² は、同一または異なり、それぞれ独立して、C₁ - C₆ アルキル基または C₂ - C₇ アシル基、または R¹ および R² は、一緒になって C₁ - C₆ アルキレン基を形成する；

R³ および R⁴ は、同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ - C₆ アルキル基；

R⁵ および R⁶ は、同一または異なり、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ - C₆ アルキル基；

X は、CHR⁷、O または NR⁷、および R⁷ は水素または C₁ - C₆ アルキル基；

Ar は 0 ~ 4 個の置換基で置換された C₆ - C₁₀ アリール基であり、各置換基は独立してハロゲンまたは C₁ - C₆ アルキル基；ならびに

Y は脱離基である。

30

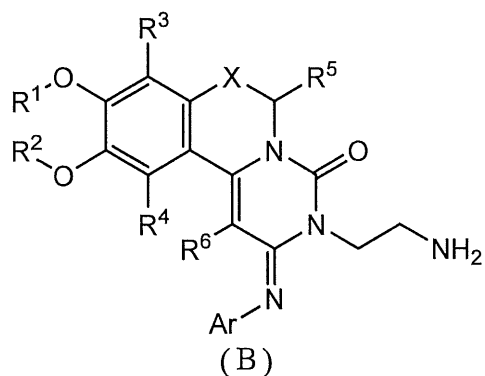
40

【 0 0 1 5 】

式 (A) のニトリル化合物は、RPL554 などのピリミド [6 , 1 - a] イソキノリン - 4 - オン化合物を製造する方法における重要な中間体であるアミン化合物に容易に変換することができる。本発明はさらに、式 (B)：

【 0 0 1 6 】

【化 5】



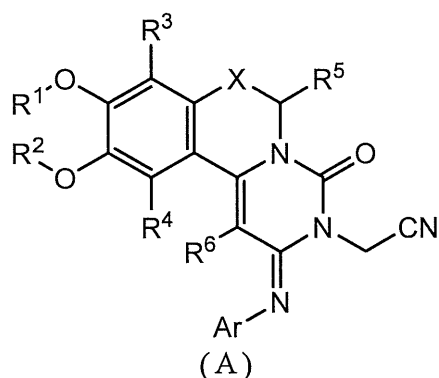
10

【 0 0 1 7 】

の化合物の製造方法を提供し、この方法は、式 (A) :

【 0 0 1 8 】

【化 6】



20

【 0 0 1 9 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Ar および Y の各々は、本明細書で定義されるとおりである) の化合物を還元することを含む。

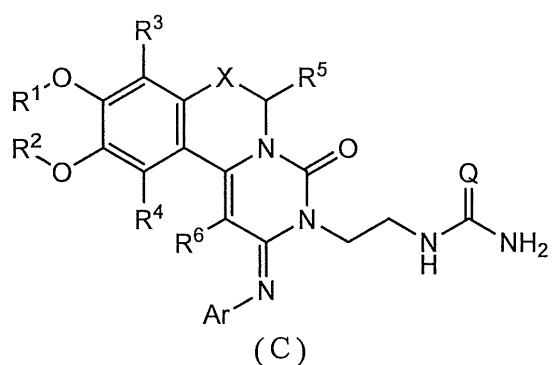
30

【 0 0 2 0 】

上記のように、本発明の方法は、RPL554などのピリミド[6,1-a]イソキノリン-4-オン化合物の効率的かつ安全な生産を可能にする。さらに本発明により、式 (C) :

【 0 0 2 1 】

【化 7】



40

【 0 0 2 2 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Ar 、 Y のそれぞれが本明細書で定義され、 Q は O 、 NR^8 または CR^8 、および R^8 は水素または $C_1 - C_6$ アルキル基で

50

ある)の化合物の製造方法が提供され、この方法は以下を含む:

(i)本明細書で定義される式(A)の化合物の調製;および/または

(ii)本明細書で定義される式(A)の化合物の還元。

【0023】

それによって得られる式(C)の化合物は、薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤と組み合わせて、薬学的組成物を得ることができる。

【0024】

発明の詳細な説明

本明細書中で使用される場合、 $C_1 - C_6$ アルキル基または部分は、1~6個の炭素原子を含む直鎖状または分枝状アルキル基または部分である。典型的には、 $C_1 - C_6$ アルキル基または部分は、 $C_1 - C_4$ アルキル基または部分である。 $C_1 - C_4$ アルキル基または部分は、1~4個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキル基または部分である。 $C_1 - C_6$ アルキル基および部分の例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチルおよび3-メチル-ブチルが挙げられる。 $C_1 - C_4$ アルキル基および部分の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチルおよび*t*-ブチルが挙げられる。疑問を回避するため、基の中に2個のアルキル部分が存在する場合、アルキル部分は同一であってもよいしまたは異なってもよい。

【0025】

本明細書中で使用される場合、 $C_1 - C_6$ アルキレン基または部分は、直鎖状または分枝状アルキレン基または部分である。例としては、メチレン、エチレンおよび*n*-プロピレン基ならびに部分が挙げられる。

【0026】

本明細書中で使用される場合、ハロゲン化物は、典型的には、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素である。

【0027】

本明細書中で使用される場合、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基は、典型的には、酸素原子に結合した前記 $C_1 - C_6$ アルキル基である。

【0028】

本明細書中で使用される場合、 $C_2 - C_7$ アシル基は、典型的には、 $-C(O)$ 基に結合した前記 $C_1 - C_6$ アルキル基である。

【0029】

本明細書中で使用される場合、 $C_6 - C_{10}$ アリール基または部分は、典型的にはフェニルまたはナフチルである。フェニルが好ましい。

【0030】

典型的には、本発明の方法では:

R^1 および R^2 は、同一または異なり、それぞれメチルまたはエチル;

R^3 および R^4 は、同一または異なり、それぞれ独立して水素またはメチル;

R^5 および R^6 は、同一または異なり、それぞれ独立して水素またはメチル;

Xは CHR^7 、 R^7 は水素、メチルまたはエチル;

Arは0~4個の置換基で置換されたフェニル基であり、各置換基は独立してメチルまたはエチル;および

Yは脱離基である。

【0031】

好ましくは、本発明の方法では:

R^1 および R^2 はメチル;

R^3 および R^4 は水素;

R^5 および R^6 は水素;

Xは CH_2 ;および

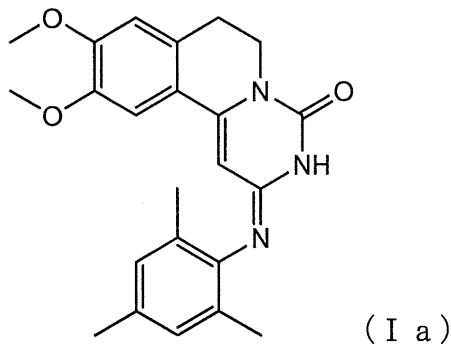
Arは2, 4, 6-トリメチルフェニルである。

【 0 0 3 2 】

従って、式 (I) の化合物は、典型的には式 (I a) :

【 0 0 3 3 】

【 化 8 】



10

【 0 0 3 4 】

の化合物である。

式 (I) の化合物は、公知の合成方法、例えば W O 0 0 / 5 8 3 0 8 に記載されている方法によって得ることができる。

【 0 0 3 5 】

脱離基、例えば式 (I I) 中の部分 Y は、当業者に周知である。典型的には、脱離基は、25 の水中で 10 . 0 未満または 5 . 0 未満の p K a を有する酸の共役塩基に対応する。脱離基の例としては、ハロゲン化物、ペルフルオロアルキルスルホネート、アリールスルホネート、アルキルスルホネート、カルボキシレート、アルキルチオレート、ニトレート、ホスフェートおよびホスフェートエステルが挙げられる。

20

【 0 0 3 6 】

Y は、例えば、C l、B r、I、- O C (O) R^Y、- O S (O)₂ R^Y および - S (O)₂ R^Y から選択され得、ここで、R^Y は、水素、C₁ - C₆ アルキル基、C₁ - C₆ アルコキシ基または C₆ - C₁₀ アリール基であり、これらのアルキル、アルコキシまたはアリール基は、ニトロおよびハロゲン化物から選択される 1 ~ 6 個の基で任意に置換される。

30

【 0 0 3 7 】

典型的には、Y は、B r、I、メシレート (C H₃ S O₃⁻、O M s)、トシレート (C H₃ C₆ H₄ S O₃⁻、O T s)、ノシレート (O₂ N C₆ H₄ S O₃⁻、O N s)、アセテート (C H₃ C (O) O⁻、O A c) またはトリフレート (C F₃ S O₃⁻、O T f) である脱離基である。好ましくは、Y は、B r または I であり、例えば、式 (I I) の化合物は、プロモアセトニトリルまたはヨードアセトニトリルであり得る。最も好ましくは、Y は B r である。

【 0 0 3 8 】

式 (I) および (I I) の化合物間の反応において、式 (I I) の化合物の量は、典型的には、式 (I) の化合物の 0 . 5 ~ 10 . 0 当量である。好ましくは、式 (I I) の化合物の量は、式 (I) の化合物の 1 . 0 ~ 2 . 5 当量である。例えば、化合物 (I I) の量は、式 (I) の化合物の 2 . 0 ~ 2 . 5 当量であり得る。

40

【 0 0 3 9 】

典型的には、式 (I) および (I I) の化合物間の反応は、式 (I) の化合物および式 (I I) の化合物を塩基の存在下で反応させることを含む。このような求核置換反応を触媒するのに適した塩基は、当業者に周知である。

【 0 0 4 0 】

典型的には、塩基は、炭酸塩、炭酸水素塩、水酸化物、アルコキシド、カルボン酸塩またはアミンを含む。炭酸塩を含む塩基の例としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ルビジウム、炭酸セシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸

50

ストロンチウムおよび炭酸バリウムなどの金属炭酸塩が挙げられる。炭酸水素塩を含む塩基の例としては、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ルビジウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸水素カルシウム、炭酸水素ストロンチウムおよび炭酸水素バリウムが挙げられる。水酸化物を含む塩基の例としては、式 MOH および $\text{M}(\text{OH})_2$ の金属水酸化物が挙げられ、Mは、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウムおよびバリウムから選択される金属である。アルコキシドを含む塩基の例としては、式 MOR および $\text{M}(\text{OR})_2$ の金属アルコキシドが挙げられ、Mは、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウムおよびバリウムから選択される金属であり、Rは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基、例えば、 MOEt 、 MO^iPr および MO^tBu である。カルボン酸塩を含む塩基の例としては、式 MOR または $\text{M}(\text{OR})_2$ の金属カルボン酸塩が挙げられ、Mは、本明細書で定義される金属であり、Rは、 $\text{C}_2 - \text{C}_7$ アシル基、例えば、 MOAc または $\text{M}(\text{OAc})_2$ である。アミンを含む塩基の例としては、各Rが独立してHまたは $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基である式 NR_3 のアルキルアミンが挙げられる。

10

【0041】

好ましくは、塩基は、炭酸塩、炭酸水素塩またはカルボン酸塩（例えば、酢酸塩）を含む。より好ましくは、塩基は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸リチウム、酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウムである。最も好ましくは、塩基は炭酸リチウムまたは酢酸ナトリウムである。

20

【0042】

典型的には、塩基は、式 (I) の化合物の $1.0 \sim 10.0$ 当量の量で使用される。好ましくは、塩基の量は、式 (I) の化合物の $1.5 \sim 4.0$ 当量である。

【0043】

この方法は、典型的には、式 (I) の化合物および式 (II) の化合物を、溶媒または溶媒の混合物の存在下で反応させることを含む。溶媒は、当業者に周知であるように、任意の適切な溶媒であり得る。溶媒の例としては、水および極性有機溶媒が挙げられる。溶媒は、プロトン性極性溶媒または非プロトン性極性溶媒であってもよい。有機溶剤は、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノールまたはブタノール）、ケトン（例えば、アセトンまたはメチルエチルケトン）、ハロゲン化溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、クロロベンゼン）、エーテル（例えば、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン (THF)）、アミド（例えば、ジメチルホルムアミド (DMF) またはジメチルアセトアミド (DMA)）、およびエステル（例えば、酢酸エチル）、ニトリル化合物（例えば、アセトニトリル (ACN) またはプロピオニトリル）、またはスルホキシド（例えば、ジメチルスルホキシド）であってもよい。

30

【0044】

好ましくは、溶媒は極性非プロトン性溶媒を含む。より好ましくは、溶媒は、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたはジオキサンを含む。最も好ましくは、溶媒はアセトニトリルを含む。

【0045】

典型的には、溶媒は、 $10 \text{ vol} \%$ 未満の水、例えば $5.0 \text{ vol} \%$ 未満または $1.0 \text{ vol} \%$ 以下の水を含む。

40

【0046】

この方法は、典型的には、式 (I) の化合物および式 (II) の化合物を少なくとも5時間、好ましくは $5 \sim 48$ 時間反応させることを含む。

【0047】

典型的には、この方法は、式 (I) の化合物および式 (II) の化合物を $50 \sim 100$ の温度で反応させることを含む。例えば、化合物は、 $70 \sim 90$ の温度で反応させることができる。

【0048】

50

好ましくは、この方法は、式(Ⅰ)の化合物および式(Ⅱ)の化合物を、溶媒の存在下、還流下で反応させることを含む。還流に達するのに必要な温度は、溶媒に依存し、典型的には、大気圧におけるその溶媒の沸点または沸点から5℃以内である。溶媒は、本明細書で定義されるようなもの、例えばアセトニトリルまたはTHFであってもよい。

【0049】

式(A)の化合物を製造する方法において、式(Ⅱ)の化合物は、プロモアセトニトリルまたはヨードアセトニトリルであってもよく、塩基は、炭酸塩(例えば、炭酸リチウムまたは炭酸ナトリウム)または酢酸塩(例えば、酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウム)を含んでもよく、式(Ⅰ)および(Ⅱ)の化合物は、極性非プロトン性溶媒(例えば、THF、ジオキサンまたはアセトニトリル)中で反応させてもよい。相間移動触媒を使用してもよい。場合によっては、溶媒はアセトニトリルを含んでもよく、塩基は炭酸リチウムであってもよい。

10

【0050】

本発明による例示的な方法では、式(Ⅰ)の化合物、プロモアセトニトリル、炭酸リチウムおよびアセトニトリルを容器中で合わせて反応混合液を形成する。次いで、反応混合液を還流温度(例えば、60~100℃)で4~48時間加熱することができる。炭酸リチウムの重量は、典型的には、式(Ⅰ)の化合物の重量に対して20~100wt%である。アセトニトリルの重量は、式(Ⅰ)の化合物の重量の10~100倍であってもよい。

【0051】

式(A)の化合物は、反応混合物を冷却し、任意に高温で濾過し、続いて得られた溶液を蒸発させて式(A)の化合物を回収することによって、式(A)の化合物を製造する方法に従って回収することができる。場合によっては、式(A)の化合物を製造する方法は、テトラヒドロフランのような溶媒から式(A)の化合物を結晶化することをさらに含む。

20

【0052】

さらに、本発明により、式(B)の化合物を製造する方法が提供され、この方法は、本明細書において定義される式(A)の化合物を還元することを含む。式(A)の化合物を還元することは、典型的には、式(A)の化合物中のニトリル基(-CN)を還元して、典型的には、ニトリル基の代わりに第一級アミノ基(-CH₂NH₂)を形成することを含む。

30

【0053】

式(A)の化合物の還元は、典型的には、以下を含む。：式(A)の化合物を還元剤で処理する；または式(A)の化合物を水素化する。還元剤の例としては、水素化物(水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ホウ素リチウムなど)、ボラン(ジボランなど)およびアルカリ金属(典型的にはアルコール溶媒中、ナトリウムまたはカリウムなど)が挙げられる。式(A)の化合物の水素化は、典型的には、例えば、金属触媒の存在下で式(A)の化合物を水素ガスで処理することによる、式(A)の化合物の接触水素化を含む。金属触媒の例としては、ニッケル、ラネーニッケル、パラジウム、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、白金および二酸化白金を含む触媒が挙げられる。

【0054】

金属触媒は、典型的には、1~100wt%、例えば10~100wt%、20~100wt%、または50~100wt%の金属を充填する。触媒活性重量は、典型的には5wt%~100wt%、例えば20~40wt%または80~100wt%である。

40

【0055】

典型的には、式(A)の化合物の還元は、ラネーニッケルの存在下で式(A)の化合物を水素化することを含む。ラネーニッケルは当業者に周知であり、典型的にはニッケルとアルミニウムの粉末合金を含む。ラネーニッケルは市販されている。典型的には、ラネーニッケルが水中のスラリーとして使用される。

【0056】

式(A)の化合物の水素化は、典型的には、加圧下の水素ガスおよび金属触媒の存在下

50

で行われる。水素の圧力は、1 bar ~ 50 bar、例えば2 bar ~ 20 barであってよい。典型的には、水素の圧力は5 ~ 15 bar、例えば8 ~ 10 barである。式(A)の化合物の水素化は、典型的には少なくとも10分間または少なくとも1時間、例えば1 ~ 24時間行われる。

【0057】

多くの場合、溶解アンモニアまたは気体アンモニアが水素化の間に存在する。典型的には、水素化は、アンモニアが溶解した溶媒中の式(A)の化合物で実施される。アンモニアは、典型的には、極性プロトン性溶媒、例えば、水、メタノール、エタノールまたはプロパノールに溶解する。溶媒中のアンモニアの濃度は、典型的には1 ~ 20 M、例えば2 ~ 10 Mである。好ましくは、溶媒(例えば、メタノールまたはメタノールおよび水)中のアンモニアの濃度は、5 ~ 9 Mである。

【0058】

式(A)の化合物の還元は、例えば、ラネーニッケルおよびメタノール性アンモニア(場合により2 ~ 10 Mのアンモニア濃度を有する)の存在下、5 ~ 20 barの圧力で少なくとも1時間、水素下で、式(A)の化合物を水素化することを含んでもよい。

【0059】

場合によっては、本明細書に記載される式(B)の化合物を製造する方法は、式(A)の化合物を還元する前に、本明細書に定義される方法によって式(A)の化合物を製造することをさらに含む。

【0060】

本発明はまた、本明細書で定義される式(C)の化合物を製造する方法を提供し、その方法は、本明細書で定義される式(A)の化合物を製造する方法または本明細書で定義される式(B)の化合物を製造する方法を含む。工程(b)は尿素化反応である。

【0061】

式(C)の化合物における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Ar、YおよびQは、本明細書で定義されるとおりであり得る。好ましくは： R^1 および R^2 は、メチルであり； R^3 および R^4 は、水素であり； R^5 および R^6 は、水素であり；Xは、 CH_2 であり；Arは、2、4、6-トリメチルフェニルであり；そしてQは、Oである。従って、式(C)の化合物は、好ましくは、RPL554であり、その構造は、上記に示される。

【0062】

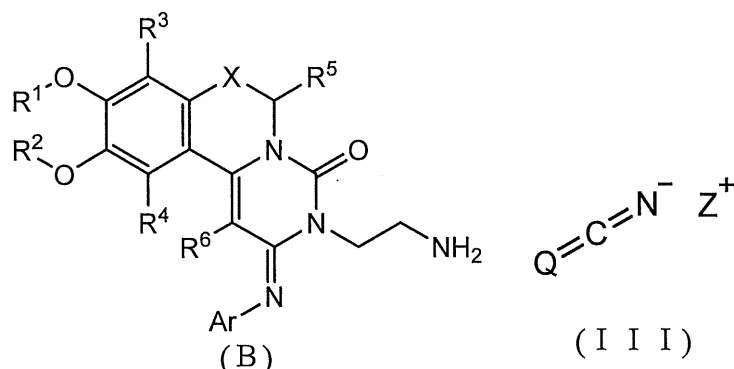
典型的には、式(B)の化合物をさらに反応させて式(C)の化合物を得ることは、尿素化反応を行うことを含む。尿素化反応は、例えばアミン基を変換することによって尿素基の形成をもたらす反応である。尿素基は、式 $-NH-C(=O)-NH_2$ の基である。

【0063】

典型的には、式(C)の化合物を製造する方法は、式(B)の化合物を式(III)の化合物と反応させることを含む：

【0064】

【化9】



10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Ar 、 Y および Q は本明細書で定義した通りであり、 Z^+ は金属カチオン、例えばナトリウムまたはカリウムである。

【 0 0 6 6 】

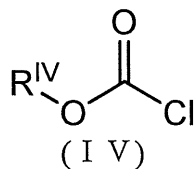
典型的には、 Q は O であり、式(III)の化合物はシアネート化合物である。例えば、式(III)の化合物は、シアン酸ナトリウムであってもよい。式(B)の化合物から式(C)の化合物を製造する方法は、WO 00 / 5 8 3 0 8に記載されている。

【 0 0 6 7 】

あるいは、式(C)の化合物は、式(B)の化合物をクロロホルメート基、例えば4-ニトロフェニルクロロホルメートを含む化合物と反応させ、続いてアンモニアと反応させることによって製造してもよい。例えば、式(C)の化合物を製造する方法は、式(B)の化合物を式(IV)：

【 0 0 6 8 】

【 化 1 0 】



【 0 0 6 9 】

(式中、 R^{IV} は、ニトロ基およびフッ素基から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリール基である)の化合物と反応させ、次いで生成物をアンモニアと反応させてもよい。

【 0 0 7 0 】

本発明はまた、(a)式(C)の化合物、および(b)薬学的に許容される担体、希釈剤または添加剤を含む医薬組成物の製造方法を提供する。薬学的に許容される担体、希釈剤および添加剤は、当業者に知られている。

【 0 0 7 1 】

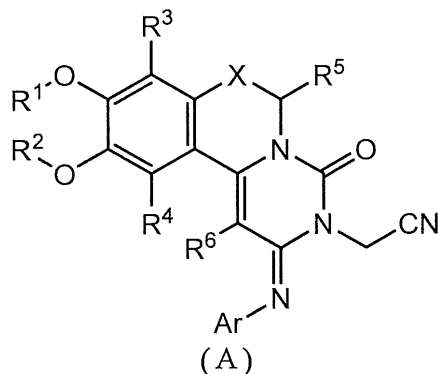
好ましくは、医薬組成物は吸入に適している。より好ましくは、吸入に適した乾燥粉末、溶液または懸濁液である。最も好ましくは、それはWO 2 0 1 6 / 0 4 2 3 1 3に記載される懸濁液であり、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 7 2 】

本発明はまた、ニトリル化合物またはその塩を提供し、このニトリル化合物は式(A)の化合物である。

【 0 0 7 3 】

【 化 1 1 】



【 0 0 7 4 】

式(A)の化合物は、本明細書で定義されるとおりであり得る。例えば、式(A)の化

合物において、置換基は以下のように定義することができる：

R^1 および R^2 は、同一または異なり、それぞれメチルまたはエチル；

R^3 および R^4 は、同一または異なり、それぞれ独立して水素またはメチル；

R^5 および R^6 は、同一または異なり、それぞれ独立して水素またはメチル；

X は、 CHR^7 、および R^7 は水素、メチルまたはエチル；ならびに

Ar は 0 ~ 4 個の置換基で置換されたフェニル基であり、各置換基は独立してメチルまたはエチルである。

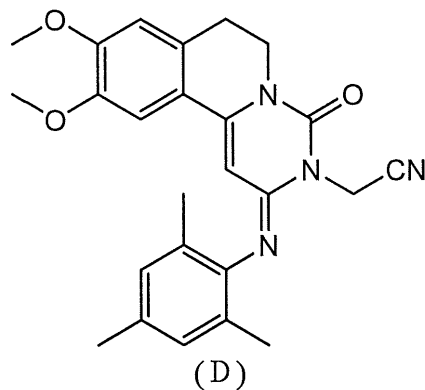
【 0 0 7 5 】

好ましくは、ニトリル化合物は、式 (D)：

【 0 0 7 6 】

10

【 化 1 2 】



20

【 0 0 7 7 】

の化合物である。

【 0 0 7 8 】

本発明は、以下の実施例を参照してより詳細に記載され得る。

【 実施例 】

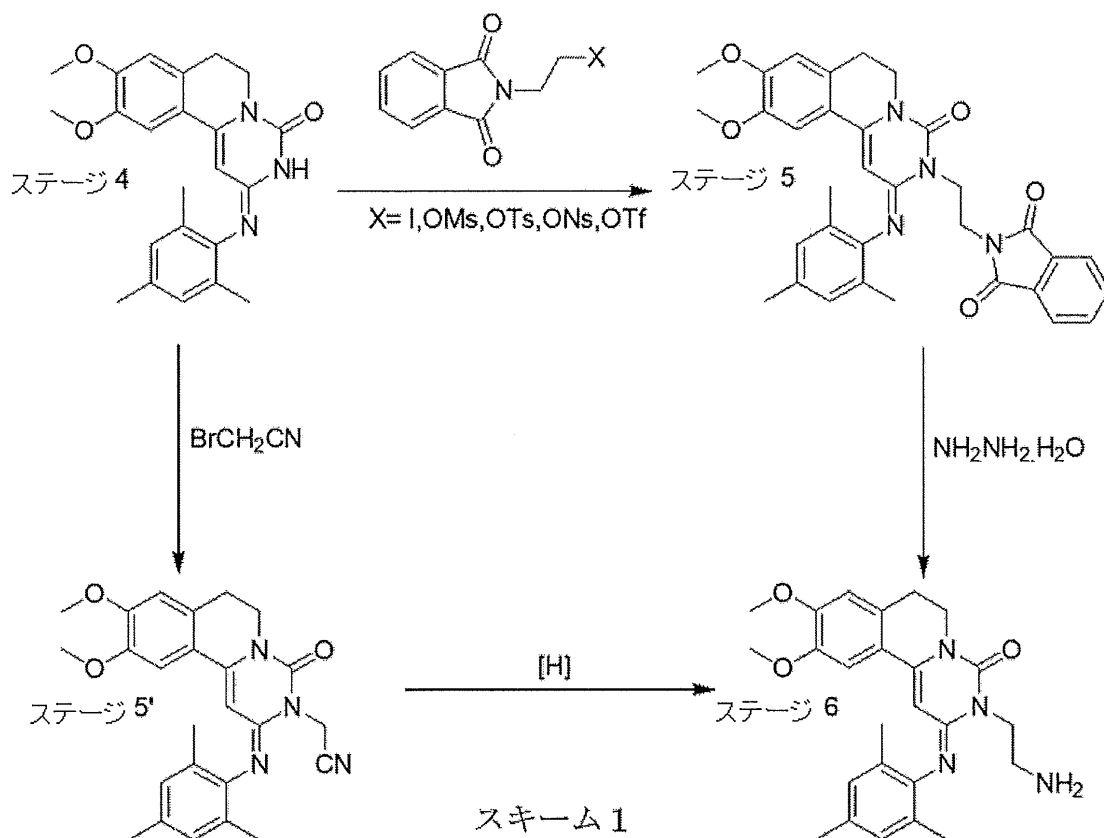
【 0 0 7 9 】

公知のフタルイミドエチルアルキル化経路を、ニトリル中間体を介して進行する本発明の方法と比較した。2つの方法を以下の反応スキーム (スキーム 1) に要約する。

30

【 0 0 8 0 】

【化 13】



【0081】

比較例 1：フタルイミドエチルアルキル化

9, 10 - ジメトキシ - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルイミノ) - 3 - (2 - N - フタルイミドエチル) - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - ピリミド [6, 1 - a] イソキノリン - 4 - オンの調製：

9, 10 - ジメトキシ - 2 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニルイミノ) - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 H - ピリミド [6, 1 - a] イソキノリン - 4 - オン (スキーム 1 のステージ 4、60.0 g、0.153 mol)、炭酸カリウム (191 g、1.38 mol)、ヨウ化ナトリウム (137 g、0.92 mol) および N - (2 - プロモエチル) フタルイミド (234 g、0.92 mol) の 2 - ブタノン (1500 ml) 中の混合物を攪拌し、窒素下で 4 日間加熱還流した。室温まで冷却した後、混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残渣をメタノール (1000 ml) で処理し、固体を濾別し、メタノールで洗浄し、酢酸エチルから再結晶して、スキーム 1 のステージ 5 化合物を淡黄色固体として得た (収率 40.0 g、46%)。母液の蒸発およびシリカゲル上の残渣のカラムクロマトグラフィー (C_2Cl_2 / MeOH 95 : 5) により、さらなる生成物 11.7 g、13.5% を得た。

【0082】

後の段階でのさらなる研究により、フタルイミドエチルアルキル化工程の収率が、複数キログラム規模で実施された場合、平均で約 34% に低下することが同定された。

【0083】

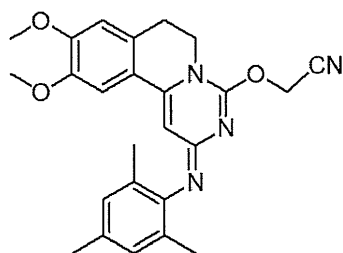
実施例 1：プロモアセトニトリルアルキル化

シクロペンタノン中の炭酸ナトリウムの存在下で大過剰 (8 当量) のプロモアセトニトリルを使用する最初のアシル化反応は、出発物質 (式 (Ia)) の化合物、スキーム 1 のステージ 4 の完全な消費を与え、LC によって示されるような 2 つの位置異性体生成物、それぞれ 72% および 12% を生じた。反応条件を変えて、より良好な反応プロファイルを得た。プロモアセトニトリルの当量を 8 から 2.2 に減少させ、反応物を 2 時間 110

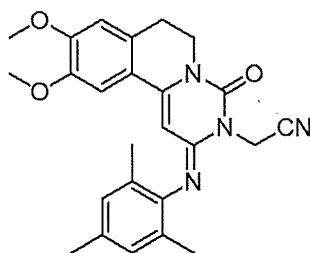
に加熱した。LCは、87%および8%の2つの位置異性体を示し、これらは後にスキーム1における所望のステージ5' (N-アルキル化) 生成物 (主要異性体87%) およびO-アルキル化異性体 (以下に示す副異性体8%) として同定された。

【0084】

【化14】



O-アルキル化位置異性体



N-アルキル化位置異性体

10

【0085】

DMFを用いて生成物を溶出した。合計6.5gのLC純度96%が単離された (O-アルキル化異性体3.5%を含有)。この物質が実際に所望の位置異性体であったことの確認は、得られた生成物を還元し、アミノ生成物の真正試料と比較することによって得た (スキーム1のステージ6)。

【0086】

20

実施例2

プロモアセトニトリルを用いた多くの反応を、反応プロフィールを改善するために行った。第1の一連の試験反応としては、RPL554ステージ4と、THF中のプロモアセトニトリルと、種々の塩基との反応が挙げられた。THFは、かなり安価であり、強塩基と共に使用することができ、次のステージで使用されるメタノールと容易に溶媒交換することができるので、シクロペンタノン (以前に使用された) より選択した。その結果を表1に示す。「LC」は液体クロマトグラフィーを表す。

【0087】

【表1】

塩基 (2.3 eq)	アルキル化剤 (2.2 eq)	Temp/時間	溶媒 (30 vol)	LCによる 生成物 %	LCによるO-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC
Li ₂ CO ₃	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	37	3	60
Na ₂ CO ₃	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	21	4	72
K ₂ CO ₃	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	19	29	51
Cs ₂ CO ₃	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	13	31	45
NaOAc	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	71	3.6	15
KOAc	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	19	5.7	75
NaO ^t Bu	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	17	70	2
KO ^t Bu	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	9	80	3.5
NaOEt	プロモアセトニトリル	65/2h	THF	8	81	2

30

40

表1.

【0088】

最も好ましい結果をもたらした塩基は、炭酸リチウムおよび炭酸ナトリウムならびに酢酸ナトリウムおよび酢酸カリウムであった。強塩基は一般に、望ましくないO-アルキル化異性体の形成に有利であった。最も好ましい4つの反応物を65で一晩撹拌した。これらの連続反応の結果を表2に示す。

【0089】

50

【表 2】

塩基 (2.3 eq)	アルキル化剤 (2.2 eq)	Temp/時間	溶媒 (30 vol)	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC
Li ₂ CO ₃	ブロモアセトニトリル	65/16h	THF	91	3.6	5
Na ₂ CO ₃	ブロモアセトニトリル	65/16h	THF	82	13	<1
NaOAc	ブロモアセトニトリル	65/16h	THF	90	3.7	1
KOAc	ブロモアセトニトリル	65/16h	THF	85	6	5

表 2.

10

【 0 0 9 0 】

表 2 の結果が示すように、2 つの最良の一連の条件は、酢酸ナトリウムおよび炭酸リチウムを使用したものであった。

【 0 0 9 1 】

実施例 3

次の一連の反応では、これらの塩基、酢酸ナトリウムおよび炭酸リチウムを使用し、溶媒の量を変え、ブロモアセトニトリルの当量数を変えて、より高いスループットの反応の可能性を調べた。結果を表 3 に示す。

【 0 0 9 2 】

【表 3】

20

塩基 (2.3 eq)	BrCH ₂ CN Equiv.	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による他 の異性体 %	St4 % LC
Li ₂ CO ₃	2.2	65/16h	THF (20 vol)	76	3.4	18
Li ₂ CO ₃	1.1	65/16h	THF (20 vol)	68	3	26
Li ₂ CO ₃	2.2	65/16h	THF (10 vol)	71	3	23
Li ₂ CO ₃	1.1	65/16h	THF (10 vol)	63	2.5	32.5
NaOAc	2.2	65/16h	THF (20 vol)	60	4.7	32
NaOAc	1.1	65/16h	THF (20 vol)	37	3.4	57
NaOAc	2.2	65/16h	THF (10 vol)	42	3.3	52
NaOAc	1.1	65/16h	THF (10 vol)	22	2	75

30

表 3.

【 0 0 9 3 】

表 3 から、溶媒の容積を下げることは、塩基としての酢酸ナトリウムとの反応速度に負の影響を及ぼし得ることが分かる。この影響は、炭酸リチウムを塩基として使用する場合にはそれほど大きくない。ブロモアセトニトリルの当量数の増加 (2.2 当量 v s 1.1 当量) も反応に正の影響を及ぼす。炭酸リチウムを用いた反応をさらに 24 時間攪拌して行った。結果を表 4 に示す。THF 中の反応は、スラリーからスラリーへの転換であり、明らかにより高い濃度でのより遅い反応は、より少ないステージ 4 出発原料 (SM) が実際に溶液中に存在し、反応に利用可能であるという事実起因し得る。

40

【 0 0 9 4 】

【表 4】

塩基 (2.3 eq)	BrCH ₂ CN Equiv.	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC
Li ₂ CO ₃	2.2	65/40h	THF (20 vol)	91	4	4
Li ₂ CO ₃	1.1	65/40h	THF (20 vol)	87	4.2	8
Li ₂ CO ₃	2.2	65/40h	THF (10 vol)	92	3.5	4
Li ₂ CO ₃	1.1	65/40h	THF (10 vol)	90.5	2.85	6

表 4.

10

【 0 0 9 5 】

さらに 2 4 時間続けた全ての反応は、3 0 v o l の溶媒、炭酸リチウムを含む 2 . 2 当量のプロモアセトニトリルで 1 6 時間後に観察されたものと引き続き同様の完了を与えた。この一連の反応は、より長い攪拌期間に適應できるならば、より少ないプロモアセトニトリル (1 . 1 当量 v 2 . 2 当量) およびより少ない溶媒 (1 0 v o l v 3 0 v o l) を使用して、非常に良好な結果が達成され得ることを実証する。

【 0 0 9 6 】

実施例 4

次の一連の反応は、アルキル化剤としてのヨードアセトニトリルの使用に注目した。結果は表 5 に示す。

20

【 0 0 9 7 】

【表 5】

塩基 (2.3 eq)	ICH ₂ CN Equiv.	Temp/時 間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による脱 メチル化 %	ステージ 4 % LC
Li ₂ CO ₃	2.2	65/16h	THF	53	5.2	30
Li ₂ CO ₃	1.1	65/16h	THF	33	1.7	55
LiOAc	1.12	65/16h	THF	34	5.5	50
NaOAc	1.1	65/16h	THF	31	11.7	47

表 5.

30

【 0 0 9 8 】

実施例 5

さらなる一連の反応は、2 - M e T H F (より高い反応温度の達成、したがって原則としてより迅速な反応の達成を促進するより高い沸点の溶媒) 中の炭酸リチウム (以前の試験で観察された最も効果的な塩基) を、可変量のプロモアセトニトリルおよび溶媒で調べた。結果を表 6 に示す。

【 0 0 9 9 】

40

【表 6】

塩基 (2.3 eq)	BrCH ₂ CN Equiv.	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC
Li ₂ CO ₃	2.2	80/16h	2MeTHF (30 vol)	48	2	46
Li ₂ CO ₃	2.2	80/16h	2MeTHF (20 vol)	30	1.6	65
Li ₂ CO ₃	1.1	80/16h	2MeTHF (20 vol)	37	1.6	57
Li ₂ CO ₃	2.2	80/16h	2MeTHF (10 vol)	20	1.1	76
Li ₂ CO ₃	1.1	80/16h	2MeTHF (10 vol)	20	1.1	76

10

表 6.

【 0 1 0 0 】

これらの結果は、2 - M e T H F 中の出発物質の溶解度が T H F 中ほど良好ではなく、それ故、生成物への転換が、より高い反応温度にもかかわらずより遅いことを示唆する。

【 0 1 0 1 】

実施例 6

アルキル化剤をブロモアセトニトリルに戻して、5 % 水 : T H F 中の炭酸リチウムおよび酢酸リチウムを溶媒として使用して、2つの小規模反応を行った。酢酸リチウムを使用する反応は、生成物への転換の点であまり好ましくなく、炭酸リチウムを使用する反応は、予想より高いレベルの望ましくない O - アルキル化異性体を与えた。これらの反応はまた、水が反応に負の影響を有し得ることを示唆する。結果を表 7 に示す。

20

【 0 1 0 2 】

【表 7】

塩基 (2.3 eq)	アルキル化剤	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC
Li ₂ CO ₃	BrCH ₂ CN 1.1 eq	65/16h	5% 水: THF (10 vol)	65	9.5	21.5
LiOAc	BrCH ₂ CN 1.1 eq	65/16h	5% 水: THF (10 vol)	19	3	76

30

表 7.

【 0 1 0 3 】

実施例 7

酢酸リチウムおよび炭酸リチウムをそれぞれ塩基として用いて、T H F 中で2つの10 g アルキル化反応を行った。反応は、以前の実験（例えば、表 9）に基づいて予想されるよりも遅かった。16時間後の転換率を表 8 に示す。以前の小規模反応における攪拌棒の粉碎効果は、無機塩基のより小さい粒子を作り、したがって反応に利用可能な表面積を増加させることによって反応を促進する可能性があるかと仮定された。

40

【 0 1 0 4 】

【表 8】

塩基 (2.3 eq)	BrCH ₂ CN Equiv.	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC
LiOAc	1.1	65/16h	THF (10 vol)	11.5	<1	85
Li ₂ CO ₃	1.1	65/16h	THF (10 vol)	22	<1	74

表 8.

50

【 0 1 0 5 】

さらにTHF (1 0 v o l) およびプロモアセトニトリル (1 . 1 当量) を 2 倍で反応に添加して反応速度を増加させた。4 8 時間後の結果を表 9 に示す。

【 0 1 0 6 】

【表 9】

塩基 (2.3 eq)	BrCH ₂ CN Equiv.	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC
LiOAc	2.2	65/48h	THF (20 vol)	14.4	<1	82
Li ₂ CO ₃	2.2	65/48h	THF (20 vol)	69	3	24

10

表 9.

【 0 1 0 7 】

炭酸リチウム反応をさらに 2 4 時間続けて、8 5 % の生成物、7 % の出発物質、3 . 1 % の望ましくない O - アルキル化異性体、および 2 . 7 % の以前は見えなかった不純物を得た (L C M S は、4 7 0 の M H ⁺ の質量を示し、ビスアルキル化を示唆した (以下を参照のこと) 。反応上清は不純物が豊富であり、LC で見られるように非常に少量の生成物を含み、所望の生成物が結晶化している可能性があることを示唆した。固体を濾過により単離した ; 分析は、9 0 . 5 % の所望の生成物、6 % の出発物質、< 1 % の望ましくない O - アルキル化位置異性体および < 1 % の他の主要不純物 (R T 1 4 . 5) を示した

20

【 0 1 0 8 】

実施例 8

より極性の高い溶媒の使用を検討して。アセトニトリルおよびジオキサン中の炭酸リチウムを用いて 2 つの 1 0 g 反応を行った。これらの反応はより迅速であったが、ステージ 4 の出発物質および炭酸リチウムは両方とも、これらの反応に使用する前に粉碎されたことに留意すべきである。結果を表 1 0 に示す。

【 0 1 0 9 】

【表 1 0】

塩基 (2.3 eq)	BrCH ₂ CN Equiv.	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC	未知の 不純物
Li ₂ CO ₃	2.2	82/16h	アセトニトリル (20 vol)	94	<0.5	0	4.2
Li ₂ CO ₃	2.2	100/16h	ジオキサン (20 vol)	83	4.7	4.3	7.3

30

表 10.

【 0 1 1 0 】

反応物をほぼ乾燥するまで濃縮し、THF (2 0 v o l) で希釈し、濾過前に 3 0 分間スラリーにした。単離した固体の分析を表 1 1 に示す。

40

【 0 1 1 1 】

【表 1 1】

塩基 (2.3 eq)	BrCH ₂ CN Equiv.	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC	未知の 不純物
Li ₂ CO ₃	2.2	82/16h	アセトニトリル (20 vol)	95.5	0	0	2.5
Li ₂ CO ₃	2.2	100/16h	ジオキサン (20 vol)	91	0	1	6

表 11.

50

【 0 1 1 2 】

実施例 9

塩基としての炭酸リチウムと一緒に T H F、アセトニトリルおよびジオキサンを使用する 3 つの 1 0 g プロモアセトニトリルアルキル化反応を、T H F スラリー後に組み合わせた。有機残渣をジクロロメタン：メタノール（5 0 0 m L：5 0 m L）に溶解し、混合物を濾過して不溶性物質（主に炭酸リチウム）を除去した。有機物をほぼ乾燥するまで濃縮した後、T H F（4 0 0 m L）中でスラリー化した。

【 0 1 1 3 】

固体を濾過し、乾燥して、3 0 g の活性生成物（ステージ 4 の出発物質に対して 9 1 % の収率）を得た。LC は、純度 9 7 . 5 % を示し、ジアルキル化種であると考えられる単一不純物 2 . 5 % を伴った。

【 0 1 1 4 】

実施例 1 0

炭酸リチウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムを塩基として、アセトニトリル中の 1 0 g プロモアセトニトリルアルキル化反応をさらに 3 つ行った。この一連の反応では、ステージ 4 出発原料も塩基も使用前に粉碎されなかったことに留意すべきである。結果を表 1 2 に示す。

【 0 1 1 5 】

【表 1 2】

塩基 (2.3 eq)	BrCH ₂ CN Equiv.	Temp/時間	溶媒	LC による 生成物 %	LC による O-アル キル化異性体 %	ステージ 4 % LC
Li ₂ CO ₃	2.2	82/18h	アセトニトリル (20 vol)	90	0	4.7
Na ₂ CO ₃	2.2	82/18h	アセトニトリル (20 vol)	56	11	18.6
K ₂ CO ₃	2.2	82/18h	アセトニトリル (20 vol)	8	2.6	82

表 12.

【 0 1 1 6 】

表 1 2 から、炭酸リチウムが最良の結果を与えたことが明らかに分かる。

【 0 1 1 7 】

実施例 1 1

溶媒としてアセトニトリルを用い、塩基として炭酸リチウムを用いて大規模反応を行った。

【 0 1 1 8 】

アセトニトリル中で炭酸リチウムと 1 0 g のアルキル化反応を行い、プロモアセトニトリルの量を 2 . 2 当量から 1 . 1 当量に減らしたことにより、1 8 時間後の LC は、7 5 % の生成物、1 9 % の出発物質および 2 % のジアルキル化物を示した。反応をさらに 2 4 時間続けた。LC 分析は、9 0 % の生成物および 7 % の出発物質および 2 . 7 % のジアルキル化物を示した。反応物を室温に冷却し、濾過して、主に炭酸リチウム（固体は少量の同伴生成物のみを含有していた）を除去した。濾液を真空中で濃縮し、T H F（2 0 0 m L）を残渣に加えた。得られたスラリーを 2 0 分間加熱還流し、固体を濾別し、オープン中で一晩乾燥させた。乾燥した材料の LC 分析は、9 8 . 2 % の純度を示した。合計 1 1 . 8 g（1 1 . 0 2 g = 1 0 0 % 収率）を得た。¹ H N M R アッセイ（内部標準を用いて）は 7 7 % の活性を示した。試料は 9 % の T H F を含有し、従って N M R アッセイは、固体が約 1 4 % w / w の無機物（リチウム塩）を含有することを示唆する。反応に対する活性収率は 8 3 % と計算された。

【 0 1 1 9 】

実施例 1 2

1 0 0 g 規模のアルキル化反応を、2 . 2 当量のプロモアセトニトリル（全反応時間を短縮するためにより高いレベル）を用いて行った。反応物をアセトニトリル中で還流下において一晚撹拌した。この時間後のLC完了は、9 1 %の生成物および4 %の出発物質を示した。反応物を室温に冷却し、濾過して塩基を除去した。濾液を濃縮し、残渣を熱THF中でスラリー化し、濾過し；生成物を乾燥して、無機物質の同伴を示唆するNMRによる7 7 %のアッセイを有する1 2 3 gの生成物を得た。得られた物質のNMRアッセイは、> 9 5 %の活性を示し、これは、R P L 5 5 4 ステージ5を用いたH P L C分析によって確認され、LC法は、単一の不純物を含まない（> 0 . 7 %）9 6 %の純度を示した。

10

【 0 1 2 0 】

実施例 1 3

実施例 1 1 からの7 7 %純度の固体の一定量を水で処理し、pHはpH 3 ~ 4と測定されたが、これはおそらく微量の酸（H B r）を示していた。したがって、無機物を除去するためにさらなる処理を行った。実施例 1 2 からのより大きなスケールのバッチ（L i₂ C O₃ / M e C N）をジクロロメタン（2 0 v o l）に溶解し、1 0 %炭酸カリウム溶液（2 0 v o l）で洗浄した。次いで、有機物を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この時点で材料をNMRでアッセイしたところ、> 9 5 %の純度を示した。この物質の試料は、R P L 5 5 4 ステージ5と分析され、LC方法は、9 4 %の純度を示し、唯一の不純物が1 %を超え、これはステージ4の出発物質（3 . 4 %）、すなわち式（I a）の化合物であった。合計9 5 g（緑色の固体）がこの反応で得られた（収率8 6 %）。

20

【 0 1 2 1 】

実施例 1 4 : 高収率方法

2 Lのジャケット付き容器に、R P L 5 5 4 ステージ4（1 0 0 g）、アセトニトリル（2 0 0 0 m L）、炭酸リチウム（4 3 . 4 g）およびプロモアセトニトリル（3 9 . 2 m L）を加えた。一晚8 1 に加熱した。LC分析は、9 1 %の生成物および4 %の出発物質を示した。反応物を室温に冷却し、濾過して炭酸リチウムを除去した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をTHF（2 L）中において室温で3時間スラリー化した。固形物を濾過して1 2 3 gを得、¹ H NMRアッセイは7 7 %の活性を示した。固体をジクロロメタン（2 . 4 L）に溶解し、1 0 %炭酸カリウム（2 . 4 L）で洗浄した。有機物を分離し、乾燥し、濾過し、濃縮した。合計9 5 gを緑色固体として得た（8 6 %）。LC分析は、9 3 . 9 %の生成物および3 . 4 %の出発物質を示した。

30

【 0 1 2 2 】

実施例 1 5 : ニトリル中間体化合物の還元

好結果のプロモアセトニトリルアルキル化反応からの物質の一部を、ラネーN iおよび7 Nメタノール性アンモニアを用いた大気水素化に供した（すなわち、スキーム1のステージ6を生成するために）。後にTHFを添加して溶解度を改善した。2時間後にLCにより反応を分析したところ、既知のステージ6の化合物3 - （2 - アミノエチル） - 2 - （メシチルイミノ） - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド[6 , 1 - a]イソキノリン - 4 - オン（9 . 5 8 9 分 v s 9 . 6 5 7 分）と同様の保持時間を有する化合物の形成が示された。反応物を水素雰囲気下で一晚撹拌した。多くの溶媒が一晚で蒸発したことが観察され、従ってさらにTHFおよび7 Nメタノール性アンモニアを添加した。LC分析は、8 %のステージ6生成物を示した。混合物を5 b a rに加圧し、3時間撹拌したところ、LCは、2種の不純物が8 %であるステージ6の化合物4 2 %を示した。反応を一晚続けたが、LCは更なる変化を示さなかった。

40

【 0 1 2 3 】

実施例 1 6

実施例 1 5 の反応を、5 0 v o l の7 Nメタノール性アンモニア（以前に使用した2 0 v o l）および増加した量のラネーN i（1 0 0 w t % 対 1 4 w t %）を使用して繰り返した。反応物を9 b a rの水素下で一晚撹拌し、LCは9 2 . 6 %の生成物を示した。試

50

料を採取し、 ^1H NMRによって分析した。これは、所望の第6ステージアミンと同様のプロファイルを示した。反応物を酸性後処理にかけた。 NaHCO_3 を用いて生成物を沈殿させ、濾過した。固形物の一部を乾燥し、 ^1H NMRにより分析したところ、ステージ6の生成物と一致した。

【0124】

実施例17

実施例16から得られた生成物の一部をさらに反応させてRPL554を形成し、すなわち4-ニトロフェニルクロロホルメート、続いてアンモニアと反応させてRPL554を得た。LCは、1.5%の最大単一不純物を伴う97%の純度を示した。 ^1H NMR、 ^{13}C NMRおよびLC保持時間は、以前に製造したRPL554のものと同一であり、したがって、RPL554を首尾よく合成するためにこの経路を使用できることを証明した。

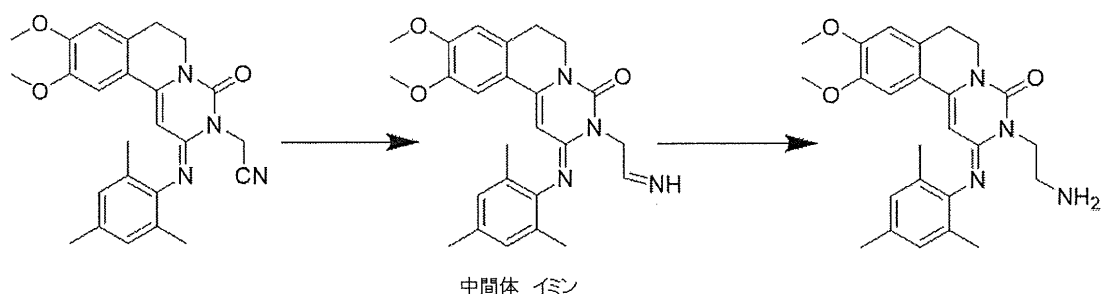
【0125】

実施例18

水性アンモニアとメタノールの混合物の使用も、メタノール性アンモニアの代替物として調べた。結果を表13に示す。

【0126】

【化15】



【0127】

【表13】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による中間 体イミン %	SM % LC
7 wt%	72 h/rt	9 bar	7N NH_3 MeOH (50 vol)	9	16	64
28 wt%	72 h/rt	9 bar	7N NH_3 MeOH (50 vol)	55	19	18
7 wt%	72 h/rt	9 bar	4:1 MeOH: $\text{NH}_{3(\text{aq})}$ (50 vol)	10	41	31
28 wt%	72 h/rt	9 bar	4:1 MeOH: $\text{NH}_{3(\text{aq})}$ (50 vol)	51	13	4

表13.

【0128】

これらの結果は、メタノール性アンモニアおよび水性アンモニア：メタノール混合物の両方が、類似の生成物への転換を与えたことを示す。しかし、メタノール性アンモニア反応のLCプロファイルはより清浄であり、副生成物はより少なく観察された。表の第2の反応を、18時間のオーバーヘッド撹拌を用いて1gまでスケールアップした。18時間後のLC完了を表14に示す。

【0129】

【表 1 4】

触媒活性 wt %	時間 /Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による中間 体イミン %	SM % LC
28 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	48	17	30
28 wt%	さらに 24 h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	92.6	2.3	0

10

表 14.

【 0 1 3 0】

LC の完了は、より効果的な攪拌にもかかわらず、より小規模の反応の完了と同様であった。従って、9 bar の水素下で一晩 60 に加熱することを決定した。これは完全な反応をもたらした；その結果も表 1 4 に要約する。触媒を濾別し、有機物を濃縮した。残渣を 1 M HCL に溶解し、ジクロロメタン (x 3) で洗浄した。次いで、水相を炭酸水素ナトリウムで塩基性化して、生成物を沈殿させた。固形物を濾過し、真空下 50 で乾燥して、生成物アミン 655 mg を得た (収率 65%)。LC は、97.5% の純度を示し、単一の不純物 > 1% はなかった。緩やかな回収は、LC によって示されたジクロロメタン洗浄に起因しいくらかの生成物を含有し得る。

20

【 0 1 3 1】

実施例 1 9

多数の小規模還元反応を溶媒の量をメタノール性アンモニアのモル濃度の変化と共に変化させることにより実施した。反応物を 9 bar の水素下で 60 に加熱した。結果を表 1 5 に示す。

【 0 1 3 2】

【表 1 5】

触媒活性 wt %	時間 /Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による イミン %	SM % LC
31 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	56	10	8.5
31 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (40 vol)	46	11.8	8
31 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (30 vol)	25	18	10
31 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (20 vol)	25	16	14
31 wt%	18h/60°C	9 bar	3.5N NH ₃ MeOH (50 vol)	70	4	5
31 wt%	18h/60°C	9 bar	1N NH ₃ MeOH (50 vol)	72	3	6

30

表 15.

【 0 1 3 3】

さらなる反応を、まず室温で 9 bar の水素下で 18 時間攪拌し、次いで 60 で 9 bar の水素下で 18 時間攪拌することによって行った。表 1 6 は、室温 (rt) で 18 時間後の結果を示す。表 1 7 は、引き続き圧力でさらに 24 時間加熱した後の反応結果を示す。

40

【 0 1 3 4】

【表 16】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による イミン %	SM % LC
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	47	23	21
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (40 vol)	11	12	71
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (30 vol)	27.5	17.4	48.6
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (20 vol)	27.4	16.1	52.7
33 wt%	18 h/rt	9 bar	3.5N NH ₃ MeOH (50 vol)	19.6	17.1	59
33 wt%	18 h/rt	9 bar	1N NH ₃ MeOH (50 vol)	33	17.9	41.7

10

表 16.

【 0 1 3 5 】

【表 17】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による イミン %	SM % LC
33 wt%	24 h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	85	8	1
33 wt%	24 h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (40 vol)	37	25	7
33 wt%	24 h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (30 vol)	47.7	28	1
33 wt%	24 h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (20 vol)	45	21	<1
33 wt%	24 h/60°C	9 bar	3.5N NH ₃ MeOH (50 vol)	56.6	16.5	2.4
33 wt%	24 h/60°C	9 bar	1N NH ₃ MeOH (50 vol)	85.4	6.7	1

20

表 17.

【 0 1 3 6 】

最良の 2 つの反応は、50 vol のメタノール（1 N および 7 N、表 17 からの結果 1 および 6）を使用し、実験誤差の範囲内で、この結果は、オーバーヘッド攪拌機を使用して以前に行った 1 g 反応の結果（表 14）と本質的に同様であることが分かる。

30

【 0 1 3 7 】

実施例 20

他の溶媒が、出発原料により大きな溶解度を付与し、おそらくより少ない溶媒容積を使用できるようにすることによって、反応を促進するかどうかを調べるために実験を行った。したがって、2 N メタノール性アンモニアと THF、DMF および DMA との混合物中で、多数の小規模（60 mg）ニトリル還元を行った。これらの反応の結果を表 18 に示す。

【 0 1 3 8 】

40

【表 18】

触媒活性 wt %	時間 /Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による イミン %	SM % LC
33 wt%	48 h/rt その後 24h at 60 °C	9 bar	2N NH ₃ MeOH:THF (20:20 vol)	4	7	70
33 wt%	48 h/rt その後 24h at 60 °C	9 bar	2N NH ₃ MeOH:DMF (20:20 vol)	41	0.5	48
33 wt%	48 h/rt その後 24h at 60 °C	9 bar	2N NH ₃ MeOH:DMA (20:20 vol)	55	0.5	31.5
33 wt%	48 h/rt その後 24h at 60 °C	9 bar	2N NH ₃ MeOH:THF (10:10 vol)	21	5	50.4
33 wt%	48 h/rt その後 24h at 60 °C	9 bar	2N NH ₃ MeOH:DMF (10:10 vol)	36	1	52
28 wt%	48 h/rt その後 24h at 60 °C	9 bar	2N NH ₃ MeOH:DMA (10:10 vol)	33	0.5	53

10

表 18.

20

【 0 1 3 9 】

実施例 2 1

実施例 2 0 で詳述したものと同様の反応を、その後の調査のために精製ステージ 5 ' 化合物 (2 - (2 - (メシチルイミノ) - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [6 , 1 - a] イソキノリン - 3 (4 H) - イル) アセトニトリル) を用いて行った。溶媒の容積数を減らした。この投入材料を用いた結果を表 1 9 に示す。

【 0 1 4 0 】

【表 19】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物%	LC による イミン %	SM % LC	LC による 二量体 %
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (30 vol)	33	8	44.7	2
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (20 vol)	54	8	21	5
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH:DMF (15 vol:15 vol)	48	4	38	4
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH:DMA (15 vol:15 vol)	38	3.3	47	3.3
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH:DMF (10 vol:10 vol)	13	4.8	75	<1
33 wt%	18 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH:DMA (10 vol:10 vol)	12	5.3	75	1

30

表 19.

【 0 1 4 1 】

40

表中の最初の 4 つの反応は、生成物およびイミン中間体へのいくつかの転換を与えたが、不完全であった。

【 0 1 4 2 】

実施例 2 2

実施例 2 1 の反応は、9 b a r の水素下で 6 0 で行った以外は、繰り返した。結果を表 2 0 に示す。これらの反応において温度が上昇するにつれて、二量体化の量が有意に増加することが明らかに分かる。

【 0 1 4 3 】

【表 20】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による イミン %	SM % LC	LC による 二量体 %
33 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (30 vol)	37	19	2	32
33 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (20 vol)	52	11	1	26
33 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH:DMF (15 vol:15 vol)	37	5	9	33
33 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH:DMA (15 vol:15 vol)	37	2	16	32
33 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH:DMF (10 vol:10 vol)	6	10	40	21
33 wt%	18h/60°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH:DMA (10 vol:10 vol)	9	7	40	21

10

表 20.

【 0 1 4 4 】

実施例 2 3

二量体形成を軽減するために、実施例 2 2 の方法をより高い希釈で繰り返した。1 g のラネーニッケル反応を、7 N MeOH : NH₃ (50 容積の) 中の 50 wt % 触媒を用いて、精製 2 - (2 - (メシチルイミノ) - 9, 10 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [6, 1 - a] イソキノリン - 3 (4 H) - イル) アセトニトリル (ステージ 5') について行った。反応物を 9 bar の水素下で 2 日間攪拌し、LC は、71 % の生成物、3.9 % のイミン、11.6 % の出発物質を示した。

【 0 1 4 5 】

20

実施例 2 4

中間スケールでの水素化に対する 3 つのパラメーター：溶媒の量 (30 容積または 50 容積)；メタノール性アンモニアのモル濃度 (1 N 対 7 N)；およびラネーニッケル触媒の量 (50 wt %、75 wt % の 100 wt %) の効果を調べた。50 wt % の活性触媒をそれぞれ 30 および 50 容積を用いた最初の 2 つの反応の後、50 容積の溶媒が 30 容積の溶媒よりも良好であることが明らかになった。

【 0 1 4 6 】

【表 2 1】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による イミン %	SM % LC	二量体 % LC
50 wt%	72 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (30 vol)	56	7	29	2
50 wt%	48 h/rt	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	71	4	11	trace

30

表 21.

【 0 1 4 7 】

第 2 の一連の反応は、50 容積の 1 N および 7 N のメタノール性アンモニアを含む 100 wt % の活性触媒を使用した。続いて、50 容積の 7 N メタノール性アンモニアとの反応を、オイルバスを用いて一晩、20 °C で能動的な保温下で行った。反応は終夜完了した (91.7 % 生成物)。詳細を表 2 2 に示す。

40

【 0 1 4 8 】

【表 2 2】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による イミン %	SM % LC	LC による 二量体 %
100 wt%	48h/rt	9 bar	1N NH ₃ MeOH (50 vol)	82.5	3.4	2.7	3.5
100 wt%	18h/20°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	91.7	0	1.7	0

表 22.

【 0 1 4 9 】

50

実施例 2 5

還元反応は、50容積の7Nメタノール性アンモニアと一緒に、75wt%触媒を用いて行った。20℃で一晩、能動的に維持した。反応は84.5%の生成物に達した（さらに完了への転換は十分に長い攪拌時間で期待される）。結果を表23に示す。この反応は、触媒充填量の減少が温度の上昇によって補い得ることを示した。

【0150】

【表23】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物%	LC による イミン %	SM % LC	LC による 二量体 %
75 wt%	18h/20°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	84.5	6	5.7	0

10

表 23.

【0151】

実施例 2 6

50容積の7Nおよび1Nメタノール性アンモニアを用いて30℃で攪拌しながら、より低い触媒充填（50wt%活性触媒）で2つのさらなる反応を行った。7N反応物を週末にかけて30℃で加熱した。

【0152】

【表24】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物 %	LC による イミン %	SM % LC	LC による 二量体 %
50 wt%	72h/30°C	9 bar	7N NH ₃ MeOH (50 vol)	84	4	1.2	4.6

20

表 24.

【0153】

1Nのメタノール性アンモニアを使用する第2の反応は、18時間後に77%の生成物（4%二量体）を与えたが、さらなる攪拌は、中間体イミンとの反応による生成物の浸食をもたらし、二量体のレベルの増加をもたらしした。これは、わずかに上昇した温度でのアンモニアの損失に起因し得る。1Nメタノール性アンモニア反応からの結果を表25に示す。

30

【0154】

【表25】

触媒活性 wt %	時間/Temp	圧力	溶媒	LC による 生成物%	LC による イミン %	SM % LC	LC による 二量体 %
50 wt%	18h/30°C	9 bar	1N NH ₃ MeOH (50 vol)	77	7	7	4.6
50 wt%	48h/30°C	9 bar	1N NH ₃ MeOH (50 vol)	70	5.4	1	18.8

40

表 25.

【0155】

実施例 2 7

これまでに記載されたニトリル水素化反応の全ては、ラネーニッケル(水中50%スラリー、Across)を使用した。ニトリル還元における二量体不純物の形成を最小限に抑えるために特別に開発された触媒であるエボニクラネーニッケル触媒MC512から開始して、代替触媒の使用を検討した。エボニク触媒は56%の生成物を与え、31%の出発物質が残った（1N MeOH / NH₃ 中の50wt%の触媒、24時間、20℃）。

【0156】

別の反応を、アルドリッチから供給されたラネーニッケル3202を用いて行った；こ

50

れは、60%の生成物、8%の出発物質および18%の二量体(1N MeOH/NH₃中の50wt%の触媒、48時間、30)を生成した。

【0157】

ニトリル中間体の還元のための現行の最良の手順は、9 barの水素下で一晩20 に維持された50~100wt%のラネーニッケルと共に50容積の7Nメタノール性アンモニアを使用し、生成物への完全な転換をもたらす(91.7%、表22)。

【0158】

実施例28:高収率方法

Parrr水素化装置に、50%湿潤ラネーニッケル触媒(2g)、7Nメタノール性アンモニア(50mL)および2-(2-(メシチルイミノ)-9,10-ジメトキシ-4-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリミド[6,1-a]イソキノリン-3(4H)-イル)アセトニトリル(ステージ5'中間体、1g、>95%純度、NMRアッセイ)を加えた。この反応物を20 まで温め、9 barの水素に一晩加圧した。LCは、出発物質(91.7%の生成物)の完全な消費を示した。

【0159】

反応混合液を濾過し、メタノール(25 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を1M HCL(30mL)に溶解し、ジクロロメタン(DCM、3x15mL)で洗浄した。水層をNaHCO₃でpH8に塩基性化し、固形物を濾過した。この固形物を硫酸マグネシウム上で乾燥して700mgを得た。¹H NMR分析(以下に示す)は、>95%の純度で所望のアミン生成物を示した。モル収率は69%であった。この物質を用いて、純度>97%のRPL554を調製した。

【0160】

ニトリル中間体を介する新しいルート(スキーム1)は、以下の利点を有する。

- ・プロモエチルフタルイミド(8当量)は、はるかに安価でより容易に入手可能なプロモアセトニトリル(2.2当量)で置き換えることができる。
- ・アルキル化反応のための溶媒は、非常に高価なシクロペンタノン(商品のコストに大きく寄与する)からアセトニトリルに変更することができる。
- ・古い手順の長い、難しい、そして低い収率(~40%)の後処理は、より簡単な手順で置き換えることができ、そして新しいアルキル化反応の収率は85%を超える。
- ・新プロセスは、より迅速で、より安価で、より高いスループットの反応をはるかに良好な収率で与える。
- ・オリジナルの方法における潜在的アミン官能基のマスキング解除は、フタルイミド保護基を除去するための高毒性(および遺伝毒性)ヒドラジンの使用を必要とした(典型的な収率85%)。新しいアミンアンマスキング法は、ラネーニッケルでニトリル基を還元して、フタルイミド脱保護ルートに由来する生成物と同様の純度で~70%の収率でアミンを得ることを含む。
- ・90%を超える基質転換率は、容易に達成することができる。ラネーニッケルは安価であり、必要に応じてリサイクルすることができるので、高い触媒充填は必ずしも主要な関心事ではない。

【0161】

プロモアセトニトリル化学を用いた新規なアルキル化および還元反応の組み合わせた収率は、現在~60%であり、これは、RPL554製造のために以前に用いられた約40%の収率の従来のフタルイミドエチルアルキル化アプローチに比べて、非常に有利である。

【0162】

分析法

LC条件:

システム:Agilent 1100シリーズ液体クロマトグラフまたは同等品

カラム:Acquity BEH Phenyl 4.6 x 30 mm; 1.7 μm 粒子径

(Ex. Waters #186004644)

移動相A: Water:TFA (100:0.03)

移動相B: アセトニトリル:TFA (100:0.03)

流速: 2.0 ml.min⁻¹

インジェクション体積: 5 µl

検出: UV検出(デフォルト254 nm、波長プロジェクトに依存)

カラム温度: 40

ポストラン: 2.3 mins

グラジエント:

【 0 1 6 3 】

【表 2 6 】

10

時間(mins)	%A	%B
0	95	5
5.2	5	95
5.7	5	95
5.8	95	5
6.2	95	5

【 0 1 6 4 】

20

Mass Spec条件:

システム: Bruker Esquire 3000 Plus Ion Trap MS

イオン極性: 正

イオン源の種類: ESI

ネブライザー: 50 psi

ドライガス: 10 l/min

ドライ温度: 350

ターゲット質量: 400 m/z

スキャン範囲: 50 m/z -1000 m/z

【 0 1 6 5 】

30

試料調製:

デフォルトの調製は、MeCN: 水 (1 : 1) 中約 0 . 5 mg . ml⁻¹ であり、超音波処理を用いて試料を完全に溶解する。

フロントページの続き

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 スパーゴ、ピーター リオネル

イギリス国、ケント シーティー 2 8 エヌアール、カンタベリー、ハーブルダウン、ハーブルダ
ウン パーク、ピーチ ドライブ、ナッシュ ハウス

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 4 0 2 0 7 (J P , A)

LAL, B. et al. , Trequinsin, a Potent New Antihypertensive Vasodilator in the Series of
2-(Arylimino)-3-alkyl-9,10-dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin
-4-ones , Journal of Medicinal Chemistry , 1984年 , Vol. 27 , p. 1470-1480

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 1 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)