

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 029585

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.04.30

(51) Int. Cl. C07C 215/22 (2006.01)

(21) Номер заявки
201500300

(22) Дата подачи заявки
2010.08.06

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ с-Met-МОДУЛЯТОРОВ

(31) 61/232,382

(56) WO-A2-2005030140

(32) 2009.08.07

(33) US

(43) 2015.10.30

(62) 201270247; 2010.08.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭКСЕЛИКСИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Афгаб Дана Т., Мюллер Томас,
Вейцман Аарон, Холланд Джеймс (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Рассмотрены способы получения с-Met-модуляторов и, конкретно, N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и/или его (L)-малатной соли, которые могут быть применимы для модуляции различных клеточных активностей и для лечения различных заболеваний, представленных в этом описании.

029585 B1

029585 B1

029585

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Это изобретение относится к способам получения с-Met-модуляторов и, конкретно, N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и/или его (L)-малатной соли, которые могут быть применимы для модуляции различных клеточных активностей и для лечения различных заболеваний, рассмотренных в этом описании.

Уровень техники

Традиционно, существенные улучшения в лечении рака ассоциируются с идентификацией терапевтических агентов, действующих посредством новых механизмов. Одним механизмом, который может быть использован в лечении рака, является модулирование активности протеинкиназы, так как трансдукция сигнала через активацию протеинкиназы является ответственной за многие характеристики опухолевых клеток. Трансдукция сигнала протеинкиназой особенно уместна в случае, например, щитовидной железы, рака желудка, головы и шеи, легкого, молочной железы, предстательной железы и колоректальных раков, а также в росте и пролиферации опухолевых клеток головного мозга.

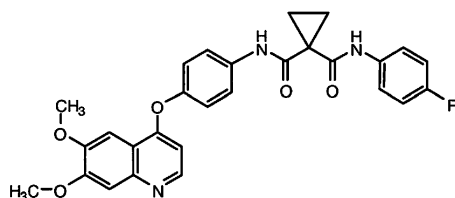
Протеинкиназы могут быть классифицированы как протеинкиназы рецепторного типа или нереперторного типа. Тирозинкиназы рецепторного типа включают в себя большое число трансмембранных рецепторов с различной биологической активностью. В отношении подробного обсуждения тирозинкиназ и их лигандов см. Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994. Поскольку протеинкиназы и их лиганды играют критическую роль в различных клеточных активностях, нарушение регуляции ферментативной активности протеинкиназы может приводить к измененным клеточным активностям, таким как неконтролируемый рост клеток, ассоциированный с раком. Кроме онкологических показаний, измененная передача сигнала киназой принимает участие в многочисленных других патологических заболеваниях, например, иммунологических нарушениях, сердечно-сосудистых заболеваниях, воспалительных заболеваниях и дегенеративных заболеваниях. Таким образом, протеинкиназы являются привлекательными мишенями для обнаружения лекарственных средств с малыми молекулами. Особенно привлекательные мишени для модуляции малых молекул в отношении антиангиогенной и антипролиферативной активности включают в себя тирозинкиназы рецепторного типа Ret, с-Met и VEGFR2.

Киназа с-Met является членом-прототипом подсемейства гетеродимерных рецепторных тирозинкиназ (RTK), которые включают в себя Met, Ron и Sea. Эндогенным лигандом для с-Met является фактор роста гепатоцитов (HGF), сильнодействующий индуктор ангиогенеза. Связывание HGF с с-Met индуцирует активацию этого рецептора посредством автофосфорилирования, приводя к увеличению рецептор-зависимой передачи сигнала, который стимулирует рост и инвазию клеток. Было показано, что анти-HGF-антитела или антагонисты HGF ингибируют метастазирование опухолей *in vivo* (см.: Maulik et al. Cytokine & Growth Factor Reviews 2002, 13, 41-59). Сверхэкспрессия с-Met, VEGFR2 и/или Ret была продемонстрирована на большом разнообразии типов опухолей, включающих в себя рак молочной железы, ободочной кишки, рак почки, легкого, плоскоклеточный миелоидный лейкоз, гемангиомы, меланомы, астроцитомы и глиобластомы. Белок Ret является трансмембранным рецептором с тирозинкиназной активностью. Ret является мутированным в большинстве семейных форм медуллярного рака щитовидной железы. Эти мутации активируют киназную функцию Ret и превращают его в онкогенный продукт.

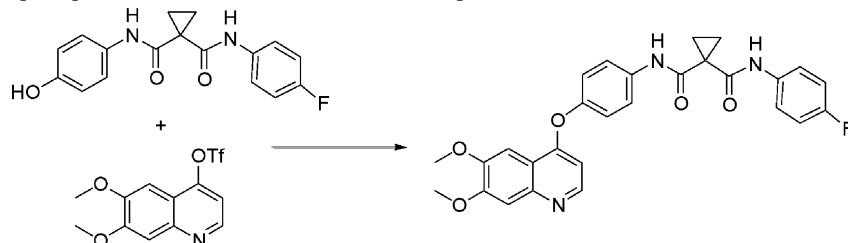
Ингибирование трансдукции сигналов EGF, VEGF и эфрина будет предотвращать пролиферацию и ангиогенез клеток, два ключевых клеточных процесса, необходимых для роста и выживания опухоли (Matter A. Drug Disc. Technol. 2001, 6, 1005-1024). Киназа KDR (как называют рецепторную тирозинкиназу с киназным доменом-инсертом) и flt-4 (fms-подобная тирозинкиназа-4), обе, являются рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Ингибирование передачи сигналов EGF, VEGF и эфрина будет предотвращать пролиферацию и ангиогенез клеток, два ключевых клеточных процесса, необходимые для роста и выживания опухоли (Matter A. Drug Disc. Technol. 2001, 6, 1005-1024). Рецепторы EGF и VEGF являются желаемыми мишенями для ингибирования малых молекул.

Глиобластома является наиболее агрессивной формой первичной опухоли головного мозга, с встречаемостью 2,3 на 100000 субъектов в год в Соединенных Штатах. Медианное время выживания после установления диагноза равно 12-15 месяцам с существующим стандартом ухода, включающего в себя хирургию с последующей лучевой терапией. Сообщалось, что поражение пути MET потенцирует реакцию GBM на гамма-облучение (Lal et al., 2005). Сообщалось также, что экспрессия MET коррелирует с GBM-опухолями высокой стадии (Hirose et al., 1998) и экспрессия HGF и MET коррелирует со злокачественностью (Kooshekpour et al., 1995; Abounader et al., 2001, Uchinokura et al., 2006). Сообщалось также, что глиома, произведенная фактором стволовых клеток, индуцирует ангиогенез в головном мозге. SCF и VEGF могут играть дополняющие роли в сильной ангиогенной реакции в GBM (Sun et al., 2006).

Таким образом, соединения с малыми молекулами, которые специфически ингибируют, регулируют и/или модулируют трансдукцию сигналов киназ, в частности, включающих в себя Ret, с-Met и VEGFR2, описанных выше, являются особенно предпочтительными в качестве средства для лечения или предотвращения состояний, ассоциированных с патологической пролиферацией клеток и ангиогенезом. Одной такой малой молекулой является N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксимид, который имеет химическую структуру:



WO 2005/030140 описывает синтез N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида (примеры 25, 37, 38 и 48) и также описывает терапевтическую активность этой молекулы для ингибирования, регулирования и/или модулирования трансдукции сигналов киназами (Assays, Table 4, entry 289). Было измерено, что соединение (I) имеет величину IC_{50} с-Met 1,3-наномолярную (нМ) и величину IC_{50} Ret 5,2 наномолярную (нМ). Согласно примеру 48 соединения получали в препаративных количествах согласно представленной ниже схеме:



В данном способе требуется нагревание исходных реагентов в герметичной трубке под давлением в течение 18 ч, а также стадия элюирования сырой смеси.

Таким образом, желательным является разработка новых способов получения соединений для лечения заболеваний, которые могут выполняться в промышленных масштабах, являются менее опасными и более экономичными.

Сущность изобретения

Раздел сущности изобретения суммирует только некоторые аспекты этого изобретения и не предназначен для ограничения. Эти аспекты и другие аспекты и варианты осуществления описаны более подробно ниже. Все ссылки, цитируемые в этом описании, включены в качестве ссылки в полном объеме. В случае противоречия между точно выраженным раскрытием описания этого изобретения и ссылками, включенными посредством ссылки, главным будет точно выраженное раскрытие описания изобретения.

Настоящее изобретение относится к способам получения N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида и (L)-малата N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида, определенным в данном описании ниже.

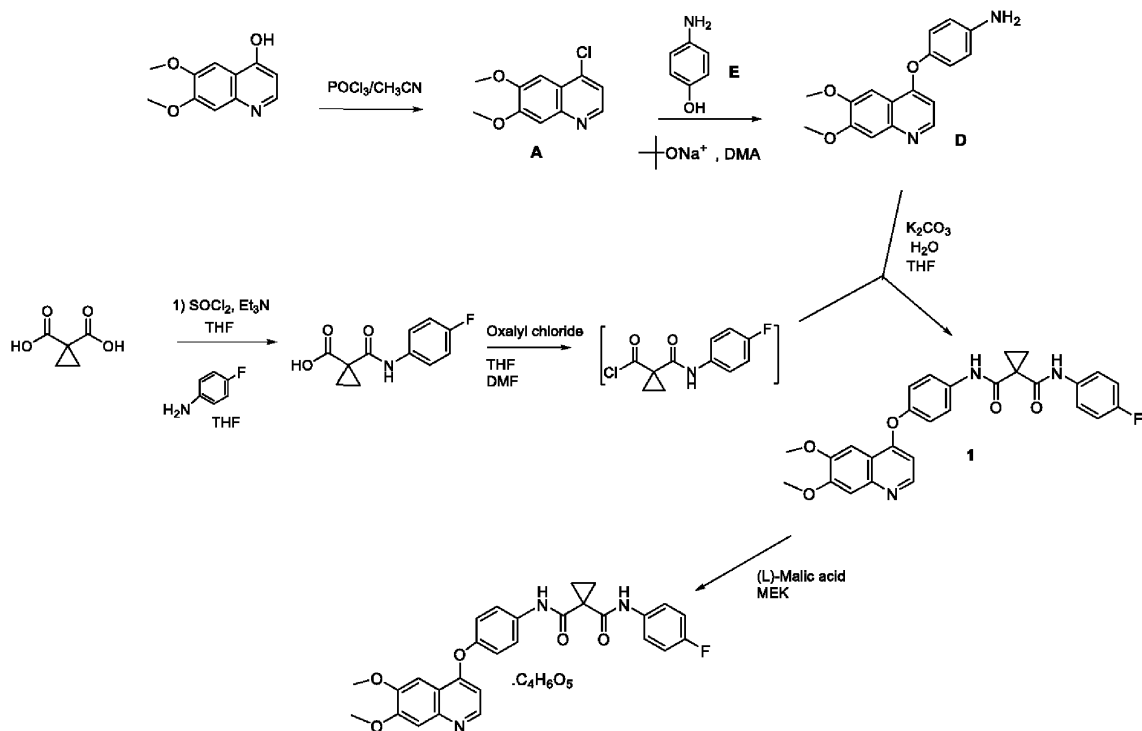
В заявленном способе применяют другие реагенты, отличные от реагентов, используемых в примере 48 WO 2005/030140. В настоящем способе 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин D получают прямой конденсацией 4-аминофенола Е с 4-хлор-6,7-диметоксихинолином А. Реакция конденсации с целью образования N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида осуществлялась с увеличенным количеством исходных веществ, а именно загрузки измерялись в кг, что по меньшей мере в 1000 раз больше по сравнению с уровнем техники, где загрузки измеряются в граммах. Способ согласно настоящему изобретению позволяет избежать нагревания в трубке под давлением, что существенно улучшает как безопасность процесса, так и его макроэкономические показатели. Поскольку нагревание в тубе под давлением в течение периода времени, определенного в примере 48, по существу, не требуется, это позволяет специалисту на практике при осуществлении способа обезопасить себя в процессе нагревания герметических трубок под давлением.

Кроме того, заявленный способ позволяет упростить аппаратное оформление технологического процесса посредством исключения таких стадий, как промывка остатка для удаления фенола, фильтрации и сушки продукта фильтрации, в отличие от известного способа, в котором требуется хроматография на силикагеле.

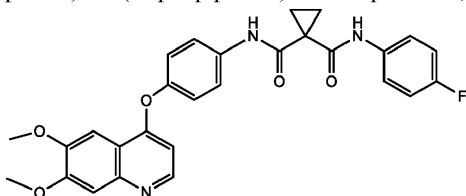
Заявитель также обнаружил, что заявленный способ приводит в результате к количественному выходу соединения, т.е. выход более чем в два раза больше по сравнению с известным способом.

Подробное описание изобретения

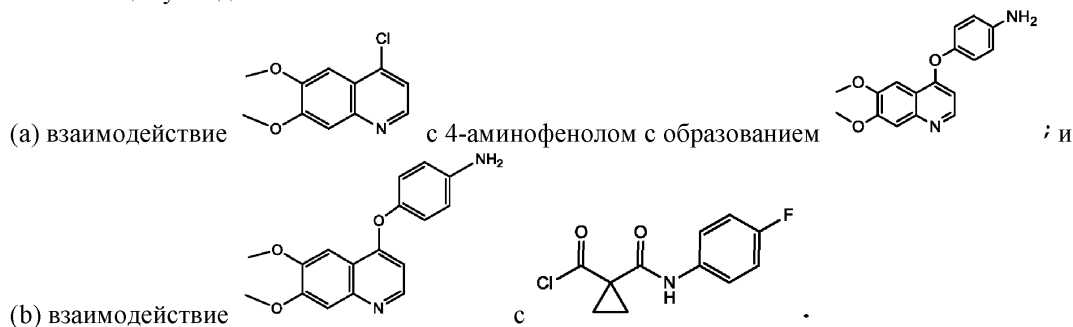
Заявленный согласно настоящему изобретению способ описывается общей схемой синтеза, представленной ниже на схеме 2, а также примерами получения.



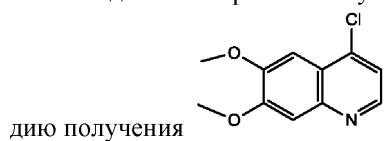
Аспект (I) этого раскрытия изобретения относится к способу получения N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида



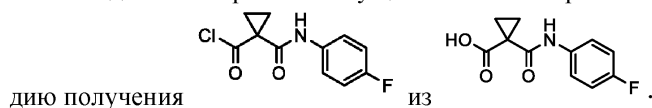
включающему стадии:



В одном из вариантов осуществления изобретения указанный способ дополнительно включает ста-

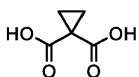


В одном из вариантов осуществления изобретения указанный способ дополнительно включает ста-

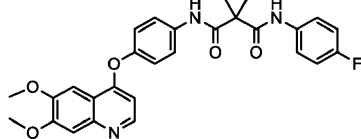


Согласно данному способу получают взаимодействием с оксалилхлоридом.

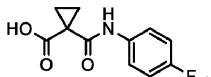
В другом варианте осуществления изобретения указанный способ дополнительно включает стадию

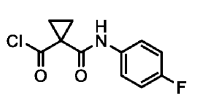
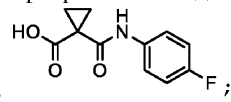
взаимодействия  с 4-фторанилином для получения .

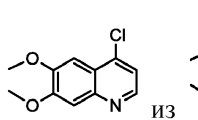
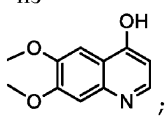
Аспект (II) этого раскрытия изобретения относится к способу получения N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида



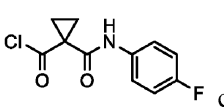
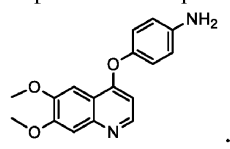
включающему стадии:

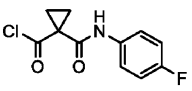
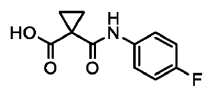
а) взаимодействие  с 4-фторанилином для получения ;

б) получение  из ;

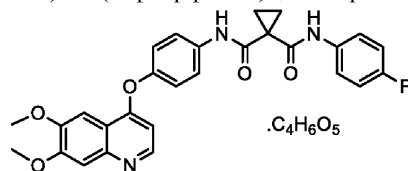
в) получение  из ;

г) взаимодействие  с 4-аминофенолом с образованием ; и

е) взаимодействие  с .

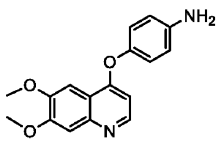
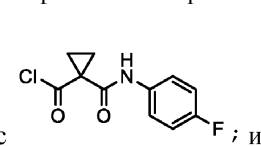
В указанном выше способе  получают взаимодействием  с оксалилхлоридом.

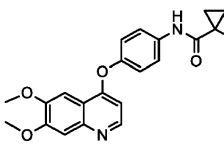
Аспект (III) этого раскрытия изобретения относится к способу получения (L)-малата N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида



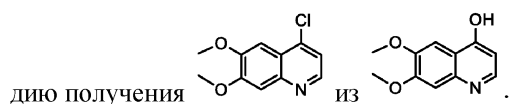
включающему стадии:

а) взаимодействие  с 4-аминофенолом с образованием ;

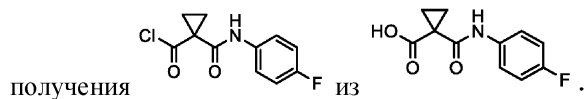
б) взаимодействие  с ; и

в) взаимодействие  с (L)-оксиянтарной кислотой.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанный способ дополнительно включает ста-

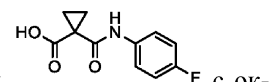


В другом варианте осуществления изобретения указанный способ дополнительно включает стадию



Согласно данному способу

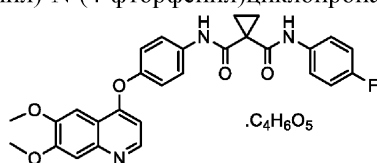
получают взаимодействием



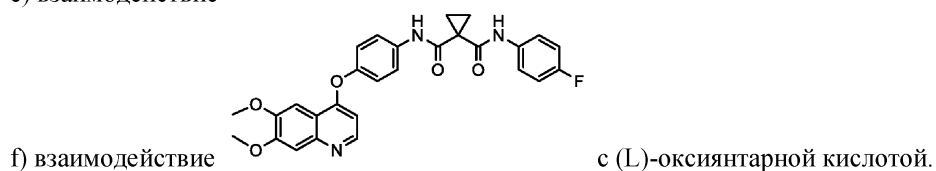
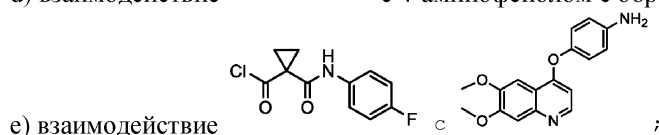
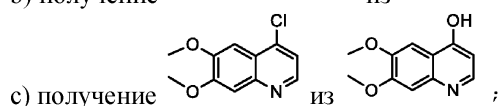
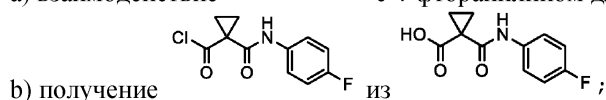
В другом варианте осуществления изобретения указанный способ дополнительно включает стадию



Аспект (IV) этого раскрытия изобретения относится к способу получения (L)-малата N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида

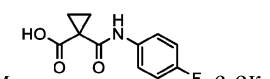


включающему стадии:



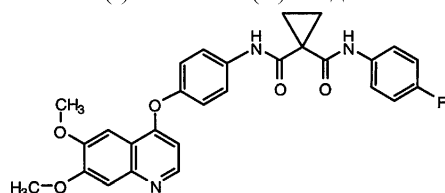
Согласно указанному способу

получают взаимодействием



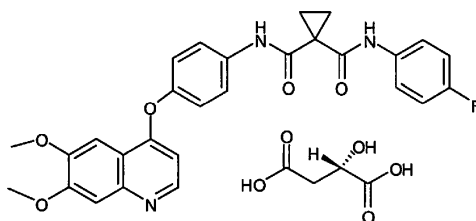
салилхлоридом.

В вариантах осуществления аспекта (I) и аспекта (II) соединение является следующим соединением:



или его фармацевтической солью.

В других вариантах осуществления аспекта (III) и аспекта (IV) соединение является следующим соединением:



Соединение формулы (I) и все из описанных в данном описании вариантов соединения формулы (I) включают в себя как указанные соединения, так и индивидуальные изомеры и смеси изомеров. В каждом случае, соединение формулы (I) включает в себя фармацевтически приемлемые соли, гидраты и/или сольваты указанных соединений и любые индивидуальные изомеры или смесь их изомеров.

Общий синтез

Соединения этого изобретения могут быть получены синтетическими процедурами, описанными ниже. Исходные материалы и промежуточные продукты реакции могут быть выделены и очищены, если желательно, с использованием общепринятых способов, включающих в себя, но не ограничивающихся ими, фильтрование, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Такие материалы могут быть охарактеризованы с использованием общепринятых средств, включающих в себя физические константы и спектральные данные.

Это описание дополнительно иллюстрируется следующими примерами, которые не должны рассматриваться как ограничивающие это описание в идее или объеме в отношении специфических процедур, описанных в них.

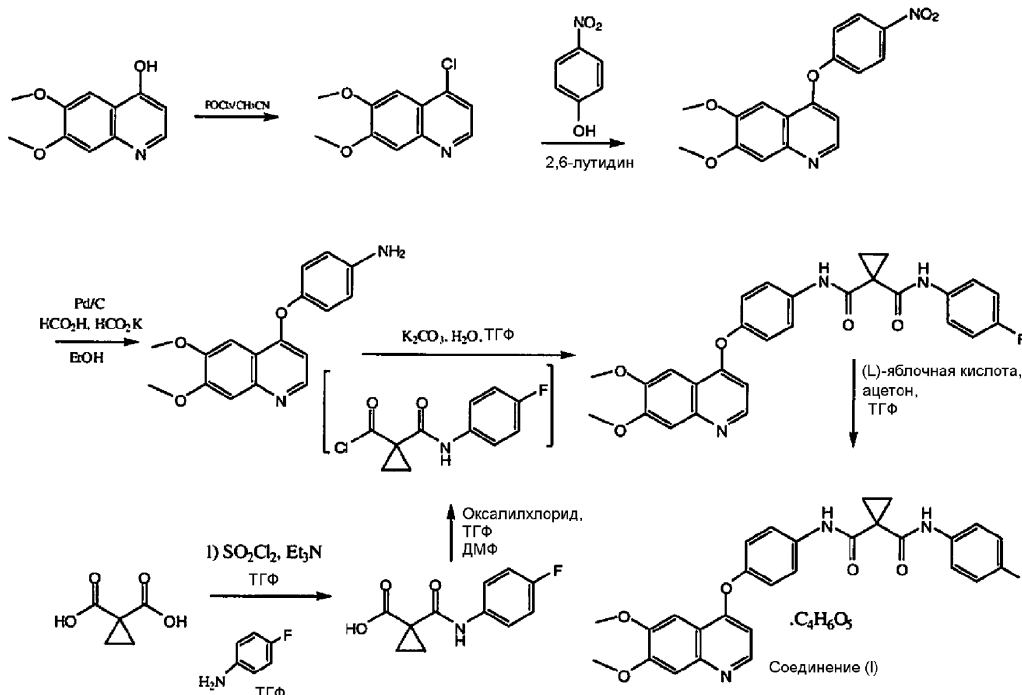
Примеры

Пример 1А.

Получение N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси} фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоамида и его (L)-малатной соли.

Синтетический способ, который был использован для получения N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси} фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоамида и его (L)-малатной соли, изображен на схеме 1.

Схема 1



Приведенный выше процесс описан более подробно ниже.

Получение 4-хлор-6,7-диметоксихинолина.

Реактор загружали последовательно 6,7-диметоксихинолин-4-олом (10,0 кг) и ацетонитрилом (64,0 л). Полученную смесь нагревали до приблизительно 65°C и добавляли оксихлорид фосфора (POCl₃ 50,0 кг). После добавления POCl₃ температуру этой реакционной смеси повышали до приблизительно 80°C. Реакцию считали завершенной (приблизительно 9,0 ч), когда оставалось <2% исходного материала (согласно анализу высокоэффективной жидкостной хроматографией [HPLC] в процессе).

Эту реакционную смесь охлаждали до приблизительно 10°C и затем гасили с использованием охлажденного раствора дихлорметана (ДХМ, 238,0 кг), 30% NH₄OH (135,0 кг) и льда (440,0 кг).

Полученную смесь нагревали до приблизительно 14°C и фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой (40,0 кг) и концентрировали вакуумной перегонкой с удалением растворителя (приблизительно 190,0 кг). В этой загрузке добавляли метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ, 50,0 кг) и смесь охлаждали до приблизительно 10°C, с кристаллизацией продукта в этот период времени. Твердые вещества извлекали центрифугированием, промывали н-гептаном (20,0 кг) и сушили при приблизительно 40°C с получением указанного в заголовке соединения (8,0 кг).

Получение 6,7-диметил-4-(4-нитрофенокси)хинолина.

Реактор последовательно загружали 4-хлор-6,7-диметоксихинолином (8,0 кг), 4-нитрофенолом (7,0 кг), 4-диметиламинопиридином (0,9 кг) и 2,6-лутидином (40,0 кг). Содержимое реактора нагревали до приблизительно 147°C. Когда реакция заканчивалась (<5% остающегося исходного материала, как определено посредством ВЖХ-анализа в процессе, приблизительно 20 ч), содержимому реактора давали остыть до приблизительно 25°C. Добавляли метанол (26,0 кг) с последующим добавлением карбоната калия (3,0 кг), растворенного в воде (50,0 кг). Содержимое реактора перемешивали в течение приблизительно 2 ч. Полученный твердый осадок отфильтровывали, промывали водой (67,0 кг) и сушили при 25°C в течение приблизительно 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (4,0 кг).

Получение 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина.

Раствор, содержащий формиат калия (5,0 кг), муравьиную кислоту (3,0 кг) и воду (16,0 кг) добавляли к смеси 6,7-диметокси-4-(4-нитрофенокси)хинолина (4,0 кг), 10% палладия на угле (на 50% увлажненный водой, 0,4 кг) в тетрагидрофуране (40,0 кг), которая была нагрета до приблизительно 60°C. Добавление проводили таким образом, что температура реакционной смеси оставалась приблизительно 60°C. Когда реакцию считали законченной, как определено с использованием ВЖХ-анализа в процессе (<2% остающегося исходного материала, обычно 15 ч), содержимое реактора фильтровали. Фильтрат концентрировали вакуумной перегонкой при приблизительно 35°C до половины его исходного объема, что приводило к осаждению этого продукта. Продукт извлекали фильтрованием, промывали водой (12,0 кг) и сушили в вакууме при приблизительно 50°C с получением указанного в заголовке соединения (3,0 кг).

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты.

Триэтиламин (8,0 кг) добавляли к охлажденному (приблизительно 4°C) раствору коммерчески доступной циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (2 л, 10,0 кг) в ТГФ (63,0 кг) при такой скорости, что температура загрузки не превышала 10°C. Раствор перемешивали в течение приблизительно 30 мин и затем добавляли тионилхлорид (9,0 кг), с поддержанием температуры загрузки ниже 10°C. Когда добавление заканчивалось, добавляли раствор 4-фторанилина (9,0 кг) в ТГФ (25,0 кг) при такой скорости, что температура этой загрузки не превышала 10°C. Смесь перемешивали в течение приблизительно 4 ч и затем разбавляли изопропилацетатом (87,0 кг). Этот раствор промывали последовательно водным гидроксидом натрия (2,0 кг, растворенных в 50,0 л воды), водой (40,0 л) и водным хлоридом натрия (10,0 кг, растворенных в 40,0 л воды). Органический слой концентрировали вакуумной перегонкой с последующим добавлением гептана, что приводило к осаждению твердого вещества. Это твердое вещество извлекали центрифугированием и затем сушили при приблизительно 35°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (10,0 кг).

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида.

Оксалилхлорид (1,0 кг) добавляли к раствору 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты (2,0 кг) в смеси ТГФ (11 кг) и N,N-диметилформамида (ДМФ; 0,02 кг) при такой скорости, что температура загрузки не превышала 30°C. Этот раствор использовали в следующей стадии без дополнительной обработки.

Получение N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида.

Раствор из предыдущей стадии, содержащий 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорид, добавляли к смеси 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (3,0 кг) и карбоната калия (4,0 кг) в ТГФ (27,0 кг) и воде (13,0 кг) при такой скорости, что температура загрузки не превышала 30°C. Когда реакция заканчивалась (обычно за 10 мин), добавляли воду (74,0 кг). Смесь перемешивали при 15-30°C в течение приблизительно 10 ч, что приводило к осаждению этого продукта. Продукт извлекали фильтрованием, промывали предварительно приготовленным раствором ТГФ (11,0 кг) и водой (24,0 кг) и сушили при приблизительно 65°C в вакууме в течение приблизительно 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (свободного основания, 5,0 кг).

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,2 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 7,8 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,5 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 6,4 (с, 1H), 4,0 (д, 6H), 1,5 (с, 4H),

ЖХ/МС: M+N=502.

Получение (L)-малатной соли N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида.

Раствор L-яблочной кислоты (2,0 кг) в воде (2,0 кг) добавляли к раствору свободного основания [4-

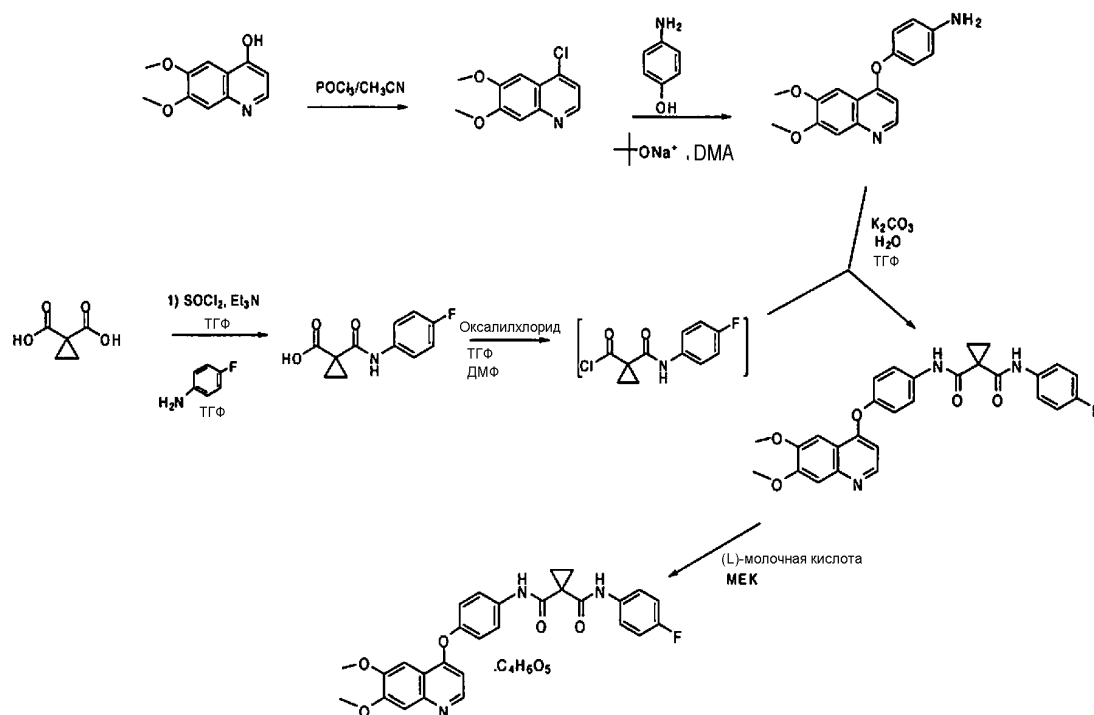
(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (1-5, 5,0 кг) в этаноле, поддерживая температуру загрузки при приблизительно 25°C. Затем добавляли уголь (0,5 кг) и тиол-диоксид кремния (0,1 кг) и полученную смесь нагревали до температуры приблизительно 78°C и в этот момент добавляли воду (6,0 кг). Затем реакционную смесь фильтровали с последующим добавлением изопропанола (38,0 кг) и давали ей остыть до приблизительно 25°C. Продукт извлекали фильтрованием, промывали изопропанолом (20,0 кг) и сушили при приблизительно 65°C с получением указанного в заголовке соединения (5,0 кг).

Пример 1В.

Получение N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида и его (L)-малатной соли.

Другой синтетический способ, который использовали для получения N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксамида и его (L)-малатной соли, изображен на схеме 2.

Схема 2



Получение 4-хлор-6,7-диметоксихинолина.

Реактор загружали последовательно 6,7-диметоксихинолин-4-олом (47,0 кг) и ацетонитрилом (318,8 кг). Полученную смесь нагревали до приблизительно 60°C и добавляли оксихлорид фосфора (POCl_3 , 130,6 кг). После добавления POCl_3 температуру этой реакционной смеси повышали до приблизительно 77°C. Реакцию считали завершённой (приблизительно 13 ч), когда оставалось <3% исходного материала (согласно анализу высокоэффективной жидкостной хроматографией [HPLC] в процессе). Эту реакционную смесь охлаждали до приблизительно 2-7°C и затем гасили с использованием охлажденного раствора дихлорметана (ДХМ, 482,8 кг), 26% NH_4OH (251,3 кг) и воды (900 л). Полученную смесь нагревали до приблизительно 20-25°C, и фазы разделяли. Органическую фазу фильтровали через слой AW hyflo supercel NF (целит; 5,4 кг) и этот фильтрующий слой промывали ДХМ (118,9 кг). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (282,9 кг) и смешивали с водой (120 л). Эти фазы разделяли и органическую фазу концентрировали вакуумной перегонкой с удалением растворителя (приблизительно 95 л оставшегося объема). ДХМ (686,5 кг) загружали в реактор, содержащий органическую фазу, и концентрировали вакуумной перегонкой с удалением растворителя (приблизительно 90 л оставшегося объема). Затем загружали метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ, 226,0 кг) и температуру этой смеси корректировали с -20 до -25°C и поддерживали в течение 2,5 ч, что приводило к твердому осадку, который затем отфильтровывали и промывали н-гептаном (92,0 кг), и сушили на фильтре при приблизительно 25°C в атмосфере азота с получением указанного в заголовке соединения (35,6 кг).

Получение 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина.

4-Аминофенол (24,4 кг), растворенный в N,N-диметилацетамиде (DMA, 184,3 кг), загружали в реактор, содержащий 4-хлор-6,7-диметоксихинолин (35,3 кг), натрий-трет-бутоксид (21,4 кг) и DMA (167,2 кг) при 20-25°C. Затем эту смесь нагревали до 100-105°C в течение приблизительно 13 ч. После завершения реакции, определяемого с использованием ВЖХ-анализа в процессе (<2% оставшегося исходного материала), содержимое реактора охлаждали при 15-20°C и загружали воду (предварительно охлажден-

ную, 2-7°C, 587 л) при скорости, достаточной для поддержания температуры 15-30°C. Полученный осадок твердого вещества отфильтровывали, промывали смесью воды (47 л) и ДМА (89,1 кг) и, наконец, водой (214 л). Затем этот фильтровальный осадок сушили при приблизительно 25°C на фильтре с получением неочищенного 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (59,4 кг сырой массы, 41,6 кг сухой массы, рассчитанной на LOD). Неочищенный 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламин нагревали в колбе с обратным холодильником (приблизительно 75°C) в смеси с тетрагидрофураном (ТГФ, 211,4 кг) и ДМА (108,8 кг) в течение приблизительно 1 ч и затем охлаждали до 0-5°C и подвергали старению в течение приблизительно 1 ч, после чего твердое вещество фильтровали, промывали ТГФ (147,6 кг) и сушили на фильтре в вакууме при приблизительно 25°C с получением 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (34,0 кг).

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты.

Триэтиламин (19,5 кг) добавляли к охлажденному (приблизительно 5°C) раствору циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (24,7 кг) в ТГФ (89,6 кг) при такой скорости, что температура загрузки не превышала 5°C. Раствор перемешивали в течение приблизительно 1,3 ч и затем добавляли тионилхлорид (23,1 кг), поддерживая температуру загрузки ниже 10°C. После завершения добавления этот раствор перемешивали в течение приблизительно 4 ч, поддерживая температуру ниже 10°C. Затем добавляли раствор 4-фторанилина (18,0 кг) в ТГФ (33,1 кг) при такой скорости, что температура загрузки не превышала 10°C. Эту смесь перемешивали в течение приблизительно 10 ч, после чего эту реакцию считали завершенной. Затем эту реакционную смесь разбавляли изопропилацетатом (218,1 кг). Этот раствор промывали последовательно водным гидроксидом натрия (10,4 кг, 50% растворенным в 119 л воды), дополнительно разбавляли водой (415 л), затем водой (100 л) и, наконец, водным раствором хлорида натрия (20,0 кг, растворенным в 100 л воды). Органический раствор концентрировали вакуумной перегонкой (оставшийся объем 100 л) ниже 40°C с последующим добавлением н-гептана (171,4 кг), что приводило к осаждению твердого вещества. Это твердое вещество извлекали фильтрованием и промывали н-гептаном (102,4 кг) с получением сырой неочищенной 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбоновой кислоты (29,0 кг). Неочищенную, 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропановую кислоту растворяли в метаноле (139,7 кг) при приблизительно 25°C с последующим добавлением воды (320 л), что приводило к суспензии, которую извлекали фильтрованием, промывали последовательно водой (20 л) и н-гептаном (103,1 кг) и затем сушили на фильтре при приблизительно 25°C в атмосфере азота с получением указанного в заголовке соединения (25,4 кг).

Получение 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорида.

Оксалилхлорид (12,6 кг) добавляли к раствору 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропановой кислоты (22,8 кг) в смеси ТГФ (96,1 кг) и N,N-диметилформамида (ДМФ; 0,23 кг) при такой скорости, что температура загрузки не превышала 25°C. Этот раствор использовали в следующей стадии без дополнительной обработки.

Получение [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты.

Раствор из предыдущей стадии, содержащий 1-(4-фторфенилкарбамоил)циклопропанкарбонилхлорид, добавляли к смеси соединения 4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фениламина (23,5 кг) и карбоната калия (31,9 кг) в ТГФ (245,7 кг) и воде (116 л) при такой скорости, что температура загрузки не превышала 30°C. После завершения этой реакции (приблизительно за 20 мин) добавляли воду (653 л). Эту смесь перемешивали при 20-25°C в течение приблизительно 10 ч, что приводило к осаждению этого продукта. Этот продукт извлекали фильтрованием, промывали предварительно приготовленным раствором ТГФ (68,6 кг) и водой (256 л) и сушили сначала на фильтре в атмосфере азота при приблизительно 25°C и затем при приблизительно 45°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (41,0 кг, 38,1 кг, как рассчитано на основе LOD).

Получение (L)-малатной соли [4-(6,7-диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амида циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты.

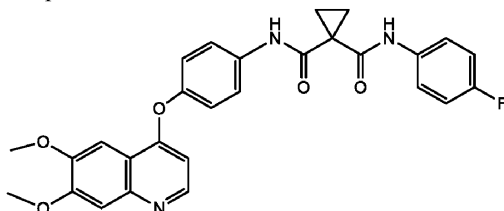
[4-(6,7-Диметоксихинолин-4-илокси)фенил]амид-(4-фторфенил)амид циклопропан-1,1-дикарбоновой кислоты (1-5; 13,3 кг), L-яблочную кислоту (4,96 кг), метилэтилкетон (МЭК; 188,6 кг) и воду (37,3 кг) загружали в реактор и эту смесь нагревали с обратным холодильником (приблизительно 74°C) в течение приблизительно 2 ч. Температуру реактора уменьшали до 50-55°C и содержимое реактора фильтровали. Эти последовательные стадии, описанные выше, повторяли еще два раза, начиная со сходных количеств (1-5, 13,3 кг), L-яблочной кислоты (4,96 кг), МЭК (198,6 кг) и воды (37,2 кг). Объединенный фильтрат сушили азеотропно при атмосферном давлении с использованием МЭК (1133,2 кг) (приблизительный оставшийся объем 711 л; KF<0,5% м/м) при приблизительно 74°C. Температуру содержимого реактора уменьшали до 20-25°C и поддерживали в течение приблизительно 4 ч, что приводило к твердому осадку, который отфильтровывали, промывали МЭК (448 кг) и сушили в вакууме при 50°. Предыдущее раскрытие изобретения было описано подробно посредством иллюстрации и примеров для целей ясности и понимания. Настоящее изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты и способы осуществления. Однако должно быть понятно, что могут быть произведены многочисленные вариации и модификации без отклонения от идеи и объема данного изобретения.

бретения. Квалифицированному в данной области специалисту будет очевидно, что изменения и модификации могут быть применены на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Таким образом, должно быть понятно, что представленное выше описание предназначено для иллюстрации и не является ограничивающим.

Таким образом, объем настоящего изобретения не должен определяться ссылкой на представленное выше описание, а должен вместо этого определяться ссылкой на следующую прилагаемую формулу изобретения, вместе с полным объемом эквивалентов, на которые эта формула изобретения дает право.

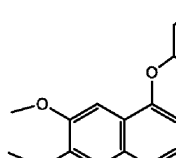
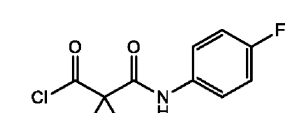
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида

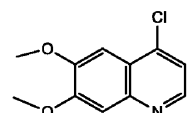
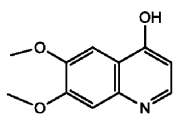


включающий стадии:

(a) взаимодействие  с 4-аминофенолом с образованием  ; и

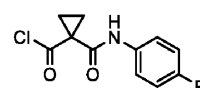
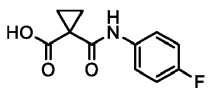
(b) взаимодействие  с  .

2. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию получения



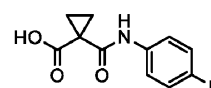
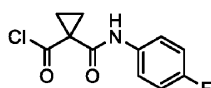
из

3. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию получения



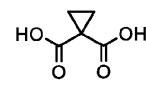
из

4. Способ по п.3, в котором получают взаимодействием



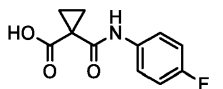
с ок-

5. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию взаимодействия

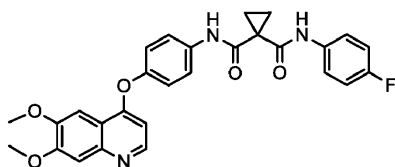


с 4-

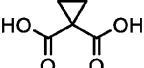
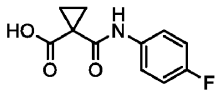
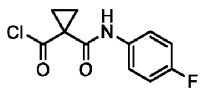
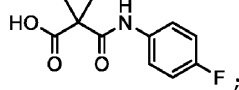
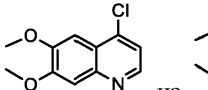
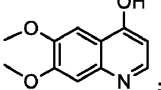
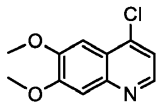
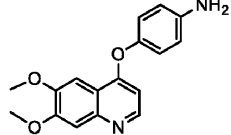
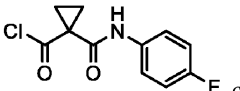
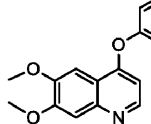
фторанилином для получения

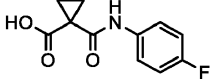


6. Способ получения N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида

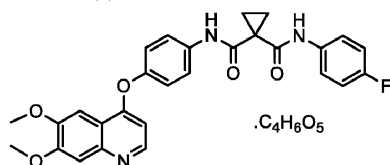


включающий стадии:

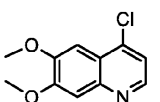
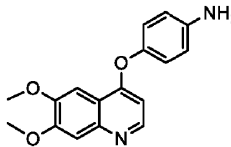
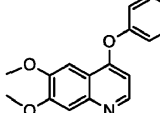
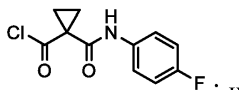
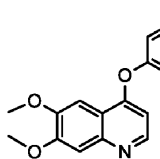
- a) взаимодействие  с 4-фторанилином для получения  ;
- b) получение  из  ;
- c) получение  из  ;
- d) взаимодействие  с 4-аминофенолом с образованием  ; и
- e) взаимодействие  с  .

7. Способ получения по п.6, в котором  получают взаимодействием с оксалилхлоридом.

8. Способ получения (L)-малата N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси} фенил)-N'-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида

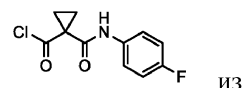
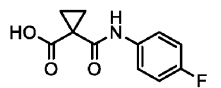


включающий стадии:

- a) взаимодействие  с 4-аминофенолом с образованием  ;
- b) взаимодействие  с  ; и
- c) взаимодействие  с (L)-оксиянтарной кислотой.

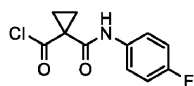
9. Способ по п.8, дополнительно включающий стадию получения  из .

10. Способ по п.8, дополнительно включающий стадию получения

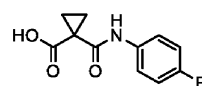


из

11. Способ по п.10, в котором

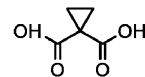


получают взаимодействием



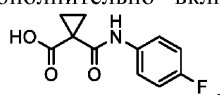
с ок-

12. Способ по п.8, дополнительно включающий стадию взаимодействия

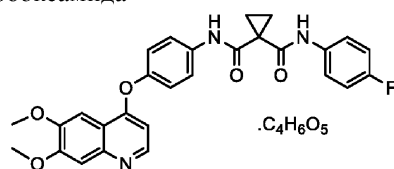


с 4-

фторанилином для получения



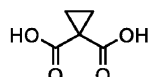
13. Способ получения (L)-малата N-(4-{[6,7-бис-(метилокси)хинолин-4-ил]окси}фенил)-N-(4-фторфенил)циклопропан-1,1-дикарбоксиамида



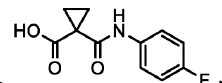
.C₄H₆O₅

включающий стадии:

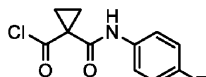
а) взаимодействие



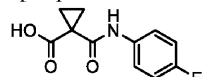
с 4-фторанилином для получения



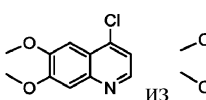
б) получение



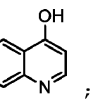
из



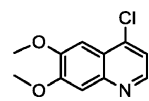
в) получение



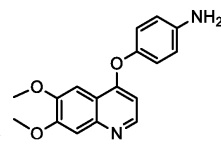
из



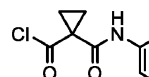
д) взаимодействие



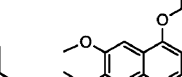
с 4-аминофенолом с образованием



е) взаимодействие

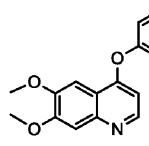


с

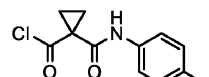


;

ф) взаимодействие

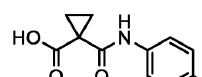


с (L)-оксиянтарной кислотой.



14. Способ по п.13, в котором

получают взаимодействием



с



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2